

Incidencia de gammopatías monoclonales en el Área Sanitaria de Lugo durante los años 1994 a 2004

D. Máiz Suárez, M^aJ. Bal Alvaredo, D. Fraga Gayoso, M^aJ. Bulnes Fernández, A. López Mera, J.C. Arroyo Martínez

Resumen

Durante diez años, de enero de 1994 a junio del 2004, se han procesado 93.880 electroforesis de proteínas séricas de pacientes pertenecientes al Área Sanitaria del Complejo Hospitalario Xeral-Calde, que abarca una población de 219.815 habitantes. En este período se han detectado en la Sección de Proteínas del Laboratorio de Bioquímica, 1.492 gammopatías monoclonales, que se archivaron y clasificaron, por lo que respecta a su diagnóstico y seguimiento, en un fichero informatizado, realizado con el programa FileMaker Pro. Con estos datos recopilados se realizó un estudio epidemiológico, para describir la incidencia en el Área Sanitaria de las diferentes gammopatías, separando los mielomas: IgG, IgA, IgM (incluyendo las macroglobulinemias de Waldenström), IgD y cadenas ligeras libres, de las gammopatías de significado incierto. Se estudió su distribución por edad, sexo e isotipo en estos pacientes. Se determinó la frecuencia de la proteinuria de Bence-Jones en los mielomas y en las gammopatías de significado incierto. Se evaluó la incidencia de proteinuria de Bence-Jones como criterio diagnóstico bioquímico primario, tanto la cadena ligera kappa como la lambda, siendo éste último tipo el único responsable de las amiloidosis en nuestro estudio.

Palabras clave: Mieloma múltiple. Gammopatía monoclonal. Proteína de Bence Jones. Incidencia.

Summary. Incidence of monoclonal gammopathies in the Health Area of Lugo from 1994 to 2004

During ten years, from January 1994 to June 2004, 93880 serum protein electrophoreses were processed from patients belonging to the Health Area of the Xeral-Calde Hospital, an area with a population of 219815 inhabitants. 1492 monoclonal gammopathies have been detected by the Protein Section of the Biochemistry Laboratory. These were filed and classified, according to diagnosis and follow-up, in a computerized file, carried out with the FileMaker Pro software. An epidemiological study was carried out with these data, in order to describe the incidence of the different gammopathies among the patients of the Health Area. These gammopathies were classified as myeloma: IgG, IgA, IgM (also including Waldenström macroglobulinemia), IgD and free light chains, or monoclonal gammopathy of undetermined significance. Their distribution was studied by age, sex and immunochemical type, in these patients. The frequency of Bence-Jones proteinuria, in myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance, was established. We evaluated the incidence of Bence-Jones proteinuria as a primary biochemical diagnostic criterion, both free light chain kappa and lambda types, the last one being found in all of the patents with amyloidosis found in our study.

Key words: Multiple myeloma. Monoclonal gammopathies. Bence Jones protein. Incidence

INTRODUCCIÓN

Las gammopatías monoclonales representan un grupo de enfermedades caracterizadas por la proliferación clonal, maligna o no, de células plasmáticas que tienen capacidad de producir una proteína homogénea de carácter monoclonal (componente M), ésta se puede detectar en orina o suero en forma de una banda o componente monoclonal. Las células plasmáticas representan normalmente aproximadamente el uno por ciento de todas las células medulares, y secretan inmunoglobulinas. Cada molécula de inmunoglobulina consta de cuatro cadenas polipeptídicas, dos cadenas pesadas (H) y dos ligeras (L), unidas por puentes disulfuro. Las diversas clases de inmunoglobulinas se representan por letras

mayúsculas correspondientes a la cadena pesada: inmunoglobulina G (con la cadena pesada gamma), inmunoglobulina A (con la alfa), inmunoglobulina M (con la mu), inmunoglobulina D (con la delta) e inmunoglobulina E (con la epsilon) y los tipos de cadena ligera se representan mediante las letras griegas kappa y lambda.

El mieloma múltiple, mielomatosis o enfermedad de Khäler constituye el prototipo de gammopatía monoclonal maligna. Las manifestaciones de esta enfermedad obedecen, por una parte, a la proliferación tumoral plasmocelular y, por otra, a la producción de la proteína monoclonal por parte de las células plasmáticas. Esta enfermedad ha estado presente durante siglos, los primeros casos que pudieran ser considerados como mielomas fueron descritos por Morse et al en 1974 (1) en esqueletos de indios americanos que datan de los años 200 a 1300 d. C. (2). Esta enfermedad representa el 1% de todas las neoplasias y algo más del 10% de todas las hemopatías malignas. En pacientes menores de 30 años es excep-

cional representando el 0,3% de los enfermos (3), a los 40 años el porcentaje es del 2%, incrementándose al 12% a los 50 años. La edad media en la que se realiza el diagnóstico se sitúa en los 65 años. No es extraño encontrar un componente monoclonal en la sangre de personas ancianas en ausencia de enfermedades asociadas (4).

