

BMJ Best Practice

Gamopatia monoclonal de significado indeterminado

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Prevenção	7
Prevenção secundária	7
Diagnóstico	8
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	9
Anamnese e exame físico	10
Exames diagnóstico	11
Diagnóstico diferencial	14
Critérios de diagnóstico	15
Tratamento	17
Abordagem passo a passo do tratamento	17
Visão geral do tratamento	17
Opções de tratamento	19
Novidades	21
Acompanhamento	22
Recomendações	22
Complicações	23
Prognóstico	24
Diretrizes	27
Diretrizes de diagnóstico	27
Diretrizes de tratamento	27
Recursos online	29
Nível de evidência	30
Referências	31
Imagens	35
Aviso legal	38

Resumo

- ◇ Distúrbio pré-maligno assintomático associado a um risco relativamente baixo (em média 0.5% a 1.0% ao ano) de progressão para mieloma múltiplo ou malignidades proliferativas plasmocíticas relacionadas.
- ◇ Não foram definidos fatores de risco etiológicos. Sexo masculino, idade avançada, história familiar de gamopatia monoclonal de significado indeterminado, ascendência negra e exposição à radiação ou pesticidas estão associados a maior prevalência.
- ◇ Não há indicação para tratamento específico. Recomenda-se acompanhamento clínico e laboratorial.

Definição

A gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) é um distúrbio assintomático associado a um aumento do risco de evoluir para mieloma múltiplo e malignidades proliferativas plasmocíticas relacionadas. Os critérios de diagnóstico a seguir devem ser atendidos: presença de proteína monoclonal (M) no soro (em concentração de <30 g/L [3 g/dL]) ou na urina (<500 mg em um período de 24 horas); <10% de plasmócitos na medula óssea (o exame da medula óssea somente é necessário se a proteína M for >15 g/L [1.5 g/dL], ou para MGUS do tipo não imunoglobulina G (IgG) ou se a proporção de cadeias leves livres estiver anormal); e ausência de lesões ósseas líticas, anemia, hipercalcemia, insuficiência renal ou amiloidose relacionadas ao processo proliferativo plasmocítico.[1]

[Fig-1]

[Fig-2]

Epidemiologia

A gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) está presente em cerca de 2% a 3% da população branca com 50 anos de idade ou mais.[3] [4] [5] A prevalência aumenta com a idade; estimativas cruas indicam que pode haver 3-5 milhões de norte-americanos afetados por MGUS. As MGUS são mais comuns em homens que em mulheres, afetando cerca de 3% dos homens brancos e cerca de 2% das mulheres brancas.[3] [4] [5] A MGUS é 2 a 3 vezes mais comum entre pessoas negras que entre pessoas brancas.[4] [5] [6] [7] Isso é compatível com os padrões observados para mieloma múltiplo. No entanto, a taxa de progressão de MGUS para mieloma múltiplo (cerca de 0.5% a 1% ao ano) é a mesma para pessoas negras e brancas.[8] [9] [10] Embora os mecanismos biológicos subjacentes permaneçam obscuros, há evidências de heterogeneidade entre pacientes com MGUS de ascendências diferentes. Por exemplo, em comparação com pessoas brancas, pacientes negros com MGUS apresentam taxas de MGUS tipo imunoglobulina M (IgM) menores que as de imunoglobulina G (IgG) ou imunoglobulina A (IgA).

Foi relatada uma disparidade geográfica na prevalência de MGUS nos EUA: a prevalência ajustada de MGUS foi 3,1% no Norte/Meio-Oeste versus 2,1% no Sul/Oeste.[5]

Etiologia

Não foram estabelecidos fatores de risco etiológicos para a gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS), mas há evidências de um componente familiar. Estudos mostraram que a prevalência de MGUS é 2 a 3 vezes maior entre membros da família de pacientes com MGUS ou mieloma múltiplo.[11] [12] [6] [7] A MGUS é 2 a 3 vezes mais comum entre pessoas negras que entre pessoas brancas. [4] [5] [6] Esses achados dão suporte ao papel de fatores genéticos na causalidade da doença, mas não o comprovam.

Alguns estudos de base populacional sugerem uma associação entre história pessoal de infecção ou doença autoimune e subsequente diagnóstico de MGUS.[6] [13] Observações clínicas indicam que níveis reduzidos de imunoglobulina (o que, por sua vez, pode causar infecções recorrentes) podem ser uma manifestação de MGUS não detectada. Evidências anedóticas sugerem que a MGUS pode ser mais comum entre pacientes infectados por vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou transplantados.[14]

Constatou-se que a exposição à radiação está associada a um aumento do risco da MGUS.[4] Em um grande estudo de rastreamento dos sobreviventes de bomba atômica, pessoas de pouca idade durante a exposição e expostas a maiores doses de radiação apresentaram um risco mais elevado de desenvolver MGUS.1[C]Evidence No entanto, a associação entre exposição à radiação e progressão maligna da MGUS não está clara.

Constatou-se também que a exposição ocupacional a pesticidas está associada a um aumento do risco de MGUS.[4] Em um estudo, a prevalência de MGUS entre homens envolvidos na aplicação de pesticidas agrícolas foi o dobro da prevalência de uma amostra de homens de base populacional.[16] Análises de células em interfase por hibridização in situ fluorescente mostram aneuploidia cromossômica em cerca de 50% de pacientes com MGUS.[17] As anormalidades citogenéticas, juntamente com fatores de risco convencionais, podem ter valor prognóstico.[18]

Cerca de 50% dos pacientes com MGUS apresentam translocações no locus da cadeia pesada da imunoglobulina no cromossomo 14q32. Essas translocações incluem t(11;14), afetando o gene ciclina D1; t(4;14), afetando os genes FGFR-3 e MMSET; t(6;14), afetando o gene ciclina D3; t(14;16), afetando o gene c-maf; e t(14;20), afetando o gene MafB[19] A análise do perfil de expressão gênica tem sido utilizada para distinguir plasmócitos normais daqueles observados em pacientes com MGUS e outros distúrbios plasmocíticos. Com base no conhecimento recente, não há anormalidades genéticas disponíveis para diferenciar MGUS do mieloma múltiplo.[20] [17] Similarmente, não existem marcadores moleculares disponíveis para diferenciar pacientes com MGUS que terão uma evolução clínica benigna daqueles que finalmente desenvolverão mieloma múltiplo ou um distúrbio plasmocítico relacionado.

Fisiopatologia

Pacientes com gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) tipo imunoglobulina G (IgG) ou imunoglobulina A (IgA) podem evoluir para mieloma múltiplo, amiloidose de cadeia leve ou distúrbios plasmocíticos proliferativos relacionados (como leucemia plasmocítica ou doença de depósito de cadeias leves). A variante imunoglobulina M (IgM) ocorre em cerca de 15% a 20% de todos os pacientes com MGUS.[21] [22] Pacientes com MGUS tipo IgM apresentam aumento do risco de evolução para macroglobulinemia de Waldenström, leucemia linfocítica crônica ou outros tipos de linfomas não Hodgkin.2[C]Evidence A MGUS tipo IgM muito raramente evolui para mieloma múltiplo.

Um estudo realizado na Escandinávia mostrou que a expectativa de vida é reduzida entre pacientes com MGUS diagnosticados em um ambiente clínico.[24] O excesso de mortalidade entre pacientes com MGUS aumentou com um tempo maior de acompanhamento. A MGUS tipo IgM (versus IgG ou IgA) foi associada a uma sobrevida mais longa. Segundo achados de outros estudos, pacientes com MGUS apresentaram aumento do risco de morte por mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström e outras malignidades linfoproliferativas relacionadas. Morte decorrente de outras doenças ou neoplasias hematológicas, infecções bacterianas, cardiopatia isquêmica e outros distúrbios cardíacos, distúrbios hepáticos e doenças renais também foram mais comuns em pacientes com MGUS que na população em geral. Embora os mecanismos subjacentes nesses padrões possam estar relacionados à causalidade da MGUS, também é provável que eles se devam ao processo da doença subjacente que levou à detecção da MGUS.

Classificação

Classificação das gamopatias monoclonais do International Myeloma Working Group (IMWG)[1]

O IMWG identificou 3 tipos clínicos de gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS), cada um deles com taxas de progressão distintas e eventos de progressão primária.

