

Seguimiento de pacientes con Mieloma Múltiple. Cambios en su perfil proteico.

Crispiani; Isabel Amalia
Bioquímica
Laboratorio de Análisis Clínicos, Sector Proteínas. Centro
Oncológico de Excelencia de Gonnet. Fundación Mainetti.
La Plata. Provincia de Buenos Aires.
Premio "Colegio de Bioquímicos de la provincia de Buenos
Aires" en el marco del 67° Congreso Argentino de
Bioquímica.
perezcrispiani@ciudad.com.ar

In spite of being yet an incurable disease, at this moment there are new promising drugs that together with bone marrow transplant, radiotherapy and conventional chemotherapy allow longer remissions and survival. This determines that after the diagnosis of MM is established, the patient should be evaluated periodically to determinate the effectiveness of the treatment. In this study 115 patients with diagnosis of Multiple Myeloma were evaluated between years 1995-2006. A work outline is propose to achieve an objective evaluation of treatment response in patient with measurable disease determining the presence and quantification of the monoclonal component through periodic control tests.

Resumen

El Mieloma Múltiple (MM) es una neoplasia de células plasmáticas caracterizada por la presencia de un componente monoclonal en sangre u orina o en ambos en el 98 % de los casos, junto con infiltración de la médula ósea por células plasmáticas, lesiones líticas en hueso, falla renal, anemia e hipercalcemia.

A pesar de ser todavía una enfermedad incurable, se dispone actualmente de nuevos fármacos que, conjuntamente con el trasplante de médula ósea, la radioterapia y la quimioterapia convencional permiten remisiones más prolongadas y mayor sobrevida. Esto determina que, luego de establecido el diagnóstico de MM, se debe evaluar periódicamente al paciente para establecer la eficacia del tratamiento. En el presente estudio se evaluaron 115 pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple entre los años 1995-2006. Se propone un esquema de trabajo que permite objetivar la respuesta al tratamiento en pacientes con enfermedad mensurable a través de la presencia y cuantificación del CM en controles periódicos.

Palabras clave: mieloma múltiple-componente monoclonal-tratamiento

Summary

The Multiple Myeloma is a plasma-cell neoplasm characterized by the presence of a monoclonal component in blood or urine or in both in 98% of the cases, together with infiltration of the bone marrow with plasmatic cells, skeletal destruction, renal failure, anemia and hypercalcemia.

Keywords .multiple myeloma - monoclonal component -treatment

Introducción

El Mieloma Múltiple (MM) es una neoplasia de células plasmáticas caracterizada por la presencia de un componente monoclonal (CM) en sangre u orina, o en ambos en el 98 % de los casos, junto con infiltración de la médula ósea por células plasmáticas, lesiones líticas en hueso, falla renal, anemia e hipercalcemia.¹

A pesar de ser todavía una enfermedad incurable, se dispone actualmente de nuevos fármacos, tales como Talidomida y Bortezomib, que conjuntamente con el trasplante de medula ósea (Txmo), la radioterapia y la quimioterapia convencional permiten remisiones más prolongadas y mayor sobrevida. La meta del tratamiento existente consiste en demorar el avance de la enfermedad y reducir los síntomas.²

Esto determina que, luego de establecido el diagnóstico de la enfermedad se deba evaluar periódicamente al paciente para establecer la eficacia del tratamiento. Se hace imprescindible entonces disponer de criterios reproducibles para evaluar la respuesta terapéutica en MM.

Objetivo

En base a las recomendaciones de expertos y a la propia experiencia en el diagnóstico y seguimiento de pacientes



con gammopatías monoclonales se propone una estrategia simple para monitorear la evolución de pacientes con MM a través de su perfil proteico. 3,4,5

Materiales y Métodos

Materiales

Entre los años 1995-2006 se controló periódicamente a 115 pacientes con diagnóstico de MM procedentes en su mayoría del Instituto de Trasplante de Médula Ósea que funciona en la Institución.

