



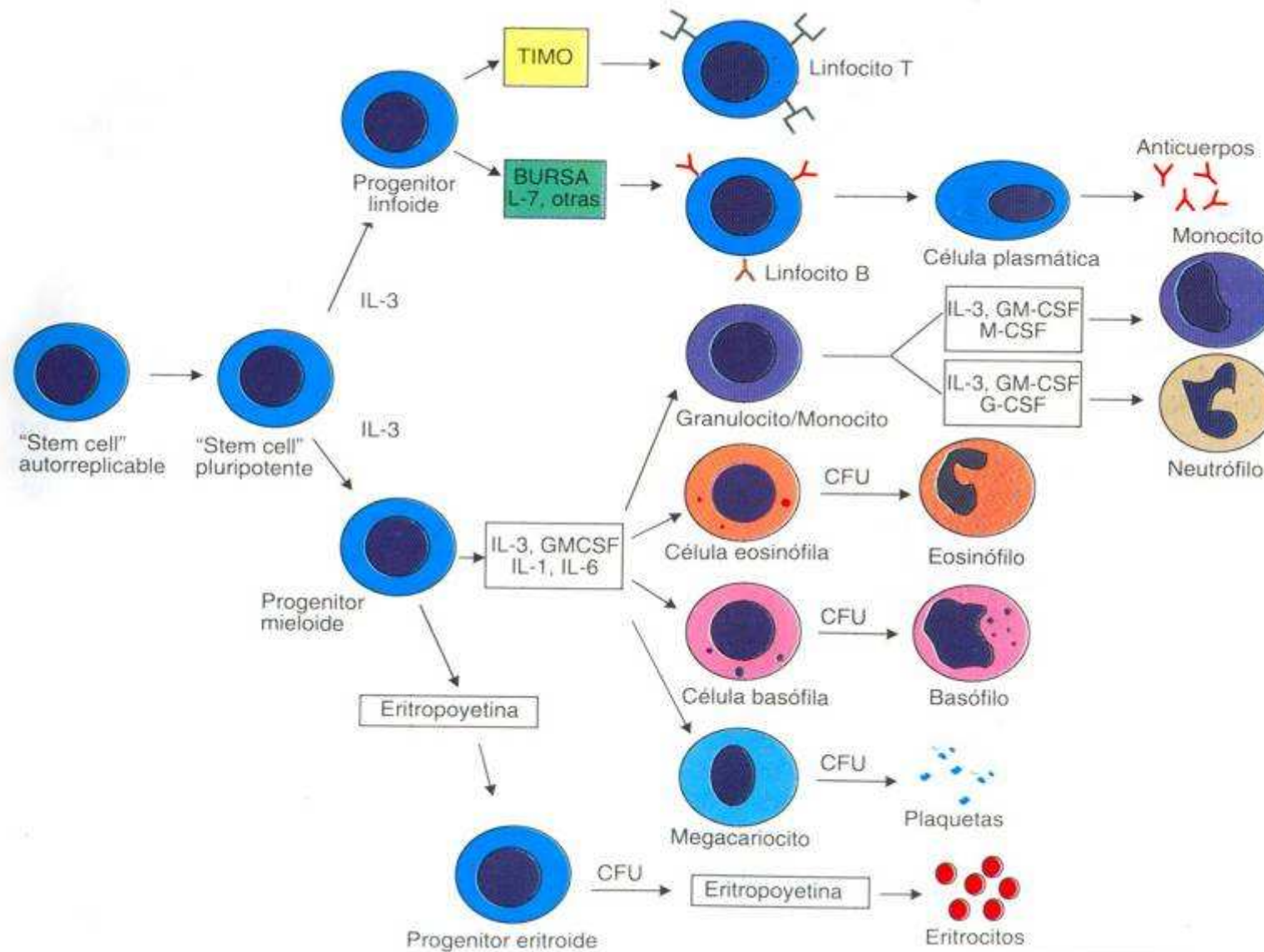
GAMMAPATIAS MONOCLONALES MALIGNAS Y BENIGNAS

Mariel Alejandre

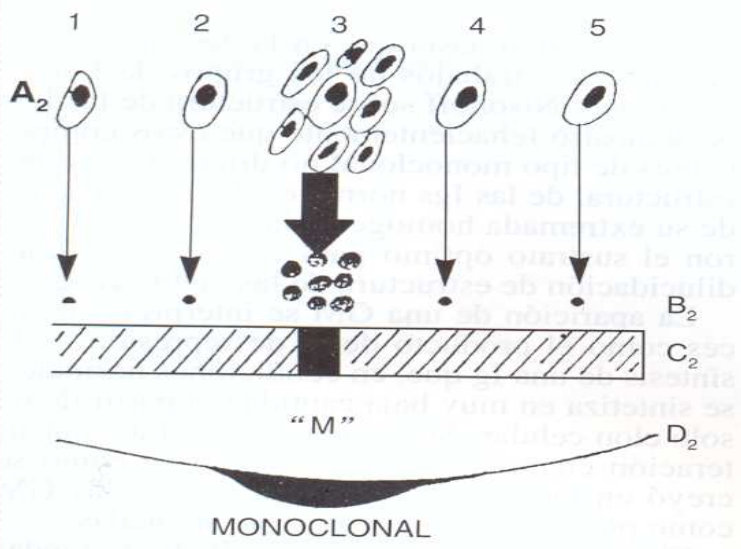
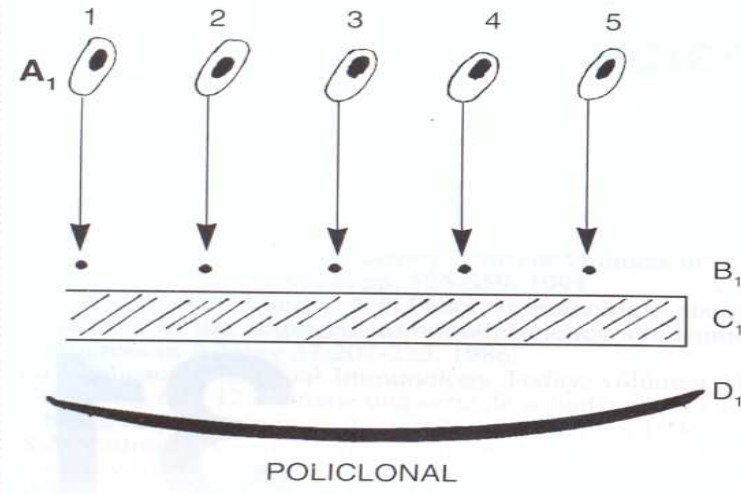
**Dpto. de Bioquímica Clínica. Facultad de Farmacia y Bioquímica.
Hospital de Clínicas José de San Martín U.B.A.**

