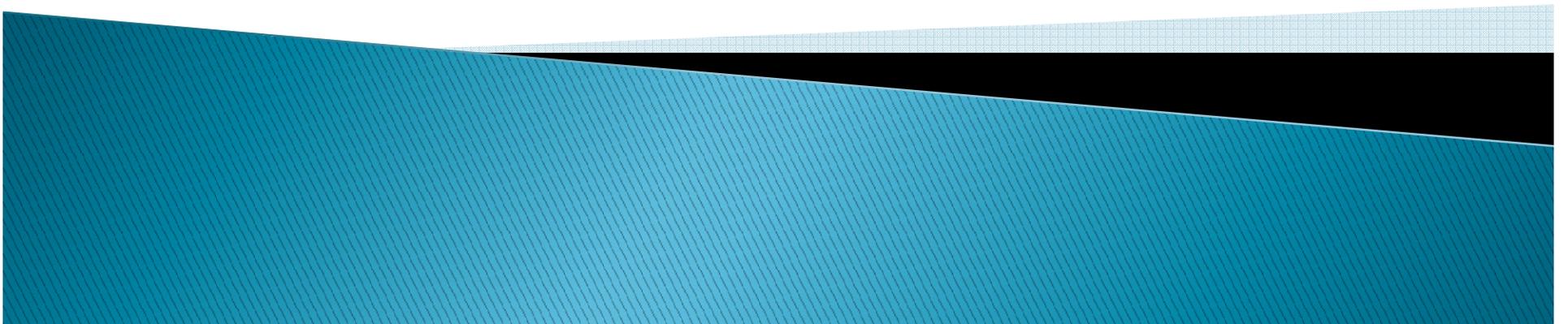


Gammopatías monoclonales

Dra. Vivianne Torres Godoy
Hematóloga
Universidad Austral de Chile
Hospital Base Valdivia

Concepto y Clasificación



¿Qué entidades se incluyen dentro de las gammapatías monoclonales?

- ▶ Se incluyen las proliferaciones clonales de las células B en los últimos estadios madurativos (linfoplasmocitos y células plasmáticas) que van desde las entidades “malignas”:
 - Mieloma Múltiple (MM)
 - Macroglobulinemia de Waldenström (MW)
 - Enfermedad de cadenas pesadas
- ▶ Hasta las consideradas benignas:
 - Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI)
- ▶ Todas tienen en común la presencia en suero y/u orina de una Ig monoclonal (componente monoclonal).
- ▶ También dentro de las gammapatías monoclonales se estudia la **amiloidosis primaria**.

Diagnostic criteria for multiple myeloma and related disorders

Multiple myeloma (all 3 criteria must be met)

Presence of a serum or urinary monoclonal protein

Presence of clonal plasma cells in the bone marrow or a plasmacytoma

Presence of end organ damage felt related to the plasma cell dyscrasia, such as:

- Increased calcium concentration
- Lytic bone lesions
- Anemia, or
- Renal failure

Smoldering (asymptomatic) multiple myeloma (SMM, both criteria must be met)

Serum monoclonal protein ≥ 3 g/dL and/or ≥ 10 percent to < 60 percent bone marrow clonal plasma cells

No end organ damage related to plasma cell dyscrasia (see list above)

Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS, all 3 criteria must be met)

Serum monoclonal protein < 3 g/dL

Bone marrow plasma cells < 10 percent

No end organ damage related to plasma cell dyscrasia or a related B cell lymphoproliferative disorder (see list above)

Adapted from: Br J Haematol 2003; 121:749 and Rajkumar SV, et al. Leukemia 2001; 15:1274 and Rajkumar SV, et al. N Engl J Med. 2011;365:474.

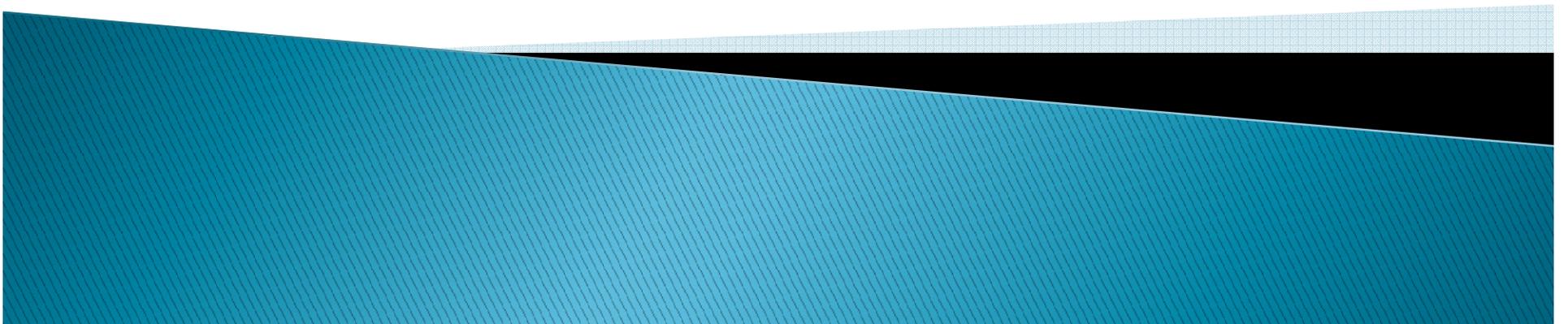
Proliferación clonal vs. Proliferación neoplásica

- ▶ No confundir.
- ▶ Las GMSI son un buen ejemplo de esta diferencia.
- ▶ Las GMSI son muy frecuentes ($> 1\%$ de la población > 60 años) y no requieren tratamiento, sólo vigilancia por si progresan a MM.

¿Cuál de las cadenas de las Inmunoglobulinas define la monoclonalidad: la pesada o la ligera?

- ▶ La cadena ligera, que puede ser kappa o lambda, pero nunca las dos en una misma célula.

Mieloma Múltiple



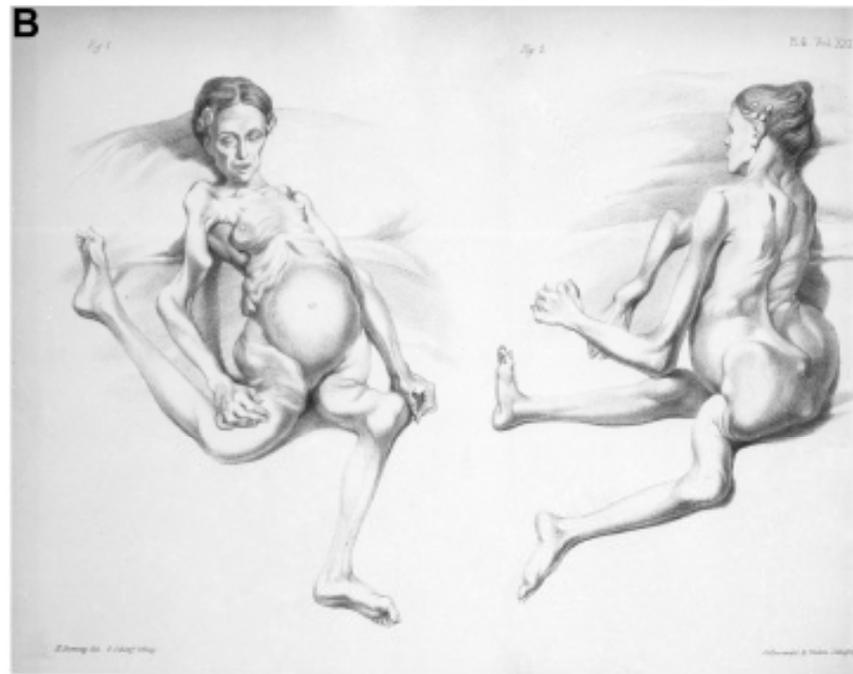


Figure 2. Sarah Newbury, the first reported patient with multiple myeloma. (A) Bone destruction in the sternum. (B) The patient with fractured femurs and right humerus. (C) Bone destruction involving the femur. Adapted from Solly⁷ with permission.

¿A qué edad aparece el mieloma múltiple y qué otro nombres recibe?

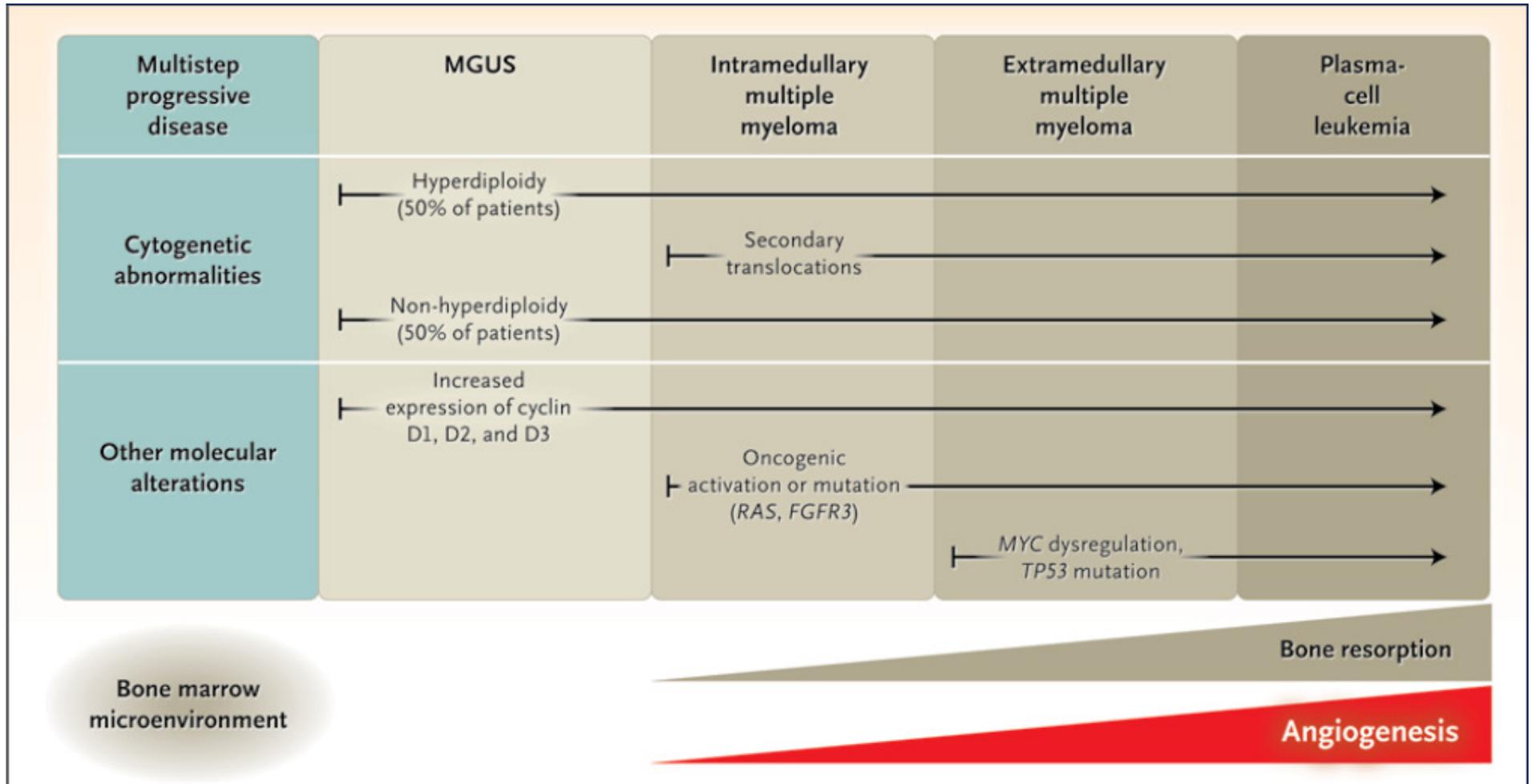
- ▶ Personas mayores de 50 años.
- ▶ La mediana está en torno a los 65 años.
- ▶ Solamente un 15% de los enfermos son < 50 años.
- ▶ Su incidencia anual se sitúa en torno a los 3 – 5 casos por 100.000 habitantes.

Patogenia del mieloma

- ▶ La célula plasmática sufre una serie de *eventos oncogénicos*
 1. Traslocaciones en los genes de Ig.
 2. Inestabilidades cariotípicas.
 3. Mutaciones somáticas.

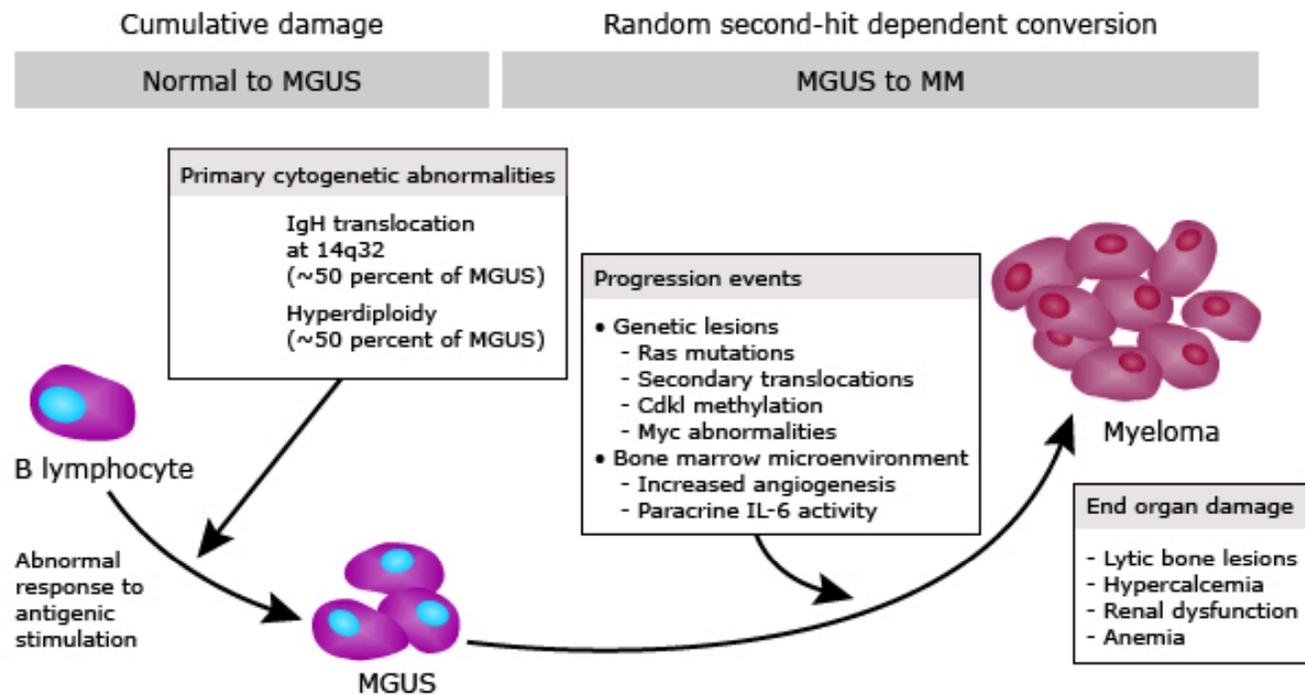
Que conducen a su transformación en célula tumoral.

- Además es clave la interacción entre las *células plasmáticas* y la *estroma medular* a la que se adhieren.
 - Esta adhesión favorece la producción paracrina de citocinas tales como IL-6, IL-1 y TNF, que ponen en marcha mecanismos de proliferación celular (especialmente a través de IL-6) y antiapoptosis.
- A su vez, la interacción entre célula plasmática y estroma favorece la producción de factores de *activación osteoclástica* que serán responsables de las lesiones óseas (osteolisis) que se producen en estos enfermos.