En las gammopatías monoclonales de significado incierto (MGUS o GMSI) pueden secretarse las inmunoglobulinas monoclonales de clase G, A o M; la gammapatía monoclonal de significado incierto se encuentra en el 3% de la población mayor de 65 años (5) y en el 19% de los mayores de 95 (6). Estas gammopatías monoclonales se pueden encontrar en personas de ambos sexos y en cualquier ámbito laboral. En cerca del 80% de los casos, la proteína monoclonal no causa ningún trastorno, sin embargo, con el tiempo, el 20% de los pacientes experimentarán un aumento de la concentración sanguínea de la proteína, lo cual puede derivar en serias enfermedades, incluyendo algunas formas de cáncer. De hecho, del 29 al 71% de estos pacientes presentan neuropatías (7,8,9,10), porcentaje considerablemente más elevado que el 6% de neuropatías existente en pacientes sin afectación clínica de gammapatía.

Las gammopatías monoclonales pueden clasificarse según la caracterización inmunológica a través del tipo de proteína que forma el componente monoclonal, y también atendiendo a criterios clínicos.

El objetivo de este estudio es la estimación de la incidencia de las gammopatías monoclonales para el Área Sanitaria del Complejo Hospitalario Xeral-Calde de Lugo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Instrumentación, reactivos, procedimientos

En nuestro Laboratorio de Bioquímica se estableció un protocolo, según el cual a todo paciente que presentó un componente monoclonal o proteína-M en la electroforesis de proteínas séricas usando como soporte el gel de agarosa, y como colorante el azul ácido, y realizando el procedimiento en el analizador SPIFE 2.000, de Helena BioSciences Europa (Sunderland, Reino Unido), se le sometió a estudio, midiéndose la concentración sérica de las inmunoglobulinas G, A, M y la β_2 -microglobulina por nefelometría en el Nefelómetro BN-II de la casa comercial Dade Behring (Marburg, Alemania) y posteriormente una inmunofijación, usando como soporte unas placas de gel de agarosa, y como colorante violeta ácido, en el analizador SPIFE 2.000 de Helena BioSciences Europa (Sunderland, Reino Unido) para identificar sus cadenas pesadas y ligeras.

Cuando se trataba de un mieloma, se solicitaba orina del paciente para descartar la proteinuria de Bence Jones; para ello, tras concentrarla ($\times 50$), utilizando los concentradores Minicon (Millipore, Bedford, Estados Unidos de América) en un inicio, y posteriormente los tubos con filtro para centrifuga Amicon Ultra-4 (Millipore) se realizaba una electroforesis de proteínas a modo de cribado. Si aparecía un componente monoclonal, se medían por nefelometría las cadenas ligeras libres kappa y lambda, con reactivos de la casa comercial New-Scientific Company (Cormano, Italia) en el analizador BN-II. Se identificaba y clasificaba mediante Inmunofijación en el SPIFE-2.000 de Helena BioSciences, utilizando gel de agarosa y colorante violeta ácido.

Población estudiada

Nuestro estudio se ha realizado con los individuos pertenecientes al Área Sanitaria del Complejo Hospitalario Xeral-Calde (Galicia, España), que abarca una población de 219.815 habitantes. De enero de 1994 a junio del 2004, se han procesado 93.880 electroforesis de proteínas séricas de pacientes.

Como ya se ha mencionado, trabajamos con dos grupos de pacientes según presentaban una de las siguientes condiciones clínico-biológicas:

1) *Mielomas*. Estas enfermedades fueron diagnosticadas por el Servicio de Hematología de nuestro hospital, con la colaboración del Laboratorio de Bioquímica. Se realizaba un seguimiento del paciente después de la quimioterapia o trasplante autólogo con sangre periférica (TASPE), para comprobar si el componente monoclonal, auténtico marcador tumoral, había disminuido, es decir había respuesta o remisión de la enfermedad.

2) *Gammopatías de significado incierto*: Habiendo detectado nuestro Laboratorio de Bioquímica el componente monoclonal, aconsejábamos enviar el paciente al Servicio de Hematología, para realizar un seguimiento semestral y controlar un eventual aumento del componente monoclonal, una malignización o evolución a mieloma.

Los mielomas se definen en nuestro estudio según la clasificación del Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatía Maligna (PETHEMA) (11), que sigue los antiguos criterios de Dürje y Salmon (12), por la presencia en suero de un componente monoclonal o proteína M, de concentración superior a 3,0 g/dL para la inmunoglobulina G, 2,0 g/dL para la inmunoglobulina A, 1,0 g/dL para la inmunoglobulina M, la presencia de proteínas de Bence Jones en orina, y la inmunosupresión de las inmunoglobulinas no implicadas; además, un porcentaje de células plasmáticas en médula ósea superior al 30% o la presencia de un plasmocitoma demostrado a través de una biopsia. También van acompañados de lesiones líticas en huesos, anemia normocítica normocrómica, hipercalcemia, cadenas ligeras libres de inmunoglobulinas en orina o proteínas de Bence Jones, e insuficiencia renal.

Cuando un individuo presenta un componente monoclonal pero no reúne los criterios de mieloma, es decir la proteína M está por debajo de los valores descritos anteriormente, y las células plasmáticas en la médula ósea se hallan en una proporción menor del 10%, nos encontramos ante una gammapatía monoclonal de significado incierto, terminología establecida por Robert A. Kyle, de la Clínica Mayo (13).