- MGUS não IgM:
 - Tipo clínico mais comum (aproximadamente 80%)
 - Pacientes assintomáticos
 - Taxa de progressão de 1% ao ano
 - Potencial de evolução para mieloma, plasmocitoma solitário ou amiloidose relacionada à imunoglobulina (por exemplo, amiloidose de cadeia leve de imunoglobulina).
- MGUS IgM:
 - Taxa de progressão de 1.5% ao ano
 - Assintomática; alguns pacientes podem apresentar sintomas de neuropatia periférica
 - Potencial de evolução para macroglobulinemia de Waldenström ou amiloidose de cadeia leve de imunoglobulina; raramente evolui para mieloma de IgM.
- MGUS de cadeia leve:
 - Taxa de progressão de 0.3% ao ano
 - Potencial de evolução para mieloma de cadeia leve ou amiloidose de cadeia leve de imunoglobulina.

Classificação das neoplasias linfoides da Organização Mundial da Saúde (OMS) (revisão de 2016)

A classificação das neoplasias da OMS, revisada em 2016, classificou a MGUS com base no tipo de IgM e no tipo de IgG/A.[2]

Prevenção secundária

Nenhuma terapia disponível previne a transformação de MGUS em mieloma múltiplo, amiloidose de cadeia leve ou distúrbios plasmocíticos relacionados (como leucemia plasmocítica e doença de depósito de cadeias leves).

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem negro de 49 anos, até então saudável, apresenta uma segunda sinusite em 4 meses. Ele não tem história médica significativa nem medicação atual e não apresenta dorsalgia nem sintomas gastrointestinais ou urinários. O exame físico não apresenta nada digno de nota. Esplenomegalia e linfadenopatia estão ausentes e os exames cardiovasculares e respiratórios estão normais. Resultados laboratoriais de rotina mostram um hemograma completo normal, funções renais e hepáticas normais, ausência de proteína na urina e leve aumento de proteína total na bioquímica sérica. A eletroforese de proteínas séricas apresenta proteína imunoglobulina G (IgG) monoclonal (M) de 20 g/L (2 g/dL).

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) é tipicamente assintomática e a proteína monoclonal (M) é com frequência detectada incidentalmente no soro ou na urina. Por definição, o diagnóstico da MGUS requer ausência de anemia, hipercalcemia, insuficiência renal e lesões ósseas líticas relacionadas a distúrbios proliferativos plasmocíticos.

História e características clínicas

História familiar de neoplasias hematológicas (inclusive MGUS ou mieloma múltiplo), sexo masculino, >50 anos de idade, ascendência negra e exposição à radiação ou pesticidas estão associados a maior prevalência de MGUS.^{[3] [4] [5] [6] [7] [16]} História pessoal de autoimunidade (como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico [LES] ou síndrome de Sjögren), medicamentos imunossupressores e/ou infecções repetidas devem ser investigadas devido a possíveis associações com MGUS.^{[6] [13]}

Embora quase todos os pacientes com MGUS sejam assintomáticos, aqueles com MGUS tipo imunoglobulina M (IgM) especificamente podem apresentar sintomas de neuropatia periférica. Tais pacientes podem apresentar sintomas sensoriais típicos, como parestesia, disestesia ou dor neuropática, associados a ataxia e distúrbio da marcha. Sob investigação, os pacientes podem não apresentar autoanticorpos específicos para confirmar a associação causal entre gamopatia monoclonal e polineuropatia. É, portanto, importante considerar a possibilidade de outras polineuropatias, como polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica e neuropatias paraneoplásicas, metabólicas e tóxicas (que podem coexistir com a proteína M), e providenciar tratamento adequado. A amiloidose também deve ser considerada como diagnóstico alternativo. Qualquer dor óssea crônica ou intermitente deve ser avaliada, pois está frequentemente associada a mieloma.

Hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, dor óssea crônica ou intermitente, perda de peso, diarreia, disfagia, edema, dispneia, tontura, sangramento e hematomas, sudorese noturna ou febre podem ser indicativos de progressão para outro distúrbio, como linfoma, leucemia linfocítica crônica, mieloma múltiplo ou amiloidose.

Exames diagnósticos

A presença de MGUS é suspeita em um paciente assintomático com proteína M detectada no soro em uma concentração <30 g/L (3 g/dL). Eletroforese e imunofixação são usadas para identificar e medir a proteína M no soro. Para diferenciar MGUS de uma malignidade relacionada a plasmócitos, os pacientes

devem realizar exames de hemograma completo, creatinina sérica, cálcio sérico e uma radiografia completa do esqueleto que inclua todos os ossos longos (por exemplo, usando raios X convencionais ou tomografia computadorizada (TC) do corpo inteiro em baixa dose). Pacientes que apresentam anormalidades devem realizar exames adicionais para determinar se elas estão relacionadas a um distúrbio proliferativo plasmocítico.

Outros exames usados para a avaliação de MGUS em um paciente assintomático incluem:

- Urinálise de rotina e coleta de urina de 24 horas com eletroforese e imunofixação: o exame de urina com tira reagente para proteína não é suficiente; ele detecta essencialmente a albumina, mas é comum não detectar cadeias leves de imunoglobulinas.
- Ensaio de cadeias leves livres no soro: faz a medição dos níveis de cadeias leves livres kappa e lambda circulantes que sejam detectáveis no sangue. Um índice anormal de cadeias leves livres indica que a proporção de cadeias leves livres kappa e lambda circulantes está anormalmente alta ou baixa (o equivalente a muito ou muito pouco kappa ou lambda). Uma proporção anormal consiste em um fator de risco adverso de progressão para mieloma múltiplo.[25]

A biópsia e/ou aspiração da medula óssea deverão ser consideradas se a proteína M for >15 g/L (1.5 g/dL) ou para MGUS do tipo não imunoglobulina G (IgG) ou se a proporção de cadeias leves livres estiver anormal. O exame da medula óssea também é necessário em pacientes com anemia inexplicada ou outras citopenias, insuficiência renal, hipercalcemia ou lesões ósseas em uma pesquisa de metástase óssea.

Imagem da coluna e pelve usando ressonância nuclear magnética (RNM) ou tomografia por emissão de pósitrons (PET) podem ser usadas para avaliar patologia óssea para ajudar a prever a probabilidade de progressão para mieloma. Imagem por absorciometria por dupla emissão de raios X (DXA) pode ser usada para avaliar a densidade mineral óssea, porque os pacientes com MGUS têm um aumento do risco de osteoporose.

[Fig-3]

[Fig-1]

[Fig-2]

Fatores de risco

Fortes

sexo masculino

- Os homens apresentam maiores taxas de gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) que as mulheres, o que se reflete em proporções ajustadas à idade de 4.0 por 100 para homens contra 2.7 para mulheres.[3] [4]

idade >50 anos

- A MGUS está presente em cerca de 3% de toda a população branca com 50 anos de idade ou mais.[3] [4]

Ancestralidade africana

- A MGUS é 2 a 3 vezes mais comum entre pessoas negras que entre pessoas brancas.[4] [6] [6] [7]

história familiar de MGUS ou mieloma múltiplo

- O risco de MGUS é aproximadamente 2 a 3 vezes maior nos familiares de primeiro grau de pacientes com MGUS ou mieloma múltiplo.[6] [11] [12]
- Não há dados que sugiram que o risco de transformação de MGUS em mieloma múltiplo difere entre MGUS familiar e esporádica.[6]

exposição à radiação

- Com base em resultados de um estudo de rastreamento conduzido com sobreviventes da bomba atômica, a exposição à radiação foi sugerida como possível fator predisponente para MGUS.1[C]Evidence

exposição a pesticidas

- Em um estudo, a prevalência de MGUS entre homens envolvidos na aplicação de pesticidas agrícolas foi o dobro da prevalência de uma amostra de homens de base populacional.[16]

Fracos**doenças mediadas imunologicamente**

- Alguns estudos de base populacional sugerem uma associação entre história pessoal de infecção ou doença autoimune e subsequente diagnóstico de MGUS.[6] [13]
- Observações clínicas indicam que níveis reduzidos de imunoglobulina (o que, por sua vez, pode causar infecções recorrentes) podem ser uma manifestação de MGUS não detectada. Evidências anedóticas sugerem que a MGUS pode ser mais comum entre pacientes infectados por vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou transplantados.[14]

Anamnese e exame físico**Principais fatores de diagnóstico****em situação de risco demográfico (homem, idade ≥ 50 anos, de ascendência africana) (comum)**

- Os homens apresentam maiores taxas de gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) que as mulheres, o que se reflete em proporções ajustadas à idade de 4.0 por 100 para homens contra 2.7 para mulheres.[3] [4]
- A MGUS está presente em cerca de 3% de toda a população branca com 50 anos de idade ou mais; ela é 2 a 3 vezes mais comum entre as pessoas negras do que as brancas.[3] [4] [5] [6] [7]

cl clinicamente assintomática (comum)

- Hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, dor óssea crônica ou intermitente, perda de peso, diarreia, disfagia, edema, dispneia, tontura, sangramento e hematomas, sudorese noturna ou febre podem ser indicativos de progressão para outro distúrbio, como linfoma, leucemia linfocítica crônica, mieloma múltiplo ou amiloidose.

história familiar positiva (incomum)

- O risco de MGUS é aproximadamente 2 a 3 vezes maior nos familiares de primeiro grau de pacientes com MGUS ou mieloma múltiplo.[6] [11] [12]

história de exposição à radiação. (incomum)

- Com base em resultados de um estudo de rastreamento conduzido com sobreviventes da bomba atômica, a exposição à radiação foi sugerida como possível fator predisponente para MGUS.1[C]Evidence

história de exposição a pesticidas (incomum)

- Em um estudo, a prevalência de MGUS entre homens envolvidos na aplicação de pesticidas agrícolas foi o dobro da prevalência de uma amostra de homens de base populacional.[16]

Outros fatores de diagnóstico

história de imunossupressão ou infecções (incomum)

- Alguns estudos de base populacional sugerem uma associação entre história pessoal de infecção ou doença autoimune e subsequente diagnóstico de MGUS.[6] [13]
- Observações clínicas indicam que níveis reduzidos de imunoglobulina (o que pode causar infecções recorrentes) podem ser uma manifestação de MGUS não detectada.
- Evidências anedóticas sugerem que a MGUS pode ser mais comum entre pacientes infectados por vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou transplantados.[14]

presença de neuropatia periférica (incomum)

- Pacientes com gamopatia imunoglobulina M (IgM) podem apresentar sintomas sensoriais típicos, como parestesia, disestesia ou dor neuropática, associados a ataxia e distúrbio da marcha. Eles podem não apresentar autoanticorpos específicos para confirmar a associação causal entre gamopatia monoclonal e polineuropatia.
- Portanto, é importante considerar a possibilidade de outras polineuropatias, como polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica e neuropatias paraneoplásicas, metabólicas e tóxicas (que podem coexistir com a proteína monoclonal [M]), e providenciar tratamento adequado.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
eletroforese com imunofixação e medição de imunoglobulinas séricas <ul style="list-style-type: none"> • O exame preferido. Deve ser repetido após 6 meses e, a partir de então, anualmente. A imunofixação identifica e avalia o tipo de proteína M. Pacientes com maior concentração de proteína M (>15 g/L [1.5 g/dL] para imunoglobulina G [IgG] e >10 g/L [1.0 g/dL] para imunoglobulina A [IgA] e imunoglobulina M [IgM]) têm risco elevado de progressão para mieloma. MGUS do tipo não IgG confere maior risco de progressão para mieloma que gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) do tipo IgG.[23] [Fig-3] 	positivo para proteína monoclonal (M) <30 g/L (3 g/dL)

Exame	Resultado
Hemograma completo com diferencial <ul style="list-style-type: none"> Avalia anemia, trombocitopenia e neutropenia. A anemia pode ter outras causas e, neste caso, são necessários estudos adicionais para descartar outras condições subjacentes. Por definição, o diagnóstico de MGUS requer ausência de anemia. 	normal
cálcio sérico <ul style="list-style-type: none"> Na presença de cálcio elevado, outras condições subjacentes, como hiperparatireoidismo, devem ser descartadas. Por definição, o diagnóstico de MGUS requer ausência de hipercalcemia. 	normal
creatinina sérica <ul style="list-style-type: none"> Na presença de creatinina elevada, outras condições subjacentes, como diabetes e hipertensão, devem ser descartadas. Por definição, o diagnóstico de MGUS requer ausência de insuficiência renal. 	normal
urinálise e coleta de urina de 24 horas com eletroforese e imunofixação <ul style="list-style-type: none"> O exame de urina com tira reagente para proteína não é suficiente. Ele detecta essencialmente albumina, mas é comum não detectar cadeias leves de imunoglobulina. 	a imunofixação identifica o isotipo de proteína monoclonal
ensaio de cadeias leves livres no soro <ul style="list-style-type: none"> Faz a medição dos níveis de cadeias leves livres kappa e lambda circulantes que sejam detectáveis no sangue. Um índice anormal de cadeias leves livres indica que a proporção de cadeias leves livres kappa e lambda circulantes está anormalmente alta ou baixa (o equivalente a muito ou muito pouco kappa ou lambda). Uma proporção anormal consiste em um fator de risco adverso de evolução para mieloma múltiplo.[25] 	normal: proporção kappa:lambda 0.26 a 1.65; anormal: sugere investigação para mieloma múltiplo
pesquisa de metástase óssea (raios X convencionais ou TC do corpo inteiro de baixa dose) <ul style="list-style-type: none"> Por definição, o diagnóstico da MGUS requer ausência de lesões ósseas líticas relacionadas a distúrbios proliferativos plasmocíticos. Uma radiografia completa do esqueleto que inclua todos os ossos longos deverá ser realizada usando raios X convencionais ou TC do corpo inteiro de baixa dose se a proteína monoclonal (M) estiver alta (>15 g/L [1.5 g/dL] para IgG; >10 g/L [1.0 g/dL] para IgA e IgM); se o paciente apresentar MGUS do tipo não imunoglobulina G; ou se a proporção de cadeias leves livres estiver anormal. A radiografia de esqueleto também é necessária em pacientes com anemia inexplicada ou outras citopenias, insuficiência renal ou hipercalcemia. A suspeita de metástases deve levar à investigação de câncer, e lesões ósseas líticas devem levar à investigação de mieloma. 	negativo

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
biópsia e/ou aspiração da medula óssea <ul style="list-style-type: none"> Deverá ser realizada se a proteína monoclonal (M) for >15 g/L (1.5 g/dL); ou se o paciente apresentar MGUS do tipo não imunoglobulina G (IgG); ou se a proporção de cadeias leves livres estiver anormal. A medula óssea também deve ser examinada em pacientes com anemia inexplicada ou outras citopenias, insuficiência renal, hipercalcemia ou lesões ósseas em uma pesquisa de metástase óssea. <p>[Fig-1]</p> <p>[Fig-2]</p>	<10% de plasmócitos anormais
densitometria óssea <ul style="list-style-type: none"> Imagem por absorciometria por dupla emissão de raios X (DXA) pode ser usada para avaliar a densidade mineral óssea, porque os pacientes com MGUS têm um aumento do risco de osteoporose. 	normal, ou presença de osteoporose
ressonância nuclear magnética (RNM) <ul style="list-style-type: none"> Imagem de RNM da coluna e pelve pode ser usada para avaliar patologia óssea, para ajudar a predição da probabilidade de progressão para mieloma múltiplo. 	normal; presença de lesões ósseas sugere um alto risco de progressão para mieloma múltiplo
tomografia por emissão de pósitrons (PET) <ul style="list-style-type: none"> Imagem de PET da coluna e pelve pode ser usada para avaliar patologia óssea para ajudar a prever a probabilidade de progressão para mieloma múltiplo. 	normal; presença de lesões ósseas sugere um alto risco de progressão para mieloma múltiplo

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Mieloma múltiplo ou indolente	<ul style="list-style-type: none"> Sintomas comuns: fraqueza e fadiga, dor óssea, infecções recorrentes, confusão e estado mental alterado relacionados a complicações metabólicas, e hipestesia e parestesia relacionadas a neuropatia ou sintomas compressivos. Esses sinais são imprecisos e inespecíficos. 	<ul style="list-style-type: none"> Por definição, o diagnóstico da gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) requer ausência de anemia, hipercalcemia, insuficiência renal e lesões ósseas líticas relacionadas ao distúrbio proliferativo plasmocítico. A concentração de proteína monoclonal (M) sérica >30 g/L (3 g/dL) indica, por definição, mieloma múltiplo ou malignidade relacionada, mas alguns desses pacientes apresentam mieloma indolente/assintomático e permanecem estáveis durante o acompanhamento de longo prazo.^[26] Só são considerados portadores de mieloma múltiplo os pacientes nos quais esses achados clínicos de dano aos órgãos-alvo são claramente relacionados ao distúrbio plasmocítico. Concentrações elevadas de proteína M sérica estão associadas a maior probabilidade de malignidade, embora o valor preditivo possa não estar alto.^[27]
Amiloidose	<ul style="list-style-type: none"> Níveis significativos de proteinúria, hepatomegalia ou cardiomiopatia. 	<ul style="list-style-type: none"> Biópsia do tecido ou nervo sural é positiva com coloração com vermelho congo.
Macroglobulinemia de Waldenström	<ul style="list-style-type: none"> Sintomas relacionados à síndrome de hiperviscosidade, hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatia, anorexia e fadiga. 	<ul style="list-style-type: none"> Hemograma completo possivelmente anormal. Imunoglobulina M (IgM) sérica: >30 g/L (3 g/dL). Biópsia da medula óssea: >10% de células linfoplasmocíticas.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Leucemia linfocítica crônica	<ul style="list-style-type: none"> • Linfadenopatia e esplenomegalia. A anemia é menos comum, mas é um fator diagnóstico forte e pode causar letargia e dispneia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Número elevado de leucócitos com linfocitose absoluta $>5 \times 10^3/L$ (5000/microlitro); anemia e trombocitopenia são menos comuns. • Citometria de fluxo positiva para CD5, CD19 e CD23 confirma o diagnóstico.
Linfoma não Hodgkin	<ul style="list-style-type: none"> • Sintomas constitucionais, como sudorese noturna, febre e perda de peso, são comuns. Linfadenopatia e esplenomegalia também podem estar presentes. 	<ul style="list-style-type: none"> • O hemograma completo com diferencial pode revelar trombocitopenia ou pancitopenia. • A biópsia de medula óssea ou de linfonodo pode ser positiva para linfoma.
Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC)	<ul style="list-style-type: none"> • Fraqueza é uma característica proeminente da PDIC. Características da causa subjacente (por exemplo, indicações de infecção ou malignidade) podem estar presentes. 	<ul style="list-style-type: none"> • Estudos de condução nervosa mostram uma combinação de lentidão das velocidades de condução, latências distais e da onda F prolongadas e bloqueio de condução em ≥ 1 nervo. • Biópsias do nervo mostram números elevados de macrófagos. • Proteína do líquido cefalorraquidiano anormalmente elevada.

