

# Cadenas ligeras libres en suero en el diagnóstico de Gammopatías Monoclonales

## Free light chains in serum in the diagnosis of Monoclonal Gammopathies

Manuela Mesa Sierra<sup>1</sup>, Patricia E. Jaramillo Arbeláez<sup>2</sup>,  Laura Diaz<sup>3</sup>, Kenny Gálvez<sup>4</sup>

Recibido para publicación: Marzo 22 de 2019 - Aprobado para publicación: Octubre 2 de 2019

### RESUMEN

Las gammopatías monoclonales son un conjunto de enfermedades causadas por la proliferación clonal de células plasmáticas que secretan un mismo tipo de inmunoglobulina, conocido como inmunoglobulina clonal. El pronóstico de estas enfermedades hematológicas depende del diagnóstico temprano, en el Mieloma Múltiple se asocia con una enfermedad menos grave. Las pruebas de laboratorio desempeñan un papel importante en las distintas etapas del manejo clínico del paciente con gammapatía monoclonal. Estas incluyen pruebas tradicionales como la electroforesis de proteínas en suero, la inmunofijación, y actualmente se adiciona la determinación de cadenas ligeras libres en suero, una prueba complementaria importante porque permite evidenciar la presencia de gammopatías monoclonales de forma temprana por su alta sensibilidad, así como cuantificar las cadenas ligeras libres kappa/lambda y determinar la monoclonalidad a través del respectivo cociente, parámetro que desde el 2014 está integrado en los criterios diagnósticos de mieloma según la International Myeloma Working Group. Como metodología se realizó la búsqueda de material bibliográfico: se definieron las palabras clave utilizando los descriptores DeCS y MeSH, se inició la búsqueda de información en las bases de datos bibliográficas PubMed, ScienceDirect y se ejecutó una búsqueda en internet con buscador "google académico" con los mismos términos. Se seleccionaron aquellos artículos y páginas de internet que contaran con información de interés, que cumplieran los requisitos para incluirse dentro del artículo de revisión, se almacenaron en una base de datos y finalmente se realizó la lectura crítica de la información.

**Palabras clave:** Gammapatía Monoclonal, Mieloma Múltiple, Gammapatía monoclonal de significado indeterminado.

#### Citación (Vancouver)

Mesa Sierra M, Jaramillo Arbalaez P, Diaz ML, Galvez K. Cadenas ligeras libres en suero en el diagnóstico de Gammopatías Monoclonales. Rev Avances en Salud; 2019. 3(2):42-53 . DOI: [10.21897/25394622.1861](https://doi.org/10.21897/25394622.1861)

© 2019. Universidad de Córdoba. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Attribution License, que permite el uso ilimitado, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que el autor original y la fuente se acreditan.

1. Microbióloga y Bioanalista. Estudiante de maestría en Microbiología, Escuela de Microbiología, universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Correspondencia [manuela.mesa@udea.edu.co](mailto:manuela.mesa@udea.edu.co)

2. M.Sc. Microbiología con énfasis en Hematología, M.Sc. Bioética. Asesora grupo HEMO, docente, escuela de Microbiología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

3. Médico Hemato-oncólogo, Hospital Pablo Tobón Uribe

4. Médico, hematólogo Hospital Pablo Tobón Uribe

### ABSTRACT

Monoclonal gammopathies are a group of diseases caused by the clonal proliferation of plasma cells that secrete the same type of immunoglobulin, known as clonal immunoglobulin. The prognosis of these hematological diseases depends on the early diagnosis, in Multiple Myeloma is associated with a less serious disease. Laboratory tests play an important role in the different stages of clinical management of patients with Monoclonal gammopathies, including traditional tests such as serum protein electrophoresis, immunofixation, and the determination of free light chains in serum it is considered an important complementary test since it allows initially to show the presence of Monoclonal gammopathies in an early way due to its high sensitivity, likewise it allows to quantify the kappa / lambda free light chains and to determine the monoclonality through the respective quotient, this is a parameter that since 2014 is integrated into the myeloma diagnostic criteria according to the International Myeloma Working Group.

As a methodology, the search of bibliographic material was carried out: the keywords were defined using the DeCS and MeSH descriptors, the search for information in the PubMed, ScienceDirect bibliographic databases was started and an internet search was carried out with the "google academic" search engine with the same terms. Those articles and internet pages that had information of interest, that met the requirements to be included in the review article, were stored in a database and finally the critical reading of the information was selected.

**Keywords:** Monoclonal Gammopathy, Multiple Myeloma, Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance

## INTRODUCCIÓN

Las Gammapatías monoclonales (GM) son el resultado de la expansión clonal de células plasmáticas que secretan una inmunoglobulina monoclonal llamada proteína M (1-2). Dentro las GM se pueden diferenciar dos grupos: GM premalignas, que incluyen la gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS, Monoclonal Gammopathy Of Undetermined Significance) en la cual se diferencian dos tipos principales: MGUS IgM, que es principalmente linfático / linfoplasmocítico, y MGUS no IgM, que es principalmente de células plasmáticas (2-3) y el mieloma quiescente/indolente (SMM, Smoldering múltiple myeloma) y las GM malignas, donde se ubican el plasmocitoma solitario, mieloma múltiple (MM), amiloidosis de la cadena ligera o macroglobulinemia de Waldenstrom (WM). Estas enfermedades se caracterizan normalmente por la producción de proteínas monoclonales que pueden incluir inmunoglobulinas completas (Ig-M), cadenas ligeras libres, sFLC (serum free light chain), la presencia tanto de inmunoglobulinas completas como de sFLC , o solo de cadenas pesadas libres, un pequeño porcentaje de estos trastornos se presentan sin la producción de proteína monoclonal (4).

