

BMJ Best Practice

Avaliação de gamopatias monoclonais

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: Sep 20, 2018

Tabela de Conteúdos

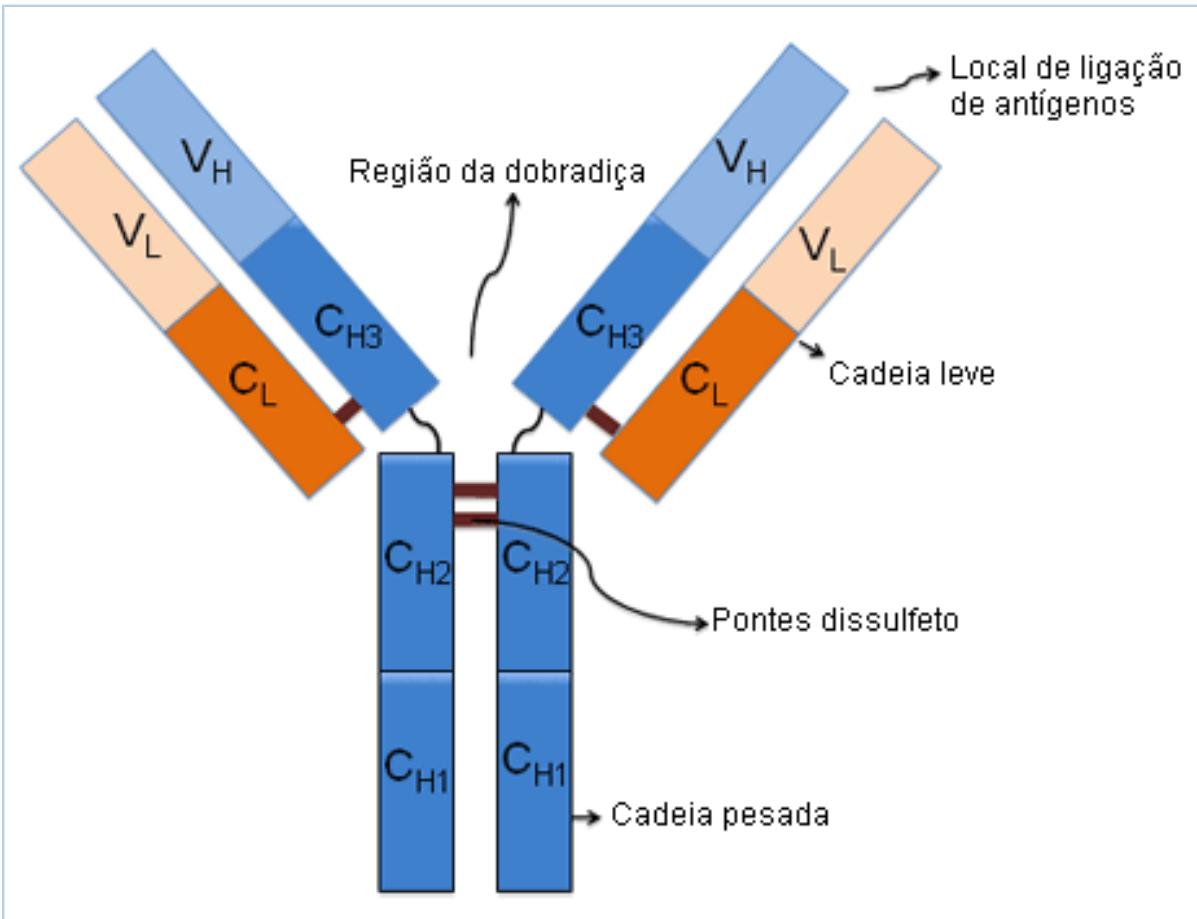
Resumo	3
Visão geral	6
Etiologia	6
Emergencies	8
Considerações de urgência	8
Sinais de alarme	9
Diagnóstico	11
Abordagem passo a passo do diagnóstico	11
Visão geral do diagnóstico diferencial	16
Diagnóstico diferencial	17
Diretrizes de diagnóstico	44
Referências	45
Imagens	51
Aviso legal	56

Resumo

- As gamopatias monoclonais representam um amplo espectro de doenças relacionadas.^[1] ^[2] ^[3] ^[4] O denominador comum é a presença de uma proteína monoclonal no soro ou na urina, que pode estar na forma de imunoglobulina intacta, fragmentos de imunoglobulina e/ou cadeias leves livres. Isso pode ser acompanhado pela presença de plasmócitos monoclonais na medula óssea, nos tecidos moles (com plasmacitomas) ou na circulação periférica (em estágios mais avançados da doença).

- Plasmócitos e proteínas monoclonais :**

Os plasmócitos são células efetoras da linhagem de células B terminalmente diferenciadas, que não se dividem.^[5] ^[6] ^[7] ^[8] Eles são os mediadores primários da imunidade humoral, secretando imunoglobulinas antígeno-específicas. As anormalidades de plasmócitos são responsáveis por uma variedade de doenças autoimunes e neoplasias de plasmócitos. A evolução clonal de um ou mais plasmócitos prepara o cenário para o desenvolvimento de gamopatias monoclonais.^[5] ^[6] ^[7] ^[8] Os plasmócitos normalmente secretam uma imunoglobulina intacta que é composta por 2 cadeias leves idênticas e 2 cadeias pesadas idênticas. Existem 5 classes principais de cadeias pesadas que correspondem às classes principais de imunoglobulinas: mu (IgM), delta (IgD), gama (IgG), alfa (IgA) e IgE (épsilon). Em cada uma das moléculas de imunoglobulina, as cadeias pesadas se ligam a uma das 2 cadeias leves (kappa ou lambda), mas não a ambas. As cadeias pesadas, que contêm 4 ou 5 domínios, e as cadeias leves, que contêm 2 domínios, se ligam covalentemente umas às outras através de pontes dissulfeto.



Estrutura de uma imunoglobulina

Do acervo pessoal do Dr. Kumar

As proteínas monoclonais são imunoglobulinas anormais, imunologicamente homogêneas, ou partes de imunoglobulinas, produzidas por um único clone de plasmócitos. Elas podem ser o resultado de uma neoplasia linfoide subjacente, ser parte de uma expansão clonal de plasmócitos sem provocar sintomas (por exemplo, gamopatia monoclonal de significado indeterminado) ou causar complicações com risco de vida (por exemplo, amiloidose primária).[\[9\]](#)

A eletroforese de proteínas é realizada para detectar e identificar proteínas monoclonais no soro e na urina.[\[10\]](#) [\[11\]](#) A quantificação das imunoglobulinas é obtida por nefelometria. Cadeias leves livres de imunoglobulinas no soro são avaliadas usando anticorpos específicos para a parte de cadeia leve de imunoglobulinas.

◊ **Expansão clonal de plasmócitos :**

A expansão clonal de plasmócitos é a anormalidade subjacente entre as gamopatias monoclonais. Essas células podem ser encontradas na medula óssea, na circulação periférica ou nos tecidos moles. Os plasmócitos são tipicamente demonstrados em exames da medula óssea, onde a presença de plasmócitos clonais pode ou não ser acompanhada por um aumento absoluto na proporção de plasmócitos. Embora os plasmócitos sejam identificados pela sua marcação de superfície para CD138 (sindecam) por imuno-histoquímica, a demonstração de clonalidade depende da restrição de cadeia leve e excesso de plasmócitos expressando kappa ou lambda resultando em um desvio da razão normal entre kappa e lambda.[\[12\]](#) O desvio da razão pode ser demonstrado por imuno-histoquímica usando anticorpos contra cadeias leves kappa ou lambda ou por reação em cadeia da polimerase (PCR) realizada em amostras de biópsia de medula.

Os números de plasmócitos clonais são tipicamente pequenos na maioria das gamopatias monoclonais, exceto para mieloma avançado e leucemia de plasmócitos.[\[13\]](#) [\[14\]](#) Técnicas sensíveis de citometria de fluxo podem ser usadas para avaliação de rotina de aspirados de medula óssea para detectar números pequenos e para caracterização imunofenotípica dos plasmócitos anormais.[\[15\]](#) [\[16\]](#) [\[17\]](#)

[Fig-2]

◊ **Epidemiologia :**

A gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) é a gamopatia monoclonal mais comum e é encontrada em cerca de 1% a 2% dos adultos.[\[3\]](#) [\[18\]](#) [\[19\]](#) [\[20\]](#) [\[21\]](#) [\[22\]](#) A prevalência aumenta com a idade e é geralmente maior em pacientes com mais de 70 anos de idade. As taxas de prevalência variam de acordo com fatores geográficos e raciais, com taxas mais baixas na Ásia em comparação com as taxas na Europa e nas Américas do Norte e do Sul, e taxas de prevalência mais altas entre pessoas negras em comparação com pessoas brancas.

◊ **Doenças associadas :**

Há outras doenças além da gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) em que a proteína monoclonal pode ser detectada no soro e/ou na urina. Elas incluem:

- Doenças linfoproliferativas nas quais as células clonais de linhagem B secretam uma proteína monoclonal (leucemia linfocítica crônica, linfoma não Hodgkin, gamopatias monoclonais pós-transplante[\[23\]](#))
- Doenças associadas a ou predisponentes de uma maior prevalência de gamopatia monoclonal (infecção por vírus da hepatite C, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana [HIV])

- Doenças infecciosas ou inflamatórias associadas a um desenvolvimento transiente de vários clones de populações reativas de células B/plasmócitos (lúpus eritematoso sistêmico [LES], artrite reumatoide, artrite psoriática, síndrome de Sjögren, síndrome de Schnitzler).

Etiologia

A etiologia das gamopatias monoclonais permanece desconhecida. Os mecanismos subjacentes à evolução clonal de plasmócitos são o foco de intensas investigações laboratoriais e clínicas. As características epidemiológicas da doença sugerem possíveis fatores predisponentes. Vários fatores, incluindo causas ambientais, genéticas, infecciosas e inflamatórias, têm sido hipotetizados; no entanto, faltam evidências definitivas para um ou mais desses fatores.

Predisposição genética

- Há uma maior prevalência de gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) na população negra nos EUA, que é semelhante à relatada em estudos de base populacional de Gana.^[24] Estudos familiares de pacientes com mieloma e MGUS têm demonstrado um aumento na prevalência de gamopatias monoclonais nos familiares de primeiro grau.^[25]

Fatores ambientais

- Há um aumento da prevalência de mieloma e MGUS em sobreviventes de bombas atômicas, indivíduos expostos a radiação e indivíduos com maior exposição a químicos, como pesticidas e produtos de petróleo.^{[26] [27] [28] [29]}

Etiologia infecciosa

- Em estudos de mieloma, sequências genéticas do herpes-vírus humano foram identificadas nos plasmócitos clonais ou nas células do microambiente medular.^[30]

Doenças autoimunes

- A associação de proteínas monoclonais a doenças autoimunes sugere que processos de resposta imune aberrante podem exercer um papel no desenvolvimento de proteínas monoclonais. No entanto, não está claro se isso é impulsionado por um número limitado de抗ígenos ou se é um processo sem envolvimento de抗ígenos.

Anormalidades genéticas

Houve progressos significativos para decifrar as alterações genéticas subjacentes no contexto de MGUS e mieloma.^{[31] [32]} Dada a natureza pouco proliferativa dos plasmócitos nesses distúrbios, avaliações convencionais de anormalidades genéticas usando genética de metáfase têm sido insuficientes.

