

Utilidad de las cadenas ligeras libres Kappa y Lambda en el laboratorio Clínico

Sefulness of FLC Kappa and Lambda in the Clinical Laboratory

Lic. Miriam Abreu Correa¹, Lic. Yeniley Pujol Abreu², Lic. Bárbara Marlene Chávez Medina³, Dra. Juana María Abreu Correa⁴, Lic. Katuska Garbosa Savón⁵, Dr. Jose Antonio Chipi Cabrera⁶

¹ Lic. en laboratorio Clínico y Banco de Sangre. MsC. En Enfermedades Infecciosas. Profesora Auxiliar

² Lic. En Tecnología de la Salud. Perfil Terapia Física y Rehabilitación. Profesora Asistente

³ Lic. en Atención Estomatológica. MsC. Medicina Bioenergética y Natural. Profesora Asistente

⁴ Especialista de Segundo Grado en Estomatología General Integral. MsC. Endodoncia. DrC. Pedagógicas

⁵ Lic. en laboratorio Clínico y Banco de Sangre. Profesora Asistente

⁶ Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista en Nefrología. Profesor Auxiliar

RESUMEN

Con este trabajo de revisión pretendemos mostrar la utilidad de la evaluación del ensayo de cadenas ligeras libres en suero Kappa, Lambda y Proteína de Bence Jones en el diagnóstico del laboratorio y de esta forma colaborar en el conocimiento actualizado de este tema para los profesionales, a partir de la estandarización de estas determinaciones en nuestro municipio. Su utilidad en el diagnóstico y seguimiento de mielomas, gammapatías de significado incierto (MGUS), amiloidosis, plasmocitomas solitarios etc. está ampliamente demostrada en la bibliografía, las guías clínicas internacionales las incluyen para el específico diagnóstico de las discrasias de células plasmáticas.

Palabras clave: cadenas ligeras libres Lambda, cadenas ligeras libres Kappa, proteína de Bence Jones

SUMMARY

With this revision work we try to show the utility of the evaluation of the rehearsal of free slight chains in serum Kappa, Lambda and Protein of Bence Jones in the laboratory test and in this way collaborate in the updated knowledge of this topic for the professionals, starting from the standardization of these determinations in our municipality. Its utility in the diagnosis and myelomas monitoring, gammopathy of uncertain meaning (MGUS), amyloidosis, solitary plasmocytomas etc. It is broadly demonstrated in the bibliography, the international clinical guides include them for the specific diagnosis of the dyscrasias of plasmatic cells.

Keywords: free slight chains Lambda, chains slight free Kappa, protein of Bence Jones.

INTRODUCCIÓN

Existe en el mundo la necesidad de realizar diagnóstico de laboratorio que sean confiables y fidedignos de manera que rápidamente el profesional médico pueda saber la enfermedad que tiene su paciente, es por ello que en la actualidad se presentan las diferentes técnicas que contribuyan a cumplir con este propósito y colaborar en la imprescindible estandarización internacional de este proceder. Su utilidad en el diagnóstico y seguimiento de mielomas, gammopatías de significado incierto (MGUS), amiloidosis, plasmocitomas solitarios, etc., está ampliamente demostrada en la bibliografía, las guías clínicas internacionales las que incluyen para el específico diagnóstico de las discrasias de células plasmáticas los autores evaluaron con nuevo reactivo N-Látex CLL para nefelometría, basado en anticuerpos monoclonales, que lleva adjunto un reactivo suplementario específico, que fue desarrollado con inmunoglobulinas de ratón. Y como resultado obtuvieron la exactitud y precisión del método.¹

Antes de la década del '80 en el mundo se realizaban determinaciones de las cadenas ligeras libres Kappa, Lambda y proteínas de Bence Jones.

En Cuba la determinación de Bence Jones se realizaban por otros métodos, es a partir de la década del '80 que se realizan las determinaciones de las

proteínas antes mencionadas en diferentes instituciones de salud gracias al desarrollo científico de los laboratorios.

En el municipio no se contaba con el equipamiento necesario lo que motivó que durante muchos años no se realizaran estas determinaciones y ahora se hace necesario el conocimiento y actualización de los profesionales de la salud. Lo que permitirá corroborar el diagnóstico clínico de las diferentes enfermedades.