Los pacientes diagnosticados de gammapatía monoclonal de significado incierto en nuestro estudio procedían de revisiones analíticas rutinarias en que se solicitaba el proteinograma sérico, en cualquier punto del Área Sanitaria; estas peticiones provenían, tanto por parte de médicos de Atención Primaria (de Centros de Salud y Centro de Especialidades), como por especialistas del Complejo Hospitalario Xeral-Calde (pertenecientes a los Servicios de Medicina Interna, Reumatología, Neurología, Dermatología, Nefrología, Endocrinología, y Urgencias del Hospital Xeral, y a los Servicios de Geriátrica y Neumología del Hospital de Calde). Una vez realizada la inmunofijación y diagnosticados fueron remitidos al Servicio de Hematología para su seguimiento. Este Servicio fue el responsable de evaluar su evolución a mieloma quiescente o mieloma múltiple sintomático, así como de clasificar clínicamente las gammopatías monoclonales.

Tratamiento informático

Se utilizó el programa informático FileMaker Pro, versión 4.1 Ev1 (FileMaker, Santa Clara, California, Estados Unidos de América), y se elaboraron dos fichas por paciente:

1ª Diagnóstico. En ella se archivaron los datos clínico-demográficos del paciente, así como también los siguientes datos bioquímicos en suero (observados o medidos en la fecha del diagnóstico): la concentración del componente monoclonal, el tipo inmunoquímico, la concentración de las inmunoglobulinas, la β 2-microglobulina, la proteína C reactiva, la urea, el creatinino, el calcio, el urato, y la concentración catalítica de lactato deshidrogenasa (EC 1.1.1.28); en orina, la presencia o ausencia de proteínas de Bence Jones. También se indicaron los siguientes datos hematológicos: concentración sanguínea de hemoglobina, eritrosedimentación, porcentaje de células plasmáticas en médula ósea, y en algunos casos el estadiaje y el tratamiento.

2ª Seguimiento. En ella se hicieron constar las sucesivas fechas de análisis, y la evolución, con el tratamiento, de la concentración sérica del componente monoclonal, así como de las inmunoglobulinas, β 2-microglobulina, y si existía proteinuria de Bence Jones, la medición de las cadenas ligeras libres. En algunos casos también la respuesta al tratamiento y el status, aunque este dato siempre dependió de la colaboración con el Servicio de Hematología.

Estos datos se volcaron en la hoja de cálculo Microsoft Excel versión 5.0 (Microsoft Corporation, Troy, Nueva York, Estados Unidos de América), y con él se realizaron las figuras y tablas que podemos observar a continuación.

RESULTADOS

Nuestro seguimiento durante 10 años, recopiló 1.492 nuevos pacientes diagnosticados de gammopatías monoclonales, entre los cuales se diagnosticaron 981 gammopatías de significado incierto (65%), 410 mielomas (27%), 68 crioglobulinemias, 31 gammopatías biclonales y dos enfermedades de cadenas pesadas (8%). Ello, nos llevó a la conclusión de que la incidencia media en el área poblacional del Complejo Hospitalario Xeral-Calde de Lugo de 219.815 habitantes, era para las gammopatías monoclonales de significado incierto de 44,8/100.000 habitantes/año, para los mielomas de 18,6/100.000 habitantes/año y para el resto de gammopatías monoclonales 4,9/100.000 habitantes/año, entre las cuales las más frecuentes fueron: crioglobulinemias, gammopatías biclonales y enfermedad de las cadenas pesadas (figura 1).

La frecuencia de componentes monoclonales nuevos detectados en los 93.880 proteinogramas (o electroforesis de proteínas séricas) realizados en estos 10 años fue del 1,59%. Deglosando por diferentes tipos de gammopatías, obtuvimos un 1,04% para gammopatías de significado incierto, un 0,44% para los mielomas y un 0,11% para los otros tipos de gammopatías (se engloban aquí crioglobulinemias, enfermedades de las cadenas pesadas y gammopatías biclonales; no se incluyen linfomas y leucemias linfáticas crónicas por dificultad en el acceso de datos) (figura 2).

La frecuencia de los diferentes isotipos de mielomas fue: 47% para los de inmunoglobulina G, 16% para los de inmunoglobulina A, 23% para los de inmunoglobulina M (incluyendo las macroglobulinemias de Waldenström), 1% para los de inmunoglobulina D, y 13% para los de cadenas ligeras (gammopatía de Bence Jones) (figura 3).

En las gammopatías monoclonales de significado incierto hubo un claro predominio del isotipo IgG sobre los otros, representando un 72% de los casos, mientras que el isotipo IgM se halló en un 18%, y el IgA en un 10% (figura 4).

En cuanto a la frecuencia de los diferentes tipos inmunoquímicos en los mielomas, la frecuencia mayor fue para el isotipo IgG-kappa con un 33%, seguido del IgG-lambda, con un 14%. No valoramos el IgM-kappa, ya que se incluyó en un único grupo con las macroglobulinemias de Waldenström, y estas últimas constituían un porcentaje elevado (figura 5).