Hibridização in situ fluorescente (FISH) e técnicas mais sofisticadas, como perfil de expressão gênica (PEG) e hibridização genômica comparativa baseada em microarranjos (a-CGH), têm auxiliado na compreensão da etiologia genética da doença.^{[33] [34] [35]} Plasmócitos monoclonais na MGUS e mieloma apresentam anormalidades numéricas e estruturais em seus cromossomos. As anormalidades numéricas tipicamente se apresentam na forma de aumento no número de cópias de cromossomos de números ímpares, tipicamente referida como quadro hiperdiploide, ou perda parcial ou completa de certos cromossomos, como os cromossomos 1, 13, 14 e 17. As anormalidades estruturais tipicamente consistem em translocações envolvendo o locus da cadeia pesada da imunoglobulina no cromossomo 14 com vários outros cromossomos parceiros (cromossomos 4, 6, 11, 16, 20) ou deleções envolvendo os cromossomos 1, 5 ou 17. Além disso, a amplificação de certas regiões em um cromossomo pode ser encontrada como na amplificação 1q do cromossomo. A descoberta de alterações genéticas nos plasmócitos monoclonais

aumentou a possibilidade de as anormalidades genéticas adquiridas serem uma força propulsora por trás da origem e da progressão subsequente da doença. Estudos utilizando técnicas genômicas avançadas têm acarretado a identificação de mutações recorrentes e outras anormalidades estruturais e numéricas envolvendo diversos genes.[\[36\]](#) [\[37\]](#)

Considerações de urgência

(Consulte [Diagnóstico diferencial](#) para obter mais detalhes)

Uma pequena proporção de pacientes pode manifestar complicações com risco de vida ou complicações que exigem terapia urgente para controlar os sintomas e evitar consequências de longo prazo. A maioria dos cenários descritos abaixo ocorre no contexto de mieloma sintomático ativo.[\[38\]](#)

Insuficiência renal aguda

Aproximadamente 20% dos pacientes com mieloma múltiplo apresentam insuficiência renal no momento do diagnóstico,[\[39\]](#) embora pacientes com outros distúrbios relacionados a gamopatias monoclonais também possam apresentar função renal comprometida no momento do diagnóstico.[\[40\] \[41\]](#) A etiologia da insuficiência renal nesse cenário pode ser multifatorial. O achado subjacente mais comum é a nefropatia por cilindros de cadeias leves. Outras causas de insuficiência renal em pacientes com uma gamopatia monoclonal incluem hipercalcemia, doença de depósito de cadeias leves, amiloidose de cadeias leves, hiperuricemia, meio de contraste, vasculite crioglobulinêmica e o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).

É extremamente importante identificar a etiologia da insuficiência renal para direcionar o tratamento.[\[41\]](#) Na presença de nefropatia por cilindros de cadeias leves, os pacientes tipicamente apresentam níveis elevados de cadeias leves livres no soro, frequentemente acima de 1 g/litro de cadeias leves kappa ou lambda. A biópsia renal é frequentemente necessária para realizar um diagnóstico definitivo e deve ser fortemente considerada uma vez que as medidas terapêuticas de emergência, como hidratação e correção de anormalidades eletrolíticas, tenham sido instituídas. A terapia específica antimieloma com medicamentos, como o bortezomib (um inibidor do proteassoma), deve ser iniciada junto com corticosteroides.[\[42\]](#) A função da plasmaférese permanece controversa, mas é usada por muitos médicos, especialmente no cenário de altos níveis de cadeias leves livres no soro.[\[43\] \[44\] \[45\]](#)

Outros distúrbios renais associados a proteínas monoclonais incluem glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP).[\[46\]](#)

Hipercalcemia

Esse é um achado comum no mieloma e está relacionado à forte ativação osteoclástica por células de mieloma juntamente com a inibição dos osteoblastos. A hipercalcemia pode ser sintomática com presença de constipação e fadiga, ou pode ser um achado incidental em um paciente assintomático durante uma investigação. O nível de cálcio ionizado pode estar mais alto que o esperado em decorrência de hipoalbuminemia concomitante. As medidas de tratamento imediato incluem iniciação de fluidoterapia intravenosa e tratamento com corticosteroides, bifosfonatos e diuréticos de alça.[\[47\]](#)

Fratura óssea iminente

Pacientes com mieloma múltiplo podem apresentar dores ósseas secundárias às lesões líticas causadas pelas células de mieloma. Radiografias ósseas podem demonstrar lesões grandes, envolvendo os ossos longos com destruição cortical que estão frequentemente em risco de fratura. Essas lesões devem ser tratadas urgentemente, tipicamente com fixação interna com ou sem radioterapia.

Síndrome de hiperviscosidade

É tipicamente observada no contexto de proteína IgM (imunoglobulina M) monoclonal e macroglobulinemia de Waldenström,[48] embora também possa ocorrer com outros tipos de imunoglobulina quando os níveis sanguíneos estão altos.[49] A avaliação da viscosidade sérica deve ser realizada quando os pacientes se apresentarem com sintomas e sinais sugestivos, como cefaleia, sintomas visuais, aspectos fundoscópicos típicos ou alterações do estado mental. O tratamento imediato exige a instituição de plasmaférese para possibilitar a remoção rápida da paraproteína. Deve ser acompanhado por medidas de cuidado de suporte, incluindo hidratação.

Mielopatia compressiva

O comprometimento dos corpos vertebrais por lesões de mieloma pode resultar em fraturas por compressão, causando raramente retropulsão do material fraturado posteriormente para o canal vertebral, o que resulta em compressão da medula. Plasmacitomas na região paravertebral com extensão para o canal vertebral também podem causar sintomas semelhantes. O desenvolvimento de sintomas e sinais de mielopatia em um paciente com suspeita de mieloma deve aumentar a suspeita, e exames de imagem adequados devem ser solicitados, incluindo ressonância nuclear magnética (RNM). Medidas imediatas devem envolver radioterapia, corticoterapia ou intervenção cirúrgica.

Sangramento

O sangramento com risco de vida é uma apresentação incomum nesse grupo de doenças. O aumento do sangramento pode estar relacionado à trombocitopenia em decorrência da substituição dos elementos normais da medula por células de mieloma. A coagulação normal pode estar comprometida pela inibição inespecífica pela proteína monoclonal ou em decorrência de inibidores específicos dos fatores de coagulação. A doença de von Willebrand adquirida e anormalidades adquiridas do fator VIII têm sido descritas no contexto de proteínas monoclonais.[50] Pacientes com amiloidose sistêmica podem apresentar deficiência do fator X, o que parece estar relacionado à ligação do fator a fibrilas amiloides.[51]

Tromboembolismo venoso

A incidência relatada de trombose venosa profunda (TVP) no mieloma varia de 4% a 20% dependendo da natureza da terapia e de outros fatores predisponentes, como mutação do fator V de Leiden.[52] O reconhecimento e a iniciação de terapia anticoagulante devem ser realizados imediatamente.

Infecções

As gamopatias monoclonais sintomáticas, especialmente mieloma, estão associadas à supressão dos níveis normais de imunoglobulinas, aumentando o risco de infecções. O risco é maior com bactérias encapsuladas, como pneumococcus. A realização imediata do diagnóstico e da iniciação de antibioticoterapia adequada é essencial para evitar complicações. Um ensaio de fase 3 demonstrou melhora da sobrevida com profilaxia antibiótica de rotina durante os meses iniciais após o diagnóstico de mieloma múltiplo.[53]

Sinais de alarme

- Leucemia linfocítica crônica
- Linfoma não Hodgkin

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Sep 20, 2018.

9

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmjjournals.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exonerização de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

- Mieloma múltiplo
- Leucemia de plasmócitos
- Macroglobulinemia de Waldenström
- Amiloidose primária
- Crioglobulinemia

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A identificação de uma proteína monoclonal no soro ou urina exige um ou mais exames laboratoriais. Sua presença é frequentemente desacompanhada de quaisquer sintomas. A detecção de uma proteína monoclonal tipicamente ocorre:

- No contexto de avaliação de rotina onde um nível de proteínas totais elevado ou velocidade de hemossedimentação elevada conduz a exames específicos adicionais
- Na presença de uma série de sintomas e sinais sugestivos de uma doença associada a proteína monoclonal, como o mieloma, onde uma investigação específica é realizada para a proteína monoclonal.

A gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) é a gamopatia monoclonal mais comum. É um distúrbio pré-maligno assintomático associado a baixo risco relativo (em média 1% ao ano) de progressão para mieloma múltiplo ou malignidades linfoproliferativas relacionadas. No entanto, há outras doenças em que uma proteína monoclonal pode ser detectada no soro e/ou na urina. Elas incluem:

- Doenças linfoproliferativas nas quais as células clonais de linhagem B secretam uma proteína monoclonal (leucemia linfocítica crônica, linfoma não Hodgkin, gamopatias monoclonais pós-transplante[23])
- Doenças associadas a ou predisponentes de uma maior prevalência de gamopatia monoclonal (infecção por vírus da hepatite C, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana [HIV])
- Doenças infecciosas ou inflamatórias associadas a um desenvolvimento transitório de vários clones de populações reativas de células B/plasmócitos (lúpus eritematoso sistêmico [LES], artrite reumatoide, artrite psoriática, síndrome de Sjögren, síndrome de Schnitzler).

Mieloma múltiplo indolente é uma entidade clínica que representa o estágio transicional entre MGUS e mieloma múltiplo ativo ou sintomático. Embora não seja uma entidade biológica distinta, seu reconhecimento é crítico para determinar o acompanhamento ideal desses pacientes. Pacientes com mieloma múltiplo indolente são definidos pela presença de uma carga mais elevada de plasmócitos (pico M >3 g/dL ou medula com 10% a 60% de plasmócitos), mas sem qualquer característica consistente com a doença ativa (CRAB: hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e lesões ósseas).[54] Além disso, os critérios para o diagnóstico de mieloma que requer terapia foram redefinidos para incluir os pacientes com razão de cadeias leves livres no soro ≥100, conteúdo de plasmócito na medula óssea ≥60% e com mais de uma lesão na ressonância nuclear magnética (RNM).[55] Biologicamente, o mieloma múltiplo indolente consiste em uma mistura de pacientes com biologia semelhante a MGUS e pacientes submetidos à transformação do mieloma em nível molecular, mas que não desenvolveram manifestações da doença ativa. O acompanhamento em longo prazo desses pacientes indica um risco substancial de progressão do mieloma (10% ao ano) nos primeiros 5 anos, diminuindo até certo ponto e se aproximando à de MGUS após 10 anos. Portanto, pacientes com mieloma indolente devem ser observados de perto para o desenvolvimento de quaisquer eventos que definem o mieloma.[56]

MGUS de cadeia leve é uma entidade clínica descrita como lesão pré-maligna de mieloma múltiplo de cadeia leve correspondendo a MGUS.[57] Pacientes com MGUS de cadeia leve demonstraram ter uma razão de progressão mais baixa (0.3% ao ano) que os pacientes com MGUS convencional (1% ao ano).[57]

Manifestações clínicas

A maioria dos pacientes é assintomática. Pacientes com doenças associadas a proteínas monoclonais, como mieloma sintomático ou amiloidose, podem se apresentar com os seguintes sinais e sintomas:

- Fraqueza e fadiga (secundárias à anemia, hipercalcemias)
- Dores (em decorrência de lesões ósseas líticas com ou sem fraturas, fraturas por compressão vertebral)
- Confusão, estado mental alterado (hipercalcemias, hiperviscosidade, uremia)
- Hipoestesia e parestesia (neuropatia periférica,[\[58\]](#) compressão da medula, hipercalcemias)
- Sintomas de paraplegia ou quadriplegia (compressão da medula espinhal em decorrência de plasmacitoma ou fratura vertebral por compressão)
- Sintomas visuais, cefaleias (hiperviscosidade)
- Infecções recorrentes (hipogamaglobulinemia em decorrência de supressão das imunoglobulinas normais)
- Poliúria, polidipsia, constipação (hipercalcemias)
- Aumento de sangramentos e hematomas (trombocitopenia, hiperviscosidade, uremia, inibidores dos fatores de coagulação adquiridos, interferência inespecífica na cascata da coagulação pela proteína M)
- Edema periférico (síndrome nefrótica, hipoalbuminemia, insuficiência renal)
- Perda de altura, cifose (fraturas vertebrais por compressão)
- Disfagia, claudicação da mandíbula, diarreia e macroglossia (em pacientes com amiloidose).

Um exame físico completo deve ser realizado com atenção especial à presença de macroglossia, neuropatia periférica, edema, sensibilidade na coluna, hepatoesplenomegalia e lesões cutâneas, incluindo púrpura periorbital e petequias.

