

# Detección de gammopatía monoclonal de significado indeterminado a cadenas livianas.

## Detection of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance.



CASO CLÍNICO

Gasparini SM<sup>1</sup>, García MD<sup>1</sup>, Facio ML<sup>1</sup>, Bresciani PD<sup>1</sup>, Burgos R<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Bioquímica Clínica. Facultad de Farmacia y Bioquímica. UBA.  
Hospital de Clínicas "José de San Martín". Facultad de Medicina. UBA.  
Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica -INFIBIOC-UBA.  
Buenos Aires. Argentina.

<sup>2</sup>Instituto Alexander Fleming. 1<sup>er</sup>. Instituto Privado de Oncología.

silvigasparini@gmail.com

Fecha de recepción: 29/04/2016  
Fecha de aprobación: 23/09/2016

HEMATOLOGÍA  
Volumen 20 n° 3: 340 - 343  
Septiembre - Diciembre 2016

**Palabras clave:** Gammopatía monoclonal de significado indeterminado a cadenas livianas  
Proteinuria de Bence Jones  
Uroproteinograma  
Inmunofijación

**Keywords:** Light chain monoclonal gammopathy of undetermined significance  
Bence Jones proteinuria  
Urinary electrophoresis  
Immunofixation

### Resumen

Se describe un caso de gammopatía monoclonal de significado indeterminado a cadenas livianas en un paciente de 55 años con hipertensión arterial ligera y creatinina elevada.

Los únicos hallazgos particulares fueron el aumento de la relación kappa/lambda en suero y la excreción de cadenas livianas monoclonales libres de tipo kappa, detectada por inmunofijación y SDS-PAGE en orina. El paciente está estable, bajo seguimiento y sin tratamiento específico.

### Abstract

A case of light chain monoclonal gammopathy of undetermined significance in a 55 years old patient with mild hypertension and elevated creatinine is described.

The only particular findings were increased kappa/lambda ratio in serum ratio and excretion of monoclonal kappa free light chains detected by immunofixation and SDS-PAGE in urine. The patient is stable, and tracked without specific treatment.

## Introducción

La proteinuria de Bence Jones (PBJ) puede presentarse en enfermedades linfoproliferativas, como mieloma múltiple (MM), macroglobulinemia de Waldenström (MW), amiloidosis primaria (AP) y ocasionalmente en linfomas. Sin embargo, también puede observarse en pacientes sin diagnóstico de malignidad, caracterizados por infiltración plasmocitaria en médula ósea menor al 10% y ausencia de signos clínicos cardinales, como hipercalcemia, lesiones osteolíticas, anemia y/o nefropatía (CRAB). Estos casos se encuadran dentro de la denominación de gammapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS). Actualmente, la MGUS se considera un estado pre maligno<sup>(1)</sup>, con un riesgo de progresión de 1/100 personas por año.

Cerca del 20% de los MM expresan únicamente PBJ. Esta entidad se conoce como mieloma micro-molecular. Está precedida por un estado supuestamente pre maligno y asintomático, llamado generalmente MGUS a cadenas livianas (LC-MGUS), PBJ idiopática (BJI) o PBJ aislada<sup>(1-3)</sup>.

Se caracteriza por presentar cadenas livianas monoclonales en orina, ausencia de inmunoglobulina monoclonal entera en suero y generalmente un índice de cadenas livianas libres kappa/lambda alterado<sup>(1,4,5)</sup>.

Es poco frecuente y está asociada con un riesgo de progresión a malignidad entre 3 y 4 de cada 1000 personas por año<sup>(1)</sup>, siendo menor que la descrita para las MGUS.

El objetivo del presente artículo es describir el caso de un paciente con un hallazgo fortuito de excreción urinaria de PBJ inferior a 150 mg/24hs, sin patología relacionada y estable al momento del diagnóstico.

## Caso clínico

Paciente de 55 años de edad, derivado en mayo de 2013 por presentar valores de creatinina sérica de 1,5 mg/dl y tensión arterial 140/90 mmHg, considerado como hipertensión arterial de nivel 1 según el Consenso de Hipertensión Arterial de la Sociedad Argentina de Cardiología. Posteriormente se instauró tratamiento antihipertensivo.

Debido a la creatininemia elevada se realizó el índice de depuración de creatinina y un estudio proteico en orina de 24hs.