En relación con los mielomas, las gammopatías monoclonales de significado incierto presentan todavía un mayor porcentaje del isotipo IgG-kappa, un 46%, y de IgG-lambda, un 26%. En tercer lugar están los IgM-kappa. Los Bence Jones no se incluyen por tener baja incidencia en las gammopatías de significado incierto, como veremos más adelante (figura 6).

Como dato global de este estudio podemos decir que, del total de las gammopatías monoclonales nuevas, se diagnosticaron: gammopatías monoclonales de significado incierto en un 65%, mielomas en un 27%, crioglobulinemias en un 5%, gammopatías biclonales en un 2% y enfermedad de las cadenas pesadas en un 1% (figura 7).

En relación con la distribución de los diferentes tipos de mieloma según el sexo vemos, en la tabla I, que es mayor la incidencia en hombres que en mujeres en la mayoría de los tipos.

En cuanto a la distribución por edad en la fecha de diagnóstico y sexo, de los diferentes tipos de gammopatía monoclonal, vemos que la media de edad al diagnóstico, se aproxima a los 70 años, y en general es menor en hombres que en mujeres (tabla II).

La proteinuria de Bence Jones puede asociarse a una gammopatía monoclonal y cuando esta excreción es significativa constituye un factor de mal pronóstico.

La mayor frecuencia de esta asociación se ha hallado en el mieloma, ya que se encontró en un 29% de los casos, frente a un 1,3% en las gammopatías monoclonales de significado incierto.

La nefropatía por cilindros suele ser la causa de enfermedad renal en el mieloma; en las lesiones histológicas aparecen cilindros compuestos por proteína de Bence Jones y proteína de Tamm-Horsfall (figura 8).

En cuanto a la proteína de Bence Jones, como único hallazgo diagnóstico responsable de una gammopatía monoclonal maligna (mieloma de cadenas ligeras o mieloma micromolecular), hallamos una incidencia de 3,6%, dentro de todas las gammopatías detectadas, siendo el porcentaje mayor para el tipo lambda, 2,0%, y el menor para kappa, 1,6% (figura 9).

DISCUSIÓN

El diseño experimental utilizado no es el más adecuado para un estudio epidemiológico, ya que en él pueden introducirse varios sesgos. En cuanto a la selección de pacientes, el muestreo no se ha realizado al azar, y por tanto está un poco condicionado por la frecuencia con la que los clínicos solicitan la electroforesis de proteínas. No obstante, las muestras dan una idea bastante aproximada del Área Sanitaria del Complejo Hospitalario Xeral-Calde, porque tienen tan diversas procedencias como revisiones rutinarias solicitadas por el médico de cabecera a pacientes sin ninguna clínica aparente atendidos en Centros de Salud, como en Centro de Especialidades, Consultas Externas, Urgencias, o ingresados en el Hospital Xeral o en el Hospital Geriátrico de Calde. Además, la duración del seguimiento, 10 años, y el elevado tamaño muestral avalan este estudio, y nos permite establecer comparaciones con otros similares encontrados en la bibliografía. No se ha utilizado un

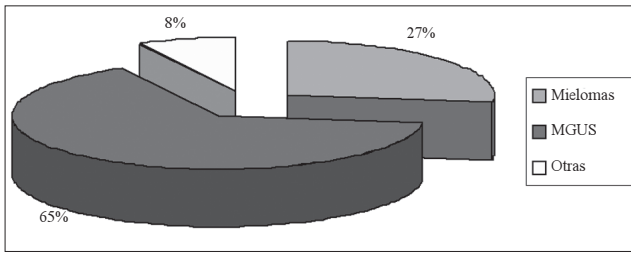


Figura 1. Clasificación de las gammopatías monoclonales detectadas durante el periodo 1994-2004 en el Área poblacional del Complejo Hospitalario Xeral-Calde de Lugo con 219.815 habitantes. MGUS: gammapatía de significado incierto. Otras: crioglobulinemias, enfermedad de las cadenas pesadas y gammopatías biclonales.

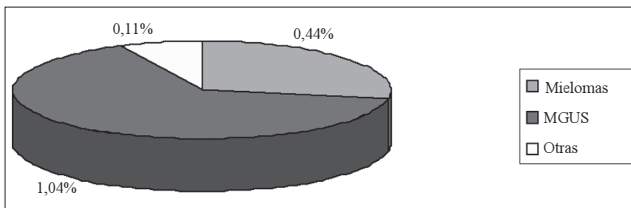


Figura 2. Frecuencia de diferentes tipos de gammopatías con relación a los proteinogramas realizados en estos 10 años, en el Laboratorio de Bioquímica, Sección de Proteínas del Complejo Hospitalario Xeral-Calde. MGUS: gammapatía de significado incierto. Otras GM: crioglobulinemias, enfermedad de las cadenas pesadas y gammopatías biclonales.

