Revista de Hematología

Hematología 2010;11(4):199-207

Artículo de revisión

Identificación de cadenas ligeras libres en suero y su aplicación en las gammapatías monoclonales

Nuno Miguel Barbosa-de-Carvalho,* María Luisa Morais-Sarmento-Campos*

RESUMEN

Las gammapatías monoclonales engloban un amplio espectro de diferentes entidades en las cuales el pilar del diagnostico y de su seguimiento es la identificación y caracterización de la proteína monoclonal, producida por un clon anormal de células plasmáticas. El aumento de los niveles de las cadenas ligeras de inmunoglobulina es un evento frecuente en estos pacientes. Recientemente, la introducción de un nuevo inmunoensayo sérico para la determinación de las cadenas ligeras libres kappa y lambda ha proporcionado una nueva herramienta para el cribado, diagnostico, pronóstico y seguimiento del mieloma múltiple y otras discrasias de células plasmáticas. En el presente documento revisamos la biología de la producción de las cadenas ligeras y su metabolismo, los diferentes ensayos para la determinación de las mismas, así como el inmunoensayo de las cadenas ligeras libres en suero y su aplicación. Al día de hoy, se recomienda su utilización en todas las gammapatías monoclonales en el momento del cribado, diagnóstico y pronóstico, siendo además su uso obligatorio en la monitorización de entidades como el mieloma múltiple no secretor/oligoescretor y la amiloidosis primaria y en todos los pacientes para definir el concepto de respuesta completa estricta.
Palabras clave: cadenas ligeras libres, gammapatías monoclonales, mieloma múltiple, amiloidosis.

ABSTRACT

Monoclonal gammopathies are comprised of wide range of different identities in which the diagnostic backbone is the detection and characterization of a monoclonal protein produced by an abnormal plasma cell. Altered immunoglobulin free light chains are frequent in these patients and, recently, the introduction of a new assay for the quantification of serum free light chains kappa and lambda has proven to be an important tool for the screening, diagnostic, prognostic and follow-up of multiple myeloma and other plasma cells dyscrasias. In the present document we review the biology of the light chains production and renal metabolism, the different techniques available for the measurement of light chains, and finally the serum free light chains immunoassay and its applications. Nowadays, it is recommended in all monoclonal gammopathies in the screening, diagnostic and prognostic, and its use is also mandatory in the monitoring of entities as Non-secretory multiple myeloma and AL amyloidosis, and in all patients who achieved a complete response in order to evaluate strict complete response.
Key words: Free light chains, monoclonal gammopathies, multiple myeloma, amyloidosis.

El desarrollo de un nuevo ensayo para la determinación de cadenas ligeras libres de inmunoglobulina en suero (sCLL) ha cambiado el abordaje del cribado, diagnóstico, pronóstico y seguimiento de las gammapatías monoclonales (GM). Las GM engloban un largo espectro de diferentes entidades que van desde las asintomáticas: gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) y mieloma múltiple quiescente (SMM), pasando por el potencialmente curable plasmocitoma solitario, la macroglobulinemia de Waldenstrom (MW), hasta las más agresivas como el mieloma múltiple (MM) y la amiloidosis primaria (AL) (Figura 1).

Una GM se define como un trastorno linfoproliferativo de las células plasmáticas (linfocito B), caracterizado por la producción de una proteína monoclonal (PM). La PM producida por este clon anormal de células plasmáticas puede estar presente en forma de inmunoglobulina completa, normalmente asociada a una cadena ligera kappa (κ) o lambda (λ), en forma de cadenas ligeras (CLs) aisladas o, en casos raros, en forma de cadena pesada asociada o no con la producción de CLs. Las inmunoglobulinas compar-

* The Binding Site, España

Correspondencia: N.M. Barbosa de Carvalho, N.M. The Binding Site, España, Calles Balmes, 243, 4.º 3.º, 08006, Barcelona, España. Correo electrónico: nuno.barbosa@bindingsite.es
Recibido: agosto, 2010. Aceptado: septiembre, 2010.

Este artículo debe citarse como: Barbosa-de-Carvalho NM, Morais-Sarmento-Campos ML. Identificación de cadenas ligeras libres en suero y su aplicación en las gammapatías monoclonales. Rev Hematol Mex 2010;11(4):199-207.

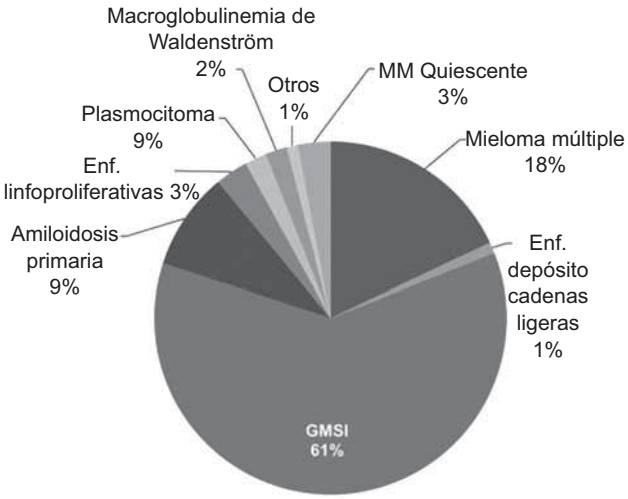

Figura 1. Distribución del diagnóstico clínico en 1,026 pacientes con una proteína monoclonal detectada. Bladé J, Kyle RA. Non Secretory Myeloma, Immunoglobulin D. Myeloma and Plasma Cell Leukemia. Hem Onc Clin N Amer 1999;13:1259-1272.

ten una estructura simétrica semejante constituida por dos cadenas pesadas (δ, γ, μ, ε) idénticas unidas a dos cadenas ligeras (κ, λ) también idénticas. Las cadenas que constituyen la inmunoglobulina (Ig) son producidas por separado en el retículo endoplasmático y se unen, posteriormente, para producir la molécula intacta de Ig, secretada conjuntamente con un exceso de CLs. El exceso de producción de CLs es de aproximadamente 40% en comparación con la producción de cadenas pesadas y permite la correcta conformación de la proteína (Figura 2).

