

# Gammopatías Monoclonales: enfoque Diagnostico

Dr. Daniel Del Carpio Jayo

Medico Asistente

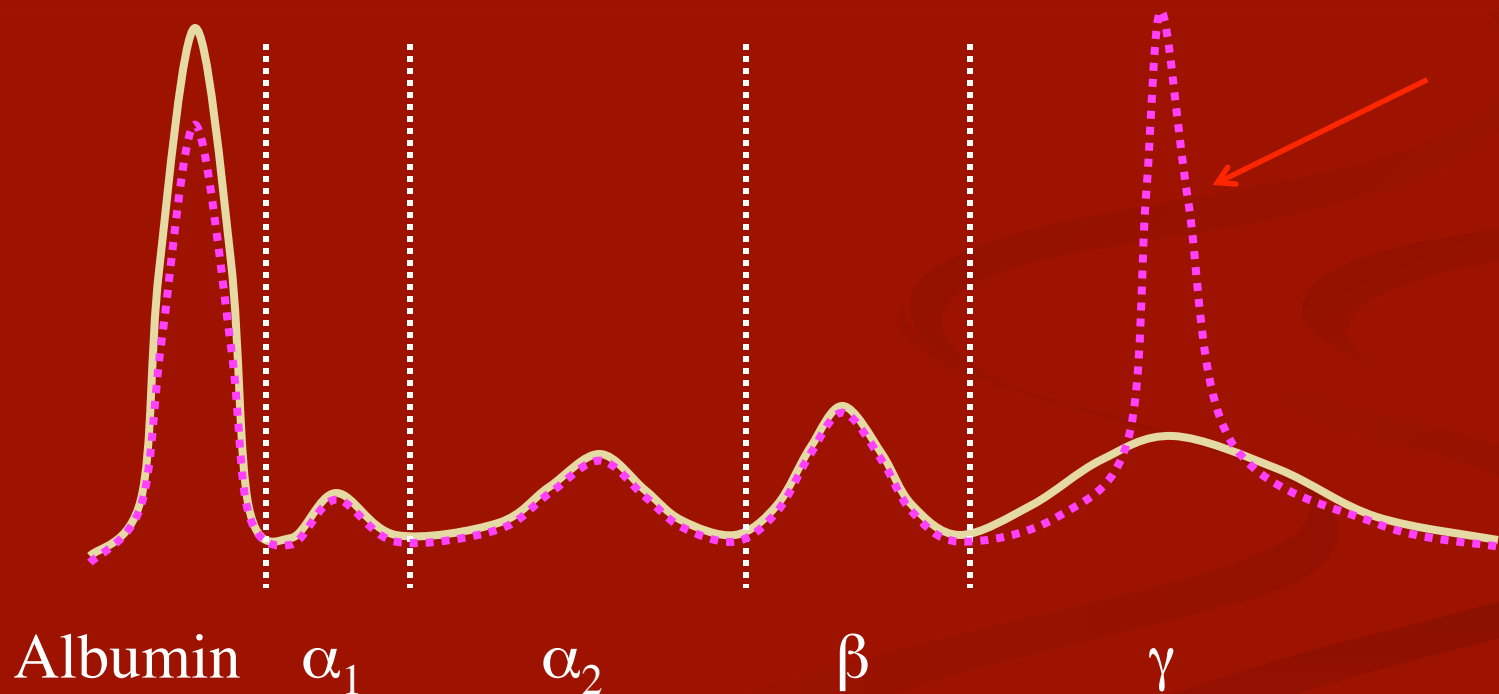
Dpto. Hematología - HERM

# GAMMAPATIAS MONOCLONALES

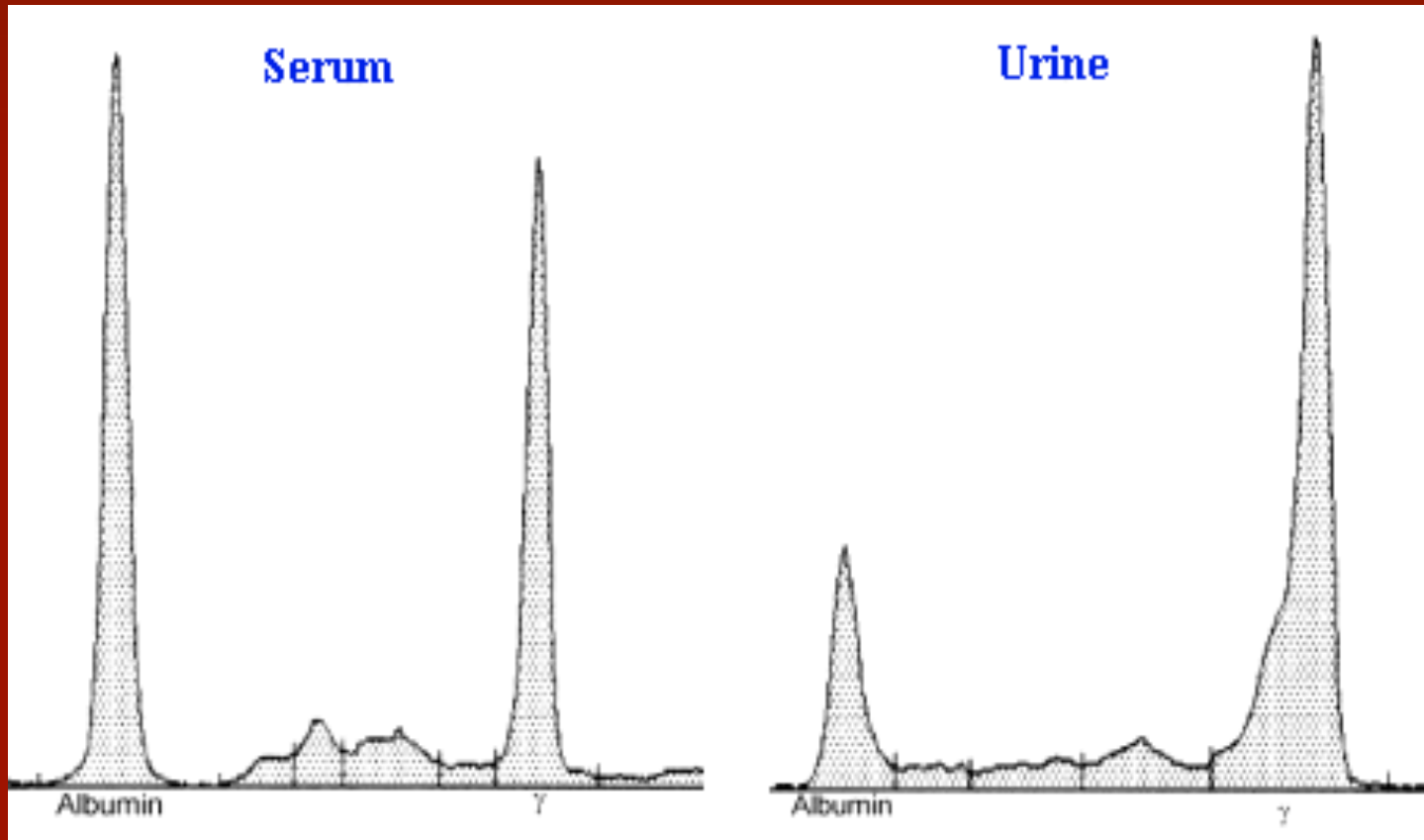
- Grupo de trastornos diversos.
- Presencia de una clona de linfocitos o células plasmáticas.
- Capacidad de producir una inmunoglobulina o un fragmento de ella.
- Se detecta en sangre y/u orina en forma de una banda o componente monoclonal (M).