Critérios de diagnóstico

Critérios de diagnóstico atualizados do International Myeloma Working Group (IMWG)[1]

Gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS):

- Proteína monoclonal (M) no soro (<30 g/L [3 g/dL]) ou na urina (<500 mg por 24 horas)
- Células clonais da medula óssea $<10\%$ (o exame da medula óssea só é necessário se a proteína M for >15 g/L [1.5 g/dL] ou para MGUS não-IgG ou se a razão do ensaio da cadeia leve livre for anormal)
- Ausência de sinais de dano a órgãos-alvo que possa ser atribuído ao processo proliferativo plasmocítico (por exemplo, hipercalcemia, insuficiência renal, anemia, lesões ósseas ou amiloidose).

Mieloma assintomático (indolente):

- Proteína M no soro (≥ 30 g/L [3 g/dL]) ou na urina (≥ 500 mg em um período de 24 horas) e/ou células clonais da medula óssea 10% a 60%

- Ausência de sinais de dano a órgãos-alvo que possa ser atribuído ao processo proliferativo plasmocítico (por exemplo, hipercalcemia, insuficiência renal, anemia, lesões ósseas ou amiloidose).

Mieloma ativo (sintomático):

- Células clonais de medula óssea $\geq 10\%$, ou plasmacitoma extramedular ou osseo comprovado por biópsia e 1 ou mais das seguintes condições:
 - Evidência de dano a órgãos-alvo que possa ser atribuído ao processo proliferativo plasmocítico (por exemplo, hipercalcemia, insuficiência renal, anemia, lesões ósseas ou amiloidose)
 - Células clonais da medula óssea $\geq 60\%$
 - Proporção de cadeias leves livres no soro envolvidas:não envolvidas ≥ 100
 - >1 lesão focal (de 5 mm ou mais) em estudos de ressonância nuclear magnética (RNM)
- Presença de proteína M no soro ou urina em associação com os critérios acima indica mieloma secretor.

Plasmocitoma solitário e amiloidose de cadeia leve de imunoglobulina sistêmica também são definidos como entidades distintas.

Estratificação de risco[28]

A Mayo Clinic desenvolveu um modelo de estratificação de risco para progressão de doença baseado em 3 fatores de risco adversos:

- Nível de proteína M sérica >15 g/L (1.5 g/dL)
- MGUS do tipo não imunoglobulina G (IgG)
- Proporção anormal de cadeias leves livres no soro.

Abordagem passo a passo do tratamento

Não há tratamento disponível para MGUS. Fora dos estudos de pesquisa controlados, os pacientes com MGUS não recebem nenhum tipo de terapia ativa.

Gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) confirmada

Praticamente todos os casos de MGUS são diagnosticados incidentalmente quando os médicos solicitam imunofixação ou eletroforese de proteína sérica como parte da investigação de vários sintomas comuns e anormalidades laboratoriais. Assim que a MGUS é diagnosticada, os pacientes devem ser adequadamente advertidos de que esta é uma entidade pré-maligna com risco relativamente baixo de progressão. De fato, os pacientes que apresentam MGUS com proteínas monoclonais (M) <15 g/L (1.5 g/dL) e com proporção normal de cadeias leves livres no soro correspondem a aproximadamente 40% de todos os casos e têm, ao longo da vida, apenas 2% de probabilidade de desenvolvimento de mieloma múltiplo ou malignidades relacionadas.[25]

Como a estratificação do risco do paciente pode ser difícil e não há marcadores ou achados clínicos no diagnóstico para determinar se um paciente específico está em risco de progressão (para mieloma múltiplo ou neoplasia proliferativa de plasmócito relacionada), muitos especialistas recomendam que todos os pacientes de MGUS devem ser acompanhados anualmente (pelo resto da vida) para detectar doenças graves antes de ocorrerem complicações como insuficiência renal ou fraturas patológicas. Para monitorar os casos de MGUS, até que melhores marcadores moleculares de progressão para mieloma múltiplo estejam disponíveis, os médicos devem utilizar medidas clínicas em combinação com exames de sangue de rotina (inclusive função renal, hemoglobina e cálcio sérico) e marcadores de proteína monoclonal (M) no soro e na urina.

As diretrizes do International Myeloma Working Group (IMWG) recomendam que os pacientes diagnosticados com MGUS de risco intermediário ou alto devem ser acompanhados por até 6 meses após a detecção inicial e depois anualmente pelo resto de suas vidas.[29] Um estudo sugere que pacientes com MGUS de baixo risco talvez não precisem de acompanhamento anual mas podem, em vez disso, ser acompanhados se apresentarem novos sintomas ou sinais, como dor óssea, perda de peso, fadiga, sangramento, disfunção urinária, infecções repetidas ou outros sintomas que sugiram progressão.[25] [30] Para pacientes com uma estratificação de baixo risco no diagnóstico, as diretrizes do IMWG recomendam eletroforese de proteínas séricas em 6 meses e, se estiver estável, acompanhamento a cada 2-3 anos.[29]

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Em curso

(resumo)

gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) confirmada

Em curso		(resumo)
1a	aconselhamento	
mais	monitoramento	

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Em curso

gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) confirmada

1a aconselhamento

» Assim que a MGUS é diagnosticada, os pacientes devem ser adequadamente advertidos de que esta é uma entidade pré-maligna com risco relativamente baixo de progressão. Pacientes que apresentam MGUS com proteínas monoclonais (M) <15 g/L (1.5 g/dL) e com uma proporção normal de cadeias leves livres no soro correspondem a aproximadamente 40% de todos os casos e têm, ao longo da vida, apenas 2% de probabilidade de desenvolvimento de mieloma múltiplo ou malignidades relacionadas.[25]

mais monitoramento

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Como a estratificação do risco do paciente pode ser difícil e não há marcadores ou achados clínicos no diagnóstico para determinar se um paciente específico está em risco de progressão (para mieloma múltiplo ou neoplasia proliferativa de plasmócito relacionada), muitos especialistas recomendam que todos os pacientes de MGUS devem ser acompanhados anualmente (pelo resto da vida) para detectar doenças graves antes de ocorrerem complicações como insuficiência renal ou fraturas patológicas. Para monitorar os casos de MGUS, até que melhores marcadores moleculares de progressão para mieloma múltiplo estejam disponíveis, os médicos devem utilizar medidas clínicas em combinação com exames de sangue de rotina (inclusive função renal, hemoglobina e cálcio sérico) e marcadores de proteína monoclonal (M) no soro e na urina.

» As diretrizes do International Myeloma Working Group (IMWG) recomendam que os pacientes diagnosticados com MGUS de risco intermediário ou alto devem ser acompanhados por até 6 meses após a detecção inicial e depois anualmente pelo resto de suas vidas.[29] Um estudo sugere que pacientes com MGUS de baixo risco talvez não precisem de

Em curso

acompanhamento anual mas podem, em vez disso, ser acompanhados se apresentarem novos sintomas ou sinais, como dor óssea, perda de peso, fadiga, sangramento, disfunção urinária, infecções repetidas ou outros sintomas que sugiram progressão.[25] [30] Para pacientes com uma estratificação de baixo risco no diagnóstico, as diretrizes do IMWG recomendam eletroforese de proteínas séricas em 6 meses e, se estiver estável, acompanhamento a cada 2-3 anos.[29]

Novidades

Ensaaios clínicos

Ensaaios de tratamento em curso têm foco em pacientes com mieloma indolente. Entre os maiores desafios dos ensaios delineados para tratar pacientes com doenças precursoras, está a necessidade de que as terapias futuras sejam de baixo risco para o paciente individualmente e, ao mesmo tempo, ofereçam algum benefício significativo.

