

## REVISIÓN

# Proteinuria en discrasias de células plasmáticas

Crispiani, I.

Laboratorio Pérez Crispiani. La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

**Contacto:** Crispiani, I; isacrispiani@gmail.com

## RESUMEN

En el estudio de la proteinuria en las discrasias de células plasmáticas, el rol central le corresponde a la proteína de Bence Jones (PBJ) y a la disfunción que provoca su depósito en diversos órganos. La PBJ puede estar presente en todos los tipos de gammopatías pero tiene particular interés en el mieloma múltiple (MM), amiloidosis AL y en La enfermedad por depósito de cadenas livianas (EDCL). Las alteraciones renales asociadas a la producción de cadenas livianas libres monoclonales (CLLm) son la nefropatía del mieloma o riñón de mieloma por daño túbulo-intersticial, AL por depósito de fibrillas amiloides y EDCL por depósito de fibrillas de tipo no amiloides. La determinación simultánea de proteinuria (PTU), uroproteinograma e inmunofijación permiten hacer el seguimiento del componente monoclonal (CM) urinario. Los perfiles urinarios varían durante la evolución de la enfermedad y presentan frecuentemente características diferentes al momento del diagnóstico para los distintos tipos de gammopatías. En el año 2012 Robert Kyle y colaboradores proponen el término gammopatía monoclonal de significado renal (GMSR) para describir trastornos hematológicos que llevan a insuficiencia renal, en estos casos debe investigarse el CM circulante por electroforesis de proteínas e inmunofijación y además demostrar su depósito en riñón y médula ósea por biopsia.

**Palabras clave:** proteinuria, proteína de Bence Jones, mieloma múltiple, cadenas livianas libres.

## ABSTRACT

In the study of proteinuria in plasma cell dyscrasias, the central role belongs to the Bence Jones protein (BJP) and the dysfunction caused by its deposition in various organs. The BJP may be present in all types of gammopathies but has particular interest in multiple myeloma (MM), Amyloidosis (AL) and light chain deposition disease (LCDD). The renal changes associated with the production of monoclonal free light chains (mFLC) are Myeloma nephropathy or myeloma kidney which produces tubule-interstitial damage, AL with deposition of amyloid fibrils and LCDD with deposition of no amyloid fibril type. The simultaneous determination of PTU, immunofixation and electrophoresis allowed to monitor urinary monoclonal component (MC). Urinary profiles vary during the course of the disease and often exhibit different characteristics at diagnosis for the different types of gammopathies. In 2012 Robert Kyle and colleagues propose the term Monoclonal Gammopathy of Renal Significance (MGRS) to describe blood disorders leading to renal failure, in these cases should be investigated the CM circulating protein by electrophoresis and immunofixation and also demonstrate its deposit in kidney and bone marrow biopsy.

**Key words:** proteinuria, Bence Jones protein, multiple myeloma, free light chains.

ISSN 1515-6761 Ed. Impresa  
ISSN 2250-5903 Ed. CD-ROM  
Código Bibliográfico: RByPC  
Fecha de Recepción:  
13/06/2014.  
Fecha de Aceptación:  
26/06/2014

## Introducción

En el estudio de la proteinuria en las Discrasias de células plasmáticas, el rol central le corresponde a la Proteína de Bence Jones (PBJ) y a la disfunción que provoca su depósito en diversos órganos.

En 1845 Henry Bence Jones describe la presencia de un precipitado termolábil en la orina de un paciente con fuertes dolores óseos y fracturas espontáneas y lo relaciona con la severidad de su falla renal. Aproximadamente cien años más tarde se identifica este precipitado como cadenas livianas de inmunoglobulinas libres (CLL) en orina, constituyendo ésta proteína el primer marcador tumoral descripto.<sup>1</sup>

Aunque sigamos usando el epónimo de PBJ su definición actual refiere a cadenas livianas libres monoclonales (CLLm) que pueden estar presentes tanto en sangre como en orina. Esta determinación tiene utilidad tanto en el diagnóstico como en el pronóstico y en la evaluación del tratamiento de gammopatías monoclonales.

Las CLL se presentan habitualmente como monómeros de PM medio (25000 Da) y dímeros (50000 Da) aunque también podemos encontrar formas multiméricas.

La PBJ puede estar presente en todos los tipos de gammopatías: mieloma múltiple (MM) y sus variantes, macroglobulinemia de Waldenström (MGW), gammopatía monoclo-

nal de significado indeterminado (GMSI), linfomas u otros desórdenes linfoproliferativos, pero tiene particular interés en el MM, amiloidosis AL y en enfermedad por depósito de cadenas livianas (EDCL).