Investigações

Os exames de rastreamento iniciais devem incluir uma eletroforese de proteínas séricas (EFPS) e coleta de urina de 24 horas, com imunofixação realizada em ambas as amostras, independentemente de terem sido desencadeados por uma anormalidade incidental em um exame laboratorial, por um achado que sugeriu uma das gamopatias monoclonais ou por um cenário clínico sugestivo de uma doença associada (por exemplo, lúpus eritematoso sistêmico [LES], artrite reumatoide, artrite psoriática, síndrome de Sjögren, síndrome de Schnitzler, infecção por vírus da hepatite C, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana [HIV], leucemia linfocítica crônica, linfoma não Hodgkin).[\[11\]](#) [\[21\]](#) [\[59\]](#) Estudos sugeriram que o exame de urina de 24 horas pode ser substituído por um ensaio da cadeia leve livre (CLL) sérica no rastreamento para proteínas monoclonais.[\[60\]](#) Esse exame identifica situações associadas à produção e secreção de somente cadeias leves pelos plasmócitos.[\[61\]](#)

Uma vez que a proteína monoclonal é confirmada no soro ou na urina, os exames subsequentes dependerão da situação clínica. Se a descoberta foi resultante de um exame laboratorial anormal e o paciente está assintomático, um número limitado de exames adicionais é necessário. Uma anamnese completa abrangendo a presença ou ausência de sintomas é essencial. A maioria desses pacientes apresenta gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS). Nesse estágio, a possibilidade de mieloma múltiplo[\[23\]](#) ou amiloidose, ou uma das outras doenças que exigiriam terapia, deve ser descartada. A quantidade de proteína monoclonal indica a necessidade de exames adicionais:

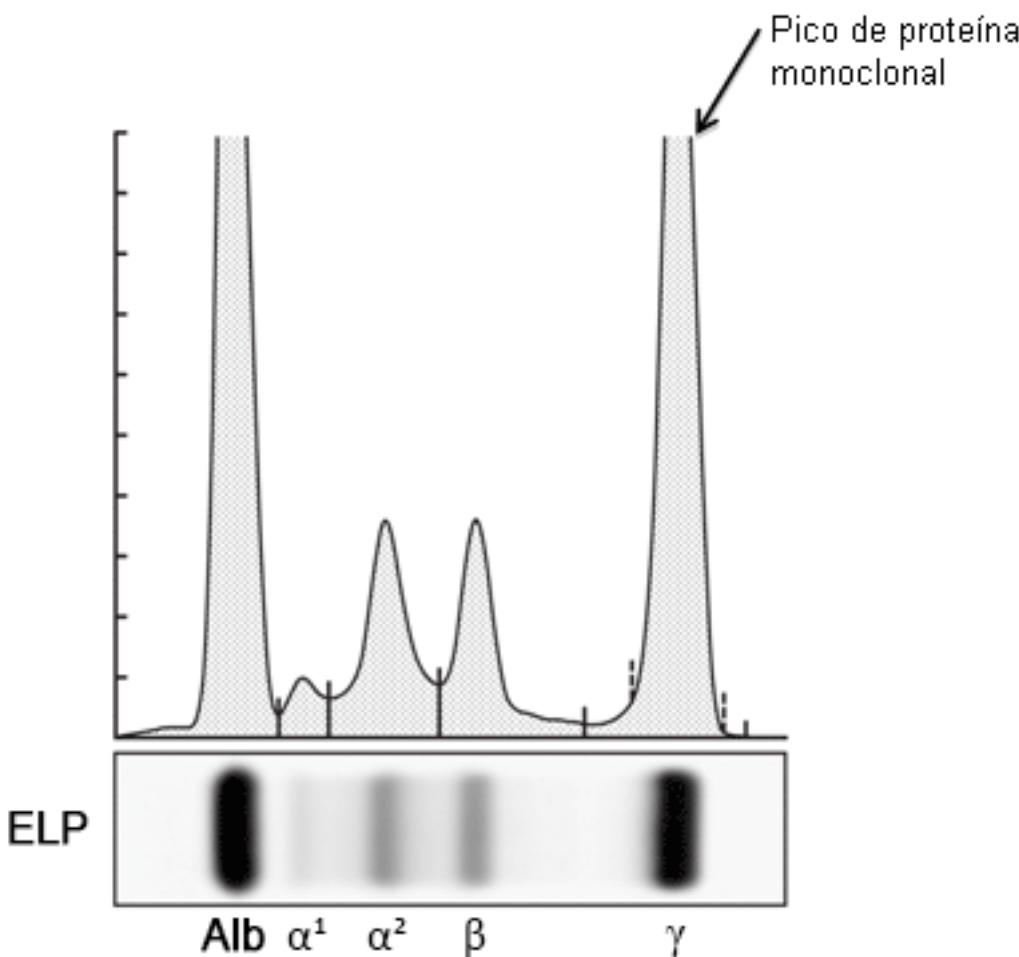
- Se o nível de proteína M for 15 g/L (1.5 g/dL) ou menor, e o paciente estiver assintomático sem outras anormalidades no exame físico ou laboratorial, isso provavelmente representa uma MGUS, e uma reavaliação pode ser realizada em 3 a 6 meses para garantir estabilidade.[62]
 - Em pacientes com um nível de proteína M >15 g/L (>1.5 g/dL), a probabilidade de mieloma é maior e avaliação adicional é necessária.
 - Uma biópsia da medula óssea e uma radiografia de esqueleto, incluindo ossos longos, devem ser realizadas. Tomografia computadorizada (TC) do corpo inteiro em baixa dose ou porção de TC de uma tomografia por emissão de pósitrons (PET) também podem permitir avaliação de doença óssea lítica. Os achados podem incluir demonstração de plasmócitos monoclonais na medula óssea: lesões líticas perfuradas, fraturas por compressão vertebral, fraturas patológicas ou osteopenia generalizada em radiografias do esqueleto.
 - Se qualquer avaliação levantar a suspeita de mieloma, a investigação adicional pode incluir um hemograma completo, bioquímica sérica (incluindo cálcio, creatinina, beta-2-microglobulina e lactato desidrogenase [LDH]) e hibridização in situ fluorescente (FISH) na medula óssea.

Se houver suspeita de amiloidose, recomenda-se a realização de aspirado de gordura e biópsia da medula óssea. Estes podem ser examinados para depósitos amiloïdes bem como (no caso da biópsia da medula óssea) para demonstração da população de plasmócitos monoclonais.

Avaliações adicionais dependerão do cenário clínico com relação aos sintomas e achados no exame físico. Todos os pacientes devem realizar um hemograma completo, bioquímica sérica, incluindo creatinina sérica, cálcio sérico que deve ser corrigido para a albumina (o valor da albumina pode ser obtido da eletroforese de proteínas séricas [EFPS]), bilirrubina (total e direta), fosfatase alcalina, enzimas hepáticas e urinálise. Achados laboratoriais comuns podem incluir, adicionalmente à proteína monoclonal: anemia, trombocitopenia, rouleaux eritrocitário (aspecto de moedas empilhadas) no esfregaço de sangue periférico, velocidade de hemossedimentação (VHS) elevada, plasmócitos clonais circulantes, hipogamaglobulinemia, hipercalcemia, hiperuricemia, creatinina e ureia elevadas, LDH, beta-2-microglobulina e proteína C-reativa elevadas, viscosidade sérica elevada ou plasmocitose da medula óssea.

Detectão, identificação e quantificação de proteínas monoclonais

O exame mais comumente usado é a eletroforese de proteínas séricas (EFPS), um procedimento fácil e de baixo custo para realizar o rastreamento.[63] [64] É tipicamente realizada usando o método de gel de agarose ou, menos comumente, a eletroforese capilar de zona. Usando a EFPS, as proteínas séricas podem ser separadas em 5 grupos com base em sua mobilidade eletroforética (albumina, alfa-1, alfa-2, beta e gama) e a proteína M, quando presente, pode ser quantificada por um traçado densitométrico do gel. As várias classes de imunoglobulinas são geralmente de mobilidade gama e são encontradas na região gama, mas ocasionalmente também podem ser encontradas nas regiões beta-gama e beta, como é observado com a imunoglobulina A (IgA).

*Eletroforese de proteínas séricas**Do acervo pessoal do Dr. Kumar*

A eletroforese de proteínas urinárias (EFPU) exige uma coleta de urina de 24 horas para poder estimar a quantidade total de proteínas excretadas por dia. A quantidade de proteína M excretada pode ser determinada pela estimativa da proteína M como uma porcentagem das proteínas totais no traçado densitométrico, e então multiplicando esse valor pelo total da excreção urinária de proteínas em 24 horas. Essa abordagem ajuda a superar a ampla variabilidade no volume urinário diário.

As técnicas de EFP séricas e urinárias apresentam diversas limitações. Elas não conseguem detectar proteínas monoclonais pequenas nem fornecer informações sobre o tipo de proteína M.

A imunofixação envolve a separação eletroforética das proteínas seguida por coloração com uma série de anticorpos específicos para cada uma das cadeias pesadas e cadeias leves, possibilitando a caracterização do tipo de imunoglobulina. A imunofixação do soro ou da urina como uma etapa subsequente pode detectar pequenas quantidades de proteína M e é uma parte essencial do rastreamento em conjunto com a EFP séricas ou urinárias.

A quantificação de imunoglobulinas pode ser realizada por nefelometria, que envolve a avaliação do grau de turbidez produzida pela interação antígeno-anticorpo. Isso é particularmente útil na detecção de hipogamaglobulinemia, em estimativas seriadas de proteína monoclonal IgA que pode ser difícil de detectar por EFPS, e em situações com altos níveis de proteína monoclonal, em que a EFPS pode subestimar o real

grau de elevação da proteína monoclonal. No entanto, não fornece quaisquer informações sobre a natureza monoclonal da proteína.

Em alguns pacientes, apenas pequenas quantidades de cadeias leves são produzidas sem uma cadeia pesada acompanhante, e isso pode ser difícil de detectar usando EFPS. Imunoensaios estão atualmente disponíveis para detectar baixas concentrações de cadeias leves livres monoclonais no soro, usando anticorpos que reconhecem epítópos que estão geralmente escondidos quando a cadeia leve se liga à cadeia pesada.^{[61] [65]} Esses ensaios são úteis no diagnóstico, prognóstico e resposta ao tratamento em vários distúrbios plasmocíticos monoclonais, incluindo gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS), amiloidose primária e mieloma múltiplo.^[66]

Visão geral do diagnóstico diferencial

Comum

Gamopatia monoclonal de significado indeterminado

Leucemia linfocítica crônica

Linfoma não Hodgkin

Incomum

Doença de depósito de cadeia leve

Gamopatias monoclonais pós-transplante

Mieloma múltiplo

Leucemia de plasmócitos

Macroglobulinemia de Waldenström

Plasmacitoma solitário

Síndrome POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína M e alterações cutâneas)

Hepatite C

Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)

Amiloidose primária

Crioglobulinemia

Lúpus eritematoso sistêmico (LES)

Artrite reumatoide

Artrite psoriática

Síndrome de Sjögren

Síndrome de Schnitzler

Diagnóstico diferencial

Comum

◊ Gamopatia monoclonal de significado indeterminado

História	Exame	1º exame	Outros exames
tipicamente assintomática	tipicamente normal, neuropatia periférica pode estar presente	<p>»eletroforese de proteínas séricas (EFPS) com imunofixação: presença de proteína monoclonal <30 g/L (<3 g/dL)</p> <p>Pacientes com proteína M >15 g/L (>1.5 g/dL) e aqueles com uma paraproteína tipo imunoglobulina A (IgA) apresentam um risco mais elevado de progressão para mieloma.[19] [21]</p> <p>»coleta de urina de 24 horas para eletroforese de proteínas urinárias (EFPU) e imunofixação: presença de proteína monoclonal, tipicamente em pequenas quantidades</p>	<p>»cadeias leves livres (CLL) no soro: cadeias leves livres kappa ou lambda anormalmente elevadas, podem estar normais</p> <p>CLL séricas anormais estão associadas a um aumento do risco de progressão de gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) para mieloma ou doenças relacionadas.[67]</p> <p>O tipo de cadeia leve, kappa ou lambda, não tem qualquer valor prognóstico nesse cenário.</p> <p>»Hemograma completo: normal Em pacientes idosos com anemia, estudos adicionais devem ser realizados para descartar outras causas.</p> <p>»creatininina sérica: normal A presença de creatininina elevada é frequentemente o resultado de comorbidades clínicas,</p>

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Sep 20, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmjjournals.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneración de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

Comum

◊ Gamopatia monoclonal de significado indeterminado

História	Exame	1° exame	Outros exames
			<p>como diabetes ou hipertensão.</p> <p>» cálcio sérico: normal Caso seja observado cálcio elevado, outras etiologias, como hiperparatiroidismo, devem ser descartadas.</p> <p>» teste da função hepática: normal</p>

◊ Leucemia linfocítica crônica

História	Exame	1° exame	Outros exames
pode ser assintomática; os sintomas, quando presentes, podem incluir febre, sudorese noturna, perda de peso, linfonodos aumentados, infecções frequentes, facilidade para desenvolver hematomas e sangramentos	linfadenopatia, hepatoesplenomegalia	<p>» Hemograma completo: contagem leucocitária elevada com linfocitose O diagnóstico é frequentemente feito com base em contagens sanguíneas anormais em hemograma completo de rotina.</p> <p>» esfregaço de sangue periférico: linfocitose, manchas de Gumprecht</p> <p>» citometria de fluxo de sangue periférico: linfocitose clonal Os linfócitos expressam抗ígenos associados à célula B, incluindo CD19, CD20 (fraco), CD21, CD23, CD24, CD5 (um antígeno associado à célula</p>	

Comum**◊ Leucemia linfocítica crônica**

História	Exame	1º exame	Outros exames
		T) e baixos níveis de imunoglobulina de superfície da membrana.	