# *Gammaopatía monoclonal*

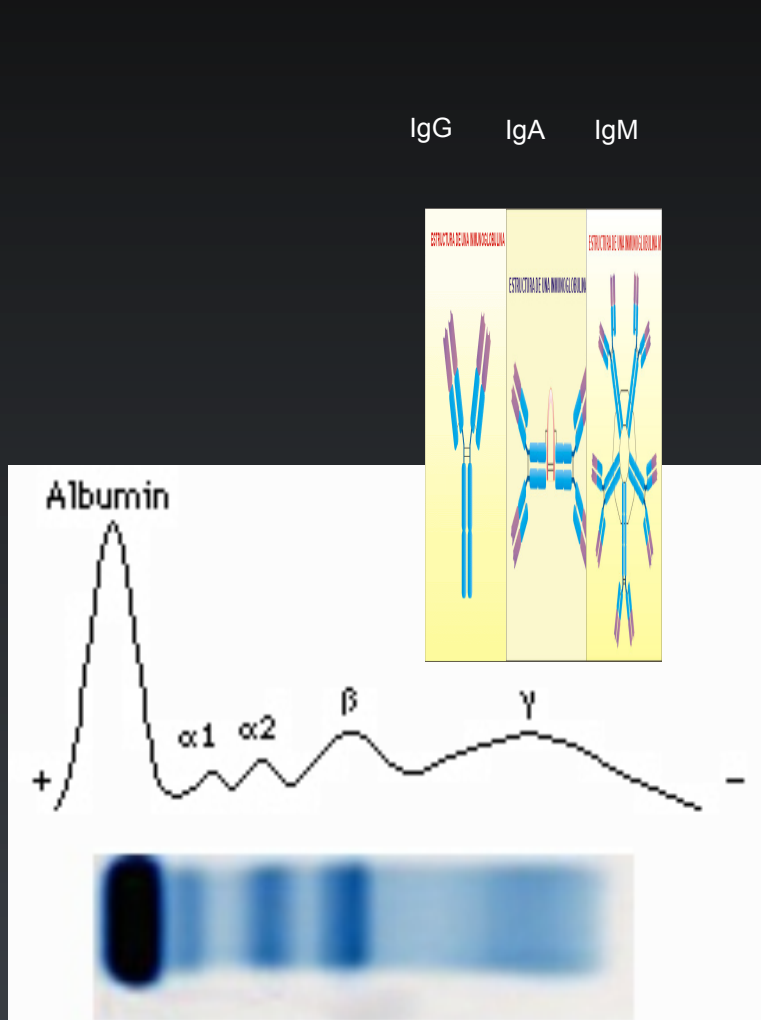
*Disminución de albumina  
Pico angosto en la region gamma*



