

UTILITAT DEL PROTEINOGRAMA: CLAUS PER A LA OPTIMITZACIÓ DE LA DEMANDA

El proteïnograma és el principal mètode de detecció i seguiment de components monoclonals (CM) en pacients amb sospita o afectes de gammapatia monoclonal (GM). L'edat mitjana de diagnòstic de les GM és de 65 anys, amb una incidència global de 65 casos/100.000 habitants/any per sobre dels 60 anys, i de 5 casos/100.000 habitants/any en menors de 60 anys. A causa de la marcada diferència d'incidència en funció de l'edat, les Societats del Laboratori Clínic indiquen que no és necessari sol·licitar aquesta prova en pacients <50 anys si no existeix sospita clínica de GM ni realitzar un cribratge de GM en la població general, atès que no hi ha dades que sustentin que aquest millori el pronòstic dels pacients.

Des del punt de vista cost-efectivitat, el proteïnograma no s'ha d'utilitzar com a eina de cribratge d'alteracions de proteïnes específiques, així com no s'hauria de repetir en períodes inferiors a un any si el patró electroforètic en un primer estudi és normal i no ha aparegut cap canvi clínic o analític relacionat amb el diagnòstic de la GM.

No obstant això, en la pràctica clínica del laboratori, ens trobem amb moltes peticions de proteïnograma en contextos diferents al del cribratge de GM.

➤ Gammapaties Monoclonals

Les gammapaties monoclonals (GM) són entitats caracteritzades per l'expansió d'un sol clon de limfòcits B madurs (cèl·lules plasmàtiques i limfoplasmòcits) que origina una immunoglobulina monoclonal denominada paraproteïna o component monoclonal (CM). Aquest CM es caracteritza per estar format per una sola classe de cadena pesada d'immunoglobulina (γ en IgG, α en IgA, μ en IgM, δ en IgD i ϵ en IgE) i un sol tipus de cadena lleugera (κ o λ).

Les GM tenen una incidència aproximada a Europa de 45-60 casos per milió habitants/any. En el 70% dels casos es tracta d'una troballa casual de laboratori sense cap proliferació maligna limfoide B associada, denominada Gammapatia Monoclonal de Significat Incert (GMSI). En l'altre 30% dels casos, el CM s'associa a un procés limfoproliferatiu de cèl·lules B de caràcter neoplàsic, com el Mieloma Múltiple (MM), la Macroglobulinèmia de Waldenström, els limfomes o la Amiloidosis (**Taula 1**).

Gammapatia monoclonal de significat incert (GMSI)
GMSI (IgG, IgA, IgM, cadenes lleugeres lliures en sèrum κ o λ)
GMSI associada a neoplàsies o processo no reconeguts como productors de components monoclonals

Catlab Informa

GMSI tipus proteinúria idiopàtica de Bence Jones	
Gammapaties monoclonals malignes	
Mieloma múltiple (IgG, IgA, IgM, cadenes lleugeres lliures κ o λ , Bence Jones)	Mieloma múltiple (IgG, IgA, IgM, cadenes lleugeres lliures κ o λ , Bence Jones)
	Sintomàtic, progressiu o abiert
	No secretor
	IgD
	Osteoescleròtic (síndrome de POEMS)
	Leucèmia de cèl·lules plasmàtiques
Plasmocitoma solitari	Plasmocitoma solitari
	Extramedular
Macroglobulinèmia de Waldenström	
Malaltia de dipòsit de cadenes lleugeres	
Malaltia de les cadenes pesades	
Amiloïdosis primària de cadenes lleugeres	

Taula 1: Classificació de las Gammapaties Monoclonals (GM)

➤ Proteïnograma en sèrum

A Catlab, el proteïnograma es realitza per electroforesi capil·lar, mètode analític que separa les proteïnes del sèrum en funció de la seva relació carrega/grandària i després mesura l'absorbància de les seves unions peptídiques a 200 nm. Finalment, la lectura espectrofotomètrica, proporcional al nombre d'unions peptídiques, és convertida en un senyal gràfic conegut com proteïnograma, el qual es divideix en diferents fraccions proteiques (**Figura 1**).