Tratándose de una enfermedad como mieloma múltiple, sus síntomas, complicaciones e índice de mortalidad, es prioridad la detección rápida y oportuna. Considerando la importancia de realizar un diagnóstico integral, se realizó una investigación con el propósito de la evaluación de las pruebas comúnmente solicitadas, como electroforesis de proteínas séricas, cadenas ligeras en suero, proteína de Bence Jones e inmunofijación de proteínas séricas; así, de acuerdo con los resultados obtenidos, verificar la sensibilidad y especificidad de las mismas con la finalidad de detectar la pertinencia, necesidad y utilidad de cada una de ellas en el diagnóstico integral de mieloma múltiple. En una investigación revisada se observó como los autores Comparando los resultados de los índices de confiabilidad descritos, se determinó que si existe una prueba que sea de mayor utilidad en el diagnóstico del mieloma múltiple, esta prueba podría ser la determinación de cadenas ligeras.²

La discrasia de células plasmáticas o gammapatías monoclonales constituyen un grupo de enfermedades caracterizada por la proliferación de células plasmáticas las cuales sintetizan proteínas monoclonales constituida por una clase de inmunoglobulinas pesadas (gamma, IgG, alfa, e IgA, mu en IgM, de la IgD e IgE) y un tipo de cadena ligera (Kappa y Lambda).³

Las proteínas de Bence Jones son cadenas ligeras libres monoclonales de inmunoglobulinas o sus fragmentos que son secretadas por células B derivadas de un único clon que prolifera. Pueden estar presentes en la orina como monómeros, dímeros, formas incompletas o fragmentos de baja masa molar, o formas poliméricas (tetrámeros y formas aberrantes) que frecuentemente coexisten con la excreción simultánea de concentraciones significativas de cadenas ligeras libres policlonales. La *N*-glicosilación covalente de las

proteínas de Bence Jones origina formas anormales de masa molar alrededor de 55.000 g/mol con un contenido de ácido siálico del 10 - 15 %.⁴

La excreción urinaria de cantidades significativas de proteínas de Bence Jones constituye un marcador biológico de malignidad con significado clínico importante en el diagnóstico y seguimiento de las gammopatías monoclonales, especialmente del mieloma múltiple. La presencia y la cantidad excretada de las proteínas de Bence Jones es un marcador pronóstico en el mieloma múltiple, detectándose en más del 80 % de los pacientes. En el 20 % de los casos, constituye el único componente monoclonal (mieloma de cadenas ligeras, mieloma micromolecular). La concentración en orina de las proteínas de Bence Jones varía ampliamente en los pacientes dependiendo esencialmente de la masa tumoral, la función renal, y las características moleculares de la proteína.⁴

Las proteínas de Bence Jones pueden manifestarse además en la macroglobulinemia de Waldenström, en linfomas, leucemia linfocítica crónica, amiloidosis asociada a cadenas ligeras y enfermedad por depósito de cadenas ligeras. Es posible detectar bajas concentraciones de la proteína en orina en la gammopatía monoclonal de significado incierto y en la expansión clonal de células B secundaria a neoplasias no linfocíticas, enfermedades autoinmunes o infecciones. Rara vez se halla en personas sanas, ocurriendo de forma semejante a la gammopatía monoclonal de significado incierto. Se pueden encontrar proteínas de Bence Jones en orina en concentraciones inferiores a 0,1 g/L en aproximadamente el 25 % de los casos de gammopatía monoclonal de significado incierto, y además en la amiloidosis asociada a cadenas ligeras y en la enfermedad por depósito de cadenas ligeras. Aproximadamente, un tercio de los pacientes con amiloidosis primaria asociada a cadenas ligeras, presentan concentraciones inferiores a 0,2 g / 24 h, y la detección precoz es esencial para la efectividad del tratamiento.⁴

Las proteínas de Bence Jones puras en concentraciones relativamente bajas (inferiores a 0,2 g/L), se asocian también a neoplasias proliferativas de células B, especialmente leucemia linfocítica crónica, y linfoma no-Hodgkin.

La excreción de concentraciones superiores a 0,2 g/L indica habitualmente una proliferación maligna de células B. En pacientes con mieloma múltiple asintomático, concentraciones en orina superiores a 0,05 g / 24 h se relacionan

significativamente con el riesgo de progresión de la enfermedad. En la gammapatía monoclonal de significado incierto, la presencia en concentración superior a 0,1 g/L, constituye un factor pronóstico de evolución maligna. La tasa de progresión de la gammapatía de significado incierto hacia mieloma y otras gammapatías malignas se ha establecido en el 1 % de los casos anuales.⁴

