

INSTITUTO DE ONCOLOGIA Y RADIOBIOLOGIA

Determinación de las proteínas de Bence Jones por la técnica de Ouchterlony en 447 pacientes ingresados en el IOR (II)

Por:

Lic. EMILIO GRUEIRO AZCANO*, Dra. SUSANA ESQUENAZI MITRANI⁴,
Téc. GELSYS ECHEVARRIA MADEN⁵ y Téc. aux. VLADIMIR GRUEIRO YEN⁶

Grueiro Azcano, E. y otros. *Determinación de las proteínas de Bence Jones por la técnica de Ouchterlony en 447 pacientes ingresados en el IOR (II)*. Rev Cub Med 23: 2, 1984.

Se determinan las proteínas de Bence Jones y la Gamma G, por la técnica de Ouchterlony, en la orina de 477 pacientes ingresados en el IOR. Se relacionan los pacientes que presentan PBJ con la edad, afección renal, eritrosedimentación, hemoglobina y localización de la enfermedad. Los resultados obtenidos y los estudios de otros investigadores^{2,5} nos inducen a tomar el criterio de que la presencia de las PBJ en la orina se relaciona con procesos degenerativos o destructivos, que acompañan a las neoplasias malignas (activas) o a su tratamiento, y que la presencia de las PBJ en la orina, nos debe orientar en el sentido de establecer si el paciente se encuentra afectado por algún síntoma clínico como: nefropatías, hipercolesterolemia, coagulación anormal, anemia, leucopenia, hipercalcemia, amiloide, inmunodeficiencias, etc., planteadas por *Osterland*,^B y considerar la presencia de las PBJ como causa de las afecciones señaladas. Se debe evaluar posteriormente, si el tratamiento contra la neoplasia maligna elimina la presencia de las PBJ en la orina y, a la vez, los procesos secundarios, de lo cual, creemos, que constituyen la causa.

* Licenciado en Química. Laboratorio de análisis bioquímicos clínicos. IOR.

** Doctora en Ciencias Físico - Químicas. Jefa del laboratorio de análisis bioquímicos clínicos. IOR.

*** Técnico del laboratorio de análisis bioquímicos clínicos. IOR.

**** Técnico auxiliar. Laboratorio inmunohematología. Hospital Pedro Borrás Astorga.

INTRODUCCION

En el trabajo titulado "Determinación de las proteínas de Bence Jones, en 2 460 pacientes por la técnica de Ouchterlony, (1)" hicimos referencia a aspectos históricos de su descubrimiento, así como que la PBJ constituyen las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas, y demostramos que aparecían con una alta frecuencia en pacientes con neoplasias malignas y con nefropatías.

En estos dos trabajos utilizamos la técnica de Ouchterlony, que resultó ser altamente sensible y sencilla.

En este trabajo hacemos un estudio de las PBJ en pacientes ingresados en el IOR, y relacionamos su presencia con la edad, afección renal, entrosedimentación, hemoglobina y localización de la enfermedad.

S. E. *Ritzmanri*- recomienda que las formas asintomáticas de gammapatía monoclonal se deben identificar y monitorear con la presencia de las PBJ en la orina, con el pico M de proteínas en el suero y con el nivel de hemoglobina, que pueden estar asociadas con un marcado incremento en la eritrosedimentación. M. J. *Stone*³ relaciona la presencia de las PBJ en la orina con procesos de neoplasias malignas (y amiloide), al igual que el doctor *Hallen*,⁴ C. K. *Osterland*⁶ relaciona las proteínas del mieloma (entre éstas las PBJ) con distintas enfermedades, expuestas en el cuadro I.

MATERIAL Y METODO

Muestra. Se estudiaron 447 pacientes, niños y adultos, hombres y mujeres, escogidos al azar, ingresados en el IOR. El estudio se realizó en los pacientes ingresados en dos oportunidades con un intervalo de 45 días para no repetir la determinación en los mismos pacientes.

Reactivos. I. D. agar para inmunoelectroforésis, oxid; negro de amido B-10 para cromatografía, Carlos Erba; antisuero mono específico anti PBJ-K y anti PBJ-X Sevac; y antisuero mono específico anti IgG, Wellcome.

Se utilizó la técnica de doble inmunodifusión (Ouchterlony), modificada con solución amortiguadora de pH 7.^{flT}

Las placas se hicieron con gel al 1,3% en la solución amortiguadora de fosfato con un grosor de 1 a 2 mm. A estas placas se les abrieron orificios en el gel con un sacabocados.

Se utilizó como disolución colorante: 60 ml de metanol, 33 ml de agua, 1 ml de ácido acético glacial y 0,5 g de negro de amido, y como disolución decolorante el ácido acético al 3%.

RESULTADO Y DISCUSION

El cuadro I describe las distintas enfermedades que las paraproteínas humanas pudieran provocar.

