

[Ver artículo original en página 35](#)

Valor del ensayo de las cadenas ligeras libres en suero para los pacientes de gammopatías monoclonales e insuficiencia renal

M. Luisa Campos¹, Nuno M. Barbosa de Carvalho¹, Guillermo Martín-Reyes²

¹ The Binding Site Spain. Barcelona

² Servicio de Nefrología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

Nefrología 2012;32(1):15-9

doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Nov.11098

Las gammopatías monoclonales (GM) son discrasias sanguíneas resultantes de un proceso neoplásico en un clon de células plasmáticas (CP), y conllevan normalmente una elevada producción de una proteína monoclonal (PM). Esta paraproteína puede ser una inmunoglobulina intacta o una cadena ligera (CL). Las inmunoglobulinas se componen de un par de cadenas pesadas idénticas entre sí, unidas a dos CL del tipo kappa (κ) o lambda (λ) también idénticas entre sí. Las cadenas pesadas y ligeras son producidas por separado, posteriormente se unen y son secretadas hacia la sangre. Para asegurar la correcta conformación de las inmunoglobulinas, las CP producen un exceso de CL cuyo excedente es secretado conjuntamente con las inmunoglobulinas completas. De esta forma, el 40 % de las CL se encuentran libres en el suero, no unidas a cadenas pesadas¹. Estas cadenas ligeras libres en suero (CLLs) se presentan con diferente conformación: las κ CLLs como monómeros de 25 kDa, mientras las λ CLLs forman dímeros de 50 kDa.

DIAGNÓSTICO DE GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

El diagnóstico de las GM se basa en la detección de la paraproteína circulante. La electroforesis de proteínas en suero (EPS) es la técnica más usada en rutina que permite cuantificar bandas monoclonales existentes, pero su sensibilidad resulta limitada: es incapaz de detectar PM en concentraciones < 400 mg/l, niveles frecuentemente encontrados en casos de Mieloma Múltiple (MM) de CL o Bence-Jones (MMBJ)². La inmunofijación (EIF) es una técnica más sensible que permite caracterizar el tipo de PM involucrada, pero no su cuanti-

ficación, siendo por eso de limitada aplicación en el seguimiento de las GM³. Ambas, electroforesis y EIF en orina, son más sensibles respecto a sus equivalentes en suero^{1,4}; sin embargo se ven afectadas por la función renal del enfermo, lo que constituye su principal desventaja (figura 1). Las técnicas nefelométricas son analíticamente más precisas y sensibles, pero no hacen distinción entre el componente monoclonal y el fondo policlonal. A estas últimas se ha unido recientemente el ensayo de las CLLs que permite cuantificar las CLLs y determinar la monoclonalidad a través del respectivo cociente de CLLs κ vs. λ ⁵. Este ensayo permite la identificación por separado de las κ CLLs o λ CLLs mediante anticuerpos policlonales producidos en oveja que reconocen específicamente epitopos en la región constante de las CL que están ocultos en las inmunoglobulinas intactas pero se exponen en las CLLs¹. El ensayo de las CLLs es el más sensible de toda la gama actual; no obstante, ninguna técnica permite *per se* el diagnóstico de las varias entidades de GM, por lo que se deben usar conjuntamente para alcanzar una alta sensibilidad de diagnóstico⁵.

El ensayo de CLLs permitió, por primera vez, cuantificar los niveles normales en suero y determinar un rango de referencia para individuos sanos. El rango normal de κ CLLs es de 3,3 a 19,4 mg/l y el de λ CLLs es de 5,7 a 26,3 mg/l, con un intervalo normal para el cociente de CLLs κ/λ entre 0,26 y 1,65⁶. Utilizando este rango en un estudio retrospectivo, Bradwell ha demostrado que el 100% de los pacientes con MMBJ presentan un cociente κ/λ alterado, sinónimo de monoclonalidad⁷. En el panel de las GM el ensayo de CLLs ha demostrado aportar una mayor sensibilidad para la detección del componente monoclonal, con especial relevancia en los casos de MM no-secretor en el que es ahora posible medir y monitorizar la PM sin recurrir a técnicas invasivas, y en amiloidosis AL para la cual las guías internacionales recomiendan la determinación CLLs en el diagnóstico^{8,9}. Asimismo, la cuantificación de las CLLs en el momento del diagnóstico del

