

## **INTRODUCCIÓN:**

La observación de una GM es un hallazgo frecuente entre la población. Su riesgo de aparición se ha descrito asociada a exposición a factores ambientales diversos como lo demuestran algunas cohortes y estudios caso-control. La exposición a altas dosis de radiación y algunas ocupaciones como el trabajo en granjas e industrias petroquímicas, el consumo de alcohol y el tabaco o la exposición prolongada a estímulos antigénicos o sustancias tóxicas se han descrito como inductores de su aparición. Especialmente susceptibles parecen las exposiciones laborales a asbestos, fertilizantes y aceite mineral (Pasqualetti 1996, Morgan 2002).

Se han descrito también asociaciones familiares de pacientes con mieloma y otros síndromes linfoproliferativos (Morris-Brown 1999), discutiéndose si tales asociaciones serían reflejo de factores genéticos comunes (Treon, 2006; Lynch, 2001), ó por el contrario podrían explicarse por la existencia de factores ambientales, como apoyaría las descripciones de gammapatías en parejas (Linnet 1984). Los estudios realizados en registros poblacionales de los países nórdicos incluido el registro poblacional de cáncer de Islandia apoyan la hipótesis de una incidencia familiar de gammapatias monoclonales y cáncer (Chang, 2005; Altieri, 2005).

El perfeccionamiento de las herramientas de estudio genético y de las técnicas de biología molecular, permitiría en la actualidad explorar con mayor profundidad estas asociaciones. Así, para conocer qué genes pueden predisponer a padecer una neoplasia linfoide B (mieloma o linfoma) es útil realizar un estudio de polimorfismos. Una de las consecuencias del proyecto de secuenciación del genoma humano ha sido la reciente realización de un mapa de todos los polimorfismos (proyecto HapMap), que permite establecer las diferencias existentes entre distintas poblaciones humanas. Asimismo el desarrollo de la tecnología de los microarrays ha permitido analizar miles de genes en un solo experimento. Con esta estrategia es posible analizar la práctica totalidad de los genes en un solo experimento. El estudio de polimorfismos en las secuencias de ADN de los casos familiares de GM puede ampliar el conocimiento y dar a conocer polimorfismos similares en genes que pueden predisponer a padecer neoplasias linfoides B (mieloma o linfoma).

## **OBJETIVOS:**

- **PRINCIPAL:** Evaluar prospectivamente en un estudio caso-control la incidencia de Gammapatía Monoclonal y Síndromes Linfoproliferativos asociados en familiares (hasta 2º grado) de sujetos afectados de Gammapatía Monoclonal en España.
- **SECUNDARIOS:**
  - Elaborar un registro de gammapatías monoclonales familiares
  - Estudiar si existen factores ambientales que puedan estar relacionados con esta asociación.
  - Detectar los subtipos bioquímicos y otras características clínico-biológicas comunes entre los familiares.

- Establecer un banco de muestras biológicas ADN, y suero de estos pacientes, con el objeto de estudiar factores genéticos comunes mediante técnicas conocidas actualmente (chip de Affymetrix) ó futuras.

#### **SUJETOS DEL ESTUDIO:**

Gammapatías Monoclonales (Mieloma, Gammapatía Monoclonal de significado incierto (GMSI), Leucemia de células plasmáticas, Amiloidosis Primaria, Plasmocitomas solitarios, Waldeström) que tengan familiares de hasta 2º grado con Mieloma, GMSI, Leucemia de células plasmáticas, Amiloidosis Primaria, Plasmocitomas solitarios Waldeström, LLC, LNH u otros SLP.

Por cada caso con asociación familiar detectada se establecerán 2 controles familiares de similar parentesco, que serán manejados de igual forma que los casos

#### **ÁMBITO DEL ESTUDIO:**

Los pacientes diagnosticados en los Servicios de Hematología y otros Servicios de todos los Hospitales nacionales pertenecientes al Grupo Español de Mieloma (GEM) y PETHEMA, que quieran participar, en los que el estudio sea aprobado por su Comité Ético de Ensayos Clínicos (CEIC).

#### **PERIODO DEL ESTUDIO**

El estudio tendrá una duración de tres años. Tras un año y medio, se hará un análisis interino para evaluar el ritmo de entrada de casos.