Patogenia del Mieloma

The pathogenesis of multiple myeloma

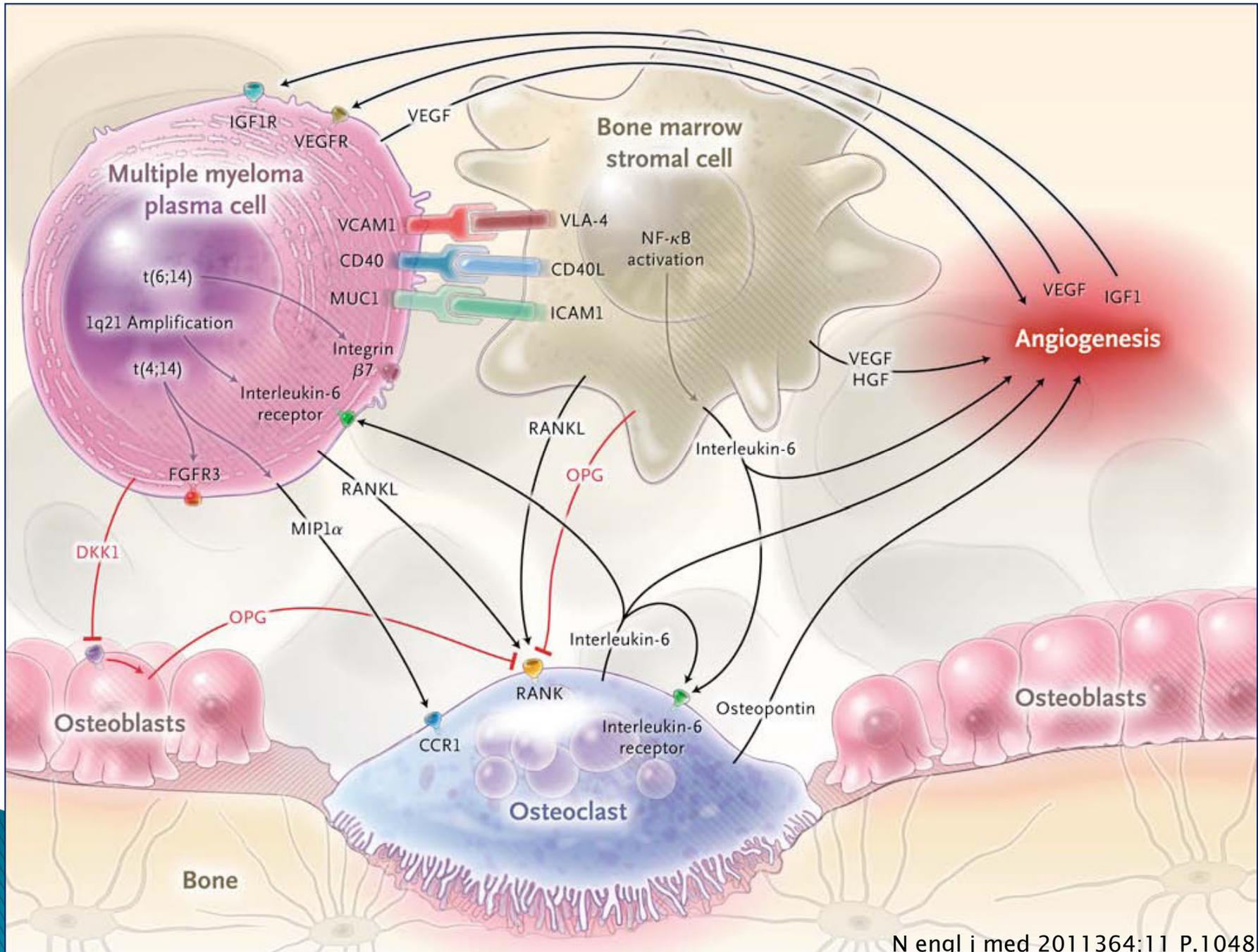


The pathogenesis of multiple myeloma (MM) is complex, but appears to follow a two-step model of progression. First, monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) develops as a result of genetic changes, some of which are thought to be the product of an abnormal response to antigenic stimulation. A second event, occurring at random rather than through cumulative damage, results in the accumulation of tumor cells and progression to MM. End organ damage is related to the infiltration of plasma cells into the bone or other organs or to kidney damage from excess light chains.

MGUS: monoclonal gammopathy of undetermined significance; MM: multiple myeloma.

Modified with permission from: Rajkumar SV. Prevention of progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. Clin Cancer Res 2009; 15:5606. Copyright © 2009 American Academy for Cancer Research.

Interacción entre células plasmáticas y médula ósea en Mieloma Múltiple



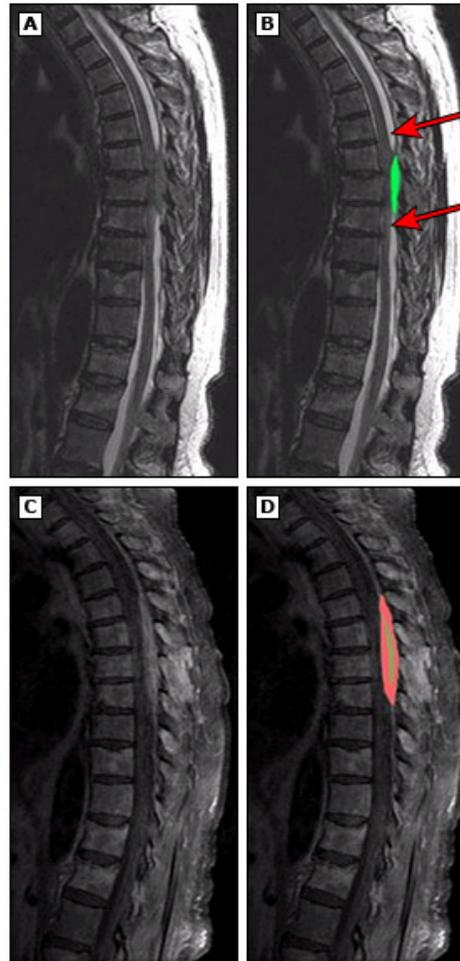
¿Cuáles son las alteraciones características del mieloma múltiple ?

- ▶ Infiltración de la médula ósea por células plasmáticas (generalmente $> 10\%$)
- ▶ Componente monoclonal en suero y/u orina (generalmente $> 3 \text{ g/dl}$ en suero y/o $> 1 \text{ g}$ en orina de 24 h)
- ▶ Sintomatología relacionada con la afectación por el mieloma:
 - HiperCalcemia
 - Insuficiencia Renal
 - Anemia
 - Lesiones óseas (Bone Lesions)

¿Cómo es la infiltración de la médula ósea y que clínica origina?

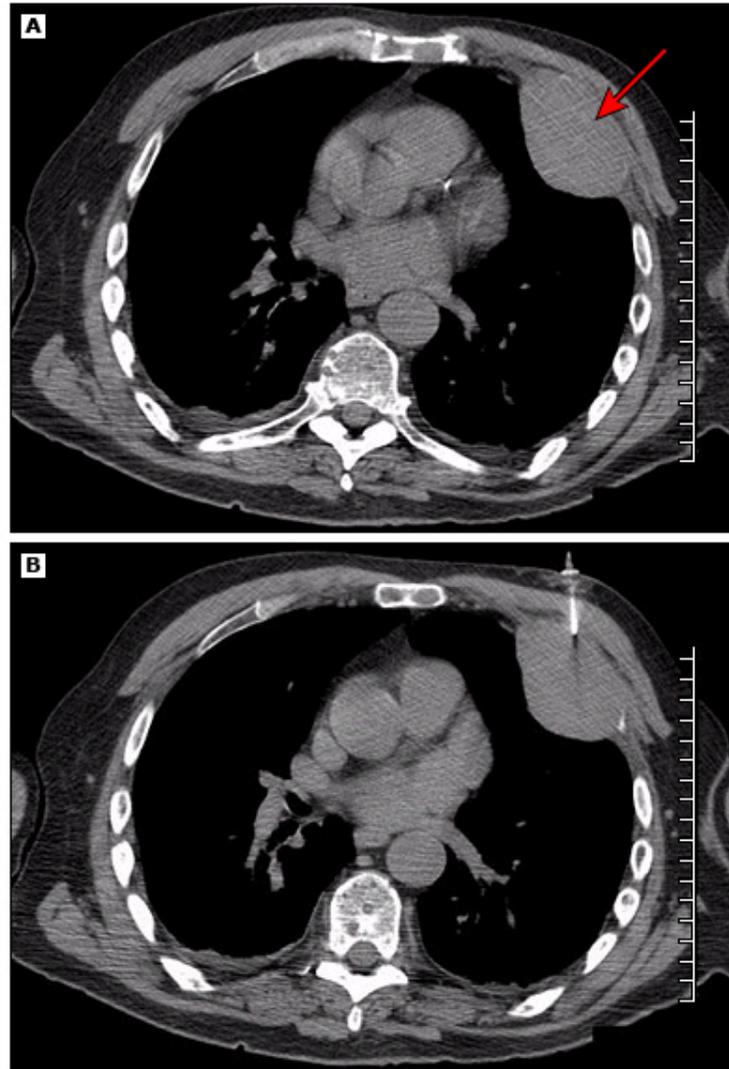
- ▶ La infiltración afecta a la mayoría de los huesos
 - habitualmente > 10% de células plasmáticas
 - desplazando a las otras series hematopoyéticas provocando anemia
 - 25% de pacientes tienen Hb < 9 g/dl
 - Y con menos frecuencia leucopenia y trombocitopenia
- ▶ A veces la infiltración está
 - localizada en un solo hueso: plasmocitoma óseo solitario
 - Y otras veces fuera de la médula ósea: plasmocitoma extramedular
- ▶ Estos plasmocitomas (tumores de células plasmáticas) pueden provocar *compresiones neurológicas*
- ▶ En menos del 20% de los casos se infiltran el hígado y el bazo (hepatoesplenomegalia)

Extradural plasmacytoma



This study is from a patient with known multiple myeloma. The MRI of the thoracic spine in the mid-sagittal plane reveals an extradural mass in the midthoracic spine. On the T2 weighted images (A and B) the spindle shaped mass is overlaid in green (B). The mass interrupts the posterior CSF column (red arrow). The gadolinium enhanced T1 weighted images (C and D) reveal a more prominent area of involvement due to the associated hyperemia in the region (salmon overlay in D).

Extramedullary plasmacytoma

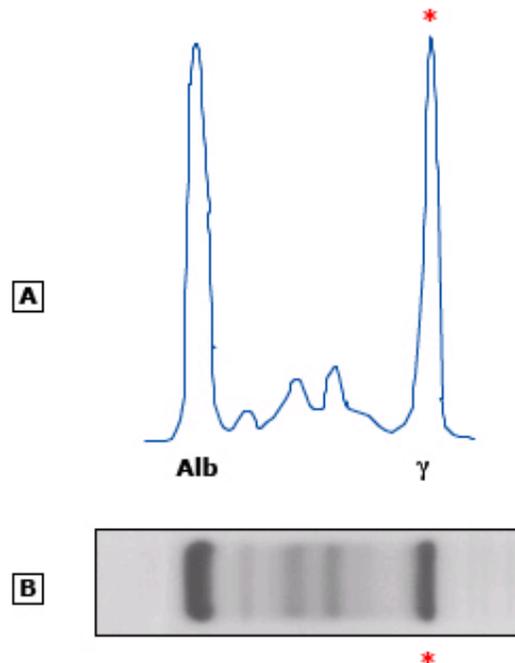


The CT scan through the mid-chest region of an 80-year-old male patient reveals a destructive soft tissue mass in an anterior left rib (red arrow). A core biopsy performed under CT guidance (B) confirmed a diagnosis of plasmacytoma.

¿Qué es el componente monoclonal?

- ▶ El componente monoclonal o paraproteína es el resultado de la proliferación de un clon de células plasmáticas (que son las productoras de Ig)
- ▶ Estas células plasmáticas producirán un tipo concreto de Ig y sólo ése (que por lo tanto será el predominante en el suero del paciente).
- ▶ Se observa una banda monoclonal en la electroforesis, habitualmente en la zona de gammaglobulinas.
- ▶ Cuando la cantidad de paraproteína es pequeña, para detectarla son necesarias técnicas más sensibles que la electroforesis convencional, como la inmunofijación.

Monoclonal pattern on serum protein electrophoresis (SPEP)



(A) Densitometer tracing of these findings reveals a tall, narrow-based peak (red asterisk) of gamma mobility and has been likened to a church spire. The monoclonal band has a densitometric appearance similar to that of albumin (alb) and a reduction in the normal polyclonal gamma band.

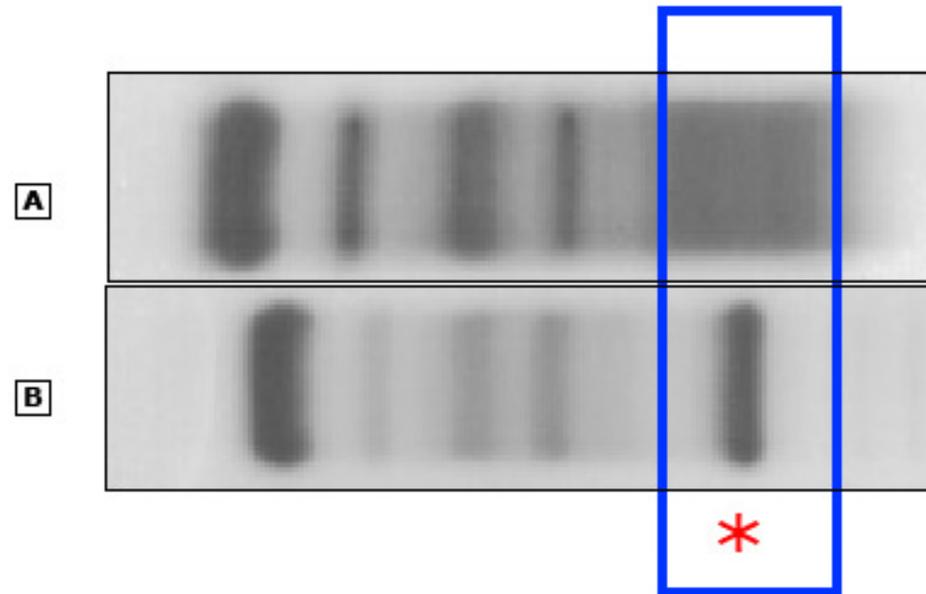
(B) A dense, localized band (red asterisk) representing a monoclonal protein of gamma mobility is seen on serum protein electrophoresis on agarose gel (anode on left).

Reproduced with permission from: Kyle, RA, Rajkumar, SV. Plasma cell disorders. In: Cecil textbook of medicine, 22nd ed, Goldman, L, Ausiello, DA (Eds), WB Saunders, Philadelphia 2004. p.1184. Copyright © 2004 Elsevier.

¿Cuáles son los tipos de componente monoclonal encontrados ?

