

## Incremento inusual de $\beta$ -Globulinas en un paciente Anciano

Benoit Busser,<sup>1\*</sup> Sylvain Millet,<sup>2</sup> Claude Eric Bulabois,<sup>3</sup> Patrice Faure,<sup>1</sup> and Jean Charles Renversez<sup>1</sup>

### DESCRIPCIÓN DEL CASO

Fue admitido por dolor en la cadera izquierda un varón de 90 años de edad con historia de resección transuretral de la próstata debida a una hiperplasia benigna de la próstata. La radiografía de cadera reveló una gran lesión osteolítica en el trocánter mayor izquierdo y la gammagrafía del hueso mostró aumento en la actividad en la misma área. Debido a la historia del paciente, se sospechó metástasis por carcinoma en la próstata y se realizó una biopsia de hueso en la misma semana. Diez días después, el paciente fue hospitalizado en el departamento de urgencias después de una caída que fracturó el cuello del fémur. A la admisión, los estudios de sodio en plasma, concentraciones de cloro y potasio estuvieron todos dentro del intervalo de referencia respectivo. La concentración de proteína total en plasma era de 5.0 g/dL (50 g/L) [intervalo de referencia, 6.0–8.0 g/dL (60–80 g/L)] y la albúmina era de 1.5 g/dL (15 g/L) [intervalo de referencia, 3.0–4.5 g/dL (30–45 g/L)]. La concentración de calcio corregido por la albúmina fue de 10.8 mg/dL (2.69 mmol/L) [intervalo de referencia, 9.0–10.6 mg/dL (2.25–2.65 mmol/L)]. Las pruebas de hematología mostraron una leve normocítica (volumen medio corpuscular, 95.1 fL; intervalo de referencia, 80–97 fL), una anemia regenerativa [cuenta de reticulocitos,  $54 \times 10^3/\mu\text{L}$  ( $54 \times 10^9/\text{L}$ ); intervalo de referencia,  $25\text{--}80 \times 10^3/\mu\text{L}$  ( $25\text{--}80 \times 10^9/\text{L}$ )], con baja concentración de hemoglobina [9.9 g/dL (99 g/L); intervalo de referencia, 13.0–17.0 g/dL (130–170 g/L)] y leucopenia [9.9 g/dL (99 g/L); intervalo de referencia,  $4.0\text{--}10.0 \times 10^3/\mu\text{L}$  ( $4.0\text{--}10.0 \times 10^9/\text{L}$ )]. El valor de creatinina en plasma era de 1.1 mg/dL (97  $\mu\text{mol/L}$ ) [intervalo de referencia, 0.71–1.20 mg/dL (62–106  $\mu\text{mol/L}$ )], y la concentración de urea nitroge-

### PREGUNTAS A CONSIDERAR

1. ¿Cuáles son las causas potenciales del incremento de las  $\beta$ -globulinas?
2. ¿Qué puede explicar la discrepancia entre la presencia de cadenas libres en la orina y la presencia de una IgG monoclonal sin cadenas libres en el suero?
3. ¿Qué investigaciones deben ser realizadas para caracterizar la proteína responsable del pico en la región  $\beta$  de los resultados de UPEP?
4. ¿Qué puede explicar la observación de que la suma de las subclases de IgG [ $<800$  mg/dL ( $<8$  g/L)] no fue igual a la concentración total de IgG [2950 mg/dL (29.5 g/L)]?

nada era de 35.0 mg/dL (12.5 mmol/L) [intervalo de referencia, 7.8–19.6 mg/dL (2.8–7.0 mmol/L)]. El valor de proteína en orina fue 540 mg/24 h (intervalo de referencia, 0–150 mg/24 h). Electroforesis de proteína en orina (UPEP)<sup>4</sup> mostrando la presencia de un pico inusual en la región  $\beta$  (Fig. 1A). Medimos una concentración elevada cadenas  $\kappa$  libres en orina [1.4 mg/dL (14 mg/L); intervalo de referencia, 0–0.2 mg/dL (0–2 mg/L)], Junto con una concentración normal de  $\beta_2$ -microglobulina en orina.

