

PARAPROTEÍNA

Paraproteinemias

Jorge Fernández¹, Cristian Alvarado², Vladimir Guzmeli¹, Soledad Godoy¹, Lesly Valencia¹

¹Servicio de Inmunología, Departamento de Laboratorios

²Servicio de Hematología, Departamento de Medicina Interna Hospital Escuela Universitario

RESUMEN. La paraproteína es una gammaglobulina producida por una clona celular de linfocitos B o plasmocitos, que se revela al determinar el espectro electroforético y la cuantificación de las proteínas séricas o plasmáticas. Se discute sobre la definición y tipología de las paraproteínas, la forma de detección mediante la técnica de electroforesis, al tiempo que se presenta una viñeta clínica de un caso de mieloma múltiple con paraproteína IgG, discutiendo el significado clínico de la entidad así como de otras causas de gammopatías, incluyendo las de significado incierto.

Palabras clave: Paraproteinemias, gammapatía monoclonal, mieloma múltiple, electroforesis de proteínas sanguíneas.

INTRODUCCIÓN

Generalmente, se entiende por paraproteína^{1,2} la discrasia sanguínea que cursa con una producción anormal de inmunoglobulinas (gammapatía monoclonal) y usualmente, la aparición de un plasmocitoma (tumor de células plasmáticas). Frecuentemente, aparece en pacientes afectados por mieloma múltiple, leucemias y linfomas, crioglobulinemia, amiloidosis (IgG, A, D, E), o en la macroglobulinemia de Waldenström (IgM), aunque en algunas ocasiones no hay problema mórbido de fondo, lo que se conoce como gammapatía monoclonal de significado incierto, GMSI³⁻⁶. Se utilizan como sinónimos de paraproteína: *gammapatía monoclonal*, *proteína- M* o *componente- M*.

Para entender las gammopatías monoclonales debemos comprender el concepto de clona linfocitaria, plasmática o de cualquier estirpe celular. Desde el año 1950 se sabe que los linfocitos B tienen en su superficie receptores de inmunoglobulinas, mayoritariamente IgM e IgD aunque también pueden ser IgG e IgA, así como para el fragmento Fc de la IgG y la fracción C3 del complemento. Estos linfocitos B experimentarán una transformación blástica hasta plasmocitos y entonces fabricarán inmunoglobulinas del mismo tipo que tenían en su membrana. Así pues cada plasmocito es solo capaz de fabricar un tipo determinado de inmunoglobulina, la misma que llevaba en su membrana cuando era linfocito B. Una clona de plasmocitos es una familia procedente de un antecesor único, que fabrica una inmunoglobulina determinada^{7,8}.

Las gammaglobulinas monoclonales producidas son similares en estructura a las inmunoglobulinas normales, pero generalmente carecen de la función de anticuerpos; cada especie es secretada por un conjunto homogéneo de células (linfocitos B o células plasmáticas), pertenecientes a una sola familia o clona, lo que se traduce en el espectro electroforético de las proteínas del plasma o suero, como un pico elevado y estrecho

(paraproteína o proteína monoclonal)⁹. Las paraproteínas que contienen sólo cadenas ligeras conducen a paraproteinemia y proteinuria de Bence Jones^{10,11}, mientras que la presencia sólo de cadenas pesadas atípicas conduce a la enfermedad de cadenas pesadas. En la electroforesis, la mayoría de las paraproteínas aparecen como componentes M (gammapatía monoclonal), que no debe confundirse con la paraproteína IgM de la macroglobulinemia¹²⁻¹⁴.

Electroforesis de Proteínas

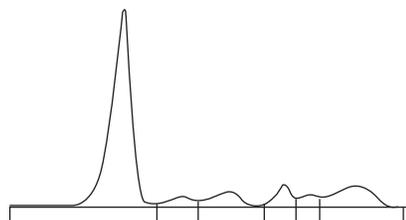
La electroforesis de proteínas (EFP)^{15,16} es una prueba de laboratorio basada en la separación de proteínas aplicando un campo eléctrico. Para ello, los laboratorios pueden usar un medio sólido (como el gel de agarosa) o tubos capilares. Existen diferentes tipos en función del tipo de separación empleado: *electroforesis de zona* (separación en función de la carga), *isoelectroenfoque*, y *separación por tamaño en tamiz molecular* (también aplicable a ácidos nucleicos).