- ▶ Ig G: 50 – 60% de los casos
- ▶ IgA : 30%
- ▶ IgD: 2%
- ▶ Mieloma de Bence–Jones o mieloma de cadenas ligeras:
 - En un 15% de los casos el componente monoclonal no está formado por Ig completas sino sólo por cadenas ligeras, que son infiltradas por el riñón, y por lo tanto se detectan en orina y no en suero

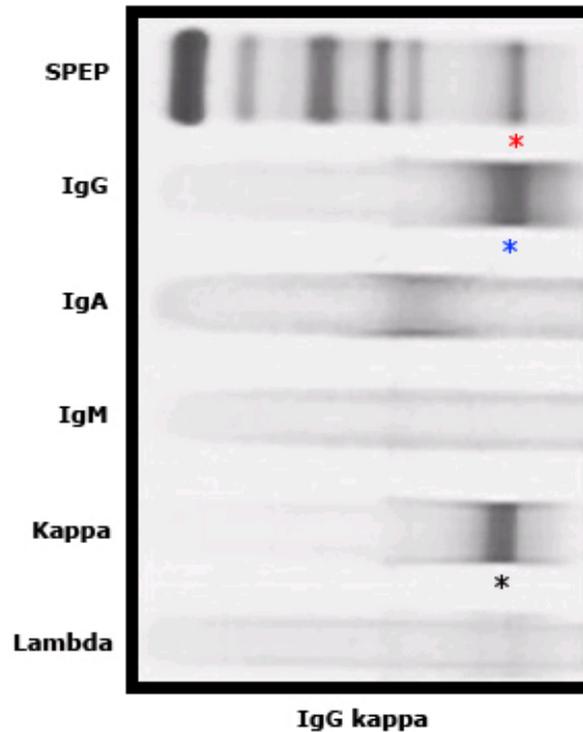
Immunoglobulins in multiple myeloma



The electrophoretic pattern of serum proteins in a normal subject is shown in panel A. The area containing proteins of "gamma" mobility is shown in the blue boxed area. This area contains most of the immunoglobulins. For the patient with multiple myeloma (panel B), there is a monoclonal immunoglobulin band in the gamma mobility region (asterisk), but little or no protein staining in the rest of the gamma mobility region, suggesting the presence of reduced amounts of normal polyclonal immunoglobulins.

Reproduced with permission from: Kyle RA, Rajkumar SV. Plasma cell disorders. In: Cecil textbook of medicine, 22nd ed, Goldman L, Ausiello DA (Eds), WB Saunders, Philadelphia 2004. p.1184. Copyright © 2004 Elsevier.

Monoclonal gammopathy on immunofixation

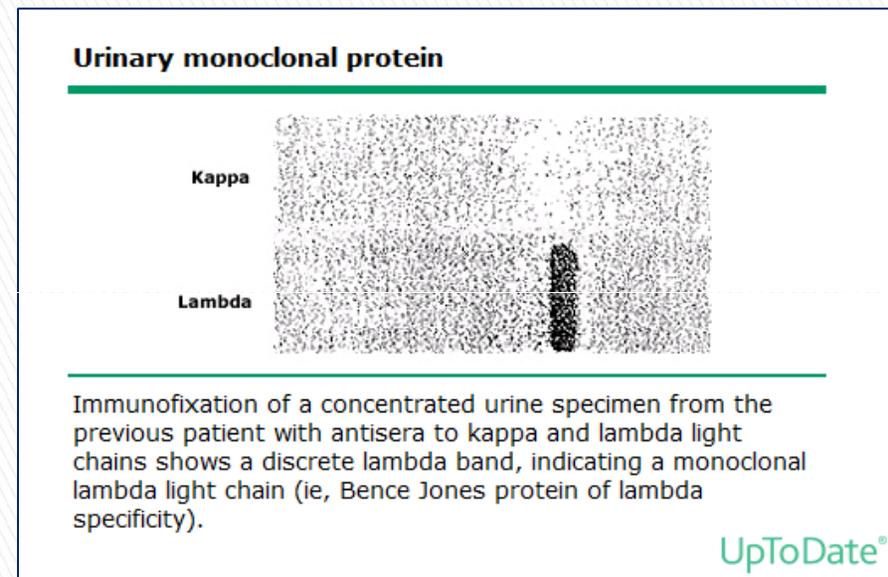


This figure shows the serum protein electrophoretic pattern (SPEP) and immunofixation pattern of a single serum sample with antisera to heavy chain determinants of IgG, IgA, and IgM, and to kappa and lambda light chains. It shows a discrete band on SPEP (red asterisk) and a band with similar mobility reacting only with the antisera to IgG (blue asterisk) and the kappa light chain (black asterisk), indicative of an IgG kappa monoclonal protein.

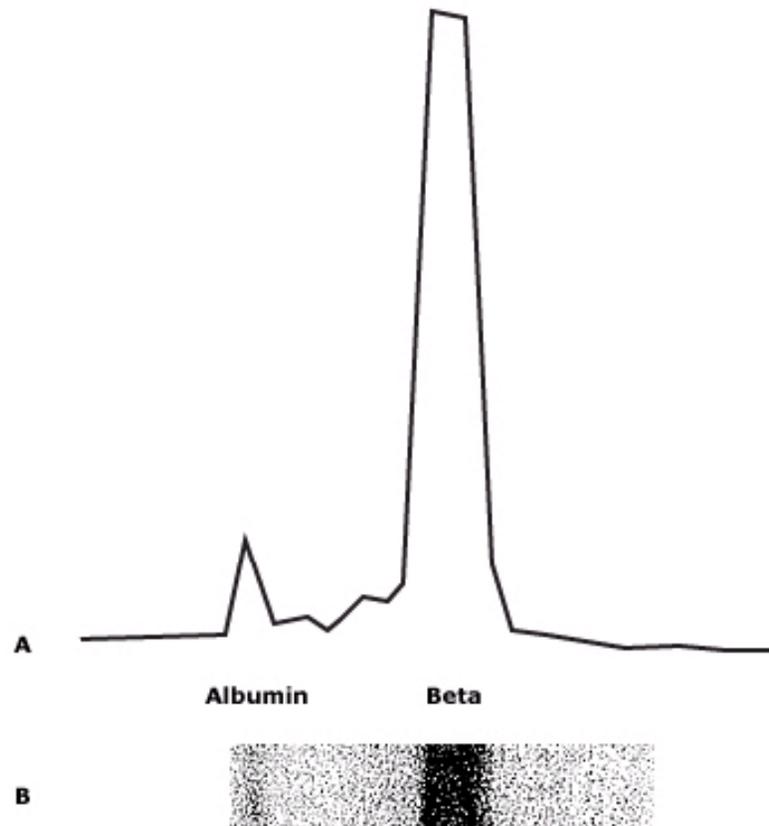
Reproduced with permission from: Kyle RA, Rajkumar SV. Plasma cell disorders. In: Cecil textbook of medicine, 22nd ed, Goldman L, Ausiello DA (Eds), WB Saunders, Philadelphia 2004. p.1184. Copyright © 2004 Elsevier.

Diferenciamos conceptualmente el mieloma de Bence-Jones del mieloma múltiple con proteinuria de Bence-Jones

- ▶ En la síntesis normal de las Ig siempre hay un exceso de producción de cadenas ligeras.
- ▶ Por lo tanto, es lógico que con frecuencia en una proliferación clonal de células plasmáticas que produzcan, por ejemplo, IgG o IgA haya un exceso de cadenas ligeras monoclonales que sean filtradas y aparezcan en orina como un componente monoclonal: es lo que llamaríamos MM IgG o IgA (siguiendo con el ejemplo) con proteinuria de Bence-Jones asociada.
- ▶ No hay que confundirlo con el 15% de mielomas en los que sólo se sintetizan cadenas ligeras y que hemos llamado mieloma de Bence-Jones

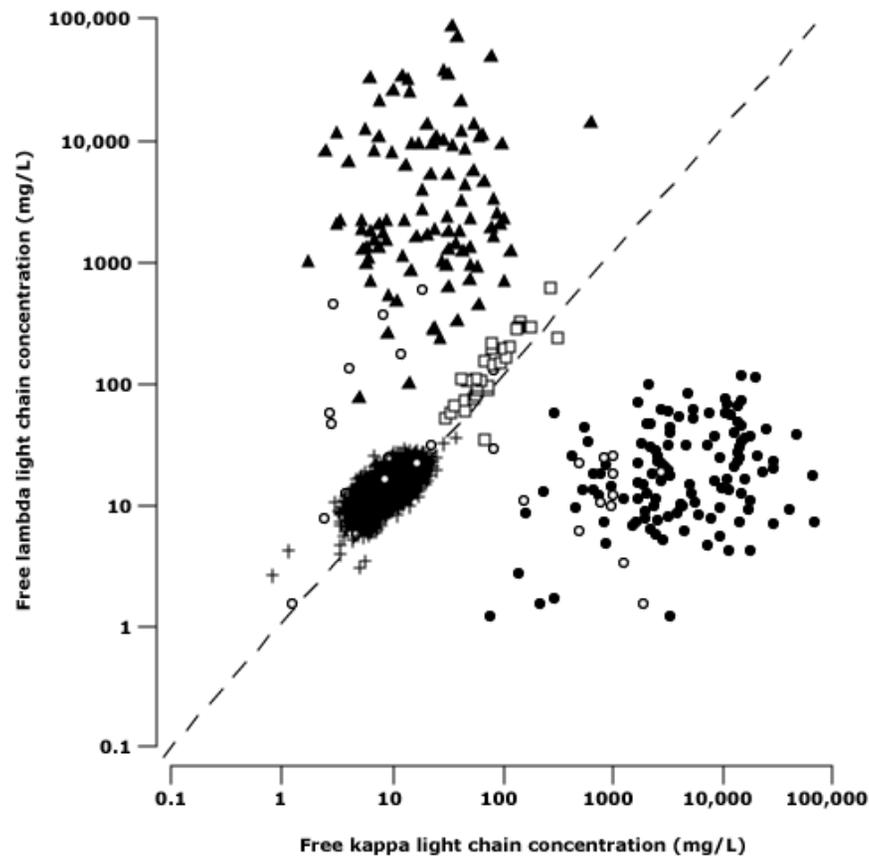


Urinary monoclonal protein



Panel B: This figure illustrates the cellulose acetate electrophoretic pattern of a urine sample. It reveals a dense band of protein with beta mobility. Panel A: Densitometer tracing shows a tall, narrow-based peak of beta mobility. These findings are consistent with a urine monoclonal protein (Bence Jones protein); confirmation of the diagnosis requires demonstration that the protein contains only a lambda or kappa light chain with no heavy chain reactivity.

Serum free light chains

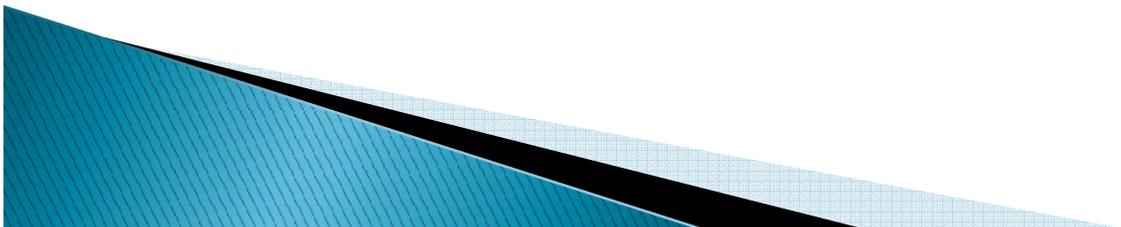


This figure shows simultaneous measurements of free serum kappa (horizontal axis) and lambda (vertical axis) light chains. The dashed line indicates a 1:1 kappa/lambda ratio (weight basis). Results are shown for 282 normal subjects (+), 120 patients with kappa light chain myeloma (closed circles), 140 patients with lambda light chain myeloma (closed triangles), 31 patients with renal impairment from non light chain disorders (open squares) and 28 subjects with non-secretory myeloma (open circles). Note that monoclonality could be detected in many of the latter group using this technique.

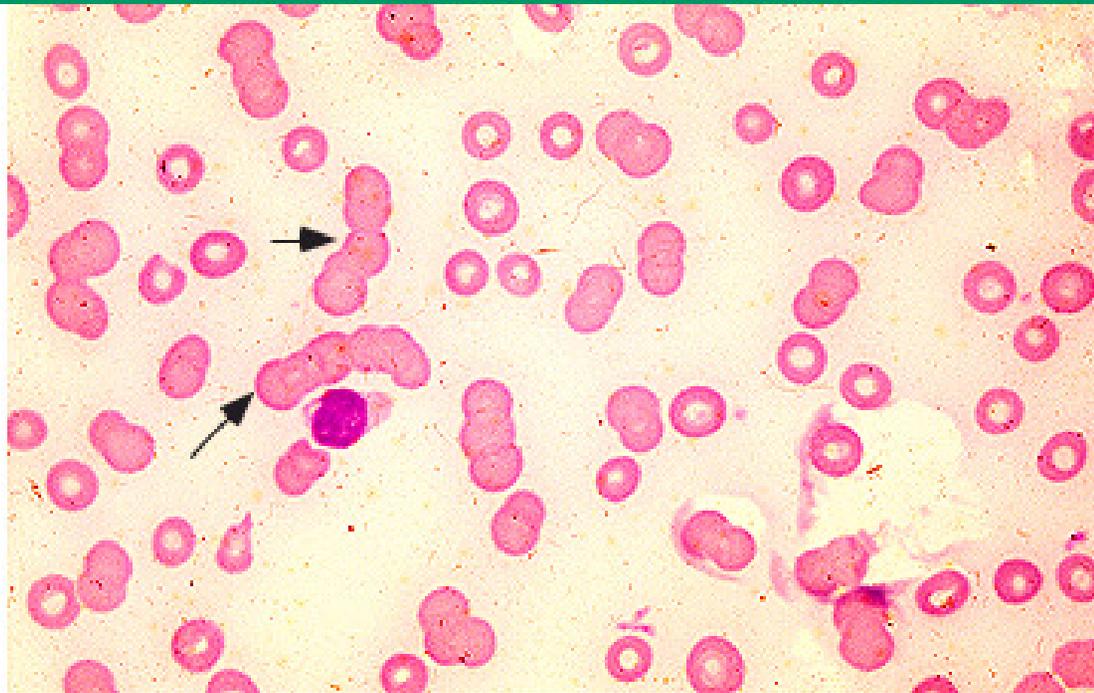
Data from Bradwell, AR, et al. Lancet 2003; 361:489.

¿Qué signos clínicos y biológicos pueden derivarse de la existencia del componente monoclonal?

- ▶ Aumento de VHS
- ▶ Aparición de Rouleaux
 - Hematíes apilados como monedas
- ▶ Insuficiencia renal
 - Por la eliminación de cadenas ligeras de Ig por el riñón, dañando los túbulos renales al depositarse
 - Esto, junto a la posible infiltración renal por células plasmáticas, constituye el denominado riñón del mieloma
- ▶ Síndrome de hiperviscosidad
 - Menos frecuente que en la MW
- ▶ Amiloidosis
 - Sobre todo en el mieloma de Bence–Jones, como es lógico, no hay aumento de VHS, rouleaux ni hiperviscosidad.
- ▶ Frecuentes infecciones
 - Debidas a la hipogammaglobulinemia por disminución del resto de Ig no clonales) que se produce por desplazamiento de los clones de células plasmáticas normales como consecuencia de la expansión del clon tumoral



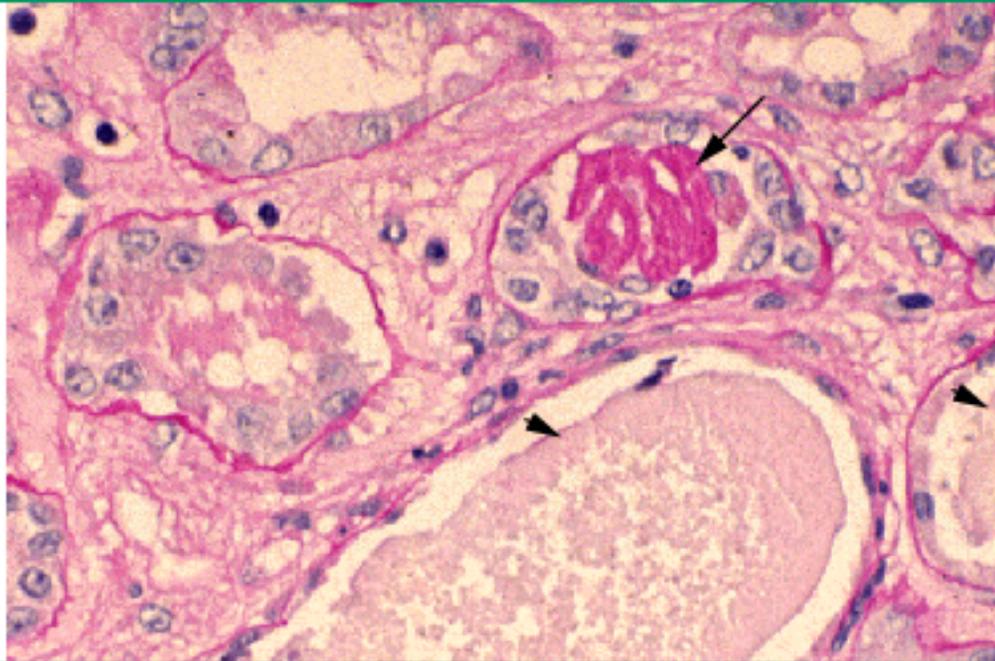
Rouleaux formation in multiple myeloma



Peripheral blood smear from a patient with multiple myeloma shows red blood cell rouleaux (arrows), giving the appearance of stacked coins.