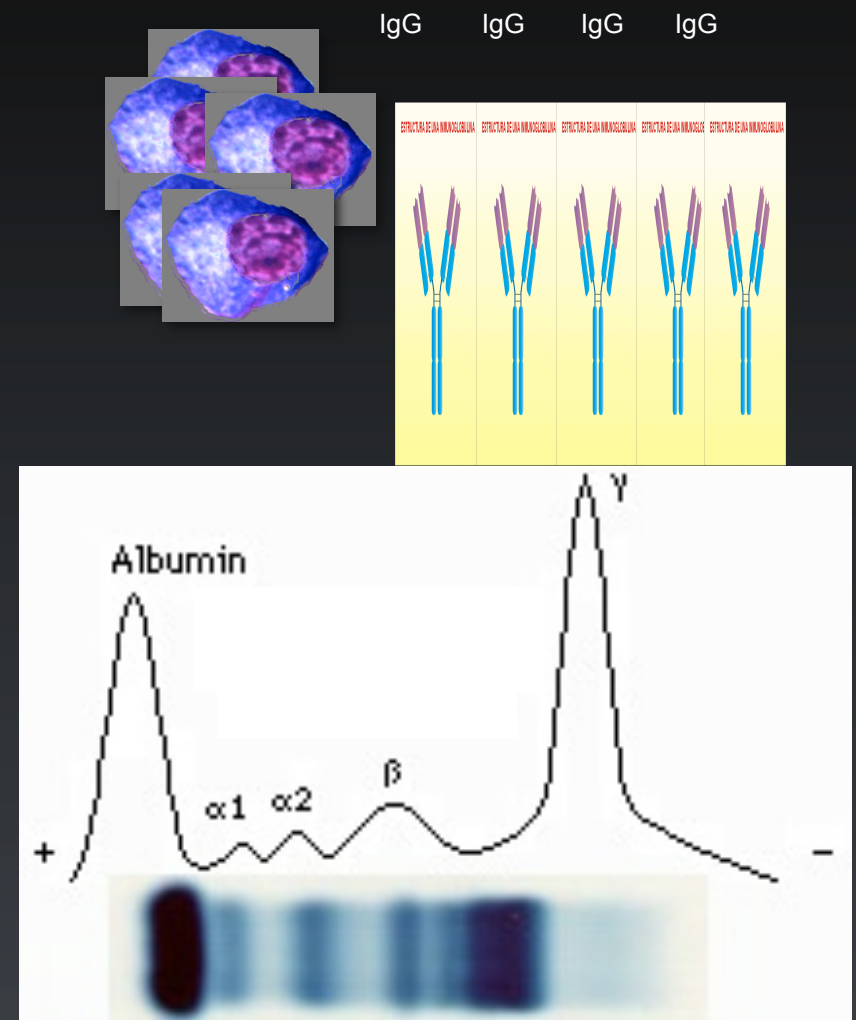
# PEF: Pico Monoclonal



# Protein Serum electrophoresis



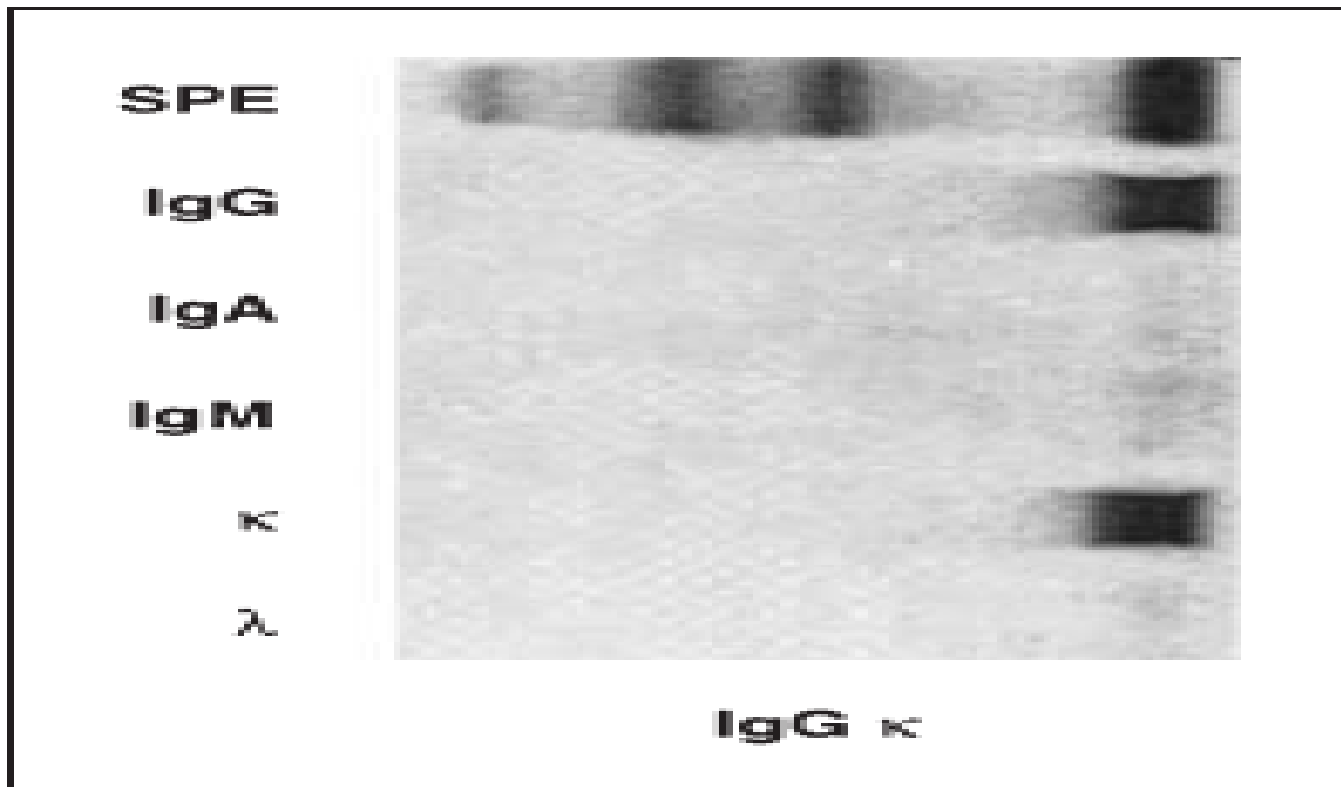
Normal serum electrophoresis



Serum M-protein:  
Monoclonal protein, M-spike

# Laboratorio: Inmunofijación

*Figure 2: Immunofixation of serum with antisera to IgG, IgA, IgM,  $\kappa$ , and  $\lambda$ . A localized band with IgG and  $\kappa$  in the  $\gamma$  region indicates a monoclonal IgG monoclonal protein. (Sebia 4-IF). SPE, serum protein electrophoresis.*



# GAMMAPATIAS MONOCLONALES CLASIFICACION

- Gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS)
- Mieloma Múltiple
  - Mieloma smouldering
  - Mieloma no secretor
  - Mieloma osteoesclerótico (POEMS)
  - Plasmocitoma óseo solitario
  - Plasmocitoma extramedular
- Leucemia de células plasmáticas
- Macroglobulinemia de Waldenström
- Amiloidosis primaria
- Enfermedad de cadenas pesadas

# Proteina M (*distribució n por patologia*)

- 64%: MGUS (GMSI)
- 16%:MM
- 8%: Amiloidosis
- 6%: Linfoma
- 2% :Leucemia linfática crónica
- 2% :Plasmocitomas solitarios
- 2% : Macroglobulinemia de Waldenström.



# Assessment of monoclonal gammopathies

## Differential diagnosis

- **Frecuente**
- Monoclonal gammopathy of undetermined significance
- Chronic lymphocytic leukaemia
- Non-Hodgkin's lymphoma
- Hepatitis C
- HIV infection
- Systemic lupus erythematosus (SLE)
- Rheumatoid arthritis

# Assessment of monoclonal gammopathies

## Differential diagnosis

- **Infrecuente**
- Light chain deposition disease
- Post-transplant monoclonal gammopathies
- Multiple myeloma
- Plasma cell leukaemia
- Waldenstrom's macroglobulinaemia
- Solitary plasmacytoma
- POEMS syndrome (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes)
- Primary amyloidosis
- Cryoglobulinaemia
- Sjogren's syndrome
- Schnitzler's syndrome

**BMJ** Best Practice

Your instant second opinion

**Table 2. M-protein–related disorders other than AL amyloidosis**

Disorder	Clinical presentation	Diagnostic hints
LCDD (HCDD)	<ul style="list-style-type: none"><li>● <math>\kappa</math> LC (&gt; 90%)</li><li>● Nephrotic syndrome, renal failure</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Albuminuria, decreasing glomerular filtration rate, hematuria</li></ul>
POEMS syndrome	<ul style="list-style-type: none"><li>● IgG<math>\lambda</math> (&gt; 90%)</li><li>● Peripheral neuropathy (demyelinating)</li><li>● Organomegaly (hepatomegaly, splenomegaly, lymphadenopathy)</li><li>● Endocrinopathy (adrenal, gonadal, pancreatic, parathyroid, pituitary, thyroid)</li><li>● Skin changes (alterations of skin pigment, thickness, and texture; changes in body hair quantity or texture; cherry angiomas)</li><li>● Ascites, pleural effusion, peripheral edema</li><li>● Castleman disease</li><li>● Papilledema</li><li>● Sclerotic bone lesions</li><li>● Elevated VEGF</li><li>● Thrombocytosis, thrombotic diathesis, polycythemia</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Signs of neuropathy: numbness, paresthesia, weakness, or balance alterations associated with an IgG<math>\lambda</math></li></ul>
Acquired Fanconi syndrome	<ul style="list-style-type: none"><li>● <math>\kappa</math> LC (~ 100%)</li><li>● Tubular proteinuria, glycosuria, aminoaciduria, acidosis, hypophosphatemia, hypokalemia, hypouricemia</li><li>● Renal failure</li><li>● Osteomalacia</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Glycosuria with normal serum glucose</li><li>● Hypouricemia while not on aspirin or allopurinol</li></ul>
Cryoglobulinemia: type I (single M-protein), type II (monoclonal IgM + polyclonal IgG), crystal cryoglobulinemia	<ul style="list-style-type: none"><li>● Skin vasculitis</li><li>● Fatigue</li><li>● Peripheral neuropathy</li><li>● Renal failure</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Cold urticaria, purpura of the lower limbs, Raynaud phenomenon, acrocyanosis, leg ulcers (associated with arthralgia in crystal cryoglobulinemia)</li></ul>
Scleromyxedema	<ul style="list-style-type: none"><li>● Mainly IgG<math>\lambda</math></li><li>● Diffuse skin stiffening</li><li>● Obstructive lung disease, pulmonary hypertension</li><li>● Rarely, dermatoneuro syndrome (seizures and coma preceded by fever)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Slowly progressing mucinous skin deposits in the absence of thyroid disease in presence of an IgG<math>\lambda</math></li></ul>
Schnitzler syndrome	<ul style="list-style-type: none"><li>● IgM<math>\kappa</math> (80%)</li><li>● Chronic neutrophilic urticarial dermatosis with elevated CRP and SAA</li><li>● Arthralgia, bone pain</li><li>● Lymph nodes, spleen, liver enlargement</li><li>● AA amyloidosis (rare)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Recurrent febrile rash with absent or moderate itching in presence of an IgM<math>\kappa</math></li></ul>
Neuropathies	<ul style="list-style-type: none"><li>● Peripheral neuropathy (often demyelinating)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Onset of paresthesias and/or dysesthesia, imbalance, gait ataxia</li></ul>
Xanthomatosis	<ul style="list-style-type: none"><li>● IgG (80%)</li><li>● Cutaneous xanthoma lesions</li><li>● Extracutaneous lesions (orbital, BM, lymph nodes, liver, tendon, mucosa)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Yellow maculae or papules</li><li>● Yellow to violaceous nodules or plaques (in necrobiotic xanthogranuloma)</li></ul>
Cold agglutinin disease	<ul style="list-style-type: none"><li>● Hemolytic anemia</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Acrocyanosis, Raynaud phenomenon</li><li>● False increase in MCV and decrease in RBC with automatic blood cell count</li></ul>

**GAMMAPATIAS  
MONOCLONALES**

**MIELOMA MULTIPLE**



# DEFINICION

- Neoplasia caracterizada por la proliferación de células plasmáticas y la presencia de una proteína (banda) monoclonal detectable en suero o en orina en forma de pico en el proteinograma.
- Es una Enfermedad tumoral maligna del Linfocito de estirpe B de diferenciación tardía.