**Asociación Médica Argentina
06 de Septiembre de 2011**

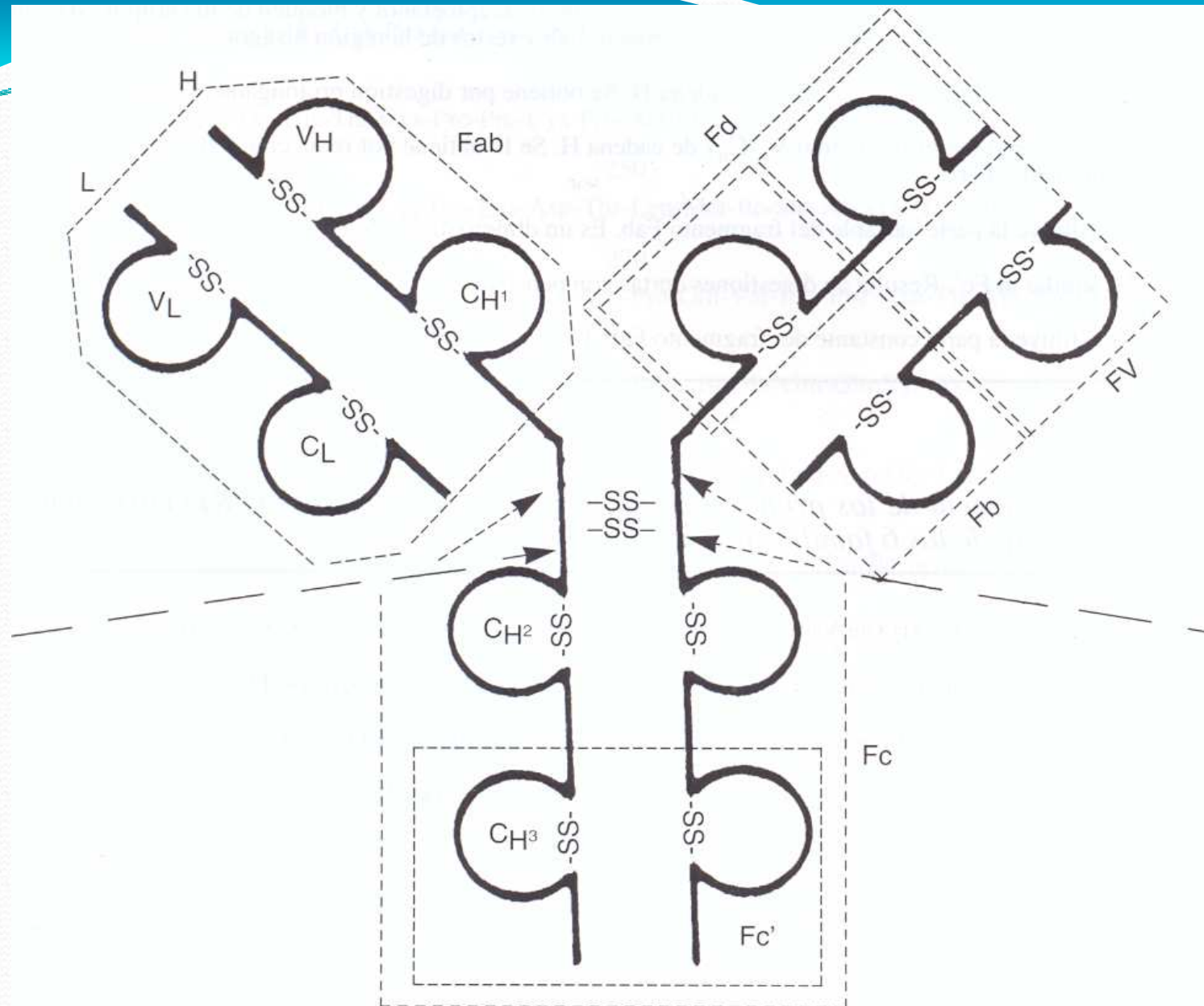
Generación de Células Hematopoyéticas



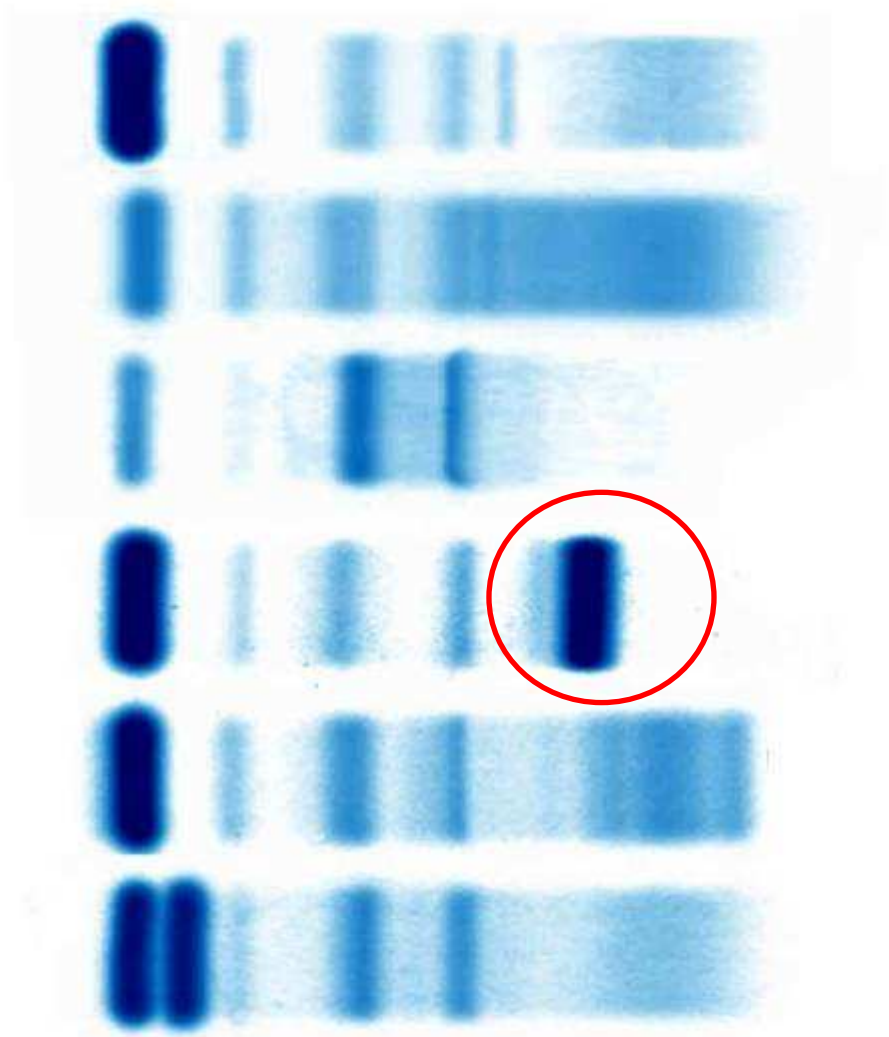
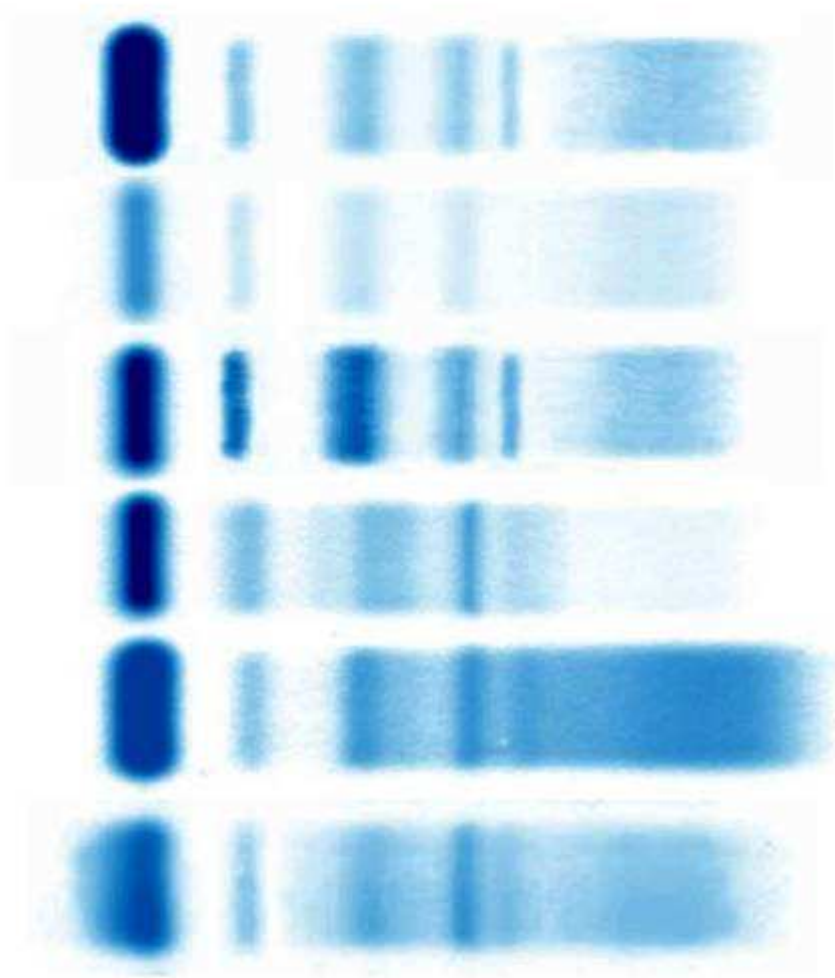
Margni R. Inmunología e Inmunoquímica. 5ª Edición, Capítulo 2, La respuesta inmune. R Margni, pág.15. Editorial Panamericana.



Margni R. Inmunología e Inmunoquímica. 5ª Edición, C apítulo 31. Gammopatías Monoclonales, MA Pizzolato, pág.628. Editorial Panamericana



Margni R. Inmunología e Inmunoquímica. 5ª Edición, Capítulo 5, Anticuerpos. R Margni, pág.88. Editorial Panamericana.





MALIGNAS PRIMARIAS

SECUNDARIAS o ASOCIADAS

IDIOPÁTICAS o “BENIGNAS PRIMARIAS” (?)

CLASIFICACIÓN PROPUESTA POR MICHAUX Y HEREMANS (1969)

Margni R. Inmunología e Inmunología. 5ª Edición, Capítulo 31 Gammopatías Monoclonales, MA Pizzolato, pág.627. Editorial Panamericana



**MALIGNAS PRIMARIAS
SECUNDARIAS o ASOCIADAS**

IDIOPÁTICAS o “BENIGNAS PRIMARIAS” (?)

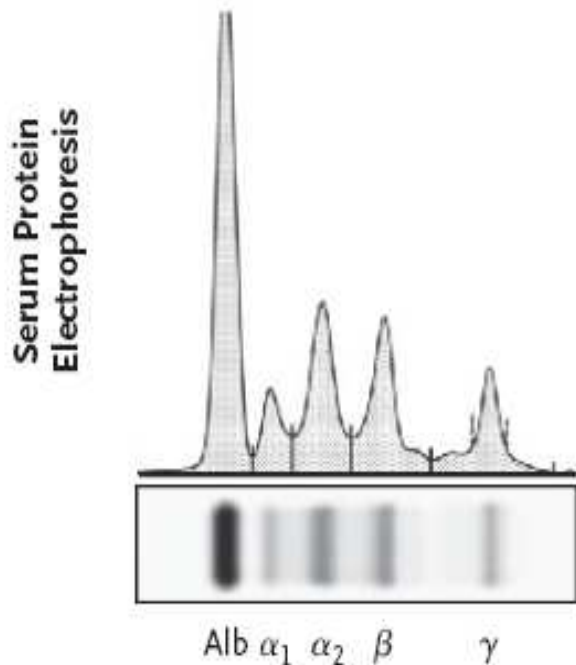
- DETERMINADAS GENÉTICAMENTE
- TRANSITORIAS

GMSI

CLASIFICACIÓN PROPUESTA POR MICHAUX Y HEREMANS (1969)
Margni R. Inmunología e Inmunología. 5ª Edición, Capítulo 31 Gammopatías
Monoclonales, MA Pizzolato, pág.627. Editorial Panamericana

Gammapatías Monoclonales de Significado Indeterminado (GMSI)

Parámetros Mayores de Diagnóstico



- Una concentración de CM < 3 g/dl
- Proporción de CP en MO < 10%
- No presentan manifestaciones clínicas como: Lesiones líticas en hueso, anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal.

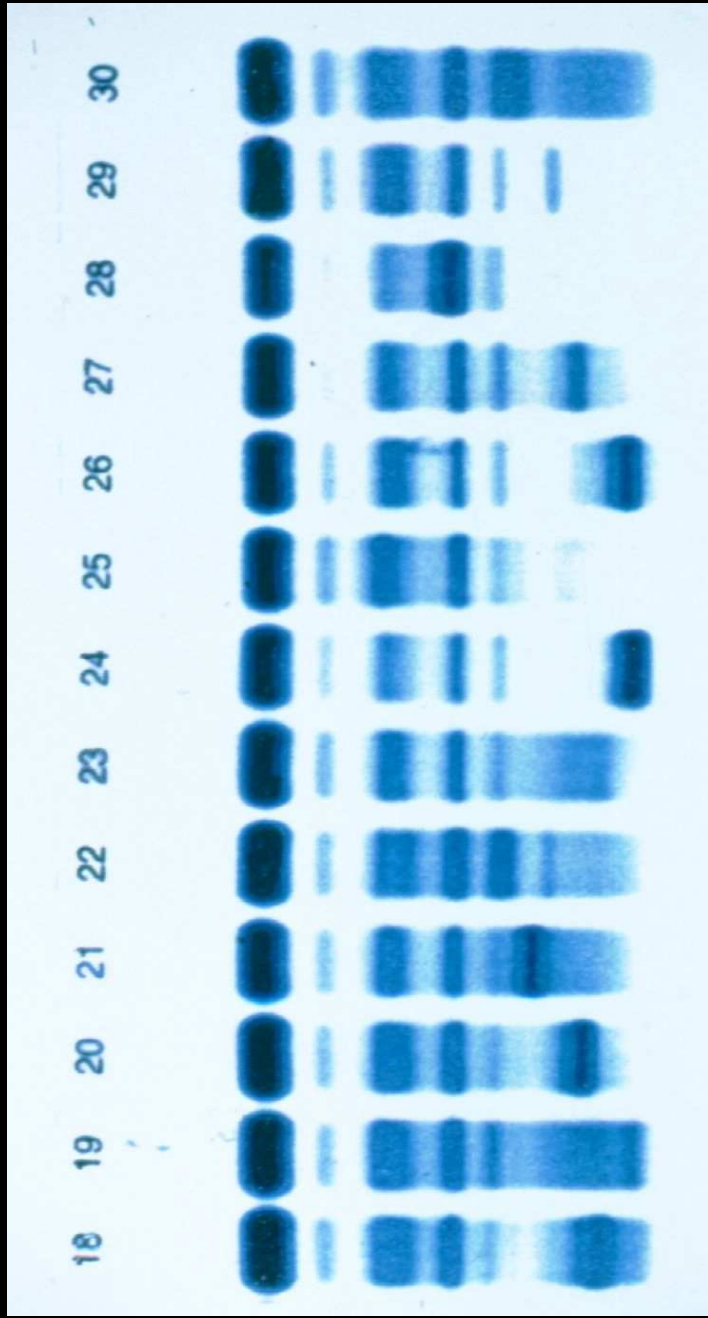
Bone Marrow

<10% Plasma cells

Clinical Picture

Asymptomatic
No end-organ damage

Kyle RA. *Baillieres Clin. Haematol.*8:761-781, 1995.