La estrategia para el cribado, diagnóstico y seguimiento de GM y, por lo tanto, para la identificación y seguimiento de una PM, se basa en un conjunto de diferentes pruebas

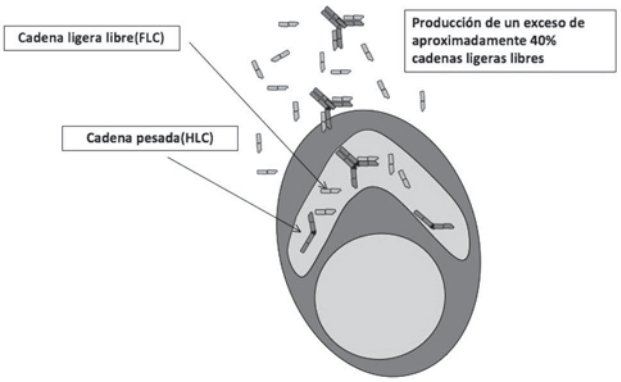

Figura 2. Representación de la producción de las inmunoglobulinas por la célula plasmática.

de laboratorio, siendo las más comunes: la electroforesis de proteínas (PE)[1] en suero (SPE) y en orina (UPE) para la identificación de una banda monoclonal; la inmunofijación (IFE)[1] en suero (sIFE) y en orina (uIFE), para la caracterización de la PM (cadenas pesada y ligera) y la determinación nefelométrica de las cadenas pesada y ligera de la inmunoglobulina en suero. En la última década, el desarrollo de la prueba en suero para las cadenas ligeras κ libre y λ libre ha abierto un amplio abanico de aproximaciones diagnósticas mejorando la sensibilidad y la precisión en la identificación de estos padecimientos.

Técnicas para la detección de cadenas ligeras de inmunoglobulina

Las CLs de Ig, también conocidas como proteínas de Bence Jones, son consideradas como el primer marcador tumoral y son normalmente utilizadas para identificar y monitorizar pacientes con tumores de las células B. La prueba original fue publicada en *The Lancet* en 1847 por Henry Bence Jones[2] y desde esos tiempos la orina fue el medio tradicionalmente utilizado para su determinación. Actualmente la orina sigue teniendo su protagonismo, recomendándose su análisis por uPE o por uIFE[3] en algunos puntos en concreto del algoritmo analítico. Sin embargo, las técnicas convencionales, tanto en suero como en orina, presentan algunas limitaciones ya que son técnicas muy laboriosas y poco sensibles para la determinación de CLs (Figura 3).

La SPE es la técnica estándar para el cribado de GM como el MM y se basa en la visualización de geles elec-

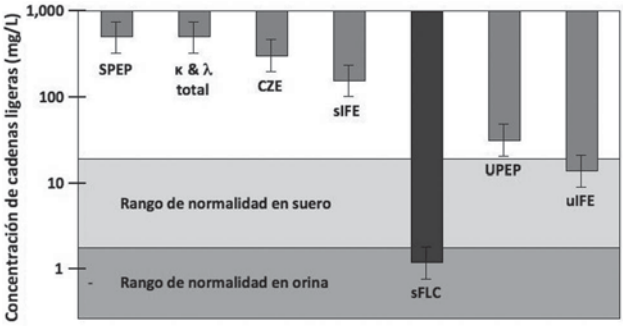

Figura 3. Sensibilidad de las distintas técnicas para la detección de CLs en suero y orina.
SPE: electroforesis de proteínas en suero. **κ & λ total:** determinación de cadenas de inmunoglobulina κ y λ totales. **CZE:** electroforesis capilar de zona. **sIFE:** inmunofijación en suero. **sFLC:** cadenas ligeras libres κ y λ en suero. **UPEP:** electroforesis de proteínas en orina. **uIFE:** inmunofijación en orina.

troforéticos de agarosa una vez que las proteínas séricas hayan sido separadas, fijadas y teñidas.[4] La sensibilidad de la SPE para la detección de CLs se sitúa entre 500-2000 mg/L[3] dependiendo de si la PM migra o no en la región de las proteínas Beta.[4] Estos niveles son 50 veces superiores a las concentraciones normales de κ y λ presentes en sangre,[5] alejándose de un valor óptimo de detección. La sIFE, aunque aproximadamente 10 veces más sensible (150-500 mg/L) que la SPE, posee la desventaja de no permitir cuantificar inmunoglobulinas monoclonales debido a la presencia de anticuerpos precipitantes.

Dadas las limitaciones de la SPE y de la sIFE para la detección de CLs, y el hecho de que las CLs son filtradas por el riñón, la UPE es la técnica elegida para la detección de CLs. La UPE es mucho más sensible que la SPE una vez que la baja concentración de proteínas totales en orina (en comparación con el suero) permite la concentración de la muestra y así incrementar su sensibilidad para la detección de CLs. Por esto, en orina sí se pueden detectar niveles de CLs < 10-20 mg/L, aunque en la rutina común de laboratorio se reporten límites de detección de aproximadamente 40-50 mg/L.[6,4] No obstante, aunque la detección de CLs en orina alcance una mejor sensibilidad su determinación se ve altamente influenciada por la actividad renal, por lo que muchos pacientes con GM tendrán CLs indetectables en orina.[7] Al mismo tiempo, el proceso de concentración de la orina puede causar la pérdida de proteínas[7] y resultados de falsos positivos.[8,9] La cuantificación de cadenas ligeras libres en orina por nefelometría no es sensible para la detección de proteínas monoclonales[10] y no está recomendada para el diagnostico y monitorización de estas enfermedades.[5,11-13]