El suero contiene una variedad de proteínas diferentes, que son 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 normales cuando son sometidas a electroforesis, forman una zona grande, que es amplia y simétrica, sin picos o deformaciones visibles, expresión de la policlonalidad de la respuesta inmunitaria humoral.

Electroforesis de zona: las proteínas son moléculas anfóteras: su carga neta depende del pH del medio. Normalmente, la separación electroforética de proteínas se hace a pH alcalino, en el que la mayoría de las proteínas presentan una carga global negativa. También se puede trabajar a pH ácidos, pero no demasiado bajos, ya que las proteínas precipitan en medio ácido (básicamente se usa en la detección de variantes de la hemoglobina).

Recibido para publicación el 04/14, aceptado el 06/14
 Dirección para correspondencia: Dr. Jorge Fernández
 E-mail: joralferv@gmail.com

CONTROL NORMAL



Electroforesis

Fractions	%	Ref. %	g/dl	Ref. g/dl
Albumina	65.3	55.8 - 66.1	4.38	3.00 - 4.00
Alfa 1	4.0	2.9 - 4.9	0.27	0.15 - 0.30
Alfa 2	7.6	7.1 - 11.8	0.51	0.40 - 0.60
Beta 1	5.8	4.7 - 7.2	0.39	0.50 - 0.80
Beta 2	3.6	3.2 - 6.5	0.92	0.80 - 0.80
Gamma	13.7	11.1 - 18.8	0.92	0.80 - 1.50

Ratio: 1.88 Proteínas Totales: 6.7

Comentarios:

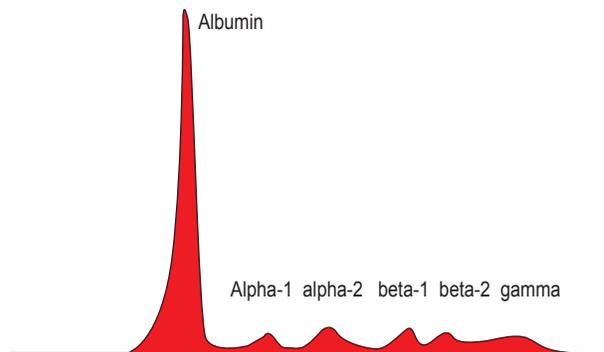


Figura 1. Espectro electroforético y cuantificación de las proteínas del plasma.

Como medio de soporte se puede usar (de más antiguo a más reciente): papel, acetato de celulosa, agarosa, poliacrilamida y electroforesis capilar. La muestra cuyas proteínas se quieren separar, se inserta en un medio de soporte y se aplica una diferencia de potencial eléctrico durante un tiempo determinado para separar las proteínas. Cada proteína migrará más o menos en función de su carga (que también determina hacia qué polo se dirigirá la proteína, ánodo (+) o cátodo (-) y su tamaño. A mayor carga y menor tamaño, más velocidad de migración.

Isoelectroenfoque: en lugar de separar las proteínas en función de su carga a un pH dado, se separan en función de su punto isoeléctrico (pI): el pI es el pH en el que la carga neta de la proteína es nula, y depende de la composición aminoacídica de la proteína. Se crea un gradiente de pH mediante anfólitos (un anfólito es lo mismo que una sustancia anfotérica o anfótera, es decir tiene grupos ácidos y básicos en la misma molécula, comportándose tanto como ácido como base, ejemplo común: los aminoácidos), que estabilizan el pH a lo largo del gel. Cada proteína migrará hasta alcanzar su pI, punto en el cual precipitará al acumularse (de ahí el nombre, isoelectroenfoque).

Separación por tamaño: permite separar proteínas y ácidos nucleicos. En el caso de las proteínas, deben ser tratadas con SDS (dodecil sulfato de sodio), para que su carga sea negativa y todas migren hacia el ánodo (no es necesario hacer eso con los ácidos nucleicos, ya que tienen carga negativa); la separación se hace en medios de soporte en el que se ha creado un tamiz molecular (matriz), que hace que las proteínas más pequeñas corran más que las más grandes.

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, casi siempre en la zona gamma, aunque a veces puede aparecer en Beta o incluso en Alfa 2.

