

Del Meeting
“Le Proteine: dal Laboratorio alla Clinica”
“Las Proteínas: desde el Laboratorio al Clínico”

X Edición - Castrocaro, 24–26 Octubre, 2001

Organizado por: CEFAR – Centro Europeo per la Formazione e la Ricerca in Scienze Sanitarie e in Biotecnologie
Patrocinado por: SIBioC – Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica

Evaluación y Presentación de los Resultados de Laboratorio en
Pacientes Sospechosos de Gammopatía Monoclonal:
El Valor de las Cadenas Ligeras Libres en el Estudio de las Bence Jones

Axel Regeniter ^a, Werner.H. Siede ^b

- a) Presenting Author: Central Laboratory, Kantonsspital Basel, Switzerland - Fax +41 61 265 4600
E-mail: aregeniter@uhbs.ch
- b) Author for correspondence: Central Laboratory, Klinikum Lippe-Lemgo, Lemgo, Germany –
E-mail: Werner.Siede@klinikum-lippe.de

Indice

- [Introducción](#)
- [Objeto del estudio](#)
- [Métodos](#)
- [Población estudiada](#)
- [Resultados](#)
- [Conclusión](#)
- [Figuras](#)
- [Tablas](#)

Introducción

Los pacientes en los que se sospecha, o que padecen, una gammapatía monoclonal acumulan una gran cantidad de datos (e.g. electroforesis, inmunofijación, inmunoglobulinas, etc.). Desde 1998 presentamos toda la información relevante en suero y orina, incluyendo la electroforesis codificada con colores, de manera acumulada en una única página (Figura). La información en esta página cubre una ventana temporal de hasta 5 años.

Este concepto presenta múltiples ventajas, como son:

- Toda la información relevante es, con sólo un poco de práctica, visible y autoexplicativa.
- Los problemas con una muestra específica se hacen evidentes. Una baja concentración de Creatinina urinaria, indicativa de una invalidez preanalítica, es fácilmente detectable.
- Los resultados de muestras de pacientes recibidas en el laboratorio en días distintos (suero y orina) forman ambas parte del informe acumulativo.
- El seguimiento a largo plazo de los pacientes, e.g. el chequeo anual de pacientes con trasplante renal, se simplifica.

La medida de las cadenas ligeras libres puede ser integrada fácilmente en este concepto. El valor adicional del test puede compararse con medidas de laboratorio preexistentes.

Objeto del estudio

El método estándar para la detección de las cadenas ligeras libres en orina (Proteínas de Bence Jones, BJP), la inmunofijación urinaria (IFE), es laborioso y caro. Hemos evaluado la medida de las Cadenas Ligeras Libres Kappa (FK) y Lambda (FL) y el correspondiente Ratio Kappa Libre/Lambda Libre (FK/FL) como un método alternativo.

Métodos

Inmunofijación en suero y correspondiente orina (Sebia), medida nefelométrica de las cadenas ligeras libres (límite de detección 5 mg/l, New Scientific Company, Cormano (MI), Italia). Los resultados dudosos en la inmunofijación urinaria se inspeccionaron independientemente por una segunda persona y los que continuaron siendo dudosos se reanalizaron con otros antisueros (Beckman-Coulter).

Población estudiada

Muestras urinarias de rutina del *Kantonsspital Basel*. Los resultados de la inmunofijación del suero estaban disponibles para todos los pacientes.

Se evaluaron dos subgrupos:

Uno consistente en muestras de pacientes enviadas al laboratorio para la diferenciación de la proteinuria

(n=157). La mayoría de estos pacientes presentaban una elevación de las cadenas ligeras libres debido a una disfunción tubular. Este fue el grupo de control, puesto que la inmunofijación en suero y orina era negativa para una gammapatía monoclonal.

Las muestras del segundo grupo eran altamente sospechosas para la presencia de BJP. Pertenecían a pacientes con una probada gammapatía monoclonal en suero (n= 147).

Ambos grupos se clasificaron de acuerdo con los resultados de la medida de las cadenas ligeras libres (Clasificación).

Resultados

La mayoría de muestras con proteinuria mostraron valores elevados de cadenas ligeras libres con Ratio FK/FL de 1.0 a 3.7. Los pacientes con BJP se presentaron tanto con un Ratio FK/FL por debajo de 1.0 (cadenas ligeras monoclonales Lambda) o por encima de 3.7 (cadenas ligeras monoclonales Kappa). La concentración de Lambda libres estuvo por debajo del límite de detección para seis muestras y el Ratio no se pudo calcular.