Se efectuaron electroforesis de proteínas séricas (EPS) y urinarias (EPU), Inmunofijación (IF) sérica e Inmunofijación urinaria (proteinuria de Bence-Jones o presencia de cadenas livianas libres monoclonales en orina) en geles de agarosa Sebia en equipo Hydrasis automatizado.

La sensibilidad de los geles es de aproximadamente 40 mg/dL para EPS, 20 mg/dL para I.F. y 50 mg/L para proteína de Bence-Jones (PBJ) en orina sin concentrar.

Los dosajes de IgG, IgA e IgM se realizaron por Inmunoturbidimetría en Technicon RA 1000 o por Inmuno difusión radial (I.D.R.)

Las determinaciones urinarias se efectuaron sobre orina de 24 hs.6,7 Las muestras de orina se concentraron por diálisis (membranas de celulosa Sigma contra polivinilpirrolidona). Las proteinurias se dosaron por método turbidimétrico con ácido tricloroacético en Technicon RA 1000. (Figura 1 y 2) (Figura 3 y 4)

Figura 1:



Figura 2:

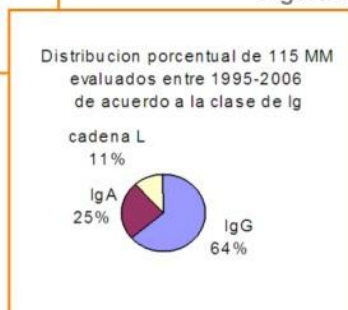


Figura 3: Electroforesis de proteínas séricas en agarosa mostrando CM de diferente movilidad y concentración. Línea 8-paciente 1. Línea 19-paciente 2.

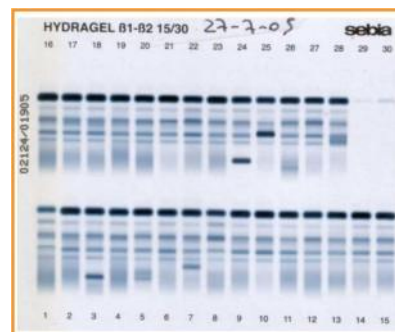
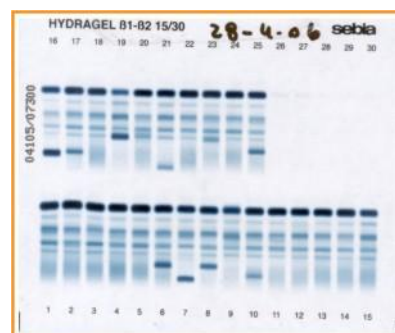


Figura 4: Electroforesis de proteína séricas en agarosa mostrando CM de diferente movilidad y concentración. Línea 24-paciente 3.



Resultados

El cambio en la concentración del CM es el principal indicador utilizado para evaluar la respuesta al tratamiento en pacientes con enfermedad mensurable, definida por la presencia del CM sérico ($> 1 \text{ gr/dL}$) o CM urinario ($> 200 \text{ mg/24 hs}$)^{8,9}. Quedan excluidos de este esquema de trabajo los Mielomas no secretores que deberán ser evaluados a través del dosaje de cadenas livianas libres en suero (metodología de muy reciente aplicación).

El CM sérico es cuantificado por densitometría en EPS. Cuando esto no es posible por migración del CM en dentro de la zona α_2 , β_1 o β_2) se recurre al dosaje de inmunoglobulinas por Inmunoturbidimetría o IDR, indicando el método en el informe para no intercambiar datos obtenidos con distinta metodología. Los resultados obtenidos por ambas metodologías no coinciden numéricamente, pero sí mantienen una correlación a lo largo del tiempo, mientras se mantenga constante el nivel de inmunoglobulinas policlonales.

El CM urinario es estimado usando EPU en las orinas positivas para PBJ.

El seguimiento de pacientes con enfermedad estable o respuesta parcial, o sea donde se mantiene la presencia del CM sérico y/o urinario a lo largo del tiempo, se realiza mediante controles periódicos (mensuales, trimestrales o semestrales) a través del dosaje del CM en EPS y EPU.