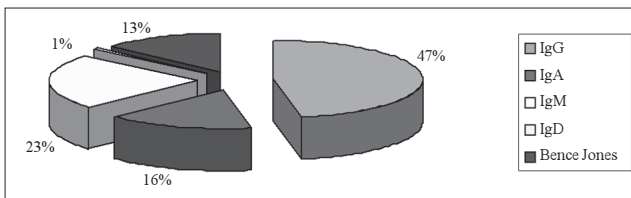


Figura 3. Frecuencia de los isotipos de mieloma en el Área Sanitaria de Lugo. Ig = inmunoglobulina.

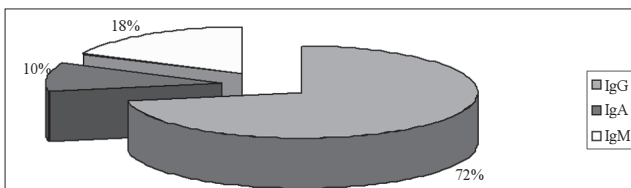


Figura 4. Gammopatías de significado incierto: Frecuencia por isotipos en el Área Sanitaria del Complejo Hospitalario Xeral-Calde de Lugo. Ig = inmunoglobulina.

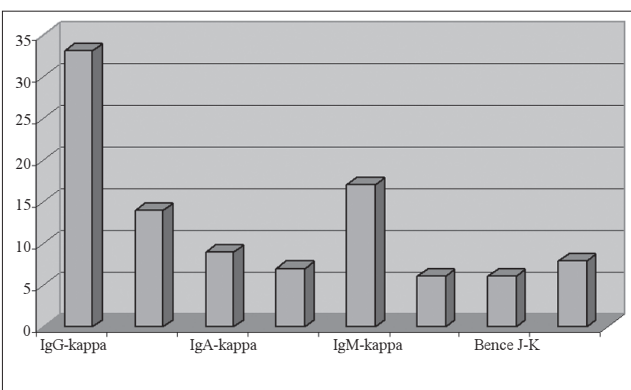


Figura 5. Frecuencia de los diferentes tipos inmunoquímicos de mieloma. Ig = inmunoglobulina. Bence J = Bence Jones, K = Kappa

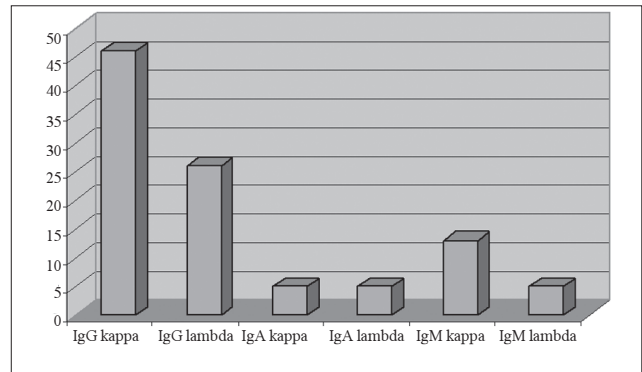


Figura 6. Frecuencia de los diferentes tipos inmunoquímicos de gammopatías de significado incierto. Ig = Inmunoglobulina.

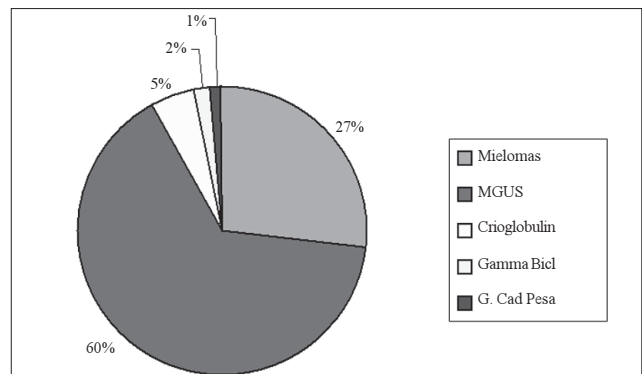


Figura 7. Distribución de las gammopatías monoclonales diagnosticadas. MGUS: gammopatías de significado incierto. Crioglobulin: crioglobulinas. Gamma Bicl: gammopatías biclonales. G. Cad Pesa: enfermedad de cadenas pesadas.

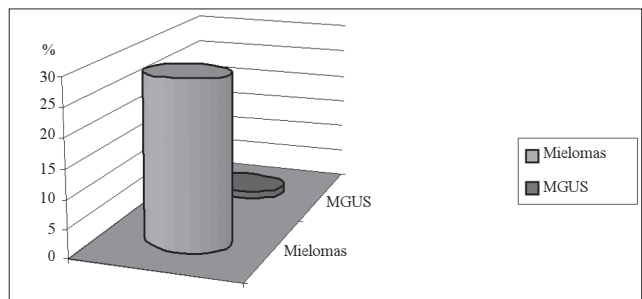


Figura 8. Frecuencia de Bence Jones en mielomas y gammopatías de significado incierto. MGUS: gammapatía de significado incierto..