Correspondencia: M. Luisa Campos
The Binding Site Spain.
Balmes, 243, 4º 3a. 08006 Barcelona.
luisa.campos@bindingsite.es

La cantidad de CLL circulantes depende del nivel de producción por las CP y de la tasa de metabolización por los riñones. El glomérulo renal funciona como un filtro con un punto de corte entre 40-60 kDa que es atravesado fácilmente por moléculas de bajo peso molecular. Las CLL atraviesan los poros del glomérulo hacia el túbulo proximal de la nefrona, donde serán reabsorbidas y metabolizadas. La capacidad de reabsorción de las CLL por el riñón es de 10 a 30 g/día, por lo que en individuos normales que producen entre 0,5 a 1 g/día todas las CLL son reabsorbidas, no llegando a la orina. Como resultado de esta vía de metabolización, su tiempo de vida medio en suero es considerablemente corto (2 a 6 horas) cuando comparado con el tiempo de vida medio de las inmunoglobulinas intactas (5 a 21 días). Esta diferencia en el tiempo de vida constituye una de las principales ventajas del ensayo de las CLLs en la monitorización de las GM.

Los niveles séricos de las CLL dependen de su metabolización por los riñones, pero al mismo tiempo un exceso de CLL afecta la función renal. En esta paradoja encontramos la razón por la cual en pacientes con GM, y por consecuencia con un aumento de las CLLs, es más adecuado analizar suero en vez de orina. El ensayo de las CLLs es de alta sensibilidad, y podrá detectar una discrasia antes de que los niveles séricos aumentarán y saldrán del intervalo de normalidad antes de que puedan ser detectados en la orina. Con el ocurrir de la patología, los niveles séricos de CLL saturarán la capacidad de metabolización renal, y solo a partir de este momento de proteinuria de Bence-Jones las CLL serán detectables en orina. Sin embargo, esta saturación está asociada a un elevado riesgo de nefropatía, y con el tiempo disminuirá la función renal y se filtrarán menos CLLs, acumulándose aun más acentuadamente en el suero y prolongando su vida media. Por tanto, a partir del momento que hay una IR los ensayos de cadenas ligeras libres en orina dejan de representar la realidad clínica del paciente.

(Adaptado de Bradwell AR¹, cortesía de R Johnson y J Feehally.)

CLL: cadenas ligeras libres; CLLs: cadenas ligeras libres en suero; EDCL: enfermedad de depósito de cadenas ligeras.

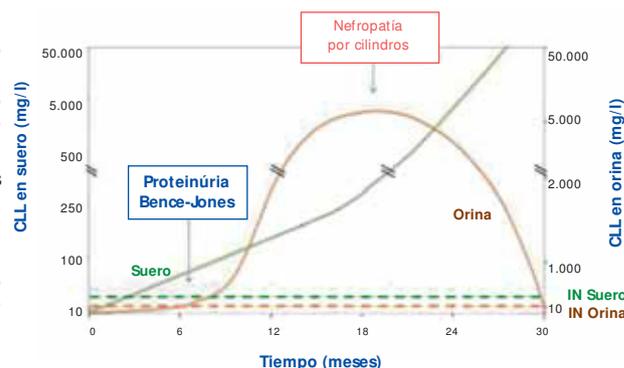
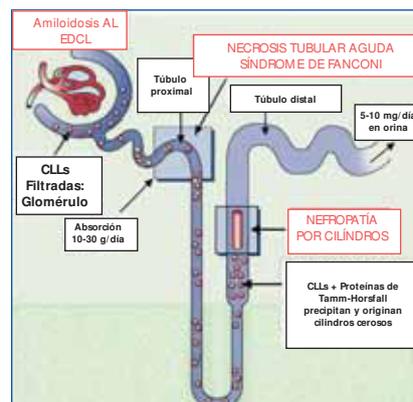


Figura 1. Cadenas ligeras libres en suero y el riñón.

MM y otras GM adquiere un carácter pronóstico y será un punto basal valioso en la monitorización del tratamiento^{8,10}. Recientemente, Katzmann realizó un estudio con 1877 pacientes de GM y demostró que con un protocolo de ensayos séricos (EPS + CLLs + sEIF) se obtiene una más alta sensibilidad de diagnóstico para la gran mayoría de GM malignas, y propone una sustitución de la EIF en orina de 24 h por el ensayo de las CLLs¹¹. Este algoritmo sencillo permite además orientar el diagnóstico hacia una nefropatía por cilindros (figura 2). Igualmente, el Grupo Internacional para el MM recomienda que se utilice una combinación de EPS + CLLs + sEIF en el rastreo de GM, y sugiere que el ensayo de las CLLs puede sustituir la EIF en orina de 24 h. Esta última, sin embargo, sigue siendo necesaria en el caso de una fuerte sospecha no confirmada de amiloidosis AL⁸.