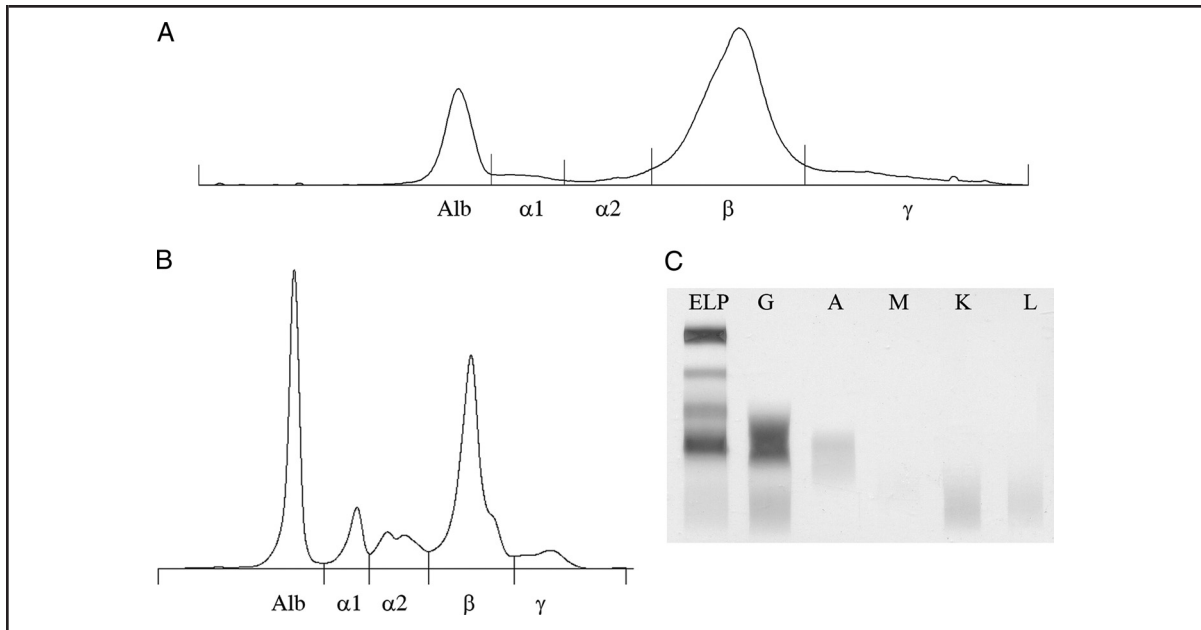
El paciente se sometió a cirugía de su fémur izquierdo. Mientras tanto, nuestro laboratorio solicitó suero para completar la investigación del patrón anormal de UPEP. Las investigaciones de la muestra de suero revelaron una baja en la concentración de albúmina [1.45 g/dL (14.5 g/L); intervalo de referencia, 3.0–4.5 g/dL (30–45 g/L)]. La cuantificación de inmunoglobulinas reveló un incremento del valor de IgG [2950 mg/dL (29.5 g/L); intervalo de referencia, 700–1000 mg/dL (7–10 g/L)]. La IgA e IgM se encontraban en sus respectivos intervalos de referencia. La proteína en suero por electroforesis (SPEP) mostró un incremento en la región  $\alpha_1$ , junto con la albúmina baja y las regiones. Además, encontramos una región  $\beta$  incrementada (19.1 g/L, cuantificada desde el rastro de la electroforesis y la concentración total de proteína), junto con la pérdida o separación entre las regiones  $\beta_1$  y  $\beta_2$  debida a un pico delgado (Fig. 1B). Con una concentración normal de  $\beta$ -globulinas de aproximadamente 300

<sup>1</sup> Département de Biochimie, Toxicologie, Pharmacologie, Pôle de Biologie, CHU Grenoble, Grenoble, France; Département d'Hématologie, Onco-Génétique et Immunologie, Pôle de Biologie, CHU Grenoble, Grenoble, France; Unité de Soins Intensifs d'Hématologie, Pôle de Cancérologie et d'Hématologie, CHU Grenoble, Grenoble, France.

\* Dirigir correspondencia al autor a: Département de Biochimie, Toxicologie, Pharmacologie, CHU Grenoble BP217, 38042 Grenoble Cedex 09, France. Fax +33-4-76-76-51-81; e-mail bbusser@chu-grenoble.fr.

Recibido para publicación Mayo 12 de 2010. Aceptado para publicación Septiembre 20 de 2010.

<sup>4</sup> Abreviaturas no estándar: UPEP, electroforesis de proteína en orina; SPEP, electroforesis de proteína en suero;  $\gamma$ -HCD, enfermedad de cadena pesada  $\gamma$ .