Los pacientes con proteína de Bence Jones idiopática pueden eliminar cantidades importantes de la proteína (superiores a 1,0 g / 24 h) y deben ser diferenciados inicialmente de los pacientes con mieloma múltiple mediante estudios de laboratorio apropiados, incluyendo un examen de médula ósea y radiología. Estos pacientes deben controlarse de forma indefinida porque aunque pueden permanecer estables durante mucho tiempo, en muchos casos desarrollan finalmente mieloma múltiple o amiloidosis.⁴

Conviene recordar que la presencia de proteínas de Bence Jones en orina debe evaluarse siempre considerando la situación clínica individual de cada paciente, especialmente si éste presenta anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal o lesiones osteolíticas.⁴

MÉTODOS

Para la búsqueda y localización de la información se emplearon fuentes primarias a través de búsquedas automatizadas en bases de datos bibliográficas de Medline y revistas científicas electrónicas reconocidas, haciendo uso del motor de búsqueda de información Google y las palabras clave: cadenas ligeras libres Lambda, cadenas ligeras libres Kappa, proteína de Bence Jones, para el tema que nos ocupa, esencial en el diagnóstico de laboratorio.

Se incluyeron artículos científicos, ya sea en idioma español como en inglés, relacionados con las Cadenas ligeras libres Lambda, Cadenas ligeras libres Kappa, proteína de Bence Jones teniendo en cuenta sobre todo, aquellos artículos estandarizados basados en análisis estadísticos, con resultados bien fundamentados, en especial relacionados con las características diagnósticas de la medida de la concentración de las cadenas ligeras libres se evaluaron asociando los pacientes según el isotipo de cadena ligera identificada por inmunofijación en cada grupo de pacientes(GMSI o MM) y comparando los resultados de los índices de confiabilidad descritos, se determinó que si existe

una prueba que sea de mayor utilidad en el diagnóstico del mieloma múltiple, esta prueba podría ser la determinación de cadenas ligeras en suero por la especificidad, lo que indica que en dicho estudio, los valores saldrían alterados a partir de que en la médula ósea comenzara haber alteraciones en la producción de células plasmáticas. Aportando la posibilidad de un diagnóstico y pronóstico del mieloma múltiple que influyen en la conducta médica.

En esta revisión se utilizaron además métodos teóricos y empíricos de la investigación como el análisis-síntesis, inducción-deducción y de lo abstracto a lo concreto así como empírico análisis de los documentos y revisión de la literatura.

ANÁLISIS

Encontrar el esquema diagnóstico más eficiente para asegurar la mayor sensibilidad y especificidad posible en la detección de proteínas monoclonales en pacientes con mieloma múltiple puede presentar algunas controversias. Es el caso de los inmunoensayos para la cuantificación de cadenas ligeras que sigue generando debate actualmente, aun cuando las evidencias clínicas son muy fuertes. Existen dos tipos de ensayo comercialmente disponibles en la actualidad para la determinación de cadenas ligeras Kappa y Lambda.

Un tipo de inmuno ensayo cuantifica las cadenas ligeras totales Kappa Lambda (libre y unidas a las cadenas pesadas). Otro tipo de inmunoensayo cuantifica solamente las formas libres de Kappa y Lambda en forma específica, sin reaccionar con las formas unidas.⁵

El uso de cadenas totales existe a pesar de las recomendaciones internacionales que indican que el método no es suficiente para su uso en la rutina clínica. Por ende la muestras que contengan grandes cantidades de cadenas ligeras libres pueden ser completamente ignoradas usando la técnica de cadenas ligeras totales. Varios estudios compararon la sensibilidad de los métodos de cadenas ligeras totales y libres, con el fin de evaluar el efecto clínico.⁵ El objetivo del artículo es aclarar algunos conceptos de los fundamentos del ensayo de cadenas ligeras libres en suero distinguiéndolo del ensayo del ensayo de cadenas ligeras totales en suero y comparar la utilidad clínica en ambas pruebas.

Todas las clases de inmunoglobulinas contienen la estructura básica de tetrámeros constituidos por dos cadenas pesadas idénticas y dos cadenas ligeras idénticas unidas por enlaces disulfuro. La biosíntesis de las cadenas pesadas y ligeras de las inmunoglobulinas ocurre en diferentes polisomas unidos a la membrana del retículo endoplásmico rugoso de las células B (célula plasmática), y está controlada por tres familias de genes diferentes localizados en los cromosomas 2 (cadenas ligeras kappa), (cadenas ligeras lambda), y (cadenas pesadas). Las cadenas ligeras y pesadas son translocadas al lumen del retículo endoplásmico donde se produce el plegamiento independiente de ambas y el ensamblaje de la molécula de inmunoglobulina. En el aparato de Golgi tiene lugar la glicosilación en la región constante de la molécula y, finalmente, la molécula es secretada a la circulación sanguínea. Habitualmente, durante la síntesis de las inmunoglobulinas se produce un exceso de cadenas ligeras libres que es secretado en la circulación, mientras que las cadenas pesadas libres son retenidas y degradadas intracelularmente.⁵