INSUFICIENCIA RENAL Y EL NUEVO RANGO RENAL DE NORMALIDAD

Una consideración importante en la práctica clínica es que la insuficiencia renal (IR) *per se* afecta los niveles de CLLs debido a su filtración disminuida. Sin embargo, con el ensayo de las CLLs se ha verificado que en la gran mayoría de los

casos de IR no derivada de una GM el coeficiente de CLLs se mantiene dentro del rango de normalidad. Asimismo, algunos pacientes con fallo renal presentan valores que caen justo fuera de los límites del rango de normalidad. Esta alteración del valor del cociente κ/λ es proporcional a la progresión de la enfermedad renal y puede suponer una complicación en el momento del diagnóstico de pacientes con IR previa a una GM^{12,13}. Para obviar este problema, Hutchison cuantificó las CLLs κ y λ en 688 pacientes con IR sin GM y estableció un nuevo rango de normalidad para la IR entre 0,37 y 3,1^{12,13}. El nuevo «rango renal» ha sido validado y mantiene una sensibilidad del 100%, mejorando la especificidad del ensayo para los casos de fallo renal de 93 a 99%^{13,14}.

PROPIEDADES NEFROTÓXICAS DE LAS CADENAS LIGERAS LIBRES EN SUERO

Las GM se asocian frecuentemente a un cuadro de enfermedad renal y hasta un 50% de los pacientes con MM presentan ya una alteración de la función renal al momento del diagnóstico (10-20% dependientes de diálisis)^{15,16}. Las propiedades nefrotóxicas de las CLLs son conocidas y a ellas se les atribuye el riesgo aumentado de sufrir lesiones renales los pacientes con