**Figura 1.** UPEP (HYRYS 2™; Electroforesis Sebia) en proteínas concentradas en orina (A), SPEP (Sebia CAPILLARYS™ 2) (B) y inmunofijación de proteína en suero (Sebia HYDRASYS®) con antisero mono específico para (G),  $\alpha$  (A),  $\mu$  (M), (K) y (L), como se indica (C).

Alb, albúmina; ELP, electroforesis de suero.

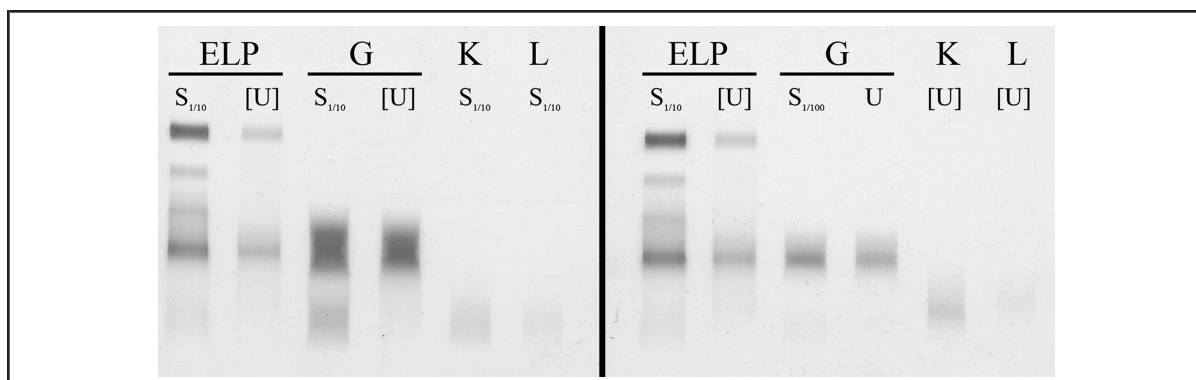
mg/dL (3 g/L), estimamos que la concentración de proteína monoclonal estaba aproximadamente en 1600 mg/dL (16 g/L). Se realizó la inmunofijación de suero con anticuerpos específicos para cadenas pesadas (G, A, M) y ligeras ( $\kappa$ ,  $\lambda$ ). Se presentó una banda en la línea de IgG con una movilidad  $\beta$  electroforética, sin banda correspondiente para la cadena ligera (Fig. 1C). Las cadenas libres ligeras en suero incluyeron una baja de cadenas libres [0.06 mg/dL (0.6 mg/L); intervalo de referencia, 0.33–1.94 mg/dL (3.3–19.4 mg/L)], una disminución de cadenas libres  $\kappa$  [0.045 mg/dL (0.45 mg/L); intervalo de referencia, 0.57–2.63 mg/dL (5.7–26.3 mg/L)], y un rango normal de  $\kappa/\lambda$  de 1.33 (intervalo de referencia, 0.26–1.65). Los resultados de la cuantificación de las subclases de IgG fueron las siguientes: IgG1, 768 mg/dL (7.68 g/L) [intervalo de referencia, 500–800 mg/dL (5–8 g/L)]; IgG2, <9.0 mg/dL (<0.09 g/L) [intervalo de referencia, 90–300 mg/dL (0.9–3 g/L)]; IgG3, 23.0 mg/dL (0.23 g/L) [intervalo de referencia, 10–80 mg/dL (0.1–0.8 g/L)]; e IgG4, 1.0 mg/dL (0.01 g/L) [intervalo de referencia, 10–60 mg/dL (0.1–0.6 g/L)].

## DISCUSIÓN

Los patrones anormales de SPEP y UPEP representando picos monoclonales potenciales tienen que ser

caracterizados con pruebas adicionales. Es necesario diferenciar los aparatos analíticos de la presencia de una gammapatía monoclonal. Las interferencias pueden aparecer por la presencia de agentes radiopacos de la imagen o por antibióticos. Nosotros verificamos la ausencia de fibrinógeno (encontrado con el tubo de plasma o por coagulación incompleta de la sangre) y hemoglobina en el suero del paciente (no existía hemólisis en la muestra), que son los factores más comunes que confunden conduciendo a evidentes picos monoclonales en la región de las  $\beta$ -globulinas de un análisis SPEP. La confirmación de una proteína monoclonal puede llevarse a cabo solo por inmunofijación o inmunotipia. La inmunofijación del suero por electroforesis reveló la presencia de una banda monoclonal sin su correspondiente cadena ligera (Fig. 1C), un hallazgo consistente con el diagnóstico de enfermedad de cadena  $\gamma$ -pesada ( $\gamma$ -HCD).