En pacientes con enfermedad mensurable sólo en suero el seguimiento se hace sólo con EPS, en pacientes con enfermedad mensurable sólo en orina, el seguimiento se hace sólo con EPU y en pacientes con enfermedad mensurable en suero y orina se realizan ambas determinaciones.

La IF sérica se hace imprescindible en tres circunstancias:

- al visualizar cambios en la movilidad del CM
- para confirmar tanto desaparición o ausencia del CM como su reaparición
- para interpretar el perfil oligoclonal en el período post-Txmo (que puede estar superpuesto a la reaparición del CM).¹⁰

De acuerdo a lo recomendado por el International Myeloma Working Group las principales categorías de respuesta al tratamiento incluyen:

Respuesta Parcial: ≥ 50 % de reducción del CM sérico y reducción de ≥ 90 % del CM urinario o < 200 mg/24hs.

Respuesta parcial muy buena: CM detectable por inmunofijación en suero u orina pero no por electroforesis o ≥ 90 % de reducción del CM sérico y < 100 mg/24hs de CM urinario.

Remisión completa: Inmunofijación negativa tanto en suero como en orina en dos determinaciones sucesivas con un intervalo de un mes. Pacientes con electroforesis de proteínas urinarias (EPU) negativa pre-tratamiento también requieren confirmar ausencia de proteína de Bence Jones (PBJ).

Recaída: se establece por la reaparición del CM en suero u orina ya sea por Inmunofijación o electroforesis.

Progresión de la enfermedad:

- incremento de ≥ 25 % del nivel basal del CM sérico y/o aumento absoluto de más de 0.5 gr/dL o
- incremento de ≥ 25 % del nivel basal del CM urinario y/o aumento absoluto de mas de 200 mg/24 hs.

Figura 5: Cuantificación del CM sérico por densitometría de los geles de agarosa en controles periódicos del paciente 1.

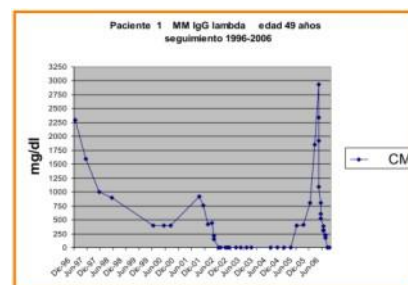


Tabla 1: Esquema de tratamiento terapéutico de paciente 1.

12/1996	VINCRISTINA ADRIAMICINA DEXAMETASONA
5/1997	TXMO
5/2000	TALIDOMIDA
9/2001	RADIOTERAPIA TALIDOMIDA DEXAMETASONA
9/2003	REMISION COMPLETA
3/2005	RECAIDA
4/2006	BORTEZOMIB REMISION PARCIAL MUY BUENA

Figura 6: Cuantificación del CM y de IgG sérica en controles periódicos del paciente 2.

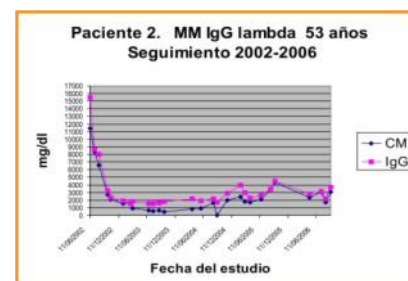


Figura 12: Inmunofijación sérica de paciente 2 en período post-txmo. Se observa oligoclonalidad y presencia de CM

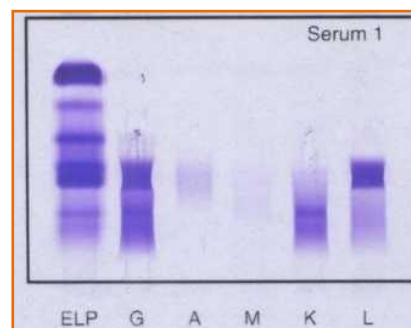




Figura 14: Proteinograma y densitometría del CM de paciente 2.