Las cadenas ligeras libres de inmunoglobulinas son pequeños polipéptidos de masa molar 22.000-25.000 g/mol que contienen 212 residuos de aminoácidos. Las formas circulantes de los isótopos kappa y lambda de las cadenas ligeras libres muestran diferencias estructurales. Las cadenas libres kappa típicamente existen como mezclas constituidas predominantemente por monómeros y dímeros no covalentes disociables y especies truncadas, mientras que las cadenas libres lambda ocurren esencialmente en la forma de dímeros covalentes.⁶

Las cadenas ligeras libres son filtradas a través de los glomérulos, reabsorbidas por las células tubulares proximales por endocitosis mediada por los receptores multiligando cubilina y megalina, y rápidamente catabolizadas a aminoácidos por la acción de enzimas lisosomales. Más del 90 % de las cadenas ligeras libres filtradas son normalmente degradadas por las células tubulares proximales y la fracción no catabolizada excretada en la orina es menor de 10 mg diarios.⁶

Utilidad clínica⁵

La evaluación de la presencia de proteínas de Bence Jones en orina debe realizarse siempre en los siguientes casos:

- En las gammapatías monoclonales como marcador pronóstico de la evolución
- En la evaluación del estado de remisión en pacientes con mieloma múltiple tras quimioterapia intensiva y trasplante autólogo de médula ósea
- En caso de sospecha clínica o de laboratorio de mieloma de cadenas ligeras (pacientes adultos con hipogammaglobulinemia en la electroforesis del suero o en la cuantificación de inmunoglobulina G).
- En caso de sospecha clínica de amiloidosis asociada a cadenas ligeras o enfermedad por depósito de cadenas ligeras.

En estudios realizados algunos autores se propusieron evaluar la sensibilidad y especificidad diagnósticas de la medida basal de la concentración de cadenas ligeras libres en suero y de su cociente en el momento de la detección del componente monoclonal en pacientes con gammapatía monoclonal de significado incierto y en pacientes con mieloma múltiple. Así mismo, evaluar el valor predictivo negativo de un 100%.⁶

Los resultados de esta investigación mostraron que 182 pacientes cumplieron los criterios de inclusión del estudio. Después de la revisión de los datos clínicos y de laboratorio, se excluyeron 25 por falta de algún dato clave quedando una muestra de 157 pacientes clasificados según su grupo diagnóstico. No se observaron diferencias en los parámetros estudiados. Las características diagnósticas de la medida de la concentración de las cadenas ligeras libres se evaluaron asociando los pacientes según el isotipo de cadena ligera identificada por inmunofijación en cada grupo de pacientes (GMSI o MM). En las gammapatías kappa, el AUC fue de 0,816 (IC 95% 0,726 a 0,907) para la concentración sérica de cadenas kappa libres y de 0,885 (IC 95% 0,812 a 0,959) para el cociente $\frac{\text{libres}}{\text{total}}$ libres. En las gammapatías lambda, el AUC fue de 0,834 (0,738 a 0,929) para la concentración sérica de cadenas lambda libres y de 0,879 (IC95% 0,799 a 0,958) para el cociente $\frac{\text{libres}}{\text{total}}$ libres. Teniendo en cuenta unos valores discriminantes de 0,26-1,65 para el cociente $\frac{\text{libres}}{\text{total}}$ libres, la sensibilidad y especificidad diagnósticas y los valores predictivos positivo y negativo para el conjunto de pacientes fueron respectivamente de 95,8, 42,4, 58,4 y 92%. En el caso de los valores discriminantes 0,36-1,0, estos mismos parámetros fueron 100, 27,0, 53,7 y 100% respectivamente.⁶

