

## Mieloma Múltiplo: como avaliar a proteína monoclonal?

O mieloma múltiplo está entre as doenças neoplásicas mais frequentes: corresponde a cerca de 1% dos casos de câncer e 13% dos casos de neoplasias hematológicas. Devido às suas manifestações clínicas comuns a outras doenças, como dor lombar, fraturas, anemia e insuficiência renal, os pacientes podem apresentar-se à porta do consultório de diversas especialidades médicas e não é raro que o diagnóstico seja atrasado por anos.

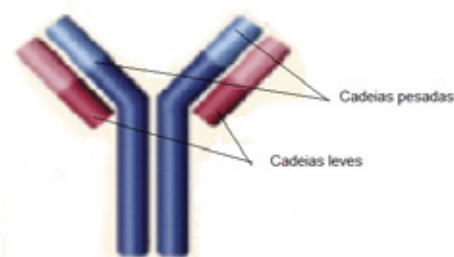
Após um exame clínico detalhado, o diagnóstico laboratorial do mieloma múltiplo baseia-se na detecção da proliferação clonal de plasmócitos na medula óssea e produção de proteína monoclonal que pode ser detectada no sangue ou na urina. Os exames laboratoriais recomendados para o diagnóstico do mieloma múltiplo incluem o hemograma, o mielograma e/ou a biópsia de medula óssea e a pesquisa e quantificação de proteína monoclonal no sangue e na urina, conforme será discutido a seguir.

### Em que consiste a proteína monoclonal?

A proteína monoclonal, também chamada de paraproteína ou componente-M, é a imunoglobulina monoclonal secretada por um clone de plasmócitos e detectada por métodos laboratoriais no sangue e na urina, mais frequentemente. Ela pode ser a imunoglobulina intacta, contendo ambos os pares de cadeias pesadas e leves, ou apenas um dos pares (apenas cadeias leves, ou mais raramente apenas cadeias pesadas).

#### Relembrando: A estrutura da imunoglobulina

A molécula de imunoglobulina é composta por 2 cadeias polipeptídicas pesadas idênticas e duas cadeias polipeptídicas leves também idênticas (veja figura ao lado). As cadeias pesadas determinam as 5 classes de imunoglobulinas: IgM, IgD, IgG, IgA, e IgE. As cadeias leves, por sua vez, podem ser de 2 classes - kappa ou lambda. Uma molécula de imunoglobulina contém um par de apenas uma das classes de cadeia leve, e cada plasmócito é capaz de secretar imunoglobulina com apenas um tipo de cadeia pesada e um tipo de cadeia leve.



A detecção de proteína monoclonal é indicativa de uma proliferação clonal de plasmócitos ou de linfócitos, podendo corresponder a mieloma múltiplo, ou linfoma. Existem outras condições neoplásicas e não neoplásicas que podem dar origem à proteína monoclonal - veja o quadro abaixo. Cerca de 3% da população caucasiana com mais de 50 anos pode apresentar uma condição conhecida como Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado (MGUS) - uma condição pré-maligna clinicamente assintomática e detectada incidentalmente em exames de rotina.

#### Condições Associadas à Gamopatia Monoclonal

**Neoplasias de Plasmócitos** (Mieloma Múltiplo, Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado - MGUS, Amiloidose, Plasmocitoma).

**Doenças Linfoproliferativas** (Linfomas não-Hodgkin, Leucemia Linfocítica Crônica, Linfoproliferações pós-transplante).

#### Outras doenças hematológicas

**Doenças Autoimunes** (Lupus Eritematoso Sistêmico, Artrite Reumatoide, Esclerodermia).

**Doenças Infeciosas** (HIV, Hepatite C).

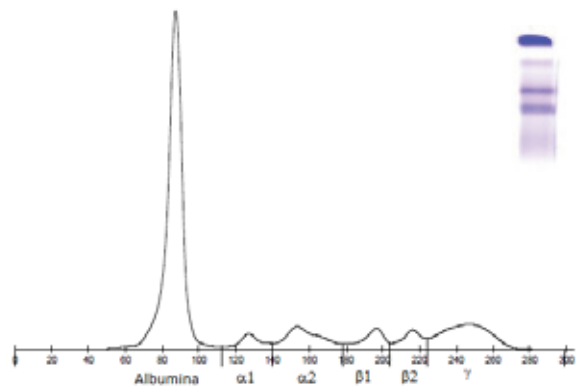
**Doenças Dermatológicas.**

## Quais são os exames laboratoriais indicados para detecção de proteína monoclonal?

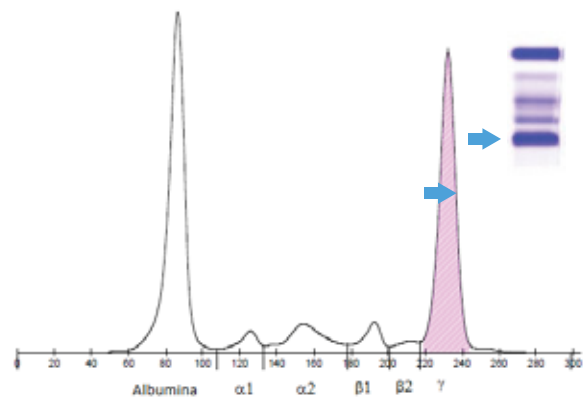
### 1. Eletroforese de proteínas séricas e urinárias