Marcadores de progressão

Embora quase todos os pacientes de MGUS permaneçam estáveis, não há marcadores ou achados clínicos na altura do diagnóstico para determinar se um paciente específico está em risco de progressão para mieloma múltiplo e neoplasias relacionadas. Para seguir adiante, é necessário definir melhor a MGUS de alto risco versus a MGUS de baixo risco, com base em marcadores moleculares confiáveis. Com melhores marcadores e com o desenvolvimento de medicamentos mais novos e menos tóxicos, talvez seja possível, no futuro, retardar a progressão de MGUS para neoplasia maligna.

Recomendações

Monitoramento

Os pacientes devem ser adequadamente advertidos de que esta é uma entidade pré-maligna com risco relativamente baixo de progressão para mieloma múltiplo ou malignidades relacionadas.

Como a estratificação do risco do paciente pode ser difícil e não há marcadores ou achados clínicos no diagnóstico para determinar se um paciente específico está em risco de progressão (para mieloma múltiplo ou neoplasia proliferativa de plasmócito relacionada), muitos especialistas recomendam que todos os pacientes de MGUS devem ser acompanhados anualmente (pelo resto da vida) para detectar doenças graves antes de ocorrerem complicações como insuficiência renal ou fraturas patológicas. Para monitorar os casos de MGUS, até que melhores marcadores moleculares de progressão para mieloma múltiplo estejam disponíveis, os médicos devem utilizar medidas clínicas em combinação com exames de sangue de rotina (inclusive função renal, hemoglobina e cálcio sérico) e marcadores de proteína monoclonal (M) no soro e na urina.

As diretrizes do International Myeloma Working Group (IMWG) recomendam que os pacientes diagnosticados com MGUS de risco intermediário ou alto devem ser acompanhados por até 6 meses após a detecção inicial e depois anualmente pelo resto de suas vidas. [29] Um estudo sugere que pacientes com MGUS de baixo risco talvez não precisem de acompanhamento anual mas podem, em vez disso, ser acompanhados se apresentarem novos sintomas ou sinais, como dor óssea, perda de peso, fadiga, sangramento, disfunção urinária, infecções repetidas ou outros sintomas que sugiram progressão.[25] [30] Para pacientes com uma estratificação de baixo risco no diagnóstico, as diretrizes do IMWG recomendam eletroforese de proteínas séricas em 6 meses e, se estiver estável, acompanhamento a cada 2 a 3 anos.[29]

Instruções ao paciente

Pacientes que desenvolvem sintomas clínicos, como fadiga, sangramento, disfunção urinária, dor óssea recente, perda de peso ou infecções, devem entrar em contato com seus médicos. Informações adicionais da International Myeloma Foundation estão disponíveis para os pacientes. [International Myeloma Foundation: [what is multiple myeloma?](#)]

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
mieloma múltiplo	variável	baixa
<p>A taxa anual de progressão de gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) para mieloma múltiplo ou outras malignidades linfoproliferativas relacionadas é de cerca de 1%.^{[8] [9]} Pacientes que apresentam MGUS com proteínas monoclonais (M) <1.5 g/dL e com uma proporção normal de cadeias leves livres no soro correspondem a aproximadamente 40% de todos os casos e têm, ao longo da vida, apenas 2% de probabilidade de desenvolver mieloma múltiplo ou malignidades relacionadas. ^[25] Aqueles com MGUS tipo imunoglobulina G (IgG) ou imunoglobulina A (IgA) podem progredir para mieloma múltiplo, mas os mecanismos exatos não estão claros.</p> <p>O diagnóstico baseia-se na presença de critérios bem definidos que ajudam a distinguir o mieloma múltiplo de outras discrasias plasmocitárias e malignidades de células B associadas à produção de paraproteína. A investigação diagnóstica inicial inclui história completa e exame físico, com testes diagnósticos importantes para fornecer um diagnóstico definitivo.^[34]</p> <p>Entre 5% e 10% dos pacientes com mieloma múltiplo apresentam evolução indolente, assintomática ou sem danos aos órgãos-alvo e não requerem tratamento imediato. O início do tratamento nesses pacientes pode ser adiado até o surgimento da doença ativa. No entanto, se um paciente apresentar mieloma múltiplo ativo, é indicado que o tratamento se inicie na ocasião do diagnóstico.</p>		
Macroglobulinemia de Waldenström	variável	baixa
<p>Pacientes com MGUS têm aumento do risco de progressão para macroglobulinemia de Waldenström.^{[23] 2[C]Evidence} Cerca de 15% dos casos apresentam linfadenopatia e esplenomegalia.</p> <p>Quaisquer sintomas e sinais de hiperviscosidade (como sangramento da pele e de mucosas, retinopatia com perturbação visual e sintomas neurológicos, como cefaleia, tontura e vertigem) são manifestações clínicas importantes e devem ser urgentemente tratados com plasmaférese e quimioterapia.</p>		
amiloidose	variável	baixa
<p>Pacientes com MGUS do tipo IgG ou IgA podem progredir para amiloidose de cadeia leve.^{2[C]Evidence} Manifesta-se geralmente por edema resistente à terapia com diuréticos, fadiga e perda de peso sem explicação. Na amiloidose de cadeias leves sistêmica, a imunofixação do soro e da urina confirma a presença de imunoglobulina monoclonal, juntamente com uma proporção anormal de cadeias leves livres. A investigação de depósitos amiloides por biópsia é essencial.</p> <p>O tratamento definitivo da amiloidose de cadeia leve sistêmica inclui quimioterapia mieloablativa em altas doses com reconstituição de células-tronco em pacientes selecionados, ou quimioterapia.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
leucemia linfocítica crônica	variável	baixa
<p>Pacientes com MGUS tipo IgM têm maior risco de progressão para leucemia linfocítica crônica.^{2[C]Evidence} uma neoplasia hematológica com evolução variável que ocorre com o avanço da idade. Manifesta-se geralmente com linfadenopatia assintomática ou com linfocitose absoluta como um achado incidental em um hemograma completo de rotina. O diagnóstico é feito por hemograma completo com diferencial, esfregaço de sangue exibindo manchas de Gumprecht e citometria de fluxo.</p> <p>Critérios clínicos e laboratoriais são usados para determinar a abordagem de tratamento e o prognóstico. As opções de tratamento incluem uma abordagem conservadora (observar e aguardar) ou quimioterapia.</p>		
linfoma não Hodgkin	variável	baixa
<p>Pacientes com MGUS tipo IgM têm aumento do risco de progressão para linfoma não Hodgkin.^{2[C]Evidence} O linfoma difuso de grandes células B é o tipo mais comum de linfoma. O fenótipo maligno no linfoma não Hodgkin é devido a mutações genéticas anormais, que ocorrem durante a produção, maturação ou ação de linfócitos. As mutações promovem o crescimento e a expansão de uma população monoclonal de linfócitos malignos. O tipo de linfoma depende do estágio da produção, maturação ou ação dos linfócitos em que a mutação ocorre.</p> <p>O diagnóstico é confirmado por amostragem tecidual (por exemplo, linfonodos, medula óssea, pele) e o tratamento é baseado no subtipo histológico e na gravidade dos sintomas na apresentação. O esquema de quimioterapia mais comumente usado é o R-CHOP-21 (rituximabe + ciclofosfamida + doxorrubicina + vincristina + prednisolona).</p>		

Prognóstico

Pacientes com gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) tipo imunoglobulina G (IgG) ou imunoglobulina A (IgA) podem evoluir para mieloma múltiplo, amiloidose de cadeia leve ou distúrbios plasmocíticos relacionados (como leucemia de plasmócitos e doença de depósito de cadeias leves). Pacientes com MGUS tipo imunoglobulina M (IgM) apresentam aumento do risco de evolução para macroglobulinemia de Waldenström, leucemia linfocítica crônica ou linfomas não Hodgkin. A MGUS tipo IgM muito raramente evolui para mieloma múltiplo. Alguns estudos menores relataram que a MGUS está associada a tumores sólidos e várias condições não malignas. No entanto, a literatura sobre esse tema é escassa.