Dentro de las GMSI se ha definido recientemente a la gammapatía monoclonal a cadena liviana, como precursor de PBJ idiopática y a ésta última como precursor del MM a cadena liviana.<sup>2</sup>

La frecuencia de hallazgo de la PBJ en las diferentes gammopatías monoclonales está determinada por la sensibilidad de la técnica usada para su búsqueda, pero aproximadamente se encuentra en 15 - 30 % de GMSI, 45 - 60 % de Mieloma IgG o IgA, 100 % Mieloma a cadena L, muy frecuentemente en Mieloma a IgD, 25 % en MGW.<sup>3</sup> Constituye una proteinuria de tipo pre-renal o por rebasamiento, ya que al menos inicialmente, la presencia de PBJ en orina no se debe a daño renal sino a que el mecanismo de depuración de las cadenas livianas se ve desbordado por una excesiva producción por parte del tumor.

El catabolismo de las cadenas livianas libres implica la ultrafiltración por parte del glomérulo de monómeros y dímeros, la reabsorción por endocitosis a nivel del túbulo contorneado proximal y su hidrólisis por parte las enzimas lisosomales que dan lugar a los aminoácidos que pasan a la circulación sanguínea para su nuevo aprovechamiento. La reabsorción a nivel tubular es casi completa, lo que determina la eliminación de escasos miligramos de cadenas livianas libres por día. La presencia de CLLm en orina se puede deber fundamentalmente a dos causas:

- Proteinuria por rebasamiento.
- Proteinuria por defecto tubular primario ó secundario a la nefrotoxicidad de las CLLm.

Las alteraciones renales asociadas a la producción de CLLm son:

- Nefropatía del Mieloma o riñón de mieloma por daño túbulo-intersticial
- AL por depósito de fibrillas amiloides.
- EDCL de tipo no amiloides<sup>4</sup>

A pesar de conocerse múltiples factores que intervienen en el potencial nefrotóxico de la PBJ, como son el punto isoeléctrico, tendencia a la polimerización, isotipo kappa o lambda, la severidad de las manifestaciones renales varían de un paciente a otro.

Estudios realizados con modelos animales permitirían afirmar que la proteína es el principal responsable del patrón de depósito que adopta, ya sea como cilindro, precipitado de membrana basal, cristal o fibrilla. Características estructurales propias de cada proteína determinarían su forma de depósito.<sup>5</sup> El depósito patológico de la PBJ conduce a la disfunción de diferentes órganos pudiendo ser de tipo renal o multiorgánico.

La enfermedad renal túbulo-intersticial es la patología más frecuentemente asociada con CLLm producto de su depósito intratubular. La falla renal puede ser progresiva y

crónica ó aguda, siendo desencadenada por deshidratación aguda, hipercalcemia maligna o líquidos de contraste iodados.

Mucho más raro es el síndrome de Fanconi asociado al MM donde la disfunción tubular puede llevar a la presencia de glucosuria, aminoaciduria, fosfaturia, acidosis metabólica e hipokalemia. Se caracteriza por la presencia de inclusiones cristalinas en las células plasmáticas proliferantes, en macrófagos y en células del epitelio tubular proximal. Estos cristales están formados por el depósito de fragmentos de las cadenas livianas, presentando un predominio a tipo kappa.<sup>6</sup>

Aunque estos cristales son característicos del síndrome de Fanconi, también se han observado en la forma clásica del riñón de mieloma.

Los mecanismos que llevan a daño tubular son variados:

- Lesiones del epitelio tubular proximal por toxicidad directa luego de la reabsorción de las CLLm con dilatación del túbulo y liberación de productos tóxicos por parte del macrófago.
- Obstrucción tubular distal por la precipitación de las CLLm que forman cilindros en asociación con la proteína de Tamm-Horsfall.
- Formación de cristales en túbulos proximales.

La amiloidosis AL se presenta como depósitos de una sustancia homogénea hialina, frecuentemente extracelular y con características tintoriales propias y birrefringencia al Rojo Congo. La sustancia amiloide está compuesta de cadenas livianas asociada frecuentemente al componente P amiloide.<sup>7</sup>

En un 70 - 90 % de los casos se encuentran las CLLm en suero u orina de acuerdo a la sensibilidad de la técnica usada, con predominio a cadenas lambda. Las manifestaciones clínicas dependen del órgano afectado. El daño renal es primariamente glomerular, con proteinuria en el 80 % y síndrome nefrótico en el 30% de los casos aproximadamente. Pueden estar afectados otros parénquimas como miocardio, nervios periféricos, tracto digestivo, pulmón, músculos, hígado y piel.