#### **METODOLOGÍA ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO:**

Los datos de los pacientes registrados serán cruzados con los Registros de Cáncer de base poblacional para estimar la ratio de incidencia estandarizada (SIR) y comparar la incidencia de neoplasia en la población estudiada frente a población general.

#### **TAMAÑO MUESTRAL**

El cálculo de la muestra para un nivel de confianza del 95% y asumiendo un riesgo de asociación familiar de 1% (datos del estudio sueco (Altieri, 2005), el tamaño de muestra mínimo necesario sería de 200 casos y 400 controles

#### **FASES DEL ESTUDIO:**

1. Identificar casos de de Mieloma, Gammapatía Monoclonal de significado incierto (GMSI), Leucemia de células plasmáticas, Amiloidosis Primaria, Plasmocitomas solitarios y Waldeström de nuevo diagnóstico, que tengan familiares de hasta 2º grado con Gammapatías monoclonales ó Síndromes linfoproliferativos (LNH, LLC, otros síndromes linfoproliferativos de cualquier estirpe celular) rellenando una hoja de identificación por familia (*Anexo I*)

2. Pedir consentimiento informado para participación en el estudio (*Anexo II*)
3. Realizar encuesta epidemiológica de factores ambientales del propóitus (*Anexo III*).
4. Extraer muestras para análisis genético del propóitus previo consentimiento informado (*Anexo IV*)
5. Establecer contacto con familiares enfermos identificados ó familiares de familiares (en caso de fallecimiento), para:
  - a) Pedir consentimiento para participar en el estudio y recabar datos clínicos a sus médicos (*Anexo V*).
  - b) Realizar encuesta epidemiológica (*Anexo VI*).
  - c) Extraer muestras para análisis genético previo consentimiento informado (*Anexo IV*).

Los pasos 1 al 4 se repetirán en dos familiares sanos del mismo grado de parentesco con el propóitus que el familiar enfermo detectado, tras pedir el correspondiente Consentimiento Informado (*Anexo VII*), estableciendo así el grupo control.

En la Hoja de identificación de la familia (*Anexo I*), se incluirán también los datos demográficos de los controles.

En todo momento se salvaguardará la confidencialidad de los pacientes, familiares y controles, de forma que a cada paciente y control se le asignará un código. La relación que identifique al portador de cada código quedará en cada Hospital y de forma centralizada y en salvaguarda en poder del Investigador Principal, en el Hospital General de Segovia.



## *Anexo II*

### **PROYECTO DE REGISTRO Y ESTUDIO SOBRE GAMMAPATÍAS FAMILIARES**

#### **HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**

Las Gammapatías Monoclonales son un grupo de enfermedades en las que una estirpe celular linfoide del tipo B, crece sin control, provocando una serie de síntomas. Sin embargo, en muchos casos se trata de patología asintomática que no precisa tratamiento sino tan solo vigilancia médica.

Se han descrito en la literatura médica, muchos casos en los que este tipo de patología afecta a más de un miembro de una familia, lo que llamaremos Gammapatías familiares. Aunque se ha especulado sobre si estos hallazgos significarían que este grupo de enfermedades tiene una base genética, no se ha podido descartar que sean factores ambientales comunes, lo que provoque la aparición de Gammapatías en varios componentes de una familia.

El estudio de ADN permite a los científicos investigar: 1) la evolución humana, 2) qué genes influyen en el desarrollo de determinadas enfermedades o en la protección frente a las mismas en la población, 3) qué enfermedades están influenciadas por el entorno en el que vive el individuo, y 4) qué genes influyen en la eficacia/resistencia a tratamientos específicos.

Por ello El Grupo Español de Mieloma y PETHEMA han puesto en marcha un estudio en el que se pretenden recoger los casos de enfermos que tengan uno ó más familiares de 1 ó 2º grado afectados por una de estas enfermedades, con los siguientes objetivos:

- o Evaluar la incidencia de Gammapatía Monoclonal y otros síndromes Linfoproliferativos en familiares (hasta 2º grado) de sujetos afectados de Gammapatía Monoclonal en España.
- o Elaborar un registro de Gammapatías monoclonales familiares
- o Definir si existen factores ambientales que puedan estar relacionados con esta asociación.
- o Detectar características clínico-biológicas comunes entre los familiares.
- o Establecer un banco de DNA, RNA y Proteínas de estos pacientes, con el objeto de estudiar factores genéticos comunes mediante técnicas conocidas actualmente ó futuras.

