

Limitaciones de la electroforesis de proteínas en orina como procedimiento de cribado para la detección de la proteína de Bence Jones

E. Bergón Jiménez¹, M. Bergón Sendín²

Resumen

Se describe el hallazgo de una proteína de Bence Jones con una migración electroforética en la zona de la albúmina que dio lugar a un informe del laboratorio negativo para esta proteína. En una posterior cuantificación nefelométrica de las cadenas ligeras kappa y lambda en orina se observó: una excreción de cadena ligera kappa de 1,78 g/24 horas; unas excreciones fisiológicas de albúmina y cadena ligera lambda, y una moderada excreción de α_1 -microglobulina. La inmunofijación con antiseros dirigidos contra las cadenas ligeras libres detectó una proteína de Bence Jones kappa con migración en la zona de la albúmina.

Introducción

La detección de la proteína de Bence Jones tiene un importante papel diagnóstico y pronóstico en las enfermedades linfoproliferativas de células B (1-3). El procedimiento más sensible para su detección disponible en los laboratorios clínicos es la inmunofijación en gel de agarosa de orina concentrada, utilizando antiseros específicos contra las cadenas ligeras kappa y lambda (2,4-6).

No obstante, la laboriosidad, coste del procedimiento y el moderado porcentaje de resultados positivos sobre la demanda aconsejan la utilización de procedimientos de cribado previo de las peticiones (7), consistiendo éstos, generalmente, en la electroforesis de proteínas en orina concentrada (2,4-6,8).

El objetivo de este trabajo es presentar un caso de migración a la zona de la albúmina de una proteína de Bence Jones, que había dado lugar a un informe previo negativo para esta proteína.

Material y métodos

La historia clínica corresponde a un varón de 54 años remitido desde otro centro hospitalario con un probable diagnóstico de mieloma múltiple sin componente monoclonal, ni en suero ni en orina.

En nuestro hospital, aparte de las determinaciones bioquímicas y hematológicas habituales, se hicieron los siguientes estu-

Summary

We describe the finding of a Bence Jones protein with an electrophoretic mobility in the albumin zone. This fact produced a previous negative report of the laboratory for that protein. A later nephelometric quantification of light chains kappa and lambda in urine measured: a light chain kappa excretion of 1.78 g/24 hours; physiologic excretions of albumin and lambda light chain, and a slightly increase of α_1 -microglobulin. Immunofixation electrophoresis with antiserum against immunoglobulins G, A and M, bound and free light chains detected a kappa Bence Jones protein with a migration towards the albumin zone.

dios: a) *Médula ósea*. Mielograma. b) *Suero*. Electroforesis de proteínas (CZE 2000, Beckman Instruments, Brea, EEUU), cuantificación de las inmunoglobulinas por nefelometría continua (Image, Beckman Instruments) y cuantificación de las cadenas ligeras por nefelometría a tiempo final (BNA, Dade-Behring, Marburg, Alemania). c) *Orina de 24 horas*. Cuantificación de albúmina, α_1 -microglobulina e inmunoglobulina G por nefelometría continua y cadenas ligeras totales kappa y lambda por nefelometría a punto final. La inmunofijación de la orina concentrada se realizó en gel de agarosa con antiseros dirigidos contra las inmunoglobulinas G, A y M y las cadenas ligeras kappa y lambda totales y libres (Hydragel Bence Jones, ref. 4033; Sebia, Issy-les-Moulineaux, Francia).

Resultados

En la médula ósea se observó un infiltrado del 100% de células plasmáticas inmaduras.

La electroforesis de proteínas en suero presentó una hipogammaglobulinemia sin componente monoclonal. Las cuantificaciones de las proteínas específicas en suero y orina se muestran en la tabla I.

La discrepancia observada entre la falta de detección de una proteína de Bence Jones en el centro que remitió al paciente y la importante excreción de cadena ligera kappa con excreciones fisiológicas de cadena ligera lambda e inmunoglobulina G dio lugar a la realización de una inmunofijación de la orina concentrada 20 veces, detectándose una banda con migración en la zona de la albúmina que reaccionaba con los antiseros dirigidos contra las cadenas ligeras kappa totales y libres (figura 1).