En la EDCL el material es amorfo, no fibrilar y carece de las características tintoriales del amiloide, pudiendo depositarse en riñón y otros órganos. El principal síntoma en muchos pacientes esta dado por la afectación renal, encontrándose proteinuria, hipertensión y falla renal.

El depósito de CLLm (a veces asociadas a cadenas pesadas) puede afectar a otros órganos como hígado, corazón, sistema nervioso central o periférico, glándulas endócrinas o vasos sanguíneos pero de forma habitualmente asintomática, poniéndose en evidencia únicamente a través de la autopsia. El CM sérico o urinario se encuentra en el 80 % de los casos con predominio a cadenas kappa.

#### INVESTIGACION DE PBJ

Muestra: se recomienda trabajar con orina de 24hs. Se debe centrifugar la muestra antes de su análisis y se puede guardar a 4°C hasta una semana. Para períodos mayores de tiempo usar azida sódica como conservante o refrigerar a

– 70°C.

La metodología recomendada para la investigación CLLm en orina abarca:

- Inmunofijación urinaria: método de referencia para tipificar el CM.
- Proteinuria (PTU) de 24 hs.
- Electroforesis de proteínas urinarias. Se recomienda el uso de métodos que no requieran concentración previa (geles de alta resolución, coloración con metales pesados, oro o plata).

Estos métodos permiten detectar bandas homogéneas que deben identificarse mediante Inmunofijación y la detección de proteínas de origen tubular, glomerular o mixto deben ser caracterizadas con métodos adecuados como filtración molecular en tampón con dodecil sulfato de sodio (SDS), medidas nefelométricas específicas o Inmunofijación con antisueros apropiados. Los geles de SDS-Agarosa constituyen una herramienta muy útil para el estudio de perfiles urinarios pero no discriminan entre CLL monoclonales de policlonales.

Se debe tener en cuenta el carácter monoclonal de la PBJ ya que CLL policlonales están normalmente presentes en orina (menos de 10 mg/24 hs). Pero en situaciones de estimulación antigénica intensa (procesos inflamatorios o infecciosos crónicos) o de reabsorción tubular disminuida se produce un aumento de las CLL policlonales, pudiendo presentar un perfil de multibandas en escalera o **“ladder”** que dificulta su interpretación.

La evaluación de PTU en orina de 24 hs junto con la densitometría del uroproteinograma permiten estimar en muchos casos la excreción de proteínas monoclonales por día. Por lo tanto se recomienda la determinación simultánea de PTU, uroproteinograma e inmunofijación para poder hacer el seguimiento del CM urinario y anticiparnos a posibles cambios en el perfil urinario.<sup>8</sup>

Los perfiles proteicos urinarios que se presentan en las Discrasias de células plasmáticas varían en complejidad, pudiendo ser de tipo fisiológico, mielomatoso puro, glomerular con presencia de CM o tubular o mixto con presencia de CM. Estos perfiles varían durante la evolución de la enfermedad y presentan frecuentemente características diferentes al momento del diagnóstico para los distintos tipos de gammopatías.

## RECORDAR

- Antiguo método de calentamiento para PBJ no tiene suficiente sensibilidad ni especificidad.
- Tira reactiva mide albúmina. En algunos casos es útil para ver discordancia entre PTU y resultado de tira reactiva.
- Una proteinuria en rango normal no descarta la presencia de PBJ.
- Se puede trabajar con geles o coloraciones de alta resolución o con métodos electroforéticos que separan proteínas por peso molecular para estudios de screening de PBJ. En estos casos se debe confirmar por inmunofijación urinaria la presencia de bandas sospechosas.

- La cuantificación de cadenas livianas kappa y lambda totales por nefelometría en orina puede ser usado como método de tamizaje en la búsqueda de PBJ pero también debe confirmarse por IF.

- El método de cadenas livianas libres (Freelite) no se usa para orina

Nuevos conceptos: gammopatía monoclonal de significado renal.

