

### GAMMAPATÍAS MONOCLONALES.

VINUEZA, MÓNICA, MD. PATH; SAENZ, KLEVER, MD. PATH;  
NARVAEZ, LUIS, MD. PATH.

Las gammapatías monoclonales (paraproteinemias o disproteinemias) son un grupo diverso de trastornos caracterizados por la aparición de una banda homogénea de proteína completa o un fragmento de ella en el proteinograma, que es producida de forma incontrolada por una clona (células genéticamente idénticas) de linfocitos B o células plasmáticas. Estas inmunoglobulinas (Ig) iguales entre sí reciben el nombre de inmunoglobulinas monoclonales o componente M, y pueden ser una inmunoglobulina intacta o un fragmento de la misma: solo una de las cinco cadenas pesadas (G,A,M,D o E) o alguna de las cadenas livianas (ligera kappa o lambda), que puede detectarse en sangre o en orina en forma de una banda o componente monoclonal. (1,2,3)

Abarcan una serie de patologías que pueden ser difíciles de diagnosticar ya que afectan a muchos tejidos y presentan síntomas inespecíficos: hiperviscosidad, alteraciones de la hemostasia, polineuropatía, afectación renal, infecciones recidivantes, síntomas dependientes del crecimiento adenopático e infiltración tumoral (como dolores óseos), entre otros. Sin embargo, el hallazgo de una proteína monoclonal en suero o en la orina de un paciente no implica necesariamente la presencia de una enfermedad maligna. (1,2,4)

**Tabla I**  
**Clasificación de gammapatías monoclonales por tipo de producción de componente M y su incidencia relativa.**

Producción estable	
Gammapatía monoclonal idiopática	55%
Mieloma quiescente	
Producción progresiva	
Mieloma múltiple	18%
Leucemia de células plasmáticas	
Plasmocitoma solitario	2%
Macroglobulinemia de Waldenström	3%
Leucemia linfocítica crónica	2%
Linfoma maligno	
Amiloidosis primaria	12%
Enfermedad de cadenas pesadas	
Producción transitoria	
Infecciones	
Trasplante de médula ósea	
Trasplante renal	
Trasplante hepático	

Modificado de: Berges, M., et al., 2000

Alrededor del 1-3% de la población adulta puede presentar un componente monoclonal sin manifestaciones clínicas aparentes, estas aumentan a medida que aumenta la edad cronológica del individuo, pudiendo llegar al 15% a los 90 años. (5)

Ante la sospecha de una gammapatía monoclonal, la secuencia diagnóstica recomendada es:

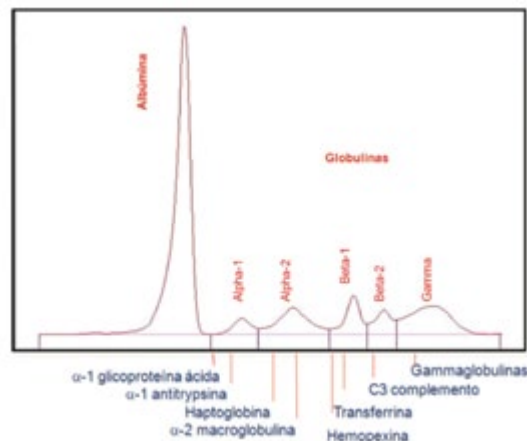
- 1) Historia clínica detallada, con especial énfasis en síntomas sistémicos, dolores óseos e infecciones a repetición.
- 2) Exploración física minuciosa con atención especial en la valoración de coloración de piel y mucosas, síntomas o signos neurológicos y presencia de visceromegalias.
- 3) Exámenes de laboratorio:

- Hemograma completo y velocidad de sedimentación globular (VSG), misma que está elevada casi en un 90% de los pacientes, siendo generalmente superior a 100 mm en la primera hora. Este aumento está condicionado por la hiperproteinemia.
- Creatinina, calcemia, ácido úrico, albúmina
- Proteína de Bence-Jones en orina de 24 horas
- Determinación de cadenas ligeras Kappa – Lambda
- Cuantificación de inmunoglobulinas totales.
- Proteinograma: presentación gráfica de la distribución de las distintas fracciones de las proteínas plasmáticas mediante electroforesis.
- Identificación del componente monoclonal; mediante electroinmunofijación, técnica en la que tras separar por electroforesis las proteínas, se enfrentan con un suero y se observa la reacción antígeno - anticuerpo, que se pone de manifiesto por un anillo de precipitación. (3,6,7,8)

La cuantificación de los componentes monoclonales en suero, y su variación con el tiempo son factores importantes para la diferenciación entre malignidad y una gammapatía benigna. El método de elección para el estudio de las proteínas séricas es el proteinograma electroforético (PE) que permite un análisis tanto cualitativo como semicuantitativo de las mismas.