La electroforesis del suero puede usarse para buscar una paraproteína, así como para monitorizar la cantidad de proteína monoclonal. Cuando en el suero esté presente una proteína monoclonal, a menudo el exceso de cadenas ligeras libres aparecerá en la orina como proteína de Bence Jones (en forma de un pico estrecho, normalmente en las zonas Gamma o Beta).

Viñeta clínica

Paciente masculino de 32 años de edad, con eritema anular centrífugo, manejado en la consulta externa de dermatología, ingresa a hospitalización de medicina por cuadro de 3 meses de evolución, pero agravado en la última semana, caracterizado por síntomas constitucionales: pérdida de peso (cerca de 15 Kg), dolor lumbosacro, lancinante, irradiado a ambos miembros inferiores, relacionado con esfuerzos físicos, con períodos de exacerbaciones, fiebre intermitente de moderada intensidad, dolor pleurítico y hemoptisis. Previamente se estudió en el Hospital General San Felipe, incluyendo broncoscopia, con resultados en límites normales. El examen físico revela mal estado general, aspecto de enfermo crónico, asténico, con taquicardia, máculas hipocrómicas de predominio en tronco y extremidades superiores, dolor intenso a la dígitopresión en región lumbosacra, intensificado al movilizar las extremidades inferiores, con imposibilidad para incorporarse de la cama y deambular. La analítica destaca anemia importante, con hemoglobina de 7.8 g/dl, hematocrito de 21.7 v%, 683,000 plaquetas, 17,900 leucocitos

tos, 87% neutrófilos y 6% linfocitos; creatinina 2.4 mg/dl, calcio 12.9 mg/dl, eritrocituria ++ y proteinuria ++. En el transcurso de la hospitalización se realizaron otros estudios como serie ósea metastásica, que reveló lesiones osteolíticas más evidentes en el cráneo, una RMN (resonancia magnética) de columna lumbosacra que reportó fractura con aplastamiento y deformidad en cuña en cuerpos vertebrales de T-12 y L-2, con raquiestenosis moderada a la altura de L-2. La EFP informó paraproteína IgG (ver Figura 2). En la biopsia de médula ósea se encontró infiltración de células plasmáticas anaplásicas de más de 70%, con resto de series eritroide y mielóide normal.

El tratamiento se realizó con radioterapia y posteriormente con quimioterapia a base de doxorubicina, vincristina y dexametasona, que recibe periódicamente en el Servicio de Hematología, observando buena evolución.

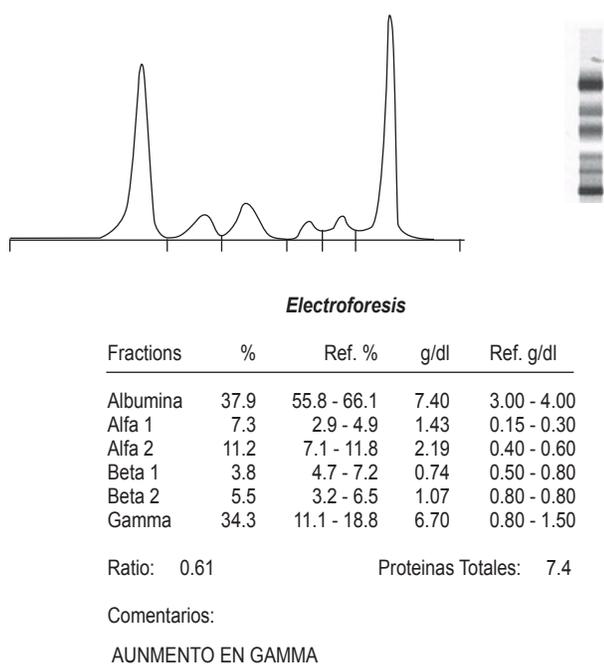


Figura 2. EFP con paraproteína en región gamma.