La evaluación inicial de un paciente con un componente monoclonal trata de determinar la masa tumoral de ese clon B maligno y su potencial agresividad. A partir de allí se plantea el diagnóstico diferencial entre procesos malignos como el MM, MGW, Linfomas ó desordenes más frecuentes como las GMSI de malignidad dudosa. En los procesos malignos la clínica puede estar determinada por la expansión del clon o por efectos directos del CM. Sin embargo pequeños clones de células B malignos también pueden ser responsables de un grave y rápido deterioro del paciente por los efectos biológicos de la paraproteína. En el año 2006, Giampaolo Merlini describe lo que él llama “pequeños clones de células B peligrosos” que pueden producir una proteína monoclonal altamente tóxica responsable de un devastador daño orgánico.<sup>9</sup> Define así un grupo de enfermedades relacionadas con el CM. En algunas de ellas el daño está causado por la agregación del CM y su depósito sistémico (amiloidosis AL, EDCL) y en otras por su actividad de anticuerpo (neuropatía, crioglobulinemia mixta, enfermedad por aglutininas frías). La descripción de deterioro renal en el marco de un MM está dada únicamente por una creatinina mayor a 2.0 mg/dl sin especificar el tipo de daño renal presente. Sin embargo, no es infrecuente encontrar pacientes con deterioro renal asociados a gammopatías monoclonales más compatibles con una GMSI que a un MM en términos de masa tumoral o grado de proliferación. Debido a que estos pacientes no cumplen los criterios diagnósticos de Smoldering Mieloma o MM son caratulados como “glomerulonefritis con GMSI” o Enfermedad por depósito de inmunoglobulinas monoclonales con GMSI”. En ellos el término GMSI es erróneo ya que el clon proliferante aunque pequeño pasa a ser significativo y se asocia a alta morbilidad y mortalidad si no es tratado. Presentan un riesgo de malignidad bajo pero una alta tasa de evolución a insuficiencia renal terminal.

**Tabla 1.** Enfermedades asociadas a gammopatía monoclonal de significado renal.

ENFERMEDADES ASOCIADAS A GMSR
Amiloidosis AL
Enfermedad por depósito de inmunoglobulinas monoclonales.
Tubulopatía por cilindros.
Glomerulonefritis proliferativa con depósitos de IgG monoclonal.
Glomerulopatía inmunotactoide.
Crioglobulinemia.
Macroglobulinemia de Waldenstrom.

En consecuencia, Robert Kyle y colaboradores proponen en el año 2012 el término gammapatía monoclonal de significado renal [GMSR] y remarcan que no debe usarse el término GMSI para describir trastornos hematológicos que llevan a insuficiencia renal.<sup>10</sup>

Identificar correctamente este tipo de pacientes permite instaurar una terapéutica adecuada, que sería postergada en caso de considerarse una GMSI. [Tabla 1] En estas patologías debe investigarse el CM circulante por electroforesis de proteínas e inmunofijación y además demostrar la presencia del mismo depósito monoclonal en riñón y médula ósea por biopsia. En los casos donde el nivel de proteína monoclonal circulante es muy bajo la determinación de CLL ayuda al diagnóstico.

### Referencias bibliográficas

1. Bradwell AR. Serum Free Light Chain Analysis. 2006 Fourth Edition ISBN 0704425297
2. Merlini G, Palladini G. Differential diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Hematology* 2012 595-603.
3. Le Carrer D, Boucraut J. Urine Protein Electrophoresis and Immunofixation Illustrated Interpretacion. Laboratoires Sebia 1999 ISBN 2-88467-003-3
4. Dimopoulos MA, Kastritis E, Rosinol L, Bladé J, Ludwig H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 2008; 22:1485-1493.
5. Solomon A, Weiis D, Kattine A. Nephrotoxic Potencial of Bence Jones Proteins. *N Engl J Med* 1991; 324:1845-51.
6. Martin Reyes G, Garcia Gonzalez I, Alferes MJ, Martinez Gonzalez JM, Frutos MA. Cristales intracitoplasmáticos y síndrome de Fanconi en un paciente con mieloma IgA Kappa. *Nefrología* 2001; 21, 2: 213-216
7. Gertz M. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2013 update on diagnosis, prognosis and treatment *Am.J.Hematol.* 2013 88:417-425
8. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009 23, 3-9.
9. Merlini G, Stone M. Dangerous small B-cell clones. *Blood* 2006 108: 2520-2530.
10. Leung N, Bridoux F, Hutchison C, Nasr S, Cockwell P, Fermand J, Dispenzieri A, Song K, Kyle R. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood* 2012 120: 4292-4295.