Las HCD son raros desordenes proliferativos de células B caracterizados por la producción de proteínas monoclonales con componentes incompletos de cadenas pesadas y sin cadenas ligeras asociadas (1). Las HCD involucran las tres clases principales de inmunoglobulinas (IgA, IgM e IgG) que han sido descritas. La HCD más frecuente es una  $\alpha$ -HCD, mientras que la  $\mu$ -HCD es muy rara; la  $\gamma$ -HCD es de incidencia intermedia. La edad media de  $\gamma$ -HCD al tiempo del diag-



**Figura 2. Inmunofijación de proteínas de suero (S) y orina (U).**

Fueron usados antisueros anti- $\gamma$  (G), anti- $\kappa$  (K), o anti- $\lambda$  (L), el suero fue diluido a 1/10 o hasta 1/100, y la orina fue concentrada ([U]) o no (U), como se indica. ELP, electroforesis de suero diluido u orina concentrada (como se indica)

nóstico es aproximadamente de 60 años. La fatiga, debilidad y linfadenopatía son los síntomas iniciales más frecuentes y la hepato- $\gamma$  esplenomegalia son los hallazgos físicos más comunes, lo que viene acompañado en ocasiones de anemia. El curso clínico puede ir desde un estado asintomático a una rápida progresión que lleve a la muerte en pocas semanas (2). La  $\gamma$ -HCD también puede estar asociada con otra enfermedad proliferativa de células linfoplásmicas o a desordenes autoinmunes. Debido a la fuerte heterogeneidad clínica y la variación de los patrones de SPEP con una constante presencia de picos monoclonales, se piensa que la  $\gamma$ -HCD es una enfermedad infradiagnosticada.

En el momento de la admisión, el dolor de cadera del paciente y la subsecuente fractura del cuello del fémur sugirieron cáncer prostático; sin embargo, la proteinuria y anemia asociadas sugirieron también una gammapatía. Con solamente estas características, el diagnóstico de  $\gamma$ -HCD se confió a las pruebas de laboratorio. De acuerdo con otros reportes estaba presente un pico monoclonal con una movilidad  $\beta$  después tanto de la SPEP como la UPEP. Esta característica es la más común en los patrones de electroforesis de  $\gamma$ -HCD (3), aunque este pico puede encontrarse en una región de  $\alpha$ -globulina o  $\gamma$ -globulina.

Las concentraciones de cadenas libres ligeras en suero fueron muy bajas, apoyando el diagnóstico de la  $\gamma$ -HCD. La presencia de las cadenas libres ligeras policlonales en la orina del paciente (Fig. 2, línea 11) parecerían ser independientes de la  $\gamma$ -HCD, debido a las cadenas ligeras  $\kappa$  en la orina se deben tanto a la degradación fisiológica de las inmunoglobulinas policlonales y la excreción renal de cadenas libres ligeras  $\kappa$  en suero (Fig. 2, línea 5). Además, dichas cadenas libres ligeras en orina no pueden explicar la proteinuria total que nosotros medimos. Para investigar qué proteína

fue la principal responsable del pico monoclonal observado después de la UPEP (4), realizamos una co-inmunofijación tanto de las proteínas en suero como en orina (Fig. 2). Usando antisuero  $\gamma$ , encontramos un componente monoclonal tanto en el suero con la misma movilidad de  $\beta$  como en la orina, confirmando la presencia de la cadena monoclonal pesada de IgG sin la correspondiente cadena ligera.