El patrón electroforético depende de las dos principales proteínas: albúmina y globulinas. (Ver gráfico 1) Alfa- 1 globulina (compuesta por proteínas como alfa 1 antitripsina que constituye casi el 90% de esta fracción, globulina ligadora de globulina y transcortina), Alfa- 2 –globulina (formada por ceruloplasmina, alfa 2 macroglobulina, haptoglobina y proteínas de fase aguda), Beta-globulina (incluye transferrina, betalipoproteína, proteínas del complemento), y Gamma-globulina (inmunoglobulinas). El fibrinógeno y la proteína C reactiva (PCR) se ubican entre la región Beta y la Gamma. (9,10,11)

**Gráfico I. Proteinograma electroforético: patrón de referencia normal**



Modificado de: <http://www.sebia-usa.com/products/minicap.html>

#### Bibliografía:

- 1.- Amor, M., et al.; Gammapatías monoclonales, Hospital Universitario de A Coruña – SERGAS, Guías Clínicas, 2006
- 2.- Gupta, S., et al.; NACB: Practice Guidelines And Recommendations For Use Of Tumor Markers In The Clinic Monoclonal Gammopathies, En Internet: [www.aacc.org/sitecollectiondocuments/.../tumor/chp3k\\_gammopathies.pdf](http://www.aacc.org/sitecollectiondocuments/.../tumor/chp3k_gammopathies.pdf)
- 3.- Berges, M., et al.; Mieloma múltiple y otras gammapatías Monoclonales, Formación Médica Continuada en Atención Primaria, Volumen 7, Número 7, Agosto-Septiembre 2000
- 4.- Attalermann, M., Levinson, S.; Understanding and Identifying Monoclonal Gammopathies, Clinical Chemistry 46, No. 8(B), 2000
- 5.- Chavez, V., et al.; Revisión retrospectiva de estudios de las proteínas séricas en muestras enviadas a un laboratorio de alta complejidad, Bioquímica y Patología Clínica, Vol 69, Año 2005, No 002, pag. 54-57
- 6.- Giraldo, P.; Guía Clínica de Actualización en Diagnóstico y Seguimiento de Pacientes con Gammapatía Monoclonal., Zaragoza, 2001 en [http://www.fehha.org/pub/publicaciones/docs/guia\\_gammapatia\\_monoclonal.pdf](http://www.fehha.org/pub/publicaciones/docs/guia_gammapatia_monoclonal.pdf)
- 7.- Hernandez, J.; Registro de asociaciones familiares de gammapatías monoclonales y estudio de factores genéticos asociados, en <http://www.pethema.org/docs/MemoriaG.F.PETHEMA.pdf>
- 8.- O'Connell, T., et al.; Understanding and Interpreting Serum Protein Electrophoresis, Am Fam Physicians, 2005, 1:71(1):105-112
- 9.- Osatinsky, R.; Fraccionamiento proteico por electroforesis capilar, Revista Bionálisis, Set - Oct 2008
- 10.- Bossuyt, J., et al.; Serum protein electrophoresis by CZE 2000 clinical capillary electrophoresis system, Clinical Chemistry 44, No
- 11.- Luraschi, P., et al.; Analytical variation in the measurement of serum monoclonal component by capillary electrophoresis, Clinica Chimica Acta 349 (2004)

#### ELECTROFORESIS CAPILAR.

VINUEZA, MÓNICA, MD. PATH; SAENZ, KLEVER, MD. PATH;  
NARVAEZ, LUIS, MD. PATH.

La electroforesis capilar (EC), es una herramienta de separación de moléculas en medio líquido, basada en las diferentes velocidades de migración de las distintas especies, cargadas bajo la acción de un campo eléctrico. La separación se lleva a cabo en un capilar de sílice fundida de diámetro muy pequeño (10-200 µm). En cada uno de sus dos extremos se aplica un diferente potencial eléctrico (de 100 a 500 V/cm) para que los cationes fluyan hacia la terminal negativa, mientras que los aniones fluyen hacia la positiva, permitiendo discriminar las distintas moléculas según su masa y carga. <sup>(1,2,3)</sup>

Este método tiene una sensibilidad mayor que la electroforesis convencional porque la lectura se realiza en un amplio rango del espectro óptico (entre los 200 y 650 nm), lo que permite una mejor y más clara visualización de las fracciones proteicas expresadas en la curva. <sup>(1,2,3,4)</sup>

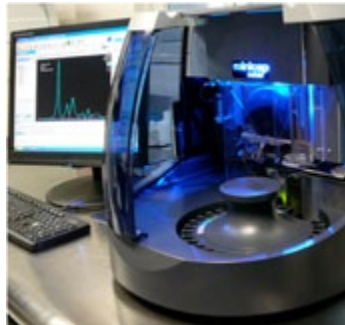


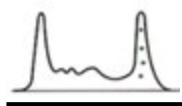
FIGURA 1 MINICAP SEBIA Electroforesis Capilar

La EC es un método automatizado eficiente y económico de alta resolución (capacidad de separar de forma sensible varios componentes) empleando mínimas cantidades de muestra y obteniendo un patrón electroforético mucho más claro y definido.