GMSI: Epidemiología

PREVALENCIA

- **Edad:** Personas > 50 años: 3,2%

Personas > 70 años: 5,3%

Edad media al diagnóstico: 70 años.

- **Sexo:** H > M (en personas > de 50 años) 4% vs. 2,7%.

- **Raza:** Negros > Blancos. Ghana > Minnesota.

Kyle RA, et al. N Engl J Med;354:1362–1369, 2006.

INCIDENCIA de GMSI: “un estudio en nuestro medio sobre 850 pacientes reveló una incidencia del 2.8 % de GMSI”

Pizzolato M y col. Revista ABA 221: 96-101, 1975.

GMSI: Factores Pronósticos

- * Componente Monoclonal: > vs < de 1.5 g/dl
- * Cél. Plasmática en MO: > vs < a 5%
- * INC: disminuída vs normal
- * Proteinuria de B-J: presencia vs ausencia

Cesana C, et al. J Clin Oncol 20: 1625-1634, 2002.

- * Componente Monoclonal > vs < de 1.5 g/dl
- * Componente Monoclonal de tipo IgG vs No IgG

Kyle RA. N Engl J Med 346: 564 – 569, 2002.

GMSI: Factores Pronósticos

Estudio retrospectivo de 285 pacientes (1982 – 2007)

Edad media al Dx: 60 años, 61% mujeres – 39 % varones

Media de concentración de CM: 0.6 g/dl (rango 0,1 – 2,8)

Tipo de Ig: 72% IgG - 15% IgA - 12% IgM y 1% biclonal.

CP en MO: 3 % (73 p)

INC: disminuídas en el 21 % de los pacientes

Seguimiento: 66 meses (rango 6–378)

Evolución: 7,5 % (24 pac) prog (17 MM, 6 LNH y1 amiloidosis)

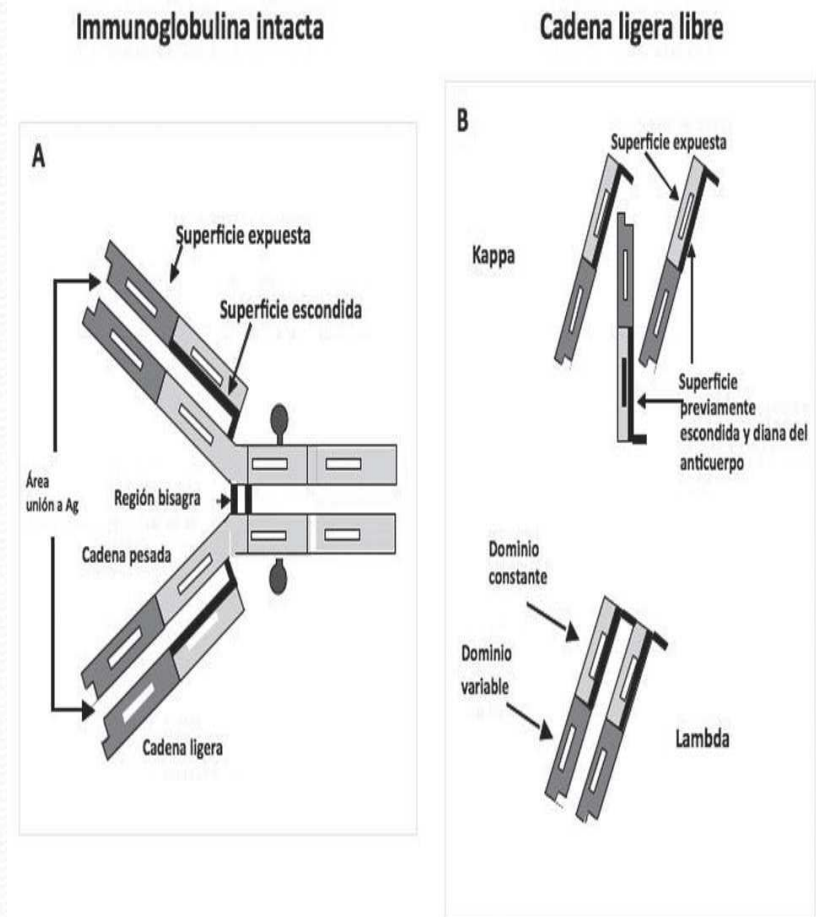
SLP y SG a 10 años fueron 90 % y 92 %, respectivamente

La concentración del CM, la VSG y el nivel de INC al Dx identifican a un subgrupo de pts con mayor riesgo de progresión.

Federico Sackmann y col. Haematologica, 93(1): 153 - 154, 2008.

GMSI: Factores Pronósticos...cont.

Relación K/L libres alterada el Dx
> riesgo de progresión
(VR: 0.26 – 1.65)
(Independientemente de la
Concentración y tipo de CM)



Rajkumar SV et al. Br J Haematol, 127: 308-310; 2004

Rajkumar SV, et al. Blood, 106: 812–817; 2005



MALIGNAS PRIMARIAS

SECUNDARIAS o ASOCIADAS

IDIOPÁTICAS o “BENIGNAS PRIMARIAS” (?)

CLASIFICACIÓN PROPUESTA POR MICHAUX Y HEREMANS (1969)

Margni R. Inmunología e Inmunología. 5ª Edición, Capítulo 31 Gammopatías Monoclonales, MA Pizzolato, pág.627. Editorial Panamericana

MALIGNAS PRIMARIAS

- **MIELOMA MÚLTIPLE (IgG, IgA, Cadenas L, IgD, IgM, IgE)**
- **MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM (IgM)**
- **ENFERMEDAD DE CADENAS PESADAS (Gamma, Alfa, Mu, Delta (?))**
- **OTRAS MALIGNAS del HEMATOPOYÉTICO (Leucemias, Linfomas)**

SECUNDARIAS o ASOCIADAS

IDIOPÁTICAS o “BENIGNAS PRIMARIAS” (?)

CLASIFICACIÓN PROPUESTA POR MICHAUX Y HEREMANS (1969)

Margni R. Inmunología e Inmunología. 5ª Edición, Capítulo 31 Gammopatías Monoclonales, MA Pizzolato, pág.627. Editorial Panamericana

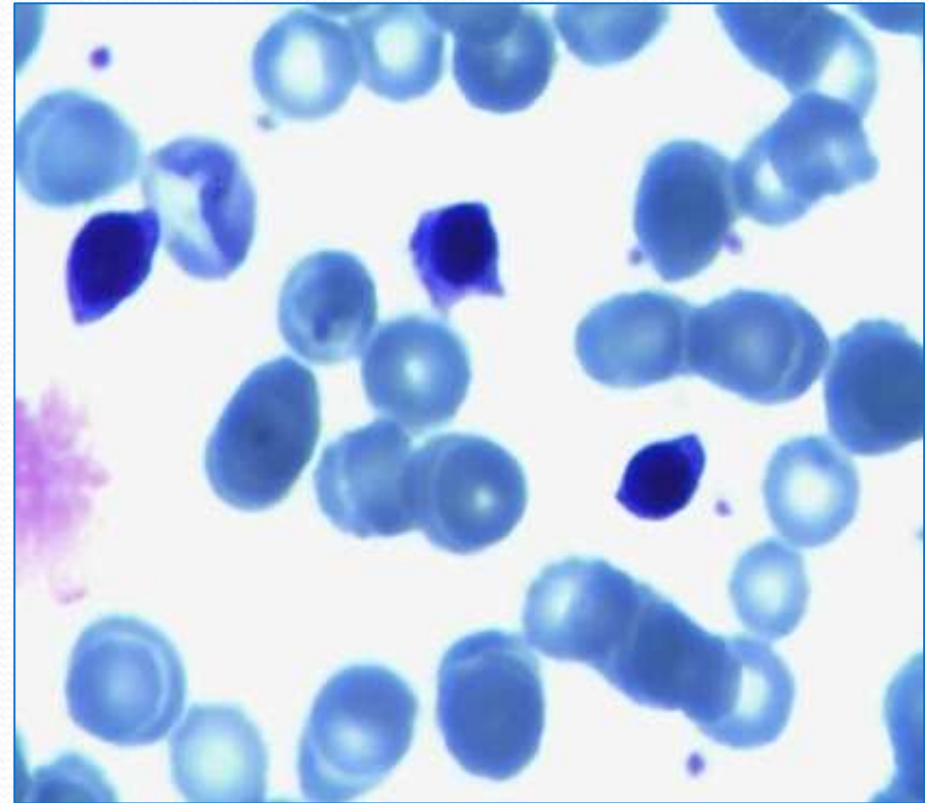
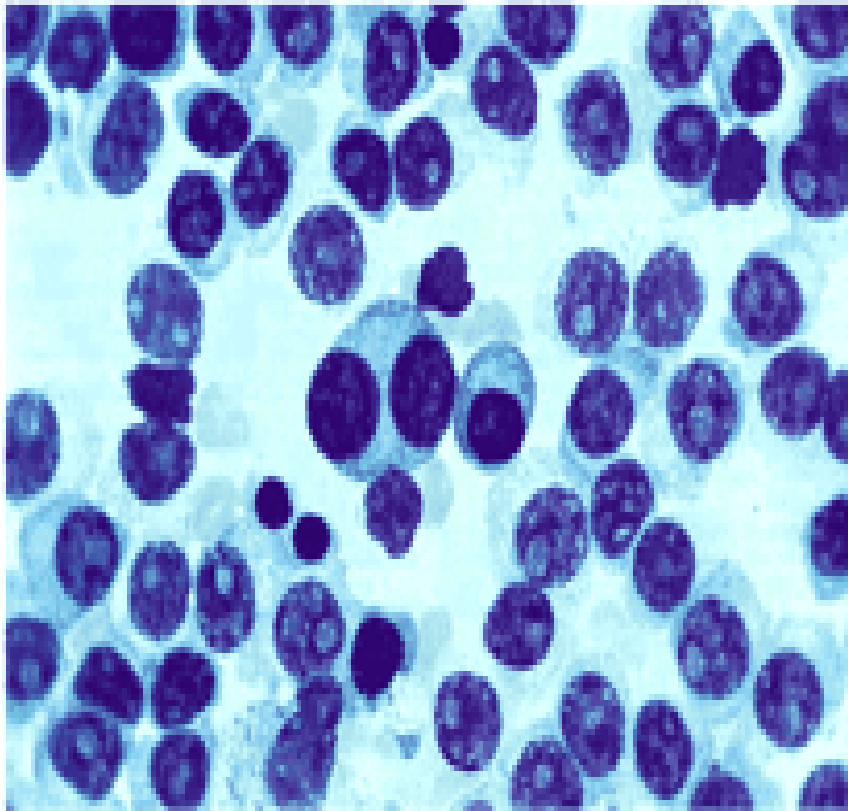


