

Trazado electroforético: interpretación diagnóstica

UTILIDAD DEL PROTEINOGRAMA

- Técnica sencilla y barata
- Aporta bastante información sobre el estado del paciente.
- Es la técnica adecuada para la detección de bandas monoclonales.
- Es útil para orientar un diagnóstico, precisar la gravedad de una enfermedad, realizar el seguimiento de la eficacia de un tratamiento o monitorizar la evolución de una patología

INDICACIONES DEL PROTEINOGRAMA

○ GAMMAPATIAS:

- Cribado de las gammapatías.
- Seguimiento de la eficacia terapéutica.
- En el caso de las gammapatías monoclonales de significado incierto (MGUS), permite efectuar el seguimiento de su evolución.

INDICACIONES DEL PROTEINOGRAMA

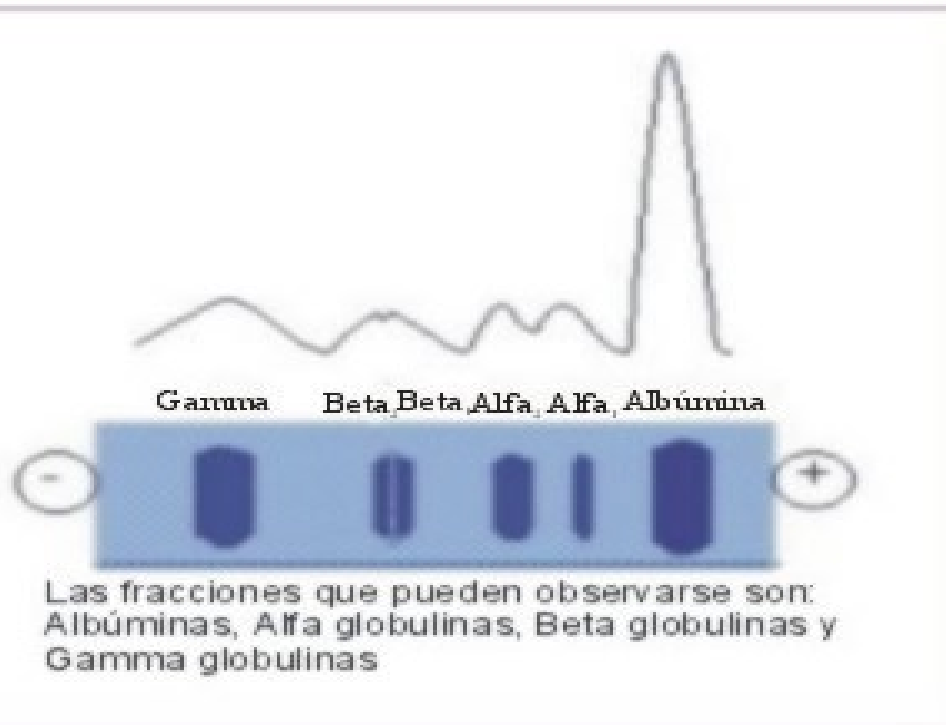
○ ESTADO GENERAL DEL INDIVIDUO:

Permite detección de:

- Síndrome inflamatorio
- Hemólisis intravascular
- Carencia de hierro
- Cirrosis
- Enfermedades infecciosas, autoinmunes o sistémicas
- Déficit congénito o adquirido de proteínas
- Evaluación de la repercusión de una patología conocida y realización del seguimiento (cirrosis, hepatitis, síndrome nefrótico)

PROTEINOGRAMA

- El proteinograma del suero consta de 5 ó 6 fracciones (si hay 6, la fracción beta está desdoblada en beta-1 y beta-2)



Fracción	%	g/dl
Albúmina	49.7-64.4	3.5-5
alfa1	4.8-10.1	0.1-0.45
Alfa2	8.5-15.1	0.36-1.2
Beta	7.8-13.1	0.5-1.1
Gamma	10.5-19.5	0.5-1.6

ALBUMINA

- Única fracción de composición homogénea en agarosa. En electroforesis capilar, incluye las lipoproteínas y la prealbúmina.
- La albúmina es la proteína más soluble, estable y de mayor movilidad electroforética.
- Fija y transporta sustancias y es responsable del control hídrico entre los compartimentos intra y extravascular.

ALBUMINA: alteraciones cualitativas

○ BISALBUMINEMIA

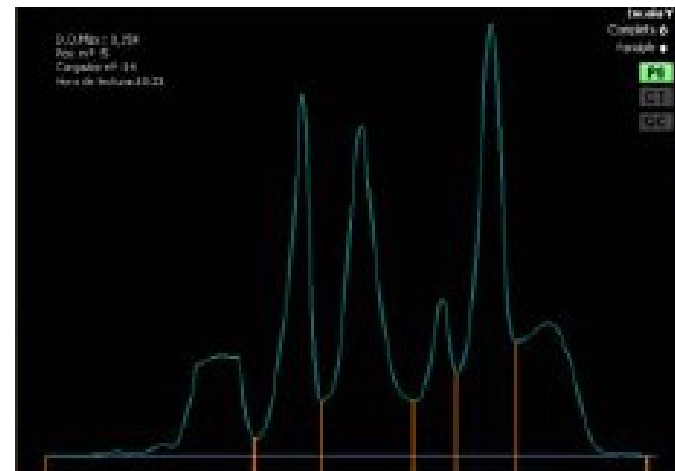
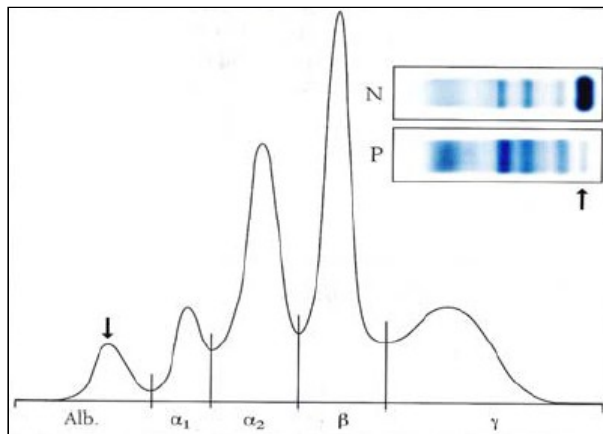
- Congénita: mutaciones hereditarias muy raras. Sin expresión patológica conocida.
- Adquirida (transitoria) como ocurre en
 - tratamiento con beta-lactámicos a altas dosis
 - pancreatitis crónica asociadas a fístula