# Mieloma Múltiple

## ■ Clínica :

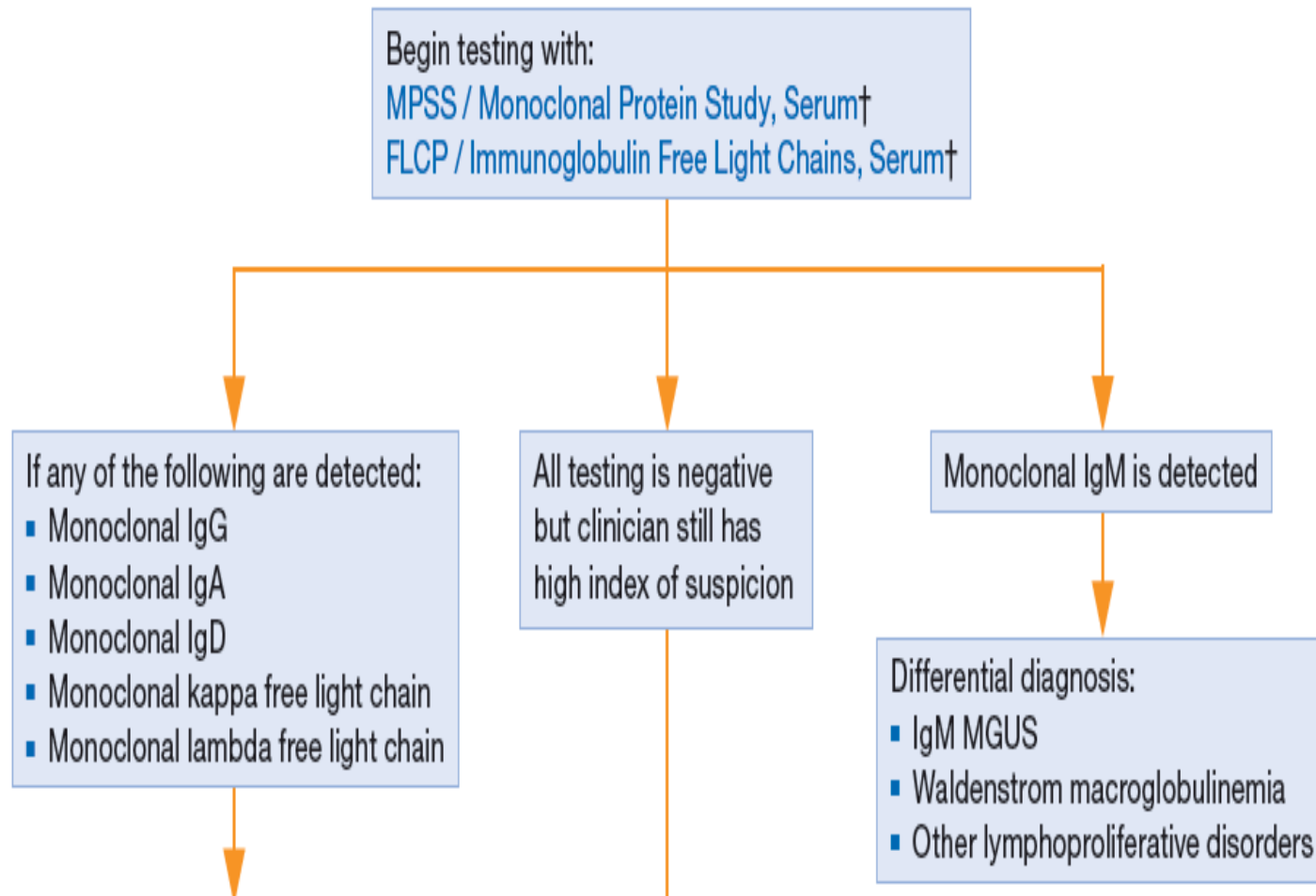
- 1. Dolor óseo (Dolor columna 75%)
- 2. Debilidad y Fatiga (>50%)
- 3. Anemia
- 4. Falla renal: sed, oliguria, nicturia edemas. Orina espumosa.
- 5. Fracturas patológicas
- 6. Compresión espinal
- 7. Infecciones recurrentes: neumococicas, HZ (>10%).
- 8. Asociada a hipercalcemia: confusión, somnolencia, estreñimiento, náuseas, sed
- 9. Asociado a hiperviscosidad
- 10. Trastorno de coagulación.

# Mieloma Múltiple

- Alteraciones del laboratorio:
  - 1. Hb baja (Anemia normocítica normocrómica)
  - 2. Creatinina elevada
  - 3. Hipercalcemia
  - 4. Inversión Albumina Globulina
    - (globulinas bajas – hipogammaglobulinemia en MM bence-jones)
  - 5. Proteinuria
  - 6. VSG elevada (no en cadenas ligeras)
  - 7. Inmunoparesis: Ig's no comprometidas bajas.
  - 8. Fenomeno de Rouleaux



# Laboratory Screening Tests for Suspected Multiple Myeloma



Differential diagnosis:

- Multiple myeloma (MM)
- Smoldering multiple myeloma (SMM)
- Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)
- Light chain MGUS
- Primary amyloidosis (AL)

Order:

- MPSU / Monoclonal Protein Study, Urine†
- 70016 / Hematopathology Consultation, Wet Tissue\*†

If amyloidosis is suspected, order:

- 9273 / Subcutaneous Fat Aspirate (Fat aspirate with Congo red stain)

If positive, see algorithm for Laboratory Approach to the Diagnosis of Amyloidosis

If any of the results are positive, the following tests should be done:

- Complete blood count
- Serum creatinine, calcium, immunoglobulins
- Radiographic bone survey for bone lesions



If MM or SMM are diagnosed, perform the following tests:

- B2M / Beta-2-Microglobulin (Beta-2-M), Serum\*
- LD / Lactate Dehydrogenase (LD), Serum\*
- PBLI / Plasma Cell Assessment, Blood\*
- SMART / Mayo Stratification for Myeloma and Risk-Adapted Therapy Report\*