Mieloma Múltiple (MM) Parámetros Mayores de Diagnóstico

- * Infiltración de Médula Ósea en un número superior al 10 % de Células Plasmáticas.**
- * Presencia de lesiones osteolíticas en huesos.**
- * Componente “M” en sangre o al menos en orina.**

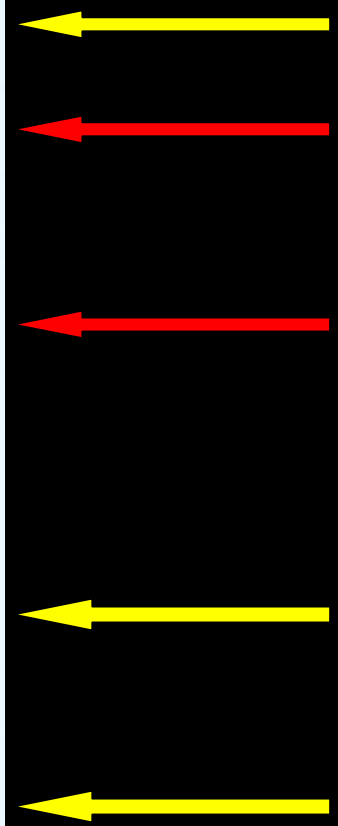
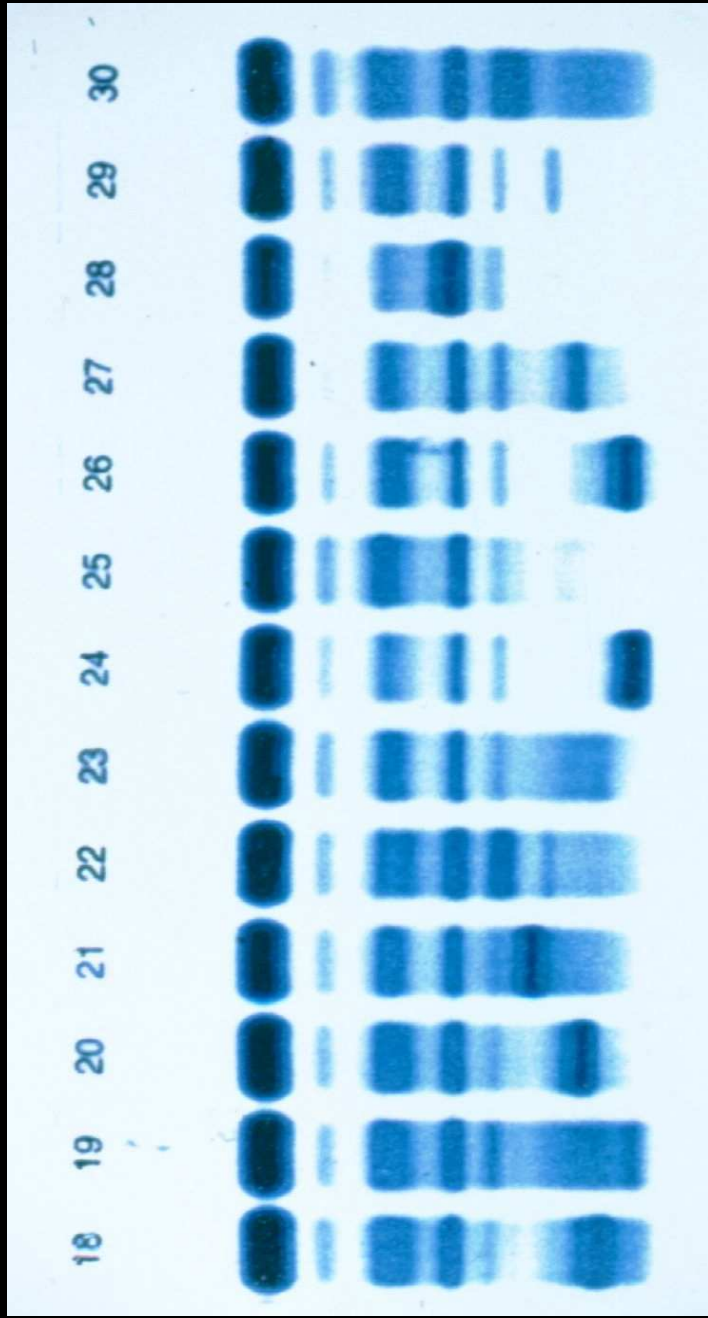
Kyle, R. Ar-ch.Pathol. Lab. Med., 123: 114-118; 1999

Células Plasmáticas en MO



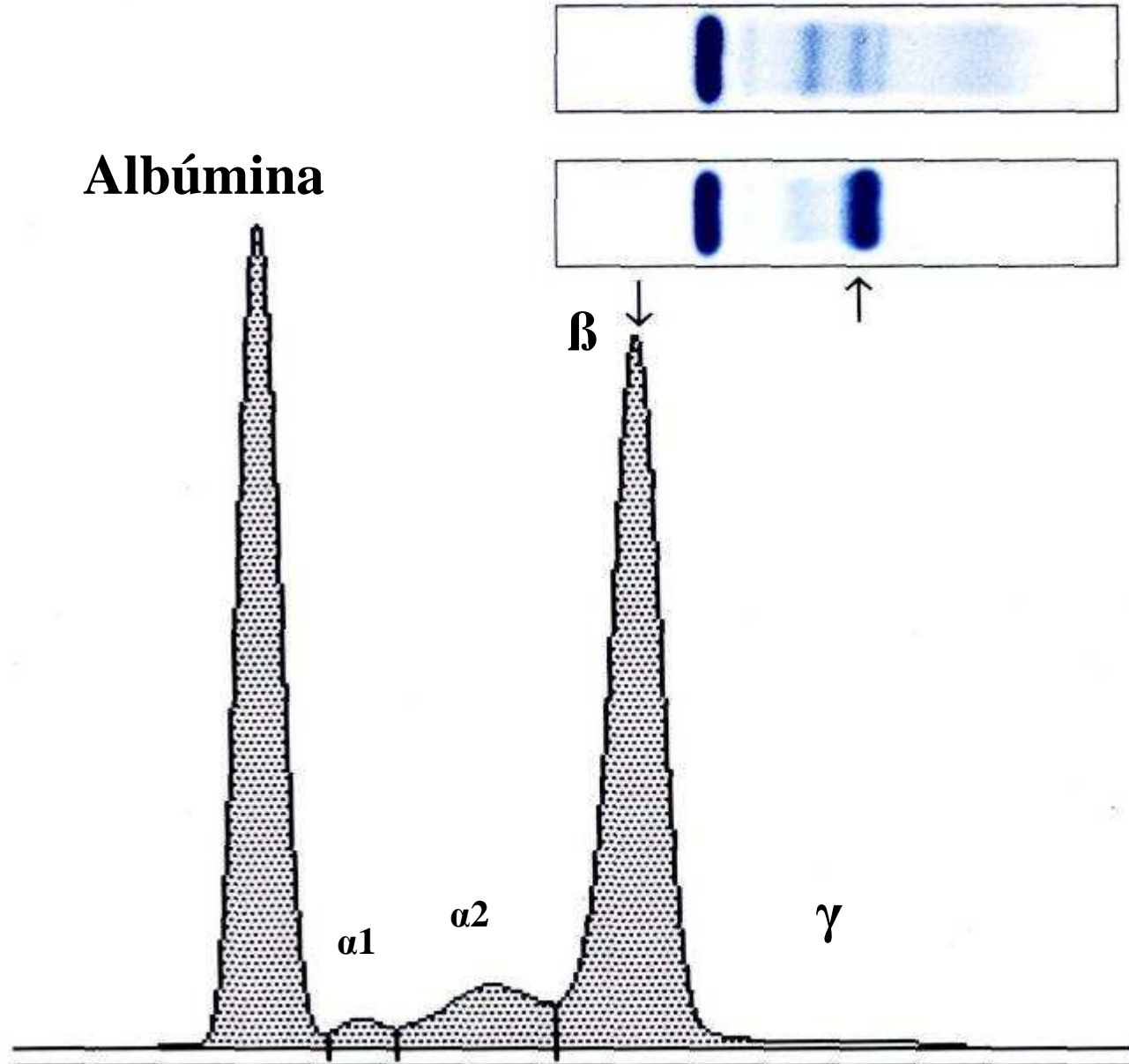
Lesiones Osteolíticas: en huesos planos y largos





COMPONENTE MONOCLONAL

Albúmina



MM: INCIDENCIA

- * Segundo cáncer hematológico en prevalencia después del LNH.
- * Representa el 1% de todas las neoplasias y el 10% de las hemopatías malignas.
- * Hay 4 casos nuevos/100.000 habitantes/año en los EEUU.
- * Edad Promedio: 60-65 años.