La participación en este estudio es totalmente voluntaria.

Si decide participar se le pedirá que rellene un cuestionario de salud que estará codificado para proteger su identidad. En él se le pedirán datos relacionados con su herencia, su historia médica y el ambiente donde habita o trabaja.

La información contenida en el cuestionario una vez completado, será almacenada en soporte informático en el Registro Español de Gammapatías Familiares.

Una vez haya completado el cuestionario, se le tomará un volumen relativamente pequeño de sangre venosa (exactamente 3 tubos de 10 ml, equivalente a 2 cucharadas soperas) mediante una punción en el brazo. La extracción de sangre apenas tiene efectos secundarios; lo más frecuente es la aparición de pequeños hematomas en la zona de punción que desaparecen transcurridos 1 o 2 días.

La toma de sangre y la entrega y verificación de la cumplimentación del cuestionario de salud tendrán lugar en el Centro donde le atienden y la muestra y el cuestionario serán enviados al Registro Español de Gammapatías Familiares.

A partir de la muestra donada, por una parte se aislarán células sanguíneas y se extraerá su ADN, y, por otra parte, se obtendrá plasma. En algunos casos se cultivarán células sanguíneas para generar

una fuente inagotable de ADN de cada individuo sin necesidad de volver a extraer sangre. Los datos fenotípicos (p.ej. enzimas hepáticas, inmunoglobulina, colesterol, etc.) obtenidos del análisis del plasma se incorporarán al fichero de datos del Registro Español de Gammapatías Familiares.

Los productos obtenidos de las muestras se archivarán y quedarán custodiados, por un periodo indefinido, en las instalaciones del Banco de ADN, no pudiendo utilizarse para otros fines distintos a los objetivos del estudio que constan en este consentimiento

El Registro Español de Gammapatías Familiares se compromete a que toda la información y las muestras recibidas sean anonimizadas mediante codificación, asignándoseles un código aleatorio. De este modo la identidad del individuo será anónima para los investigadores. La tabla de codificación será custodiada en el Registro, y a ella tan solo tendrán acceso los responsables del mismo, en caso de que de algunos de los estudios realizados se despenda la necesidad de alguna actuación sanitaria beneficiosa para el individuo ó las autoridades sanitarias competentes.

Así mismo, el Registro Español de Gammapatías Familiares se compromete a no comercializar las muestras ni los datos personales obtenidos. No obstante, si de la información generada a partir de los estudios realizados se desprendieran beneficios comerciales (patentes, etc.), se prevén mecanismos para que estos beneficios revirtieran en la salud de la población, aunque no de forma individual en el donante.

El participante tiene derecho a solicitar al Registro Español de Gammapatías Familiares, a través de su Centro, en cualquier momento y sin necesidad de especificar el motivo, la eliminación total de las muestras donadas, de la información relacionada con las mismas y de la suministrada en el cuestionario, que en ese momento estén almacenadas en el Banco de muestras.

Para todo lo no previsto en este documento, se aplicará la legislación vigente sobre protección de datos de carácter personal (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre) y cualquier otra que resultara aplicable.

**PROYECTO REGISTRO Y ESTUDIO DE GAMMAPATÍAS FAMILIARES**  
**CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE**

Yo (*Nombre y Apellidos*).....

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He leído la hoja de información que se me ha entregado

He hablado con el Dr.

---

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1° Cuando quiera
- 2° Sin tener que dar explicaciones
- 3° Sin que ello repercuta en mis cuidados médicos

Acepto voluntariamente participar en el Proyecto y autorizo el uso de toda la información obtenida. Entiendo que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

---

Firma del paciente

---

Fecha

---

Nombre y firma del médico que informa

---

Fecha

*Anexo III*

PROYECTO REGISTRO Y ESTUDIO GAMMAPATÍAS  
FAMILIARES

ENCUESTA FACTORES AMBIENTALES DEL PROPÓSITO

Código Hospital.....

Código paciente.....

Fecha de realización encuesta:

Fecha Nacimiento:

Edad :

Sexo: H M

Lugar de Nacimiento:

Lugar de Residencia:

Fecha de diagnóstico de GM:

Tipo de GM:

Mieloma Múltiple

Leucemia C. Plasmáticas

GMSI

Waldeström

Plasmocitoma solitario

Amiloidosis

Antecedentes de otra enf. hematológica: .....