Las gammapatías monoclonales incluyen un grupo de enfermedades caracterizadas por la proliferación de clonal de células plasmáticas que

producen un único tipo de cadena ligera y/o pesada (componente monoclonal) en cantidades excesivas. Las células plasmáticas normales producen inmunoglobulinas (Ig), o anticuerpos, sustancias que circulan por la sangre con el objetivo de defender al individuo, atacando toda materia extraña que entre en el organismo. Cada Ig consta de dos cadenas pesadas: gamma (IgG), alfa (IgA), mu (IgM), delta (IgD), o épsilon (IgE) y dos cadenas ligeras (kappa o delta). El concepto de monoclonalidad implica que estas células plasmáticas neoplásicas producen un único tipo de cadena pesada y/o ligera (Por Ej. IgA-kappa, IgG-lambda; cadenas ligeras kappa, etc.), dejando de producir en cantidades insuficientes el resto de inmunoglobulinas normales.⁷

Las inmunoglobulinas en exceso interfieren en diversas propiedades de la sangre, en el normal funcionamiento de los riñones, y favorecen el desarrollo de infecciones (por el déficit en el resto de Ig). Además, el exceso de células plasmáticas puede lesionar los huesos que contienen médula ósea hecho que comporta dolores óseos y posibles fracturas).⁷

Dentro del apartado “gammapatías monoclonales” se incluyen las siguientes enfermedades:⁷

- Gammapatía monoclonal de significado incierto
- Mieloma múltiple
- Macroglobulinemia de Waldenström
- Enfermedades de las cadenas pesadas
- Amiloidosis primaria

La determinación de formación de cadenas ligeras Kappa y Lambda forma parte de las últimas recomendaciones internacionales para el estudio del mieloma múltiple. Su concentración elevada se conoce como proteínuria de Bence Jones y puede ser un indicio de mieloma múltiple o macroglobulinemia de Waldenström. Por lo que su uso está recomendado para el tamizaje, diagnóstico, pronóstico y seguimiento de pacientes. Se ha descrito que con la producción de cadenas pesadas por cada clon de células plasmáticas, se produce un ligero excedente de cadenas ligeras, que son liberadas al torrente sanguíneo como cadenas ligeras libres (FLC). En individuos sanos la mayor parte de las cadenas ligeras están ligadas como parte de inmunoglobulinas completas y solo una pequeña fracción en forma libre. Las gammapatías monoclonales suelen ir acompañadas de una producción elevada de una

inmunoglobulina específica y un exceso en la producción de las cadenas ligeras libres Kappa o Lambda. Para el estudio integral de sus pacientes ponemos a su disposición los siguientes exámenes:⁸

- Determinación cuantitativa de inmunoglobulinas de tipo IgA, IgG, IgM en sangre, orina y LCR
- Determinación cuantitativa de IgD e IgE en sangre
- Electroforesis de proteínas en sangre, orina y líquido cefalorraquídeo
- Inmunofijación de proteínas o inmunoelectroforesis de inmunoglobulinas en sangre, orina y LCR

En la presentación realizada por seis laboratorios en los que se trabajó el antígeno probado: Cadenas Ligeras Lambda Tejido probado: Amígdala. Las Instrucciones mostraron que los participantes fueron invitados a teñir con anticuerpoanti-cadenas ligeras Lambda, la preparación remitida por el programa (amígdala fijada en formol al 10%, pH 7 durante 24 horas) y su propia preparación control, devolviendo ambas preparaciones para su evaluación.⁹

Cadenas ligeras Lambda

Todas las inmunoglobulinas (Igs) comparten la misma estructura de cuatro cadenas polipeptídicas, dos pesadas y dos ligeras. Los dos tipos existentes de cadenas ligeras (Kappa y Lambda) tienen un peso molecular de 22.5kDa.

Ambas cadenas ligeras tienen una región constante y una variable y pueden ser fácilmente distinguibles por las propiedades antigénicas de su región constante.

Expresión en tejidos normales: Como en el resto de las fracciones de Igs, la demostración de cadenas ligeras Lambda puede ser difícil por la existencia la gran cantidad de inmunoglobulinas presentes en el suero, que son causantes del fondo en la inmunotinción. Las Igs son producidas por los linfocitos B maduros desde su estadio de linfocito pequeño virgen, a lo largo de todas sus fases de activación hasta la de célula plasmática, pero la cantidad de Igs en diferentes linfocitos B puede variar considerablemente. Los linfocitos no estimulados, vírgenes, contienen solo pequeñas cantidades de cadenas pesadas. Durante la maduración de los linfocitos en la zona del manto expresan IgM en la superficie y también IgD. Cuando las células se activan y se transforman en células plasmáticas, son capaces de acumular en él dos

citoplasmas y de secretar Igs, mientras que la expresión de membrana se pierde. Las células plasmáticas producen un exceso de cadenas ligeras, que normalmente se secretan sin unirse a otras moléculas.⁹

La mayoría de las células B activadas producen IgM, pero alrededor de un 10% acumulan y secretan otro tipo de Ig, principalmente IgG o IgA. Las moléculas de Ig que contienen cadenas Kappa son ligeramente más frecuentes que las que contienen Lambda,⁹ expresión en neoplasias.