Influencia del metabolismo renal en los ensayos de cadenas ligeras de inmunoglobulina

La concentración de CLs en el suero depende de sus niveles de producción por las CP y del aclaramiento renal. Debido al pequeño tamaño de las CLs se filtran libremente por el glomérulo renal y posteriormente son reabsorbidas en el túbulo proximal de las nefronas, que son aproximadamente 1 x 106 en cada riñón. Éstas contienen un glomérulo que permite la filtración de las moléculas circulantes en el suero, a través de sus poros (20-60 kDa), y su posterior reabsorción sin sufrir alteraciones (por ejemplo, la albúmina), su absorción y degradación en los túbulos proximales o, finalmente, su excreción como fragmentos en la orina.[14] La vía de absorción megalina/cubilina es muy importante y está diseñada para evitar la pérdida de grandes cantidades de proteínas por la orina. Es un proceso muy eficiente que puede procesar entre 10 y 30 g de proteína de bajo peso molecular al día, lo que hace que en condiciones normales, en las que un individuo sano produce aproximadamente 0.5 g/día[15] las proteínas no pasen de los túbulos proximales.[15,16]

Como resultado del metabolismo renal descrito la CLL κ, que se presenta como un monómero de peso molecular de 22,5 kDa, posee un aclaramiento renal de 40% y tiene un tiempo de semivida en suero de entre apenas 2 y 4 horas. La CLL λ forma dímeros con un peso molecular de 45 kDa, lo que conlleva a un aclaramiento de 20% y un tiempo de semivida en el suero de 3 a 6 horas.[16,10] En condiciones normales muy pocas CLs pasan a la orina, por lo que sus concentraciones tendrían que aumentar mucho hasta saturar los mecanismos de reabsorción del riñón y ser entonces detectadas en la orina.[10] Además, en el túbulo distal se producen grandes cantidades de la proteína de Tamm-Horsfall, presente de forma abundante en la orina y que ayudan a evitar infecciones urinarias. Esta proteína tiene la capacidad de unirse específicamente a las CLs,[17,18] originando cilindros cerosos que a menudo se encuentran en casos de fallo renal agudo (riñón de mieloma) en pacientes con mieloma múltiple de cadenas ligeras.[19] Por lo tanto, el aclaramiento renal disminuye las concentraciones de CLs en orina y estas concentraciones en orina o en suero pueden no ser similares durante la evolución de la enfermedad (Figura 4). Por otra parte, debido al fuerte metabolismo de los túbulos proximales descrito, la cantidad de CLs presente en la orina es más dependiente de la función renal que de la síntesis tumoral.

Ensayo de cadenas ligeras libres en suero

El ensayo de cadenas ligeras libres en suero (Freelite®) es un ensayo nefelométrico o turbidimétrico que se diferencia de los otros ensayos previamente mencionados en el hecho de que los anticuerpos policlonales usados en el ensayo permiten la identificación de los epítopos de la cadena ligera de la Ig únicamente cuando ésta se presenta en su forma libre (Figura 5). El ensayo permite cuantificar ambas estructuras, monomérica y dimérica, a concentraciones muy bajas[5] (< 1 mg/L) y ha sido utilizado para determinar los niveles normales de CLs en individuos sanos, lo que hasta entonces no se había podido realizar. La detección

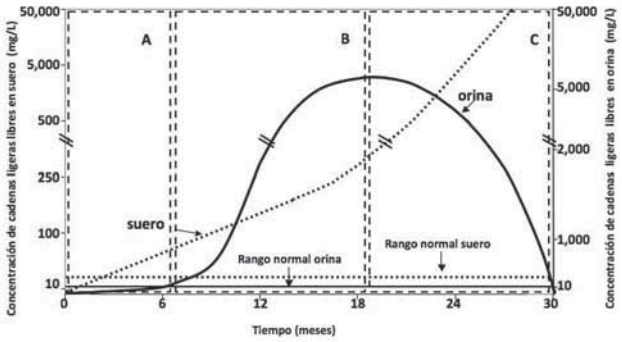

Figura 4. Evolución de las cadenas ligeras libres en sangre y en orina durante la evolución de la enfermedad, en un paciente hipotético que desarrolla un tumor de células B. **A:** Fase inicial de la enfermedad. Incremento de la concentración de cadenas ligeras libres en suero debido a la proliferación clonal de células plasmáticas. En orina no se observan cambios debido a una adecuada función renal que reabsorbe las cadenas ligeras filtradas. **B:** Con la progresión de la enfermedad y la contínua producción de cadenas ligeras libres, el mecanismo de reabsorción renal se satura, apareciendo entonces cadenas ligeras libres en orina (proteinuria de Bence-Jones). **C:** Disminución de la concentración de cadenas ligeras libres en orina debida a la reducción de la tasa de filtración glomerular, provocada por la nefrotoxicidad de las mismas. En consecuencia, hay un incremento de la concentración de cadenas ligeras libres en suero.