Evaluación clínica

La identificación de una paraproteína representa un desafío para los médicos, quienes deben decidir hasta qué punto deben continuar su investigación. La GMSI se puede detectar en el suero de aproximadamente el 3% de las personas mayores de 50 años, y la mayoría de los estudios indica que su incidencia aumenta con la edad. La GMSI se define como la presencia de una proteína monoclonal (paraproteína) en el suero o la orina de un individuo sin evidencia de mieloma, amiloidosis con amiloide de cadenas livianas, macroglobulinemia de Waldenström o un trastorno relacionado, sin deterioro orgánico o tisular relacionado con el mieloma. Los pacientes con GMSI no requieren tratamiento inmediato pero tienen mayor riesgo de progresión a mieloma, por lo que deben ser seguidos por un

hematólogo. En promedio, el riesgo acumulativo de un individuo para que la GMSI se transforme en un mieloma u otro tipo de trastorno linfoproliferativo es del 1% al año, el cual continúa aún después de 25 años de haber sido diagnosticado³⁻⁶.

Mieloma múltiple

El mieloma múltiple^{5,8,9,14,17} es una neoplasia maligna de células plasmáticas, que presenta una incidencia similar a la enfermedad de Hodgkin, constituyendo un 1% de todos los cánceres y de 10 a 15% de las neoplasias hematológicas malignas. Una propiedad de las células de mieloma es la de seguir produciendo solamente inmunoglobulinas de un determinado tipo. La IgG es la más frecuente, con un sesenta por ciento; la IgA, con el veinte por ciento, es la segunda forma más frecuente. Las demás inmunoglobulinas se ven menos afectadas. Es más frecuente en varones de edad media o avanzada, con una mediana de edad al diagnóstico de 65-70 años, sin predominio sexual evidente. Su etiología es desconocida. Las manifestaciones clínicas del mieloma múltiple incluyen dolor óseo, fracturas patológicas, insuficiencia renal, hipercalcemia, lesiones osteolíticas, osteoporosis, anemia normocítica y normocrómica, con presencia de una proteína monoclonal (paraproteína o componente M) en suero y/u orina.

Los criterios diagnósticos del mieloma múltiple incluyen:

1. Criterios mayores:

- a) Plasmocitoma tisular por biopsia.
- b) Plasmocitosis medular mayor del 30%.
- c) Componente M en suero de IgG mayor de 3,5 g/dl, de IgA mayor de 2 g/dl, o en orina (proteinuria Bence-Jones) mayor de 1 g/dl en 24 horas.

2. Criterios menores:

- a) Plasmocitosis medular del 10-30%.
- b) Componente M menor que en el criterio mayor.
- d) Lesiones osteolíticas en la serie ósea.
- e) Disminución de las inmunoglobulinas normales: IgG menor de 600mg/dl, IgA menor de 100 mg/dl, IgM menor de 50 mg/dl.

Para establecer el diagnóstico definitivo del mieloma múltiple debe haber al menos un criterio mayor y un criterio menor, o al menos tres criterios menores.

Del 20 al 30% de las personas con mieloma están asintomáticas y su diagnóstico es casual, al encontrarse una velocidad de sedimentación globular elevada, anemia leve o la presencia de una paraproteína monoclonal en la sangre. En algunos casos el mieloma no progresa con el paso del tiempo, denominándose entonces mieloma indolente o quiescente.

Enfermedad ósea. El dolor óseo es el síntoma más frecuente del mieloma múltiple, correspondiente a osteólisis como consecuencia de la acción de factores estimulantes de los osteoclastos segregados por las células tumorales. Las lesiones osteolíticas del mieloma predominan en huesos hematopoyéticos, tales como el cráneo, costillas, vértebras, pelvis y epífisis de huesos largos. Ocasionalmente no existen lesiones osteolíticas, sino una osteoporosis difusa, por lo que el mieloma múltiple debe estar en el diagnóstico diferencial de las osteoporosis

de causa desconocida. Como consecuencia de las lesiones óseas puede haber compresión radicular o medular por aplastamientos vertebrales. En ocasiones puede existir lesión ósea esclerótica, fundamentalmente en una variedad de mieloma que se conoce con el nombre de síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalias, endocrinopatía, pico monoclonal sérico, alteraciones cutáneas).

Infecciones. Fundamentalmente por gérmenes encapsulados, y sobre todo en el pulmón y en riñón, consecuencia de la alteración de la inmunidad humoral por disminución de la concentración de inmunoglobulinas normalmente funcionales.