CUADRO I PARAPROTEINAS HUMANAS	
Propiedades biológicas	Problemas clínicos
Crioprecipitabilidad	Fenómeno Raynaud, esquimosis
Agregación	Hiperviscosidad, nefropatía
Agregado a las lipoproteínas	Hipercolesterolemia.
Agregado a los factores de la coagulación, fibrinógeno, etc.	Coagulación anormal, hemorragia
Cubre los eritrocitos	Anemia, eritrofagocitosis, etc.
Cubre los leucocitos y plaquetas	Leucopenia, trombocitopenia
Provoca trombosis	Desfibrinación crónica lenta
Se une al calcio	Hipercalcemia
Nefrotoxicidad	Nefropatía
Hipercatabolismo de la inmunoglobulina	Inmunodeficiencia
Desnaturalización	Amiloide
Actividad específica de anticuerpo	Crioglobulinas, complejos (anti-G)

El cuadro II nos muestra que el 21% de los pacientes ingresados en el IOR excretaban las proteínas de Bence Jones o la molécula de gamma G completa. Esto nos indica que existe relación entre la actividad cancerosa y la excreción de las PBJ. Esto ocurrió en menor cuantía en los pacientes del H. M. Fajardo en que la excreción de las PBJ fue de 9,1% en 1 137 pacientes.¹

Es conocido que las neoplasias malignas (activas) y su tratamiento se acompañan de procesos destructivos o degenerativos. Somos del criterio de que la excreción de las PBJ por la orina es una manifestación de procesos degenerativos o destructivos.

En el cuadro III se observa que la edad puede influir en la excreción de las PBJ en pacientes con neoplasias malignas, ya que el mayor porcentaje con PBJ (45,7%) eran mayores de 50 años y éstos eran el 35,5% de todos los pacientes. Somos del criterio de que en pacientes menores de 70 años, la causa de la excreción de las PBJ está asociada a procesos degenerativos o destructivos debido a la enfermedad. En los pacientes mayores de 70 años se debe a un proceso de la vejez.

CUADRO II
PROTEINAS DE BENGE JONES EXCRETADA POR LA ORINA,
EN PACIENTES INGRESADOS EN EL IOR

Tipo antigénico	Positivos	%
K	24	25,5
λ	7	7,4
K \nearrow	29	30,8
γ G	17	18,0
K, γ G	5	5,3
K, λ, γ G	12	12,8
	<u>94</u>	

De 447 pacientes, 94 excretaban PBJ y γ G, o sea el 21,0% del total.
 Excretaban γ G 34 de 94 positivos, el 36,1 %
 Excretaban PBJ 60 de 94 positivos, el 63,9 %

CUADRO III
RELACION DE LOS PACIENTES QUE POR SU EDAD EXCRETABAN
POR LA ORINA PROTEINAS DE BENGE JONES

Edad (años)	PBJ positiva	% PBJ	No. Pac.	% No. Pac.
≤ 20	7	7,4	37	8,3
> 20 ≤ 30	9	9,6	48	10,6
> 30 ≤ 40	10	10,6	85	19,0
> 40 ≤ 50	25	26,5	119	26,6
> 50	43	45,7	158	35,5
	<u>94</u>	<u>100,0</u>	<u>447</u>	<u>100,0</u>

El cuadro IV nos muestra cómo un alto porcentaje de pacientes presentan alteraciones como: afección renal, eritrosedimentación alta y la hemoglobina menor de 10 g/100 ml. Las neoplasias malignas en su fase activa y los tratamientos son los causantes de estas alteraciones y de los procesos degenerativos, además de la destrucción de las inmunoglobulinas con la excreción por la orina de las cadenas ligeras o proteínas de Bence Jones. A su vez, a las proteínas de Bence Jones se les puede atribuir ser las causantes de otras alteraciones, como las planteadas por *Osterland*.⁵

En el cuadro V se muestra que la excreción de las PBJ aparece, indistintamente, en todas las localizaciones de neoplasias malignas. El mayor porcentaje en los pacientes con neoplasias de cuello de útero se puede explicar por el hecho de que las orinas de éstos son fácilmente contaminadas con la sangre o las lesiones de útero o vagina.

El haber encontrado pacientes con neoplasias benignas que excretaban PBJ (4,2%), nos indica que la presencia de PBJ en la orina no necesariamente es un índice de malignidad.

Opinamos que la presencia de PBJ en la orina, debe orientarnos en el sentido de establecer si el paciente se encuentra afectado de algún síntoma clínico de los planteados por *Osterland*,⁵ y evaluar si el tratamiento contra la neoplasia maligna elimina la presencia de las PBJ en la orina y, a la vez, los procesos secundarios, que opinamos han sido originados por la circulación de PBJ en sangre y formación de distintos tipos de afecciones, complejos proteicos con sus consecuencias ya discutidas.