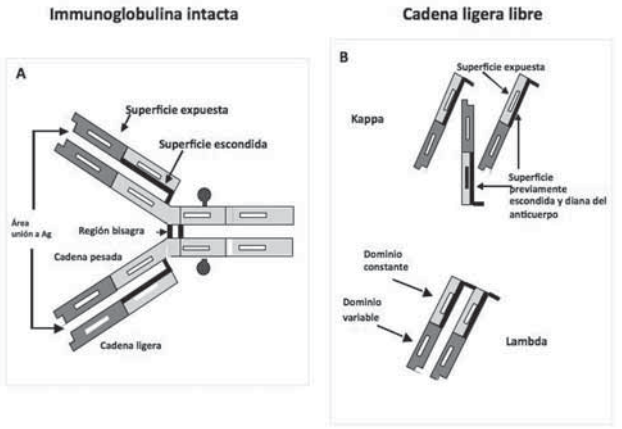

Figura 5. Diagrama de las moléculas de anticuerpo mostrando la estructura de la cadenas pesada y ligera (**A**), conjuntamente con cadenas ligeras libres κ y λ (**B**).

de bajas concentraciones de CLs séricas permite calcular la *ratio* κ/λ, cuya alteración identifica la monoclonalidad.[5]

Rangos de detección hematológica y renal

Aunque fisiológicamente la producción de κ en relación con λ sea de 2:1, debido a la diferencia en el tamaño y, por consecuencia, al aclaramiento renal diferencial, en personas con función renal normal la *ratio* κ/λ en suero es de 0.58 (rango de 0.26-1.65), con concentraciones promedio de 7.3 mg/L para κ (rango 3.3-19.4 mg/L) y 12.7 mg/L para λ (rango 5.7-26.3 mg/L) (Cuadro 1). Estos rangos fueron definidos por Katzmann y sus colaboradores[5] utilizando tanto sueros frescos como congelados de 127 donantes de sangre con edades comprendidas entre los 21 y los 62 años, así como sueros congelados de 155 donantes con edades comprendidas entre los 51 y los 90 años. Aunque el intervalo de referencia a 95% para la *ratio* κ/λ determinado haya sido de 0.3-1.2 se ha decidido utilizar un rango que incluyera todos los donantes, incrementando la especificidad del ensayo Freelite® para la detección de una PM de 95% a 100% y con una disminución en la sensibilidad de 98% a 97%. De este modo, pacientes con una *ratio* > 1.65 contienen un exceso de CLs κ asumiéndose que ésta es la cadena monoclonal, y pacientes con valores < 0.26 contienen un exceso de CLs λ, luego la cadena monoclonal es la λ.[5]

Sin embargo, pueden ocurrir incrementos policlonales resultantes de procesos infecciosos e inflamatorios[20] o de un aclaramiento renal reducido. Aunque la utilización de un intervalo de confianza de 100% minimice la aparición de *ratios* alteradas en casos de activación policlonal de células B, estos resultados deben ser interpretados de acuerdo con su contexto clínico. En el contexto de hipergammaglobulinemia o de la insuficiencia renal las concentraciones de κ y λ en suero aumentan[21] pudiendo repercutir en una ligera alteración de la *ratio* κ /λ y resultar en falsos positivos si se considera el rango "hematológico" de referencia (0.26 -1.65). En un estudio de cribado de GM en aproximadamente 1,000 pacientes, realizado por Hill y sus colaboradores,[22] la insuficiencia renal fue la causa de una tasa de resultados falsos positivos de 5% para la monoclonalidad determinada por la *ratio* κ/λ.[22] Otro estudio[23] ha demostrado también un incremento de falsos positivos correlacionado con la disminución de la tasa de filtración glomerular (eGFR): las tasas de falsos positivos fueron de 2.9%, 3.6% y 4.9% con eGFR > 60 mL/min/1.73m^2, < 60 mL/min/1.73m^2 y < 30 mL/min/1.73m^2 respectivamente.(23) Para obviar este problema se ha validado un rango renal para sCLL (0.3 -3.7) *versus* el rango "hematológico" de referencia en un población de pacientes con insuficiencia renal (diálisis-dependientes) y GM. Este rango alternativo incrementó la especificidad del ensayo para el diagnóstico de GM en este contexto clínico

Cuadro 1. Concentraciones y rangos de referencia de las cadenas ligeras libres κ y λ en suero

Suero normal	*Concentración media*	*Concentración mediana*	*Rango de percentil 95*	
Kappa (κ) libre	8,36 mg/L	7,3 mg/L	3,3-19,4 mg/L	
lambda (λ) libre	13,43 mg/L	12,4 mg/L	5,71-26,3 mg/L	
	Media	*Mediana*	*Rango de referencia hematológico*	*Rango de referencia renal*
Ratio κ/λ	0,63	0,6	0,26-1,65	0,37-3,1*

* Rango recomendado en pacientes con disfunción renal.[24]

de 93% a 99%, manteniendo la sensibilidad a 100% para ambos grupos.[24]

Limitaciones del ensayo de cadenas ligeras libres en suero

Si bien la introducción del ensayo de sCLL ha significado un gran avance clínico, es importante que el usuario sea consciente de las limitaciones que éste puede presentar. Una de las primeras limitaciones, previamente descritas en la bibliografía, son las variaciones de lote a lote (19-20%) del antisuero de CLs policlonales que pueden dar lugar a una inmunorreactividad variable y cuya consecuencia puede generar ciertas diferencias en los resultados.[25] Por otra parte, algunas muestras con CLs monoclonales no se diluyen de forma linear, en particular la cadena ligera κ, lo que puede llevar a una subestimación de los valores reales en el caso de que no se tengan en cuenta más diluciones.[25] Otro fenómeno observado es el exceso de antígeno típico en las técnicas nefelométricas/turbidimétricas y que puede llevar también a falsos valores disminuidos, siendo esencial en estos casos realizar diluciones extra en todas las muestras clínicamente sospechosas.[26] También es posible que se observe una sobrestimación de resultados debida a la polimerización de las CLs, lo que puede llevar a un incremento en su concentración de hasta 10 veces. Finalmente, puede también ocurrir que ciertas alteraciones en la secuencia de los aminoácidos de la cadena ligera hagan que los epítopos dejen de ser reconocidos por los reactivos de sCLL. Sin embargo, las nuevas recomendaciones por parte del fabricante han eliminado el exceso de antígeno como limitación; una vez que la monitorización con sCLL no está recomendada en pacientes con una PM cuantificable por SPE la no linealidad de κ es una desventaja menos importante.[27]

Aplicación del ensayo de cadenas ligeras libres en suero

Para cada una de las distintas entidades de GM la determinación de inmunoglobulinas circulantes ha sido el pilar del diagnóstico debido al amplio espectro de sus presentaciones tanto biológicas como clínicas. Identificar una PM puede ser trivial en algunos casos pero puede requerir diferentes aproximaciones en otros.