Quase todos os casos de MGUS são diagnosticados incidentalmente. No entanto, assim que a MGUS é diagnosticada, os pacientes devem ser adequadamente advertidos de que esta é uma entidade pré-maligna com risco relativamente baixo de progressão. Pacientes que apresentam MGUS com proteínas monoclonais (M) <15 g/L (1.5 g/dL) e com proporção normal de cadeias leves livres no soro correspondem a aproximadamente 40% de todos os casos e têm, ao longo da vida, apenas 2% de probabilidade de desenvolvimento de mieloma múltiplo ou malignidades relacionadas.^[25]

Embora não seja possível prever individualmente para cada paciente se a MGUS subjacente permanecerá benigna ou se irá se transformar em mieloma múltiplo, do ponto de vista populacional, a importância da MGUS está bem caracterizada. Vários estudos determinaram o risco de transformação de MGUS ao longo do tempo e identificaram fatores de risco para tal transformação.^{[21] [25] [23] [31]} Tarefas importantes para

o futuro são o desenvolvimento de acompanhamento individualizado e abordagens intervencionistas para pacientes com MGUS.

Estratificação de risco

Não há marcadores nem achados clínicos no diagnóstico de MGUS que possam ser utilizados com segurança para distinguir os pacientes que permanecerão estáveis daqueles que irão progredir para uma doença maligna a uma taxa anual de cerca de 1%.^{[9] [23]} Em média, o risco de progressão de MGUS para mieloma múltiplo ou malignidades linfoproliferativas relacionadas é baixo quando a proteína M é <15 g/L (1.5 g/dL), plasmócitos da medula óssea são <5%, níveis de imunoglobulina policlonal não estão reduzidos e não há proteinúria de cadeia leve detectável.^{[28] [31]} Uma proporção anormal de cadeias leves livres kappa:lambda detectável no soro foi associada a um risco significativamente maior de progressão para mieloma múltiplo.^[25]

A Mayo Clinic desenvolveu um modelo de estratificação de risco baseado em 3 fatores de risco adversos:^[28]

- Nível de proteína M sérica >15 g/L (1.5 g/dL)
- MGUS do tipo não imunoglobulina G (IgG)^{2[C]}^{Evidence}
- Proporção anormal de cadeias leves livres no soro.

Com base nesse modelo, o risco médio de progressão de MGUS para mieloma múltiplo ou malignidades relacionadas durante um acompanhamento de 20 anos foi estimado da seguinte forma:^[25]

- 3 fatores de risco (MGUS de alto risco): 58%
- 2 fatores de risco (MGUS de risco alto a intermediário): 37%
- 1 fator de risco (MGUS de risco baixo a intermediário): 21%
- 0 fator de risco (MGUS de baixo risco): 5%.

Expectativa de vida

Um estudo realizado na Escandinávia mostrou que a expectativa de vida é reduzida entre pacientes com MGUS diagnosticados em um ambiente clínico.^[24] O excesso de mortalidade entre pacientes com MGUS aumentou com um tempo maior de acompanhamento. A MGUS tipo IgM (versus IgG ou IgA) foi associada a uma sobrevida mais longa. Segundo achados de outros estudos, pacientes com MGUS apresentaram aumento do risco de morte por mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström e outras malignidades linfoproliferativas. Morte decorrente de outras doenças ou neoplasias hematológicas, infecções bacterianas, cardiopatia isquêmica e outros distúrbios cardíacos, distúrbios hepáticos e doenças renais também foram mais comuns em pacientes com MGUS que na população em geral. Embora os mecanismos subjacentes nesses padrões possam estar relacionados à causalidade da MGUS, também é provável que eles se devam ao processo da doença subjacente que levou à detecção da MGUS.

Marcadores de proteína monoclonal de soro e urina

Um estudo prospectivo de rastreamento do câncer com 77,469 adultos saudáveis constatou que as MGUS precederam consistentemente o diagnóstico de mieloma múltiplo (MM) entre 71 pessoas que desenvolveram MM durante o curso do estudo (conforme determinado pelos ensaios em série de amostras séricas pré-diagnóstico obtidas até 10 anos antes do diagnóstico de MM).^[27] A proporção de pacientes com uma razão kappa:lambda FLC anormal 2 anos antes do diagnóstico de MM foi 85%. Um aspecto importante é que, em cerca de metade da população do estudo, a concentração de proteína M e os níveis relacionados de proporção de cadeias leves livres aumentaram anualmente antes do diagnóstico de mieloma múltiplo, enquanto a outra metade manteve altamente estáveis os níveis anormais de proteínas séricas, até o diagnóstico de mieloma múltiplo. Portanto, níveis estáveis de proteína M ou de cadeias leves livres não descartaram o desenvolvimento de mieloma múltiplo.^[27]

No monitoramento de casos de MGUS, até que melhores marcadores moleculares de progressão para mieloma múltiplo estejam disponíveis, os médicos devem utilizar medidas clínicas em combinação com exames de sangue de rotina (inclusive função renal, hemoglobina e cálcio sérico) e marcadores de proteína

M no soro e na urina. Novos biomarcadores, perfis moleculares e interações microambientais de interesse em gênese do mieloma estão sendo investigados para compreender melhor os mecanismos subjacentes da transformação de MGUS em mieloma múltiplo e para ajudar a encontrar tratamentos mais efetivos em cada estágio da doença.[32] [33]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and related disorders

Publicado por: European Myeloma Network

Última publicação em:
2014

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

Publicado por: UK Myeloma Forum; Nordic Myeloma Study Group

Última publicação em:
2009

Report of the European Myeloma Network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders

Publicado por: European Myeloma Association

Última publicação em:
2008

Internacional

International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma

Publicado por: International Myeloma Working Group

Última publicação em:
2014

Consensus recommendations for standard investigative workup

Publicado por: International Myeloma Workshop Consensus Panel 3

Última publicação em:
2011

Diretrizes de tratamento

Europa

The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and related disorders

Publicado por: European Myeloma Network

Última publicação em:
2014

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

Publicado por: UK Myeloma Forum; Nordic Myeloma Study Group

Última publicação em:
2009

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

Recursos online

1. [International Myeloma Foundation: what is multiple myeloma? \(external link\)](#)

Nível de evidência

1. Prevalência de gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) relacionada a distância da fonte de radiação, dosagem de radiação e idade: evidências de baixa qualidade mostram que, para pessoas com <20 anos de idade, a prevalência de MGUS foi maior quando a exposição à bomba atômica ocorreu a 1.5 km ou menos (2.7%) em comparação com >3.0 km (2.3%). Essa diferença não foi encontrada entre aqueles expostos aos 20 anos de idade ou mais. Entre aqueles expostos com <20 anos de idade, a prevalência de MGUS também foi significativamente maior nas pessoas expostas a >0.1 Gy (2.5%) que nas expostas a <0.01 Gy (1.6%). A prevalência global de MGUS na população em geral é de 3% em adultos com >50 anos de idade.[\[3\]](#) [\[15\]](#)

Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

2. Progressão para linfoma não Hodgkin, macroglobulinemia de Waldenström, leucemia linfocítica crônica e amiloidose em pessoas com gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) tipo imunoglobulina M (IgM): evidências de baixa qualidade mostram que, de um total de 213 pessoas com MGUS tipo IgM, acompanhadas ao longo de 6.3 anos, houve 17 casos de linfoma não Hodgkin, 6 casos de macroglobulinemia de Waldenström, 3 casos de leucemia linfocítica crônica e 3 casos de amiloidose, acometendo 29 pacientes (14%) ao final do período de acompanhamento.[\[21\]](#) [\[23\]](#)

Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

Artigos principais

- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15:e538-e548. [Resumo](#)
- Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, et al. Long-term follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 2018 Jan 18;378(3):241-49. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- 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;346:564-569. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2007;356:2582-2590. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood.* 2009;113:5412-5417. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Bird J, Behrens J, Westin J, et al. 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;147:22-42. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Referências