Antecedentes de otras enf. asociadas (especialmente inflamatorias crónicas, autoinmunes y neoplasias):  
.....  
.....

Profesión:

Tabaco:

Nº cig/día:

Años consumo:

Infecciones víricas recientes (último año):

Aficiones con contacto con pesticidas, disolventes, pinturas ó

productos químicos (especificar al máximo, incluyendo tiempo de contacto y comienzo del mismo): .....

.....  
.....

*Anexo IV*

PROYECTO REGISTRO Y ESTUDIO GAMMAPATÍAS  
FAMILIARES

**PROCOLO EXTRACCIÓN, MANEJO Y ENVÍO MUESTRAS**

**Extracción de sangre periférica**

Paciente

Familiar 1

Familiar 2

Familiar 3

Familiar 4

Familiar 5

Familiar 6

Familiar 7

Familiar 8

En cada caso extraer 2 tubos en EDTA y un tubo de sangre coagulada para obtener suero

Rotular con nombre, fecha de extracción y número de familia

Acompañar las muestras con el CI y las encuestas

Las muestras serán remitidas de lunes a jueves, excepto la víspera de festivos al Laboratorio de Genética de la Universidad de Salamanca a la atención del Dr Jesús M<sup>a</sup> Hernández Rivas con el código del estudio

El procesamiento de la muestra consistirá en la extracción de células y conservación en Trizol y DNAzol

Procesamiento de las muestras para el estudio de polimorfismos

Introducir los datos en la base de datos diseñada al efecto con un numero de identificación por familia y por caso

## *Anexo V*

### **PROYECTO DE REGISTRO Y ESTUDIO SOBRE GAMMAPATÍAS FAMILIARES**

#### **HOJA DE INFORMACIÓN AL FAMILIAR AFECTO**

Las Gammapatías Monoclonales son un grupo de enfermedades en las que una estirpe celular linfoide del tipo B, crece sin control, provocando una serie de síntomas. Sin embargo, en muchos casos se trata de patología asintomática que no precisa tratamiento sino tan solo vigilancia médica.

Se han descrito en la literatura médica, muchos casos en los que este tipo de patología afecta a más de un miembro de una familia, lo que llamaremos Gammapatías familiares. Aunque se ha especulado sobre si estos hallazgos significarían que este grupo de enfermedades tiene una base genética, no se ha podido descartar que sean factores ambientales comunes, lo que provoque la aparición de Gammapatías en varios componentes de una familia.

El estudio de ADN permite a los científicos investigar: 1) la evolución humana, 2) qué genes influyen en el desarrollo de determinadas enfermedades o en la protección frente a las mismas en la población, 3) qué enfermedades están influenciadas por el entorno en el que vive el individuo, y 4) qué genes influyen en la eficacia/resistencia a tratamientos específicos.

Por ello El Grupo Español de Mieloma y PETHEMA han puesto en marcha un estudio en el que se pretenden recoger los casos de enfermos que tengan uno ó más familiares de 1 ó 2º grado afectados por una de estas enfermedades, con los siguientes objetivos:

- o Evaluar la incidencia de Gammapatía Monoclonal y otros síndromes Linfoproliferativos en familiares (hasta 2º grado) de sujetos afectados de Gammapatía Monoclonal en España.
- o Elaborar un registro de Gammapatías monoclonales familiares
- o Definir si existen factores ambientales que puedan estar relacionados con esta asociación.
- o Detectar características clínico-biológicas comunes entre los familiares.
- o Establecer un banco de DNA, RNA y Proteínas de estos pacientes, con el objeto de estudiar factores genéticos comunes mediante técnicas conocidas actualmente ó futuras.

La participación en este estudio es totalmente voluntaria.

Un familiar suyo, afecto de Gammapatía Monoclonal, nos ha informado que Vd. Padece ó ha padecido una Gammapatía monoclonal ó un síndrome linfoproliferativo. Por ello, le solicitamos permiso para recabar del médico que le ha tratado la mencionada enfermedad, datos clínicos, analíticos y evolutivos sobre esta enfermedad.