Recientemente, el grupo de trabajo internacional para el mieloma múltiple (IMWG) ha recomendado la utilización del ensayo de sCLL en estas patologías.[13] Son varias las situaciones clínicas que pueden llevar a una alteración en la concentración de CLs κ y λ, incluyendo la inmunodepresión, la estimulación del sistema inmunitario, el aclaramiento renal disminuido y, como ha sido anteriormente mencionado, los trastornos proliferativos de células plasmáticas monoclonales.[10,11,28-38] Sin embargo, su principal aplicación clínica es en pacientes con GM.

Utilización de la prueba de cadenas ligeras libres en suero en el cribado de GM

Es indiscutible que un exceso de sCLL o una *ratio* κ/λ alterada en suero es común a casi todos los trastornos plasmaproliferativos (Cuadro 2). Dado que el ensayo cuantitativo de las sCLL es relativamente nuevo los beneficios de su utilización en el cribado de GM han sido ampliamente estudiados combinando y comparando diferentes estrategias. Durante los últimos años han sido propuestas diferentes aproximaciones al cribado y al diagnóstico que van desde la utilización de UPE + uIFE conjuntamente con SPE + sIFE + sCLL,[39] SPE + sIFE + sCLL,[13,28,34] SPE + sCLL,[40,41] y SPE conjuntamente con el historial clínico del paciente.[42] La eliminación de la orina como medio de análisis ha generado alguna controversia inicialmente, sin embargo varios estudios ya han validado su sustitución[13,22,27,29,34] y actualmente el IMWG la recomienda en el cribado y diagnóstico de GM distintas de la AL.[13] Para responder a la cuestión de si se pueden reemplazar las pruebas en orina en el diagnóstico de GM

Cuadro 2. Porcentaje de ratios κ/λ alterados en diferentes entidades de gammapatías monoclonales

	% de Ratio κ/λ alterado	*Referencia bibliográfica*
GMSI	33-34	(28)(29)(30)
MM quiescente	81-90	(28)(29)(31)
MM sintomático	95-97	(32)(29)(33)(11)
MM no secretor	68-100	(34)(35)
MM Bence-Jones	100	(10)(36)
AL	88-98	(28)(37)(29)(36)
Plasmocitoma	47-55	(29)(38)
Macrogloblinemia de Waldeström	73-76	(29)(54)

Katzmann y sus colaboradores[29] han realizado, recientemente, un estudio en 1,877 pacientes [MM (n = 467); MM quiescente (n = 191); GMSI (n = 524); plasmocitoma (n= 29); plasmocitoma extramedular (n=10); MW (n=26); AL (n=581), enfermedad de depósito de CLs (n=18); síndrome POEMS (n= 31)] en los cuales se han practicado las cuatro pruebas estándar: SPE, UPE, sIFE, uIFE más sCLL. En ese estudio se comprobó la sensibilidad de cada una de las pruebas para la detección de GM en 1,851 casos y ninguna de las técnicas de laboratorio realizadas ha servido como herramienta única de diagnóstico.[29] La combinación de las cinco técnicas en suero y orina ha resultado alterada en 98.6% de los pacientes; en 26 pacientes no fue registrada ninguna alteración en ninguna de las cinco técnicas de laboratorio [11 AL (1.9% de la totalidad de pacientes con AL); 8 plasmocitoma extramedular (80%); 3 plasmocitoma (10.3%); 3 enfermedad de deposito de CLs (10.3%); 1 síndrome de POEMS (3%)]. Utilizando una estrategia basada en SPE + sFLC se ha podido identificar 100% de los pacientes con MM y 99.5% de los pacientes con SMM. Aunque no se hayan identificado 41 pacientes GMSI utilizando SPE + sFLC como técnicas de cribado, estos pacientes presentaban una PM < 15 g/L y una *ratio* sCLL normal, lo que significa que estos pacientes se encuentran en el estrato de bajo riesgo de progresión y por lo tanto no requieren intervención médica.[29,30]

La recomendación actual del IMWG es que se utilicen las sCLL conjuntamente con SPE y sIFE puesto que este abordaje es suficiente para identificar todos los trastornos linfoproliferativos monoclonales patológicos distintos de AL.[13] Para el cribado de pacientes con AL se ha observado que entre 1.9 y 4% de los casos se pueden dar resultados negativos en todas las pruebas en suero y, en estos casos, además de las determinaciones en suero también es necesario el estudio UPE en orina de 24 horas.[39,29] Así, el hecho de añadir las sCLL a la batería de pruebas utilizadas en el cribado aumenta la sensibilidad para la detección de las GM además de eliminar la necesidad de orina en todos los pacientes, con excepción de los casos en que exista una sospecha clínica de AL.[13,29,39] Para finalizar un diagnóstico de GM las recomendaciones actuales del IMWG postulan que sigue siendo esencial solicitar también el estudio en orina de 24 horas (UPE + uIFE) en todos los pacientes.[13]