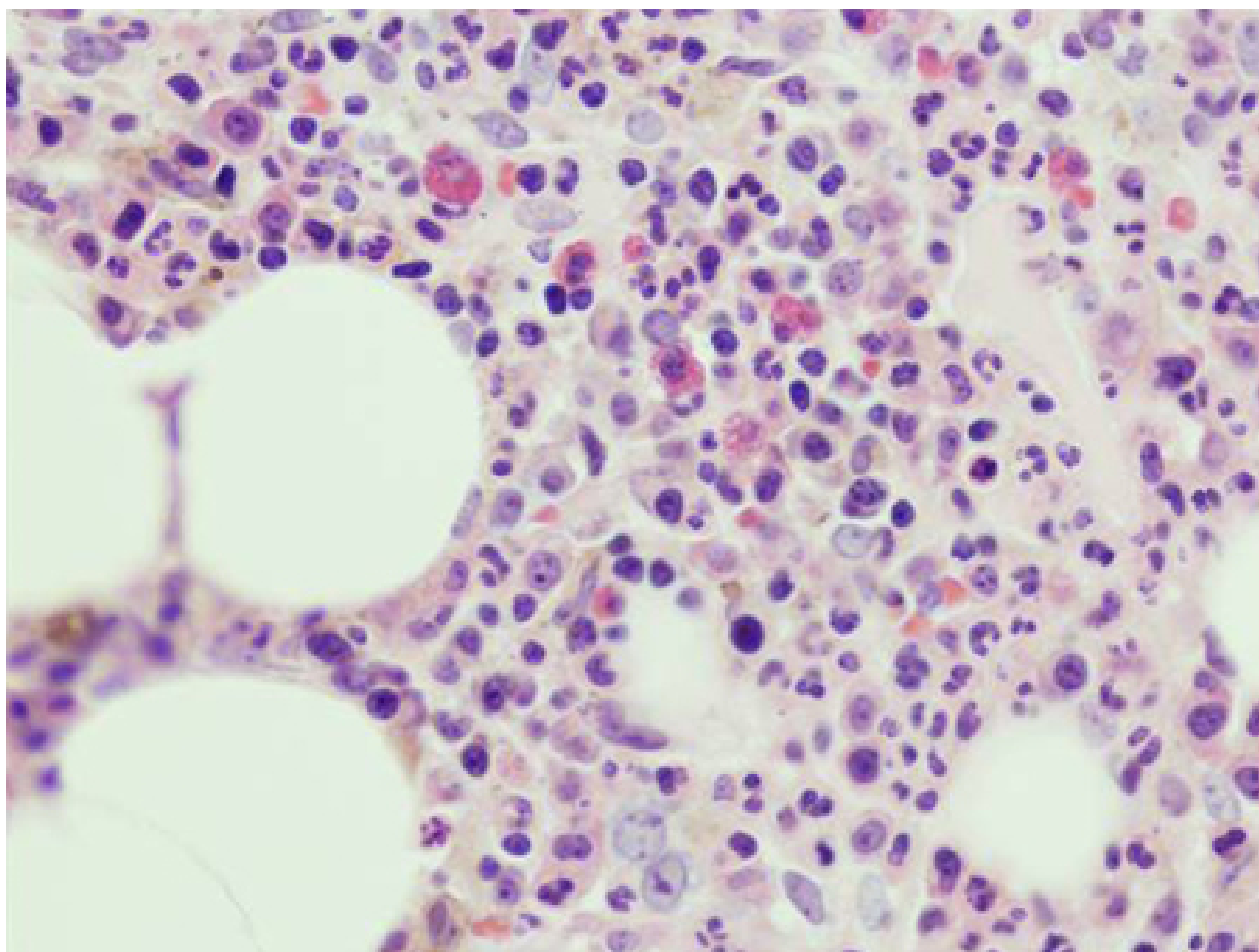
1. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15:e538-e548. [Resumo](#)
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127:2375-2390. [Texto completo](#) [Resumo](#)
3. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, et al. Long-term follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 2018 Jan 18;378(3):241-49. [Texto completo](#) [Resumo](#)
4. Wadhera RK, Rajkumar SV. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a systematic review. *Mayo Clin Proc.* 2010;85:933-942. [Texto completo](#) [Resumo](#)
5. Landgren O, Graubard BI, Katzmann JA, et al. Racial disparities in the prevalence of monoclonal gammopathies: a population-based study of 12,482 persons from the National Health and Nutritional Examination Survey. *Leukemia.* 2014;28:1537-1542. [Texto completo](#) [Resumo](#)
6. Landgren O, Weiss BM. Patterns of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma in various ethnic/racial groups: support for genetic factors in pathogenesis. *Leukemia.* 2009;23:1691-1697. [Resumo](#)

7. 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. [Resumo](#)
8. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Semin Oncol.* 2003;30:169-171. [Resumo](#)
9. Landgren O, Gridley G, Turesson I, et al. Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States. *Blood.* 2006;107:904-906. [Texto completo](#) [Resumo](#)
10. Turesson I, Kovalchik SA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of lymphoid and myeloid malignancies: 728 cases followed up to 30 years in Sweden. *Blood.* 2014;123:338-345. [Texto completo](#) [Resumo](#)
11. 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. [Resumo](#)
12. Landgren O, Kristinsson SY, Goldin LR, et al. Risk of plasma cell and lymphoproliferative disorders among 14621 first-degree relatives of 4458 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance in Sweden. *Blood.* 2009;114:791-795. [Texto completo](#) [Resumo](#)
13. Brown LM, Gridley G, Check D, et al. Risk of multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance among white and black male United States veterans with prior autoimmune, infectious, inflammatory, and allergic disorders. *Blood.* 2008;111:3388-3394. [Texto completo](#) [Resumo](#)
14. Amara S, Dezube BJ, Cooley TP, et al. HIV-associated monoclonal gammopathy: a retrospective analysis of 25 patients. *Clin Infect Dis.* 2006;43:1198-1205. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Iwanaga M, Tagawa M, Tsukasaki K, et al. Relationship between monoclonal gammopathy of undetermined significance and radiation exposure in Nagasaki atomic bomb survivors. *Blood.* 2009;113:1639-1650. [Texto completo](#) [Resumo](#)
16. Landgren O, Kyle RA, Hoppin JA, et al. Pesticide exposure and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance in the Agricultural Health Study. *Blood.* 2009;113:6386-6391. [Resumo](#)
17. Rasillo A, Tabernero MD, Sanchez ML, et al. Fluorescence in situ hybridization analysis of aneuploidization patterns in monoclonal gammopathy of undetermined significance versus multiple myeloma and plasma cell leukemia. *Cancer.* 2003;97:601-609. [Texto completo](#) [Resumo](#)
18. Lakshman A, Paul S, Rajkumar SV, et al. Prognostic significance of interphase FISH in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Leukemia.* 2018 Jan 30;32(8):1811-1815. [Texto completo](#) [Resumo](#)
19. Mailankody S, Mena E, Yuan CM, et al. Molecular and biologic markers of progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance to multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* 2010;51:2159-2170. [Resumo](#)

20. Fonseca R, Bailey RJ, Ahmann GJ, et al. Genomic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2002;100:1417-1424. [Texto completo](#) [Resumo](#)
21. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2003;102:3759-3764. [Texto completo](#) [Resumo](#)
22. McMaster ML, Caporaso N. Waldenström macroglobulinaemia and IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance: emerging understanding of a potential precursor condition. *Br J Haematol*. 2007;139:663-671. [Texto completo](#) [Resumo](#)
23. 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;346:564-569. [Texto completo](#) [Resumo](#)
24. Kristinsson SY, Björkholm M, Andersson TM, et al. Patterns of survival and causes of death following a diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study. *Haematologica*. 2009;94:1714-1720. [Texto completo](#) [Resumo](#)
25. 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 Apr 26;106(3):812-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
26. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2007;356:2582-2590. [Texto completo](#) [Resumo](#)
27. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*. 2009;113:5412-5417. [Texto completo](#) [Resumo](#)
28. Rosinol L, Cibeira MT, Montoto S, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: predictors of malignant transformation and recognition of an evolving type characterized by a progressive increase in M protein size. *Mayo Clin Proc*. 2007;82:428-434. [Resumo](#)
29. 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;24:1121-1127. [Resumo](#)
30. Bird J, Behrens J, Westin J, et al. 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;147:22-42. [Texto completo](#) [Resumo](#)
31. Cesana C, Klersy C, Barbarano L, et al. Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2002 Mar 15;20(6):1625-34. [Resumo](#)
32. Balakumaran A, Robey PG, Fedarko N, et al. Bone marrow microenvironment in myelomagenesis: its potential role in early diagnosis. *Expert Rev Mol Diagn*. 2010;10:465-480. [Resumo](#)

33. Landgren O. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma: biological insights and early treatment strategies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;2013:478-487. [Texto completo](#) [Resumo](#)
34. Dimopoulos M, Kyle R, Fermand JP, et al. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. Blood. 2011;117:4701-4705. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Imagens



IMAGES

Figura 1: Lâmina histológica da biópsia de medula óssea corada com hematoxilina-eosina apresentando leve aumento de plasmócitos