Si se confirma que Vd. padece ó ha padecido una de estas enfermedades y decide participar en el estudio, se le pedirá que rellene un cuestionario de salud que estará codificado para proteger su identidad. En él se le pedirán datos relacionados con su herencia, su historia médica y el ambiente donde habita o trabaja.

La información contenida en el cuestionario una vez completado, será almacenada en soporte informático en el Registro Español de Gammapatías Familiares.

Una vez haya completado el cuestionario, se le tomará un volumen relativamente pequeño de sangre venosa (exactamente 3 tubos de 10 ml, equivalente a 2 cucharadas soperas) mediante una punción en el brazo.

La extracción de sangre apenas tiene efectos secundarios; lo más frecuente es la aparición de pequeños hematomas en la zona de punción que desaparecen transcurridos 1 o 2 días.

La toma de sangre y la entrega y verificación de la cumplimentación del cuestionario de salud tendrán lugar en el Centro donde le atienden y la muestra y el cuestionario serán enviados al Registro Español de Gammapatías Familiares.

A partir de la muestra donada, por una parte se aislarán células sanguíneas y se extraerá su ADN, y, por otra parte, se obtendrá plasma. En algunos casos se cultivarán células sanguíneas para generar una fuente inagotable de ADN de cada individuo sin necesidad de volver a extraer sangre. Los datos fenotípicos (p.ej. enzimas hepáticas, inmunoglobulina, colesterol, etc.) obtenidos del análisis del plasma se incorporarán al fichero de datos del Registro Español de Gammapatías Familiares.

Los productos obtenidos de las muestras se archivarán y quedarán custodiados, por un periodo indefinido, en las instalaciones del Banco de ADN, no pudiendo utilizarse para otros fines distintos a los objetivos del estudio que constan en este consentimiento

El Registro Español de Gammapatías Familiares se compromete a que toda la información y las muestras recibidas sean anonimizadas mediante codificación, asignándoseles un código aleatorio. De este modo la identidad del individuo será anónima para los investigadores. La tabla de codificación será custodiada en el Registro, y a ella tan solo tendrán acceso los responsables del mismo, en caso de que de algunos de los estudios realizados se despenda la necesidad de alguna actuación sanitaria beneficiosa para el individuo ó las autoridades sanitarias competentes.

Así mismo, el Registro Español de Gammapatías Familiares se compromete a no comercializar las muestras ni los datos personales obtenidos. No obstante, si de la información generada a partir de los estudios realizados se desprendieran beneficios comerciales (patentes, etc.), se prevén mecanismos para que estos beneficios revirtieran en la salud de la población, aunque no de forma individual en el donante.

El participante tiene derecho a solicitar al Registro Español de Gammapatías Familiares, a través de su Centro, en cualquier momento y sin necesidad de especificar el motivo, la eliminación total de las muestras donadas, de la información relacionada con las mismas y de la suministrada en el cuestionario, que en ese momento estén almacenadas en el Banco de muestras.

Para todo lo no previsto en este documento, se aplicará la legislación vigente sobre protección de datos de carácter personal (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre) y cualquier otra que resultara aplicable.

**PROYECTO REGISTRO Y ESTUDIO DE GAMMAPATÍAS FAMILIARES**

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PETICIÓN DATOS DE MI HISTORIA CLÍNICA**

Yo (*Nombre y Apellidos*).....

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He leído la hoja de información que se me ha entregado

He hablado con el Dr.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1° Cuando quiera
- 2° Sin tener que dar explicaciones
- 3° Sin que ello repercuta en mis cuidados médicos

Acepto voluntariamente participar en el Proyecto y autorizo al Dr.  
....., para que recabe datos sobre mi  
historia pasada ó actual a mi médico habitual  
(Dr.....) del Hospital.....

\_\_\_\_\_  
Firma del paciente

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del médico que informa

\_\_\_\_\_  
Fecha

**PROYECTO REGISTRO Y ESTUDIO DE GAMMAPATÍAS FAMILIARES**

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PETICIÓN DATOS DE LA HISTORIA CLÍNICA DE MI FAMILIAR** (utilizar en caso de fallecimiento del paciente)

Yo (Nombre y Apellidos del familiar del fallecido).....,  
familiar (especificar grado de parentesco).....de  
(Nombre y apellidos del fallecido).....

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He leído la hoja de información que se me ha entregado

He hablado con el Dr.