Utilización del test de cadenas ligeras libres en suero en el pronóstico de GM

El valor predictivo de las sCLL se extiende a la mayoría de las GM, y aunque todavía no esté clara la relación entre sCLL y patogenicidad hay indicios de que los niveles elevados de CLs pueden estar relacionados con translocaciones IgH[43] y con una carga tumoral elevada.[44,45] La GMSI es la GM más común, con una prevalencia del 3.2% en individuos con más de 50 años y de los cuales 1% progresa a alguna enfermedad significativa como la AL o MM en 1 año.[46] Entre 33 y 44% de los pacientes tienen valores alterados de sCLL en el momento del diagnóstico y se ha demostrado que estos individuos presentan un mayor riesgo de progresión a MM sintomático.[30] El modelo clásico de estratificación de riesgo para estos pacientes utiliza como parámetros el tamaño de la PM (PM > 1.5 g/dL) y el tipo de cadena pesada de la inmunoglobulina (diferente del IgG).[47] Cuando se añade la *ratio* κ/λ como un factor de riesgo para la progresión a 20 años para pacientes con 0, 1, 2 o 3 factores de riesgo alterados, el riesgo de progresión es del 5, 21, 37 y 58%, respectivamente.[30] Dado que la estratificación del grado de riesgo por grupos contribuye al mejor seguimiento de estos pacientes, recientemente el consenso del grupo internacional para los factores de riesgo de progresión recomendó que los pacientes de bajo riesgo sean seguidos a los 6 meses del diagnóstico si permanecen estables, y, posteriormente, cada dos o tres años o cuando exista alguna sintomatología relacionada.[48,49] Pacientes con riesgo intermedio o alto deberán ser seguidos a los 6 meses y, posteriormente, de forma anual a lo largo de su vida.[49]

El MM asintomático o quiescente se caracteriza por presentar todos los criterios diagnósticos del MM pero sin presentar sintomatología. Es, tal y como la GMSI, una entidad premaligna que se diferencia en el riesgo de progresión a MM sintomático o AL, que es de 10% al año durante los 5 primeros años.[48] Una *ratio* κ /λ alterada (< 0,125 o > 8) significa un mayor riesgo de progresión y es independiente de los parámetros hasta ahora utilizados para clasificar estos pacientes (CM > 3g/dL y CP en MO > 10%).[48,31] La incorporación de la *ratio* κ/λ en el modelo de riesgo utilizando los tres factores se traduce en una progresión, en 5 años, de 76, 51 y 25% para los grupos de alto, medio y bajo riesgo, respectivamente.[31] Para esta entidad, las actuales guías recomiendan seguimiento a los 2-3 meses de su diagnóstico inicial, si permanece estable cada 4-6 meses durante un año y, posteriormente, si continúa estable se pueden alargar a intervalos de 6 a 12 meses.[49] En pacientes con MM activo de nuevo diagnóstico son varios los estudios que han demostrado que los valores basales de sCLL son pronóstico para la supervivencia.[33,50,51] El MM activo se caracteriza por la existencia de sintomatología (daño orgánico) y es independiente de la cantidad de la PM o de la infiltración de CP en MO.[52] En el momento del diagnóstico 95-97% de los pacientes presentan un cociente κ/λ alterado,[29,32,33,52] y se ha confirmado que los pacientes con una *ratio* inferior a 0.03 o superior a 32 tienen peor pronóstico. Por este motivo se ha sugerido que este parámetro sea añadido al sistema de clasificación del ISS (*International Staging System*), que actualmente usa como parámetros la β2 microglobulina y la albúmina.[29,31,33,47,48,50,51]

En AL 88 a 98% de los pacientes presentan una *ratio* κ/λ libre alterada al momento del diagnóstico.[28,29,37,53] En este caso, al contrario de las demás GM, una *ratio* κ/λ alterada no ha demostrado ninguna aportación sobre el pronóstico, pero si se ha relacionado con valores alterados de las cadenas ligeras libres monoclonales involucradas (iCL). En un estudio realizado en 119 pacientes con AL con trasplante autólogo de células progenitoras de sangre periférica (TASPE) se ha observado un riesgo de muerte significativamente mayor en pacientes con altos valores basales (iCL> 152 mg/L) de sCLL (*hazard ratio* de 2,6, p < 0,04).[44] Los niveles basales de la iCL en la enfermedad se han relacionado con una mayor afectación orgánica y, en consecuencia, con estados más avanzados de la enfermedad.[39,44]

Utilización de la prueba de cadenas ligeras libres en suero en la monitorización de GM

La utilidad de sCLL en la monitorización está reconocida y es recomendada únicamente en pacientes con AL, MM oligosecretor/no secretor y en todos los pacientes al momento de determinar la respuesta completa estricta, pendiente de validación definitiva, y añadida en 2006 a los criterios de respuesta para el MM por el IMWG.[54]

En pacientes con AL se recomienda la realización de mediciones seriadas de sCLL, las cuales se correlacionan con la supervivencia libre de progresión, supervivencia global y con la respuesta orgánica y hematológica.[39,44,53,55] Por estos motivos la prueba de las sCLL ha sido incorporada a los criterios de respuesta para AL[56] que están parcialmente validados por Lachman, Sanchorawala y Palladini. Lachman y sus colaboradores fueron los primeros en correlacionar cambios en las sCLL con supervivencia global, demostrando que aquellos pacientes que alcanzan una reducción de sCLL > 50% en la cadena involucrada (iCLL) (monoclonal) tenían una mayor probabilidad de vivir durante más tiempo.[39,44] Dispenzieri y sus colaboradores han verificado posteriormente que una reducción del 50% en la iCLL no era predictivo de supervivencia global pero, sin embargo, este grado de reducción en la iCLL producía una mejora en la tasa de respuesta tanto hematológica como orgánica.[44] En AL la evaluación de la respuesta utilizando las sCLL es más importante que la IFE una vez que se ha observado una mejor evolución en pacientes que poseen una *ratio* κ/λ normal e IFE positiva que en pacientes con una IFE negativa y una *ratio* κ/λ alterada.[44]