Kyle R.A., et al. Mayo Clin Proc, 78: 21-33; 2003

**45th ASH Annual Meeting. Multiple Myeloma and Plasma Cell Dyscrasias.
San Diego, CA MMRF Multiple Myeloma Research Foundation 2003**

MM: Factores Pronósticos

- * Concentración de Beta-2 microglobulina: $3.5 < \beta 2M > 3.5$ mg/l
- * Concentración de albúmina sérica: $3.5 < Alb > 3.5$ g/dl
- * Delección del cromosoma 13
- * Traslocación IgH

Kyle RA and Rajkumar SV. Leukemia, 23:3-9; 2009.

New International Staging System

Stage	Criteria	Median Survival (months)
I	Serum β_2 -microglobulin < 3.5 mg/L Serum albumin \geq 3.5 g/dL	62
II	Not stage I or III*	44
III	Serum β_2 -microglobulin \geq 5.5 mg/L	29

* There are two categories for stage II: serum β_2 -microglobulin < 3.5 mg/L but serum albumin < 3.5 g/dL; or serum β_2 -microglobulin 3.5 to < 5.5 mg/L irrespective of the serum albumin level.

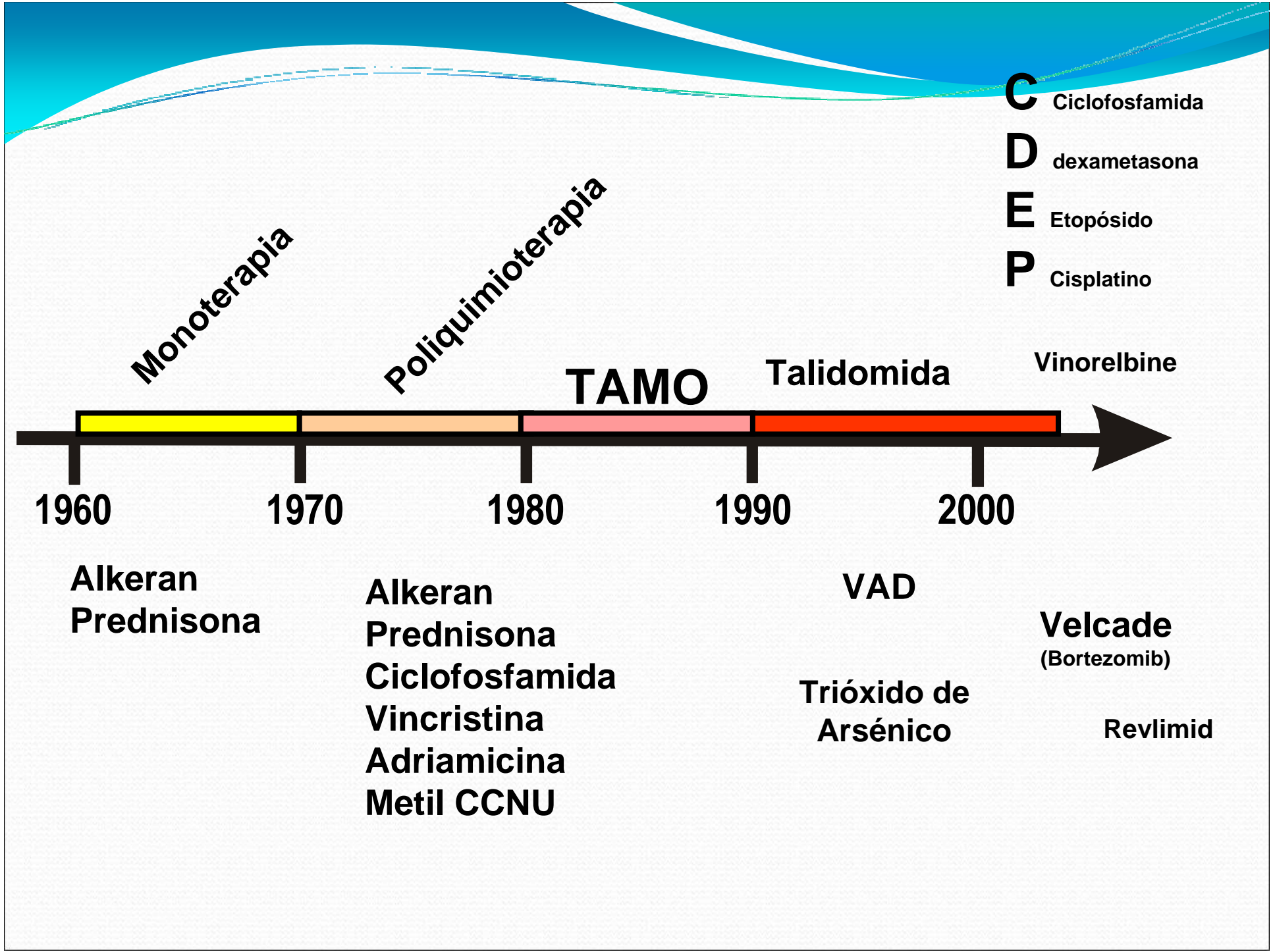
Greipp et al J.Clin. Oncol. 23,3412,2005.

MM: Factores Pronóstico, Evolución y Respuesta

- * **Concentración de Beta-2 microglobulina: $3.5 < \beta 2M > 3.5$**
- * **Concentración de Albúmina sérica: $3.5 < Alb > 3.5$**
- * Concentración del CM.
- * Concentración de las INC.
- * El tipo inmunológico del CM.
- * Proteinuria de Bence-Jones (B-J)

Greipp P et al. J Clin Oncol, 23: 3412-3420; 2005

Munshi N. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 298-305; 2008.



- C** Ciclofosfamida
- D** dexametasona
- E** Etopósido
- P** Cisplatino

Monoterapia

Poliquimioterapia

TAMO

Talidomida

Vinorelbine

1960

1970

1980

1990

2000

Alkeran
Prednisona

Alkeran
Prednisona
Ciclofosfamida
Vincristina
Adriamicina
Metil CCNU

VAD

Trióxido de
Arsénico

Velcade
(Bortezomib)

Revlimid

Etapas del TAMO

1) Tratamiento de acondicionamiento: - Tal- Dex (actualmente)

2) Obtención de cél. stem de sangre periférica:

a) Movilización: - altas dosis de GCSF (actualmente)

b) Leucoaféresis: una media de siete por paciente, con intervalo de 1 – 4 días, utilizando separadores celulares

3) Criopreservación: DMSO , congelador programable y se almacena en nitrógeno líquido a $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$.

4) Quimioterapia mieloablativa: melfalan 200 mg/m^2 al día -2

5) Reinfusión de progenitores hematopoyéticos: descongelación de las cél. en baño con agua a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, el día 0 y todos los pacientes recibieron G-CSF hasta la recuperación hematopoyética.

6) Terapia de mantenimiento post-TAMO con Talidomida

Estudio Proteico Completo de Laboratorio

- a) **Proteinograma electroforético** con posterior registro densitográfico
- b) **Inmunofijación (IF) e Inmunoelectroforesis (IEF)**
- c) **Cuantificación de IgM, IgA e IgG (IgD)**
- d) **Determinación de B2-microglobulina en suero**
- e) **Uroproteinograma electroforético** en orina de 24 hs de recolección
- f) **IF urinaria** utilizando coloración con plata coloidal y la muestra en iguales condiciones

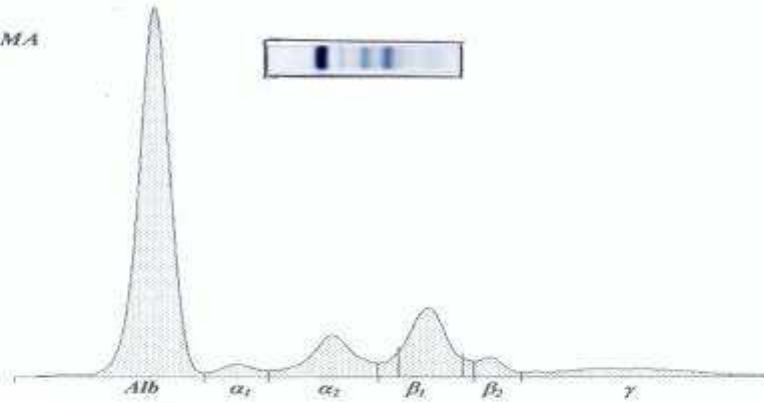
GM -λ

Sr.: MUZO

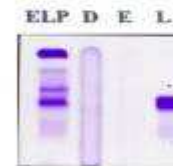
Fecha : 22/08/2001

PROTEINOGRAMA

Registro
Densitográfico



ELECTROINMUNOFIJACION



CUANTIFICACION DE IGS (IDR)

IgM:	50 mg/dl	(60 - 250)
IgA:	55 mg/dl	(100 - 300)
IgG:	390 mg/dl	(800 - 1500)

UROPROTEINOGRAMA

Vol: 1980 ml
P(o): 0,46 g/l = 0,91 g/ 24 hs.
Tipo "M"
BJ (+)



EXPERIENCIA DE FUNDALEU EN PACIENTES AUTO-TRASPLANTADOS CON DIAGNOSTICO DE MIELOMA MULTIPLE

Abril 1992- Diciembre 2010

Características de los Pacientes.

