

# El laboratorio en el diagnóstico y seguimiento de las Gammopatías Monoclonales

## The role of the Clinical Laboratory in the diagnosis and follow-up of Monoclonal Gammopathies

Marco Pizzolato

*Departamento de Bioquímica Clínica. INFIBIOC.  
Facultad de Farmacia y Bioquímica. UBA. Centro de Hematología Pavlovsky*

*mapizzolato@hotmail.com.ar*

*Fecha de recepción: 27/08/2014  
Fecha de aprobación: 15/09/2014*



CONFERENCIA

HEMATOLOGÍA  
Número Extraordinario: 9-11  
Octubre 2014

**Palabras clave:** Proteínograma Electroforético  
Electroforesis capilar  
Inmunolectroforesis  
Inmunofijación

**Keywords:** electrophoretic proteinogram,  
capillary electrophoresis,  
immunolectrophoresis,  
immunofixation

El laboratorio cumple un papel fundamental no sólo en el diagnóstico de las Gammopatías Monoclonales, sino también en el control de evolución de las mismas.

El término Gammapatia Monoclonal (G.M.) descrito inicialmente por Waldenstrom, implica la aparición en sangre u otros líquidos biológicos de una Inmunoglobulina (Ig) constituida por una sola clase de cadena pesada (Gamma; Alfa; Mu; Delta o Epsilon) y un sólo tipo de cadena liviana (Kappa o Lambda). Son sintetizadas y secretadas por las células plasmáticas (CP) de la médula ósea (MO).

En un principio se consideró a estas Inmunoglobulinas Monoclonales (Igm) como estructuralmente anómalas y se les dio el término de "Paraproteínas". Esto fue así durante mucho tiempo hasta que en la década del 60, mediante los estudios de dilucidación de la estructura de los anticuerpos, se demostró fehacientemente

que estas Igm no diferían estructuralmente de las Ig normales (policlonales).

Históricamente representaron el primer "marcador específico" de tumores.

Desde un punto de vista clínico existen dos entidades clínicas perfectamente caracterizadas, que cursan habitualmente con una G.M, una de ellas es el Mieloma Múltiple (M.M.) y la otra, la G.M. de significado incierto (MGUS).

El M.M. es una expansión clonal de células plasmáticas que infiltra la médula ósea u otros tejidos. El diagnóstico se realiza mediante tres elementos fundamentales: a) un porcentaje igual o mayor al 10 % de células plasmáticas en M.O.; b) la presencia de imágenes líticas en huesos planos y largos y/o aplastamiento vertebral y c) la presencia en el 98 % de los casos de una Igm en sangre, o al menos en orina .

Los pacientes con M.M. presentan además hipercalcemia, compromiso renal, anemia y lesiones óseas (CRAB).

Las MGUS, por el contrario, si bien cursan con una Igm en suero, la concentración de la misma es menor, al igual que el grado de infiltración de la M.O. por parte de las C.P. y se observa en individuos de edad avanzada pero clínicamente asintomáticos.

El Laboratorio cuenta con distinta metodología para la detección y tipificación de las Igm.

El método más simple y al alcance de cualquier laboratorio general es el Proteinograma electroforetico. Se puede realizar con técnicas manuales o automatizadas. En la actualidad se utilizan con igual grado de sensibilidad y precisión sobre soportes de agarosa o acetato de celulosa. Otra alternativa es la Electroforesis Capilar.

Independientemente del método utilizado es fundamental que se realice la cuantificación densitográfica de la Igm, ya que es el parámetro que nos permitirá evaluar la respuesta terapéutica a los distintos tratamientos y para determinar períodos de remisión y recaída.

Para la tipificación inmunológica de la Igm puede apelarse al método clásico de la Inmunoelectroforesis con antisueros específicos, si bien la metodología de mayor sensibilidad para evaluar monoclonalidad es la Inmunofijación. También en este caso puede ser realizada mediante técnicas manuales o automatizadas.

Suele complementarse con el dosaje de las Inmunoglobulinas IgG; IgA e IgM, eventualmente IgD e IgE. Mediante estos valores se puede tener una idea del grado de inmunosupresión del paciente.