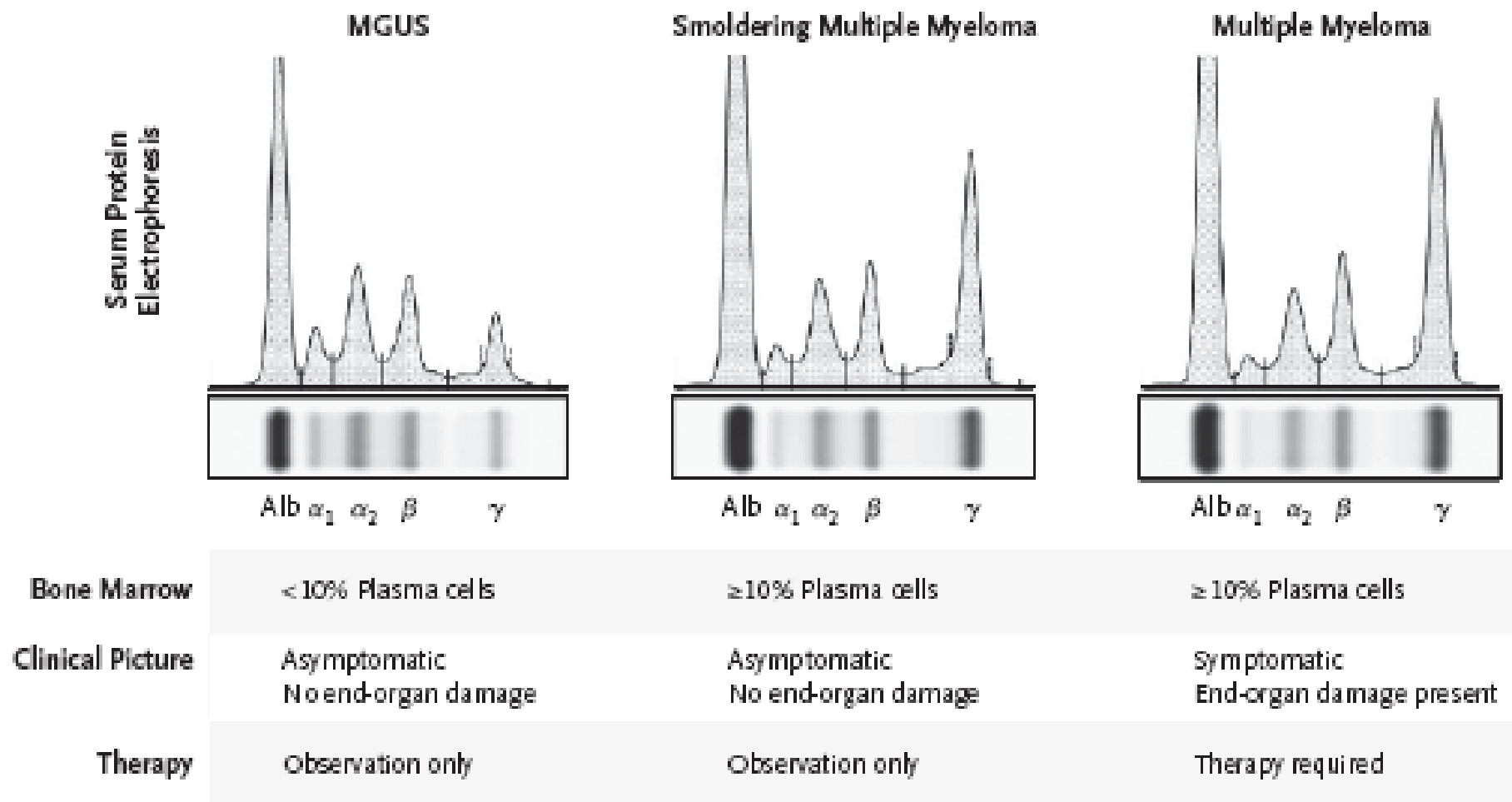
### Legend

\* Important prognostic data

† Important baseline information

# Recommended work up at baseline in patients with a suspect of plasma cell disorder

- **Medical History and physical examination**
- **Hemogram**
- **Creatinine and calcium values**
- **Protein studies**
  - Total serum protein and serum electrophoresis (serum M-protein)
  - 24-h urine protein electrophoresis (urine M-protein)
  - Serum and urine immunofixation
  - Serum free light chain measurement (FLC ratio)
- **Bone Marrow aspirate+/- biopsy**
- **Skeletal survey**
- **MRI of the spine and pelvis/ Whole-body MRI/Low-dose CT**



**Figure 4.** Characteristics of Active Multiple Myeloma and Its Precursors.

Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering multiple myeloma are asymptomatic precursors of active multiple myeloma. Serum protein electrophoresis in each of these disorders shows a prominent monoclonal protein in the  $\gamma$  region that can be easily identified as a dense band or spike. Other clinical features that can be used to distinguish these disorders are also shown. End-organ damage is defined as hypercalcemia, anemia, renal failure, or lytic bone lesions attributable to a plasma-cell disorder. Alb denotes albumin.

# Smouldering MM: diagnostic criteria

	Monoclonal Gammopathy of uncertain significance (MGUS)	Smouldering Multiple Myeloma (SMM)	Symptomatic Multiple Myeloma
Monoclonal component	< 3 g/dL serum	≥3 g/dL serum	Present (serum/urine)
	AND	AND/OR	AND
Bone Marrow Plasma Cells (%)	< 10%	≥ 10%	> 10% <sup>b</sup>
	AND	AND	AND
End Organ Damage <sup>a</sup>	Absent	Absent	Present

**Concomitant diseases that can mimic MM:**

- Diffuse osteoporosis
- Increase of serum Cr due to diabetes or hypertension
- Hyperparatiroidism
- Anemia due to deficiency, chronic disease,...
- Single asymptomatic bone lesion

# DIAGNOSTICO

- **AMO:** 10% ó más Células Plasmáticas en médula ósea.
- **Proteinograma electroforético:** pico monoclonal en sangre u orina.
- **Inmunofijación:** IgA, IgG, cadenas ligeras kappa o lambda, IgD, IgE, IgM.
- **C:** Calcio elevado.
- **R:** compromiso Renal.
- **A:** Anemia.
- **B:** Bone lesions (Lesiones osteolíticas).

# Mieloma Múltiple

- Que es el CRAB ?

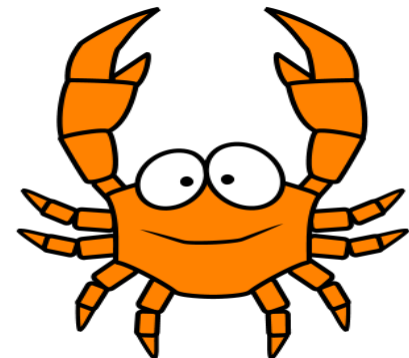
- C...

- R...

- A...

- B...

- ESENCIAL PARA DEFINIR UN CASO DE MIELOMA MULTIPLE!