Courtesy of Carola von Kapff, SH (ASCP).

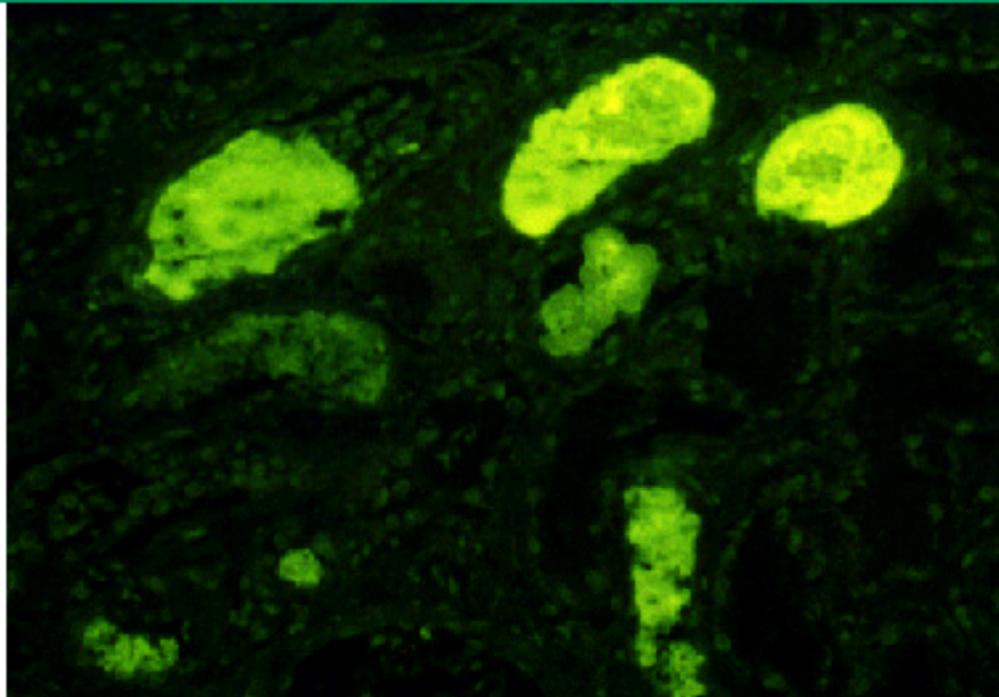
Myeloma cast : Light microscopy



High power light micrograph shows PAS stain of tubular casts in myeloma kidney. The bottom two tubules contain casts composed of PAS-negative immunoglobulin light chains (small arrows). In comparison, the cast in the middle tubule (probably hyaline) is primarily composed of PAS-positive Tamm-Horsfall mucoprotein, the matrix of all casts (large arrow). Myeloma proteins are PAS-negative because they contain few of the neutral sugars that are detected by this stain.

Courtesy of Helmut Rennke, MD.

Myeloma kidney-immunofluorescence microscopy

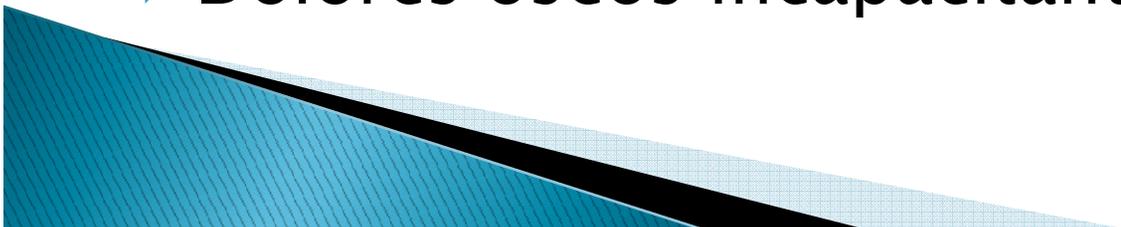


Immunofluorescence microscopy with anti-human lambda antiserum showing variable staining of intratubular immunoglobulin light chain casts from a patient with multiple myeloma excreting monoclonal lambda light chains. The weaker staining casts presumably contain more Tamm-Horsfall mucoprotein.

Courtesy of Helmut Rennke, MD.

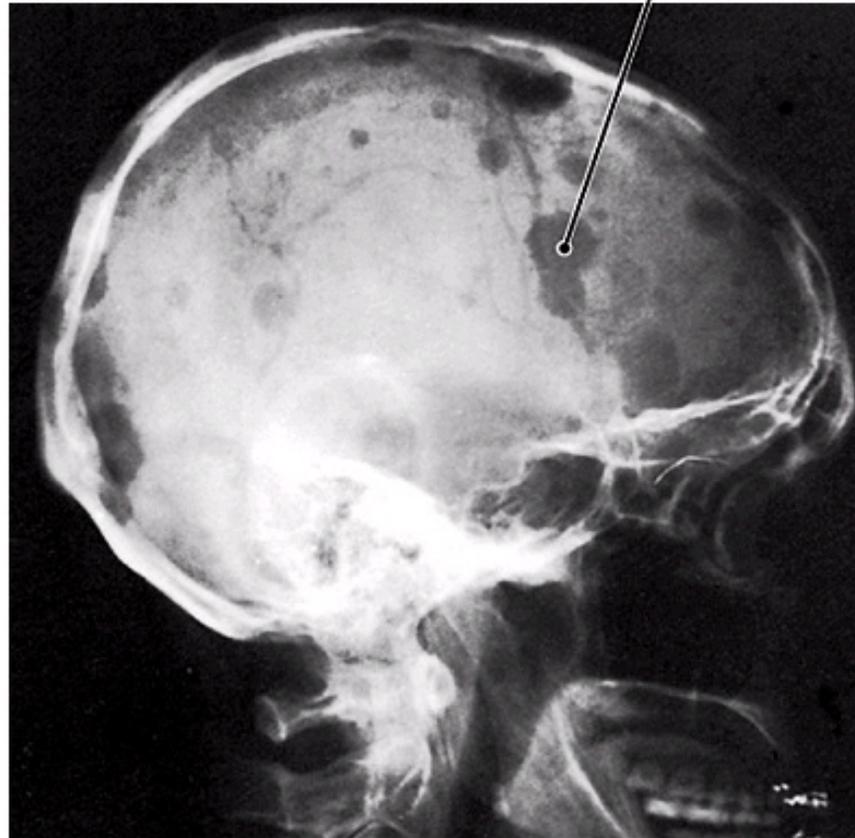
¿Cómo son las lesiones osteolíticas en el mieloma múltiple?

- ▶ Son características.
- ▶ Se deben a un aumento de la actividad osteoclástica.
- ▶ La consecuencia final es la aparición de osteoporosis y osteolisis (imágenes en sacabocados).
- ▶ La lesión ósea es responsable de la Hipercalcemia (25%).
- ▶ Fracturas óseas.
- ▶ Dolores óseos incapacitantes.



Multiple myeloma lytic lesions

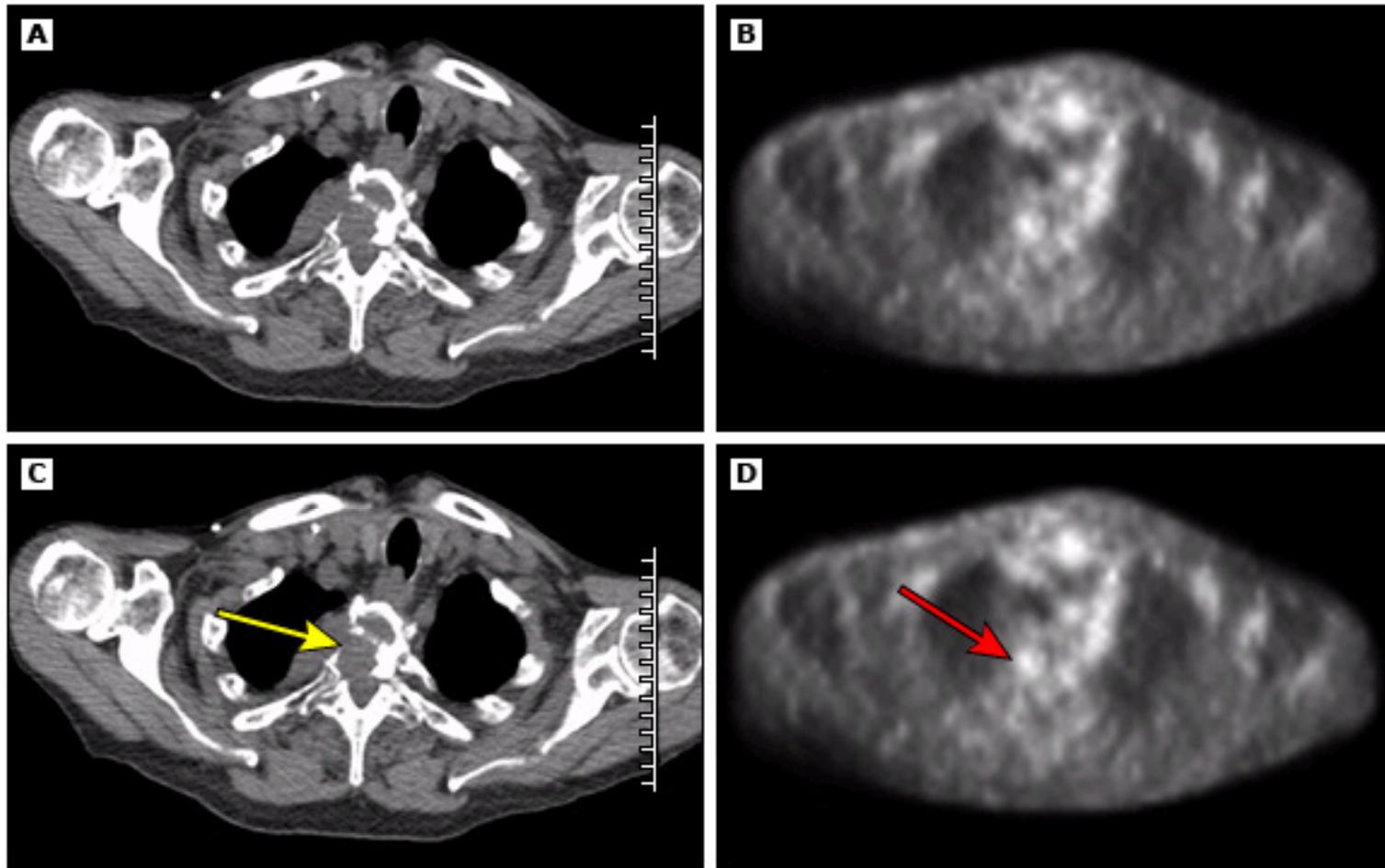
"Punched out" lesions
of multiple myeloma



In this radiograph of the skull in multiple myeloma, the "punched out" radiolucent lesions are the result of destruction by nodules of plasma cells.

Reproduced with permission from: Rubin E. Pathology. 4th ed. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins, 2005. Copyright ©2005 Lippincott Williams & Wilkins.

Multiple myeloma: Lytic bone disease and PET positive scan



This male patient is 81-years-old and has multiple myeloma. The CT scan (A and C) in the region of the cervicothoracic junction reveals an expansile and lytic process in the region of T1 (yellow arrow). The correlative PET scan (B and D) shows a moderately hot area (red arrow).

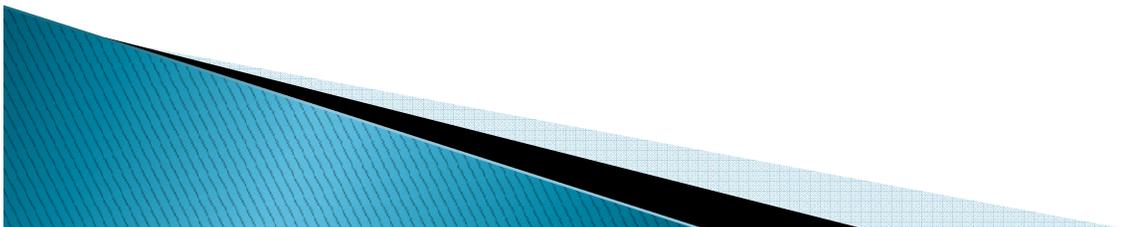
Typical radiographic response in bone to select tumors*

Predominantly osteoblastic
Prostate
Carcinoid
Small cell lung cancer
Hodgkin lymphoma
Medulloblastoma
POEMS syndrome
Predominantly osteolytic
Renal cell cancer
Melanoma
Multiple myeloma
Non-small cell lung cancer
Thyroid cancer
Non-Hodgkin lymphoma
Langerhans cell histiocytosis
Mixed osteoblastic and osteolytic
Breast cancer
Gastrointestinal cancers
Squamous cancers at most primary sites

* These represent the most common patterns of metastatic involvement; individual variations may occur.

¿Cómo se diagnostica el mieloma múltiple?

- ▶ Paciente con edad entre 60 y 70 años
- ▶ Consulta por dolores óseos
 - Que suelen aumentar con los movimientos y con la presión.