Mientras que las proliferaciones reactivas de linfocitos B están compuestas por un número casi igual de células que producen cadenas ligeras Kappa o Lambda, las proliferaciones neoplásicas de linfocitos B muestran restricción de cadenas ligeras, es decir, son monoclonales, produciendo sólo cadenas Kappa o Lambda. Por lo tanto, la demostración de cadenas ligeras es un procedimiento muy importante en el diagnóstico de neoplasias de linfocitos B (linfomas y leucemias). La cantidad de Igs producida por cada linfocito suele ser pequeña, por lo que es necesaria una técnica de detección muy sensible.⁹

En las proliferaciones neoplásicas de células plasmáticas es mucho más fácil demostrar monoclonalidad, puesto que la cantidad de Igs acumuladas en su citoplasma es enorme y la técnica de detección no precisa tener una alta sensibilidad.⁹

Utilidad: el marcador individual más importante de neoplasia de linfocitos B es la restricción de cadenas ligeras. La caracterización de plasmacitomas, mieloma múltiple exige demostrar también el perfil de restricción de cadenas pesadas y ligeras. Sin embargo, debemos tener en cuenta que las neoplasias de precursores B no expresan Igs.⁹

Según lo planteado por Pedroza y Zamora² en una enfermedad como mieloma múltiple, sus síntomas, complicaciones e índice de mortalidad, es prioridad la detección rápida y oportuna. Considerando la importancia de realizar un diagnóstico integral, el presente proyecto de ellos tuvo como propósito la evaluación de las pruebas comúnmente solicitadas, como electroforesis de proteína séricas, cadenas ligeras en suero, proteína de Bence Jones e inmunofijación de proteínas séricas; así, de acuerdo con los resultados obtenidos, verificar la sensibilidad y especificidad de las mismas con la finalidad de detectar la pertinencia, necesidad y utilidad de cada una de ellas en el diagnóstico integral de mieloma múltiple. Ellos realizaron un estudio

retrospectivo de las muestras tomadas y remitidas al Laboratorio Central de Diagnósticos Médicos para las pruebas de electroforesis de proteínas, proteína de Bence Jones, inmunofijación de proteínas séricas y determinación de cadenas ligeras en suero. Comparando los resultados de los índices de confiabilidad descritos, se determinó que si existe una prueba que sea de mayor utilidad en el diagnóstico del mieloma múltiple, esta prueba podría ser la determinación de cadenas ligeras en suero por la especificidad, lo que indica que en dicho estudio, los valores saldrían alterados a partir de que en la médula ósea comenzara a haber alteraciones en la producción de células plasmáticas; sin embargo, la prueba no podría confirmarnos la existencia de mieloma múltiple en los pacientes debido a su baja sensibilidad, por lo que se obtendría un diagnóstico certero con ayuda de la electroforesis de proteínas séricas, ya que dicha prueba tiene los parámetros estudiados en equilibrio.

Las inmunoglobulinas en exceso interfieren en diversas propiedades de la sangre, en el normal funcionamiento de los riñones, y favorecen el desarrollo de infecciones (por el déficit en el resto de Ig). Además, el exceso de células plasmáticas puede lesionar los huesos que contienen médula ósea (hecho que comporta dolores óseos y posibles fracturas). Dentro del apartado "gammapatías monoclonales".¹⁰

¿Qué es una gammapatía monoclonal de significado incierto y a quién afecta?

Las células plasmáticas producen inmunoglobulinas (Ig), o anticuerpos, sustancias que circulan por la sangre con el objetivo de defender al individuo, atacando toda materia extraña que entre en el organismo. Cada Ig consta de dos cadenas pesadas: gamma (IgG), alfa (IgA), mu (IgM), delta (IgD), o épsilon (IgE) y dos cadenas ligeras (kappa o delta).¹⁰

En los últimos años las pruebas para las cadenas ligeras Kappa y Lambda ha mejorado la sensibilidad y especificidad en la identificación de las gammapatías monoclonales.¹¹ Las gammapatías monoclonales incluyen un grupo de enfermedades caracterizadas por la proliferación clonal de células plasmáticas que producen un único tipo de cadena ligera y/o pesada (componente monoclonal) en cantidades excesivas.¹²

El término de gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) se utiliza cuando existe la presencia de un componente monoclonal, pero no se dan criterios diagnósticos para el diagnóstico de mieloma múltiple, amiloidosis primaria, macroglobulinemia de Waldenström o enfermedad de las cadenas pesadas. También se puede denominar gammapatía monoclonal idiopática. La prevalencia de la GMSI es considerable en la población de edad avanzada, observándose en más del 1% de los individuos mayores de 60 años y en más de 5% de los mayores de 80 años.