¹Hospital Universitario de Getafe.

²Hospital Universitario La Paz.

Recibido: 10-1-01

Aceptado: 17-7-01

Tabla I. Concentración de proteínas específicas en suero y orina

	Inmunoglobulina G	Inmunoglobulina A	Inmunoglobulina M	Cadena kappa	Cadena lambda	Albúmina	α_1 -microglobulina
Suero (g/L)	3,7	0,33	0,13	1,12	0,49		
Orina (mg/24 h)	3,2			1780	1,86	12,6	36,9

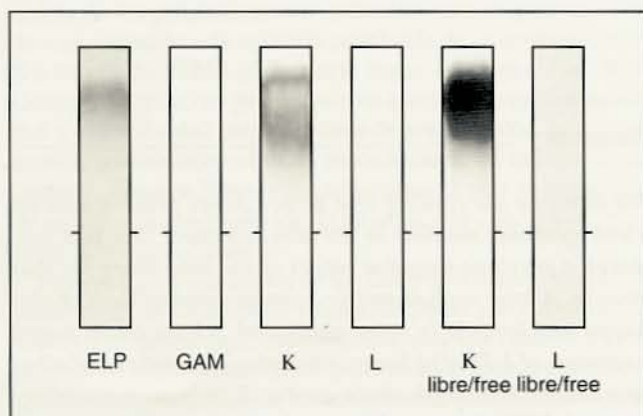


Figura 1. Inmunofijación de orina en gel de agarosa con antisueros dirigidos contra las inmunoglobulinas G, A y M y las cadenas ligeras kappa y lambda (totales y libres)

Discusión

La electroforesis de proteínas presenta una serie de problemas, tanto técnicos como interpretativos, para el estudio de la proteína de Bence Jones, tales como: a) desconocimiento de qué proteínas específicas se están concentrando, ya que la concentración se realiza en función de la proteína medida; b) aspecto policlonal de la proteína de Bence Jones cuando su concentración es importante; c) escasa sensibilidad analítica de la electroforesis para detectar concentraciones pequeñas de proteína de Bence Jones; d) migración impredecible de las proteínas de Bence Jones debido al amplio intervalo de sus puntos isoeléctricos; y e) superposición de la proteína de Bence Jones con las bandas habituales del proteinograma (8-13).

El protocolo de estudio para la proteína de Bence Jones que se utiliza en nuestro laboratorio hubiera permitido confirmar la existencia de una proteína de Bence Jones kappa sin necesidad de realizar otros estudios, electroforesis de proteínas o inmunofijación en orina (7), debido a: 1) la no observación de un componente monoclonal en la electroforesis de proteínas en suero, 2) la excreción ligeramente alterada de la α_1 -microglobulina y fisiológica de la cadena ligera lambda, informando sobre la buena capacidad reabsortiva del túbulo proximal y descartando un patrón en escalera, y 3) la excreción fisiológica de inmunoglobulina G, indicando la conservación de la selectividad del glomérulo y que, por tanto, la excreción tan importante de la cadena ligera kappa era en forma libre. No obstante, se procedió a realizar una inmunofijación de la orina concentrada ante la discrepancia entre la información recibida del centro de procedencia del paciente y los hallazgos en nuestro laboratorio.

La observación en la inmunofijación de la migración de la proteína de Bence Jones a la zona de la albúmina nos permitió encontrar una explicación para esta discrepancia. Probablemente, sólo se había hecho como procedimiento de cribado una electroforesis de proteínas en orina concentrada y,

lógicamente, se había interpretado la banda encontrada como perteneciente a la albúmina. Esta interpretación errónea habría impedido la monitorización del tratamiento del mieloma múltiple a través del componente monoclonal (14,15) y la prevención de una posible nefropatía (16). Beetham recomienda la inmunofijación para la detección de la proteína de Bence Jones cuando se observa en la electroforesis de proteínas en orina, además de la albúmina, alguna banda estrecha o difusa e, incluso, aunque solo se visualice la albúmina cuando existe una fuerte sospecha clínica de proceso linfoproliferativo B (17).