En cuanto al MM no secretor u oligosecretor, dado que las técnicas tradicionalmente utilizadas en laboratorio, tanto en suero como en orina, no permiten su detección, la determinación de sCLL es fundamental para el seguimiento de estos pacientes. Hasta muy recientemente el aspirado de MO era un requisito para la monitorización de estos pacientes, con todos los inconvenientes que aporta al tratarse de una técnica invasiva. Sin embargo, la introducción de las sCLL permite ahora que, por lo menos en 70% de estos pacientes, se pueda hacer un seguimiento riguroso de la respuesta al tratamiento sin recurrir a aspirados de medula ósea frecuentes.[35]

Por último, se recomienda la utilización de las sCLL en todos los pacientes para la evaluar la respuesta completa estricta. Este concepto de respuesta exige, aparte

de la negativización de la IFE en suero y orina y de la ausencia de CP monoclonales en MO, la normalización de la *ratio* κ/λ.[54]

CONCLUSIÓN

En resumen, son cuatro las principales aplicaciones para el ensayo de sCLL en el diagnostico y manejo del MM y trastornos relacionados:

1. En el cribado y diagnóstico, conjuntamente con SPE y sIFE, en todas las GM distintas de la AL.
2. En el pronóstico de todas las GM.
3. En la monitorización de la respuesta a un tratamiento en pacientes con AL y MM no secretor.
4. En todos los pacientes que hayan alcanzado una respuesta completa al tratamiento para definir la respuesta completa estricta, pendiente de validación definitiva.

REFERENCIAS

1. Keren DF. Procedures for the evaluation of monoclonal immunoglobulins. Arch Pathol Lab Med 1999;123(2):126-132.
2. Bence Jones H. Papers on chemical pathology; : Prefaced by the Gulstonian Lectures, read at the Royal College of Physicians, 1846. The Lancet 1847;50(1247):88-92.
3. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, Tang LX, et al. Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. Clin Chem 2001;47(4):673-680.
4. Bradwell AR. Serum Free Light Chain Analysis (plus Hevylite). 5.ª ed. Birmingham: The Binding Site, 2005.
5. Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS, Bryant S, et al. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. Clin Chem 2002;48(9):1437-1444.
6. Hutchison CA, Basnayake K, Cockwell P. Serum free light chain assessment in monoclonal gammopathy and kidney disease. Nat Rev Nephrol 2009;5(11):621-628.
7. Lindstedt G, Lundberg P. Loss of tubular proteinuria pattern during urine concentration with a commercial membrane filter cell (Minicon® B-15 system). Clinica Chimica Acta 1974;56(1):125-126.
8. Harrison HH. The “ladder light chain” or “pseudo-oligoclonal” pattern in urinary immunofixation electrophoresis (IFE) studies: a distinctive IFE pattern and an explanatory hypothesis relating it to free polyclonal light chains. Clin Chem 1991;37(9):1559-1564.
9. Hess PP, Mastropaolo W, Thompson GD, Levinson SS. Interference of polyclonal free light chains with identification of Bence Jones proteins. Clin Chem 1993;39(8):1734-1738.
10. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, Harvey TC, Drayson MT. Serum test for assessment of patients with Bence Jones myeloma. Lancet 2003;361(9356):489-491.
11. Dispenzieri A, Zhang L, Katzmann JA, Snyder M, et al. Appraisal of immunoglobulin free light chain as a marker of response. Blood 2008;111(10):4908-4915.
12. Bradwell AR. Serum free light chain measurements move to center stage. Clin Chem 2005;51(5):805-807.
13. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. Leukemia 2009;23(2):215-224.
14. Russo L, Bakris G, Comper W. Renal handling of albumin: A critical review of basic concepts and perspective. American Journal of Kidney Diseases 2002;39(5):899-919.
15. Maack T, Johnson V, Kau ST, Figueiredo J, Sigulem D. Renal filtration, transport, and metabolism of low-molecular-weight proteins: a review. Kidney Int 1979;16(3):251-270.
16. Wochner RD, Strober W, Waldmann TA. The role of the kidney in the catabolism of Bence Jones proteins and immunoglobulin fragments. J Exp Med 1967;126(2):207-221.
17. Sanders PW, Booker BB, Bishop JB, Cheung HC. Mechanisms of intranephronal proteinaceous cast formation by low molecular weight proteins. J Clin Invest 1990;85(2):570-576.
18. Ying WZ, Sanders PW. Mapping the binding domain of immunoglobulin light chains for Tamm-Horsfall protein. Am J Pathol 2001;158(5):1859-1866.
19. Sanders PW, Booker BB. Pathobiology of cast nephropathy from human Bence Jones proteins. J Clin Invest 1992;89(2):630-639.
20. Hoffman, U. Free immunoglobulin light chain in patients with rheumatic diseases. Z Rheumatol 2003;62(Suppl. 1):1051.
21. Hutchison CA, Harding S, Hewins P, Mead GP, et al. Quantitative assessment of serum and urinary polyclonal free light chains in patients with chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3(6):1684-1690.
22. Hill PG, Forsyth JM, Rai B, Mayne S. Serum free light chains: an alternative to the urine Bence Jones proteins screening test for monoclonal gammopathies. Clin Chem 2006;52(9):1743-1748.
23. Vermeersch P, Van Hoovels L, Delforge M, Mariën G, Bossuyt X. Diagnostic performance of serum free light chain measurement in patients suspected of a monoclonal B-cell disorder. Br J Haematol 2008;143(4):496-502.
24. Hutchison CA, Plant T, Drayson M, Cockwell P, et al. Serum free light chain measurement aids the diagnosis of myeloma in patients with severe renal failure. BMC Nephrol 2008;9:11.
25. Tate JR, Mollee P, Dimeski G, Carter AC, Gill D. Analytical performance of serum free light-chain assay during monitoring of patients with monoclonal light-chain diseases. Clin Chim Acta 2007;376(1-2):30-36.
26. Daval S, Tridon A, Mazeron N, Ristori J, Evrard B. Risk of antigen excess in serum free light chain measurements. Clin Chem 2007;53(11):1985-1986.
27. Katzmann JA. Screening panels for monoclonal gammopathies: time to change. Clin Biochem Rev 2009;30(3):105-111.