A eletroforese permite detectar se há um componente monoclonal na amostra e, associada à dosagem da proteína total, quantificar este componente. A eletroforese tradicionalmente foi realizada em gel de agarose ou poliacrilamida e analisada por meio das bandas posteriormente convertidas pelo densitômetro em um gráfico. A técnica atualmente utilizada pelo Laboratório Santa Luzia para proteínas séricas é a eletroforese capilar, que permite a separação em alta resolução e leitura automatizada das frações, oferecendo maior sensibilidade na detecção de componentes monoclonais e maior precisão na quantificação das frações.

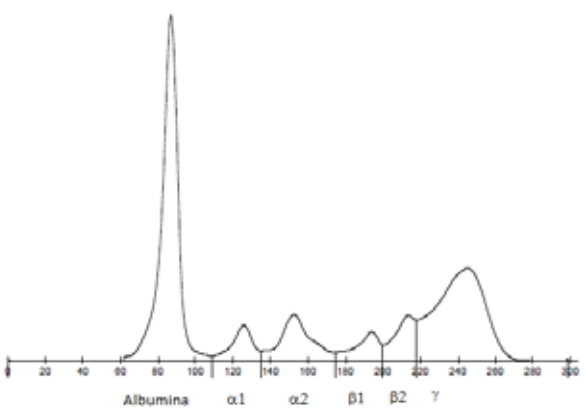
O traçado densitométrico obtido de um plasma normal é composto por 6 frações distintas de proteínas: Albumina,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  e  $\gamma$  (veja figura ao lado), onde estão agrupadas as diversas proteínas plasmáticas. Em geral, as imunoglobulinas estão localizadas na região de  $\gamma$ , podendo se estender até a região de  $\beta$  ou até mesmo à região de  $\alpha$ . Veja ao lado o gráfico de um paciente normal.



A proteína monoclonal normalmente se apresenta como um pico estreito único no gráfico ou uma banda muito estreita no gel. Veja ao lado o gráfico de um paciente com mieloma múltiplo. As setas indicam a região do pico monoclonal.



É fundamental a diferenciação entre o pico monoclonal e o aumento policlonal, que se apresenta como uma elevação com a base larga e está mais relacionado a processos infecciosos, inflamatórios ou reacionais, como hepatite crônica, infecção por HIV, doenças autoimunes e tumores sólidos. Veja ao lado o gráfico de um paciente com aumento policlonal de gama.

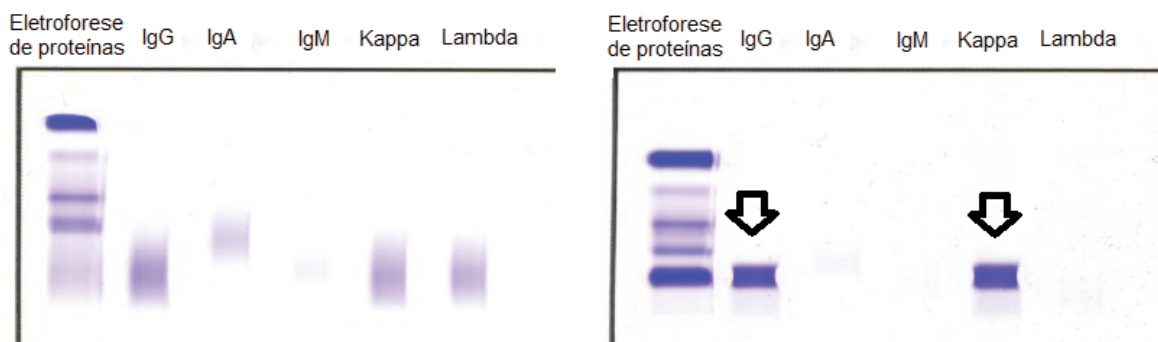


A eletroforese permite detectar a presença do pico monoclonal e quantificar esta proteína, porém não permite identificar qual é a proteína monoclonal que está sendo produzida.

## 2. Imunofixação de proteínas séricas e urinárias

A imunofixação é realizada através de múltiplas réplicas da eletroforese de proteínas, seguidas pela aplicação de um antissoro específico IgG, IgA ou IgM, e Kappa ou Lambda. Está indicada em complementação à eletroforese, uma vez que confirma que a proteína é monoclonal e indica qual é o tipo de proteína. Importante: ela não permite a quantificação da proteína monoclonal, isto é feito pela eletroforese.