En resumen, este caso puede considerarse un ejemplo de las limitaciones de la electroforesis de proteínas en orina como procedimiento de cribado para el estudio de la proteína de Bence Jones, siendo necesaria la consideración de otras alternativas de cribado como la inmunofijación con un antisuero divalente dirigido contra las cadenas ligeras kappa y lambda, o bien la utilización de los cocientes de cadenas ligeras en orina (4,5,7,18,19).

Correspondencia:
E. Bergón Jiménez
Servicio de Análisis Clínicos
Hospital Universitario de Getafe
28905 Getafe, Madrid

Bibliografía

- Gertz MA, Kyle RA. Primary systemic amyloidosis—a diagnostic primer. *Mayo Clin Proc* 1989;64:1505-19.
- Gertz MA, Kyle RA. Prognostic value of urinary protein in primary systemic amyloidosis (AL). *Am J Clin Pathol* 1990;94:313-7.
- Dure BGM, Salmon SE. Multiple myeloma, macroglobulinaemia and monoclonal gammopathies. En: Hoffbrand AV, Brain MC, Hirsh J, dirs. *Recent Advances in Haematology*. Edimburgo: Churchill Livingstone, 1977:249-61.
- Keren DF, Alexanian R, Goeken JA, Gorevic PD, Kyle RA, Tomar RH. Guidelines for clinical and laboratory evaluation of patients with monoclonal gammopathies. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:106-7.
- Keren DF. Procedures for the evaluation of monoclonal immunoglobulins. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:126-32.
- Kyle RA. Sequence of testing for monoclonal gammopathies. Serum and urine assays. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 23:114-8.
- Bergón E, Bergón M. Uso del cociente cadenas kappa/cadenas lambda en orina para el estudio de la proteína de Bence Jones. *Quim Clin* 1999;18:266-70.
- Marshall T, Williams KM. Electrophoretic analysis of Bence Jones proteinuria. *Electrophoresis* 1999;20:1307-24.
- Hess PP, Mastropaolo W, Thompson GD, Levinson SS. Interference of polyclonal free light chains with identification of Bence Jones proteins. *Clin Chem* 1993;39:1734-8.
- MacNamara EM, Aguzzi F, Petrini C, Higginson J, Gasparro C, Bergami MR, et al. Restricted electrophoretic heterogeneity of immunoglobulin light chains in urine: a cause for confusion with Bence Jones protein. *Clin Chem* 1991;37:1570-4.
- Attaelmannan M, Levinson SS. Understanding and identifying monoclonal gammopathies. *Clin Chem* 2000;46:1230-8.
- Levinson SS, Keren DF. Free light of immunoglobulins: clinical laboratory analysis. *Clin Chem* 1994;40:1869-78.
- Boege F, Merkle M, Werle E, Rückle H. Structural features related to the nephropathogenicity of Bence-Jones proteins. *Kidney Int* 1994;46:S93-6 (suppl 47).
- Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. *British J Haematol* 1998;102:1115-23.
- Durie BG, Cole PW, Chen HS, Himmelstein KJ, Salmon SE.

- Synthesis and metabolism of Bence Jones protein and calculation of tumor burden in patients with Bence Jones myeloma. *Br J Haematol* 1981;46:7-19.
16. Alexanian R, Bartolgie B, Dixon D. Renal failure in multiple myeloma: pathogenesis and prognostic implications. *Arch Intern Med* 1990;150:1693-5.
 17. Beetham R. Detection of Bence Jones protein in practice. *Ann Clin Biochem* 2000;37:563-70.
 18. Boege F, Koehler B, Liebermann F. Identification and quantification of Bence-Jones proteinuria by automated nephelometric screening. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990;28:37-42.
 19. Levinson SS. An algorithmic approach using k/l ratios to improve the diagnostic accuracy of urine protein electrophoresis and to reduce the volume required for immunoelectrophoresis. *Clin Chim Acta* 1997;262:121-30.