El MM representa el 1% de todos tipos de cáncer (5) y aproximadamente el 10% de todas las neoplasias malignas hematológicas (6). Generalmente los casos de MM están precedidos por un estadio premaligno, asintomático, que clasifica para una MGUS más comúnmente (7-8) y menos frecuente para el SMM. Debido a la evolución asintomática de estos trastornos el diagnóstico de ambos suele ser incidental. Más del 50% de las personas con MGUS pueden portar la enfermedad durante más de 10 años antes de su diagnóstico. La MGUS tiene una prevalencia de 3,5% en individuos con más de 50 años y con un riesgo de progresión a enfermedad maligna de 1% anual (9-10), por su parte el SMM avanza a mieloma múltiple

a una tasa de aproximadamente 10% por año durante los primeros 5 años posteriores al diagnóstico, 3% por año durante los próximos cinco años y 1,5% por año a partir de entonces, por lo que se considera la etapa pre-maligna más avanzada (2,6,11-12).

El pronóstico de estas enfermedades hematológicas depende del diagnóstico temprano y del inicio de una quimioterapia efectiva, también se asocia en MM con una enfermedad menos grave, que incluye pacientes con lesión renal aguda no severa, menor posibilidad de tener fracturas patológicas y de desarrollar anemia grave (9,13). Lo anterior permite aportar a la mejora en la calidad de vida de los pacientes tal y como está establecido en la ruta integral de atención en salud y que plantea como principal objetivo: “garantizar la atención integral en salud a las personas, familias y comunidades a partir de intervenciones de valoración integral de la salud, detección temprana, protección específica, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación, paliación y educación para la salud, teniendo en cuenta el mejoramiento de la calidad en todo el continuo de atención, el logro de los resultados esperados en salud, la seguridad y aumento de la satisfacción del usuario y la optimización del uso de los recursos” (14).

En un estudio realizado por Rafael Fonseca et al. se indica que “El costo de la atención para el mieloma es alto y está creciendo. Los desafíos económicos que enfrenta una persona con mieloma son desalentadores, pero sus perspectivas de un futuro mejor continúan avanzando” (15). Por su parte, S. Vincent Rajkumar en su estudio “Value and Cost of Myeloma Therapy”, informa que “las nuevas medicinas cuestan más de 100,000 dólares por año. Aunque los beneficios en la terapia MM mejoren de forma importante la supervivencia de los pacientes, los medicamentos están disponibles solo para una parte de ellos, debido a las barreras reguladoras y a su costo.”(16).

Dado que el mieloma es incurable hasta el momento y tiene una supervivencia media de solo tres a cuatro años, retrasar o prevenir la progresión de MGUS o del SMM es de gran importancia, igualmente la detección temprana.

Las pruebas de laboratorio desempeñan un papel muy importante en las distintas etapas del manejo clínico de los pacientes con GM, tanto en el apoyo al diagnóstico diferencial o presuntivo, como en el pronóstico y en la monitorización para evaluar la respuesta al tratamiento y posibles recidivas. Además, es importante utilizar múltiples técnicas complementarias dado que la complejidad de la enfermedad y su naturaleza intrínseca diseminada hacen que ninguna técnica por sí sola sea 100% eficaz en el diagnóstico de la enfermedad (13). Los niveles elevados de sFLC son un factor de riesgo para la progresión no solo en MM, sino también en las enfermedades precursoras del mieloma, como el SMM. Una relación FLC  $\kappa/\lambda$  (rFLC) alterada es un indicador importante de clonalidad (9,17-19).

### **Factores asociados a la prevalencia de Gammapatías monoclonales**

Se ha reportado que la prevalencia de MGUS es más alta en hombres que en mujeres, sin embargo, para ambos sexos la probabilidad de desarrollar MGUS aumenta con la edad. Adicionalmente esta reportado que los afroamericanos tienen más probabilidad de desarrollar MGUS en comparación con las demás etnias (2,6,20). La prevalencia de MGUS tiende a ser mayor en pacientes con un índice de masa corporal (IMC) aumentado (20). El MM representa alrededor del 1% de los tumores malignos, el 10-15% de las neoplasias hematológicas y el 20% de las muertes por neoplasias hematológicas malignas; el 90% de los casos ocurren en pacientes con una edad mayor de 50 años (2).

### **Clasificación de las Gammapatías monoclonales**

Las células plasmáticas clonales producen un único tipo de inmunoglobulina monoclonal llamada proteína M, y la presencia de esta proteína indica el desarrollo de una GM(2).

Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la GM pre-maligna conocida como MGUS no IgM, tiene el potencial de evolucionar a una neoplasia maligna de células plasmáticas entre las que se incluyen (2):

- Mieloma de células plasmáticas con sus variantes clínicas, mieloma de células plasmáticas asintomático, MM no secretor y leucemia de células plasmáticas.
- Plasmocitoma con sus variantes clínicas plasmocitoma solitario de médula ósea (MO) y plasmocitoma extramedular.
- Trastornos definidos por la deposición de inmunoglobulina tisular, amiloidosis primaria (AL) y trastornos de deposición de cadenas ligeras y pesadas.
- Proliferación de células plasmáticas clonales con un síndrome para-neoplásico asociado, síndrome de POEMS (recibe este nombre debido a los signos y síntomas que se presentan comúnmente en las personas afectadas: polineuropatía (daño en los nervios), organomegalia, (aumento de tamaño del hígado, el bazo y los ganglios linfáticos); endocrinopatía (concentraciones anormales de hormonas); gammapatía Monoclonal (anticuerpos sanguíneos anómalos) y cambios cutáneos); y síndrome TEMPI (llamado así por los síntomas que presenta: telangiectasias, nivel elevado

de eritropoyetina y eritrocitosis, gammapatía Monoclonal, colecciones de líquido perinéfrico y derivación intrapulmonar).