Los síntomas y su diagnóstico.

En la mayoría de los casos (60-70%) la detección de la GMSI constituye un hallazgo casual en un control rutinario.

El diagnóstico se basa en la presencia de una Ig monoclonal en cantidades inferiores a 30 g/L y un porcentaje de células plasmáticas en médula ósea inferior al 10%, con ausencia de daño orgánico atribuible a la gammapatía (renal, óseo, etc.). Además, el exceso de células plasmáticas puede lesionar los huesos que contienen médula ósea (hecho que comporta dolores óseos y posibles fracturas). Dentro del apartado “gammapatías monoclonales” se incluyen varias enfermedades.^{12, 13}

Podemos encontrar que si los niveles de cadenas ligeras Kappa y Lambda son altos, es posible que el cociente esté en el intervalo normal, pero esto suele indicar una enfermedad distinta al mieloma, como la disfunción renal. Cuando los riñones no funcionan correctamente.¹⁴

En una presentación de casos encontramos que una mujer de 53 años acudió al departamento de ortopedia con dolor óseo y muscular difuso. La radiografía de su miembro superior derecho mostró una lesión lítica destructiva en el húmero. La tomografía axial computarizada mostró lesiones líticas múltiples en la columna vertebral y pelvis, una biopsia confirmó la presencia de células de plasma en un 70% que fueron cadenas ligeras Kappa limitadas. La paciente fue referida al hematólogo. A pesar de que no fue detectada por proteína monoclonal sérica por electroforesis de proteínas o por electroforesis de inmunofijación (IFE) la cadena ligera (FLC) estaba aumentada en 47.2 mg/L (rangos normales de 3.3–19.4 mg/L) con relación de cadenas ligeras libres k/L de 23 (rangos normales de 0.26 –1.65), las concentraciones séricas de micro

globulina b2 y albúmina fueron de 248 nmol/L (rangos normales 59.5–153 nmol/L) y 37 g/L (rangos normales). La concentración de proteína urinario no estaba elevada, pero la electroforesis de proteínas reveló una pequeña elevación M (monoclonal) en la región gamma (32 mg/24h). Además, la electroforesis por inmuno-fijación identificó una cadena ligera Kappa monoclonal (proteína Bence-Jones). Basados en estos hallazgos la paciente fue informada que padecía un mieloma múltiple oligo/no secretor estadio I.¹⁵

CONCLUSIONES

La determinación de las cadenas ligeras Kappa y Lambda por el Laboratorio clínico representa una herramienta muy útil en nuestro medio por su utilidad diagnóstica en enfermedades incluidas en el apartado del Gammopatías monoclonales. Con esta revisión bibliográfica pretendemos actualizar a los profesionales y técnicos del sector de la salud en la utilidad de estas determinaciones que hoy no son utilizadas y se han implementado a partir del nuevo equipamiento recibido, lo que permite corroborar el diagnóstico de mielomas, gammopatías de significado incierto (MGUS), amiloidosis y plasmocitomas solitarios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Máiz Suárez L, Garnacho Gayarre N, Cabo del Riego J, Penedo Pita M, Formoso Lavandeira D, Rueda Rúa R. Evaluación de un nuevo reactivo monoclonal, N-Látex Free Light Chains, para la cuantificación nefelométrica de las cadenas ligeras Kappa y Lambda libres en suero. Revista del Laboratorio clínico [revista en la Internet]. 2013 Ene-Mar [citado 2014 Mar 24] ; 6(1): 18-25. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-del-laboratorio-clinico-282-articulo-evaluacion-un-nuevo-reactivo-monoclonal-S1888400812000839>
2. Pedroza Vázquez A, Zamora Palma A. Utilidad de pruebas de laboratorio en el diagnóstico de mieloma múltiple. Rev Latinoam Patol Clin Med Lab [revista en la Internet]. 2015 [citado 2016 Ene 4]; 62 (1): 55-62. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2015/pt151i.pdf>