Comprendo que la participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarla autorización:

- 1° Cuando quiera
- 2° Sin tener que dar explicaciones

Autorizo voluntariamente que los datos de la Historia Clínica de mi familiar D. ....sean utilizados en el Proyecto y autorizo al Dr. ...., para que recabe datos sobre la historia pasada de mi familiar a su médico habitual (Dr.....) del Hospital.....

\_\_\_\_\_  
Firma del familiar del paciente fallecido

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del médico que informa

\_\_\_\_\_  
Fecha

**PROYECTO REGISTRO Y ESTUDIO DE GAMMAPATÍAS FAMILIARES**

**CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO**

Yo (*Nombre y Apellidos*).....

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He leído la hoja de información que se me ha entregado

He hablado con el Dr.

---

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1° Cuando quiera
- 2° Sin tener que dar explicaciones
- 3° Sin que ello repercuta en mis cuidados médicos

Acepto voluntariamente participar en el Proyecto y autorizo el uso de toda la información obtenida de mi encuesta y muestras. Entiendo que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

---

Firma del paciente

---

Fecha

---

Nombre y firma del médico que informa

---

Fecha

(Anexo VI)

## PROYECTO REGISTRO Y ESTUDIO GAMMAPATÍAS FAMILIARES

ENCUESTA FACTORES AMBIENTALES DE FAMILIARES

Código Hospital.....

Código paciente.....

Fecha de realización encuesta:

Fecha Nacimiento:

Edad :

Sexo: H M

Lugar de Nacimiento:

Lugar de Residencia:

Fecha de diagnostico de GM Ó Síndrome Linfoproliferativo:

Tipo de GM/SLP:

Mieloma Múltiple

Waldeström

GMSI

Amiloidosis

Plasmocitoma solitario

LLC-B

Leuc. C.Plasmáticas

LNH-B

Otros SLP(especificar).....

Antecedentes de otra enf. hematológica:.....

Antecedentes de otras enf. asociadas (especialmente inflamatorias crónicas y autoinmunes): .....

Profesión:

Tabaco:

Nº cig/dia:

Años consumo:

Infecciones viricas recientes (último año):

Aficiones con contacto con pesticidas, disolventes, pinturas ó

productos químicos (especificar al máximo, incluyendo tiempo de contacto y comienzo del mismo): .....

.....

.....

.....

Vivo:

SI

NO

***Fecha de fallecimiento:***

Comentarios: .....  
.....  
.....  
.....

*Anexo VII*

**PROYECTO DE REGISTRO Y ESTUDIO SOBRE GAMMAPATÍAS FAMILIARES**

**HOJA DE INFORMACIÓN AL FAMILIAR CONTROL SANO**

Las Gammapatías Monoclonales son un grupo de enfermedades en las que una estirpe celular linfoide del tipo B, crece sin control, provocando una serie de síntomas. Sin embargo, en muchos casos se trata de patología asintomática que no precisa tratamiento sino tan solo vigilancia médica.

Se han descrito en la literatura médica, muchos casos en los que este tipo de patología afecta a más de un miembro de una familia, lo que llamaremos Gammapatías familiares. Aunque se ha especulado sobre si estos hallazgos significarían que este grupo de enfermedades tiene una base genética, no se ha podido descartar que sean factores ambientales comunes, lo que provoque la aparición de Gammapatías en varios componentes de una familia.

El estudio de ADN permite a los científicos investigar: 1) la evolución humana, 2) qué genes influyen en el desarrollo de determinadas enfermedades o en la protección frente a las mismas en la población, 3) qué enfermedades están influenciadas por el entorno en el que vive el individuo, y 4) qué genes influyen en la eficacia/resistencia a tratamientos específicos.

Por ello El Grupo Español de Mieloma y PETHEMA han puesto en marcha un estudio en el que se pretenden recoger los casos de enfermos que tengan uno ó más familiares de 1 ó 2º grado afectados por una de estas enfermedades, con los siguientes objetivos:

- o Evaluar la incidencia de Gammapatía Monoclonal y otros síndromes Linfoproliferativos en familiares (hasta 2º grado) de sujetos afectados de Gammapatía Monoclonal en España.
- o Elaborar un registro de Gammapatías monoclonales familiares
- o Definir si existen factores ambientales que puedan estar relacionados con esta asociación.
- o Detectar características clínico-biológicas comunes entre los familiares.
- o Establecer un banco de DNA y RNA de estos pacientes, con el objeto de estudiar factores genéticos comunes mediante técnicas conocidas actualmente ó futuras.