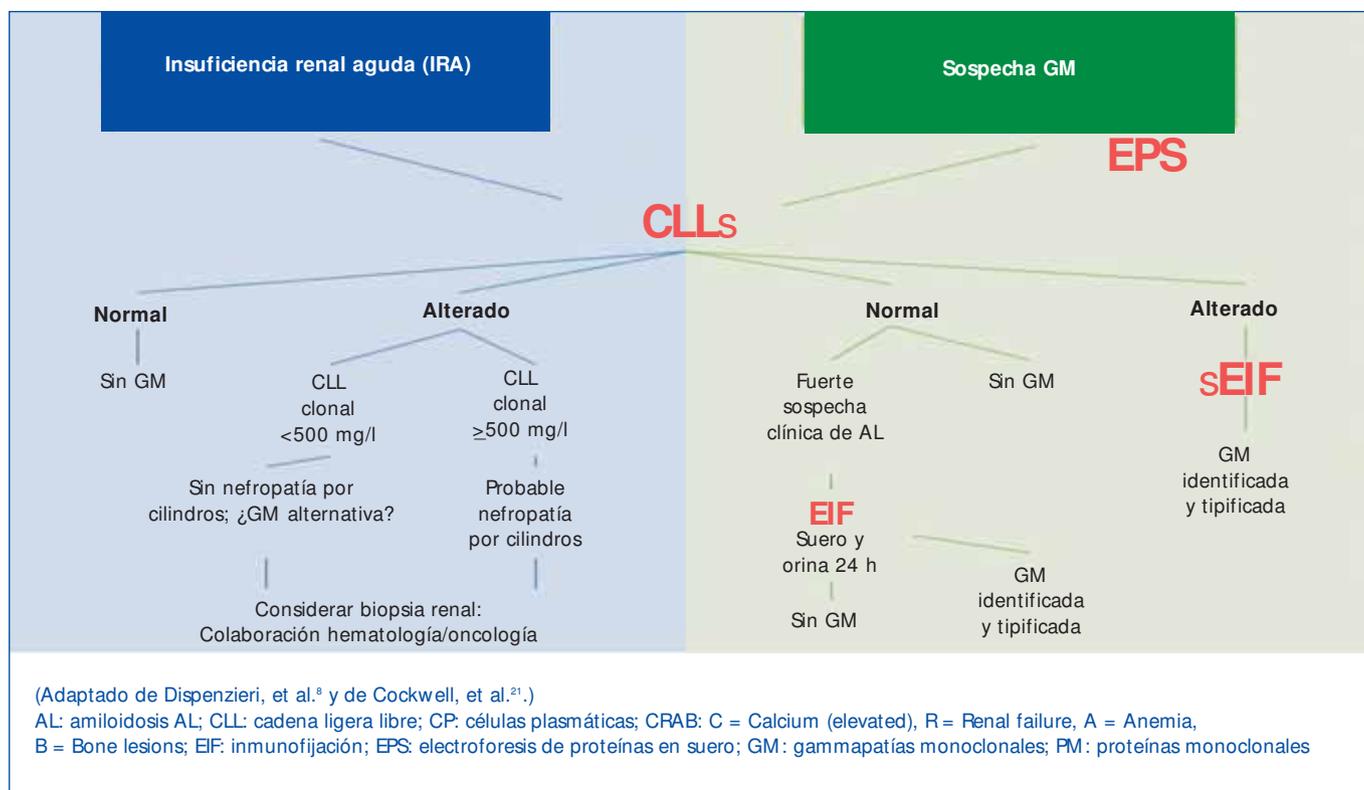


Figura 2. Protocolo propuesto para el diagnóstico y seguimiento de una insuficiencia renal aguda/gammapatía monoclonal.

GM. Su toxicidad puede desarrollarse a diferentes niveles: 1) glomerular: formación de fibrillas del tipo amiloide, normalmente del tipo λ CLL, o de depósitos en la membrana basal asociados a κ CLLs; 2) túbulo proximal: el proceso exacerbado de reabsorción estimula la producción de citocinas y, consecuentemente, la respuesta inflamatoria y fibrosis que puede llevar a necrosis aguda tubular; o, aún, por la incapacidad celular de degradar las CLLs que se acumulan intracelularmente y forman cristales característicos del síndrome de Fanconi¹⁷; 3) y por último, túbulo distal: una vez superada la capacidad de absorción del túbulo proximal, las CLLs precipitan con las proteínas Tamm-Horsfall provocando la nefropatía por cilindros con formación de cilindros cerosos que eventualmente bloquean las nefronas y resultan en IR (figura 1). La nefropatía por cilindros o «riñón de mieloma» es la nefropatía más frecuente en MM. Esta patología es irreversible mientras el tumor siga activo y está asociada a un peor pronóstico, por lo que es esencial hallar herramientas de diagnóstico precoz que permitan detectar las GM antes de la aparición de las lesiones renales¹⁸.

IMPACTO DE LA PRECOCIDAD DEL DIAGNÓSTICO

El tiempo que discurre hasta el establecimiento del diagnóstico e inicio de terapia es muy importante. Un tiempo prolongado en el diagnóstico del MM aumenta la probabilidad de complicaciones, de entre las cuales se destacan las lesiones renales^{19,20}. El nefrólogo tiene un papel central en el diagnós-

tico temprano una vez que una proporción sustancial de pacientes se presentan con IR aguda sin GM conocida²¹. Particularmente en relación con el riñón de mieloma, el 50% de los pacientes se presentarán en el Servicio de Nefrología, de los cuales el 100% son identificables por el ensayo de las CLLs^{13,22}. Estudios recientes han demostrado que una disminución rápida de las CLLs permite una más alta tasa de recuperación renal. Esto se debe a la progresión hacia fibrosis intersticial, resultando en un daño renal irreversible²⁰. Una vez más, el tiempo de intervención clínica va a dictar un mejor o peor pronóstico para el paciente una vez que, para alcanzar una recuperación renal, en el 80% de los pacientes es necesaria una reducción de los niveles de CLLs superior al 60% al día 21, y dicha recuperación renal se asocia con una significativa mejora de la supervivencia²³.

El diagnóstico rápido y un tratamiento ajustado son posibles con una buena interacción entre nefrólogos, hematólogos y oncólogos, aportando una mejoría en la supervivencia. Debido a su alta sensibilidad, la determinación de las CLLs permite, por lo tanto, la rápida identificación de proteínas monoclonales nefrotóxicas en pacientes con IR aguda²³.