Veja abaixo dois exemplos. À esquerda, um plasma normal. À direita, observa-se um pico monoclonal na região de gama, que se trata de proteína monoclonal IgG/Kappa (setas).



## 3. Dosagem de cadeias leves livres (free light chain)

No processo de produção das imunoglobulinas, os plasmócitos produzem cadeias leves em excesso em relação às cadeias pesadas, e este excesso está no sangue periférico na forma de cadeias leves livres (ou seja, não ligadas à estrutura da imunoglobulina). Isso acontece tanto em indivíduos normais quanto em indivíduos com mieloma múltiplo. No mieloma, a quantidade de cadeias leves livres produzidas se relaciona com a atividade da doença.

É importante ressaltar que o teste indicado para pacientes com mieloma múltiplo é a dosagem das cadeias leves livres e não totais, já que o último detecta também as cadeias leves ligadas à imunoglobulina e apresenta sensibilidade inferior.

O International Myeloma Working Group recomenda que a dosagem de cadeias leves livres seja feita no momento do diagnóstico e também como parte do acompanhamento dos pacientes com mieloma múltiplo. Devido à elevada sensibilidade, pode detectar a presença de proteína monoclonal mais precocemente do que a eletroforese e auxiliar no diagnóstico do mieloma secretor de cadeias leves.

### Por que não solicitar “Pesquisa de Proteína de Bence Jones”?

A pesquisa de proteína de Bence Jones é uma técnica antiga para detectar as imunoglobulinas na urina, que se baseava na precipitação pelo calor. Ela não apresenta sensibilidade e especificidade adequadas, resultando em frequentes resultados falso-positivos e falso-negativos. Em lugar desta técnica, deve ser solicitada a eletroforese de proteínas urinárias e a pesquisa de cadeias leves na urina.

## Definição das doenças proliferativas de plasmócitos

### Mieloma múltiplo ativo

≥10% de plasmócitos clonais na medula óssea ou plasmocitoma e mais um dos seguintes critérios:

- Lesões em órgão alvo: hipercalcemia, insuficiência renal, anemia ou lesões ósseas (CRAB).
- Eventos definidores de mieloma: ≥60% de plasmócitos clonais na medula óssea, relação entre cadeias leves livres >100 ou <0,01 ou mais de uma lesão na ressonância magnética ≥5mm.

### Mieloma múltiplo “smoldering”

Ambos os critérios:

- Proteína monoclonal sérica ≥3g/dL ou urinária ≥500mg/24h e/ou 10-60% de plasmócitos na medula óssea.
- Ausência de lesões em órgão alvo (CRAB) ou eventos definidores de mieloma.

### Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado (MGUS)

- Proteína monoclonal sérica <3g/Dl.
- <10% de plasmócitos clonais na medula óssea.
- Ausência de lesões em órgão-alvo (CRAB).

### Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado (MGUS) IgM

- Proteína monoclonal sérica <3g/Dl.
- Ausência de anemia, sintomas constitucionais, hiperviscosidade, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia ou outra lesão em órgão-alvo que possa ser atribuída à doença de plasmócitos.

### Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado (MGUS) de cadeia leve

- Relação anormal entre as cadeias leves (kappa/lambda) <0,26 ou >1,65.
- Aumento absoluto de uma das cadeias leves em relação ao valor de referência.
- Ausência de expressão de cadeia pesada na imunofixação.
- Ausência de lesões em órgão-alvo (CRAB).
- <10% de plasmócitos clonais na medula óssea.
- Proteína monoclonal urinária <500mg/24h.

*Daniane Canali, Analista Clínica.*

*Dra. Annelise Corrêa Wengerkievicz Lopes, Patologista Clínica.*

### Referência Bibliográfica

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds.), WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC, 2008.
2. Richard A. McPherson MD & Matthew R. Pincus MD PhD. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. Philadelphia: Elsevier, 2011.
3. International Myeloma Working Group (IMWG). Criteria for the Diagnosis of Multiple Myeloma. Disponível em: <http://imwg.myeloma.org/international-myeloma-working-group-imwg-criteria-for-the-diagnosis-of-multiple-myeloma>. Acesso em 31/01/2016.

O LABINFORME CIENTÍFICO É UMA PUBLICAÇÃO DO GRUPO SANTA LUZIA VOLTADA AO PÚBLICO MÉDICO.

Editora técnica da publicação e responsável técnica do laboratório: Dra. Annelise C. Wengerkievicz Lopes CRM-SC 12400 • Editora: Sílvia Chioca - jornalista - Foco Gestão da Comunicação • Projeto Gráfico e Diagramação: Toró Comunicação • Revisão: Carla Kempinski • Coordenação: Marketing Santa Luzia

**Santa Luzia. Laboratório acreditado desde 1999.**

ISO  
9001:2008  
SISTEMA DE GESTÃO CERTIFICADO

cap  
ACCREDITED

PALC  
acreditação  
laboratorial  
SBPC/ML