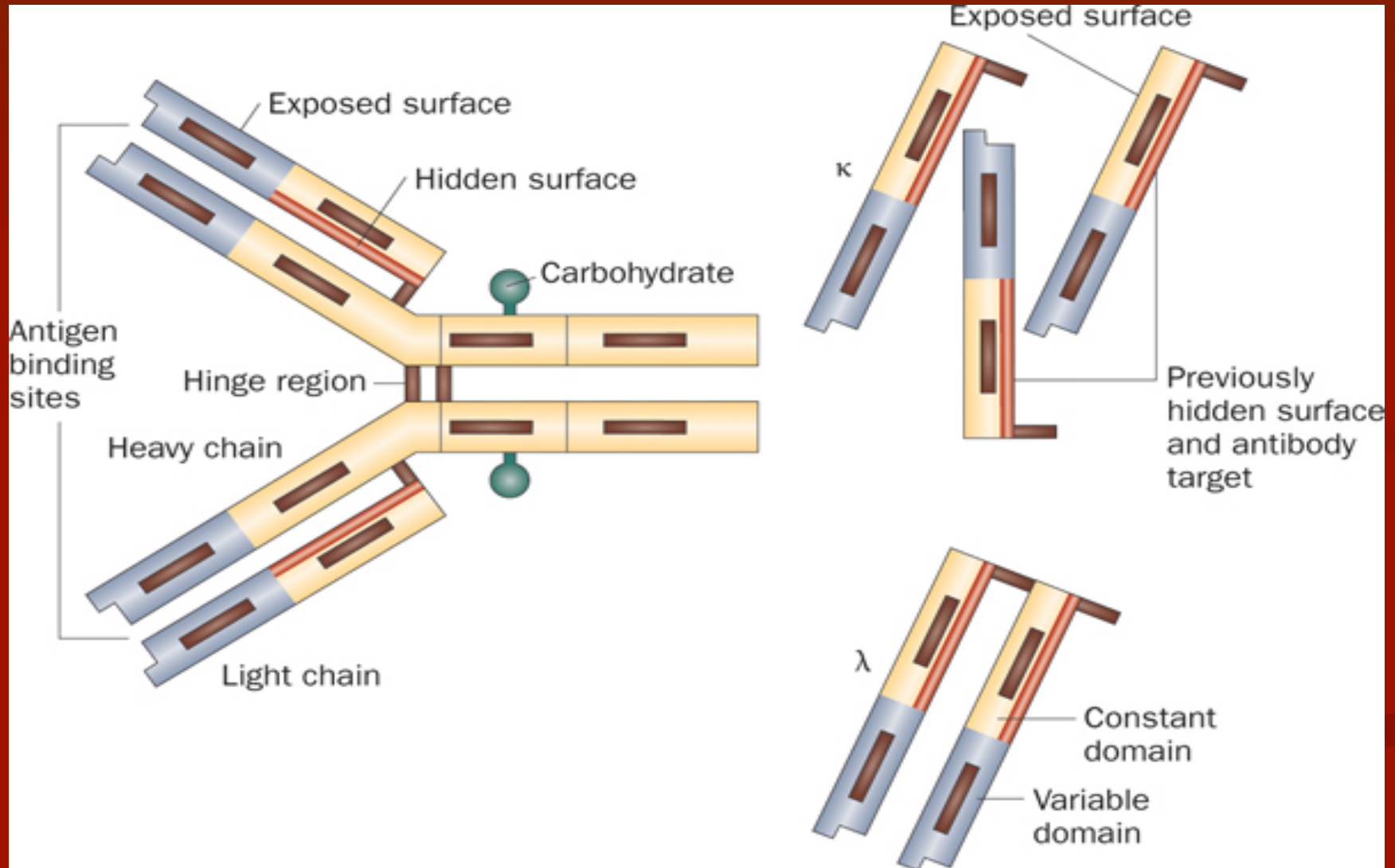




# LABORATORIO

- Mielograma: >10 a 90% células Plasmáticas.
- Proteinograma electroforético:
  - 80% pico monoclonal.
  - 10% hipogammaglobulinemia
  - 10% aspecto normal.
- Inmunofijación.
- **Estudio de Inmunoglobulinas**
- IgG: 53%, IgA: 25%, IgD 1%. Sólo cadenas ligeras en 20% (kappa o lambda).
- Mieloma no secretor: 1% de los casos

# Free Light Chain (FLC)



# Interpretation of Serum Free Light Chain Results

Freelite® resultados deben ser considerados bajo las siguientes categorías e investigados apropiadamente.

1. Muestras Normales. Suero  $\kappa$ ,  $\lambda$  and  $\kappa / \lambda$  ratio en rangos normales. Acompañados de un proteinograma electroforético sérico normal es muy improbable que el paciente tenga una gammapatía.

2. **Tasas Anormales  $\kappa / \lambda$  (ratios).** Soportan el diagnóstico de una gammapatía monoclonal y requieren mayor investigación. Elevaciones **Borderline** de los  $\kappa / \lambda$  ratios ocurren con alteración de la función renal y pueden requerir pruebas de función renal apropiadas.

3. Concentraciones bajas de  $\kappa$ ,  $\lambda$  o ambos. Indican alteración de la función medular.

4. **Concentraciones elevadas de ambas cadenas  $\kappa$  y  $\lambda$  con un ratio  $\kappa / \lambda$  normal.** Puede ser debido a lo siguiente:

- **Insuficiencia renal (frecuente).**
- Sobreproducción de FLCs policlonal en condiciones inflamatorias (frecuente).
- Gammapatía Biclonaes de diferentes tipos de FLC (raro)

## **SFLC assay for screening at diagnosis**

•La combinación de inmunoelectroforesis sérica (IFE), Proteinograma electroforético sérico (PEL), y cadenas ligeras séricas (SFLC) son recomendados para screening al diagnóstico.

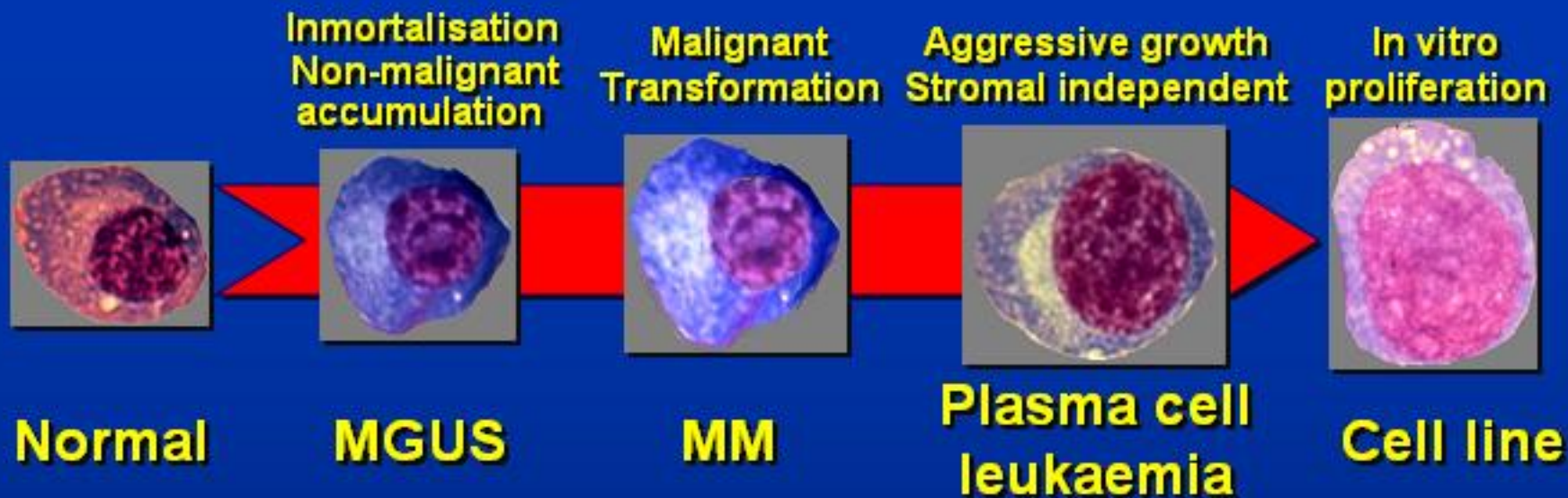
## **Prognostic value of the SFLC assay**

- Valores basales de ratio SFLC son pronósticos para :
  - MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance)
  - Smoldering myeloma
  - Symptomatic myeloma
  - Solitary plasmacytoma
  - AL amyloidosis

## **The FLC assay in response assessment**

•su ratio normal junto con un IFE negativo definen la remisión completa estricta

# Estudios genéticos en mieloma múltiple



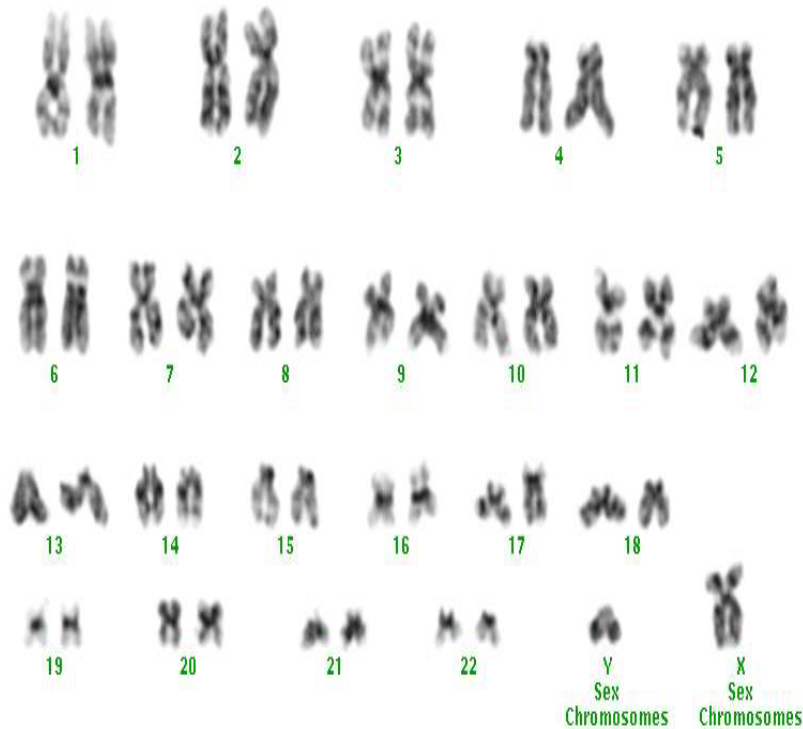
t(11;14), t(4;14)  
t(14;16), t(6;14)

t(8;14), t(2;8)  
t(8;22), t(14;20)