Total de Pacientes : 305

Edad: Media (Rango): 56 (31-75)

Género: Masculino / Femenino: 159 (52 %) / 146 (48%)

Tipo de MM:

IgG	164 (53.5%)	Micromolecular	55 (18%)
IgA	76 (25 %)	MM No Secretor	9 (3%)
IgD	1 (0.5%)		

Status del MM al TAMO:

RC: 54 (17%)

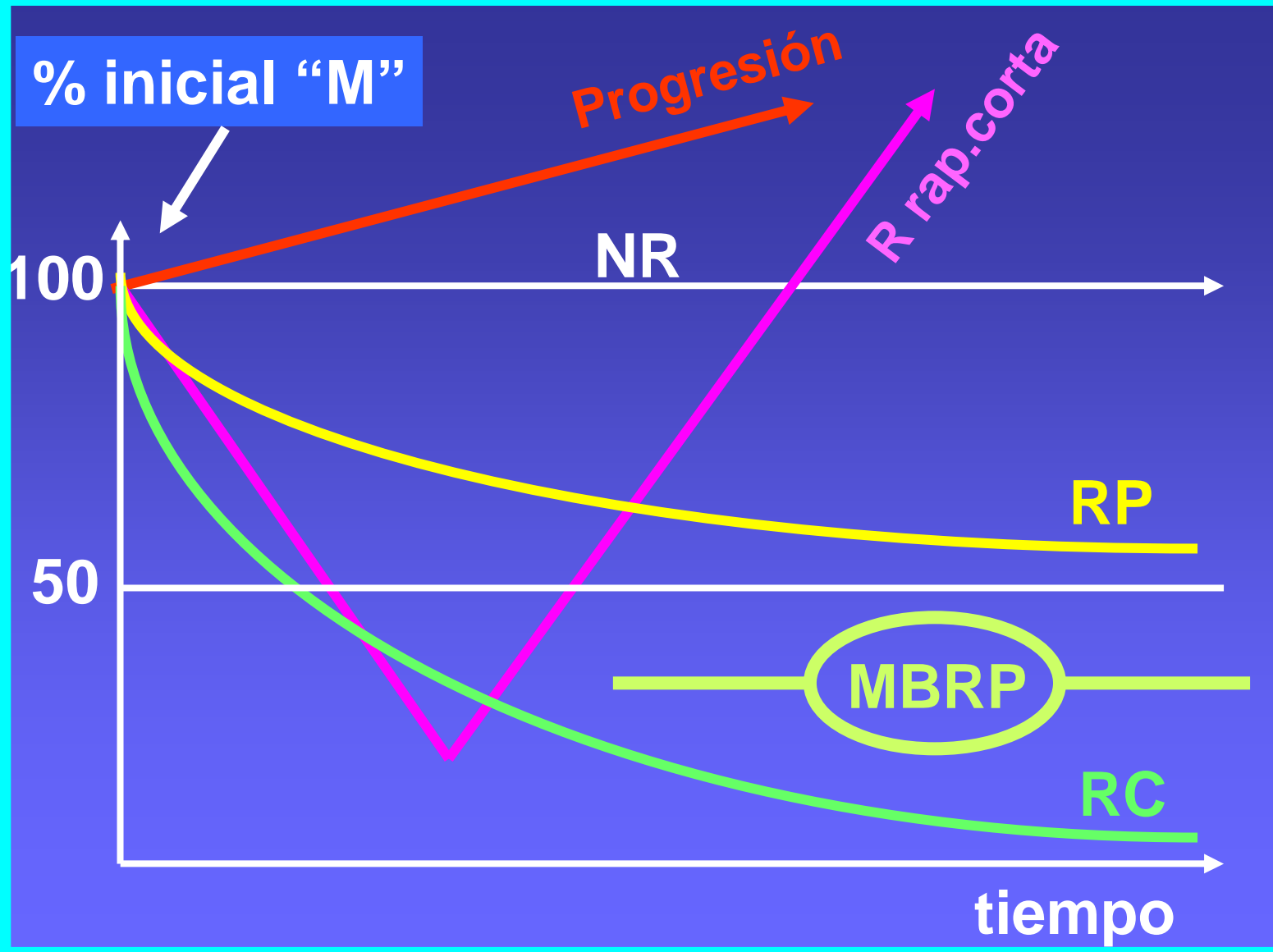
RP: 227 (75%)

EE: 11

RM: 5

PE: 8

Fuente de células infundidas: MO + SP: 6 SP sola: 299



Clasificación de las Remisiones en MM y TAMO

- **Remisión Completa (RC):**

1) Ausencia de CM por IF durante al menos 6 semanas.

2) Menos del 5 % de CP en PBxMO (repetir a las 6 semanas en MM no secretor)

3) Ausencia de nuevas lesiones óseas

4) Resolución de plasmocitoma extramedular.

- **Remisión Parcial (RP):**

1) Más del 50 % de reducción del CM durante al menos 6 semanas.

2) Reducción del CM urinario a menos de 200 mgr/24hs, ó más del 90 % de reducción en la excreción del CM en orina de 24 hs durante al menos 6 semanas.

3) No aumento en tamaño ó número de lesiones líticas ó plasmocitoma extramedular

4) Más del 50 % de reducción en plasmocitomas de tejidos blandos. (por examen ó RX).

5) Solo para MM no secretor, más del 50 % de disminución de CP en PBxMO durante al menos 6 semanas.

- **Respuesta Mínima (RM):**

1) 25 - 50 % de reducción del CM durante al menos 6 semanas.

2) 50 - 90 % de reducción del CM urinario durante al menos 6 semanas.

3) No aumento en tamaño ó número de lesiones líticas ó plasmocitoma extramedular.

4) Solo MM no secretor, 25 - 50 % de reducción de CP en PBxMO durante al menos 6 semanas.

- **No respuesta ó enfermedad estable (NR/SD):**

No tiene criterios de RM o Progresión.

- **Enfermedad Progresiva.**

- 1) *Más del 25 % de aumento en suero del CM,*

- 2) *Más del 25 % de aumento del CM urinario de 24hs de una cuantificación basal de al menos 500 mg/24hs en 2 ocasiones.*

- 3) Más del 25 % de incremento de CP en PBxMO de un mínimo basal de 5 % para MM no secretor.

- 4) Nuevas lesiones líticas.

- **Recaída: (REC) (cualquiera de las siguientes):**

- 1) *Reaparición del CM sérico o urinario por IF.*

- 2) Incremento de más del 5 % de CP en PBxMO.

- 3) Nuevas lesiones osteolíticas o aumento de más del 25 % de las lesiones existentes.

- 4) Nuevo plasmocitoma en tejidos blandos.

EXPERIENCIA DE FUNDALEU EN PACIENTES AUTO- TRASPLANTADOS CON DIAGNOSTICO DE MIELOMA MULTIPLE

Abril 1992- Diciembre 2010

Status de la enfermedad post-trasplante

Media de seguimiento: 41 meses (1-226)

RCC: 48 (16%)

EE: 23

RC 45 (15%)

RP: 162 (53%)