◊ Linfoma não Hodgkin

História	Exame	1º exame	Outros exames
febre, sudorese noturna, perda de peso, linfonodos aumentados, infecções frequentes, ou sintomas abdominais em decorrência de hepatoesplenomegalia	linfadenopatia, hepatoesplenomegalia	» Hemograma completo: trombocitopenia, pancitopenia » biópsia dos linfonodos aumentados: positiva » biópsia da medula óssea: positiva	» tomografia computadorizada (TC) corporal: linfonodos aumentados, evidência de infiltração de tecidos/órgãos pelo tumor

Incomum**◊ Doença de depósito de cadeia leve**

História	Exame	1º exame	Outros exames
síndrome nefrótica, edema, sintomas relacionados à insuficiência renal; menos comumente envolvimento cardíaco, pode causar insuficiência cardíaca	achados inespecíficos; edema, edema pedioso, derrames e/ou hepatomegalia podem estar presentes	» eletroforese de proteínas séricas (EFPS) com imunofixação: presença de proteína monoclonal » coleta de urina de 24 horas para eletroforese de proteínas urinárias (EFPU) e imunofixação: presença de proteína monoclonal Pode ser usada para estimar de uma forma precisa a albuminúria. O comprometimento renal é tipicamente caracterizado por	» cadeias leves livres (CLL) no soro: cadeias leves livres kappa ou lambda anormalmente elevadas, podem estar normais » Hemograma completo: pode estar normal, anemia A anemia não é uma característica comum e pode refletir doença renal ou mieloma coexistente. » creatinina sérica: pode estar elevada

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Sep 20, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmjjournals.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

Incomum

◊ Doença de depósito de cadeia leve

História	Exame	1º exame	Outros exames
		<p>proteinúria na faixa nefrótica.</p>	<p>»teste da função hepática: pode estar elevada</p> <p>»aspirado e biópsia de medula óssea: plasmócitos clonais <10% Pacientes com doença de depósito de cadeias leves podem progredir para o desenvolvimento de mieloma, ou o mieloma pode estar presente no momento do diagnóstico.</p> <p>»biópsia renal, hepática ou de tecido cardíaco: depósitos de cadeias leves A microscopia eletrônica pode ser necessária para distinguir isso de depósitos amiloïdes. Na doença de depósito de cadeias leves, fibrilas amiloïdes não são formadas.</p> <p>»radiografia torácica: pode estar normal; pode revelar derrames pleurais, cardiomegalia</p> <p>»ecocardiograma: pode revelar disfunção diastólica, aumento de espessura da parede e septo, fração de ejeção reduzida Os achados precisam ser diferenciados</p>

Incomum**◊ Doença de depósito de cadeia leve**

História	Exame	1º exame	Outros exames
			daqueles da amiloidose.

◊ Gamopatias monoclonais pós-transplante

História	Exame	1º exame	Outros exames
transplante de órgão sólido e imunossupressão prolongada, geralmente assintomática	achados inespecíficos	<ul style="list-style-type: none"> »eletroforese de proteínas séricas (EFPS) com imunofixação: presença de proteína monoclonal <30 g/L (<3 g/dL) »coleta de urina de 24 horas para eletroforese de proteínas urinárias (EFPU) e imunofixação: presença de proteína monoclonal, tipicamente em pequenas quantidades 	<ul style="list-style-type: none"> »Hemograma completo: normal Em pacientes idosos com anemia, estudos adicionais devem ser realizados para descartar outras causas. »creatinina sérica: normal A presença de creatinina elevada pode ser observada e é frequentemente o resultado de comorbidades clínicas, como diabetes e hipertensão. »cálcio sérico: normal Caso seja observado cálcio elevado, a presença de outras etiologias, como hiperparatiroidismo, deve ser descartada. »teste da função hepática: normal

◊ Mieloma múltiplo

História	Exame	1º exame	Outros exames
fraqueza, fadiga, dor óssea, infecções	pode estar normal; pode revelar palidez,	» eletroforese de proteínas	» quantificação nefelométrica de

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Sep 20, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmjjournals.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa [declaração de exonerização de responsabilidade](#). © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

Incomum

◊ Mieloma múltiplo

História	Exame	1º exame	Outros exames
recorrentes, confusão e estado mental alterado relacionados com complicações metabólicas, hipoestesia e parestesia relacionadas a neuropatias ou sintomas compressivos	sensibilidade óssea especialmente ao longo da coluna, alteração do estado mental secundária a anormalidades metabólicas, neuropatia periférica	<p>séricas (EFPS) com imunofixação: presença de proteína monoclonal</p> <p>»coleta de urina de 24 horas para eletroforese de proteínas urinárias (EFPU) e imunofixação: presença de proteína monoclonal</p> <p>»cadeias leves livres (CLL) no soro: cadeias leves livres kappa ou lambda anormalmente elevadas, podem estar normais</p> <p>A presença de CLL séricas anormais está associada a um desfecho mais desfavorável em pacientes com mieloma. Altos níveis de CLL séricas em associação com a insuficiência renal aguda aumentam a probabilidade de nefropatia por cilindros.</p> <p>»Hemograma completo: anemia, trombocitopenia</p> <p>A anemia é uma característica comum em pacientes com mieloma ativo. A trombocitopenia também é um achado comum e pode ter implicações prognósticas.</p>	<p>imunoglobulinas: um tipo de imunoglobulina elevada; pode revelar hipogamaglobulinemia</p> <p>Pode revelar a presença de proteínas monoclonais que podem migrar para as regiões beta em EFPS, como a imunoglobulina A (IgA). A supressão de imunoglobulinas que não estão envolvidas é um achado comum.</p> <p>A hipogamaglobulinemia pode ser observada na presença de mieloma de cadeia leve.</p> <p>»esfregaço de sangue periférico: anemia normocítica normocrômica; plasmócitos circulantes podem ser observados</p> <p>A anemia em decorrência de outras causas deve ser descartada.</p> <p>»teste da função hepática: normal</p> <p>»citogenética: pode estar normal; deleção do cromossomo 13, hiper ou hipodiploidia, outras anormalidades</p> <p>A presença de anormalidades genéticas está associada a desfechos prognósticos em</p>

Incomum

◊ Mieloma múltiplo

História	Exame	1º exame	Outros exames
		<p>A leucopenia e a leucocitose são achados incomuns.</p> <p>»creatinina sérica: pode estar elevada. Uma grande porcentagem de pacientes pode apresentar função renal anormal no momento do diagnóstico. É útil determinar se a anormalidade é de início recente.</p> <p>»cálcio sérico: pode estar elevada. O cálcio deve ser corrigido para o nível de albumina ou o cálcio ionizado deve ser obtido.</p> <p>Se o cálcio elevado for a única anormalidade laboratorial, a presença de outras etiologias, como hiperparatireoidismo, deve ser descartada.</p> <p>»radiografia do esqueleto: lesões ósseas líticas perfuradas, fraturas patológicas de ossos longos, fraturas por compressão. A presença de lesões ósseas denota mieloma sintomático ativo e, geralmente, a necessidade de tratamento. Lesões</p>	<p>pacientes com mieloma. Pacientes com hiperdiploidia apresentam um desfecho mais favorável que aqueles com hipodiploidia ou anormalidades de deleção do cromossomo 13.</p> <p>»hibridização in situ fluorescente (FISH): translocações envolvendo o locus da cadeia pesada da imunoglobulina (IgH) no cromossomo 14, deleção 17p- (perda de p53), hiperdiploidia. O teste genético por FISH é um componente importante da avaliação e pode ser usado para a estratificação de risco nesses pacientes. Pacientes com 17p-, t(4;14) ou t(14;16) apresentam um desfecho desfavorável com os tratamentos disponíveis.</p> <p>»proteína C-reativa: elevado. Frequentemente elevada no mieloma. Esse é um fator prognóstico nesses pacientes.</p> <p>»lactato desidrogenase (LDH): elevado. Níveis elevados tipicamente denotam</p>

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Sep 20, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmjjournals.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneración de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

Incomum

◊ Mieloma múltiplo

História	Exame	1º exame	Outros exames
		<p>de ossos longos que demonstram destruição cortical tipicamente apresentam risco de fratura iminente e precisam ser tratadas urgentemente. Ocasionalmente, os pacientes podem apresentar 1 a 3 lesões que são pequenas e podem permanecer inalteradas por muito tempo (mieloma indolente).</p> <p>[Fig-4]</p> <p>»aspirado e biópsia de medula óssea: plasmócitos clonais >10% Quase 3% dos pacientes com mieloma apresentam <10% de plasmócitos. Os plasmócitos podem estar em agrupamentos ou camadas difusas. A distribuição difusa de plasmócitos pode contribuir para erros de amostragem. O aspirado de medula óssea pode ser usado para avaliar anormalidades genéticas.</p> <p>»beta-2-microglobulina: elevado Faz parte do International Staging</p>	<p>doença agressiva com proliferação rápida e estão associados a um desfecho desfavorável.</p>

Incomum**◊ Mieloma múltiplo**

História	Exame	1º exame	Outros exames
		<p>System (ISS; sistema internacional de estadiamento), juntamente com a albumina: níveis de beta-2-microglobulina >3.5 mg/L são observados em pacientes com estádio 2 do ISS, e >5.5 mg/L no estádio 3 do ISS.</p> <p>A beta-2-microglobulina é uma medida indireta de carga tumoral e pode estar significantemente elevada na insuficiência renal.</p>	

◊ Leucemia de plasmócitos

História	Exame	1º exame	Outros exames
início agudo; fraqueza, fadiga, dor óssea, infecções recorrentes, confusão e estado mental alterado relacionados a complicações metabólicas, hipoestesia e parestesia relacionadas com a neuropatia ou sintomas compressivos	pode estar normal; pode revelar palidez, sensibilidade óssea especialmente ao longo da coluna, alteração do estado mental secundária a anormalidades metabólicas, neuropatia periférica	<ul style="list-style-type: none"> »eletroforese de proteínas séricas (EFPS) com imunofixação: presença de proteína monoclonal »coleta de urina de 24 horas para eletroforese de proteínas urinárias (EFPU) e imunofixação: presença de proteína monoclonal »cadeias leves livres (CLL) no soro: cadeias leves livres kappa ou lambda anormalmente elevadas, podem estar normais 	<ul style="list-style-type: none"> »esfregaço de sangue periférico: anemia normocítica normocrômica A anemia em decorrência de outras causas deve ser descartada. »teste da função hepática: normal »citogenética: pode estar normal; deleção do cromossomo 13, hiper ou hipodiploidia, outras anormalidades A citogenética convencional pode não demonstrar qualquer

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Sep 20, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmjjournals.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exonerização de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