MONITORIZACIÓN DE LA TERAPIA

Además de herramienta para el diagnóstico precoz de GM, el ensayo de las CLLs tiene un papel importante en la moni-

zación de la eliminación de las CLLs en pacientes con GM. La estrategia del tratamiento del MM se basa en, por un lado, la aplicación de una quimioterapia que elimine el clon de CP malignas y, por otro, la eliminación directa de las CLLs de la circulación sanguínea.

El tratamiento del MM ha evolucionado sustancialmente en los últimos años debido al desarrollo de drogas más rápidas y efectivas, tales como talidomida, lenalidomida y bortezomib, con tasas de respuesta más altas y mejores resultados a largo plazo. El bortezomib está aprobado por la FDA, es bien tolerado por pacientes con IR y su farmacocinética no se ve afectada por el grado de IR, pudiendo administrarse sin necesidad de reajustar la dosis. Bortezomib más dexametasona está recomendado para el tratamiento de pacientes con MM e IR de cualquier grado²⁴.

En relación con la eliminación de CLLs, la plasmaféresis no ha mostrado la eficiencia esperada^{25,26}. El hecho de que una gran parte de las CLLs se encuentra en el espacio extravascular y la limitación de la duración y frecuencia de ciclos de plasmaféresis pueden estar en la base de la falta de eficacia obtenida. Sin embargo, los estudios realizados hasta el día de hoy han reforzado la noción de la relación entre la reducción de los niveles de CLLs y la recuperación renal^{21,26}. Más recientemente se han desarrollado diferentes filtros para hemodiálisis con un alto punto de corte (HCO) que permiten el paso de las CLLs sin pérdida excesiva de albúmina^{16,27}. La membrana HCO 1100 ha demostrado su alta prestación, que, en combinación con una quimioterapia adecuada, representa resultados esperanzadores para la recuperación de pacientes con riñón de mieloma^{28,29}. Una bajada rápida y sostenida de las CLLs se asoció a la recuperación del riñón en el 74% de los pacientes de la serie de Hutchison²⁸ y en el 50% de la serie de Martín-Reyes publicada en este mismo número de *Nefrología*²⁹. Debido al tiempo de vida medio corto de las CLLs en comparación con las inmunoglobulinas intactas, la determinación de las CLLs permite examinar prácticamente en tiempo real los niveles antes y después de cada ciclo de hemodiálisis²⁹. De este modo, la determinación de las CLLs en la monitorización del tratamiento es importante porque permite: 1) evaluar la eficiente eliminación de las CLLs durante la diálisis; 2) analizar la eficiencia de la quimioterapia durante el tratamiento, permitiendo reajustar la pauta terapéutica en caso de necesidad; 3) determinar el momento en que el paciente recupera su función renal, empezando de nuevo a metabolizar las CLLs; 4) adelantar el diagnóstico de las recidivas.

Cada año aumenta la incidencia de MM, pero tenemos delante la posibilidad de tratar más efectivamente a los pacientes. Esto se debe al desarrollo de quimioterapias de nueva generación más eficientes, sumado a la posibilidad de ofrecer al paciente una forma de reducir rápidamente la cantidad de CLLs circulantes, disminuyendo la probabilidad de que se produzcan lesiones renales irreversibles que reducen la supervivencia³⁰. Es, por lo tanto, un momento de importantes avances y

grandes expectativas en el tratamiento del MM y de la recuperación del paciente, para el cual sigue siendo clave la atención y rápida actuación del clínico. Sin embargo, ninguna terapia será eficiente con un diagnóstico tardío, y la gran ventaja de que disponemos a día hoy de un protocolo sencillo que nos permite identificar de forma eficiente y con mayor precocidad a los pacientes con GM clínicamente relevantes.