Adicionalmente, se pueden encontrar otros trastornos de células plasmáticas relacionados con la secreción de inmunoglobulinas clonales donde se incluyen (2):

- La gammapatía monoclonal de significado incierto IgM
- El linfoma linfoplasmocítico
- Enfermedad de cadena pesada.

### **Gammapatía monoclonal de significado incierto no IgM.**

Aproximadamente un 60% de todas las GM corresponden a MGUS(9). La MGUS se encuentra en el 3-4% de las personas mayores de 50 años y en más del 5% de individuos mayores de 70 años. Es poco frecuente en pacientes con una edad <40 años. El 80-85% de los casos de GM corresponden al MGUS no IgM, las células clonales se encuentran en la MO y expresan el fenotipo CD19-/CD56+ o CD19-/CD56- (2,21).

Los criterios diagnósticos que definen la MGUS no IgM son: presencia en suero de una proteína M tipo IgG, IgA o IgD (rara vez) a una concentración menor de 30 g/l; células plasmáticas en médula ósea menor al 10%; y ausencia de síntomas CRAB (hipercalcemia, renal insufficiency, anemia, and bone lesions) y de amiloidosis atribuible al trastorno proliferativo de las células plasmáticas (2,9).

En el diagnóstico de MGUS, la proteína M se detecta inesperadamente en la electroforesis de proteínas, presentando un porcentaje de inmunoglobulinas (Ig) de aproximadamente 60% IgG, 15% IgA, 1% IgD, 1% IgE y 3% biclonal. Alrededor del 20% de MGUS no IgM presentan solo una cadena ligera de inmunoglobulina, que puede detectarse con el ensayo de cadena ligera libre (2).

### **Mieloma de células plasmáticas MM**

Es una proliferación neoplásica multifocal

de células plasmáticas que se asocia con la presencia de proteína M en orina y/o suero con una evidencia de daño orgánico. La célula clonal se encuentra en la MO o en sangre periférica (SP) y en sitios de hematopoyesis activa. Los efectos extramedulares suelen ser una manifestación de enfermedad avanzada. Las células plasmáticas expresan de forma típica los marcadores, CD38 y CD138; las células plasmáticas clonales tienen una expresión más reducida de CD38 y una expresión marcada de CD138. Adicionalmente, CD45 es negativo o se expresa en niveles bajos, CD19 es negativo en el 95% de los casos, el CD27 y CD81 son frecuentemente negativos o subexpresados. La clonalidad también puede establecerse por la presencia cadenas ligeras libres kappa y lambda con una relación alterada.

Adicionalmente las células clonales pueden tener una expresión de marcadores aberrantes como CD56 y KIT o CD117. Así mismo la baja expresión de CD27 ha sido asociada con una enfermedad más agresiva (2).

Los criterios diagnósticos incluyen: 10% de células plasmáticas clonales en MO o un plasmocitoma comprobado por biopsia más la evidencia de uno o más eventos definitorios de MM como son: síntomas CRAB, plasmocitosis clonal en MO del 60%, rFLC alterada y una relación FLC involucrada/no involucrada mayor a 100 (siempre que la FLC involucrada sea de 100 mg/L), o tener más de una lesión focal en imágenes de resonancia magnética (2,6,17).

La proteína M se encuentra aproximadamente en el 97% de los casos, y se presenta como IgG un 50%; IgA en 20%; cadena ligera en 20%; y en menos del 10% como IgD, IgE, IgM o biclonal. El 3% de los casos pueden ser MM no secretor. La proteína M suele ser >30 g/L de IgG y >20 g/L de IgA. En el 90% de los pacientes se observa una disminución en la Ig policlonal (menos del 50% de lo normal). La formación rouleaux (eritrocitos en pilas de moneda) es la característica morfológica más llamativa en el extendido de sangre periférica

y está relacionado con la cantidad y tipo de proteína M. Otros hallazgos de laboratorio incluyen hipercalcemia (encontrada en hasta el 10% de los casos), creatinina elevada (en 20-30%), hiperuricemia (en más del 50%) e hipoalbuminemia (en del menos del 15%) (2).

### **Mieloma de células plasmáticas asintomático:**

Los pacientes con SMM tienen entre 10% y 60% de células plasmáticas clonales en su médula ósea y / o una proteína M mayor de 30 g/L, pero ausencia de eventos que definan el mieloma o síntomas CRAB y amiloidosis, una rFLC mayor a 100, o menos de 2 lesiones óseas detectadas solo por resonancia. Aproximadamente 8-14% de los pacientes con MM son inicialmente diagnosticados con SMM (2)(9).

### **Fisiopatología de las gammapatías monoclonales**

La producción excesiva de inmunoglobulina monoclonal puede causar falla renal y aumentar el riesgo de infecciones recurrentes debido a la carencia de inmunoglobulinas funcionales (21).