El estudio proteico urinario incluyó proteinuria, albuminuria y uroproteinograma combinado. Éste

último consta de dos técnicas, el uroproteinograma en acetato de celulosa y la electroforesis en gel de poliacrilamida en condiciones desnaturizantes (SDS-PAGE) con coloración argéntica<sup>(6,7)</sup>.

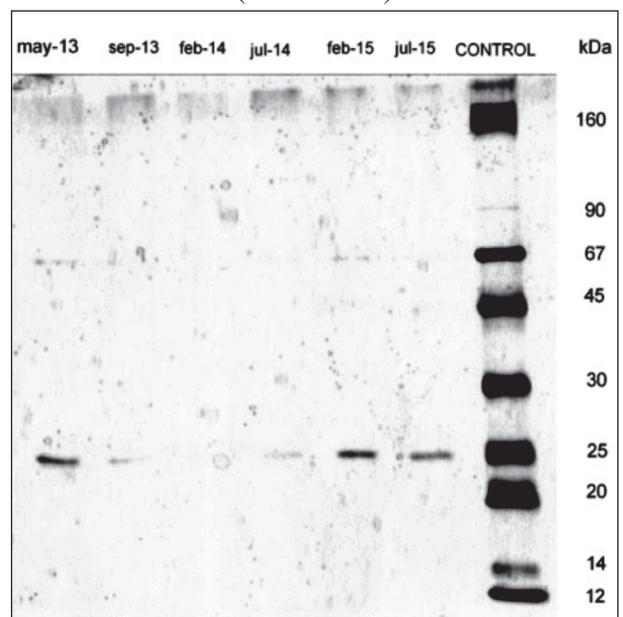
El índice de depuración de creatinina fue normal. La proteinuria basal fue menor a 150 mg/24hs. En el uroproteinograma no se observó ninguna anomalía, considerándosela como proteinuria de tipo fisiológica (**Figura 1b**).

**Figura 1.** Electroforesis con coloración argéntica



En la parte superior de la imagen (**a**) se observa el suero del paciente, como control del ensayo. En la parte inferior de la imagen (**b**) se observa la proteinuria fisiológica del paciente.

**Figura 2.** Estudio urinario por tamiz molecular (SDS-PAGE)

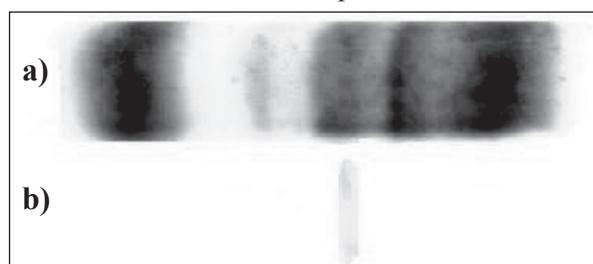


SDS-PAGE 12.5% de orina del paciente desde su ingreso (may-13) y durante su seguimiento. Puede observarse la presencia de una banda de peso molecular 25 KD, correspondiente a monómero de cadenas livianas. A la derecha se encuentra un patrón de peso molecular conocido (CTL).

En el SDS-PAGE, que separa las proteínas por peso molecular, se detectó una banda coincidente con el tamaño de las cadenas livianas monoméricas (25 KD), sin evidencia de proteínas de origen tubular ni glomerular (**Figura 2**).

Frente a esta observación, y debido al valor elevado de creatinina sérica, se realizó una inmunoelectroforesis (IEF) e inmunofijación (IF) en orina<sup>(8)</sup> con antiseros monoespecíficos, identificándose una cadena liviana monoclonal de tipo kappa (**Figura 3b**). La PBJ pudo detectarse sembrando el doble de volumen de la orina que la requerida habitualmente para este estudio.

**Figura 3.** Inmunofijación en orina con resultado positivo



*Inmunofijación con coloración argéntica. Suero control (a) y orina sembrada 7 veces y fijada con anti-kappa (b). Se observa la banda de precipitación monoclonal frente a anti-kappa.*

Simultáneamente se realizó un estudio proteico sérico que abarcó proteínas totales, albúmina, proteínograma electroforético, IF con antiseros monoespecíficos IgM, IgA, IgG, IgD, IgE y cadenas livianas kappa y lambda, así como también la cuantificación de inmunoglobulinas, de cadenas livianas libres y de beta2-microglobulina. Sus resultados se presentan en la **Tabla 1**.