Conclusión

En nuestro grupo de estudio, un Ratio FK/FL por debajo de 1.0 o por encima de 3.7 tuvo una sensibilidad diagnóstica del 98% y una especificidad diagnóstica del 80% en comparación con la inmunofijación urinaria, en el supuesto de que ambas cadenas ligeras libres eran medibles. Los pacientes era muy probable que presentasen BJP. La IFE serviría como método de confirmación.

También encontramos cadenas ligeras libres monoclonales en seis pacientes donde el Ratio no se pudo calcular por estar la Lambda por debajo del límite de detección.

Si hay sospecha clínica de BJP, está también indicada una IFE.

El límite de detección de la IFE (20 mg/l), sin embargo, es más elevado que el de la nefelometría (5 mg/l) y no puede pues ser considerada un "Gold Standard" en estos casos.

El hallazgo más relevante es que la IFE en el estudio de las BJP puede obviarse con un 99% de especificidad en los casos donde el Ratio FK/FL esté entre 1.0 y 3.7. Así pues, la inmunofijación urinaria podría haberse evitado en 130 de 304 (42.7%) muestras.

Debe subrayarse que la inmunofijación sérica es siempre requerida para poder diagnosticar o excluir con seguridad una gammapatía monoclonal en los pacientes.

Figura 1

11.06.2001		09.07.2001		17.07.2001		20.09.2001		20.09.2001		Serum	
60.0 -				50.0 -		57.0 -				Analyse	Referenz/Einheit
37.4	62.4%			29.0	57.9%	29.7	52.1%			Totalprotein	62-80g/l
1.9	3.2%			2.5	4.9% +	2.9	5.0% +			Albumin	34.7-56.0g/l 56.0-70.0%
8.5	14.1% +			9.1	18.1% +	11.1	19.5% +			Alpha-1	1.0-2.9g/l 1.6-3.6%
6.8	11.4%			7.2	14.3% +	6.2	10.9%			Alpha-2	5.0-10.4g/l 8.0-13.0%
5.3 -	8.9% -			2.4 -	4.8% -	7.1	12.4%			Beta	5.0-11.2g/l 8.0-14.0%
										Gamma	6.2-14.4g/l 10.0-18.0%
				negativ		IgG Kappa				Leichtketten- Nachweis	
						2.90				M Gradient	g/l
0.63 -				0.13 -		1.43				IgA	0.70-3.80g/l
4.11 -				2.01 -		6.93				IgG	6.50-15.00g/l
0.66				0.10 -		0.36 -				IgM	0.50-2.60g/l
				keine Ang.						Urin	
		ka		ka				2.Morg.U.		Urinvolumen	>2000ml
			2.48 -		1.39 -			ka		Kreatinin	7.00-18.00mmol/l
				0.06				2.83 -		Totalprotein	<0.07g/l
								<0.04		Leichtketten- Nachweis	
		negativ		negativ				negativ		Kappa, frei	5mg/l <0.57mg/mmol
		4.0	1.6 +	6.0 +	4.3 +			8.0 +	2.8 +	Lambda, frei	5mg/l
		<4		<4				<4			
Beurteilung											
Unterschrift Dr.med. A. Regeniter											
Legende: - erniedrigt, + erhöht, nb nicht bestimmbar, nbr nicht berechenbar											

Tabla 1 - Clasificación				
		Proteinuria N = 157 (Control)	Sospecha de BJP N = 147	
Grupo	Cadenas Ligeras Libres		No BJP	con BJP
A	FK y FL < 5 mg/l	10	34	0
B	FK entre 5 y 25 mg/l , FL <5 mg/l	37	23	6
C	FK/FL Ratio > 3.7	1	1	29
D	FK/FL Ratio < 1.0	8	3	22
E	FK/FL Ratio entre 1.0 y 3.7	101	28	*1

* Paciente con gammapatía biclonal y excreción simultanea de cadenas FK y FL

Tabla 2			
Grupo	Resultados Acumulados (N = 304)	Número Total	con BJP
A	FK y FL < 5 mg/l	44	0
B	FK entre 5 y 25 mg/l , FL <5 mg/l	66	6
C	FK/FL Ratio > 3.7	31	29
D	FK/FL Ratio < 1.0	33	22
E	FK/FL Ratio entre 1.0 y 3.7	130	*1

* Paciente con gammapatía biclonal y excreción simultanea de cadenas FK y FL