Las proteínas  $\gamma$ -HCD tienen un peso molecular menor que las normales IgG (4). Efectivamente, esta característica no se debe solo a la ausencia de cadenas ligeras sino también a la presencia de delaciones tanto en la variable como en la constante dominante. Estas delaciones pueden producir amplias regiones truncadas (5) que pueden alcanzar un 50 a 60% de longitud o una típica cadena pesada (4). Debido a su pequeño tamaño molecular, estas proteínas  $\gamma$ -HCD monoclonales están generalmente presentes tanto en suero como en orina (6), como lo observado en nuestro caso. Para evaluar el peso molecular de la proteína  $\gamma$ -HCD, la purificamos y sometimos la fracción a SDS-PAGE (dato no mostrado). Una cadena pesada normal tiene un peso molecular de 51 kDa y el tamaño de la truncación de las cadenas pesadas monoclonales del paciente era aproximadamente de 25%, debido a que estimamos que el peso molecular de las proteínas está entre 37.5 y 40 kDa de los marcadores del peso molecular y las IgG purificadas estándar. El incremento notable de valores de IgG1 y las muy bajas concentraciones de los otros 3 subtipos probablemente identifica la proteína M, por tanto son posibles varias explicaciones para la discrepancia entre la medición de IgG total y la suma de concentraciones de los 4 subtipos de IgG. Primero, las técnicas nefelométricas pueden sufrir desde un exceso de antígeno (7) (también conocido como la alta dosis del efecto de gancho), pero un en-

## PUNTOS PARA RECORDAR

- La  $\gamma$ -HCD es un proceso infradiagnosticado y un proceso linfoproliferativo con alta variabilidad en la imagen clínica; el laboratorio continuamente juega un papel central en el diagnóstico.
- La terapia de  $\gamma$ -HCD depende de características subyacentes clínico patológicas más que de la presencia de la proteína monoclonal.
- La IgG encontrada en la  $\gamma$ -HCD no presenta cadenas ligeras y las cadenas pesadas son frecuentemente truncadas, rindiendo en una proteína anormal con un bajo peso molecular.
- La electroforesis e inmunofijación de proteínas en muestras, tanto de suero como de orina, son necesarias para establecer un diagnóstico de  $\gamma$ -HCD y debe realizarse en todos los casos de enfermedad proliferativa de células linfoplásmicas, especialmente si están presentes resultados de proteinuria o una SPEP anormal.

sayo de dilución en serie apropiado excluye esta posibilidad. La desestimación observada de la proteína monoclonal pudo entonces ser explicada por autoagregación de las cadenas pesadas truncadas. Esta autoagregación es también reconocida para IgM e IgA, pero también han sido descritos casos de polímeros covalentes de IgG (8). También es posible que el antisuero usado para tipificar las subclases pudo haber contenido anticuerpos que reconocieron dominios que estaban ausentes en el IgG truncado del paciente, debido a que estos antisueros fueron obtenidos de oveja que había sido inmunizada contra IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 humanos.

Debido a una asociación de  $\gamma$ -HCD con otros males hematológicos, como linfoma maligno y otros desórdenes de células linfoplásmicas proliferativas, que han sido descritos, nuestro paciente fue referido al hematólogo-oncólogo. Los análisis de una biopsia de médula ósea revelaron una doble población de linfocitos B. El primer clon fue de un tamaño pequeño, expresado en IgM, y fue negativo para CD5, CD23 y CD10. Estos resultados son consistentes con células B y no con linfoma de Hodgkin. El segundo clon de linfocitos B expresado en IgG sin una correspondiente cadena ligera, lo que es consistente con nuestros hallazgos pre-

vios. El laboratorio de patología examinó la muestra de biopsia femoral y reportó la presencia de células indiferenciadas de origen desconocido. Estas células no fueron de linaje hematológico y se sospechó por tanto de un origen prostático. Se realizó una tomografía computarizada del pecho y pelvis que reveló numerosos nódulos en pulmones, hígado y hueso sugiriendo diseminación metastásica. Desafortunadamente, el diagnóstico de  $\gamma$ -HCD no tuvo impacto en el curso clínico y el tratamiento del paciente, debido a su rápido deterioro de salud, falleció 3 semanas después.

**Contribuciones de autor:** Todos los autores han confirmado que contribuyeron al contenido intelectual de este documento y han cumplido con los 3 siguientes requerimientos: (a) contribuciones significativas para la concepción y diseño, adquisición de datos o análisis e interpretación de éstos; (b) redacción o revisión del artículo en cuanto a su contenido intelectual; y (c) aprobación final del artículo publicado.