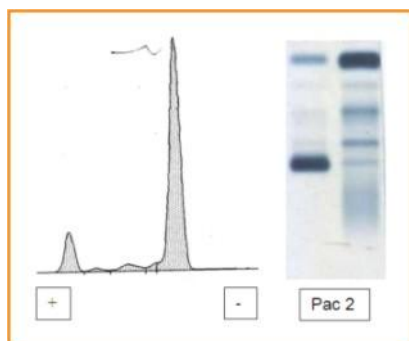


Figura 7: Cuantificación del CM y de IgG sérica en controles periódicos del paciente 3.

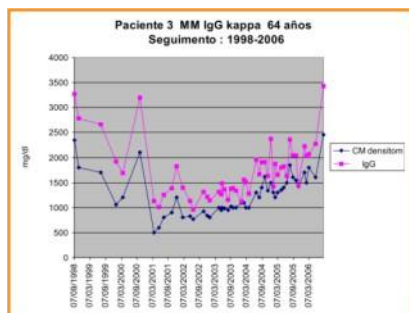


Figura 8: Inmunofijación sérica y urinaria de mieloma micromolecular. Paciente 4, mieloma a cadenas lambda, edad: 56 años. Seguimiento 1999 – 2006.

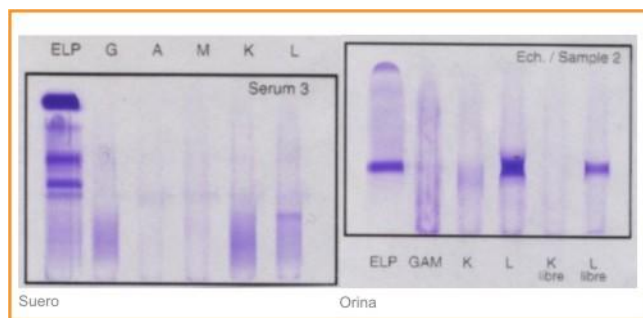


Figura 9: Cuantificación de PBJ de paciente 4 en EPU

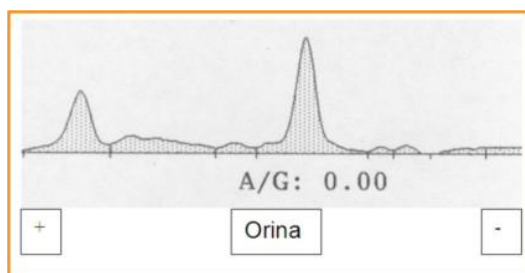


Figura 10: Remisión parcial con Talidomida de Paciente 5. Desaparece el CM en proteinograma pero persiste en inmunofijación. Paciente 5 MMa IgAKappa 61 años. Seguimiento 2000-2006

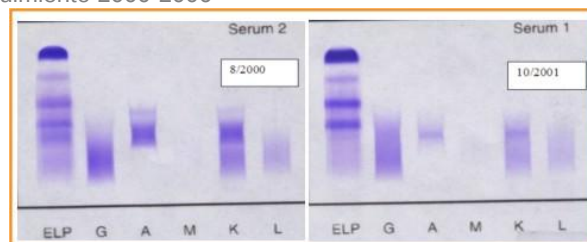


Figura 11: Presencia del CM sérico IgG Lambda tanto en proteinograma como en inmunodifusión. Paciente 1.

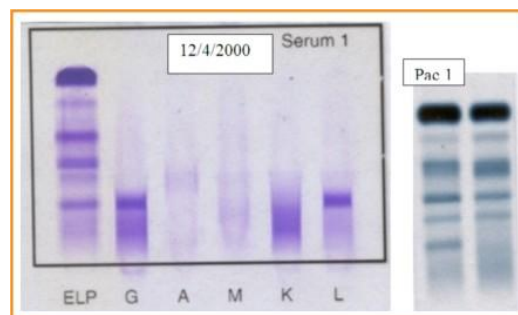


Figura 13: Inmunofijación sérica mostrando oligoclonalidad post-txmo.