Incomum

◊ Leucemia de plasmócitos

História	Exame	1º exame	Outros exames
		<p>A presença de CLL séricas anormais está associada a um desfecho mais desfavorável em pacientes com mieloma. Altos níveis de CLL séricas em associação com a insuficiência renal aguda aumentam a probabilidade de nefropatia por cilindros.</p> <p>»quantificação nefelométrica de imunoglobulinas: um tipo de imunoglobulina elevada; pode revelar hipogamaglobulinemia Pode revelar a presença de proteínas monoclonais que podem migrar para as regiões beta em EFPS, como a imunoglobulina A (IgA). A supressão de imunoglobulinas que não estão envolvidas é um achado comum.</p> <p>»Hemograma completo: anemia, trombocitopenia Uma contagem absoluta de plasmócitos $>2 \times 10^9/L$ ($>2000/\text{microlitro}$) ou de 20% dos leucócitos periféricos é necessária para o diagnóstico.</p>	<p>anormalidade em decorrência da baixa taxa proliferativa dos plasmócitos e a consequente dificuldade de se obter metáfases informativas.</p> <p>»hibridização in situ fluorescente (FISH): translocações envolvendo o locus da cadeia pesada da imunoglobulina (IgH) no cromossomo 14, deleção 17p- (perda de p53), hiperdiploidia O teste genético por FISH é um componente importante da avaliação e pode ser usado para a estratificação de risco nesses pacientes. Pacientes com 17p-, t(4;14) ou t(14;16) apresentam um desfecho desfavorável.</p> <p>»proteína C-reativa: elevado</p> <p>»lactato desidrogenase (LDH): elevado Níveis elevados de LDH tipicamente denotam doença agressiva com proliferação rápida e estão associados a um desfecho desfavorável.</p>

Incomum

◊ Leucemia de plasmócitos

História	Exame	1º exame	Outros exames
		<p>»creatinina sérica: pode estar elevada. Uma grande porcentagem de pacientes pode apresentar função renal anormal no momento do diagnóstico. É útil determinar se a anormalidade é de início recente</p> <p>»cálcio sérico: pode estar elevada. O cálcio deve ser corrigido para o nível de albumina ou o cálcio ionizado deve ser obtido. Se o cálcio elevado for a única anormalidade laboratorial, a presença de outras etiologias, como hiperparatiroidismo, deve ser descartada.</p> <p>»radiografia do esqueleto: lesões ósseas líticas perfuradas, fraturas patológicas de ossos longos, fraturas por compressão. A presença de lesões ósseas denota doença sintomática ativa e, geralmente, denota a necessidade de tratamento. Lesões de ossos longos que demonstram destruição cortical tipicamente apresentam risco</p>	

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Sep 20, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmjjournals.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa [declaração de exonerização de responsabilidade](#). © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

Incomum

◊ Leucemia de plasmócitos

História	Exame	1º exame	Outros exames
		<p>de fratura iminente e precisam ser tratadas urgentemente. Ocasionalmente, os pacientes podem apresentar 1 a 3 lesões que são pequenas e podem permanecer inalteradas por muito tempo (evolução indolente).</p> <p>»aspirado e biópsia de medula óssea: plasmócitos clonais >10% Os plasmócitos podem estar em agrupamentos ou camadas difusas. A distribuição difusa de plasmócitos pode contribuir para erros de amostragem. O aspirado de medula óssea pode ser usado para avaliar anormalidades genéticas.</p> <p>»beta-2-microglobulina: elevado Faz parte do International Staging System (ISS; sistema internacional de estadiamento), juntamente com a albumina: níveis de beta-2-microglobulina >3.5 mg/L são observados em pacientes com estádio</p>	

Incomum**◊ Leucemia de plasmócitos**

História	Exame	1º exame	Outros exames
		<p>2 do ISS, e >5.5 mg/L no estádio 3 do ISS.</p> <p>A beta-2-microglobulina é uma medida indireta de carga tumoral e pode estar significantemente elevada na insuficiência renal.</p>	

◊ Macroglobulinemia de Waldenström

História	Exame	1º exame	Outros exames
sintomas frequentemente relacionados à anemia associada ou hiperviscosidade: alterações do estado mental, cefaleia, sintomas visuais e sangramento; fraqueza, fadiga e perda de peso; neuropatia pode ser observada no momento da apresentação	anemia, achados fundoscópicos de hiperviscosidade, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, neuropatia periférica	<p>»eletroforese de proteínas séricas (EFPS) com imunofixação: presença de proteína monoclonal</p> <p>»coleta de urina de 24 horas para eletroforese de proteínas urinárias (EFPU) e imunofixação: presença de proteína monoclonal</p> <p>»quantificação nefelométrica de imunoglobulinas: imunoglobulina M (IgM) elevada</p> <p>»viscosidade sérica: elevado É importante descartar hiperviscosidade, especialmente na presença de sintomas ou altos níveis de IgM. A viscosidade sérica aumentada quando acompanhada por</p>	<p>»Hemograma completo: anemia, leucopenia, trombocitopenia A anemia é uma característica comum em pacientes com doença ativa.</p> <p>»estudos de coagulação (razão normalizada internacional [INR], tempo de tromboplastina parcial ativada): o resultado pode ser anormal</p> <p>»teste da função hepática: normal</p> <p>»Tomografia computadorizada (TC): organomegalia, linfadenopatia Frequentemente usada para o acompanhamento de pacientes em terapia para resposta.</p>

Incomum

◊ Macroglobulinemia de Waldenström

História	Exame	1º exame	Outros exames
		<p>sintomas pode precisar de intervenções urgentes, como plasmaférese.</p> <p>»creatinina sérica: pode estar elevada A disfunção renal não é um achado comum na macroglobulinemia de Waldenström, a menos que seja complicada por crioglobulinemia ou outras condições associadas.</p> <p>»aspirado e biópsia de medula óssea: células linfoplasmocitoides clonais >10%</p>	<p>»teste molecular: Presença de mutação no gene MYD88 L265P A mutação do gene MYD88 L265P pode ser observada em células tumorais em mais de 90% dos pacientes com macroglobulinemia de Waldenstrom e pode ser útil em diferenciar macroglobulinemia de outras condições.[68]</p>

◊ Plasmacitoma solitário

História	Exame	1º exame	Outros exames
dor ou inchaço relacionado ao plasmacitoma, pode envolver os ossos ou tecidos moles (extramedular)	sensibilidade ao longo do osso ou tecidos moles afetados, inchaço na presença de um plasmacitoma de tecidos moles	» biópsia: coleção anormal de plasmócitos clonais O plasmacitoma ósseo solitário deve ser diagnosticado por biópsia tecidual: o aspirado por agulha fina não é adequado.[69]	<p>»tomografia por emissão de pósitrons-tomografia computadorizada (PET-CT): lesão anormal com comprometimento ósseo ou dos tecidos moles Usada para determinar a extensão e o tamanho da lesão. Ajuda a descartar outras lesões e confirmar o diagnóstico de plasmacitoma solitário.[69]</p> <p>[Fig-5]</p>

Incomum

◊ Plasmacitoma solitário

História	Exame	1º exame	Outros exames
			<p>» RNM: lesão anormal com comprometimento ósseo ou dos tecidos moles Usada para determinar a extensão e o tamanho da lesão.[69]</p> <p>» radiografia do esqueleto: normal A presença de lesões adicionais na radiografia de esqueleto levanta a possibilidade de mieloma em vez de plasmacitoma solitário.[69]</p> <p>» eletroforese de proteínas séricas (EFPS) com imunofixação: presença de proteína monoclonal</p> <p>» coleta de urina de 24 horas para eletroforese de proteínas urinárias (EFPU) e imunofixação: presença de proteína monoclonal</p> <p>» cadeias leves livres (CLL) no soro: cadeias leves livres kappa ou lambda anormalmente elevadas, podem estar normais Cadeias leves livres séricas anormais estão associadas ao risco aumentado de mieloma.[69]</p>

Incomum

◊ Plasmacitoma solitário

História	Exame	1º exame	Outros exames
			<p>» Hemograma completo: normal A anemia pode estar presente em decorrência de outras doenças. Estudos adicionais devem ser realizados para descartar outras causas.</p> <p>» creatinina sérica: normal A presença de creatinina elevada pode ser observada e é frequentemente o resultado de comorbidades clínicas, como diabetes ou hipertensão.</p> <p>» cálcio sérico: normal Caso seja observado cálcio elevado, outras etiologias, como hiperparatiroidismo, devem ser descartadas.</p> <p>» TFHs: normal</p>

◊ Síndrome POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína M e alterações cutâneas)

História	Exame	1º exame	Outros exames
polineuropatia: sensorial, motora ou mista; organomegalia: hepatomegalia, esplenomegalia ou linfadenopatia; endocrinopatia: hipogonadismo,	achados dependentes do grau e tipo de envolvimento nervoso (sensorial versus motor), lesões cutâneas,	» eletroforese de proteínas séricas (EFPS) com imunofixação: presença de proteína monoclonal	» cadeias leves livres (CLL) no soro: cadeias leves livres lambda anormalmente elevadas, podem estar normais

Incomum

◊ Síndrome POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína M e alterações cutâneas)

História	Exame	1° exame	Outros exames
hipotireoidismo, diabetes, hiperparatiroidismo; alterações cutâneas: hiperpigmentação, hipertricose, acrocanose, pletora, hemangioma/telangiectasia	organomegalia, endocrinopatia	<p>»coleta de urina de 24 horas para eletroforese de proteínas urinárias (EFPU) e imunofixação: presença de proteína monoclonal</p> <p>»Hemograma completo: pode estar normal; anemia, leucocitose, trombocitose A anemia não é uma característica comum nesses pacientes e, quando presente, é tipicamente uma anemia de doença crônica.</p> <p>Trombocitose e, menos frequentemente, leucocitose podem ser observadas.</p> <p>»testes do sistema endócrino (hormônio tireoestimulante [TSH] sérico, tri-iodotironina [T3], tiroxina [T4], hormônio luteinizante [LH], hormônio folículo-estimulante [FSH], paratormônio [PTH], cortisol matinal): pode revelar múltiplas insuficiências endócrinas</p> <p>»radiografia do esqueleto: lesões osteoescleróticas</p> <p>»tomografia por emissão de</p>	<p>A síndrome POEMS é tipicamente associada à restrição de cadeia leve lambda.[70]</p> <p>»teste da função hepática: normal</p> <p>»níveis glicêmicos: tipicamente normal O diabetes mellitus pode acompanhar esse distúrbio.</p> <p>»aspirado e biópsia de medula óssea: plasmócitos clonais <10% Quase 20% dos pacientes podem apresentar plasmocitose na medula óssea.</p> <p>»radiografia torácica: normal, derrames pleurais, cardiomegalia Os derrames pleurais podem ser sintomáticos e exigir toracocentese.</p> <p>»teste de função pulmonar (TFP): podem revelar volumes pulmonares diminuídos e anormalidades de difusão</p> <p>»eletromiografia (EMG): anormalidades de condução Exigida na presença de neuropatia sintomática ou comprometimento nervoso autonômico.</p>

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Sep 20, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmjjournals.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa [declaração de exonerização de responsabilidade](#). © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

Incomum

◊ **Síndrome POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína M e alterações cutâneas)**

História	Exame	1° exame	Outros exames
		<p>pósitrons-tomografia computadorizada (PET-CT): lesões osteoescleróticas Mais de 90% dos pacientes com síndrome POEMS apresentam lesões escleróticas que podem ser identificadas na TC. A radioterapia para uma única lesão ou para algumas lesões pode constituir terapia definitiva.</p> <p>A TC também pode ser usada para avaliar organomegalia e linfadenopatia dada a associação com a doença de Castleman.</p> <p>»fator de crescimento endotelial vascular sérico e interleucina 6: elevado Esses valores são normalmente elevados em pacientes com síndrome POEMS.</p>	

◊ **Hepatite C**

História	Exame	1° exame	Outros exames
geralmente assintomática; icterícia, fadiga, artralgia	inespecífica, ascite ou aranha vascular podem estar presentes	» anticorpos contra o vírus da hepatite C: positivos indica exposição à hepatite C O ensaio de imunotransferência	

Incomum**◊ Hepatite C**

História	Exame	1º exame	Outros exames
		<p>recombinante (RIBA) é mais específico que o ensaio imunoenzimático (EIE) e ajuda a descartar um resultado de anticorpo falso-positivo.</p> <p>No entanto, na prática, somente um EIE ou RIBA é realizado, e os resultados positivos são confirmados pelo teste de amplificação de ácido nucleico.</p>	

◊ Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)

História	Exame	1º exame	Outros exames
inicial: febre, tosse, dispneia, diarreia, perda de peso; tardia: sudorese noturna, calafrios com tremores, diarreia crônica, cefaleias, visão turva, fadiga, erupção cutânea, epistaxe	inicial: linfadenopatia; tardia: manchas brancas na língua, petéquias, equimoses, sangramento do trato gastrointestinal ou genitourinário, esplenomegalia	<ul style="list-style-type: none"> » Hemograma completo com diferencial: pancitopenia » esfregaço de sangue periférico: plaquetopenia » exame de anticorpo anti-HIV (vírus da imunodeficiência humana): positiva » contagem de CD4: <200 células/mm³ Indicativo de síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS). 	<ul style="list-style-type: none"> » aspirado de medula óssea: megacariócitos variáveis; fungos ou micobactérias Infecções oportunistas podem ser confirmadas no exame da medula óssea.