28. Katzmann JA, Abraham RS, Dispenzieri A, Lust JA, Kyle RA. Diagnostic performance of quantitative kappa and lambda free light chain assays in clinical practice. Clin Chem 2005;51(5):878-881.
29. Katzmann JA, Kyle RA, Benson J, Larson DR, Snyder MR, Lust JA, Rajkumar SV, Dispenzieri A. Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. Clin Chem 2009;55(8):1517-1522.
30. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Melton LJ, Bradwell AR, Clark RJ, Larson DR, Plevak MF, Dispenzieri A, Katzmann JA. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. Blood 2005;106(3):812-817.
31. Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Therneau TM, Larson D, Benson J, Clark RJ, Melton LJ, Gertz MA, Kumar SK, Fonseca R, Jelinek DF, Rajkumar SV. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. Blood 2008;111(2):785-789.
32. Kang S, Suh J, Lee H, Yoon H, Lee W. Clinical usefulness of free light chain concentration as a tumor marker in multiple myeloma. Ann Hematol 2005;84(9):588-593.
33. Snozek CLH, Katzmann JA, Kyle RA, Dispenzieri A, et al. Prognostic value of the serum free light chain ratio in newly diagnosed myeloma: proposed incorporation into the international staging system. Leukemia 2008;22(10):1933-1937.
34. Katzmann JA, Dispenzieri A, Kyle RA, Snyder MR, et al. Elimination of the need for urine studies in the screening algorithm for monoclonal gammopathies by using serum immunofixation and free light chain assays. Mayo Clin Proc 2006;81(12):1575-1578.
35. Drayson M, Tang LX, Drew R, Mead GP, Carr-Smith H, Bradwell AR. Serum free lightchain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma. Blood 2001;97(9):2900-2902.
36. Abraham RS, Clark RJ, Bryant SC, Lymp JF, Larson T, Kyle RA, Katzmann JA. Correlation of serum immunoglobulin free light chain quantification with urinary Bence Jones protein in light chain myeloma. Clin Chem 2002;48(4):655-657.
37. Abraham RS, Katzmann JA, Clark RJ, Bradwell AR, et al. Quantitative analysis of serum free light chains. A new marker for the diagnostic evaluation of primary systemic amyloidosis. Am J Clin Pathol 2003;119(2):274-278.
38. Dingli D, Kyle RA, Rajkumar SV, Nowakowski GS, et al. Immunoglobulin free light chains and solitary plasmacytoma of bone. Blood 2006;108(6):1979-1983.
39. Palladini G, Russo P, Bosoni T, Verga L, et al. Identification of amyloidogenic light chains requires the combination of serum-free light chain assay with immunofixation of serum and urine. Clin Chem 2009;55(3):499-504.
40. Bakshi NA, Gulbranson R, Garstka D, Bradwell AR, Keren DF. Serum free light chain (FLC) measurement can aid capillary zone electrophoresis in detecting subtle FLC-producing M proteins. Am J Clin Pathol 2005;124(2):214-218.
41. Abadie JM, Bankson DD. Assessment of serum free light chain assays for plasma cell disorder screening in a Veterans Affairs population. Ann Clin Lab Sci 2006;36(2):157-162.
42. Piehler AP, Gulbrandsen N, Kierulf P, Urdal P. Quantitation of serum free light chains incombination with protein electrophoresis and clinical information for diagnosing multiple myeloma in a general hospital population. Clin Chem 2008;54(11):1823-1830.
43. Kumar S, Fonseca R, Dispenzieri A, Katzmann JA, et al. High Incidence of IgH Translocations in Monoclonal Gammopathies with Abnormal Free Light Chain Levels. ASH Annual Meeting Abstracts 2006;108(11):3514.
44. Dispenzieri A, Lacy MQ, Katzmann JA, Rajkumar SV, et al. Absolute values of immunoglobulin free light chains are prognostic in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. Blood 2006;107(8):3378-3383.
45. Van Rhee F, Bolejack V, Hollmig K, Pineda-Roman M, et al. High serum-free light chain levels and their rapid reduction in response to therapy define an aggressive multiple myeloma subtype with poor prognosis. Blood 2007;110(3):827-832.
46. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med 2006;354(13):1362-1369.
47. Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Br J Haematol 2006;134(6):573-589.
48. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. N Engl J Med 2007;356(25):2582-2590.
49. Kyle RA, Durie BGM, Rajkumar SV, Landgren O, 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(6):1121-1127.
50. Kyrtsonis M, Vassilakopoulos TP, Kafasi N, Sachanas S, et al. Prognostic value of serum free light chain ratio at diagnosis in multiple myeloma. Br J Haematol 2007;137(3):240-243.
51. Kyrtsonis M, Maltezas D, Tzenou T, Koulieris E, Bradwell AR. Staging Systems and Prognostic Factors as a Guide to Therapeutic Decisions in Multiple Myeloma. Seminars in Hematology 2009;46(2):110-117.
52. 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(5):749-757.
53. Lachmann HJ, Gallimore R, Gillmore JD, Carr-Smith HD, et al. Outcome in systemic AL amyloidosis in relation to changes in concentration of circulating free immunoglobulin light chains following chemotherapy. Br J Haematol 2003;122(1):78-84.
54. Durie BGM, Harousseau J, Miguel JS, Bladé J, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia 2006;20(9):1467-1473.
55. Cohen AD, Zhou P, Chou J, Teruya-Feldstein J, et al. Riskadapted autologous stem cell transplantation with adjuvant dexamethasone +/- thalidomide for systemic light-chain amyloidosis: results of a phase II trial. Br J Haematol 2007;139(2):224-233.
56. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, Fermand JP, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. Am J Hematol 2005;79(4):319-328.