La participación en este estudio es totalmente voluntaria.

Un familiar suyo, afecto de Gammapatía Monoclonal, nos ha informado que tiene otro familiar que padece ó ha padecido una Gammapatía monoclonal ó un síndrome linfoproliferativo, y ambos han aceptado participar en el presente estudio. Como quiera que éste es un estudio caso-control, en el que se compara personas enfermas, con otras en las mismas circunstancias que no presenten la enfermedad, le solicitamos que entre en el estudio como control sano.

Si acepta participar en el estudio, se le pedirá que rellene un cuestionario de salud que estará codificado para proteger su identidad. En él se le pedirán datos relacionados con su herencia, su historia médica y el ambiente donde habita o trabaja.

La información contenida en el cuestionario una vez completado, será almacenada en soporte informático en el Registro Español de Gammapatías Familiares.

Una vez haya completado el cuestionario, se le tomará un volumen relativamente pequeño de sangre venosa (exactamente 3 tubos de 10 ml, equivalente a 2 cucharadas soperas) mediante una punción en el brazo. La extracción de sangre apenas tiene efectos secundarios; lo más frecuente es la aparición de pequeños hematomas en la zona de punción que desaparecen transcurridos 1 o 2 días.

La toma de sangre y la entrega y verificación de la cumplimentación del cuestionario de salud tendrán lugar en el Centro donde atienden a su familiar y la muestra y el cuestionario serán enviados al Registro Español de Gammapatías Familiares.

A partir de la muestra donada, por una parte se aislarán células sanguíneas y se extraerá su ADN, y, por otra parte, se obtendrá plasma. En algunos casos se cultivarán células sanguíneas para generar una fuente inagotable de ADN de cada individuo sin necesidad de volver a extraer sangre. Los datos fenotípicos (p.ej. enzimas hepáticas, inmunoglobulina, colesterol, etc.) obtenidos del análisis del plasma se incorporarán al fichero de datos del Registro Español de Gammapatías Familiares.

Los productos obtenidos de las muestras se archivarán y quedarán custodiados, por un periodo indefinido, en las instalaciones del Banco de ADN, no pudiendo utilizarse para otros fines distintos a los objetivos del estudio que constan en este consentimiento

El Registro Español de Gammapatías Familiares se compromete a que toda la información y las muestras recibidas sean anonimizadas mediante codificación, asignándoseles un código aleatorio. De este modo la identidad del individuo será anónima para los investigadores. La tabla de codificación será custodiada en el Registro, y a ella tan solo tendrán acceso los responsables del mismo, en caso de que de algunos de los estudios realizados se despenda la necesidad de alguna actuación sanitaria beneficiosa para el individuo ó las autoridades sanitarias competentes.

Así mismo, el Registro Español de Gammapatías Familiares se compromete a no comercializar las muestras ni los datos personales obtenidos. No obstante, si de la información generada a partir de los estudios realizados se desprendieran beneficios comerciales (patentes, etc.), se prevén mecanismos para que estos beneficios revirtieran en la salud de la población, aunque no de forma individual en el donante.

El participante tiene derecho a solicitar al Registro Español de Gammapatías Familiares, a través de su Centro, en cualquier momento y sin necesidad de especificar el motivo, la eliminación total de las muestras donadas, de la información relacionada con las mismas y de la suministrada en el cuestionario, que en ese momento estén almacenadas en el Banco de muestras.

Para todo lo no previsto en este documento, se aplicará la legislación vigente sobre protección de datos de carácter personal (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre) y cualquier otra que resultara aplicable.

**CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO PARA CONTROL  
SANO**

Yo (*Nombre y Apellidos*).....

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He leído la hoja de información que se me ha entregado

He hablado con el Dr.

---

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1° Cuando quiera
- 2° Sin tener que dar explicaciones
- 3° Sin que ello repercuta en mis cuidados médicos

Acepto voluntariamente participar en el Proyecto y autorizo el uso de toda la información obtenida de mi encuesta y muestras. Entiendo que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

---

Firma del control sano

---

Fecha

---

Nombre y firma del médico que informa

---

Fecha