El estudio del cuadro proteico urinario es de fundamental importancia ya que, si bien cuando existe una Igm en suero resulta suficiente para el monitoreo, el cuadro de selectividad de la proteinuria nos da una idea del grado de compromiso glomerular y permite prever la presencia de cadenas livianas monoclonales libres (Proteinuria de Bence Jones), que deberá ser confirmada por métodos inmunológicos con antisueros específicos anti cadenas livianas. Cuando la Igm está constituida solamente por cadenas livianas monoclonales resulta imprescindible el estudio proteico urinario, ya que por su bajo peso molecular sólo podrán ser detectadas en orina y el cuadro sérico puede ser totalmente normal (inexpresivo); presentar distintos grados de hipergammaglobulinemia (lo más frecuente) e incluso en un bajo número de casos puede

cursar con hipergammaglobulinemia policlonal.

La investigación de la proteinuria de Bence Jones exige ser realizada mediante Inmunoelectroforesis o Inmunofijación con antisueros anti cadenas livianas (Kappa y Lambda). El histórico método de la termosolubilidad debe ser descartado absolutamente, debido a su muy baja sensibilidad.

La determinación cuantitativa de los niveles séricos de la Beta-2-Microglobulina es importante para la estadiación del paciente con M.M. y como factor independiente de pronóstico.

Los distintos tipos de respuesta terapéutica se establecen a través de la variación en la concentración sérica de la Igm. Así puede ser: falta de respuesta; progresión; no responde-no progresa; remisión parcial; muy buena remisión parcial o remisión completa.

En 2001 Bradwell y col. describen una metodología para la cuantificación de cadenas livianas libres en suero, mediante un método muy sensible (Freelite), que resulta fundamental para el control de pacientes con M.M. no secretorio u oligosecretorio, ya que en esos casos no existe un marcador visible en suero ni en orina. Resulta imprescindible también en el diagnóstico y seguimiento de la Amiloidosis de tipo AL y hay autores que la proponen en reemplazo del estudio urinario en pacientes con M.M. de tipo Micromolecular. En lo que se refiere a tipo de respuesta el International Mieloma Working Group definió un nuevo tipo de remisión completa, denominada "estricta", la que exige un cociente Kappa/Lambda normal ( 0.26 – 1.65) . Distintos trabajos la presentan también como un factor de riesgo para la evolución de MGUS a M.M.

Recientemente el mismo grupo describe un nuevo ensayo para la cuantificación tanto de las cadenas pesadas como de las livianas del mismo isotipo (ej.: IgGKappa-IgGLambda; IgAKappa-IgALambda) denominado "Hevylite". Los autores proponen que mediante la determinación del cociente IgHKappa/IgHLambda se obtiene una medida de la inmunosupresión, relacionando la Ig monoclonal con la policlonal de igual isotipo. Además de ello han demostrado que permitiría determinar enfermedad mínima residual así como acortar los tiempos de respuesta (remisión y recaída) y como factor de riesgo independiente, junto con la Beta-2-Microglobulina, para estimar sobrevida.

#### **Declaración de conflictos de interés:**

El autor declara no poseer conflictos de interés.

**Bibliografía**

Katzmann JR, Kyle RA, Benson J, et al. Screening Panels for Detection of Monoclonal Gammopathies. Clin Chem. 2009; 55:1517-1522.

Dispenzieri A, Kyle RA, Merlini GP, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. Leukemia 2009; 23:2015-2024.

Bradwell AR, Harding SJ, Fourrier NJ, et al. Assessment of monoclonal gammopathies by nephelometric measurement of individual immunoglobulin kappa/lambda ratios. Clin. Chem. 2009;55:1646-1655.

Ludwig H, Milosavijevic D, Zojer N, et al. Immunoglobulin heavy/light chain ratios improve paraprotein detection and monitoring, identify residual disease and correlate with survival in multiple myeloma patients. Leukemia 2013;27:213-219.

Van de Donk NW, Palumbo A, Johsen E, et al. The clinical relevance and management of monoclonal gammopathies of undetermined significance and related disorders: recommendations from the European Myeloma Network. Haematologica. 2014;99: 984-996.