No evaluados/ Desconocido 13

RM: 8

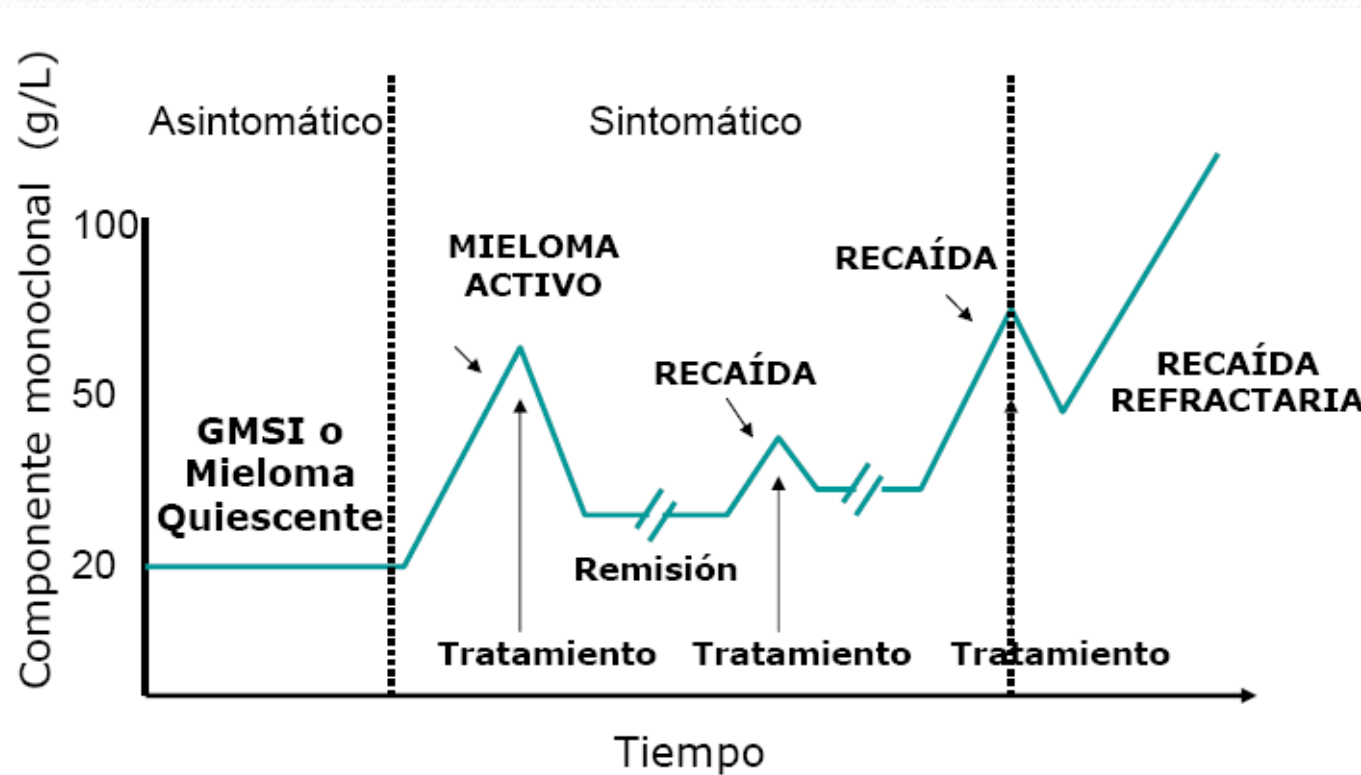
Vivos / Fallecidos 194 / 111

% Sobrevida Global a 10 años 33,4 %

% Sobrevida Libre de Enfermedad a 10 años 19,8 %

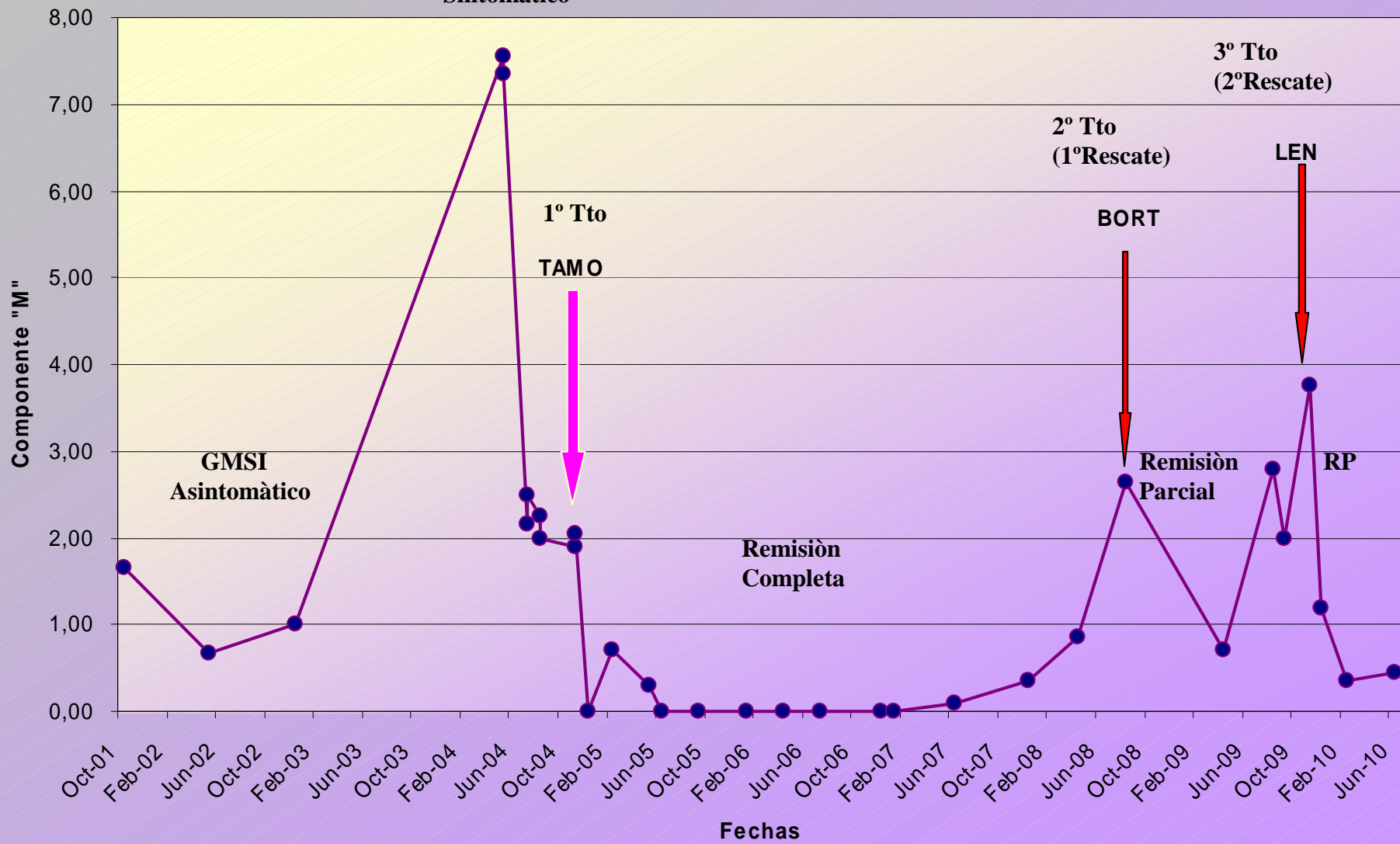
Tratamientos implementados en el tiempo

Evolución en función del componente M



Evolució de DICA

MM Activo
Sintomàtic



TERAPIAS DE RESCATE

* VELCADE (BORTEZOMIB)

* IMiDs: REVLIMID (LENALIDOMIDA)

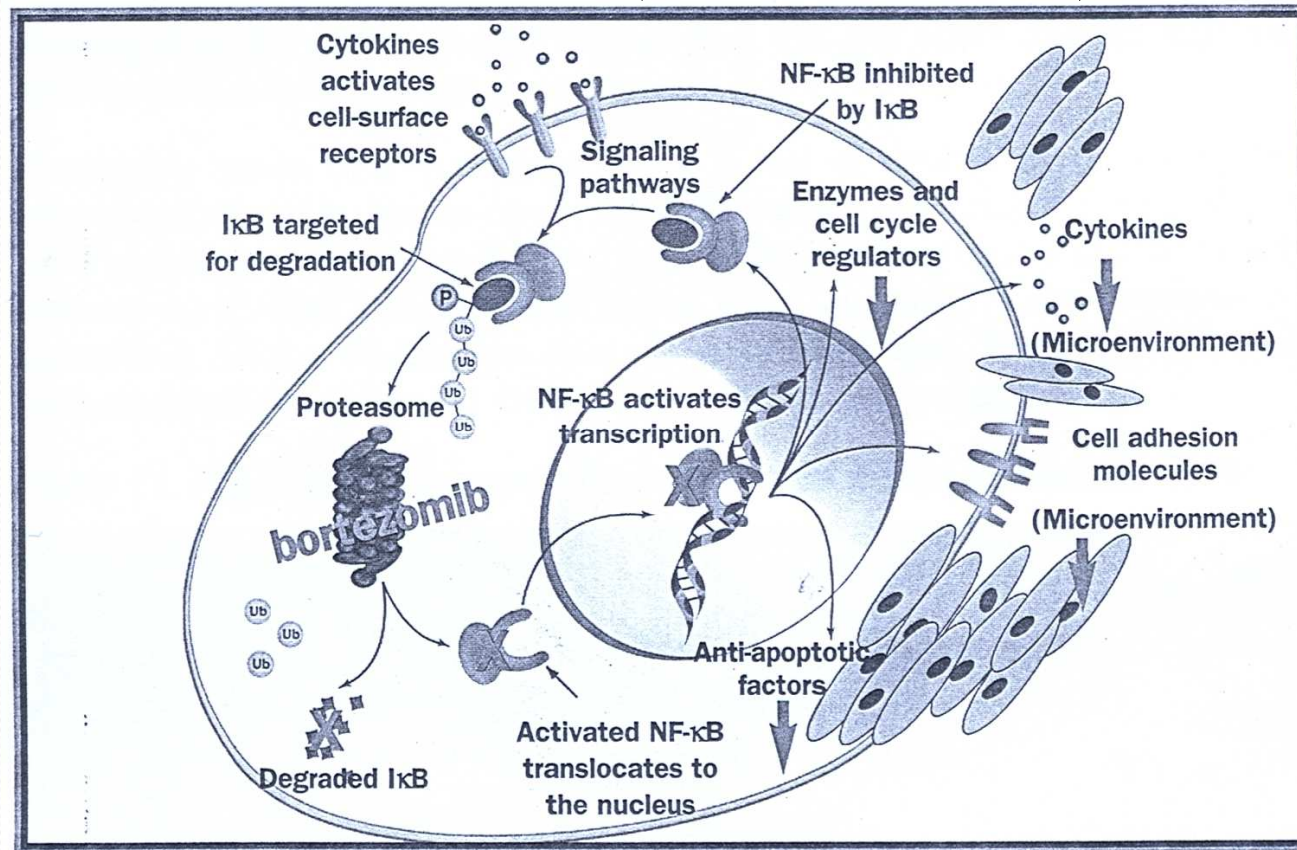


Figure 5. Inside the myeloma cell are thousands of proteasomes. These proteins cognize and promote the activity of NF-κB, a protein that binds to the DNA of the cell, turning on the production of proteins that lead to angiogenesis, cell growth, expression of adhesion molecules, and production of cytokines such as IL-6, which acts as a growth factor for myeloma cells.

TERAPIAS EMERGENTES

POMOLIDOMIDE

Estudio de fase II: Incluyeron 60 pacientes, en recaída refractaria a lenalidomide, talidomide y Bortezomib.

RC: 5 %

MBRP: 28 %

RP: 30 %



Beneficio Clínico: 63 %

Las respuestas se observaron en el 74 % de pacientes que tenían marcadores citogenéticos y/o moleculares de alto riesgo.

Paciente SAC

MM estadio I A, IgG – Kappa, BJ (+) Kappa
20% CP en MO

Suero



Orina



IF en orina



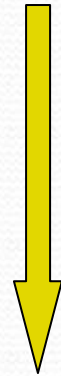
Acondicionamiento con VAD

Pre-TAMO

12 – 02 – 00

Paciente SAC

Aparición de BO post-TAMO



T
A
M
O

20 - 09 - 00

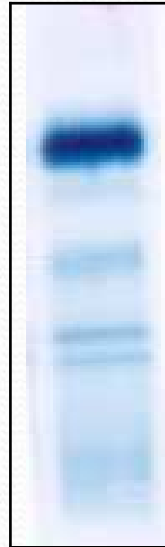
IF en suero



BO 5m post-TAMO
2 IgG-K + 1 IgG-L
36 m de duración de BO

Paciente SAC

Suero

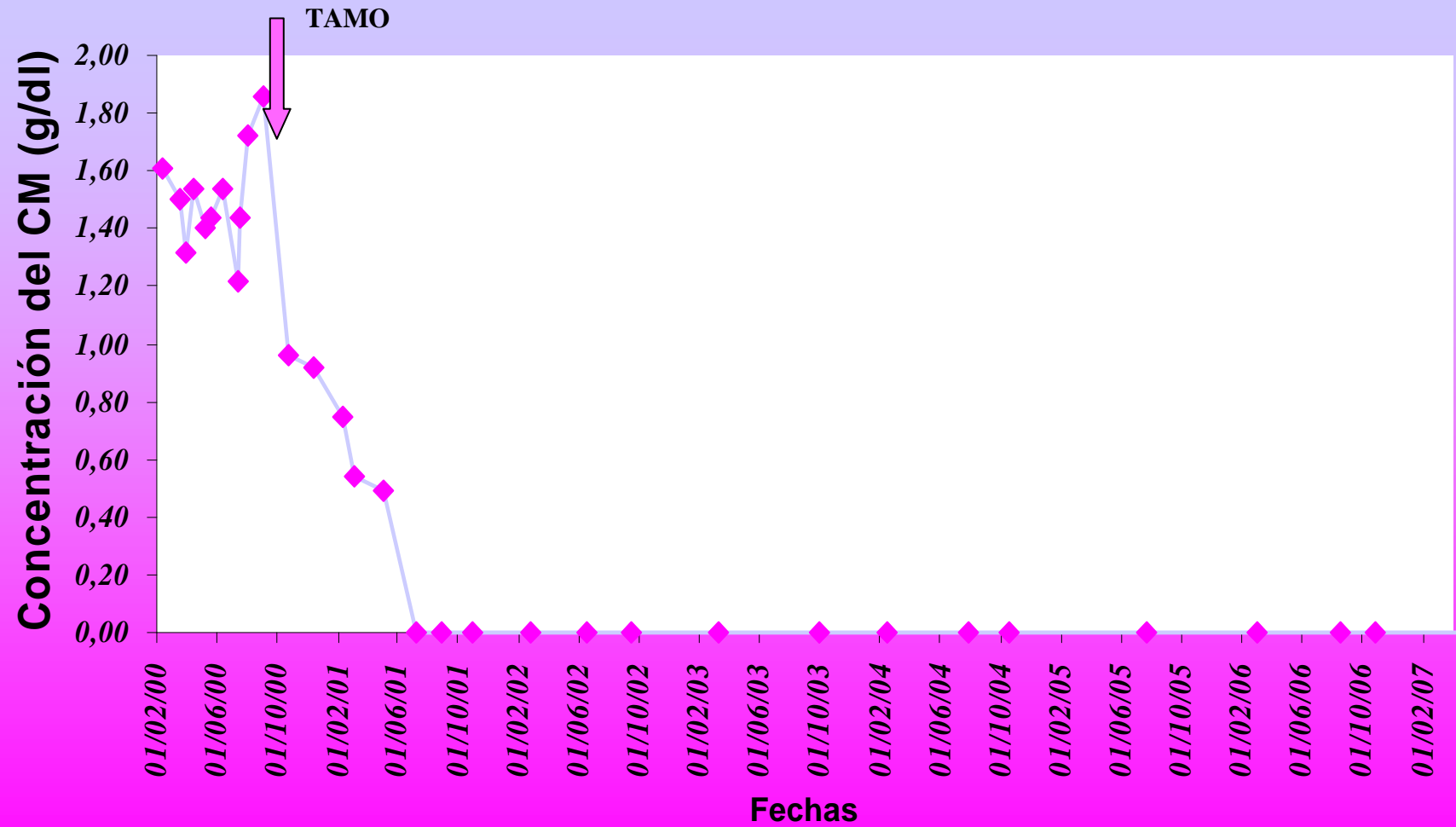


Orina



**Último control (04 / 07): ausencia de CM original en suero y orina
Con proteinuria de tipo glomerular de mediana selectividad.
Fallece: 05/07/2007, SG 81 meses**