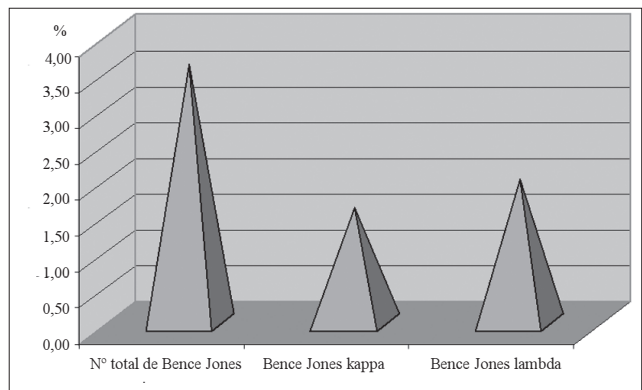


Figura 9. Frecuencia de mieloma de cadenas ligeras, en nuestra Área Sanitaria de Lugo.

Tabla I. Distribución de los tipos de mieloma según el sexo

Tipo	Nº hombres	Nº mujeres	Nº total
IgG-kappa	72	65	137
IgG-lambda	30	28	58
IgA-kappa	22	14	36
IgA-lambda	15	12	27
IgM-kappa	45	25	70
IgM-lambda	18	8	26
IgD-lambda	0	1	1
BJ-kappa	10	14	24
BJ-lambda	18	12	30

Ig = inmunoglobulina; BJ = Bence-Jones

Tabla II. Distribución de los tipos de mieloma por edad en el momento del diagnóstico y sexo

Tipo	Hombres	Mujeres	Edad
IgG-kappa	70	72	71±11
IgG-lambda	70	72	71±11
IgA-kappa	75	69	72±11
IgA-lambda	73	75	74±10
IgM-kappa	74	77	76±12
IgM-lambda	80	62	71±12
IgD-lambda	0	91	91
BJ-kappa	71	79	75±10
BJ-lambda	76	69	72±10

Ig = inmunoglobulina; BJ = Bence-Jones

procedimiento definitivo para incluir a cada paciente en el grupo de afectados por una gammapatía monoclonal o no, sino que se ha realizado un cribado previo, a través de un proteinograma en gel de agarosa, y una posterior inmunofijación en caso de hallarse un componente monoclonal. El motivo para usar este procedimiento es porque la electroforesis de proteínas está automatizada y tiene un menor coste; además este es el protocolo más común de detección de gammopatías monoclonales en un Laboratorio de Análisis Clínicos de un Hospital asistencial.

La dificultad en disponer de la totalidad de datos clínicos nos ha impedido precisar la incidencia de las macroglobulinemias de Waldenström, que aparecen conjuntamente con los mielomas IgM. Asimismo, por el mismo motivo no se ha señalado la incidencia de las gammopatías monoclonales asociadas a los linfomas y leucemias linfáticas crónicas, ni tampoco de los plasmocitomas solitarios.

Anteriormente realizamos otro estudio (14) en el que establecimos diferencias bioquímicas entre los pacientes con mieloma y los que sufren una gammapatía monoclonal de significado incierto. En definitiva, observamos que los primeros pacientes tienen, además de la presencia de un componente monoclonal (CM) de elevada concentración (inmunoglobulina G > 3 g/dL, inmunoglobulina A > 2 g/dL, inmunoglobulina M y proteinuria de Bence Jones > 1 g/dL) una disminución de la concentración sérica de las inmunoglobulinas no implicadas. Esto no ocurría en las gammapatías de significado incierto, que presentaban un componente monoclonal de concentración inferior a las antes indicadas y no aparecía la inmunosupresión de las restantes inmunoglobulinas. Este hallazgo coincide con lo descrito por RA. Kyle et al, en un seguimiento de 25 años a 241 pacientes con gammapatía monoclonal de significado incierto en la Clínica Mayo (15).

La edad media en el momento del diagnóstico de los 410 mielomas diagnosticados en el Área Sanitaria de Lugo fue de 74 años para los hombres, diagnosticándose un total de 232, y de 72 años para las mujeres estudiadas que fueron 178. Por lo tanto un 44% de los mielomas afectó a mujeres. Solamente hubo 206 pacientes de edad inferior a 65 años de un total de 1.492 encontrados. Este hecho contrasta con otro seguimiento publicado por el equipo de RA. Kyle en el centro antes mencionado, que

encontró una media de edad de 65 años en 578 pacientes diagnosticados de mieloma en Rochester (Minnesota, Estados Unidos de América), de los cuales un 39% eran mujeres (16). Por otro lado E. Bergón relata que encontró en su estudio (Hospital de Getafe, Madrid) una media de 66 años, para los mielomas (17). Nosotros observamos en nuestros pacientes una edad media mayor en el momento del diagnóstico, que puede deberse a la elevada edad media poblacional del Área Sanitaria de Lugo, sin embargo coincidimos con R. Kyle en que el predominio entre sexos es mayor en hombres.

La incidencia global en la población de Lugo nos parece alta, pues fueron 1492 gammopatías monoclonales nuevas detectadas, en 10 años, en 93.880 pacientes analizados en el Área Sanitaria con 219.815 habitantes, lo que representa un 67,8/100.000 habitantes/año; este resultado es superior a los trabajos publicados por P. Giraldo et al (19), que hallan una incidencia anual de 36/100.000 en 1990, por I. Llompart et al (20) en Palma de Mallorca que describen un 29,5/100.000, o E. Bergón en Madrid con un 10,1/100.000 (17).