Diagnostic criteria for multiple myeloma and related disorders

Multiple myeloma (all 3 criteria must be met)

Presence of a serum or urinary monoclonal protein

Presence of clonal plasma cells in the bone marrow or a plasmacytoma

Presence of end organ damage felt related to the plasma cell dyscrasia, such as:

- Increased calcium concentration
- Lytic bone lesions
- Anemia, or
- Renal failure

Smoldering (asymptomatic) multiple myeloma (SMM, both criteria must be met)

Serum monoclonal protein ≥ 3 g/dL and/or ≥ 10 percent to < 60 percent bone marrow clonal plasma cells

No end organ damage related to plasma cell dyscrasia (see list above)

Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS, all 3 criteria must be met)

Serum monoclonal protein < 3 g/dL

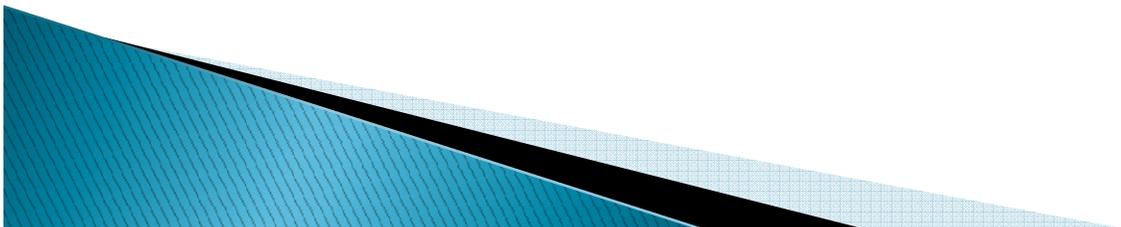
Bone marrow plasma cells < 10 percent

No end organ damage related to plasma cell dyscrasia or a related B cell lymphoproliferative disorder (see list above)

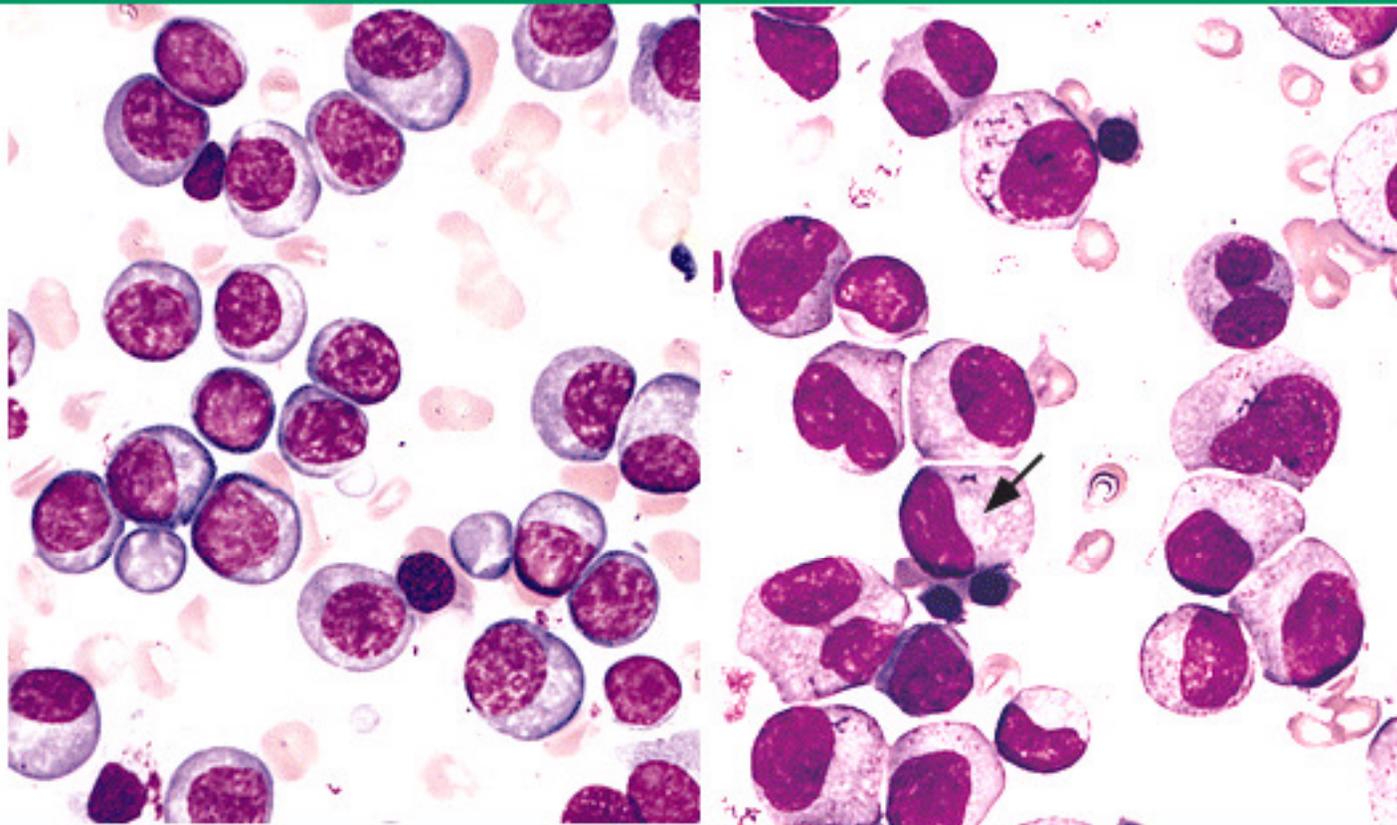
Adapted from: Br J Haematol 2003; 121:749 and Rajkumar SV, et al. Leukemia 2001; 15:1274 and Rajkumar SV, et al. N Engl J Med. 2011;365:474.

Exámenes a solicitar en mieloma múltiple

- ▶ Hemograma
- ▶ VHS
- ▶ Perfil Bioquímico
 - Ca
 - Función renal
- ▶ Proteína C reactiva
- ▶ β_2 - microglobulina
- ▶ EFP en sangre y orina de 24 hrs.
- ▶ Mielograma
- ▶ Serie ósea radiológica
- ▶ Plasmocitoma solitario: Biopsia
- ▶ PAAF de grasa abdominal para descartar la presencia de sustancia amiloide.



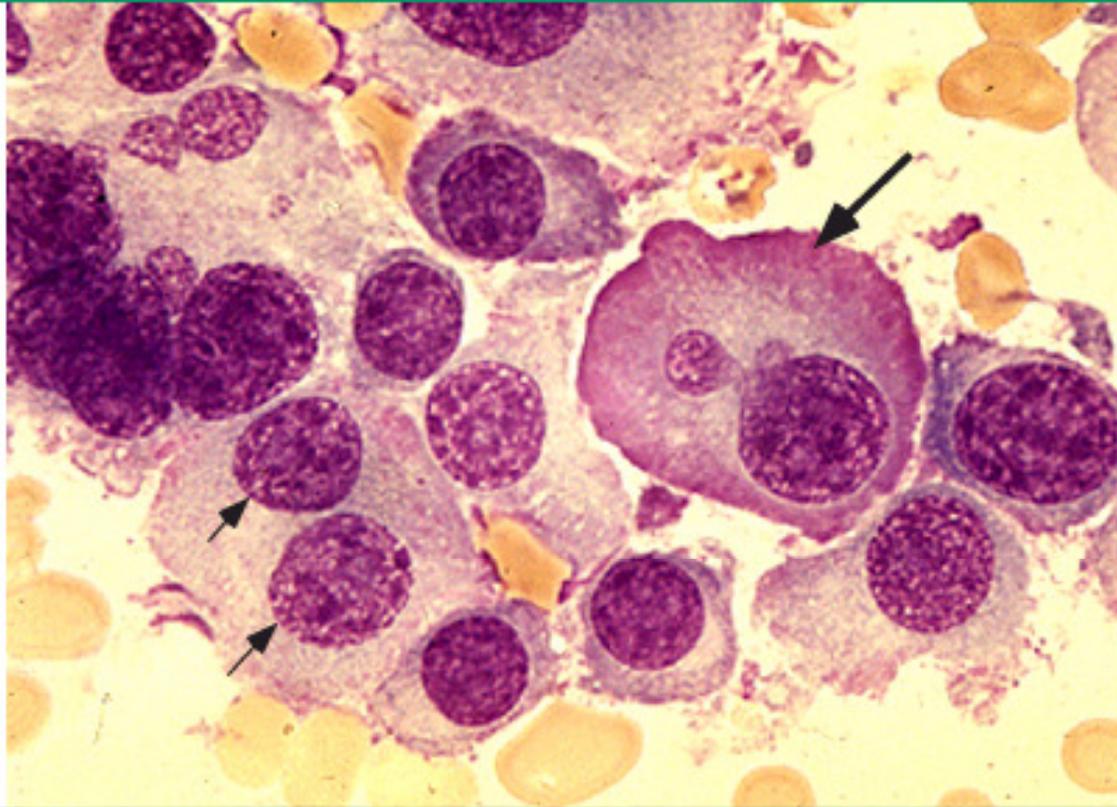
Multiple myeloma



Bone marrow aspirate smears from two different patients with multiple myeloma, illustrating a preponderance of mostly mature-appearing plasma cells with eccentrically placed nuclei and prominent Golgi zones (arrow) (Wright Giemsa stain).

From Brunning, RD, McKenna, RW. Tumors of the bone marrow. Atlas of tumor pathology (electronic fascicle), Third series, fascicle 9, 1994, Washington, DC. Armed Forces Institute of Pathology.

Flame cell in multiple myeloma

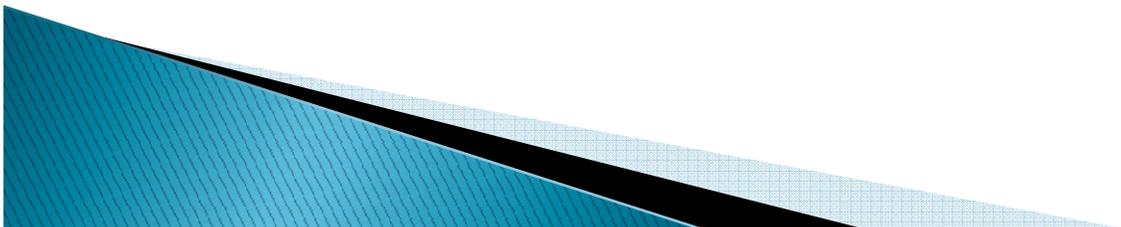


High power view of a bone marrow aspirate from a patient with multiple myeloma of the IgA type. Multiple abnormal plasma cells can be seen in this view, including a binucleate form (small arrows). The large cell on the right has an abnormal nucleus and a cytoplasm with a reddish (flame-like) tint, due to the presence of IgA protein (arrow).

Courtesy of David S Rosenthal, MD and William C. Moloney, MD.

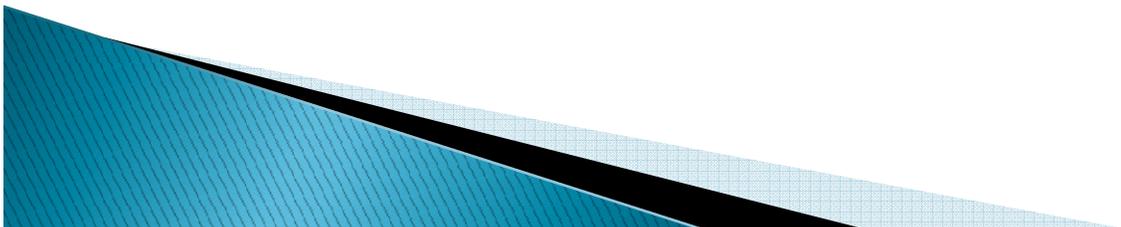
¿Con qué entidades se plantearía el diagnóstico diferencial de mieloma múltiple?

- ▶ GMSI
- ▶ Enfermedad de cadenas pesadas
- ▶ Macroglobulinemia de Waldenström
- ▶ Amiloidosis primaria



Indique las variantes del mieloma múltiple

- ▶ Mieloma quiescente
- ▶ Plasmocitoma solitario
- ▶ Mieloma no secretor
- ▶ Leucemia de células plasmáticas
- ▶ Mieloma osteosclerótico



¿Cuál es la mediana de supervivencia del mieloma múltiple ?

- ▶ Los factores pronósticos más importantes son:
 - La respuesta al tratamiento
 - La función renal
 - La actividad proliferativa de las células plasmáticas
 - Niveles elevados de $\beta 2$ -microglobulina
 - Alteraciones citogenéticas
 - t(14;16)
 - t(4;14)
 - Deleción total o parcial del cromosoma 13
 - Deleción del brazo corto del cromosoma 17
 - Cariotipos complejos
 - Estado general deteriorado
 - Aumento de PCR
 - Hipercalcemia
 - Hipoalbuminemia
 - Anemia
 - Niveles elevados de IL-6



Revised primary molecular cytogenetic classification of myeloma

FISH abnormality	Percentage of myeloma patients
Trisomy(ies) without IgH abnormality	42
IgH abnormality without trisomy(ies)	30
t(11;14)	15
t(4;14)	6
t(14;16)	4
t(14;20)	<1
Unknown partner/deletion of IgH region	5
IgH abnormality with trisomy(ies)	15
t(11;14)	3
t(4;14)	4
t(14;16)	1
t(6;14)	<1
Unknown partner/deletion of IgH region	7
Monosomy 14 in absence of IgH translocations or trisomy(ies)	4.5
Other cytogenetic abnormalities in absence of IgH translocations or trisomy(ies) or monosomy 14*	5.5
Normal	3

The table describes the distribution of various abnormalities detected by fluorescent in situ hybridization (FISH) in a population of 484 patients with newly diagnosed symptomatic multiple myeloma.

* These included primarily monosomy 13 and p53 abnormalities.

This research was originally published in Blood. Kumar S, Fonseca R, Ketterling RP, et al. Trisomies in multiple myeloma: impact on survival in patients with high-risk cytogenetics. Blood 2012; 119:2100. Copyright © 2012 American Society of Hematology.

Risk stratification of myeloma

High risk	Intermediate risk	Standard risk
17p deletion t (14;16) t (14;20) High risk gene expression profiling signature	t (4;14) Deletion 13 or hypodiploidy by conventional karyotyping	Trisomies (hyperdiploidy) t (11;14) t (6;14)

Myeloma patients are risk-stratified at initial diagnosis based on fluorescence in situ hybridization (FISH) studies on the bone marrow for t(11;14), t(4;14), t(6;14), t(14;16), t(14;20), del17p13, and trisomies of odd numbered chromosomes. If FISH is unavailable, conventional cytogenetics can be used as an alternative, but is much less sensitive.

Data from:

1. Rajkumar SV. Treatment of multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 26:479.
2. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2012; 87:78.

International Staging System

Stage I: serum β_2 -microglobulin <3.5 mg/liter, serum albumin ≥ 3.5 g/dl

Stage II: serum β_2 -microglobulin, <3.5 mg/liter plus serum albumin <3.5 g/dl; or serum β_2 -microglobulin 3.5 to <5.5 mg/liter regardless of serum albumin level

Stage III: serum β_2 -microglobulin ≥ 5.5 mg/liter

Durie-Salmon staging system for multiple myeloma

Stage I

Low cell mass: $<0.6 \times 10^{12}$ cells/m² **PLUS** all of the following:

Hgb >10 g/dL

Serum IgG <5 g/dL

Serum IgA <3 g/dL

Normal serum calcium

Urine monoclonal protein excretion <4 g/day

No generalized lytic bone lesions

Stage II

Intermediate cell mass: neither stage I nor stage III

Stage III

High cell mass: $>1.2 \times 10^{12}$ cells/m² **PLUS** one of more of the following:

Hgb <8.5 g/dL

Serum IgG >7 g/dL

Serum IgA >5 g/dL

Serum calcium >12 mg/dL (3 μ mol/L)

