

Evolución atípica de la concentración en suero de un componente monoclonal IgG₁

E. Bergón Jiménez¹, L. García Alonso¹, M. Bergón Sendín²

Resumen

Se describe la evolución atípica de la concentración en suero de un componente monoclonal IgG₁ observado en un paciente sin sintomatología previa de enfermedad linfoproliferativa.

Los procedimientos de análisis utilizados fueron: a) en suero: electroforesis capilar e inmunosustracción para la detección, identificación y seguimiento de la magnitud del componente monoclonal; nefelometría continua para la cuantificación de las inmunoglobulinas y subclases de la inmunoglobulina G y nefelometría a punto final para la cuantificación de cadenas ligeras kappa y lambda; b) en orina: nefelometría a punto final para cuantificar las excreciones de albúmina, inmunoglobulina G; inmunofijación en gel de agarosa con antisueros contra las cadenas ligeras (libres y ligadas a inmunoglobulinas).

Se observó una disminución de la concentración del componente monoclonal en suero de 40,9 g/L a 18,1 g/L y 13,6 g/L, con intervalos de una semana, seguido de un incremento progresivo hasta 35,5 g/L en cuatro meses, sin causas metodológicas o farmacológicas aparentes que la justificara. En las biopsias de médula ósea efectuadas en noviembre de 1999 y enero de 2000 se observaron infiltrados de células plasmáticas del 2% y 6%, respectivamente, sin agrupamiento nodular. Las células plasmáticas mostraron un inmunofenotipo, realizado por citometría de flujo, característico de células plasmáticas de mieloma: CD19 -, CD38 +, CD56 +.

Probablemente se trata de un mieloma múltiple de baja masa, pendiente de confirmación en su evolución. No fue posible explicar el descenso brusco en la concentración del componente monoclonal IgG₁, a menos de la mitad en el intervalo de una semana.

Introducción

El hallazgo en el laboratorio clínico de un componente monoclonal clínicamente no sospechado es un hecho relativamente frecuente (1). Hasta un 20% de pacientes con mieloma múltiple, clínicamente silente, son detectados al observarse un componente monoclonal en la electroforesis de las proteínas séricas (2,3). En presencia de un paciente sin sintomatología clínica relacionada con un proceso maligno linfoproliferativo B y sin infiltrados de células plasmáticas en médula ósea, sola-

Summary

We describe the atypical evolution of an IgG₁ M-component observed in a patient with no previous symptoms of lymphoproliferative disease.

Analysis procedures were as follows: a) In serum: capillary electrophoresis and immunosubtraction for detection, identification and follow up of the monoclonal component; kinetic nephelometry for immunoglobulin quantification and IgG subtypes; fixed time nephelometry for total kappa and lambda light chains. b) In urine: fixed time nephelometry for albumin and immunoglobulin G excretion rates; gel agarose immunofixation with antiserum against total and free light chains. We observed a decrease of the monoclonal component concentration in serum, from 40.9 g/L to 18.1 g/L and 13.6 g/L at one week intervals, and after this, a progressive increment to 35.5 g/L in four months. No methodological or pharmacological evidences that could justify this decrease were found. Bone marrow biopsies revealed a minimal plasmatic infiltration in November 1999 and January 2000, 2%-6% respectively, without plasmatic nodules. Cytometry revealed these plasma cells were all CD19 -, CD38 +, CD56 +, as in multiple myeloma.

This case probably gathers low mass multiple myeloma criteria and it will need close follow up for confirmation. We haven't been able to explain the atypical behavior of the IgG₁ M-component given its concentration decrease to less than a half on a week-period.

mente el seguimiento de la evolución del componente permitirá clasificar la gammapatía monoclonal como de significado incierto, maligna o transitoria (4). No obstante, una serie de magnitudes bioquímicas indicarán la probable clasificación de la gammapatía y el seguimiento más o menos activo de la evolución del componente monoclonal. Generalmente, una gammapatía de significado incierto se caracteriza por tener: 1) una concentración en suero del componente monoclonal inferior a 30 g/L; 2) un contenido de células plasmáticas en médula ósea inferior al 10%; 3) unas concentraciones en suero de inmunoglobulinas policlonales dentro de sus intervalos de referencia; 4) ausencia de anemia, lesiones osteolíticas, insuficiencia renal e hipercalcemia, y 5) lo más importante, la estabilidad de la concentración del componente monoclonal en el tiempo (5). La concentración en suero de un componente monoclonal superior a 30 g/L, asociada a un descenso en las concentraciones de las inmunoglobulinas policlonales deberán inducir al clíni-

¹Servicio de Análisis Clínicos. Servicio de Hematología Clínica. Hospital Universitario de Getafe. Getafe. Madrid.

²Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Recibido: 1-09-00

Aceptado: 19-03-01

co a descartar un mieloma múltiple o un plasmocitoma localizado (óseo solitario o plasmocitoma extramedular) (6).

Se describe la evolución atípica de la concentración en suero de un componente monoclonal IgG₁ lambda, sin causa aparente que lo justifique, en un paciente que acude al hospital por una enfermedad pulmonar obstructiva crónica complicada.

Material y método

Datos clínicos y analíticos del paciente

Varón de 76 años de edad, fumador habitual de 1,5 paquetes de cigarrillos al día, diagnosticado, desde hacía 4 años, de enfermedad pulmonar obstructiva crónica leve con bronquiectasias y tratamiento con broncodilatadores inhalados. En noviembre de 1999, el paciente ingresó en el Servicio de Neumología ante la sospecha de una neumonía. El paciente evolucionó favorablemente y el día anterior al alta se le hizo un análisis de rutina, detectándose una proteína de 100,9 g/L y una hemoglobina de 135 g/L, por lo que se le realizó una electroforesis de proteínas en suero y su inclusión en el protocolo de estudio para componentes monoclonales (7,8).

Instrumentación

- Electroforesis capilar e inmunosubstracción con el sistema CZE (Beckman Instruments, Brea, EEUU) para la detección, identificación y seguimiento del componente monoclonal.
- Inmunofijación en gel de agarosa con el sistema Hydragel Bence Jones (ref. 4033) de Sebia (Issy-les-Moulineaux, Francia) empleando orina concentrada 200 veces.
- Nefelometría continua con el nefelómetro Image (Beckman Instruments) para la cuantificación de las inmunoglobulinas en suero y subclases de la inmunoglobulina G (Inmunoglobulina G, ref. 446400; Inmunoglobulina A, ref. 446460; Inmunoglobulina M, ref. 447610, Subclases inmunoglobulina G, ref.8000021137, Beckman Instruments).
- Nefelometría a punto final con el nefelómetro BNA (Dade-Behring, Liederbach, Alemania) para la cuantificación de las cadenas ligeras kappa y lambda en suero y las excreciones de albúmina, inmunoglobulina G en orina de 24 horas sin concentrar (Albumina, ref. OSAL14; Inmunoglobulina G, ref. OSAS14; Cadena ligera kappa, ref. OWHG05; Cadena ligera lambda, ref. OWHH05, Dade-Behring).

- Cuantificación de proteína y albúmina en suero mediante los métodos del biuret y verde de bromocresol, respectivamente, en el analizador Hitachi 747 (Roche-Boehringer Mannheim, Mannheim, Alemania).
- Inmunofenotipo de células plasmáticas, en el citómetro de flujo FACScan (Becton-Dickinson Immunocytometry System, San Jose, EEUU), utilizando los programas Cell Quest y PAINT-A-GATE-PRO y los anticuerpos monoclonales dirigidos contra los marcadores CD38-FITC (ref. IMO775, Coulter, Izasa, España), CD56-PE (ref. NCAM 16.2, Becton-Dickinson) y CD19-PC5 (ref. IM2643, Coulter, Izasa).

Búsqueda bibliográfica

Se realizó en el PubMed entre los años 1995-2000 (PreMedline, Medline, National Library of Medicine, Bethesda, EEUU, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/clinical>).

Resultados

Se detectó e identificó un componente monoclonal IgG lambda en el suero del 40,5% (40,9 g/L). La investigación de la proteinuria de Bence Jones mediante la inmunofijación con antisueros frente a las cadenas ligeras *libres* fue positiva.

El estudio de la serie ósea no evidenció lesiones osteolíticas compatibles con la presencia de un mieloma múltiple. En la biopsia de cresta ilíaca, el porcentaje de células plasmáticas fue del 2%, sin nódulos infiltrativos y con un inmunofenotipo compatible con un mieloma múltiple (CD19-, CD38+, CD56+).

En una muestra de suero obtenida una semana después del hallazgo del componente monoclonal, se observó un descenso de la concentración de proteína, albúmina e inmunoglobulina G monoclonal, sin causa aparente que lo justificara. No se había instaurado ningún tratamiento farmacológico que permitiera justificar esta disminución, descartándose un error preanalítico, la presencia de crioglobulinas en suero y la pérdida de proteína por la orina. Las excreciones de albúmina e inmunoglobulina G en orina de 24 horas fueron fisiológicas, 12 y 3 mg/24 horas respectivamente. Se siguió la evolución del componente monoclonal con una frecuencia semanal y se cuantificaron las subclases de la inmunoglobulina G ante la sospecha de que el componente monoclonal pudiera pertenecer a la subclase 3. Los resultados seriados más significativos hasta la instauración del tratamiento con prednisona se muestran en la tabla I.