En cuanto a la distribución de las diferentes gammopatías en nuestra población coincidimos bastante con lo descrito por diferentes autores en relación con las gammopatías de significado incierto, pues obtuvimos 44,8 gammopatías de significado incierto/100.000 habitantes/año, es decir un 65%, de las gammopatías monoclonales nuevas detectadas frente al 63% de RA. Kyle (17) y el 62,4% de E. Bergón (18). En cambio en los mielomas coincidimos más con éste último que describe un 28%, ya que nuestros datos fueron de 18,6 mielomas/100.000 habitantes/año, un 27%, y no con RA. Kyle que describe en su población un 18%, lo que tendría su explicación en la influencia de la raza, como dice H. J. Cohen (21) en su estudio.

En el tercer grupo nosotros incluimos además de las amiloidosis, otras gammopatías como las crioglobulinemias, las gammopatías biclonales y las enfermedad de las cadenas pesadas, por ello nuestro resultado (4,9/100.000 habitantes/año) un 8% de las gammopatías nuevas detectadas no es comparable con el de los autores antes citados.

Las proteínas de Bence Jones (BJ) se originan por la síntesis de un clon de células B que prolifera, su concentración en la orina depende de la masa tumoral, la función renal y las características de la molécula. Cuando esta excreción es significativa, con concentraciones superiores a 0,2 g/L, indican una proliferación maligna de células B.

Estas proteínas de Bence Jones pueden causar manifestaciones clínicas como:

1) Nefrototoxicidad por cadenas ligeras: así aparece el riñón de mieloma en un tercio de los pacientes con mieloma en el momento del diagnóstico y está también presente la reducción del aclaramiento de creatinina en la mitad de ellos (22).

2) Otros patrones de daño renal son: la amiloidosis, con depósitos fibrilares típicos, las enfermedades de disfunción tubular renal y enfermedad de depósito no fibrilar de cadenas ligeras.

En nuestro estudio la incidencia que tuvieron las proteínas de Bence Jones acompañando a los mielomas o gammopatías malignas fue de un 29%, acercándose bastante a las publicaciones de otros autores (22), mientras que fue casi insignificante su aparición en los MGUS.

Como diagnóstico primario de una gammapatía maligna, su incidencia en nuestra Área Sanitaria fue del 3,6% de todas las gammopatías detectadas, que consideramos baja revisando lo publicado por otros autores (23), que afirman que entre el 14 y 20% de todos los casos de mielomas se caracterizan por tener como único componente monoclonal la proteína de Bence Jones. Creemos que esto pudo deberse a que acompañan además a mielomas no secretores o plasmocitomas solitarios.

Como conclusiones podemos decir que observamos en el Área Sanitaria de Lugo que la gammopatía monoclonal es una enfermedad con mayor incidencia en personas de edad avanzada, a partir de los 70 años y en el sexo masculino.

La presencia de las proteínas de Bence Jones en orina en el curso de una gammopatía indica peor pronóstico, y su frecuencia es mayor en los mielomas. Por otra parte, al establecer en el protocolo un seguimiento semestral de estos pacientes, se pudo evaluar si había elevación o no del componente monoclonal, y observar su posible evolución a mieloma quiescente o mieloma múltiple sintomático, o si, por lo contrario, se trataba de gammopatías transitorias secundarias a un proceso autoinmune, infeccioso, o de inmunosupresión por trasplante renal etc.; este seguimiento resulta fundamental para que el Servicio de Hematología establezca una quimioterapia precoz en los casos en que clínicamente esta indicado. Como consecuencia de este seguimiento no se diagnosticaron tantos mielomas en estadio III, sino que lo usual fue detectarlos en su debut. Así, si la edad y el estado clínico del paciente lo permitían, se pudo realizar un trasplante autólogo con sangre periférica (TASPE), lo que aunque no condujo a la remisión completa de la enfermedad, alargó su vida unos años.

La esperanza de vida en España actualmente está en 80,9 y 73,3 años para mujeres y hombres respectivamente, cifras similares a las del conjunto de la Unión Europea. Con respecto a los países que forman esta Unión, el nuestro presenta el índice más bajo de natalidad, seguido de Alemania, Italia y Grecia. Esta situación demográfica conduce a un incremento en el diagnóstico de enfermedades propias de la edad avanzada, como son las gammopatías monoclonales, causadas por un desequilibrio en el sistema hematopoyético y en el control de los elementos integrantes del sistema inmune, con el envejecimiento.

El laboratorio en estrecho contacto con la clínica, puede ofrecer resultados más objetivos sobre la frecuencia y distribución de los diferentes tipos de gammopatías monoclonales. La existencia de un fichero informatizado de pacientes es una gran ayuda para el manejo y seguimiento de estos pacientes.