Urine monoclonal protein excretion >12 g/day

Advanced lytic bone lesions

Stage III is subclassified as IIIA or IIIB based on serum creatinine

A. Serum creatinine <2 mg/dL (177 μ mol/L)

B. Serum creatinine ≥ 2 mg/dL

Hgb: hemoglobin; IgG: immunoglobulin G; IgA: immunoglobulin A

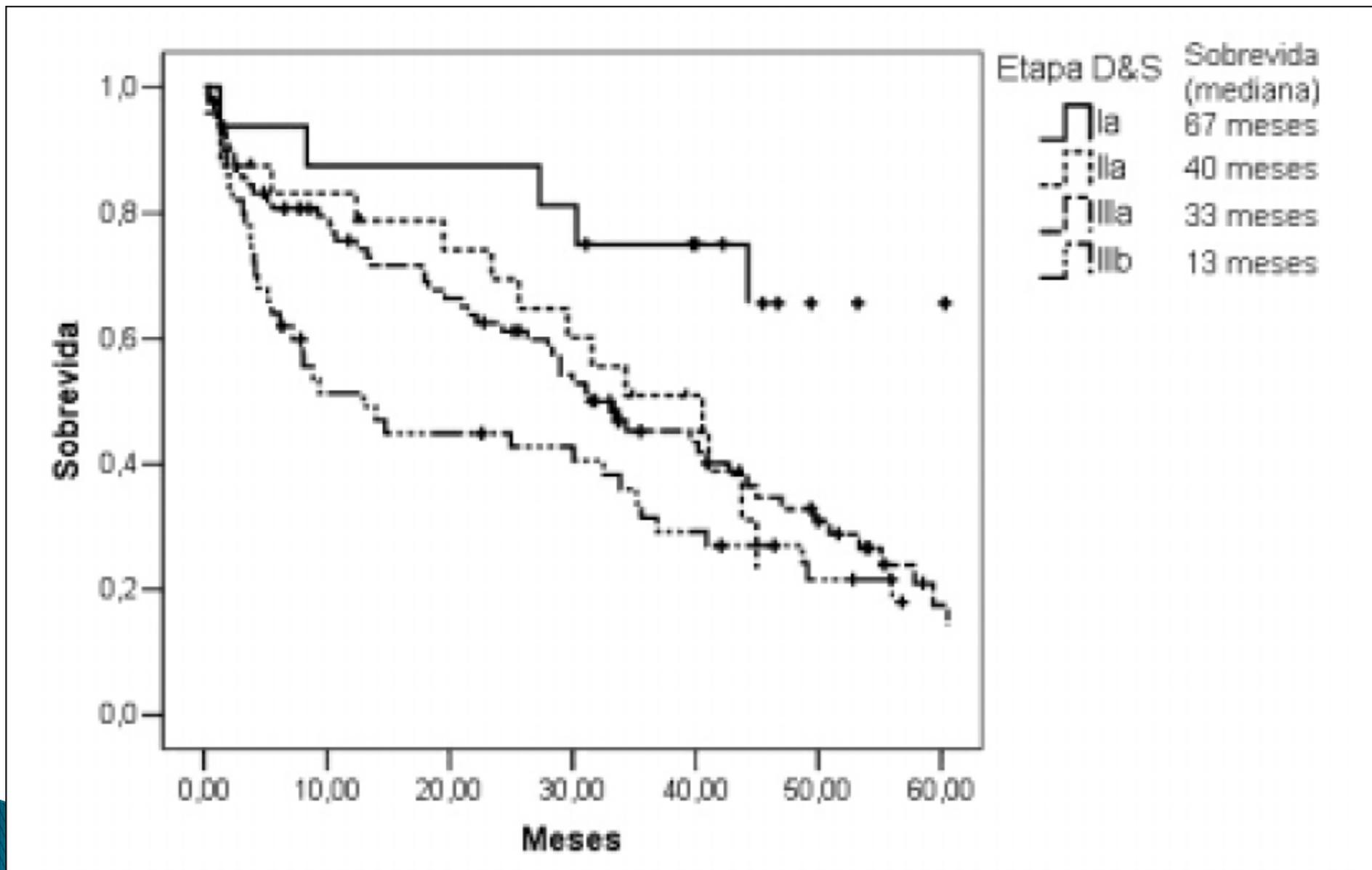


Tabla 2. Comparación de las características clínicas de los pacientes con MM que fallecieron precozmente con los que sobrevivieron más de 6 meses

Característica	Sobrevivida		p
	< 6 meses n: 43	> 6 meses n: 171	
Edad años (rango)	65 (42-93)	66 (38-89)	NS
Edad >65 años	20 (46,5%)	83 (48,5%)	NS
Sexo M/F	29/14	75/96	0,006
Anemia (Hb <10 g/dL)	28/41 (68,2%)	74/157 (47,1%)	0,016
Hipercalcemia (>10,5 mg/dL)	20/36 (55,5%)	26/137 (18,9%)	< 0,001
Insuficiencia renal (creat >2 mg/dL)	21/40 (52,5%)	38/131 (29%)	0,006
Diálisis	8/40 (20%)	10/131 (7,6%)	0,022
Trombocitopenia (<100.000/ μ L)	7/37 (18,9%)	10/148 (6,7%)	0,027
% Plasmocitosis medular	50%	37%	NS
Albuminemia <3,5 g/dL	29/34 (85,2%)	57/125 (45,6%)	<0,001
Beta-2-microglobulina 3,5 >mg/L	24/33 (72,7%)	30/61 (49,1%)	0,028
Lesiones líticas múltiples	19/30 (63,3%)	72/118 (61%)	NS
Etapa D&S			*
I	1 (2,3%)	15 (8,7%)	
II	5 (11,6%)	23 (13,4%)	
III	34 (79%)	100 (58,4%)	
Sin información	3 (6,9)	33 (19,3%)	

¿Cuál es el esquema clásico de tratamiento del mieloma múltiple?

- ▶ Combinación de agentes alquilantes con corticoides
- ▶ Bortezomib
- ▶ Lenalidomida
- ▶ Talidomida

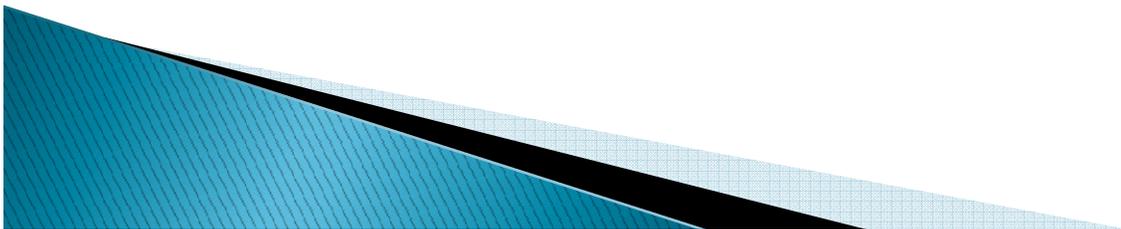


Table 2. Commonly Used Therapy Regimens in Newly Diagnosed Multiple Myeloma.

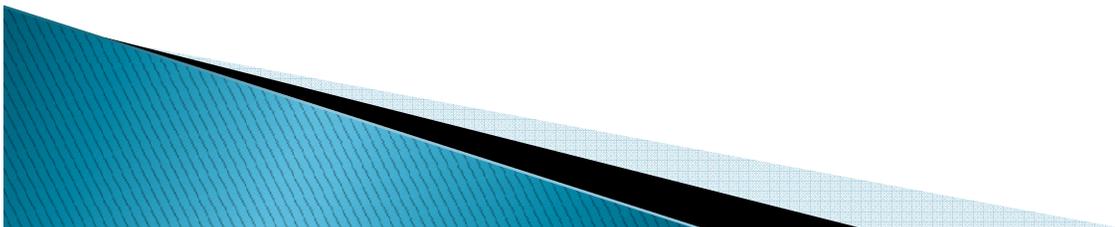
Regimen	Schedule	Complete Response Rate after Induction %	Progression-free Survival	Overall Survival	Serious Toxic Effects Occurring in ≥10% of Patients
Bortezomib–dexamethasone	Bortezomib: 1.3 mg/m ² given as bolus intravenous infusion on days 1, 4, 8, 11 every 3 wk for a total of 4–8 cycles; dexamethasone: 40 mg/day given orally on days 1–4 and 9–12 every 3 wk for a total of 4–8 cycles ⁵³	21*	Median, 36 mo	At 3 yr, 81%	Infection (10%)
Bortezomib–dexamethasone–cyclophosphamide	Bortezomib: 1.3 mg/m ² given as bolus intravenous infusion on days 1, 4, 8, 11 every 4 wk for a total of 4–12 cycles; dexamethasone: 40 mg/day given orally on days 1–4, 9–12, and 17–20 or on days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 every 4 wk for a total of 4–12 cycles; cyclophosphamide: 300 mg/m ² given orally on days 1, 8, 15, 22 every 4 wk for a total of 4–12 cycles ⁵⁶	46*	Not reported	Not reported	Thrombocytopenia (25%), neutropenia (13%), anemia (12%), hyperglycemia (13%)
Bortezomib–dexamethasone–lenalidomide	Bortezomib: 1.3 mg/m ² given as bolus intravenous infusion on days 1, 4, 8, 11 every 3 wk for a total of 4–8 cycles; dexamethasone: 20 mg/day given orally on days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 every 3 wk for a total of 4–8 cycles; lenalidomide: 25 mg/day given orally on days 1–14 every 3 wk for a total of 4–8 cycles ⁵⁸	29	At 18 mo, 75%	At 18 mo, 97%	Lymphopenia (14%)
Lenalidomide–dexamethasone	Lenalidomide: 25 mg/day given orally on days 1–21 every 4 wk for a total of 4 cycles or until progression or intolerance; dexamethasone: 40 mg/day given orally on days 1, 8, 15, 22 every 4 wk for a total of 4 cycles or until progression or intolerance ⁵⁴	24†	Median, 25 mo	At 1 yr, 96%	Neutropenia (20%), deep-vein thrombosis (12%)
Melphalan–prednisone–thalidomide	Melphalan: 0.15 mg/kg given orally on days 1–7 every 4 wk for a total of 6 cycles ⁶⁶ or 0.25 mg/kg on days 1–4 every 6 wk for a total of 12 cycles ⁶⁷ ; prednisone: 1.5 mg/kg given orally on days 1–7 every 4 wk for a total of 6 cycles ⁶⁶ or 2 mg/kg on days 1–4 every 6 wk for a total of 12 cycles ⁶⁷ ; thalidomide: 100 mg/day given orally continuously until progression or intolerance ⁶⁶ or 200 mg/day continuously for a total of 12 cycles of 6 wk ⁶⁷	13–16	Median, 22–28 mo	Median, 45–52 mo	Neutropenia (16–50%), deep-vein thrombosis (12%), peripheral neuropathy (6–10%), infection (10–13%)
Melphalan–prednisone–bortezomib	Melphalan: 9 mg/m ² given orally on days 1–4 every 5–6 wk for a total of 9 cycles ^{73,76} ; prednisone: 60 mg/m ² given orally on days 1–4 every 5–6 wk for a total of 9 cycles ^{73,76} ; bortezomib: 1.3 mg/m ² given as bolus intravenous infusion on days 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 (cycles 1–4) and on days 1, 8, 22, 29 (cycles 5–9) every 6 wk for a total of 9 cycles ⁷³ or 1.3 mg/m ² on days 1, 8, 15, 22 every 5 wk for a total of 9 cycles ⁷⁶	24–30	Median, 22–27 mo	At 2 yr, 85–87%	Neutropenia (28–40%), thrombocytopenia (20–37%), anemia (10–19%), peripheral sensory neuropathy (5–14%)
Melphalan–prednisone–lenalidomide	Melphalan: 0.18 mg/kg given orally on days 1–4 every 4 wk for a total of 9 cycles; prednisone: 2 mg/kg given orally on days 1–4 every 4 wk for a total of 9 cycles; lenalidomide: 10 mg/day given orally on days 1–21 every 4 wk for a total of 9 cycles; by the 10th cycle, maintenance with lenalidomide at 10 mg/day on days 1–21 every 4 wk until progression or intolerance ⁴⁷	16	At 2 yr, 55%	At 2 yr, 82%	Neutropenia (71%), anemia (24%), thrombocytopenia (38%), infection (10%)

* In these trials, the response is reported as immunofixation-negative complete response plus immunofixation-positive complete response.

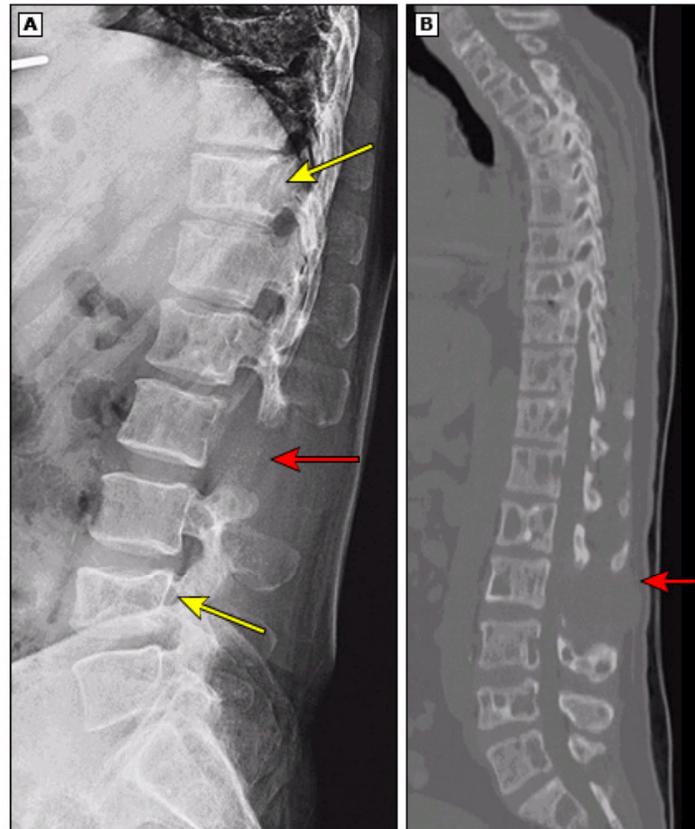
† In this trial, the response is reported as immunofixation-negative complete response plus very good partial response.

¿Qué debe hacerse siempre?

- ▶ Hidratación intensa (2–3 l/día) para prevenir la insuficiencia renal.
- ▶ Bicarbonato para alcalinizar la orina.
- ▶ Alopurinol para prevenir la hiperuricemia.
- ▶ La Insuficiencia renal requiere:
 - Hidratación
 - Diuréticos
 - Diálisis
- ▶ Hipercalcemia:
 - Corticoides
 - Hidratación
 - Diuréticos
- ▶ Las infecciones deben tratarse rápida y activamente.
- ▶ En algunos casos de anemia puede usarse EPO.
- ▶ Para las lesiones óseas son muy útiles los bifosfonatos.
- ▶ A veces, las lesiones osteolíticas o los plasmocitomas pueden provocar un *síndrome de compresión medular*, que requiere tratamiento urgente con corticoides y con Radioterapia. En algunos casos, hasta descompresión quirúrgica.



Multiple myeloma: Osteopenia, compression fracture, and lytic disease



(A) The plain film of lumbar spine in the lateral projection is from a 38-year-old man with multiple myeloma. The image reveals evidence of decreased bone density, compression of L4 and T11 (yellow arrows), and lytic disease with a soft tissue mass of the posterior elements of L2 (red arrow).

(B) A correlative CT reconstruction in the sagittal projection of the thoracolumbar spine reveals multiple lytic changes in all of the visualized vertebral bodies, and reveals to better effect the destructive soft tissue process in the posterior elements of L2 (red arrow).