### **Origen de las células clonales de las gammapatías monoclonales.**

La diferenciación normal de células B tempranas a células plasmáticas se caracteriza por tres mecanismos de remodelación de ADN específicos de células B que modifican genes de inmunoglobulina como: re-arreglos, mutación somática y recombinación tipo switch. Los rearrreglos de los genes de inmunoglobulinas de los precursores de las células B para formar un receptor de células B (BCR) que ocurre en la MO, mientras que el reconocimiento antigénico, selección, hipermutación somática y recombinación tipo switch tienen lugar en los centros germinales de los nódulos linfáticos. Los análisis de secuencia del gen VH de las inmunoglobulinas soportan el origen post-

germinal de las células de la GM, las cuales han completado exitosamente la hipermutación somática (sin variación intraclonal) y el switching IgH antes de migrar a médula ósea, donde ellas interactuarán con células estromales antes de diferenciarse en células plasmáticas de larga vida (21).

### **Anormalidades genómicas.**

La inestabilidad del genoma es una característica destacada en las células de las GM. De hecho, una gran parte de los casos de GM son citogenéticamente anormales. Estas anomalías citogenéticas pueden categorizarse como traslocaciones cromosómicas, que involucran principalmente el locus IGH en el cromosoma 14q32 (22), anomalías en el número de copias, mutaciones, modificaciones de la metilación y la disregulación génica y del microRNA. (7,21,23-25).

### **Interacción entre células plasmáticas y su microambiente.**

En la patogénesis de las GM puede ser tan importante la relación de las células plasmáticas con su microambiente como las lesiones genéticas. En la MO las células plasmáticas alteradas se unen a proteínas de matriz extracelular y a las células estromales a través de moléculas de adhesión; la adhesión puede inducir a fenómenos de resistencia a fármacos, de transcripción y secreción de citoquinas que promueven la proliferación celular y la inhibición de la apoptosis. Así mismo, estas citoquinas modulan la producción de nuevas moléculas de adhesión que potencian aún más la interacción entre las células plasmáticas clonales y el microambiente medular (21).

### **Enfermedad ósea en el Mieloma múltiple**

La expansión clonal de las células plasmáticas

genera un daño óseo progresivo, por lo que se convierte en la complicación más grave de la enfermedad. Las células del MM tienen una relación estrecha con los sitios en que se lleva a cabo la resorción ósea, la interacción con los osteoclastos, osteoblastos, fibroblastos y las células del estroma son decisivos para que se genere la enfermedad. La función de los osteoclastos se encuentra incrementada, y de forma paralela se observa una reducción en la formación de hueso por los osteoblastos, lo que lleva a un desequilibrio, con aumento en la resorción y disminución de la formación ósea. Como consecuencia, las lesiones son de tipo osteolíticas. Este proceso se favorece gracias a que las células plasmáticas clonales estimulan el reclutamiento, la diferenciación y la activación de los progenitores osteoclásticos dentro de la MO, y originan la interacción de éstos con las células del estroma a través de varios factores. Algunas de las moléculas involucradas en la fisiopatología son el receptor del activador del factor nuclear kB (RANK), RANK-ligando (RANKL), osteoprotegerina (OPG), proteína inflamatoria macrofágica 1a (MIP 1-a), Dickkopf (Dkk1) y citoquinas como la interleuquina-6 (IL-6), IL-1b y la IL-11 (26)

### **Enfermedad renal en las Gammapatías monoclonales.**

La Gammapatía monoclonal de importancia renal (MGRS por sus siglas en inglés Monoclonal Gammopathy of renal Significance) representan un grupo de enfermedades renales causadas por la deposición o interferencia funcional indirecta de la inmunoglobulina monoclonal, que es secretada por un clon maligno de células plasmáticas. Los pacientes con MGRS no cumplen con los criterios para MM pero generalmente están relacionados con el estadio pre-maligno MGUS(27). La MGUS no solo se limita a una transformación neoplásica, la síntesis y la secreción de proteínas monoclonales podrían ser causa de otros procesos patológicos que se desarrollan y tienen diferentes efectos a nivel sistémico, lo

que se relaciona con la secreción de grandes cantidades de proteína M que se precipita de forma masiva y se considera como una de las principales causas del compromiso renal asociado a esta enfermedad. El daño renal es causado por el depósito de Ig monoclonal o de su actividad como auto-anticuerpos, que puede comprometer cualquier área de la nefrona (19,28). Se ha demostrado que los pacientes con MGUS tienen entre 3 y 5 veces más probabilidades de padecer enfermedades renales, incluidas las enfermedades glomerulares y tubulointersticiales. Adicionalmente se ha observado que el 23% de los pacientes con MGUS por cadenas ligeras tienen enfermedad renal. En el MM la enfermedad renal es una condición frecuente ya que puede estar presente en el 20-40 % de los casos y se considera como un factor de mal pronóstico (1,19,29-30).

### **Técnicas para el diagnóstico de GM**

El diagnóstico de MM es un desafío, debido a los síntomas inespecíficos (anemia, dolor de huesos e infecciones recurrentes) que son comunes en la población de personas mayores. Sin embargo, el diagnóstico temprano se asocia con una enfermedad menos grave, que incluye un número de pacientes sin síntomas CRAB asociados a MM que pueden pasar inadvertidos (18).

Los métodos de laboratorio para la detección de GM incluyen:

**Electroforesis de proteínas en suero y orina:** la proteína monoclonal migra como banda en un gel electroforético, lo cual proporciona un valor semicuantitativo para la cantidad de proteína M.