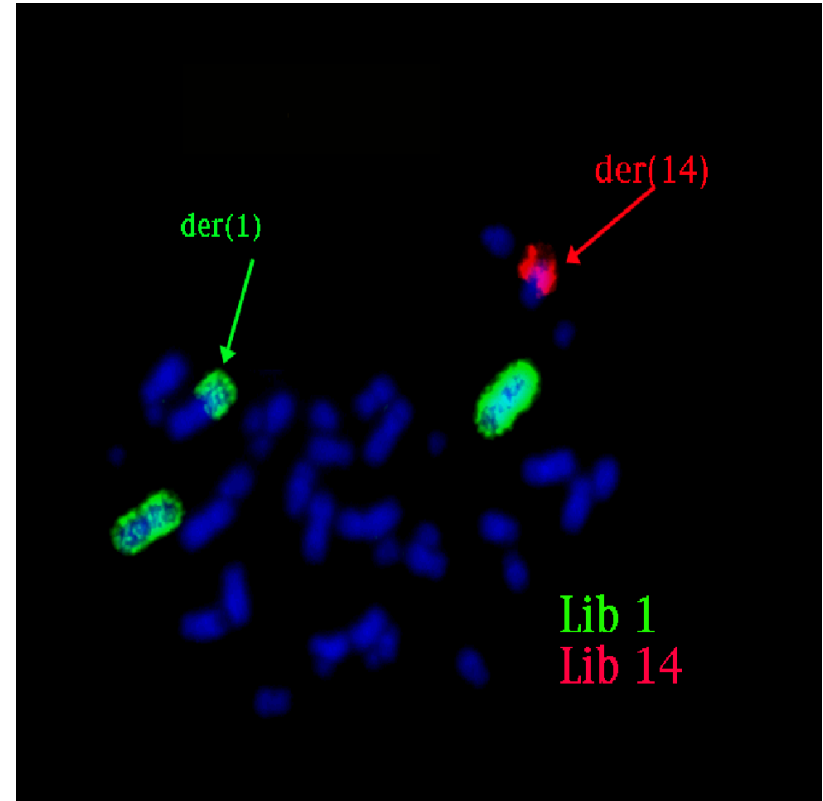
# Recomendaciones para las pruebas genéticas

- •Debe obtenerse información genética basal en todos los casos de MM.
- •Pruebas deben ser realizadas con *cytoplasmic immunoglobulin-enhanced FISH* o *FISH carried out on the nuclei* proveniente de células plasmáticas purificadas.
- •Las pruebas deben incluir Mínimo un panel FISH para t(4;14) (p16;q32), t(14;16)(q32;q23), and 17p13 deletions
- •Estudios mas completo deberán incluir t(11;14)(q13;q32), deleción del cromosoma 13, categoría de ploidia, y anomalías del cromosoma 1.
- •Todos los clinical trials deben considerar la incorporación del Gene expresion Profile (GEP).

# Cytogenetic abnormalities



**Conventional  
cytogenetic**



**FISH**

- Rb gene
- IgH Tx: t(4;14), t(14;16), t(11;14)
- 17p del
- del1p/gain 1q



# Prognostic influence of Chromosomal abnormalities in MM (FISH on separated PC)

## Negative

- t (4;14)
- Del 17p (*P53*)
- 1q gains/1p deletions
- The triple combination the worst survival

## Positive or Neutral

- Hyperdiploidy
- 5q gains
- t (11;14)

Prognosis is influenced by association with other abnormalities & number of involved cells

# Citometria de Flujo (Inmunofenotipo)

- Flow cytometric immunophenotyping (FCIP) detecta células plasmáticas con Ig light chain restriction.
- La técnica tradicional de citometría era relativamente insensible y subestimaba las células plasmáticas clonales presentes.
- **Las células plasmáticas son CD38 y CD138 positivas.**
- Las células Plasmáticas Normales (policlonales, no neoplásicas) son típicamente CD19-positiva, mientras **las neoplásicas (clonal) son típicamente CD19-negativas**. La expresión del CD19 es especialmente útil para distinguir células plasmáticas clonales de no clonales.
- El CD45 puede ser expresado por las células plasmáticas normales y neoplásicas. En algunos desordenes proliferativos de las células plasmáticas pueden estar presentes ambos CD45-positivo y CD45-negativo en la población clonal.
- La evaluación de los antígenos ayudan a la identificación de las células plasmáticas anormales.
- **CD38-FITC/CD56-PE/CD19-PerCP-Cy5/CD45-APC**

- Se ha comprobado como en el MM sintomático la mayoría de las CP de la MO se corresponden con CP clonales/mielomatosas, mientras que en las MGUS es frecuente observar la coexistencia entre CP normales y CP clonales, aunque la mayoría de ellas se corresponden con CP de fenotipo normal.
- Característicamente en las leucemias de CP y los plasmocitomas la expresión de CD56 se pierde mientras que se mantiene la expresión de CD45.

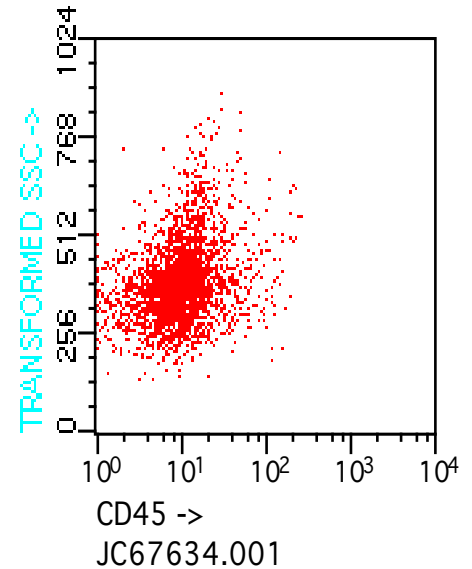
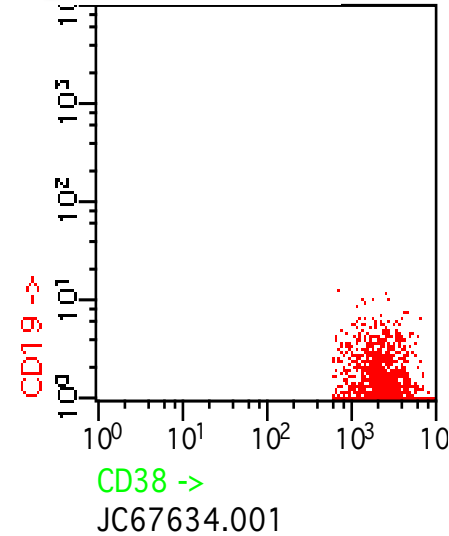
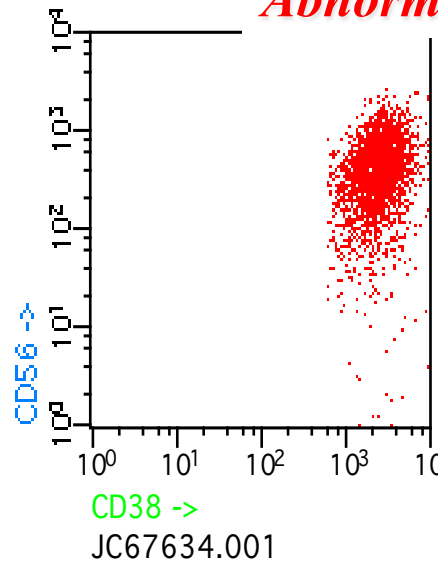
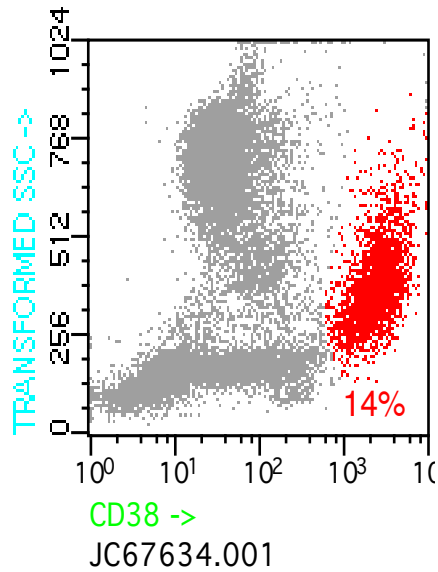
# Cuantificación de células plasmáticas de la MO y el análisis del compartimento de CP de la MO en SMM