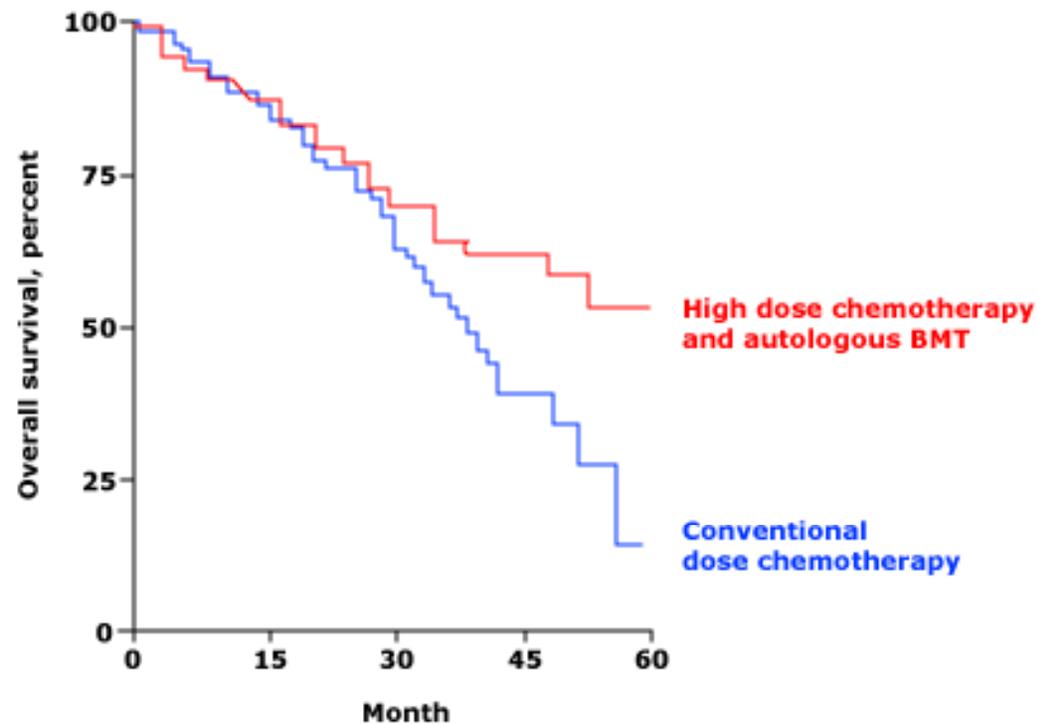
Reproduced with permission from: Frymoyer JW, Wiesel SW, An HS, et al. The Adult and Pediatric Spine. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. Copyright © 2004 Lippincott Williams & Wilkins.

Otras opciones terapéuticas en el mieloma múltiple

- ▶ El trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo: tratamiento estándar en menores de 65 años.
 - Se consigue 80% de respuestas aprox.
 - 25–50% de los casos se alcanza una remisión completa (desaparición del componente monoclonal).
 - Aumenta la supervivencia libre de progresión.
 - Pero, al final, todos los enfermos recaen.
- ▶ El trasplante alogénico convencional:
 - Considerado para un pequeño grupo de pacientes jóvenes (< 15% de los casos)
 - El empleo de regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida permite realizarlo en enfermos mayores.
 - Se busca el efecto “injerto contra tumor” para erradicar la enfermedad.



Efficacy of early BMT in multiple myeloma



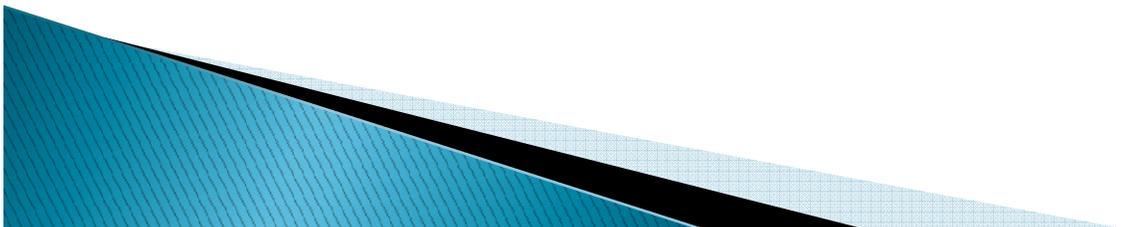
Survival data from a randomized trial which compared high-dose chemotherapy supported by autologous bone marrow transplantation (BMT) with conventional chemotherapy in 200 previously untreated patients under the age of 65. Five-year survival was significantly increased in the patients receiving BMT (52 versus 12 percent, $p = 0.03$).

Data from: Attal, M, Harousseau, JL, Stoppa, AM, et al, *N Engl J Med* 1996; 335:91.

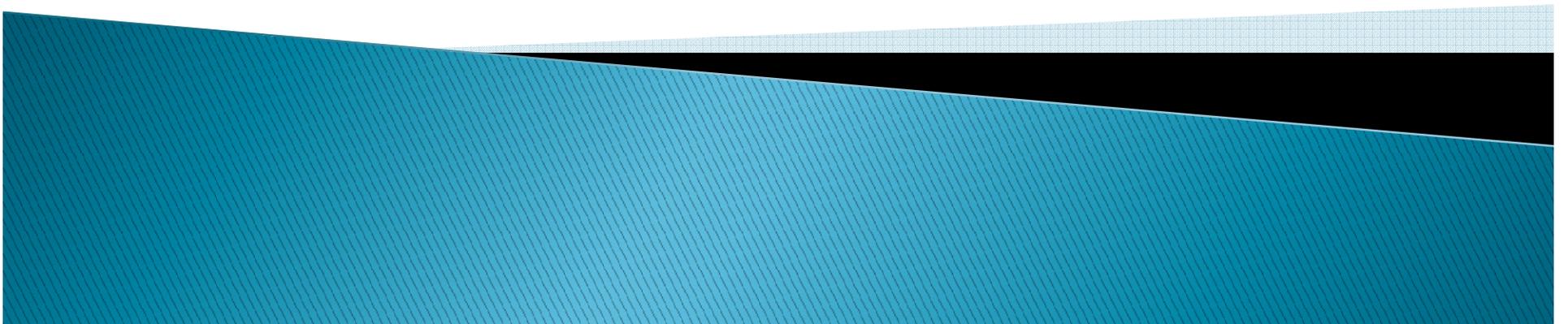
Otras opciones terapéuticas en el mieloma múltiple

- ▶ Tratamiento de mantención para intentar prolongar la respuesta de quimioterapia:
 - Interferon α
 - Talidomida
 - Lenalidomida
 - Bortezomib
- Bifosfonatos son claves en la inhibición de la reabsorción ósea.

Responsables del cambio que estamos viendo en los enfermos

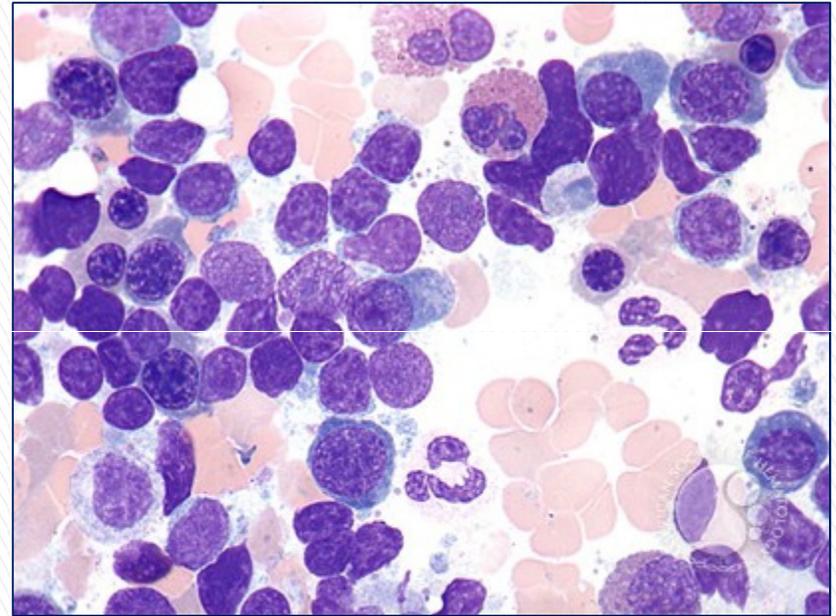


Macroglobulinemia de Waldenström



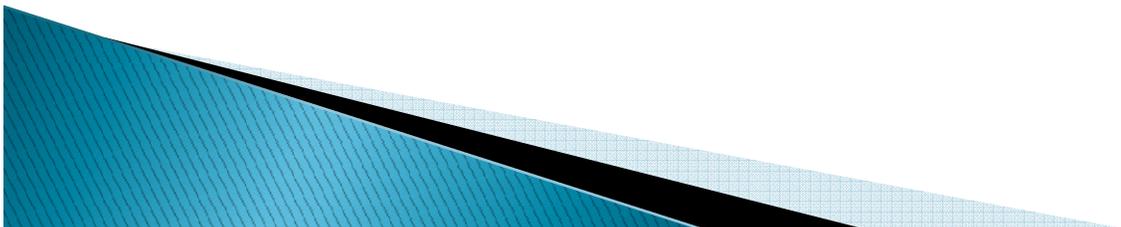
¿Cuál es el tipo celular responsable de la Macrogulinemia de Waldenström?

- ▶ El *linfoplasmocito*, que corresponde a un estadio madurativo intermedio entre el linfocito B maduro y la célula plasmática.
- ▶ Es muy típica la presencia de mastocitos.



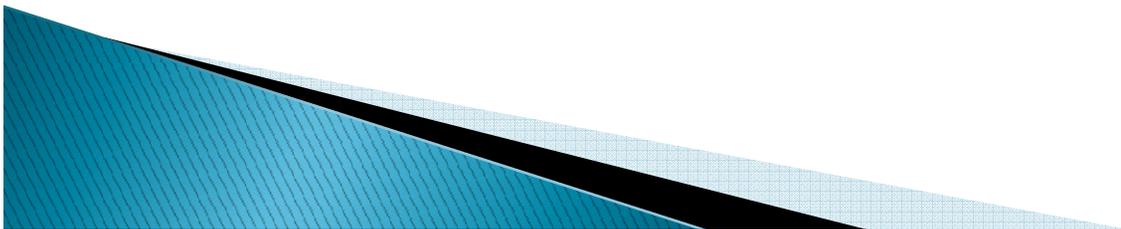
¿En qué se diferencia la Macroglobulinemia de Waldenström (MW) del Mieloma Múltiple(MM)?

- ▶ MW:
 - el predominio de infiltración tumoral en la médula ósea por células linfoplasmocíticas.
 - El componente monoclonal es IgM.
 - No hay lesiones osteolíticas.
- ▶ MM: infiltración por células plasmáticas.



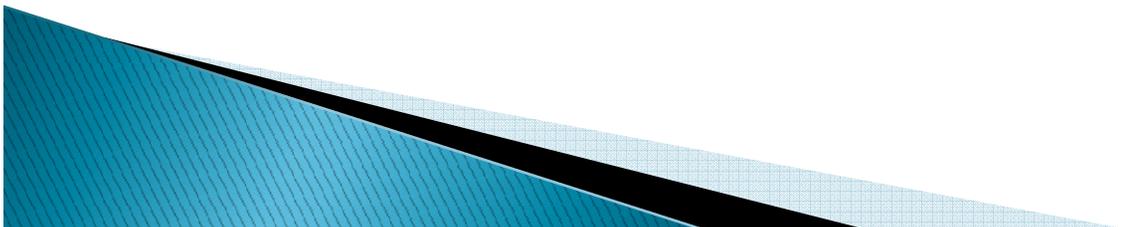
Clínica

- ▶ Anemia y Trombocitopenia moderadas por infiltración de la médula ósea.
- ▶ Cuadro constitucional con síntomas B.
- ▶ La hepatoesplenomegalia y la aparición de adenopatías es relativamente frecuente en estos pacientes, a diferencia del MM.



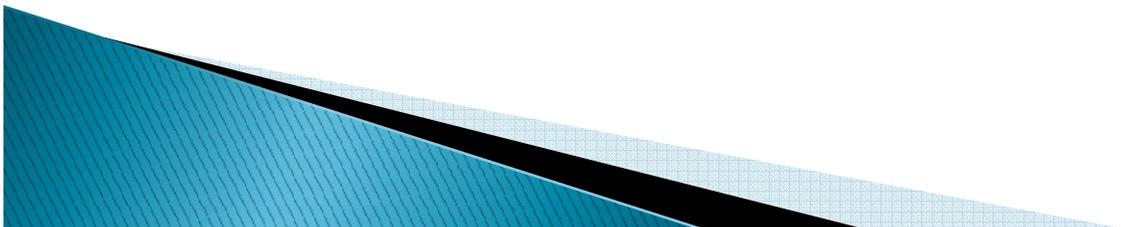
El síndrome de hiperviscosidad es muy común y característico de la hiperviscosidad. ¿Por qué?

- ▶ Debido a las características de la IgM, que es pentamérica y polimeriza con mucha facilidad que el resto de Ig, aumentando la viscosidad del suero.



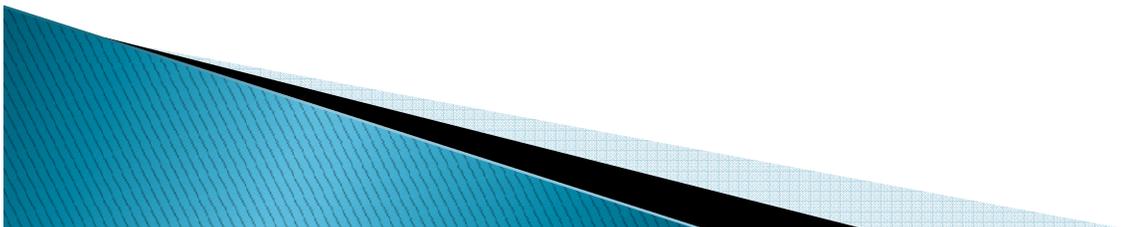
¿Cuáles son las principales manifestaciones del síndrome de hiperviscosidad? ¿Cómo se corrige?

- ▶ Cardiovasculares: insuficiencia cardíaca, isquemia.
- ▶ Neurológicas: cefalea, somnolencia, mareos, vértigos, hipoacusia, etc.
- ▶ Oculares: visión borrosa (exudados algodonosos y hemorragias retinianas).
- ▶ Diátesis hemorrágica: en mucosas (epistaxis, gingivorragias), y más raramente digestivas o cerebrales.
- ▶ La hiperviscosidad se corrige con plasmaféresis periódicas y con el tratamiento específico de la enfermedad.

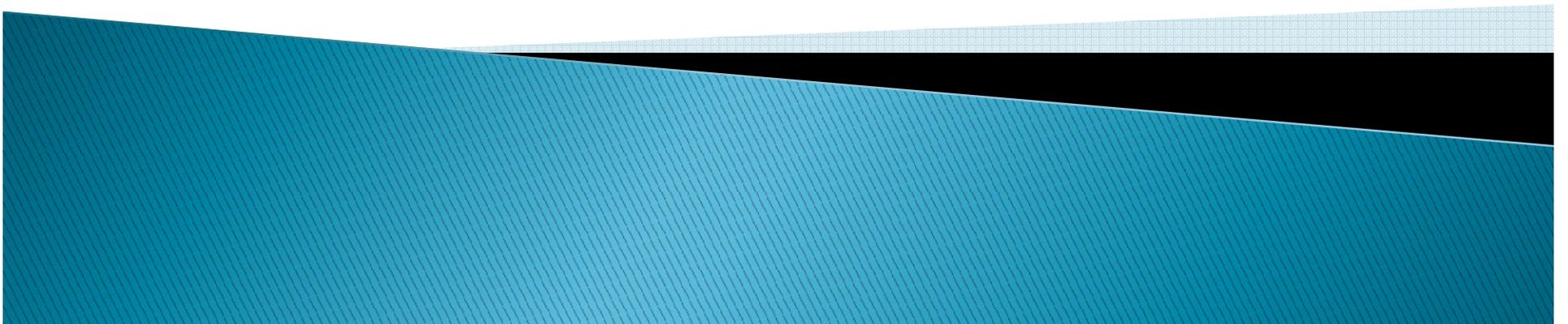


¿Cuál es el pronóstico y cómo se trata la Macroglobulinemia de Waldenström?

- ▶ Es una enfermedad muy indolente.
- ▶ Su pronóstico es mucho mejor que el mieloma, con mediana de supervivencia que supera los 10 años.
- ▶ Los asintomáticos no deben tratarse hasta que tengan datos de progresión de la enfermedad.
- ▶ El tratamiento es propio de un síndrome linfoproliferativo
 - Agentes alquilantes
 - Análogos de purinas
 - Rituximab
 - Refractarios: poliquimioterapia , Trasplante autólogo o nuevos fármacos.