Un cribado poblacional adecuado llevado a cabo a través de una electroforesis de proteínas séricas, (procedimiento analítico de bajo coste), y la realización de una inmunofijación como prueba de alto significado diagnóstico en los casos de aparición de nuevos componentes monoclonales, ayudará en el futuro a un diagnóstico precoz de más gammopatías. Este hecho es fundamental para pautar tratamientos cuando la enfermedad aún está en un estadio incipiente. Dado que los avances en materia de tratamientos quimioterápicos son continuos es posible lograr actualmente mejores resultados de supervivencia e incluso alguna remisión.

Agradecimientos

A todo el equipo de Bioquímica, Sección de Proteínas, que con su colaboración hizo posible este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

- Morse D, Dailei RC, Bunn J. Prehistoric multiple myeloma. *Bull New York Acad Med* 1974;50:447-58.
- Kyle RA. Multiple myeloma: an odyssey of discovery. *Br J Haematol* 2000;111:1035-44.
- Bladé J. Mieloma múltiple. y otras gammopatías monoclonales. *Medicine* 1997;7:2838-42.
- Fisher MA, Wilson JR. Characterizing Neuropathies Associated With Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS): A Framework Consistent With Classifying Injuries According to Fiber Size. *Neuro Clin Neurophysiol* 2002;3:2-6.
- Kyle RA, Dyck PJ. Neuropathies associated with monoclonal gammopathies. En *Peripheral Neuropathy*. Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, et al. Philadelphia: Saunders, 1993: pp. 1275-87.
- Radl J, Spers JM, Skuaril F. Immunoglobulin patterns in humans over 95 years of age. *Clin Exp Immunol* 1975;22:84-90.
- Osby E, Noring L, Hast T. Benign monoclonal gammopathy and peripheral neuropathy. *Br J Haematol* 1982;51:531-9.
- Nobile-Orazio E, Barbieri S, Baldini L. Peripheral neuropathy in monoclonal gammopathy of undetermined significance: prevalence and immunopathogenetic studies. *Acta Neurol Scand* 1992;85:383-90.
- Suarez GA, Kelly JJ Jr. Polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Neurology* 1993;43:1304-8.
- Vrethem M, Cruz M, We-In H. Clinical neurophysiological and immunological evidence of polyneuropathy in patients with monoclonal gammopathies. *J Neurol Sci* 1993;113:193-9.
- PETHEMA-Bladé J, Rozman C. Gammopatías monoclonales. En Ferreras P, Rozman C, eds. *Medicina Interna*, 12 ed. Barcelona: Mosby Doyma, 1995. pp. 1753-60.
- Durie BGH, Salmon SE. A clinical staging system or multiple myeloma: correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival. *Cancer* 1975;36:842-54.
- Kyle RA, Lust JA. Monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Semin Haematol* 1989;26:176-200.
- Máiz Suárez D. Estudio de marcadores bioquímicos para el diagnóstico y seguimiento de gammopatías monoclonales. Incidencia y prevalencia en el Área Sanitaria de Lugo. Universidad de Santiago de Compostela. Facultad de Farmacia, Departamento de Fisiología, 1999. Tesis doctoral.
- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar V, Dirk R, Larson MS, Matthew F, et al. III. Long-term follow-up of 241 patients with Monoclonal Gammopathy of undetermined significance: the original Mayo Clinic series 25 years later. *Mayo Clinic Proc* 2004;79:859-66.
- Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, Lacy OQ, Kyle RA, Greipp PR, et al. Clinical course of patients with relapsed Multiple Myeloma. *Mayo Clinic Proc* 2004;79:867-74.
- Bergón E, García L. Frecuencia de gammopatías monoclonales en una muestra no seleccionada. *Quim Clin* 1997;16:135-141.
- Kyle R. Diagnostic criteria of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992;6:347-58.
- Giraldo P, Rubio Felix D, Cortés T, Delgado P, Franco E, Gimeno J, et al. Incidencia características clínico-biológicas y evolutivas de 1.203 gammopatías monoclonales (1971-1992). *Sangre* 1994;5:343-50.
- Llombart I, Fuentespina E, Guix P, Quetglas, Parera M, Sastre P. Gammopatías monoclonales, incidencia en el área sanitaria de Mallorca. *Anal Clin* 1997; 87: 95-8.
- Cohen HJ, Crawford J, Rao MK, Pieper CF, Currie MS. Racial differences in the prevalence of monoclonal gammopathy in a community-based sample of the elderly. *Am J Med* 1998;104:439-44.
- Graziani M, Merlini G and Petrini C for the IFCC Committee on Plasma Proteins and the SIBioC Study Group on Proteins. Guidelines for the analysis of Bence Jones Protein. Biotechnology Research Laboratories, IRCCS Policlinico San Matteo, Department of Biochemistry, University of Pavia, Italy. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:338-446.
- Beetham R. Detection of Bence Jones protein in practice. From the Department of Clinical Biochemistry, Frenchay Hospital, North Bristol Hospitals NHS Trust, Bristol BS16 1LE, UK. *Ann Clin Biochem* 2000;37:563-70.

Correspondencia

D. Máiz Suárez
Servicio de Bioquímica
Complejo Hospitalario Xeral-Calde
C/ Severo Ochoa s/n
27002 Lugo
lola.maiz.suarez@sergas.es