3. Suardíaz J, Cruz C, Colina A. Laboratorio Clínico. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 2004.
4. Viedma Contreras JA. Aspectos clínicos y de laboratorio de las proteínas de Bence Jones. Ed Cont Lab Clín [revista en la Internet]. 2005 [citado 2014 Mar 24]; 8:27-32. Disponible en: http://www.academia.edu/11472079/ASPECTOS_CL%C3%8DNICOS_Y_DE_LABORATORIO_DE_LAS_PROTE%C3%8DNAS_DE_BENCE_JONES
5. Delgado F. Cadenas ligeras: ¿totales o libres? Qué medir y por qué. Rev Hematol Mex [revista en la Internet]. 2015 [citado 2014 Mar 24] [citado 2016 Ene 4];16:143-151. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2015/re152f.pdf>
6. Bermudo Guitarte C, Cruz Cárdenas MA, Fernández M, Martínez Brú C, Pérez Surribas D, Rodríguez T. Valor diagnóstico del cociente de cadenas ligeras libres de inmunoglobulinas en suero en las gammapatías monoclonales de significado incierto. Revista del laboratorio clínico [revista en la Internet]. 2012 [citado 2014 Abr 7];5(3): 111-15. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3991759>
7. Jiménez, M.; Preciado, E.; Mateo, G.; Rodríguez, M. M.; García-Valdecasas, Determinación inmunonefelométrica de cadenas ligeras libres de inmunoglobulinas en orina. An Clin [revista en la Internet]. 2003 [citado 2014 Abr 7];28(1):7-14. Disponible en: <http://www.aefa.es/wp-content/uploads/2014/04/Determinacion-inmunofelometrica-de-cadenas-ligeras-libres-de-inmunoglobulinas-en-orina.pdf>
8. Barbosa de Carvalho NM, Morais Sarmiento Campos ML. Identificación de cadenas ligeras libres en suero y su aplicación en las gammapatías monoclonales. Rev Hematol Mex [revista en la Internet]. 2010 [citado 2014 Abr 7]; 11 (4): 199-207. Disponible en: <http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?IDARTICULO=36291>
9. Madrid. Sociedad Española de Anatomía Patológica [Internet]. Programa de Garantía de Calidad en Patología. Módulo de Patología Linfoide. Madrid: SEAP; s.a. [citado 2016 Abr 15] Disponible en: <https://www.seap.es/documents/10157/77493/Lambda,+Ronda+6.pdf>

10. Fcarreras.org [Internet]. Barcelona: Fundación Internacional Josep Carreras; © 2009. [citado 2016 Abr 15] Disponible en: http://www.fcarreras.org/es/gammapatias-monoclonales_369452
11. Barrios Olivera JA. Gammapatías monoclonales. SlideShare; s.d. LinkedIn Corporation; © 2017 Disponible en: <https://es.slideshare.net/docenciaaltopalancia/gammapatas-monoclonales-10040822>
12. Delgado María F. Utilidad del ensayo de cadenas livianas libres en suero en el manejo de gammapatías monoclonales: diagnóstico, pronóstico y monitoreo. Rev. Méd. Urug. [revista en la Internet]. 2014 Mar [citado 2016 Mar 10]; 30(1):65-75. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902014000100008&lng=es.
13. Iglesias N, García Vitoria M, Hernández G, Galimany R, Rodrigo MJ. Utilidad de la determinación de cadenas ligeras libres en orina por nefelometría para el estudio de la proteinuria de Bence Jones. Barcelona: Laboratoris Clinics, Hospital d'Hebron, 2002. [trabajo presentado en el XXI Congreso de la Sociedad Española de Química Clínica y Patología Molecular] [citado 2014 Abr 7] Disponible en: http://www.newscientific.com/wp-content/uploads/2013/11/SEQC-02_VHebron_ES.pdf
14. Myeloma.org [Internet]. Comprender los ensayos de Freelite® y Hevylite®. California: Internacional Myeloma Foundation; s.a. [citado 2014 Abr 7] Disponible en: https://www.myeloma.org/sites/default/files/images/publications/International/PDF/spanish/EspanMexicano/u-flhl_es-ar.pdf
15. Murata K, Clark RJ, Lockington KS, Tostrud LJ, Greipp PR, Katzmann JA. Incremento abrupto de la concentración de Cadenas Ligeras Séricas después del Tratamiento de Mieloma Múltiple. Clinical Chemistry [revista en la Internet]. 2010 [citado 2014 Abr 7]; 56(1):16–20. Disponible en: http://clinchem.aaccjnls.org/content/clinchem/suppl/2010/03/08/56.1.16.DC1/Jan-10_Translated_cxd.pdf