**Inmunofijación:** se lleva cabo luego de la identificación de una proteína M por electroforesis, se realiza sérica para confirmar la monoclonalidad y determinar el tipo de Ig comprometida.

La electroforesis de proteínas tiene una sensibilidad analítica de entre 500

y 2000 mg/L (8), sin embargo, una limitación importante de esta técnica es la baja sensibilidad para detectar proteína monoclonal de bajo nivel, particularmente las FLC. La inmunofijación es más sensible y puede captar proteínas monoclonales que la electroforesis de proteínas no detecta. No obstante, en pacientes con enfermedades oligosecretoras las FLC monoclonales no se encuentran en una cantidad suficiente para ser detectada por estas técnicas (31).

**Determinación de sFLC:** se considera una prueba complementaria importante, ya que permite inicialmente evidenciar la presencia de GM de forma muy sensible cuando se observaba alguna alteración en la rFLC y está integrada en los criterios diagnósticos del MWG (31-33).

### **Electroforesis de proteínas**

La electroforesis de proteínas es una técnica de laboratorio que permite la separación de las proteínas de acuerdo con sus características físicas. El suero contiene una variedad de proteínas diferentes que serán separadas mediante electroforesis en cinco o seis fracciones (según el método usado por el laboratorio). Estas fracciones (también conocidas como "zonas" o "regiones") se denominan albúmina, alfa 1, alfa 2, beta (que puede separarse en beta 1 y beta 2), y gamma. Las inmunoglobulinas policlonales (normales) se encuentran principalmente en la zona gamma. Las proteínas monoclonales son producidas por un clon de células plasmáticas, por lo que todas las moléculas son idénticas y tienen la misma carga eléctrica. Esa es la razón por la que en la electroforesis una proteína monoclonal migrará como un pico estrecho (este pico aparece casi siempre en la zona gamma, pero a veces puede estar presente en beta 2 o beta 1, o incluso en la zona alfa 2 de forma poco frecuente). La electroforesis del suero puede usarse para

buscar una proteína monoclonal, así como para monitorizar su cantidad (34).

### **Inmunofijación**

La inmunofijación en suero consiste en la detección de proteínas monoclonales en suero, mediante electroforesis alcalina en gel de agarosa y uso de anticuerpos. Las proteínas migran en la electroforesis y se inmunofijan con antisueros de diferentes especificidades: anti-gamma, para la detección de IgG; anti-alfa, IgA; anti-mu, para IgM; anti- $\lambda$ , para cadenas ligeras lambda, y anti- $\kappa$ , para cadenas kappa. Posterior a la Inmunofijación, las proteínas que se precipitan se tiñen con violeta ácido para permitir su visualización.

La inmunofijación es una técnica que permite que una proteína quede anclada al sitio donde migró durante la electroforesis, lo cual se logra a partir de la formación de un complejo insoluble con anticuerpos. Las bandas que se inmunoprecipitan se comparan con las bandas anormales observadas inicialmente en la electroforesis de proteínas y según la reacción con los antisueros se define su naturaleza y si corresponden o no a un componente monoclonal (35).

### **Cadenas ligeras libres en suero (sFLC)**

El ensayo de sFLC utiliza anticuerpos policlonales que reconocen y cuantifican específicamente cadenas kappa ( $\kappa$ ) y lambda ( $\lambda$ ) por separado, permitiendo el cálculo de la relación de rFLC que se usa para determinar la clonalidad. Los anticuerpos reconocen específicamente epítopes presentes en la región constante de las cadenas ligeras, que se ocultan cuando se unen a una pareja de cadena pesada (es decir, en forma de inmunoglobulina intacta) pero se exponen cuando las FLC están en su forma libre. La sensibilidad de los ensayos ha permitido la cuantificación de las concentraciones de sFLC circulantes normales [Intervalos

de referencia:  $\kappa$  - mediana de 7.3 mg / L (percentil 95: 3.3-19.4 mg / L);  $\lambda$  - mediana 12.4 mg / L (percentil 95: 5.7-26.3 mg / L); rFLC es 0.26-1.65] (18)(25)(36)(37).

Las inmunoglobulinas son la forma secretada soluble del receptor de células B y están compuestas por dos cadenas pesadas idénticas (gamma -  $\gamma$ , alfa -  $\alpha$ , mi -  $\mu$ , delta -  $\delta$  o épsilon -  $\epsilon$ ) y dos cadenas ligeras (kappa -  $\kappa$  o lambda -  $\lambda$ ). Las cadenas pesadas y ligeras de las inmunoglobulinas tienen regiones constantes y variables, se sintetizan de forma independiente y es en el retículo endoplásmico donde se unen y forman su estructura completa (38). Las concentraciones séricas de las cadenas livianas libres son el resultado del balance entre la producción por las células plasmáticas (existen dos células productoras de  $\kappa$  por cada una productora de  $\lambda$ ) y la metabolización renal. Debido a su bajo peso molecular (25-50 kDa aproximadamente) las cadenas livianas se filtran fácilmente por el glomérulo para luego ser inmediatamente reabsorbidas en el túbulo contorneado proximal, lo que hace que su vida media en suero sea muy breve, de dos a seis horas, teniendo en cuenta que la producción fisiológica de cadenas livianas libres es de aproximadamente 0,5 g por día y que el riñón humano es capaz de reabsorber hasta 30 g/día de proteínas pequeñas, en condiciones normales. La mayoría de estas proteínas serán metabolizadas y solo pequeñas cantidades se encontrarán en orina, únicamente cuando los mecanismos de reabsorción renal se vean superados por una masiva producción, las cadenas livianas libres podrán ser detectadas por métodos electroforéticos tradicionales en una muestra de orina concentrada ya que la sensibilidad de este método es limitada debido a la reabsorción de las FLC en los túbulos renales, lo que significa que estas pueden no alcanzar un nivel detectable en

orina solo hasta que se produzca la pérdida de la función tubular (4,18,33,39-40).