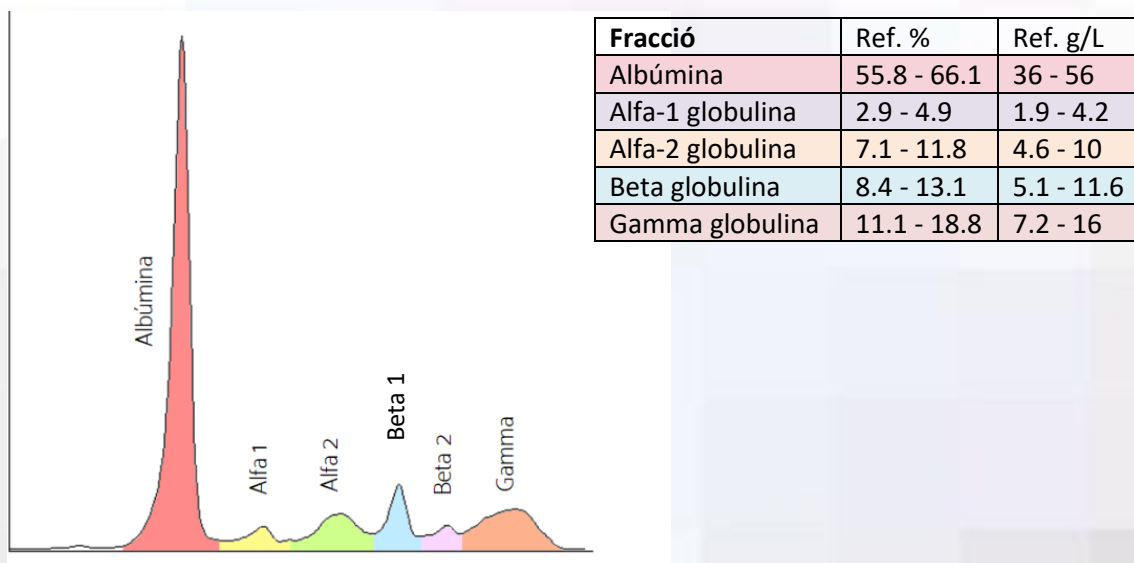


Figura 1: Perfil electroforètic del proteïnograma amb les diferents fraccions proteiques en % i g/L.

Catlab Informa

Les diferents fraccions del proteïnograma es quantifiquen en % i es calcula la seva concentració en g/L a partir de les proteïnes totals del sèrum.

Si es detecta un possible CM al proteïnograma, el qual apareix en forma de “pic” o banda estreta, es procedeix a la seva caracterització mitjançant la immunofixació i/o la immunosubstracció, les quals permeten conèixer l'isotip del CM mitjançant l'ús d'anticossos específics contra les cadenes pesades (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE) i les cadenes lleugeres (kappa i lambda) (**Figura 2**).

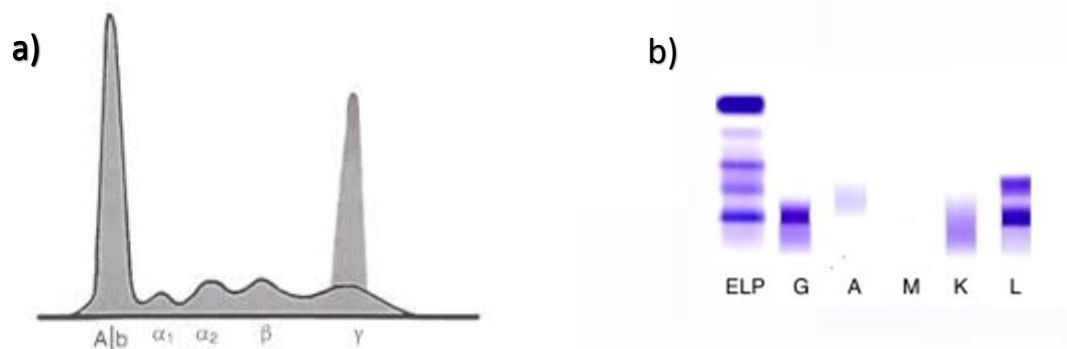


Figura 2: a) Proteïnograma amb banda monoclonal a la regió gamma y b) Immunofixació amb presència de component monoclonal IgG lambda i cadenes lleugeres lambda lliures monoclonals.

És important destacar que el diagnòstic de les GM és integrat i que cal interpretar el resultat del proteïnograma, realitzat en l'àrea d'Immunologia, juntament amb d'altres paràmetres i proves realitzades en altres serveis de laboratori: Bioquímica (creatinina i filtrat glomerular, calci, proteïnes totals, albúmina, LDH, B2-microglobulina, reactants de fase aguda); Hematologia (hemograma); Citometria de Flux (immunofenotip de cèl·lules neoplàsiques); Genètica (alteracions citogenètiques de cèl·lules neoplàsiques) així com altres serveis clínics: Hematologia Clínica, Medicina Interna i Atenció Primària, principalment.

➤ Revisió de la demanda de proteïnogrames al nostre laboratori

S'han analitzat retrospectivament les dades dels proteïnogrames realitzats en el nostre laboratori durant el 2023, procedents de l'àrea sanitària de l'Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Hospital de Terrassa, Hospital Fundació Sant Joan de Déu de Martorell i primària de ICS del Vallés Occidental, àrees que abasten una població aproximada de 820.000 habitants.

S'han recopilat un total de 22.625 peticions de proteïnogrames amb una mitjana d'edat dels pacients de 63 anys. En la **Taula 2** i la **Figura 3** es representa, per franjes d'edat: el número de proteïnogrames sol·licitats, el número de proteïnogrames en els quals es va detectar un CM i la ràtio % CM / franja d'edat.

Catlab Informa

El 23% de les sol·licituds (n=5.226) corresponen a pacients menors de 50 anys. Les franges d'edat amb major sol·licitud de proteïnogrames són les compreses entre els 70-79 i >80 anys.