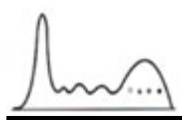
El tiempo de análisis es más corto (la separación por EC se realiza en menos de 5 minutos) con gran reproducibilidad: coeficiente de variación (CV) < 2%. Muchos investigadores consideran que su sensibilidad es 10 - 100 veces mayor que la de otros métodos, permitiendo el análisis de múltiples fragmentos al mismo tiempo. <sup>(1,5,6,7)</sup>

La electroforesis de proteínas se utiliza para diagnosticar y monitorear no sólo las gammopatías, sino también otro tipo de patologías. La interpretación clínica del patrón electroforético se basa en la variación en el contenido de uno o más de las cinco fracciones principales, por lo que su desviación del patrón normal nos ayuda en el seguimiento de algunas enfermedades. (Ver Tabla II) <sup>(1,2,3)</sup>

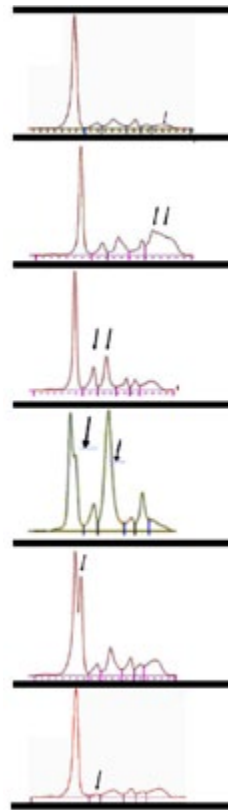
A continuación se muestran los principales patrones electroforéticos:



Gammapatía Monoclonal: Componente "M": banda homogénea, generalmente alta, de base angosta, productora de inmunoglobulinas idénticas por tener carga eléctrica igual.



Gammapatía Policlonal: Bandas difusas y de altura mediana (base ancha, forma acampanada poco definida), aumento de diversas clonas de células plasmáticas. Incluyen procesos inflamatorios crónicos, cirrosis, infecciones, enfermedades autoinmunes, entre otros.



Hipogammaglobulinemia, característica de inmunodeficiencias celulares, agammaglobulinemia ligada a cromosoma X, síndrome linfoproliferativo, inmunosupresión adquirida

Zona beta y gamma aumentadas (aumento de PCR) ocurre en casos de hepatitis viral crónica, hepatitis inducida por drogas, cirrosis alcohólica, entre otros

Inflamación aguda: aumento a nivel de Alfa-1 y Alfa-2 globulinas, sin incremento de fracción gamma

Síndrome nefrótico: descenso a nivel de la fracción de Albúmina y aumento a nivel de la fracción Alfa-2

Bisalbuminemia: doble pico a nivel de fracción de albúmina puede ser congénita, inducida por drogas, post-pancreatitis

Déficit de Alfa-1 antitripsina: desaparición casi total de la fracción Alfa 1 globulina

**Tabla II**  
**Variaciones del patrón electroforético y su asociación a enfermedades y variaciones fisiológicas**

FRACCIÓN	INCREMENTO	DISMINUCIÓN
Albúmina	Deshidratación	Malnutrición y caquexia, infecciones crónicas, hemorragia, enteropatías, hepatopatías, en quemados, síndrome nefrótico, entre otros.
α Globulina	Embarazo	Deficiencia de Alfa I antitripsina
α Globulina	Insuficiencia adrenal, síndrome nefrótico, diabetes, corticoterapia	Malnutrición, anemia megaloblástica, daño hepático severo, enteropatías, enfermedad de Wilson
β1 y β2 Globulina	Cirrosis biliar, síndrome de Cushing, Hipotiroidismo, Anemia por déficit de hierro, Nefrosis, Poliarteritis nodosa, Ictericia obstructiva, durante el tercer trimestre del embarazo	Desnutrición proteica
γ Globulina	Mieloma, Macroglobulinemia de Waldstrom, Amiloidosis, Linfomas, Enfermedad de Hodgkin, enfermedades del colágeno, Cirrosis, Leucemia linfocítica crónica, Enfermedades granulomatosas	Agammaglobulinemia, hipogammaglobulinemia

Modificado de: H:O'Connell, T., et al.; 2005

#### Bibliografía:

- Osatinsky, R.; Fraccionamiento proteico por electroforesis capilar, Revista Bionálisis, Set - Oct 2008
- Bossuyt, J., et al.; Serum protein electrophoresis by CZE 2000 clinical capillary electrophoresis system, Clinical Chemistry 44, No. 11, 2003
- Luraschi, P., et al.; Analytical variation in the measurement of serum monoclonal component by capillary electrophoresis, Clinica Chimica Acta 349 (2004)
- Gay-Bellile, C., et al.; Automated Multicapillary Electrophoresis for Analysis of Human Serum Proteins, Clinical Chemistry 49, No. 11, 2003
- Magaña, J., et al.; La electroforesis capilar como una nueva estrategia en la medicina y el diagnóstico clínico, Rev. méd. Chile v.137 n.7 Santiago jul. 2009
- Osatinsky, R.; ¿Qué es la electroforesis capilar?, Bioquímica y Patología Clínica, vol. 71, núm. 2, 2007, pp. 60-66
- Yang, Z., et al; Performance of the Sebia CAPILLARYS 2 for Detection and Immunotyping of Serum Monoclonal Paraproteins, Am J Clin Pathol 2007;128:293-299