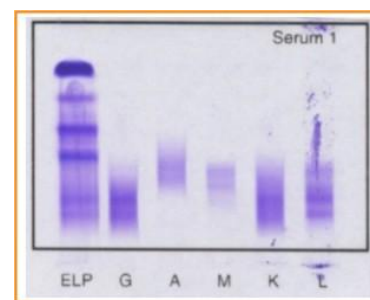
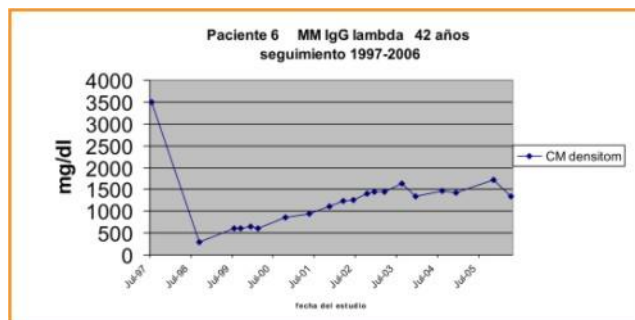


Figura 15: Cuantificación del CM sérico en geles de agarosa del paciente 6 en controles periódicos.



Conclusiones

Hasta hace pocos años el rol del laboratorio en el estudio de las Gammopatías monoclonales se focalizaba casi exclusivamente en el diagnóstico de la enfermedad y en la diferenciación de procesos benignos de malignos. Actualmente, se dispone de un amplio abanico de opciones terapéuticas que obligan a consensuar criterios objetivos de respuesta a tratamientos. El laboratorio se ve así obligado a disponer de metodologías altamente sensibles y reproducibles para lograr tanto un control evolutivo del paciente como una correcta comparación entre diferentes opciones terapéuticas.

Agradecimientos

A los Dres. Jorge Milone, Mario Tarela y Virginia Prates que aportaron inestimable información clínica de sus pacientes.

Bibliografía

- 1- Aguzzi F, Merlín G, Whicher J T, Chir B Serum Monoclonal Components en Serum Proteins in Clinical Medicine. Vol I.Laboratory Section. 11.03 Ritchie R ed 1st Ed 1996
- 2- Kyle R , Rajkumar V. Drug Therapy Multiple Myeloma. N Engl J Med 2004;351 : 1860-73
- 3- Kyle R The Monoclonal Gammopathies Clin Chem 1994; 40: 2154-2161
- 4- Attaelmannan M., Levinson S. Understanding and Identifying Monoclonal Gammopathies Clin Chem 2000; 46: 8(B) 1230-1238
- 5 -Kyle R Sequence of Testing for Monoclonal Gammopathies. Serum and Urine Assays. Arch Pathol Lab Med 1999 ; 123: 144-118
- 6- Pascali E, Pezzoli A. The Clinical Spectrum of Pure Bence Jones Proteinuria Cancer 1988 ;62 : 2408-2415
- 7- Brigden M, Neal E, McNeely M, Hoag G. The Optimum Urine Collections for thr Detection and Monitoring of Bence Jones Proteinuria . Am J Clin Pathol 1990; 93: 689-693
- 8- Annotation. Criteria for Evaluating Disease Response and Progression in Patients with Multiple Myeloma treated by High-dose Therapy an Haemopoietic Stem Cell Transplantation. British Journal Of Haematology 1998, 102 : 1115-1123
- 9- Durie B, Harousseau J, Miguel J, Blade J, Barlogie B.; Anderson K., Getz M., Dimopoulos M, Westin J, Sonneveld P, Ludwig H, Gahrton G, Beksac A, Crowley j; Belch A, Boccadaro M, Turesson I, Joshua D, Vesole D, Kyle R, Alexanian R, Tricot G, Attal M, Merlini G, Powles R, Richardson P, Shimizu K, Tosi P, Morgan G, Rajkumar S. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia 2006; 20, 1467-1473
- 10- Osatinsky R, Garmek L ¿Qué se denomina patente oligoclonal? Bioquímica y Patología Clínica, Revista ABA 1999; 63: 212-220

Fuente:
Revista Bioquímica y Patología Clínica
Vol 70 – N° 2 y 3 – 2006 – Pág. 82-87