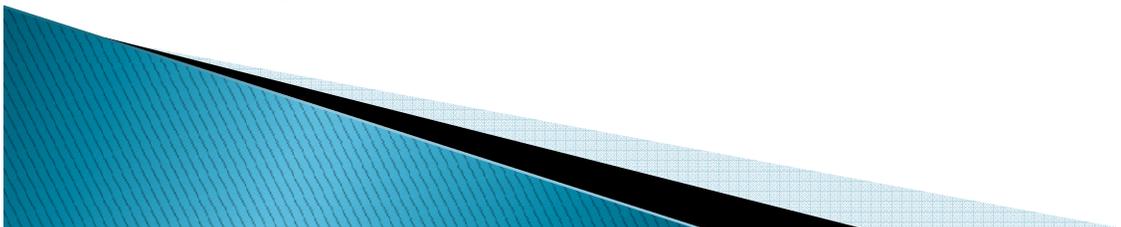


Amiloidosis



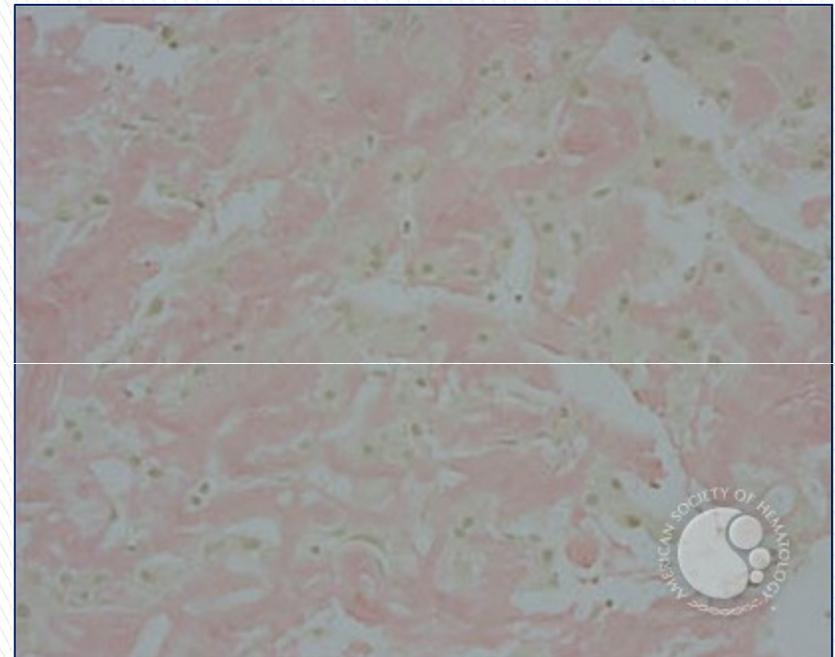
¿Qué son el amiloide y la amiloidosis?

- ▶ El amiloide es una sustancia extracelular que al microscopio óptico aparece homogénea y amorfa.
- ▶ Produce birrefringencia verde si se tiñe con rojo Congo y se analiza con un microscopio de luz polarizada.
- ▶ Con un microscopio electrónico se ven fibrillas de 70 nm de longitud y 10 nm de grosor.
- ▶ La amiloidosis es el resultado del depósito a nivel extracelular de la sustancia amiloide, lo que origina alteraciones en los órganos en los que se deposita.



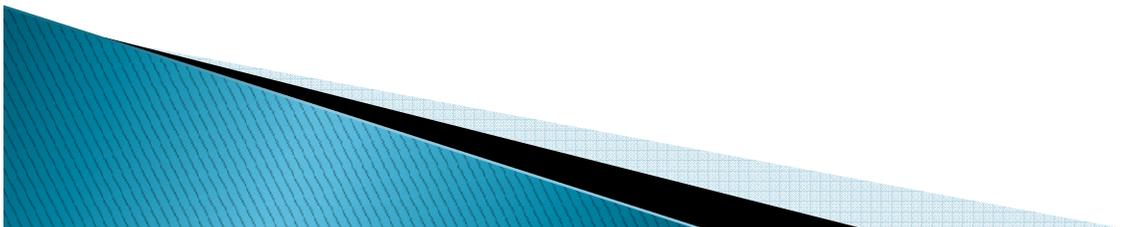
¿Cómo se forman las fibrillas de sustancia amiloide?

- ▶ Están formadas por proteínas de bajo peso molecular que precipitan en los tejidos por 2 motivos:
 - Exposición crónica a un exceso de proteína
 - O por ser un producto insoluble del metabolismo de una proteína precursora.



¿Cuáles son los constituyentes proteicos del amiloide y su relación con la patogenia?

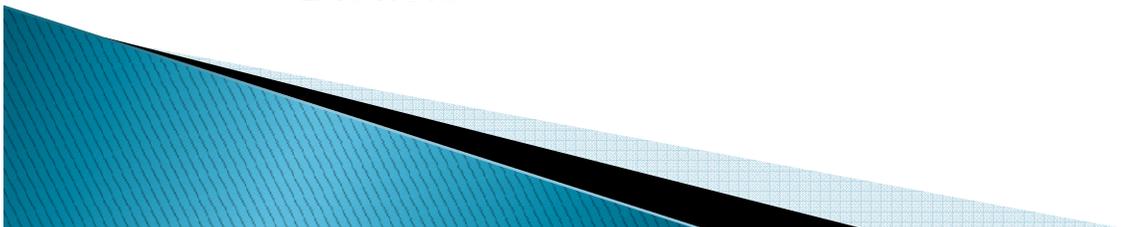
- ▶ Además de un constituyente de cada tipo de amiloidosis, existe un elemento común llamado Proteína P del amiloide (AP) producido en el hígado, que se une a las fibrillas de proteína fibrilar en todos los tipos de amiloide .
- ▶ Entre las diferentes variedades de proteína fibrilar se encuentran:
 - Cadenas ligeras de Ig: amiloidosis primaria (proteína AL)
 - Proteína AA: derivada de la proteólisis de un componente sérico: amiloidosis secundaria.
 - Otros:
 - Prealbúmina: amiloidosis hereditarias.
 - β 2- microglobulina: es frecuente en la amiloidosis renal.
 - Proteína β o A4: en la enfermedad de Alzheimer.



Clasificación de las amiloidosis

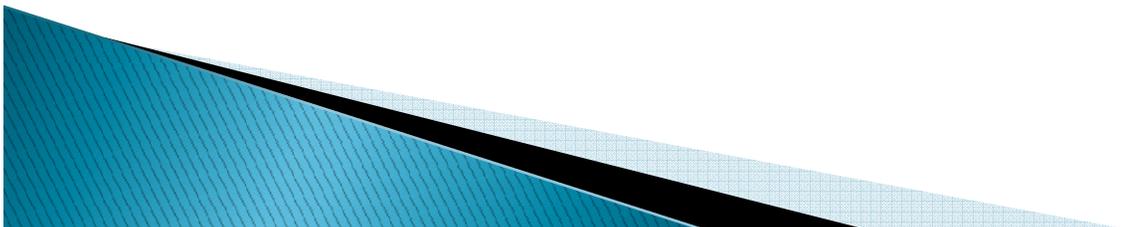
▶ Sistémicas:

- Primaria (AL): no hay signos de otra enfermedad coexistente (puede haber una pequeña infiltración de médula ósea por células plasmáticas y un componente monoclonal de poca cuantía pero sin criterios de MM).
- Secundaria (AA): hay coexistencia de otra enfermedad:
 - Inflamaciones crónicas (AR)
 - Enfermedades infecciosas (TBC, lepra)
 - Enfermedades malignas (Ca rectal)
 - Miscelánea (enfermedades de depósito)
- Otras formas:
 - Localizadas
 - Familiares
 - Seniles
 - Alzheimer
 - Diálisis



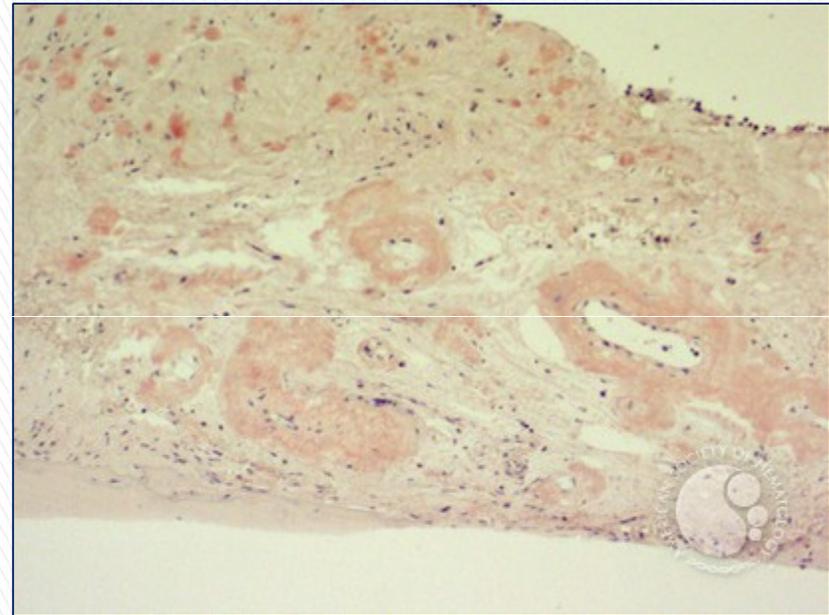
¿Cuáles son las manifestaciones clínicas?

- ▶ Dependenden del órgano afectado y del grado de afectación:
 - Riñón: sd. Nefrótico y proteinuria
 - Corazón: Insuficiencia cardíaca, arritmias
 - Sistema nervioso: neuropatía periférica, sd. del túnel carpiano
 - Aparato gastrointestinal: malabsorción, diarreas y sangrado.
 - Lengua: macroglosia
 - Hígado y bazo: hepatoesplenomegalia (20%)
 - Otras: puede haber lesiones dérmicas y pseudohipertrofias musculares.
- ▶ Amiloidosis primaria: más frecuente afectación renal y cardíaca.
- ▶ Amiloidosis secundaria: renal y gastrointestinal.



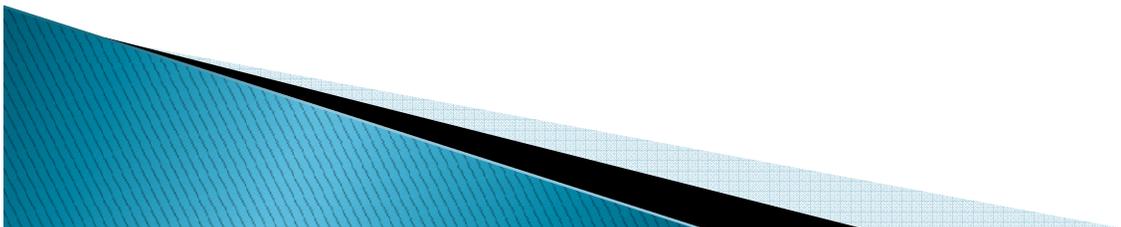
¿Cómo se diagnostica la amiloidosis?

- ▶ Biopsia rectal, oral o del órgano afectado.
- ▶ Mediante la aspiración (PAAF) de grasa abdominal (mucho menos invasiva y de rendimiento similar).
- ▶ Material teñido con Rojo Congo muestra la birrefringencia verde.
- ▶ Creatinina
- ▶ Proteinuria en orina 24 h (para el caso del riñón)
- ▶ Cuantificación de pro-BNP y troponina I (para valorar la afectación cardíaca)



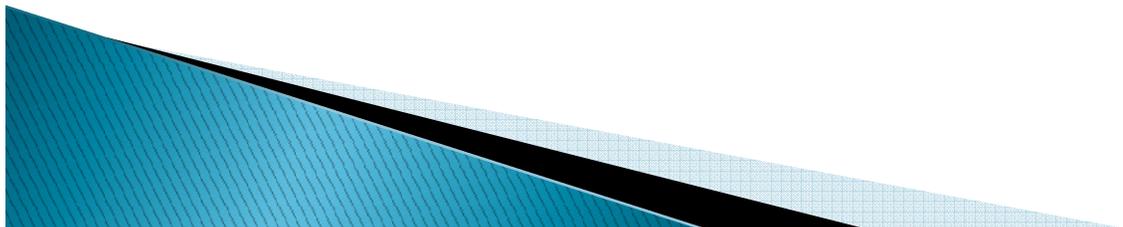
¿Cómo se diferencia una amiloidosis primaria de un mieloma múltiple con amiloidosis?

- ▶ No es sencillo.
- ▶ Amiloidosis primaria:
 - Infiltración medular por células plasmáticas suele ser $< 10\%$
 - Componente monoclonal pequeño
 - No hay osteolisis
 - Afectación de órganos

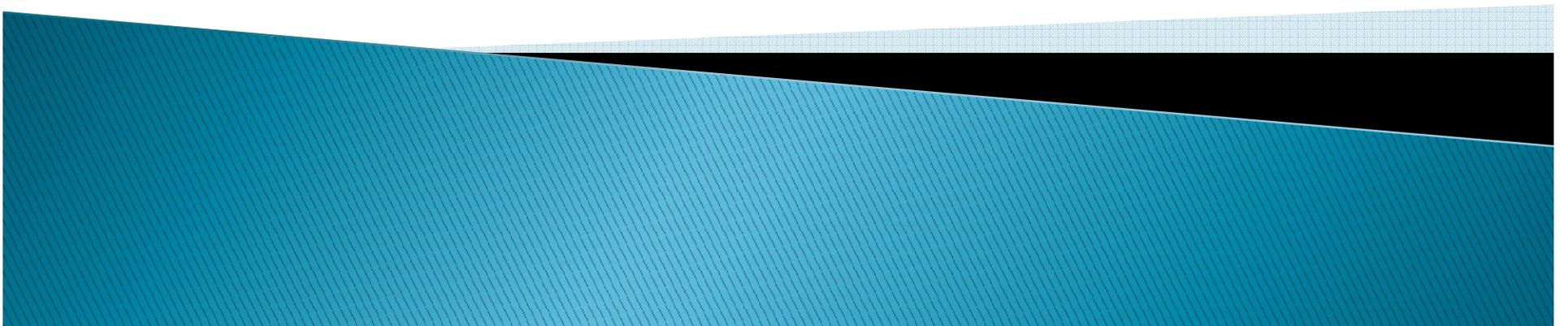


Pronóstico y TTO de amiloidosis

- ▶ Malo
- ▶ Mediana de supervivencia 2–3 años.
- ▶ Similar al MM:
 - Esteroides
 - Alquilantes
 - Trasplante en jóvenes
 - Talidomida, Lenalidomida, Bortezomib también se están usando.
- ▶ Amiloidosis secundaria:
 - corregir la causa.
 - TTO sintomático.



Entonces



1. Hay una anomalía de las Ig
 - Son niveles aumentados o disminuidos?
2. Si la hipergammaglobulinemia está presente, es policlonal o monoclonal?
 - a) Si la proteína es monoclonal, es IgM u otro tipo?
 - i. Si es IgM, es
 - a) Gammapatía monoclonal IgM de significado incierto?
 - b) Macroglobulinemia de Waldenström?
 - c) Otro (desórdenes linfoproliferativos o mieloma IgM?)
 - ii. No es IgM, es
 - a) MGUS no IgM?
 - b) Smoldering mieloma?
 - c) Mieloma múltiple?
 - d) Plasmocitoma (intra-extramedular)?
 - iii. Hay evidencia de amiloidosis asociado a cadena liviana (AL)?
 - b) Si la proteína es policlonal, hay
 - i. Una infección subyacente, inflamación, o desorden neoplásico?
 - ii. Evidencia de enfermedad hepática?
3. Está la hipogammaglobulinemia está presente, es
 - a) Hereditario?
 - b) Adquirido?

Gracias!