Evolución del Paciente SAC



MM: Medición de CLLs

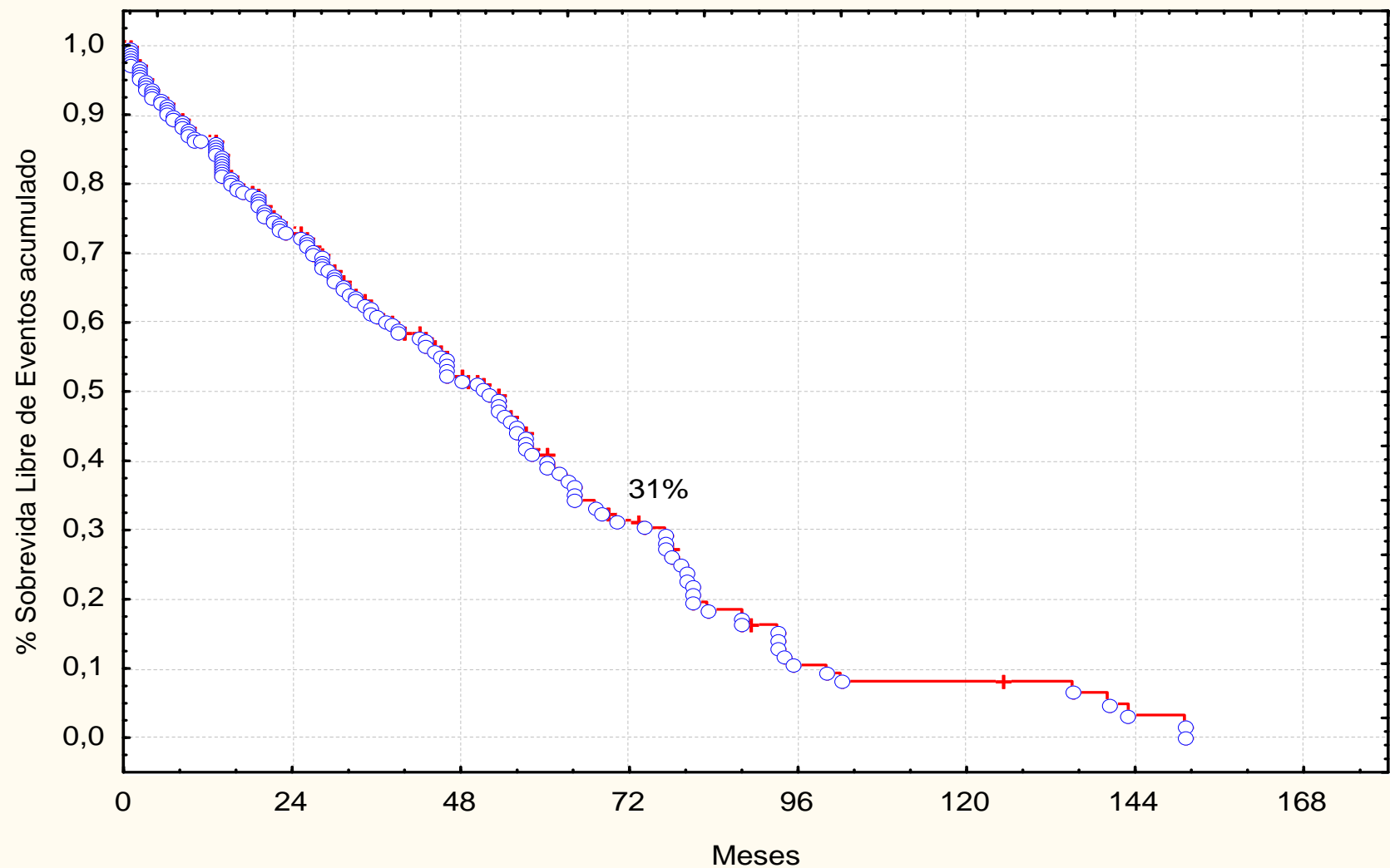
- * Es anormal en el 98% de los pacientes con MM.**
- * Determina la RC Estricta: relación K/L (0.26 - 1.65)**
- * Detecta grupos en RC con distinto riesgo de progresión.**

Dispenzieri A et al. Leukemia, 23: 215-224; 2009

SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD EN PACIENTES TRANSPLANTADOS CON MM

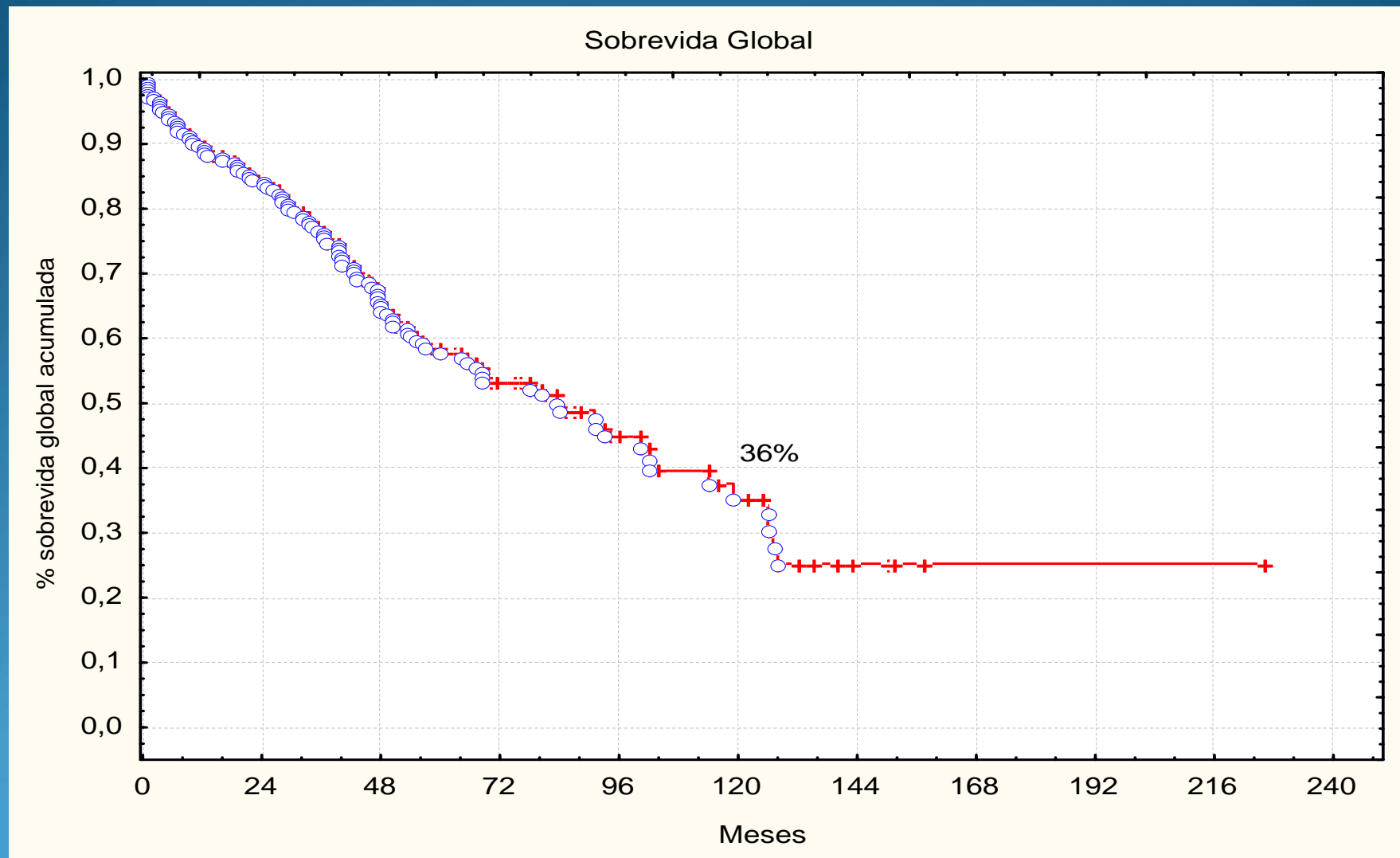
Abril 1992-Diciembre 2010

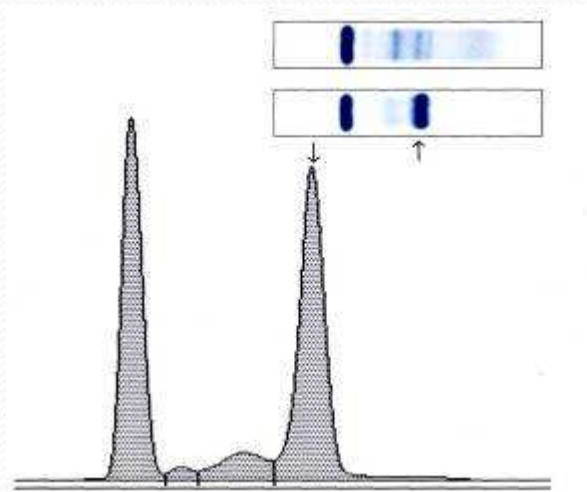
Sobrevida Libre de Eventos



SOBREVIDA GLOBAL EN PACIENTES TRANSPLANTADOS CON MM

Abril 1992-Diciembre 2010





MUCHAS GRACIAS !!!