El ensayo de cadenas ligeras libres en suero permite cuantificar las estructuras monoméricas y diméricas de las Ig a concentraciones muy bajas, y se ha usado para determinar los niveles de FLC normales en individuos sanos. La detección de las FLC a bajas concentraciones permite cuantificar la rFLC cuya alteración es un indicador de clonalidad (33,41). Este ajuste hace posible identificar pacientes con un desequilibrio relativo entre las concentraciones de  $\kappa$  y  $\lambda$ , que generalmente se relacionan con una expansión clonal(42). Se han descrito cuatro principales aplicaciones para el ensayo de cadenas livianas libres en suero: para la evaluación y el manejo del MM y trastornos relacionados, el cribado y diagnóstico: junto con la electroforesis de proteínas en suero e inmunofijación en suero, como indicador pronóstico de todas las GM, y finalmente en el monitoreo de la respuesta al tratamiento (25). El ensayo de las sFLC es la más sensible(43) de las técnicas usadas actualmente para el diagnóstico de GM; sin embargo, ninguna técnica permite por sí sola el diagnóstico de dichas entidades por lo que se deben usar conjuntamente para alcanzar una alta sensibilidad en el diagnóstico (37,44).

Algunos estudios sugieren que las pruebas de electroforesis e inmunofijación son las más indicadas a la hora de realizar el diagnóstico y monitoreo de las GM, exceptuando los casos de SMM y Amiloidosis. Esto debido a que se ha encontrado que la rFLC  $\kappa/\lambda$  tiene una alta tasa de falsos positivos en pacientes sin gammapatía monoclonal (45), especialmente en muestras con globulinemia policlonal y a que adicionalmente se ha observado una alta tasa de falsos negativos para la rFLC  $\kappa/\lambda$  en muestras realmente positivas para inmunoglobulina monoclonal y en enfermedades relacionadas con



inmunoglobulinas monoclonales de cadena ligera tipo  $\lambda$  en particular (45-46). Por otra parte, la ausencia de un material de referencia para el ensayo de cadenas ligeras demanda la necesidad de un calibrador internacional disponible para estandarizar los métodos (ensayos de cadenas ligeras), hasta ahora disponibles en el mercado (47). Aun así, dentro del grupo de las GM, el ensayo de sFLC ha demostrado su aporte, gracias a su sensibilidad, en la detección del componente monoclonal, en especial de MM no secretor y en amiloidosis AL, por lo que las guías internacionales recomiendan la determinación sFLC en el diagnóstico y su cuantificación en el momento del diagnóstico del MM y otras GM en las cuales adquiere un carácter pronóstico (48) y brinda un aporte valioso en la monitorización del tratamiento y la supervivencia de los pacientes (24,37,42-43,49).

La proporción normal de FLC  $\kappa/\lambda$  es 0.26 – 1.65. En los trastornos de células plasmáticas clonales, el exceso en la producción de un tipo de FLC (componente clonal denominado cadena ligera involucrada) se relaciona con un índice de FLC anormal. Cerca de un tercio de los pacientes con MGUS, el 70% de los pacientes con SMM y más del 90% de los pacientes con MM presentan una alteración en la rFLC (49).

En las infecciones o en estados inflamatorios la producción policlonal de cadenas ligeras libres puede verse aumentada lo que se refleja en un aumento de los valores absolutos de las cadenas  $\kappa$  y  $\lambda$  pero normalmente la relación entre las FLC no se afecta a diferencia de las discrasias de células plasmáticas donde la expansión clonal favorece la producción de FLC  $\kappa$  o  $\lambda$  monoclonal con la consecuente alteración en la relación  $\kappa/\lambda$  por lo que las concentraciones aumentadas de una de las

sFLC con una relación  $\kappa/\lambda$  anormal reflejan, entonces, de forma indirecta la presencia de expansión de células plasmáticas clonales (50).

## CONCLUSIÓN

Las GM son entidades hematológicas de adultos, y teniendo en cuenta el aumento en la expectativa de vida, estas entidades cobran un mayor valor en su diagnóstico de manera temprana. Así mismo la tecnología en el laboratorio ha generado pruebas más sensibles y específicas con este fin. Si bien se han descrito algunas limitaciones relacionadas con el ensayo de cadenas ligeras, se ha podido determinar su importancia el momento de realizar el diagnóstico, seguimiento y pronóstico de las GM, reconocido desde el 2014 como criterio por IMWG. Es necesario resaltar la importancia de la implementación de este ensayo dentro de los algoritmos usados actualmente con el fin de mejorar la sensibilidad del diagnóstico, y poder correlacionarlo con otras entidades para el diagnóstico diferencial oportuno.

## CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

## REFERENCIAS

1. Kanzaki G, Okabayashi Y, Nagahama K, Ohashi R, Tsuboi N, Yokoo T, et al. Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease and Related Diseases. *J Nippon Med Sch* [Internet]. 2019;86(1):2–9. Available from: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/jnms/86/1/86\\_JNMS.2019\\_86-1/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jnms/86/1/86_JNMS.2019_86-1/_article)
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., editors. *World Health Organization Classification of Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. International Agency for Research on Cancer Lyon; 2017. 590 p.
3. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, Dispenzieri A, Kumar S, Cerhan JR, et

- al. Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Jan 18;378(3):241–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1709974>
4. Tietsche de Moraes Hungria V, Allen S, Kampanis P, Soares EM. Serum free light chain assays not total light chain assays are the standard of care to assess Monoclonal Gammopathies. Vol. 38, *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2016. p. 37–43.
  5. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I BF. *Global Cancer Observatory: Cancer Today* [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2018 [cited 2019 Apr 15]. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/home>
  6. Rajkumar SV. Multiple Myeloma: 2016 update on Diagnosis, Risk-stratification and Management. *HHS Public Access Author Manuscr*. 2017;91(7):719–34.
  7. Merz M, Hielscher T, Hoffmann K, Seckinger A, Hose D, Raab MS, et al. Cytogenetic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Leukemia* [Internet]. 2018;32(12):2717–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41375-018-0202-1>
  8. Corzo A, Duarte P, Kusminsky G, Ochoa P, Orlando S, Quiroga LS, et al. Sociedad Argentina de Hematología. *Guías de Diagnóstico y Tratamiento. Gammopatías monoclonales*. 2017;127–66. Available from: <http://sah.org.ar/docs/2017/002-Gammopatías Monoclonales.pdf>
  9. Caravaca-Fontán F, Gutiérrez E, Delgado Lillo R, Praga M. Gammopatías monoclonales de significado renal. *Nefrología* [Internet]. 2017;37(5):465–77. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2017.03.012>
  10. Caers J, Binsfeld M, Muller J, Heusschen R, Beguin Y. GAMMAPATHIE MONOCLONALE DE SIGNIFICATION INDÉTERMINÉE : information destinée aux médecins référents. *Rev Med Liege*. 2014;69:41–6.
  11. Cosemans C, Oben B, Arijs I, Daniëls A, Declercq J, Vanhees K, et al. Prognostic Biomarkers in the Progression From MGUS to Multiple Myeloma: A Systematic Review. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk*. 2018;18(4):235–48.
  12. González Calle V, Mateos MV. Monoclonal gammopathies of unknown significance and smoldering myeloma: Assessment and management of the elderly patients. *Eur J Intern Med*. 2018;
  13. DRAFT EDITORES SL, editor. *Evidencia científica española con Freelite y Hevylite en las gammopatías monoclonales*. 1st ed. 2017;1–20. Available from: <http://www.grupodraft.com/pdf/hematotopics-vol1-2017.pdf>
  14. Gaviria Uribe A, Ruíz Gómez F, Dávila Guerrero CE, Burgos Bernal G, Osorio Saldarriaga E. *Manual Metodológico para la elaboración e implementación de las RIAS* Ministerio de Salud y Protección Social [Internet]. Ministerio de Salud y Protección Social. 2016. p. 106. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/Manual-metodologico-rias.pdf>
  15. Fonseca R, Hinkel J. Value and cost of myeloma therapy-we can afford it. *Am Soc Clin Oncol Educ B* [Internet]. 2018;38:647–55.
  16. Rajkumar SV. Value and Cost of Myeloma Therapy. *Am Soc Clin Oncol Educ B*. 2018;(38):662–6.
  17. JT Larsen, SK Kumar, A Dispenzieri, RA Kyle, JA Katzmann and SR. Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma. *NIH Public Acces* [Internet]. 2013;941–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3629951/>
  18. Jenner E. Serum free light chains in clinical

- laboratory diagnostics. *Clinica Chimica Acta*. 2014. p. 15–20.
19. Ciocchini M, Arbelbide J, Musso CG. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS): the characteristics and significance of a new meta-entity. *Int Urol Nephrol*. 2017;49(12):2171–5.
  20. Landgren O, Barry I, Graubard P, Ahmadzadeh I, Clark R, Kumar SK, et al. Racial Disparities in the prevalence of Monoclonal Gammopathies: A population-based study of 12,482 persons from the National Health and Nutritional Examination Survey. *Leukemia*. 2014;28(7):1537–42
  21. Hoffbrand AV, Higgs DR, Keeling DM, Mehta A, editors. *Postgraduate haematology*. seventh ed. London and Oxford; 2016. 949 p.
  22. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, Dirks R, Lii LJM, Colby CL, et al. Prevalence and Risk of Progression of Light-Chain Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (LC-MGUS): A newly defined entity. 2010;375(9727):1721–8.
  23. Ried T, Heselmeyer-Haddad K, Camps J, Gaiser T. *Cancer cytogenetics*. *Mol Basis Hum Cancer*. 2016;1541:65–82.
  24. Alejandre ME, Sackmann F, Pavlovsky S, Remaggi G, Pavlovsky MA, Pandolfo M, et al. Gammapatia monoclonal de significado incierto: factores de pronostico, evolucion y riesgo. *Acta bioquim clin latinoam* [Internet]. 2013;47(1):71–84. Available from: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0325-29572013000100010](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572013000100010)
  25. Delgado MF. Utilidad del ensayo de cadenas livianas libres en suero en el manejo de gammopatías monoclonales: diagnóstico, pronóstico y monitoreo. *Rev Med Urug*. 2014;30(1):65–75.
  26. Contte M, Isnardi S, Sieza Y. Enfermedad ósea en el mieloma múltiple. *HEMATOLOGIA* [Internet]. 2010;14:29–40. Available from: <http://www.sah.org.ar/docs/sah2-1.pdf>
  27. Yu XJ, Zhou XJ, Wang SX, Zhou F de, Zhao MH. Monoclonal light chain crystalline podocytopathy and tubulopathy associated with monoclonal gammopathy of renal significance: a case report and literature review. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):322.
  28. Sethi S, Fervenza FC, Rajkumar SV. Spectrum of manifestations of monoclonal gammopathy-associated renal lesions. *Clin Nephrol*. 2016;25:127–37.
  29. Morales MM, Llanes OMA. Proteinuria en gammopatías monoclonales. *Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter*. 2016;32(2):160–75.
  30. Javaugue V, Bouteau I, Sirac C, Quellard N, Diolez J, Colombo A, et al. Classification et prise en charge thérapeutique des gammopathies monoclonales de signification rénale. *La Rev Médecine Interne* [Internet]. 2017;39(3):161–70. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2017.03.012>
  31. Martellosio JP, Leleu X, Roblot P, Martin M, Puyade M. Dosage des chaînes légères libres : indications et méthodes. *Revue de Medecine Interne*. France; 2019. p. 1–9.
  32. Schneider N, Wynckel A, Kolb B, Sablon É, Gillery P, Maquart FX. Étude comparative du dosage des chaînes légères libres d'immunoglobulines par technique Freelite (The Binding Site) et N Latex FLC (Siemens). *Ann Biol Clin*. 2013;71(1):13–22.
  33. Barbosa de carvalho NM, Morais, Sarmiento Campos ML. Artículo de revisión Identificación de cadenas ligeras libres en suero y su aplicación en las gammopatías monoclonales. *Rev Hematol*. 2010;11(4):199–207.
  34. Campuzano Maya G. La electroforesis de proteínas: más que una prueba de laboratorio. *Laboratorio*. 2006;12(6):47–70.
  35. Wahed A, Dasgupta A. Immunofixation Learn more about Immunofixation Monoclonal Gammopathy and Its Detection Protein Electrophoresis and Immunofixation. *Hematol Coagul* [Internet]. 2015; Available from: <https://www>.

- sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/immunofixation/pdf
36. Bradwell AR. Editorial: Clinical importance of serum free light chain analysis. *Personalized Medicine*. 2010;7(3):229–31.
  37. Campos ML, de Carvalho NMB, Martín-Reyes G. Valor del ensayo de las cadenas ligeras libres en suero para los pacientes de gammopatías monoclonales e insuficiencia renal. *Nefrología*. 2012;32(1):15–9.
  38. Ünlü ŞM, Özsan H, Sarioğlu S. The scope of kidney affection in monoclonal gammopathies at all levels of clinical significance. *Turkish J Hematol*. 2017;34(4):282–8.
  39. Basile U, Gulli F, Gagnani L, Napodano C, Pocino K, Rapaccini GL, et al. Free light chains: Eclectic multipurpose biomarker. *J Immunol Methods* [Internet]. 2017;451(April):11–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jim.2017.09.005>
  40. McTaggart MP, Lindsay J, Kearney EM. Replacing urine protein electrophoresis with serum free light chain analysis as a first-line test for detecting plasma cell disorders offers increased diagnostic accuracy and potential health benefit to patients. *Am J Clin Pathol*. 2013;140(6):890–7.
  41. Katzmann JA, Abraham RS, Dispenzieri A, Lust JA, Kyle RA. Diagnostic performance of quantitative  $\kappa$  and  $\lambda$  free light chain assays in clinical practice. *Clin Chem*. 2005;878–81.
  42. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, Colby CL, et al. Use of nonclonal serum immunoglobulin free light chains to predict overall survival in the general population. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2012;87(6):517–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.03.009>
  43. Dejoie T, Attal M, Moreau P, Harousseau JL, Avet-Loiseau H. Comparison of serum free light chain and urine electrophoresis for the detection of the light chain component of monoclonal immunoglobulins in light chain and intact immunoglobulin multiple myeloma. *Haematologica*. 2016;101(3):356–62.
  44. Kuriakose E, Narayanan Unni Cheppayil S, Kuzhikandathil Narayanan S, Vasudevan A. A Study on Free Light Chain Assay and Serum Immunofixation Electrophoresis for the Diagnosis of Monoclonal Gammopathies. *Indian J Clin Biochem* [Internet]. 2019;34(1):76–81. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12291-017-0718-6>
  45. Singh G. Serum Free Light Chain Assay and  $\kappa/\lambda$  Ratio: Performance in Patients With Monoclonal Gammopathy-High False Negative Rate for  $\kappa/\lambda$  Ratio. *J Clin Med Res*. 2017;9(1):46–57.
  46. Wood PB, McElroy YG, Stone MJ. Comparison of serum immunofixation electrophoresis and free light chain assays in the detection of monoclonal gammopathies. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk*. 2010;10(4):278–80.
  47. Cigliana G, Gulli F, Napodano C, Pocino K, De Santis E, Colacicco L, et al. Serum free light chain quantitative assays: Dilemma of a biomarker. *J Clin Lab Anal*. 2018;32(2):1–6.
  48. Riaz N, Wolden SL, Gelblum DY, Eric J. Utility of Serum Free Light Chain Measurements in Multiple Myeloma Patients Not Achieving Complete Response to Therapy. *HHS Public Access Author Manuscr*. 2016;118(24):6072–8.
  49. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* [Internet]. 2014;15(12):e538–48. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)
  50. Bhole M V., Sadler R, Ramasamy K. Serum-free light-chain assay: Clinical utility and limitations. *Ann Clin Biochem*. 2014;51(5):528–42.