**Deslinde de los autores de posibles conflictos de interés:** Ningún autor declaró algún posible conflicto de interés.

## Referencias

1. Franklin EC, Lowenstein J, Bigelow B, Meltzer M. Heavy chain disease—a new disorder of serum gamma-globulins: report of the first case (Enfermedad de cadenas pesadas—un nuevo desorden de gamma-globulinas en suero: reporte del primer caso). *Am J Med* 1964; 37:332–50.
2. Kyle RA, Greipp PR, Banks PM. The diverse picture of gamma heavy-chain disease. Report of seven cases and review of literatura (La imagen diversa de la enfermedad de cadenas gamma pesadas. Reporte de siete casos y revisión de literatura). *Mayo Clin Proc* 1981; 56:439–51.
3. Wahner-Roedler DL, Witzig TE, Loehrer LL, Kyle RA. Gamma-heavy chain disease: review of 23 cases (Enfermedad de cadena gamma pesada: revisión de 23 casos). *Medicine (Baltimore)* 2003; 82:236–50.
4. Lee MT, Parwani A, Humphrey R, Hamilton RG, Myers DI, Detrick B. Gamma heavy chain disease in a patient with diabetes and chronic renal insufficiency: diagnostic assessment of the heavy chain fragment (Enfermedad de cadena gamma pesada en un paciente con diabetes e insuficiencia renal crónica: evaluación diagnóstica del fragmento de la cadena pesada). *J Clin Lab Anal* 2008; 22:146–50.
5. Stramignoni A, Carbonara A, Paolino W, Navone R, Coda R, Leonardo E. G1 heavy chain disease: clinicopathological, ultrastructural and immunochemical study of a new case (Enfermedad de cadena pesada G1: estudio clinicopatológico, ultraestructural e inmunológico de un nuevo caso). *J Cancer Res Clin Oncol* 1980; 96:93–103.
6. Kambham N, Markowitz GS, Appel GB, Kleiner MJ, Aucouturier P, D'Agati VD. Heavy chain deposition disease: the disease spectrum (Enfermedad de cadena pesada: el espectro de la enfermedad). *Am J Kidney Dis* 1999; 33:954–62.
7. Daval S, Tridon A, Mazon N, Ristori JM, Evrard B. Risk of antigen excess in serum free light chain measurements (Riesgo de exceso en antígeno en suero en la medición de cadenas libres ligeras). *Clin Chem* 2007; 53:1985–6.
8. Yoo EM, Wims LA, Chan LA, Morrison SL. Human IgG2 can form covalent dimers (la IgG2 humana puede formar dímeros covalentes). *J Immunol* 2003; 170:3134–8.

## Comentario

David F. Keren\*

Busser et al. han compartido un caso inusual caracterizando un incremento extenso y prominente en la región  $\beta$  en los resultados de proteína en orina por electroforesis. El resultado de la inmunofijación por electroforesis (IFE) identificando la banda en suero y orina conteniendo solo cadenas  $\gamma$  sin correspondientes cadenas ligeras aseguró el diagnóstico de enfermedad de cadenas  $\gamma$  pesadas.

La electroforesis de proteína en suero se ha realizado en electroforesis por capilaridad, una técnica en donde los colorantes de radio contraste y antibióticos pueden crear picos que imitan una proteína M (1–5). Sin embargo, esos picos son por lo general ligeramente discretos. La hemoglobina y el fibrinógeno son otros imitadores de proteínas M, pero tienen migraciones características que el laboratorio reconoce por lo general (6).

Algunas proteínas M que emigran en la región  $\beta$  del suero pueden ser ligeramente sutiles y fácilmente se pierden. Narayan et al. reportaron que en los sistemas de electroforesis que producen una nítida resolución de las globulinas  $\beta_1$  y  $\beta_2$ , hay un incremento inexplicable en ambas fracciones por un proceso obvio, tal como el puenteo de  $\beta$ - $\gamma$ , lo que merece una evaluación IFE (7). Estos investigadores reportaron que de 36 muestras con dicho incremento, 12 tenían una proteína M por IFE. De manera similar, Katzmán et al. encontraron proteínas M cuando reflejaron por IFE muestras de suero que tenían los siguientes hallazgos sospechosos; bandas “fuzzy” (54% de proteínas M), regiones  $\beta$  de 1.6–1.9 g/dL (16–19 g/L) (10% de proteínas M) e hipogammaglobulinemia (12% de proteínas M) (6).

Un fenómeno inusual, “cadena ligera fantasma”, rara vez cuenta para una aparente falta de una cadena ligera en algunos casos de mieloma. Este término, acuñado por Cejka y Kithier y originalmente descrito en un caso de mieloma por IgD  $\lambda$  (8), también ha sido reportado en un caso de mieloma por IgA  $\lambda$  (9). La falta aparente de cadenas ligeras por IFE puede deberse al

encubrimiento determinante de estas por las cadenas pesadas; sin embargo, usando otro antisuero, o una concentración más fuerte del antisuero, uno puede demostrar las cadenas ligeras (9).