Afección renal. Hasta en el 50% de los casos de mieloma existe insuficiencia renal, que es la segunda causa de muerte después de las infecciones. La manifiesta insuficiencia renal depende fundamentalmente de la excreción de cadenas ligeras y la hipercalcemia. Otros factores como la hiperuricemia, amiloidosis, pielonefritis de repetición y síndrome de hiperviscosidad aceleran la insuficiencia renal. Hay mayor sensibilidad a contrastes yodados. La característica histológica del mieloma en el riñón recibe el nombre de riñón de mieloma, que presenta cilindros eosinófilos en los túbulos contorneados distales y colectores, consecuencia de la precipitación de proteínas de Bence-Jones (cadenas ligeras kappa o lambda) obstruyéndolos y causando fallo renal agudo. También puede causar síndrome de Fanconi por intoxicación de las células del túbulo proximal por proteínas de Bence-Jones, sin precipitación de las mismas. Fallan los transportes de glucosa, aminoácidos y fosfato y puede haber también acidosis tubular proximal. En caso de amiloidosis, esta es de tipo AL (primaria), y cursa con síndrome nefrótico. Otra forma de afectación renal es la enfermedad por depósito de cadenas ligeras, donde se produce un depósito granular de cadenas ligeras en el área mesangial, formando nódulos con engrosamiento de la membrana basal, lo que recuerda a la glomeruloesclerosis nodular diabética.

Insuficiencia de médula ósea. Se produce anemia como consecuencia del proceso mieloptísico de ocupación de la médula ósea por las células plasmáticas.

Hipercalcemia. Ocurre hasta en el 30% de los mielomas, siempre con gran masa tumoral. La hipercalcemia produce síntomas tales como astenia, anorexia, náuseas, vómitos, poliuria, polidipsia, estreñimiento y confusión.

Hiperviscosidad. Aparece fundamentalmente en mielomas IgM (que son excepcionales) y en mielomas de tipo IgG 3 y con menos frecuencia mieloma IgA. El síndrome de hiperviscosidad se caracteriza por la presencia de alteraciones neurológicas, visuales (fondo de ojo con venas tortuosas y dilatadas), alteraciones hemorrágicas, insuficiencia cardíaca y circulatoria.

Los plasmocitomas extramedulares son masas tumorales que aparecen fuera de la médula ósea, y son especialmente frecuentes en el tejido linfoide ORL.

Otras causas de paraproteínas¹⁸⁻²⁰

Linfoma y otras enfermedades linfoproliferativas: La leucemia de células plasmáticas es una variante rara del mieloma múltiple, constituyendo el 2-3% de todos los mielomas. Se trata de un mieloma múltiple de alta agresividad con una supervivencia corta, que debe cumplir los dos siguientes criterios diagnósticos: a) Presencia de células plasmáticas en más del 20% de la totalidad de los leucocitos en sangre periférica; b) Presencia de células plasmáticas en número superior a 2.000/ul en sangre periférica. Cursa con síntomas inespecíficos como sudores nocturnos, fiebre, pérdida de peso, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, hiperviscosidad (paraproteína IgM) que provoca, por ejemplo, dolor de cabeza, congestión venosa de la retina, y pancitopenia.

Amiloidosis con amiloide de cadenas livianas: La amiloidosis es un término genérico, utilizado para hacer referencia a un grupo de enfermedades de etiología diversa y pronóstico y tratamiento variables, con la característica común de que todas ellas están causadas por el depósito extracelular de material amiloide. Algunas expresiones clínicas son tan variadas como síndrome de túnel carpiano, neuropatía periférica, macroglosia, insuficiencia cardíaca inexplicable o síndrome nefrótico.

Enfermedad de cadenas pesadas: es una neoplasia linfoplasmocitaria muy rara que afecta a personas de diferentes grupos de edad, produciendo adenopatías, fiebre, anemia, malestar, hepatoesplenomegalia y debilidad. Un síntoma característico es edema de paladar, debido a la afectación ganglionar del anillo de Waldeyer, que puede comprometer la respiración.

Macroglobulinemia de Waldenström: También conocida como linfoma linfoplasmático, es más frecuente en personas con antecedentes personales de enfermedad autoinmune, pero también en pacientes con hepatitis, VIH y rickettsiosis. Existen factores genéticos, pues el antecedente de la enfermedad en parientes de primer grado aumenta el riesgo. Entre los factores ambientales se puede nombrar la exposición al aserrín, pesticidas y solventes orgánicos. La inmunoglobulina involucrada es la IgM, que por su elevado peso molecular provoca síndrome de hiperviscosidad sanguínea. Es un tipo de enfermedad linfoproliferativa que comparte las características clínicas de los linfomas no-Hodgkin del tipo indolente.