Conflictos de interés

Los autores M. Luisa Campos y Nuno M. Barbosa de Carvalho trabajan para The Binding Site Spain.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bradwell AR. Serum Free Light Chain Analysis (plus Hevlylite). 6.ª ed. Birmingham, UK: The Binding Site Group Ltd.; 2010.
2. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, Tang LX, Showell PJ, Drayson MT, et al. Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. *Clin Chem* 2001;47(4):673-80.
3. Keren DF. Procedures for the evaluation of monoclonal immunoglobulins. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123(2):126-32.
4. Hutchison CA, Basnayake K, Cockwell P. Serum free light chain assessment in monoclonal gammopathy and kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2009;5(11):621-8.
5. Katzmann JA. Screening panels for monoclonal gammopathies: time to change. *Clin Biochem Rev* 2009;30(3):105-11.
6. Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS, Bryant S, Lymp JF, Bradwell AR, 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):1437-44.
7. 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):489-91.
8. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, Ludwig H, Hajek R, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009;23(2):215-24.
9. López-Corral L, García-Sanz R, San Miguel JF. [Value of serum free light chains assay in plasma cell disorders]. *Med Clin (Barc)* 2010;135(8):368-74.
10. Kyle RA, Durie BGM, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J, Merlini G, 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):1121-7.
11. Katzmann JA, Dispenzieri A, Kyle RA, Snyder MR, Plevak MF, Larson DR, 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):1575-8.

12. Hutchison CA, Harding S, Hewins P, Mead GP, Townsend J, Bradwell AR, 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):1684-90.
13. Hutchison CA, Plant T, Drayson M, Cockwell P, Kountouri M, Basnayake K, et al. Serum free light chain measurement aids the diagnosis of myeloma in patients with severe renal failure. *BMC Nephrol* 2008;9:11.
14. Abadie JM, van Hoesen KH, Wells JM. Are renal reference intervals required when screening for plasma cell disorders with serum free light chains and serum protein electrophoresis? *Am J Clin Pathol* 2009;131(2):166-71.
15. Bladé J, Fernández-Llana P, Bosch F, Montolíu J, Lens XM, Montoto S, et al. Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Arch Intern Med* 1998;158(17):1889-93.
16. Hutchison CA, Cockwell P, Reid S, Chandler K, Mead GP, Harrison J, et al. Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma: in vitro and in vivo studies. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(3):886-95.
17. Reyes GM, González IG, Alférez MJ, González JMM, Frutos MA. Cristales intracitoplasmáticos y síndrome de Fanconi en un paciente con mieloma IgA Kappa. *Nefrología* 2001;XXI(2):213-6.
18. Herrera GA, Joseph L, Gu X, Hough A, Barlogie B. Renal pathologic spectrum in an autopsy series of patients with plasma cell dyscrasia. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128(8):875-9.
19. Kariyawasan CC, Hughes DA, Jayatilake MM, Mehta AB. Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis. *QJM* 2007;100(10):635-40.
20. Basnayake K, Cheung CK, Sheaff M, Fuggle W, Kamel D, Nakoinz S, et al. Differential progression of renal scarring and determinants of late renal recovery in sustained dialysis dependent acute kidney injury secondary to myeloma kidney. *J Clin Pathol* 2010;63(10):884-7.
21. Cockwell P, Hutchison CA. Management options for cast nephropathy in multiple myeloma. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19(6):550-5.
22. Hutchison CA, Bridoux F. Renal impairment in multiple myeloma: time is of the essence. *J Clin Oncol* 2011;29(11):e312-313; author reply e314.
23. Hutchison CA, Cockwell P, Stringer S, Bradwell A, Cook M, Gertz MA, et al. Early reduction of serum-free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(6):1129-36.
24. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, Leung N, Ludwig H, Jagannath S, et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2010;28(33):4976-84.
25. Clark WF, Stewart AK, Rock GA, Sternbach M, Sutton DM, Barrett BJ, et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2005;143(11):777-84.
26. Leung N, Gertz MA, Zeldenrust SR, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Fervenza FC, et al. Improvement of cast nephropathy with plasma exchange depends on the diagnosis and on reduction of serum free light chains. *Kidney Int* 2008;73(11):1282-8.
27. Ward RA. Protein-leaking membranes for hemodialysis: a new class of membranes in search of an application? *J Am Soc Nephrol* 2005;16(8):2421-30.
28. Hutchison CA, Bradwell AR, Cook M, Basnayake K, Basu S, Harding S, et al. Treatment of acute renal failure secondary to multiple myeloma with chemotherapy and extended high cut-off hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(4):745-54.
29. Martín-Reyes G, Toledo R, Torres A, et al. Tratamiento con hemodiálisis del fracaso renal agudo en el mieloma múltiple con filtros de alto poro. *Nefrología* 2012;32(1):35-43
30. Reyes GM, Valera A, Frutos MA, Ramos B, Ordóñez V, Novales EL. Supervivencia de pacientes con mieloma tratados con diálisis. *Nefrología* 2003;XXIII(2):131-6.