Do acervo de Ola Landgren, MD, PhD

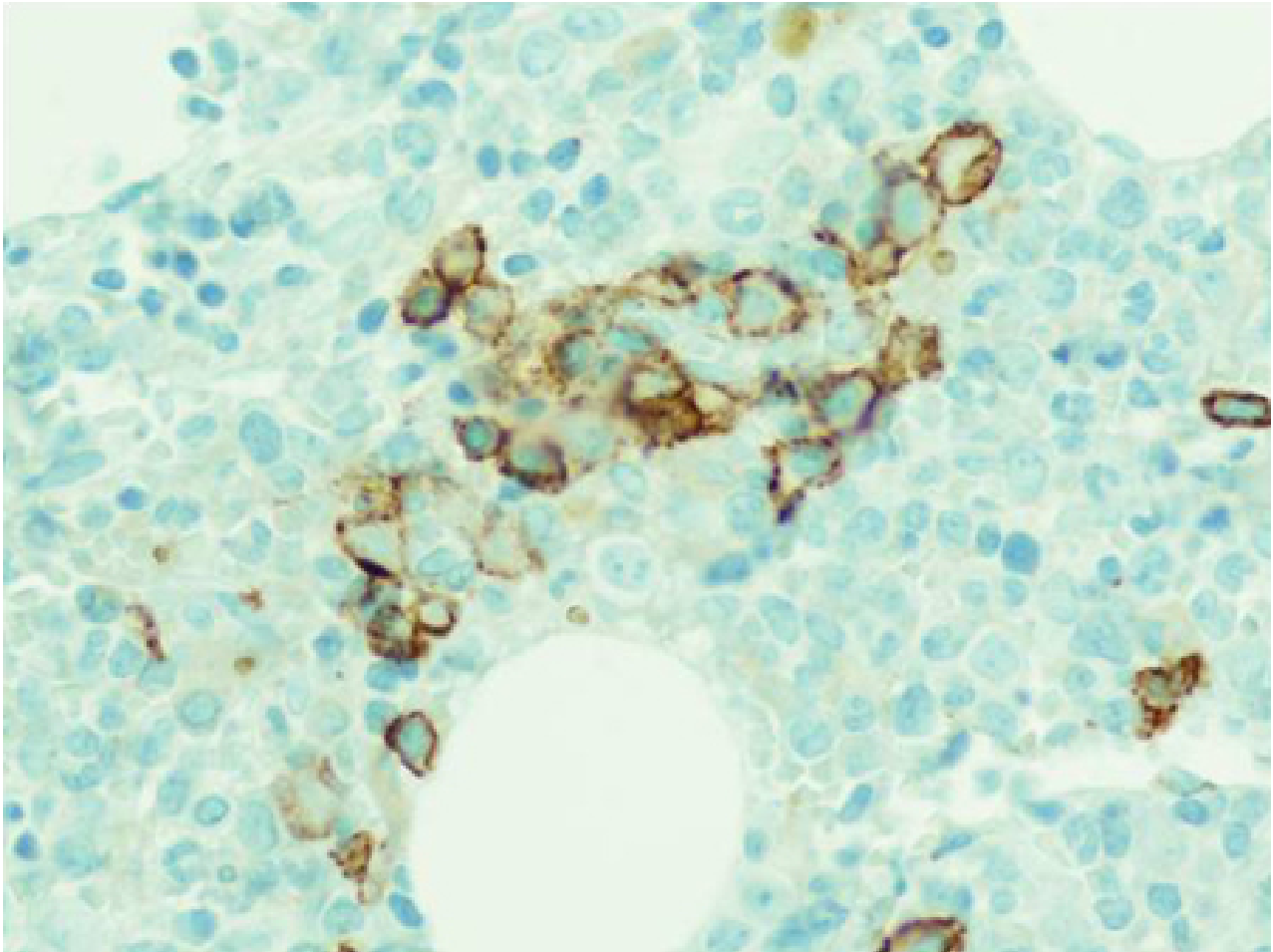


Figura 2: Coloração imuno-histoquímica para CD138 destacando pequenos aglomerados de plasmócitos

Do acervo de Ola Landgren, MD, PhD

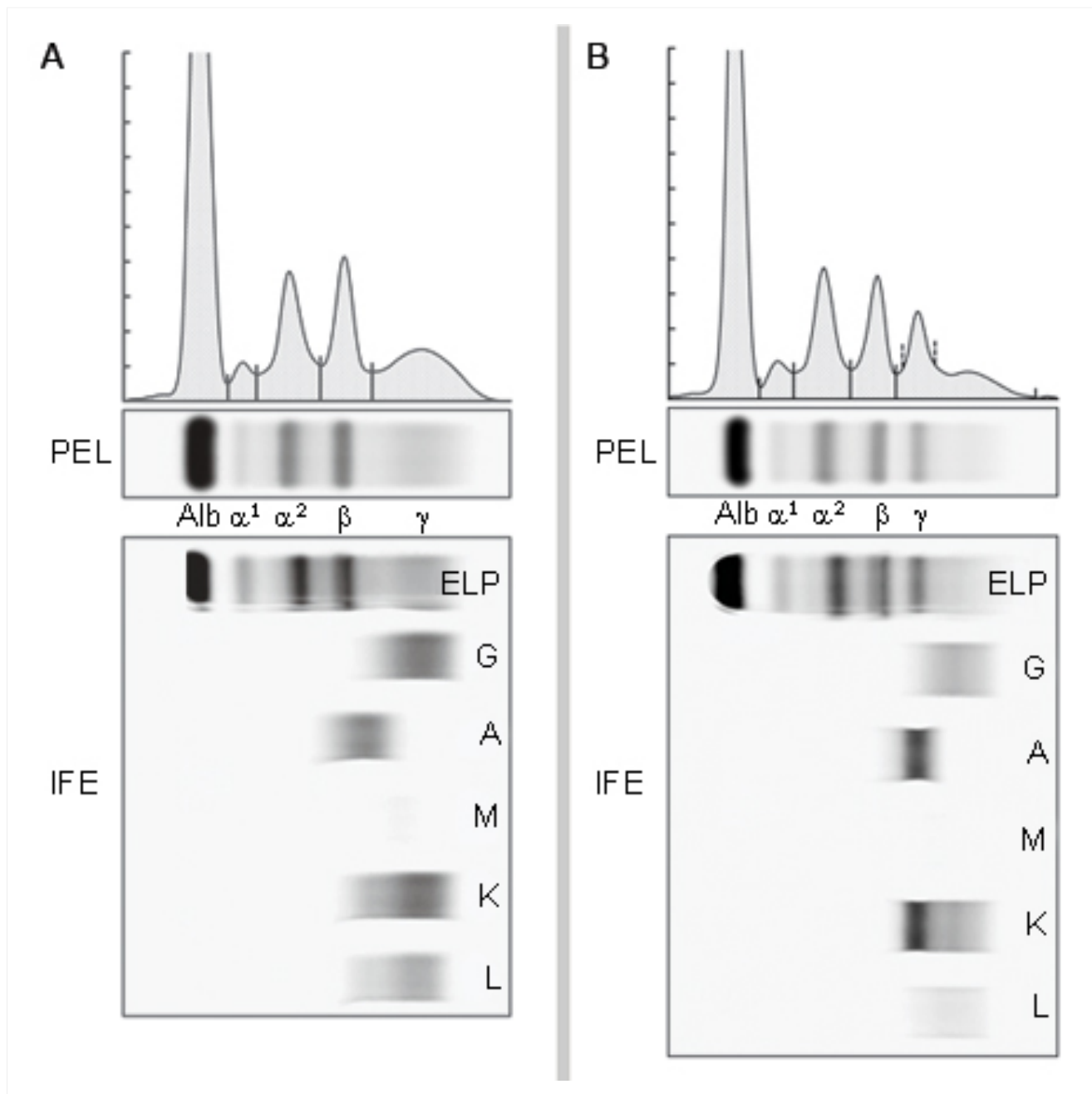


Figura 3: Utilizando eletroforese e imunofixação, a figura A mostra resultados normais, enquanto a figura B mostra evidências de gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) tipo imunoglobulina A (IgA) kappa com traços de imunoglobulina G (IgG) policlonal

Do acervo de Ola Landgren, MD, PhD, cortesia do Dr. Jerry Katzmman, Mayo Clinic, Rochester, MN

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 contraindicações 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 contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese 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

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Shaji Kumar, MD

Professor of Medicine

Division of Hematology, Mayo Clinic, Rochester, MN

DIVULGAÇÕES: SK has served as a consultant for Janssen, Abbvie, Amgen, Merck, Celgene, Takeda, and Skyline.

// Reconhecimentos:

Professor Shaji Kumar would like to gratefully acknowledge Dr Ola Landgren, a previous contributor to this topic. OL is an author of several references cited in this topic.

// Colegas revisores:

Daniel Catovsky, MD

Consultant Haemato-Oncologist

Section of Haemato-Oncology, Brookes Lawley Institute of Cancer, Sutton, UK

DIVULGAÇÕES: DC declares that he has no competing interests.