Afección renal	44 de 94	46,8%
Eritro > 20 mm/h	66 de 94	70,2%
Anemia (Hb < 10 g/100 ml)	42 de 94	44,7%

CUADRO V
RELACION DE LOS PACIENTES QUE EXCRETABAN PROTEINAS DE BENICE JONES
POR LOCALIZACION

Localización	PBJ	%
Cuello de útero	26	27,7
Cabeza y cuello	11	11,7
Vejiga, riñón	10	10,6
Mama	10	10,6
Linfomas	8	8,5
T. óseos	4	4,2
N. piel	4	4,2
N. esófago	3	3,2
N. pulmón	3	3,2
N. tiroides	2	2,1
T. p. blandas	2	2,1
Otras localizaciones	7	7,4
No cáncer	4	4,2
	94	100,0

Los porcentajes se obtuvieron con relación al total de pacientes que excretaban PBJ.

SUMMARY

Grueiro Azcano, E. et al. *Determination of Bence Jones proteins by Ouchterlony technique in 447 patients hospitalized at the IOR.* Rev Cub Med 23: 2, 1984.

Bence Jones proteins and gamma G are determined in the urine of 447 patients hospitalized at the IOR by means of Ouchterlony technique. Patients presenting BJP are related to age, renal affection, erythro sedimentation, hemoglobin and disease location. Results obtained and studies from other investigators (2-5) induce us to the criterion that BJP presence in urine is related to destructive or degenerative processes associated with malignant neoplasias (actives) or to their treatment, and that BJP presence in the urine must guide us in order to establish if the patient is affected by some clinical symptom such as: nephropathies, hypercholesterolemia, abnormal coagulation, anemia, leukopenia, hipercalcemia, amyloid, immunodeficiencies, etc., as stated by *Osterland* (5) and to consider BJP as cause of the affections pointed out. Furtherly, must be evaluated if the treatment for malignant neoplasia eliminates BJP presence in the urine and, in turn, secondary processes, which we believe, are the cause.

RÉSUMÉ

Grueiro Azcano, E. et al. *Dosage des protéines de Bence-Jones par la technique d'Ouchterlony chez 447 patients hospitalisés à l'IOR (II).* Rev Cub Med 23: 2, 1984.

On a fait le dosage des protéines de Bence-Jones et de la gamma G, au moyen de la technique d'Ouchterlony, à partir de l'urine de 447 patients hospitalisés à l'Institut d'On-

ciologie et de Radiobiologie (IOR). Chez les patients qui présentaient PBJ, on établit le rapport avec l'âge, l'affection rénale, la sédimentation des érythrocytes, l'hémoglobine et le siège de la maladie. Les résultats obtenus et les études d'autres auteurs (2-5) nous font penser que la présence des PBJ dans l'urine est en rapport avec des processus dégénératifs ou destructifs qui accompagnent les néoplasies malignes (actives) ou leur traitement, et que la présence des PBJ dans l'urine doit nous orienter dans le sens d'établir si le patient présente un autre symptôme clinique, tels que: néphropathies, hypercholestérolémie, coagulation anormale, anémie, leucopénie, hypercalcémie, amyloïde, immunodéficiences, etc., signalées par Osterland, (5) et de considérer la présence des PBJ comme une cause des affections signalées. Ensuite, il faut évaluer si le traitement contre la néoplasie maligne élimine la présence des PBJ dans l'urine et, en même temps, des processus secondaires qu'à notre avis elles entraînent.

BIBLIOGRAFIA

1. Grueiro, E.; S. Esquenazi: Determinación de las proteínas de Bence Jones en la orina de 2 469 pacientes por la técnica de Ouchterlony. Entregado para su publicación en la Revista Cubana de Medicina.
2. Stephan, E.; M. D. Ritzmann; M. D. Demetrios Loukas: Idiopathic (asymptomatic) monoclonal gammopathies. *Arch Intern Med* 135: 95-106, 1975.
3. Marvin, J. S.; E. D. Frenkel: The Clinical Spectrum of Light Chain Myeloma. *Am J Med* 58: 600-619, 1975.
4. Waidenstrom, J.: Mieloma Múltiple. Diagnóstico y tratamiento. Proteína de Bence Jones y cadenas ligeras de la molécula de gammaglobulina. Cap. VI, Ediciones Científicas Médicas, 1973. 11 Pp. 101-111.
5. Osterland, C. K.; L. R. Espinosa: Biological properties of myeloma proteins. *Arch Intern Med* 135: 32-39, 1975.
6. Ouchterlony, O.: Antigen-Antibody Reaction in Gels. *Acta Pathol Microbiol Scand* 26: 507-515, 1949.
7. Williams, Ch.: Methods In Immunology and Immunochemistry. Tomo II, Edición de 1968. P. 141.

Recibido: 21 de noviembre de 1982.

Aprobado: 3 de marzo de 1983.

Dr. Emilio Grueiro Azcano
Instituto de Oncología y Radiobiología
Calle 29 y E, Vedado
Ciudad de La Habana.