Tabla I. Evolución de los constituyentes bioquímicos estudiados hasta la instauración del tratamiento con prednisona

Constituyente	Fecha									
	5/11/99	12/11/99	19/11/99	24/11/99	2/12/99	4/01/00	20/01/00	25/01/00	21/02/00	14/03/00
Proteína (g/L)	100,9	66,5	61,4	70,8	77,1	79,5	78,2	78,1	88,0	93,4
Albumina (g/L)	34,0	27,0	27,7	38,8	39,5	39,9	37,0	33,0	36,0	35,6
CM (g/L)	40,9	18,1	13,6	14,0	18,1	19,6	22,5	23,9	31,6	38,0
IgG (g/L)	48,0	23,3	17,5	17,8	22,5	25,7	28,6	32,7	37,3	40,1
IgG ₁ ¹ (%)	98,6	96,6	95,6	93,8	ND	ND	ND	ND	ND	ND
IgG ₂ ¹ (%)	0,8	2,1	2,5	3,0	ND	ND	ND	ND	ND	ND
IgG ₃ ¹ (%)	0,5	0,9	1,3	2,0	ND	ND	ND	ND	ND	ND
IgG ₄ ¹ (%)	0,1	0,4	0,7	2,2	ND	ND	ND	ND	ND	ND
IgA (g/L)	0,48	0,45	0,49	0,60	0,66	0,66	0,62	0,69	0,60	0,53
IgM (g/L)	0,59	0,53	0,65	0,73	0,80	0,77	0,89	0,99	0,70	0,58
Kappa (g/L)	1,22	0,90	0,77	1,14	1,82	1,49	1,37	1,56	1,48	1,51
Lambda (g/L)	11,38	5,73	4,30	4,08	4,72	7,47	8,11	8,03	10,73	11,65

CM: componente monoclonal; ¹: porcentaje sobre la inmunoglobulina G; ND: no determinado; Kappa: cadenas ligeras kappa; Lambda: cadenas ligeras lambda.

En enero de 2000 se realizó una nueva evaluación debido a un dolor dorsolumbar con afectación difusa medular a dicho nivel en la resonancia magnética nuclear. El contenido de células plasmáticas en la médula ósea fue del 6% con inmunofenotipo CD19-, CD38+, CD56+ y el informe anatomopatológico describió «Infiltración intersticial por células plasmocitoides, con tendencia a formar agregados de aproximadamente un 10%, pobremente diferenciadas con restricción de cadenas ligeras lambda. Descartar mieloma múltiple». En marzo de 2000 se comenzó el tratamiento con pulsos de prednisona (100 mg*4 días/15 días) debido a la persistencia del dolor dorsolumbar, al progresivo aumento de la concentración del componente monoclonal en suero hasta 35,5 g/L y al mantenimiento de concentraciones disminuidas en suero de las inmunoglobulinas policlonales, si bien no se disponía de ningún criterio histológico confirmatorio, como hubiera sido un grado mayor de infiltración medular en el aspirado/biopsia de médula ósea o la demostración de un plasmocitoma.

Discusión

Unos hallazgos bioquímicos como los encontrados en este paciente inducen a descartar en primer lugar un mieloma múltiple (9,10). La concentración de hemoglobina, 135 g/L, que podría considerarse fisiológica en un individuo aparentemente sano, en este paciente con una enfermedad obstructiva crónica podría estar enmascarando la inhibición de la eritropoyesis y el descenso de la concentración de hemoglobina en sangre que suele observarse en el mieloma múltiple. La biopsia de médula ósea es el procedimiento diagnóstico definitivo en el mieloma, no siempre con un eficiente rendimiento diagnóstico, sobre todo cuando existen infiltrados nodulares de células plasmáticas en lugar de un patrón intersticial (11). Consecuentemente, aunque los infiltrados de células plasmáticas en médula ósea fueron del 2% y 6%, no se podía descartar la existencia de un mieloma o un plasmocitoma solitario (12), debiéndose buscar radiológicamente una lesión ósea o parenquimatosa compatible, que permitiera confirmarlo mediante punción biopsia. Esta lesión no se localizó a nivel esternal, donde el paciente se quejaba de molestias difusas, si bien es cierto que había un patrón reactivo medular en la resonancia magnética nuclear a nivel dorsolumbar compatible con un mieloma múltiple. Un hallazgo sorprendente fue el descenso de la concentración del componente monoclonal de 40,9 g/L a 18,1 g/L en una semana y sin que se hubiera instaurado un tratamiento farmacológico que justificara este descenso. Se descartaron los errores preanalítico y analítico. La electroforesis capilar es más exacta y precisa que los procedimientos electroforéticos basados en la fijación de colorante (13) y se desestimó la pérdida del componente monoclonal dentro del sistema de electroforesis capilar por el curso paralelo que siguieron las concentraciones del componente monoclonal con las de la inmunoglobulina G y cadenas ligeras lambda medidas por nefelometría. Excluidos estos posibles errores, se plantearon dos nuevos juicios diagnósticos: una rápida desdiferenciación del proceso linfoproliferativo B y una gammapatía monoclonal transitoria. No obstante, en cualquiera de los dos casos el descenso del componente monoclonal no debería ser tan acusado si se tiene en cuenta que la semivida de la inmunoglobulina G es de 21 días, excepto la de la subclase 3, a no ser que se estuviera perdiendo por orina o se estuvieran formando inmunocomplejos circulantes que se depositaran en algunos tejidos. Las cuantificaciones de las concentraciones en suero de las subclases de inmunoglobulina G permitieron descartar que el componente monoclonal perteneciera a la subclase 3, única subclase con una semivida de 7-8 días (14). La excreción de la inmunoglo-