Ante este resultado el paciente fue derivado a un hematólogo, quien completa los estudios correspondientes para realizar el diagnóstico de MM: punción de médula ósea, cariotipo, citometría de flujo y tomografía computada para descartar lesiones óseas. El cariotipo fue normal (46XY). La punción de médula ósea fue normocelular con menos del 10% de plasmocitos. La inmunotipificación por citometría de flujo evidenció un 0.02% de plasmocitos con fenotipo CD45-/+, CD138+, CD38+, CD19-, CD56+, CD20-, CD117-/+, kappa+, de tipo clonal, fenotípicamente normales, compatible MGUS o neoplasia de células plasmáticas tratada. No se observaron lesiones óseas.

En función de estos resultados, el diagnóstico inicial fue LC-MGUS<sup>(1)</sup>.

Hasta marzo de 2016 los valores de creatinina descendieron de 1,56 a 1,22 mg/dl. Los resultados de la relación kappa/lambda en suero fueron siempre elevadas a expensas de cadena kappa, fluctuando entre los siguientes rangos: kappa: 32,9-99,68 mg/L; lambda: 12,1-19,68 mg/L; cociente kappa/lambda: 2,6-4,9. La proteinuria siempre fue negativa, con persistencia de cadenas de tipo kappa en el SDS-PAGE (**Figura 2**), fluctuando a niveles cercanos al umbral de detección<sup>(7)</sup>.

El resto de los parámetros se mantuvieron normales.

**Tabla 1.** Resultados del estudio proteico sérico basal

Analito	Valores de referencia	Resultados basales
Proteinemia	6,0-8,0 g/dL	6,4 g/dL
Albuminemia	3,5-4,5 g/dL	4,1 g/dL
Proteínograma electroforético		
Albúmina	3,5-4,5g/dL	4,03 g/dL
α1 globulinas	0,1-0,3g/dL	0,3 g/dL
α2 globulinas	0,5-0,75g/dL	0,7 g/dL
β globulinas	0,5-0,8g/dL	0,61 g/dL
γ globulinas	0,65-1,35g/dL	0,76 g/dL
Cuantificación de inmunoglobulinas		
IgG	700-1600 mg/dL	808 mg/dL
IgA	70-300 mg/dL	100 mg/dL
IgM	50-280 mg/dL	67 mg/dL
Cuantificación de cadenas livianas libres		
k libre	3,3-19,4 mg/L	85,4 mg/L
λ libre	5,7-26,3 mg/L	15,2 mg/L
Relación k/λ	0.26-1.65	5,63
β2 microglobulina	0,8-3,0 mg/L	2,3 mg/L
Inmunofijación	Sin bandas monoclonales	Sin bandas monoclonales

### Conclusiones

Se presenta el primer caso de LC-MGUS detectado en nuestro Laboratorio, ya que habitualmente todos los pacientes recibidos para el estudio uroproteico ingresan con CRAB severo. En nuestra experiencia, la cuantificación de cadenas livianas significó un dato adicional, que no substituyó al uroproteinograma combinado. Este método, utilizado como prueba rutinaria de chequeo, permitió el hallazgo precoz de esta entidad clínica debido a su alta sensibilidad para detectar la excreción urinaria de proteínas de bajo peso molecular. La confirmación de PBJ por inmunofijación requirió la siembra del doble de volumen de orina que la utilizada habitualmente para aumentar aún más la sensibilidad de detección.

### Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés

### Bibliografía

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:e538-48.
2. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 2006;354(13):1362-9.
3. Hopkins FG. A study of Bence-Jones protein and of the metabolism in three cases of Bence-Jones proteinuria. *J Physiol.* 1911;42(3):189-250.
4. Korde N, Kristinsson SY, Landgren O. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering multiple myeloma (SMM): novel biological insights and development of early treatment strategies. *Blood.* 2011;117(21):5573-81.
5. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP et al. Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. *ClinChem.* 2001;47(4):673-80.
6. García M. Electroforesis de proteínas urinarias sin concentración previa de las muestras. *Revista de la Asociación Bioquímica Argentina.* 1994;58 (3):171-184.
7. Facio ML, Madalena LB, Bresciani PD et al. Evaluación del perfil tubular renal mediante electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecil sulfato de sodio. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* 2006;40 (3):383-90.
8. García MD, Madalena LB, Bragantini GC et al. Electroinmunofijación de orinas sin concentrar por coloración con metales pesados. *Acta Bioquím. Clin. Latinoam.* 1996;30 (3); 215-220.