◊ Amiloidose primária

História	Exame	1º exame	Outros exames
fadiga, edema, dispneia, sangramento,	macroglossia, púrpura periorbital, emaciação	» eletroforese de proteínas	» Hemograma completo: pode

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Sep 20, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmjjournals.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exonerização de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

Incomum

◊ Amiloidose primária

História	Exame	1º exame	Outros exames
facilidade para desenvolver hematomas, disfagia, alteração nos hábitos intestinais, neuropatia, claudicação da mandíbula, episódios de síncope	muscular, edema pedioso, edema extremo generalizado, hepatoesplenomegalia, sinais de insuficiência cardíaca congestiva, derrames pleurais, ascite, neuropatia periférica	<p>séricas (EFPS) com imunofixação: presença de proteína monoclonal</p> <p>»coleta de urina de 24 horas para eletroforese de proteínas urinárias (EFPU) e imunofixação: presença de proteína monoclonal</p> <p>O comprometimento renal é tipicamente caracterizado por proteinúria na faixa nefrótica.</p> <p>»cadeias leves livres (CLL) no soro: cadeias leves livres kappa ou lambda anormalmente elevadas, podem estar normais</p> <p>A avaliação das CLL séricas pode ser o único método que detecta a presença de proteína monoclonal nesses pacientes, já que o grau de elevação de cadeias leves livres pode ser mínimo.^[9]</p> <p>»biópsia tecidual: deposição de amiloïdes</p> <p>Isso pode ser feito por aspirado de gordura e/ou biópsia de medula e exame com coloração com vermelho congo na maioria dos pacientes. Nos pacientes restantes, a biópsia orientada para</p>	<p>estar normal; anemia, trombocitose</p> <p>A anemia não é uma característica comum em pacientes com amiloidose e, quando presente, é tipicamente uma anemia de doença crônica.</p> <p>A trombocitose geralmente reflete comprometimento esplênico.</p> <p>»esfregaço de sangue periférico: corpúsculos de Howell-Jolly</p> <p>Quando presentes, indicam hipoesplenismo.</p> <p>»creatinina sérica: pode estar elevada</p> <p>O comprometimento renal na amiloidose tipicamente se manifesta como proteinúria na faixa nefrótica. Uma pequena porcentagem de pacientes pode se apresentar com insuficiência renal.</p> <p>»cálcio sérico: geralmente normal; pode estar elevado</p> <p>O cálcio deve ser corrigido para o nível de albumina ou o cálcio ionizado deve ser obtido.</p>

Incomum

◊ Amiloidose primária

História	Exame	1º exame	Outros exames
		<p>o órgão envolvido vai ajudar no diagnóstico.</p> <p>Os depósitos amiloïdes devem ser confirmados como relacionados à cadeia leve utilizando espectrometria de massa.</p>	<p>O cálculo sérico elevado pode refletir uso de diurético ou mieloma concomitante.</p> <p>»teste da função hepática: pode estar elevada</p> <p>A elevação da fosfatase alcalina (FAL) é, isoladamente, a apresentação típica do comprometimento hepático na amiloidose.</p> <p>A elevação da bilirrubina pode refletir envolvimento avançado com amiloide.</p> <p>»biomarcadores cardíacos (troponina, peptídeo natriurético do tipo B [PNB] ou fragmento N-terminal proPNB): elevados com comprometimento cardíaco</p> <p>»testes de coagulação (razão normalizada internacional [INR], tempo de tromboplastina parcial ativada): pode estar elevada</p> <p>As anormalidades dos testes de coagulação na amiloidose podem estar relacionadas à deficiência do fator X ou outras deficiências adquiridas de fatores da coagulação.</p>

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Sep 20, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmjjournals.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa [declaração de exonerar responsabilidade](#). © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

Incomum

◊ Amiloidose primária

História	Exame	1º exame	Outros exames
			<ul style="list-style-type: none"> » testes de função tireoidiana (TFTs): hipotireoidismo » perfil lipídico sérico: hiperlipidemia Frequentemente reflete a síndrome nefrótica que acompanha o comprometimento renal. » radiografia do esqueleto: tipicamente normal Pode demonstrar lesões líticas quando acompanhada por mieloma sintomático. » aspirado e biópsia de medula óssea: plasmócitos clonais <10% Quase 20% dos pacientes podem apresentar plasmocitose na medula óssea de >10%. » citogenética: pode estar normal; deleção do cromossomo 13, hiper ou hipodiploidia, outras anormalidades Anormalidades como as do mieloma podem ser observadas em pacientes com amiloidose, mas a relevância prognóstica permanece desconhecida. » hibridização in situ fluorescente (FISH):

Incomum

◊ Amiloidose primária

História	Exame	1º exame	Outros exames
		<p>normal, translocações envolvendo o locus da cadeia pesada da imunoglobulina (IgH) no cromossomo 14, hiperdiploidia</p> <p>Anormalidades como as do mieloma podem ser observadas em pacientes com amiloidose, mas a relevância prognóstica permanece desconhecida. Estudos sugeriram que a presença de t(11;14) pode estar associada a um desfecho mais desfavorável.</p> <p>» eletrocardiograma (ECG): pode estar normal; anormalidades de condução Os achados comuns incluem anormalidades de condução com graus variáveis de bloqueio atrioventricular (AV) bem como de bloqueios de ramo. As alterações podem mimetizar aquelas resultantes da cardiopatia isquêmica.</p> <p>» radiografia torácica: normal, derrames pleurais, cardiomegalia Os derrames pleurais podem ser sintomáticos e exigir toracocentese.</p>	

Incomum

◊ Amiloidose primária

História	Exame	1º exame	Outros exames
		<p>»ecocardiograma: disfunção diastólica, aumento de espessura da parede e septo, fração de ejeção reduzida</p> <p>A fração de ejeção é tipicamente preservada nesses pacientes, exceto na doença avançada. A disfunção diastólica é o achado mais comum e reflete a rigidez do miocárdio em decorrência da infiltração amiloide.</p> <p>A espessura septal é uma medida indireta do grau de comprometimento que se presta ao acompanhamento seriado. Modalidades ecocardiográficas adicionais, como padrões de distensão do miocárdio, têm sido identificadas como adjuntos úteis.</p> <p>»eletromiografia (EMG): pode revelar condução tardia</p> <p>Exigida na presença de neuropatia sintomática ou comprometimento nervoso autonômico.</p>	

Incomum**◊ Crioglobulinemia**

História	Exame	1º exame	Outros exames
lesões cutâneas: máculas eritematosas a pápulas purpúreas dos membros inferiores, fenômeno de Raynaud, livedo reticular, acrocanose; artralgias, mialgias, neuropatia, dispneia, hematúria, edema	lesões cutâneas, inchaço articular, edema, neuropatia periférica	<p>»precipitação de crioglobulinas: positiva Para detectar crioglobulinas, o sangue deve ser coletado em tubos que tenham sido preaquecidos a 37 °C (98.6 °F), sem anticoagulantes. Após a coagulação, o soro é separado e refrigerado para permitir a precipitação de crioglobulinas.</p>	<p>»eletroforese de proteínas séricas (EFPS) com imunofixação: presença de proteína monoclonal</p> <p>»coleta de urina de 24 horas para eletroforese de proteínas urinárias (EFPU) e imunofixação: presença de proteína monoclonal</p> <p>»Hemograma completo: pode estar normal; anemia A anemia não é uma característica comum nesses pacientes e, quando presente, é tipicamente uma anemia de doença crônica. A anemia pode acompanhar a doença renal.</p> <p>»teste da função hepática: tipicamente normal</p> <p>»níveis glicêmicos: tipicamente normal</p>

◊ Lúpus eritematoso sistêmico (LES)

História	Exame	1º exame	Outros exames
mujer jovem com artralgia, alopecia	articulações edemaciadas, erupção cutânea malar	<p>»Hemograma completo com diferencial: plaquetopenia</p> <p>»esfregaço de sangue periférico: microangiopatia (na forma grave)</p>	

Incomum**◊ Lúpus eritematoso sistêmico (LES)**

História	Exame	1º exame	Outros exames
		<ul style="list-style-type: none"> »fatores antinucleares séricos: positiva Podem estar associados à insuficiência renal. »velocidade de hemossedimentação (VHS): elevado 	

◊ Artrite reumatoide

História	Exame	1º exame	Outros exames
artralgia, rigidez matinal	desvio ulnar das articulações metacarpofalângicas	<ul style="list-style-type: none"> »Hemograma completo com diferencial: plaquetopenia; a contagem leucocitária pode estar normal ou elevada »esfregaço de sangue periférico: plaquetopenia; caso contrário, é normal »fator reumatoide: positiva »Velocidade de hemossedimentação (VHS): elevado 	

◊ Artrite psoriática

História	Exame	1º exame	Outros exames
problemas no couro cabeludo ou nas unhas, dor e rigidez nas articulações, dor no local da ligação do tendão, rigidez espinhal	artrite periférica, dactilite, redução da mobilidade da coluna cervical	<ul style="list-style-type: none"> »radiografias simples das mãos e dos pés: erosão na articulação interfalangiana distal (IFD), formação de novos ossos periarticulares; deformidade em "lápis-na-xícara" na doença avançada 	

Incomum**◊ Artrite psoriática**

História	Exame	1º exame	Outros exames
		<ul style="list-style-type: none"> » velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C-reativa: normal ou elevado » fator reumatoide: positivos ou negativos » anticorpo antipeptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP): negativo 	

◊ Síndrome de Sjögren

História	Exame	1º exame	Outros exames
fadiga, olhos secos, xerostomia, artralgia, mialgia	artrite, cáries dentárias, ulceração corneana, ausência de reservas de saliva, glândulas salivares aumentadas	<ul style="list-style-type: none"> » teste de Schirmer: positiva » anti-Ro 60 kD (SS-A) e anti-La (SS-B): positiva 	

◊ Síndrome de Schnitzler

História	Exame	1º exame	Outros exames
pode ser crônica ou recorrente, erupção urticariforme com prurido mínimo; afeta primariamente o tronco e os membros, poupando as palmas das mãos, solas dos pés e regiões da cabeça e pescoço; febres recorrentes e associadas a dores ósseas são frequentes	erupção cutânea urticariforme, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia	<ul style="list-style-type: none"> » biópsia de pele: alterações vasculíticas Para descartar outros diagnósticos. 	<ul style="list-style-type: none"> » eletroforese de proteínas séricas (EFPS) com imunofixação: imunoglobulina M (IgM) <10 g/L (<1 g/dL) » coleta de urina de 24 horas para eletroforese de proteínas urinárias (EFPU) e imunofixação: presença de proteína monoclonal Tipicamente, pequenas quantidades de proteína monoclonal são encontradas na urina.