**Contribuciones de autor:** Todos los autores han confirmado que contribuyeron al contenido intelectual de este documento y han cumplido con los 3 siguientes requerimientos: (a) contribuciones significativas para la concepción y diseño, adquisición de datos o análisis e interpretación de éstos; (b) redacción o revisión del artículo en cuanto a su contenido intelectual; y (c) aprobación final del artículo publicado.

**Deslinde de los autores de posibles conflictos de interés:** Ningún autor declaró algún posible conflicto de interés.

## Referencias

1. Arrañiz-Pena ML, González-Sagrado M, Olmos-Linares AM, Fernández-García N, Martín-Gil FJ. Interference of iodinated contrast media in serum capillary zone electrophoresis (Interferencia del medio de contraste yodado en la zona de capilaridad del suero en electroforesis). *Clin Chem* 2000; 46:736–7.
2. Blessum CR, Khatter N, Alter SC. Technique to remove interference caused by radio-opaque agents in clinical capillary zone electrophoresis (Técnica para remover la interferencia causada por agentes radio-opacos en la zona clínica de electroforesis por capilaridad). *Clin Chem* 1999; 45:1313.
3. Bossuyt X, Mewis A, Blanckaert N. Interference of radio-opaque agents in clinical capillary zone electrophoresis (Interferencia de agentes radio-opacos en la zona clínica de electroforesis por capilaridad). *Clin Chem* 1999; 45:129–31.
4. Bossuyt X, Peetermans WE. Effect of piperacillin-tazobactam on clinical capillary zone electrophoresis of serum proteins (Efecto de la piperacilina-tazobactam en la zona clínica de electroforesis por capilaridad de proteínas en suero). *Clin Chem* 2002; 48:204–5.
5. Bossuyt X, Verhaegen J, Marien G, Blanckaert N. Effect of sulfamethoxazole on clinical capillary zone electrophoresis of serum proteins (Efecto de sulfametoaxolazola en la zona clínica de electroforesis por capilaridad de proteínas en suero). *Clin Chem* 2003; 49:340–1.
6. Katzmán JA, Stankowski-Drengler TJ, Kyle RA, Karen SL, Snyder MR, Lust JA, Dispenzieri A. Specificity of serum and urine protein electrophoresis for the diagnosis of monoclonal gammopathies (de la electroforesis de suero y orina para el diagnóstico de gammopatías monoclonales). *Clin Chem* 2010; 56:1899–900.
7. Narayan S, Lujan MG, Baskin LB, Devaraj S, Rutherford C, Jialal I. Measurement of  $\beta_1$ - and  $\beta_2$ -globulins improves detection of M-spikes on high-resolution electrophoresis (La medición de globulinas  $\beta_1$  y  $\beta_2$  mejora la detección de picos M en electroforesis de alta resolución). *Clin Chem* 2003; 49:676–8.
8. Cejka J, Kithier K. IgD myeloma protein with “unreactive” light chain determinants (Mieloma por proteína IgD con cadenas ligeras determinantes “no reactivas”). *Clin Chem* 1979; 25:1495–8.
9. Su L, Keren DF, Warren JS. Failure of anti-lambda immunofixation reagent mimics alpha heavy-chain disease (Falla del reactivo de inmunofijación anti-lambda imita la enfermedad de cadenas pesadas alfa). *Clin Chem* 1995; 41:121–3.

Warde Medical Laboratory, Ann Arbor, MI.

\* Dirigir correspondencia al autor a: Warde Medical Laboratory, 300 W. Textile Rd., Ann Arbor, MI 48108. Fax 734-214-0399; e-mail dfkeren@yahoo.com.

Recibido para publicación Febrero 16 de 2010. Aceptado para publicación Febrero 24 de 2011

## Comentario

Geraldine P. Schechter<sup>1,2\*</sup>

Se descubrieron dos proteínas monoclonales –una cadena ligera  $\kappa$  urinaria y una cadena pesada  $\gamma$  en suero sin una cadena ligera identificable en este paciente anciano. La ausencia de una cadena ligera es por lo general debida a la truncación de la cadena pesada, por lo tanto previene los ligamientos de las cadenas ligeras.