## VS MGUS

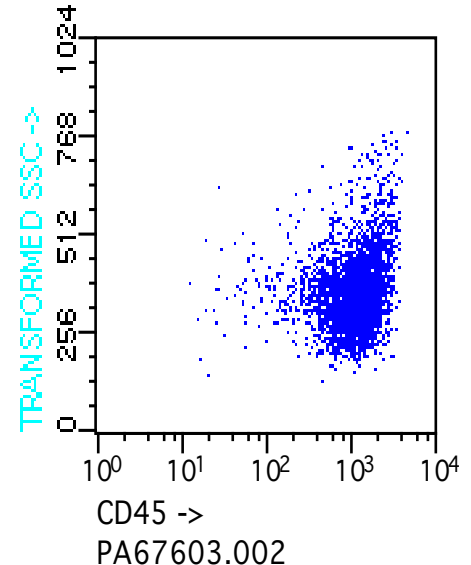
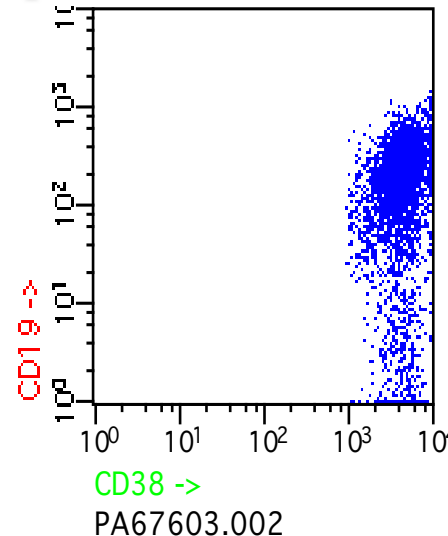
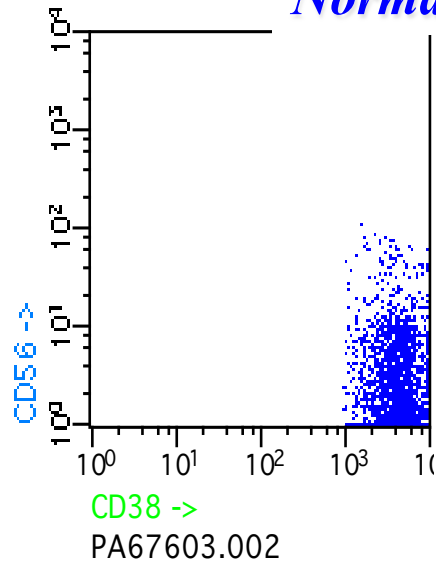
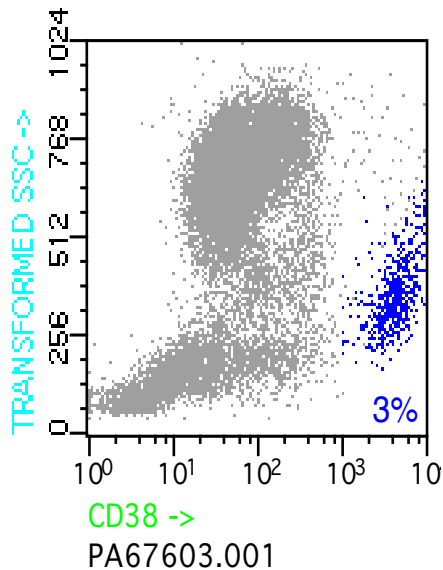
- 1. La CMF permite discriminar entre células plasmáticas normales y células plasmáticas patológicas tanto en MGUS como en SMM.
- 2. Considerando exclusivamente el compartimento de CP de la MO, el porcentaje de las células plasmáticas con fenotipo aberrante es significativamente superior en los SMM que en las MGUS.

# Flow cytometry: PCs immunophenotype

## *Abnormal plasma cells*



## *Normal plasma cells*



# Mieloma Múltiple

- Imágenes:
  - Rx: Survey Óseo (Conventional whole-body x-ray skeletal survey (WBXR))
  - Whole body CT
  - Tomografía axial/helicoidal
  - RMN
  - SPECT (enf. extramedular – enf. Mínima residual)

# Imaging techniques : Skeletal survey

- **13 Rx:**

(AP & L) **Skull**  
(AP & L) **Cervical spine**  
(AP & L) **Thoracic spine**  
(AP & L) **Lumbar spine**

(AP & L) **Femurs**  
(AP & L) **Humers**  
(PA) **Chest (ribs and scapula)**  
(PA) **Pelvis**

**80% of patients with MM will have radiological evidence of Skeletal lesions (can't be substituted by MRI or CT)**

**Disadvantages:** Low sensitivity, low specificity

***Only demonstrate lytic disease when at least 30% of bone substance has been lost.***

# Magnetic Resonance Imaging (MRI)

*Dimopoulos MA for the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3 ((Blood 2011)*

---

## Mandatory:

- Presumed Diagnosis of **Solitary plasmacytoma**
- Detailed evaluation of a painful skeletal area
- Suspicion of **cord compression**
- Pre-Kyphoplastia

## Recommended

- **Smoldering** (asymptomatic) myeloma
- **Vertebral collapse** in the context of osteoporosis
- Non secretory myeloma

## Consider:

- Screening of spine or pelvic plasmacytomas in symptomatic MM
- Identification of diffuse pattern (prognosis)



# Other imaging techniques

---

## CT scan:

- When **MRI** unavailable or contraindicated (metal devices)
- **Bone pain** without lytic lesions
- To clarify lytic lesions: ribs, sternum & scapulae
- To clarify the **extent** of soft tissues & risk of fracture
- To plan **radiotherapy** or surgery

*Low-dose whole body CT*

## PET-scan:

Not recommended for routine use\*

Selected cases:

- Suspected **extramedullar disease**
- Evaluation of rib bone lesions
- **High LDH**
- **Bence Jones Scape**

---

\*PET: Lack of standardization: False + (rapidly recurrent disease) & false - (high-dose steroids)

# International Staging System (ISS) for Myeloma

Stage	Criteria	Median Survival (mo)
I	$\beta 2m < 3.5$ mg/L albumin $\geq 3.5$ g/dL	62
II*	Not stage I or III	44
III	$\beta 2m > 5.5$ mg/L	29

\*  $2m < 3.5$  mg/L and albumin  $< 3.5$  g/dL or  
 $\beta 2m 3.5 - < 5.5$  mg/dL, any albumin