Diretrizes de diagnóstico

Internacional

Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management

Publicado por: International Myeloma Working Group
Última publicação em: 2010

Guidelines for the investigation of newly detected M-proteins and the management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)

Publicado por: Haemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology; UK Myeloma Forum; Nordic Myeloma Study Group
Última publicação em: 2009

Artigos principais

- Rajkumar SV, Dispenzieri A, Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance, Waldenstrom macroglobulinemia, AL amyloidosis, and related plasma cell disorders: diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc. 2006 May;81(5):693-703.
- International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol. 2003 Jun;121(5):749-57.
- Katzmann JA, Dispenzieri A. Screening algorithms for monoclonal gammopathies. Clin Chem. 2008 Nov;54(11):1753-5. [Texto completo](#)
- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med. 2002 Feb 21;346(8):564-9. [Texto completo](#)
- Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, et al; International Myeloma Working Group. 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 Jun;24(6):1121-7.
- Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, et al; International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. Leukemia. 2009 Feb;23(2):215-24.

Referências

1. Rajkumar SV, Dispenzieri A, Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance, Waldenstrom macroglobulinemia, AL amyloidosis, and related plasma cell disorders: diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc. 2006 May;81(5):693-703.
2. Kyle RA. Current concepts on monoclonal gammopathies. Aust N Z J Med. 1992 Jun;22(3):291-302.
3. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med. 2006 Mar 30;354(13):1362-9. [Texto completo](#)
4. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol. 2003 Jun;121(5):749-57.
5. Fairfax KA, Kallies A, Nutt SL, et al. Plasma cell development: from B-cell subsets to long-term survival niches. Semin Immunol. 2008 Feb;20(1):49-58.
6. McHeyzer-Williams LJ, McHeyzer-Williams MG. Antigen-specific memory B cell development. Annu Rev Immunol. 2005;23:487-513.

7. Radbruch A, Muehlinghaus G, Luger EO, et al. Competence and competition: the challenge of becoming a long-lived plasma cell. *Nat Rev Immunol.* 2006 Oct;6(10):741-50.
8. Shapiro-Shelef M, Calame K. Regulation of plasma-cell development. *Nat Rev Immunol.* 2005 Mar;5(3):230-42.
9. Kumar S, Dispenzieri A, Katzmann JA, et al. Serum immunoglobulin free light-chain measurement in primary amyloidosis: prognostic value and correlations with clinical features. *Blood.* 2010 Dec 9;116(24):5126-9. [Texto completo](#)
10. Katzmann JA, Kyle R. Immunochemical characterization of immunoglobulins in serum, urine, and cerebrospinal fluid. In: Detrick B, ed. *Manual of molecular and clinical laboratory immunology.* 7th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2006:88-100.
11. Katzmann JA, Dispenzieri A. Screening algorithms for monoclonal gammopathies. *Clin Chem.* 2008 Nov;54(11):1753-5. [Texto completo](#)
12. O'Connell FP, Pinkus JL, Pinkus GS. CD138 (syndecan-1), a plasma cell marker immunohistochemical profile in hematopoietic and nonhematopoietic neoplasms. *Am J Clin Pathol.* 2004 Feb;121(2):254-63.
13. Witzig TE, Kimlinger TK, Ahmann GJ, et al. Detection of myeloma cells in the peripheral blood by flow cytometry. *Cytometry.* 1996 Jun 15;26(2):113-20.
14. Albarracin F, Fonseca R. Plasma cell leukemia. *Blood Rev.* 2011 May;25(3):107-12.
15. Lin P, Owens R, Tricot G, et al. Flow cytometric immunophenotypic analysis of 306 cases of multiple myeloma. *Am J Clin Pathol.* 2004 Apr;121(4):482-8.
16. Paiva B, Vidriales MB, Cervero J, et al. Multiparameter flow cytometric remission is the most relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation. *Blood.* 2008 Nov 15;112(10):4017-23. [Texto completo](#)
17. Rawstron AC, Orfao A, Beksac M, et al. Report of the European Myeloma Network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica.* 2008 Mar;93(3):431-8. [Texto completo](#)
18. Axelsson U, Hallen J. Review of fifty-four subjects with monoclonal gammopathy. *Br J Haematol.* 1968 Oct;15(4):417-20.
19. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 2002 Feb 21;346(8):564-9. [Texto completo](#)
20. Saleun JP, Vicariot M, Deroff P, et al. Monoclonal gammopathies in the adult population of Finistere, France. *J Clin Pathol.* 1982 Jan;35(1):63-8. [Texto completo](#)
21. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, et al; International Myeloma Working Group. 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 Jun;24(6):1121-7.

22. Wadhera RK, Rajkumar SV. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a systematic review. Mayo Clin Proc. 2010 Oct;85(10):933-42.
23. Wadhera RK, Kyle RA, Larson DR, et al. Incidence, clinical course, and prognosis of secondary monoclonal gammopathy of undetermined significance in patients with multiple myeloma. Blood. 2011 Sep 15;118(11):2985-7. [Texto completo](#)
24. Landgren O, Katzmann JA, Hsing AW, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance among men in Ghana. Mayo Clin Proc. 2007 Dec;82(12):1468-73.
25. Vachon CM, Kyle RA, Therneau TM, et al. Increased risk of monoclonal gammopathy in first-degree relatives of patients with multiple myeloma or monoclonal gammopathy of undetermined significance. Blood. 2009 Jul 23;114(4):785-90. [Texto completo](#)
26. Neriishi K, Nakashima E, Suzuki G. Monoclonal gammopathy of undetermined significance in atomic bomb survivors: incidence and transformation to multiple myeloma. Br J Haematol. 2003 May;121(3):405-10.
27. Sonoda T, Nagata Y, Mori M, et al. Meta-analysis of multiple myeloma and benzene exposure. J Epidemiol. 2001 Nov;11(6):249-54.
28. Baris D, Silverman DT, Brown LM, et al. Occupation, pesticide exposure and risk of multiple myeloma. Scand J Work Environ Health. 2004 Jun;30(3):215-22.
29. Cuzick J, De Stavola B. Multiple myeloma: a case-control study. Br J Cancer. 1988 May;57(5):516-20. [Texto completo](#)
30. Berenson JR, Vescio RA. HHV-8 and multiple myeloma. Pathol Biol (Paris). 1999 Feb;47(2):115-8.
31. Fonseca R, Bailey RJ, Ahmann GJ, et al. Genomic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance. Blood. 2002 Aug 15;100(4):1417-24. [Texto completo](#)
32. Avet-Loiseau H, Facon T, Daviet A, et al. 14q32 translocations and monosomy 13 observed in monoclonal gammopathy of undetermined significance delineate a multistep process for the oncogenesis of multiple myeloma. Intergroupe Francophone du Myelome. Cancer Res. 1999 Sep 15;59(18):4546-50. [Texto completo](#)
33. Stewart AK, Fonseca R. Review of molecular diagnostics in multiple myeloma. Expert Rev Mol Diagn. 2007 Jul;7(4):453-9.
34. Fonseca R, Debes-Marun CS, Picken EB, et al. The recurrent IgH translocations are highly associated with nonhyperdiploid variant multiple myeloma. Blood. 2003 Oct 1;102(7):2562-7. [Texto completo](#)
35. Chapman MA, Lawrence MS, Keats JJ, et al. Initial genome sequencing and analysis of multiple myeloma. Nature. 2011 Mar 24;471(7339):467-72. [Texto completo](#)
36. Rossi A, Voigtlaender M, Janjetovic S, et al. Mutational landscape reflects the biological continuum of plasma cell dyscrasias. Blood Cancer J. 2017 Feb 24;7(2):e537. [Texto completo](#)

37. Walker BA, Boyle EM, Wardell CP, et al. Mutational spectrum, copy number changes, and outcome: results of a sequencing study of patients with newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol.* 2015 Nov 20;33(33):3911-20.
38. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003 Jan;78(1):21-33.
39. Eleutherakis-Papaikovou V, Bamias A, Gika D, et al. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance. *Leuk Lymphoma.* 2007 Feb;48(2):337-41.
40. Blade J, Fernandez-Llama P, Bosch F, et al. Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Arch Intern Med.* 1998 Sep 28;158(17):1889-93. [Texto completo](#)
41. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol.* 2010 Nov 20;28(33):4976-84.
42. Burnette BL, Leung N, Rajkumar SV. Renal improvement in myeloma with bortezomib plus plasma exchange. *N Engl J Med.* 2011 Jun 16;364(24):2365-6. [Texto completo](#)
43. Clark WF, Stewart AK, Rock GA, et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2005 Dec 6;143(11):777-84. [Erratum in: *Ann Intern Med.* 2007 Mar 20;146(6):471.]
44. Cserti C, Haspel R, Stowell C, et al. Light-chain removal by plasmapheresis in myeloma-associated renal failure. *Transfusion.* 2007 Mar;47(3):511-4.
45. Leung N, Gertz MA, Zeldenrust SR, et al. Improvement of cast nephropathy with plasma exchange depends on the diagnosis and on reduction of serum free light chains. *Kidney Int.* 2008 Jun;73(11):1282-8.
46. Sethi S, Zand L, Leung N, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis secondary to monoclonal gammopathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 May;5(5):770-82.
47. Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2007 Jun 10;25(17):2464-72.
48. Kapoor P, Ansell SM, Fonseca R, et al. Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia: Mayo stratification of macroglobulinemia and risk-adapted therapy (mSMART) guidelines 2016. *JAMA Oncol.* 2017 Sep 1;3(9):1257-65. [Texto completo](#)
49. Gertz MA, Kyle RA. Hyperviscosity syndrome. *J Intensive Care Med.* 1995 May-Jun;10(3):128-41.
50. Kumar S, Pruthi RK, Nichols WL. Acquired von Willebrand disease. *Mayo Clin Proc.* 2002 Feb;77(2):181-7.

51. Sucker C, Hetzel GR, Grabensee B, et al. Amyloidosis and bleeding: pathophysiology, diagnosis, and therapy. *Am J Kidney Dis.* 2006 Jun;47(6):947-55.
52. Kristinsson SY, Fears TR, Gridley G, et al. Deep vein thrombosis after monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. *Blood.* 2008 Nov 1;112(9):3582-6.
53. Drayson MT, Bowcock S, Planche T, et al. Tackling early morbidity and mortality in myeloma (TEAMM): assessing the benefit of antibiotic prophylaxis and its effect on healthcare associated infections in 977 patients. *Blood.* 2017; 130(suppl 1):903. [Texto completo](#)
54. Dispenzieri A, Stewart AK, Chanan-Khan A, et al. Smoldering multiple myeloma requiring treatment: time for a new definition? *Blood.* 2013 Dec 19;122(26):4172-81. [Texto completo](#)
55. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014 Nov;15(12):e538-48.
56. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2007 Jun 21;356(25):2582-90. [Texto completo](#)
57. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet.* 2010 May 15;375(9727):1721-8.
58. Hadden RDM, Nobile-Orazio E, Sommer C, et al. Paraproteinaemic demyelinating neuropathies. In: Gilhus NE, Barnes MP, Brainin M, eds. European handbook of neurological management. 2nd ed. Vol. 1. Oxford: Blackwell Publishing; 2011:351-61. [Texto completo](#)
59. Bird J, Behrens J, Westin J, et al.; Haemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology, UK Myeloma Forum and Nordic Myeloma Study Group. UK Myeloma Forum (UKMF) and Nordic Myeloma Study Group (NMSG): guidelines for the investigation of newly detected M-proteins and the management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Br J Haematol.* 2009 Oct;147(1):22-42. [Erratum in: *Br J Haematol.* 2010 Feb;148(3):491.] [Texto completo](#)
60. Katzmann JA, Dispenzieri A, Kyle RA, et al. Elimination of the need for urine studies in the screening algorithm for monoclonal gammopathies by using serum immunofixation and free light chain assays. *Mayo Clin Proc.* 2006 Dec;81(12):1575-8.
61. Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS, et al. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chem.* 2002 Sep;48(9):1437-44. [Texto completo](#)
62. Rajkumar SV, Lacy MQ, Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Blood Rev.* 2007 Sep;21(5):255-65.
63. Sinclair D, Ballantyne F, Shanley S, et al. Estimation of paraproteins by immunoturbidimetry and electrophoresis followed by scanning densitometry. *Ann Clin Biochem.* 1990 Jul;27 (Pt 4):335-7.