La presentación del paciente con anemia, leucopenia, hipoalbuminemia y albuminuria eleva la posibilidad de mieloma más que metástasis por cáncer prostático; sin embargo, las malignidades asociadas con las cadenas monoclonales pesadas  $\gamma$  son por lo general desórdenes linfoproliferativos que exhiben adenopatía más que mieloma de células plasmáticas con lesión lítica en hueso (1).

Ambas proteínas M se encuentran en baja concentración, y estos hallazgos pueden simplemente reflejar una gammapatía diclonal de significancia desconocida en un individuo de edad avanzada con un neoplasma no relacionado. La gammapatía monoclonal de significancia desconocida (MGUS) se ha encontrado en 7.5% de los pacientes mayores de 80 años, una gammapatía ocurrió en el 3% de la población en la que se basó el estudio (2). Individuos con clones MGUS de cadenas ligeras tienen el potencial para progresar hacia un mieloma de cadenas ligeras (3). En un 9 a 17% de los pacientes con cadenas monoclonales  $\gamma$  pesadas, no hay hallazgos patológicos asociados y la proteína truncada solamente representa un tipo raro de MGUS(1).

Alternativamente, la fractura patológica de este paciente pudo haberse debido a un mieloma múltiple hiposecretorio derivado de uno de ambos clones. Son raros los pacientes con mieloma que exhiben cadenas  $\gamma$  truncadas. Por lo tanto, la relación de los dos clones

hacia la malignidad puede ser determinada por análisis inmunohistoquímicos o citometría de flujo. Un reporte reciente describió un paciente con mieloma en quien todas las células de plasma malignas contenían cadenas  $\gamma$  truncadas, de cualquier manera un subclon de 30% de las células también contiene cadenas ligeras (4). Las cadenas pesadas  $\gamma$  también pueden causar enfermedad de deposición de inmunoglobulinas o fibrillas de amiloide (5, 6), lo que podría explicar la albuminuria del paciente.

**Contribuciones de autor:** Todos los autores han confirmado que contribuyeron al contenido intelectual de este documento y han cumplido con los 3 siguientes requerimientos: (a) contribuciones significativas para la concepción y diseño, adquisición de datos o análisis e interpretación de éstos; (b) redacción o revisión del artículo en cuanto a su contenido intelectual; y (c) aprobación final del artículo publicado.

**Deslinde de los autores de posibles conflictos de interés:** Ningún autor declaró algún posible conflicto de interés.

## Referencias

1. Wahner-Roedler DL, Kyle RA. Heavy chain diseases (Enfermedades de cadenas ligeras). *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18:729–46.
2. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance (Prevalencia de gammapatía monoclonar de significancia indeterminada). *N Engl J Med* 2006; 354:1362–9.
3. Weiss BM, Abadie J, Verma P, Howard RS, Kuehl WM. A monoclonal gammopathy precedes the diagnosis of multiple myeloma in most patients (Una gammapatía monoclonal precede el diagnóstico de múltiples mielomas en la mayoría de los pacientes). *Blood* 2009; 113:5418–22.
4. Richter AG, Harding S, Huisson A, Drayson M, Pratt G. Multiple myeloma with monoclonal IgG3 heavy chains and free kappa light chains (Mieloma múltiple con cadenas pesadas de IgG3 monoclonal y cadenas ligeras kappa). *Acta Haematol* 2010; 123:158–61.
5. Ronco P, Plaisir E, Aucouturier P. Monoclonal immunoglobulin light and heavy chain deposition diseases: molecular models of common renal diseases (Enfermedad de deposición cadenas de inmunoglobulina monoclonal ligera y pesada: modelos moleculares de enfermedades renales comunes). *Contrib Nephrol* 2011; 169:221–31.
6. Miyazaki D, Hazaki M, Gorio T, Kametani F, Tsuchiya A, Matsuda M, et al. AH amyloidosis associated with an immunoglobulin heavy chain variable region (VH1) fragment: a case report [Amiloidosis asociada con una cadena de inmunoglobulina pesada en un fragmento de región variable (VH1): reporte de caso]. *Amyloid* 2008; 15:125–8.

<sup>1</sup> Hematology Section, Medical Service, Washington Veterans Affairs Medical Center, and Department of Medicine, George Washington University, Washington, DC.

\* Dirigir correspondencia al autor a: Veterans Affairs Medical Center, 50 Irving St. NW, Washington, DC 20422. Fax 202-518-4300; e-mail g.p.schechter@med.va.gov.

Recibido para publicación Febrero 27 de 2011. Aceptado para publicación Marzo 10 de 2011.