Enfermedad autoinmune o neoplásica: Se han descrito casos de enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoidea o lupus eritematoso sistémico, o neoplasias sólidas como cáncer de mama o colon, asociados a mieloma múltiple.

REFERENCIAS

1. Paraproteína: Definición. (Online). (Consultado 4 enero de 2013). Disponible en: <http://salud.doctissimo.es/diccionario-medico/paraproteina.html>.
2. Paraproteína: Definición. (Online). (Consultado 4 enero de 2013). Disponible en: http://www.portalesmedicos.com/diccionario_medico/index.php/Paraprot
3. Wadhera RK, Rajkumar SV. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a systematic review. *Mayo Clin Proc* 2010;85:933-42.
4. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002;346:564-9.
5. Cesana C, Klersy C, Barbarano L, Nosari AM, Crugnola M, Pungolino E, et al. Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002;20:1625-34.
6. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J, Merlini G, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2010;24:1121-7.
7. Iáñez Pareja E: Introducción al Sistema Inmunitario. Una aproximación a los conceptos de la Inmunología. (Online). (Consultado 4 enero de 2013). Disponible en: http://www.ugr.es/~eianez/inmuno/cap_01.htm
8. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003;121:749-57.
9. Hoffbrand V, Moss P, Pettit J (2006). *Essential Haematology*. 5th Edition, London. Blackwell Publishing Professional. ISBN 1405136499
10. Jones HB (1848). «On a new substance occurring in the urine of a patient with mollities ossium». *Phil Trans R Soc Lond* 138: pp. 55–62. doi:10.1098/rstl.1848.0003. (Online). (Consultado 4 enero de 2013). Disponible en: http://www.elrincondelamedicinainterna.com/2010_01_27_archive.html
11. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, Harvey TC, Drayson MT. Serum test for assessment of patients with Bence Jones myeloma. *Lancet* 2003; 361:489-91.
12. Asociación linfoma, mieloma, leucemia. Mieloma multiple: Pruebas diagnósticas. (Online). (Consultado 4 enero de 2013). Disponible en: <http://www.aeal.es/index.php/pruebas-diagnosticas-mm>
13. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Melton LJ 3rd, Bradwell AR, Clark RJ, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005;106:812-7.
14. Bird J, Behrens J, Westin J, Turesson I, Drayson M, Beetham R, et al. UK Myeloma Forum (UKMF) and Nordic Myeloma Study Group (NMSG): guidelines for the investigation of newly detected M-proteins and the management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Br J Haematol* 2009;147:22-42 [erratum 2010;148:491].
15. Electroforesis de proteínas en suero. Medline Plus. (Online). (Consultado 4 enero de 2013). Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003540.htm>
16. Entendiendo la electroforesis de proteínas. Myeloma International Foundation. (Online). (Consultado 4 enero de 2013). Disponible en: http://myeloma.org/pdfs/U-PEP-Span-2011_e1web.pdf
17. Bataille R, Harousseau J. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 1997; 336:1657-1664.
18. Kelly C, Baird G, Foster H, Hosker H, Griffiths Y. Prognostic significance of paraproteinaemia in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1991;50:290-4.
19. García-Sanz R, Orfao A, González M. Primary plasma cell leukemia: clinical, immunophenotypic, DNA ploidy, and cytogenetic characteristics. *Blood* 1999; 93: 1032-1037.
20. Khosravi Shahi P. Leucemia de células plasmáticas: variante rara del mieloma múltiple. Caso clínico. *An Med Interna (Madrid)* 2005; 22: 532-534.

ABSTRACT. Paraprotein is an immunoglobulin produced by a B cell clones of lymphocytes or plasma cells, which is revealed by determining the electrophoretic and quantification of serum or plasma proteins. It discusses the definition and typology of paraprotein, shape detection by electrophoresis technique, while a clinical vignette of a case of multiple myeloma paraprotein IgG is presented, discussing the clinical significance of the entity as well as other causes of gammopathies, including those of uncertain significance.

Keywords: Paraproteinemias, monoclonal gammopathies, multiple myeloma, blood protein electrophoresis.