bulina G en orina fue fisiológica (3 mg/24 horas). En el laboratorio no existen procedimientos de medida de inmunocomplejos circulantes, pero el paciente no presentó ninguna sintomatología que se pudiera relacionar con estos depósitos. Por otro lado, no existe un único procedimiento que permita descartar con seguridad la existencia de inmunocomplejos circulantes. En la revisión de la bibliografía efectuada entre 1995-2000 no se ha encontrado un comportamiento similar de la evolución de un componente monoclonal IgG₁, no pudiéndose explicar el brusco descenso de las concentraciones en plasma de este componente monoclonal. En marzo de 2000 se comenzó el tratamiento con prednisona debido a la persistencia del dolor dorsolumbar (15), al aumento progresivo del componente monoclonal y la posibilidad de estar ante un mieloma múltiple en progresión (16).

Agradecimientos

Nuestro agradecimiento a la Dra. Asensio Antón, del Hospital Universitario Niño Jesús de Madrid, por su valiosa colaboración en la medición de las subclases de la inmunoglobulina G.

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

Bibliografía

1. Ucci G, Riccardi A, Luoni R, Ascari E. Presenting features of monoclonal gammopathies: an analysis of 684 newly diagnosed cases. *J Intern Med* 1993;234:165-73.
2. Dimopoulos MA, Mouloupoulos A, Delasalle K, Alexanian R. Solitary plasmocitoma of bone marrow and asymptomatic multiple myeloma. *Hematol Oncol* 1992; 6: 359-69.
3. Weber DM, Dimopoulos MA, Mouloupoulos LA, Delasalle KB, Smith T, Alexanian R. Prognostic features of asymptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol* 1997;97:810-4.
4. Kyle RA. The monoclonal gammopathies. *Clin Chem* 1994;40:2154-61.
5. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). En: Mandelli F editor. *Baillière's Clinical Haematology. International practice and research*. London: Baillière Tindall, 1995.
6. Kyle RA. Sequence of testing for monoclonal gammopathies. Serum and urine assays. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:114-8.
7. Bergón Jiménez E, García Alonso L. Frecuencia de gammapatías monoclonales en una muestra no seleccionada. *Quim Clin* 1997;16:135-41.
8. Bergón Jiménez E, Bergón Sendín 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.
9. Durie BGM, Salmon SE. Multiple myeloma, macroglobulinaemia and monoclonal gammopathies. En: Hoffbrand AV, Brain MC, Hirsh J, editores. *Recent Advances in Haematology*. Edimburgo:Churchill Livingstone, 1977.p.249-61.
10. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Comisión de Proteínas. Recomendaciones para el estudio de las gammapatías monoclonales en suero. *Quim Clin* 2000;19:214-8
11. Terpstra WE, Lokhorst HM, Blomjous F, Meuwissen TH, Dekker AW. Comparison of plasma cell infiltration in bone marrow biopsies and aspirates in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 1992;82:46-9.
12. Bartl R, Frisch B, Wilmanns W. Morphology of multiple myeloma. En: Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA editores. *Myeloma: biology and management*. New York: Oxford University Press, 1995.p.82-123.
13. Bergón Jiménez E, Bergón Sendín M. Transferibilidad de resultados entre procedimientos electroforéticos para la valoración de un componente monoclonal. *Quim Clin* 1998;17:227-31.
14. Hamilton RG. Human IgG subclass. Measurements in the clinical laboratory. *Clin Chem* 1987;33:1707-25.
15. Norfolk DR, Child JA. Pulsed high dose oral prednisolone in relapsed or refractory multiple myeloma. *Hematol Oncol* 1989;7:61-8.
16. Baldini L, Guffanti A, Cesana BM, Colombi M, Chiorboli O, Damilano I, et al. Role of different hematologic variables in defining the risk of malignant transformation in monoclonal gammopathy. *Blood* 1996;87:912-8.