Franja d'edat	Nº de proteïnogrames	Nº de proteïnogrames amb CM	% CM / franja de edat
0-9	60	0	0,00%
10-19	420	0	0,00%
20-29	900	2	0,22%
30-39	1312	17	1,30%
40-49	2534	91	3,71%
50-59	3660	331	9,07%
60-69	4214	579	13,74%
70-79	5103	1055	20,67%
>80	4427	946	21,37%

Taula 2: Representació per franges d'edat del nº de proteïnogrames sol·licitats el 2023, nº de proteïnogrames amb CM i % de CM detectats per franja d'edat.

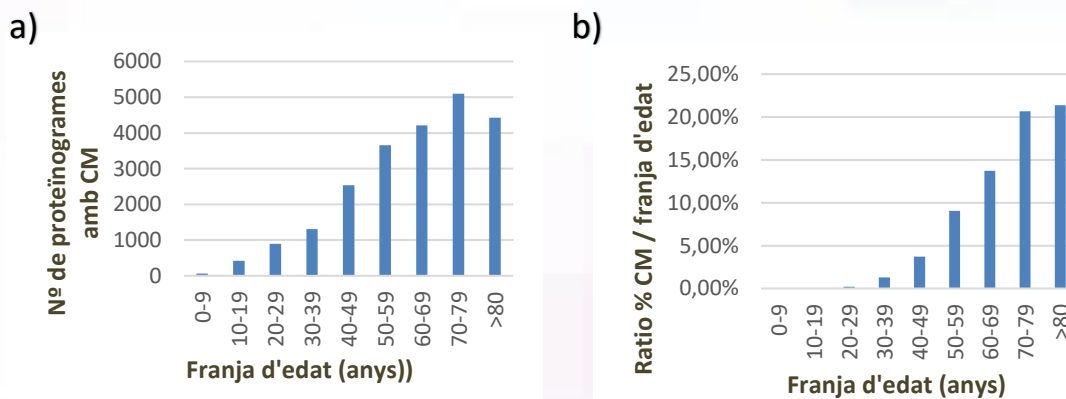


Figura 3: a) Nº de pacients estudiats per franges d'edat y b) % de CM detectats sobre el total de pacients per franja d'edat.

S'ha detectat la presència de CM en el 13.3% dels proteïnogrames (n=3.021). La franja d'edat amb major % de detecció de CM és la de >80 anys. En pacients <50 anys, s'ha detectat la presència de CM en 110 casos (0,5% del total de proteïnogrames). D'aquests, 70 eren sol·licitats per Hematologia i 40 per altres serveis. D'aquests 40, 35 corresponen a GMSI o CM transitoris, 4 són seguiments de GM, i un es va afegir pel propi laboratori en visualitzar cèl·lules plasmàtiques en l'hemograma, diagnosticant així un MM.

Segons les nostres dades, s'ha obtingut una edat >50 anys com a punt de tall per al cribratge de CM amb una sensibilitat >95% (AUC 0.687; IC 0.681-0.693), el qual s'ajusta a les recomanacions descrites.

Catlab Informa

Recomanacions per a la sol·licitud del proteïnograma

- L'ús del proteïnograma té la seva utilitat exclusivament en el diagnòstic i/o seguiment de les GM.
- No es recomana la sol·licitud de proteïnograma en pacients <50 anys tret que hi hagi sospita clínica de GM.
- No repetir abans d'un any si el patró electroforètic és normal tret que apareguin canvis clínics o analítics que el justifiquin.
- Atès que el proteïnograma no proporciona informació individualitzada sobre cap proteïna específica, es recomana que l'estudi de la concentració de proteïnes aïllades en sèrum es dugui a terme mitjançant la metodologia específica de quantificació de cada proteïna. Tampoc s'ha d'usar com a eina de valoració de l'estat nutricional.

Laura García Bravo

FEA Immunologia

Núria Pacheco

Resident Anàlisis Clíniques

Mireia Fonolleda

FEA Immunologia

CATLAB

www.catlab.cat

Catlab Informa

➤ Bibliografía

1. Kyle RA, Durie BGM, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J, Merlini G et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia*.2010; 24:1121-7.
 2. Pérez Surribas D, Cárdenas Fernández MC, Zapico Muñiz D. Recomendaciones sobre la separación electroforética de las proteínas plasmáticas en suero. *Documentos de la SEQC* . 2014:91-104.
 3. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*.2006; 354:1362-9.
 4. Wadhera R, Phil M, Rajkumar SV. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a systematic review. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(10):933-42.
 5. Therneau TM, Kyle RA, Melton JM, Larson DR, Benson JT, Colby CL, et al. Incidence of monoclonal gammopathy of undetermined significance and estimation of duration before first clinical recognition. *Mayo Clin Proc*. 2012; 87(11):1071-9.
 6. Van de Donk N, Palumbo A, Johnsen A, Engerhardt M, Gay F, Gregersen H, et al. The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and related disorders: recommendation from European Myeloma Network. *Haematologica*.2014; 99:984-96. 7. Kyle RA, Larson D, Therneau TM, Dispenzieri A, Kumar S, Cerhan JR. Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med*. 2018; 378(3):241-9.
-