64. Katzmann JA, Clark R, Wiegert E, et al. Identification of monoclonal proteins in serum: a quantitative comparison of acetate, agarose gel, and capillary electrophoresis. *Electrophoresis*. 1997 Sep;18(10):1775-80.
65. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, et al. Serum test for assessment of patients with Bence Jones myeloma. *Lancet*. 2003 Feb 8;361(9356):489-91.
66. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, et al; International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia*. 2009 Feb;23(2):215-24.
67. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2005 Aug 1;106(3):812-7. [Texto completo](#)
68. Treon SP, Xu L, Yang G, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2012 Aug 30;367(9):826-33. [Texto completo](#)
69. Hughes M, Soutar R, Lucraft H, et al; UKMF Guidelines Working Group. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone, extramedullary plasmacytoma and multiple solitary plasmacytomas: 2009 update [internet publication]. [Texto completo](#)
70. Chee CE, Dispenzieri A, Gertz MA. Amyloidosis and POEMS syndrome. *Expert Opin Pharmacother*. 2010 Jun;11(9):1501-14. [Texto completo](#)

Imagens

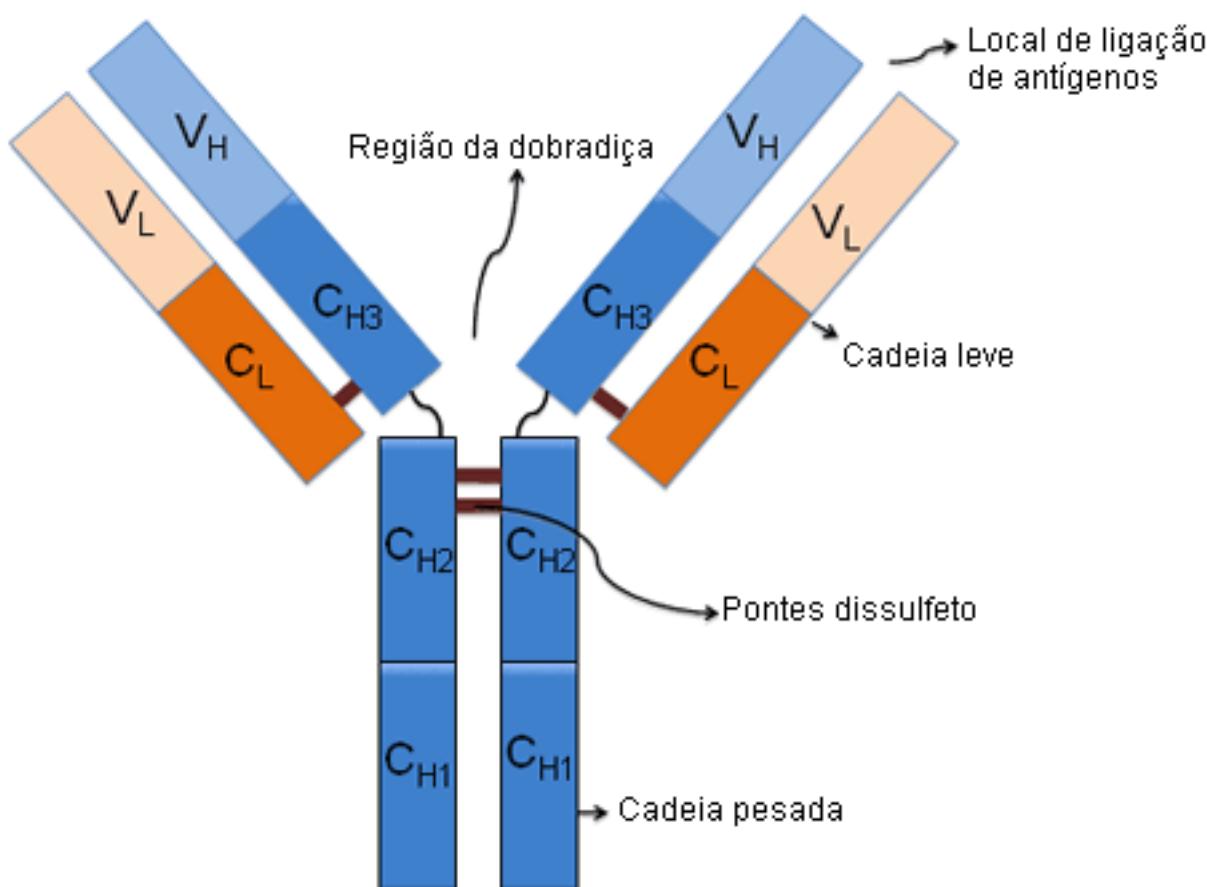


Figura 1: Estrutura de uma imunoglobulina

Do acervo pessoal do Dr. Kumar

IMAGES

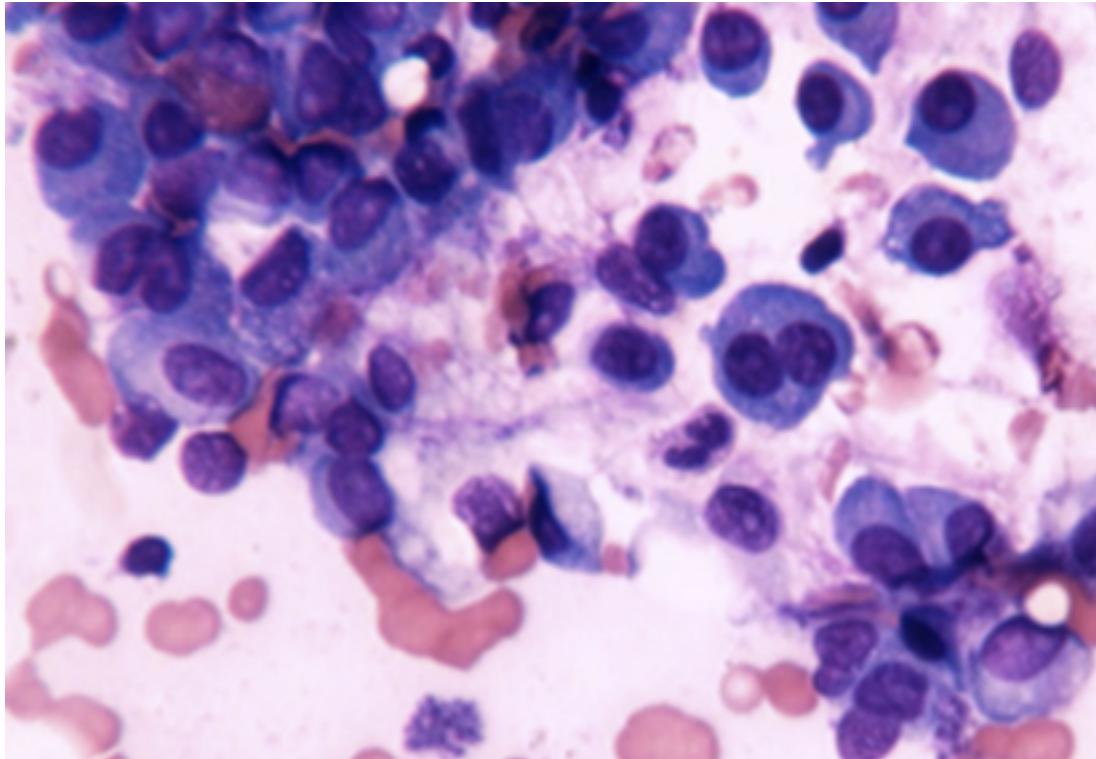


Figura 2: Plasmócitos monoclonais

Do acervo pessoal do Dr. Kumar

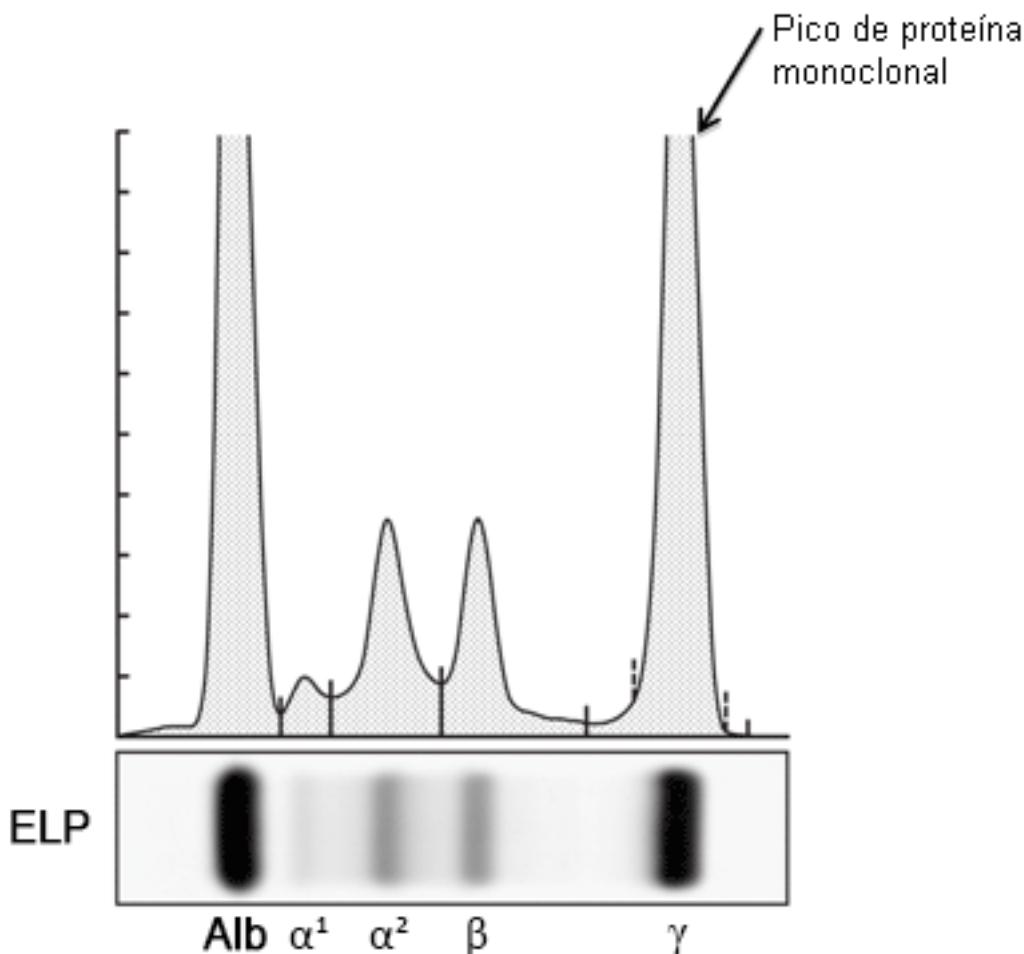


Figura 3: Eletroforese de proteínas séricas

Do acervo pessoal do Dr. Kumar



Figura 4: Doença óssea no mieloma

Do acervo pessoal do Dr. Kumar



Figura 5: Plasmacitoma

Do acervo pessoal do Dr. Kumar

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerá-las substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contra-indicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contra-indicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Deve-se verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice		
	Numerais de 5 dígitos	10,000
	Numerais de 4 dígitos	1000
	Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ
BMA House
Tavistock Square
London
WC1H 9JR
UK

DISCLAIMER

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Sep 20, 2018.

57

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa [declaração de exonerização de responsabilidade](#). © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

Colaboradores:

// Autores:

Shaji Kumar, MD

Professor of Medicine

Division of Hematology, Mayo Clinic, Rochester, MN

DIVULGAÇÕES: SK serves on advisory boards for Takeda, Celgene, Janssen, AbbVie, and Kite. He has been principal investigator on clinical trials supported by Takeda, Kite, Celgene, Janssen, AbbVie, Sanofi, and MedImmune.

// Colegas revisores:

Antonio Palumbo, MD

Associate Professor

University of Turin, Chief, Myeloma Unit, Ospedale Molinette, Turin, Italy

DIVULGAÇÕES: AP declares that he has no competing interests.

John R. Wingard, MD

Price Eminent Scholar and Professor of Medicine Director

Bone Marrow Transplant Program, Division of Hematology and Oncology, University of Florida College of Medicine, Gainesville, FL

DIVULGAÇÕES: JRW declares that he has no competing interests.

John Densmore, MD, PhD

Associate Professor of Clinical Medicine

Department of Medicine, Division of Hematology/Oncology, University of Virginia, Charlottesville, VA

DIVULGAÇÕES: JD declares that he has no competing interests.