ALBUMINA: alteraciones cualitativas

○ ANALBUMINEMIA

- Fracción muy disminuida, casi ausente debido a una síntesis deficiente.
- Consecuencias clínicas leves (edemas)
- Aumento del resto de globulinas



ALBUMINA: alteraciones cuantitativas

○ HIPOALBUMINEMIA:

- Disminución de la síntesis: en insuficiencia hepatocelular, malnutrición e inflamación.
- Pérdidas urinarias (síndrome nefrótico), digestivas (gastroenteropatías exudativas) o cutáneas (quemaduras extensas).
- Hipercatabolismo en endocrinopatías (tirotoxicosis y síndrome de Cushing) o en tumores con inflamación

ALBUMINA: alteraciones cuantitativas

○ HIPERALBUMINEMIA:

- Sólo es debida a una hemoconcentración o a una perfusión de albúmina.
- No tiene consecuencias patológicas.

ALFA-1

- Fracción heterogénea constituida principalmente por alfa-1-antitripsina (A1AT) y alfa-1-glicoproteína ácida (orosomucoide).
- Otras: alfa-1-fetoproteína, alfa-1-microglobulina, alfa-1-lipoproteína...
- Su valor es más alto en la electroforesis capilar que en agarosa

ALFA-1: alteraciones cualitativas

- El desdoblamiento de esta fracción indica que el paciente es heterocigoto para la A1AT.
- En este caso, y cuando el valor de la fracción es bajo, es necesario determinar el fenotipo mediante isoelectroenfoque.?????
- La A1AT neutraliza enzimas proteolíticas tipo tripsina, y la presencia de algunos fenotipos puede causar problemas hepáticos y pulmonares.

ALFA-1: alteraciones cuantitativas

○ DESCENSO:

- Causado por insuficiencia hepatocelular, malnutrición o pérdidas de proteínas, generalmente asociado a descenso de albúmina y de las globulinas α_2 y β .
- Deficiencia genética de A1AT: raro proceso asociado a enfisema, cirrosis e ictericia neonatal. Este descenso puede ser limitado en el caso de una deficiencia heterocigota (fenotipo PiMZ) o sustancial en los homocigotos (fenotipo PiZZ).



ALFA-1: alteraciones cuantitativas

○ AUMENTO:

- Principalmente aumenta en anomalías inflamatorias asociado a un aumento notable de la fracción α_2 debido a la movilidad electroforética de las proteínas de fase aguda: orosomucoide y A1AT en α_1 y haptoglobina en α_2 .
- El aumento de A1AT se produce a las 24-48h de un daño tisular agudo.
- En las alteraciones inflamatorias, alcanzan concentraciones del 400% de los valores normales.

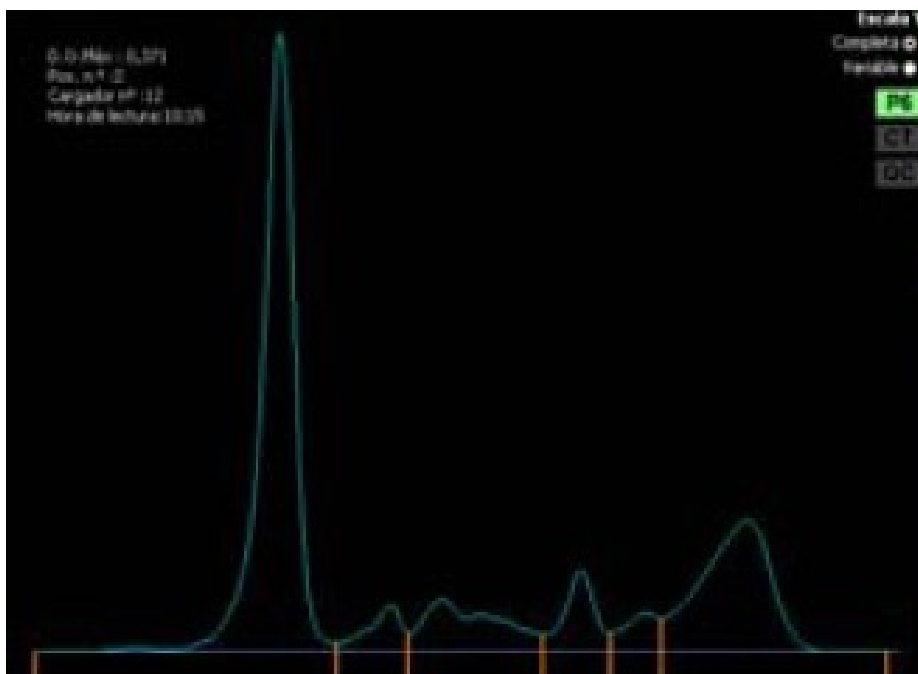
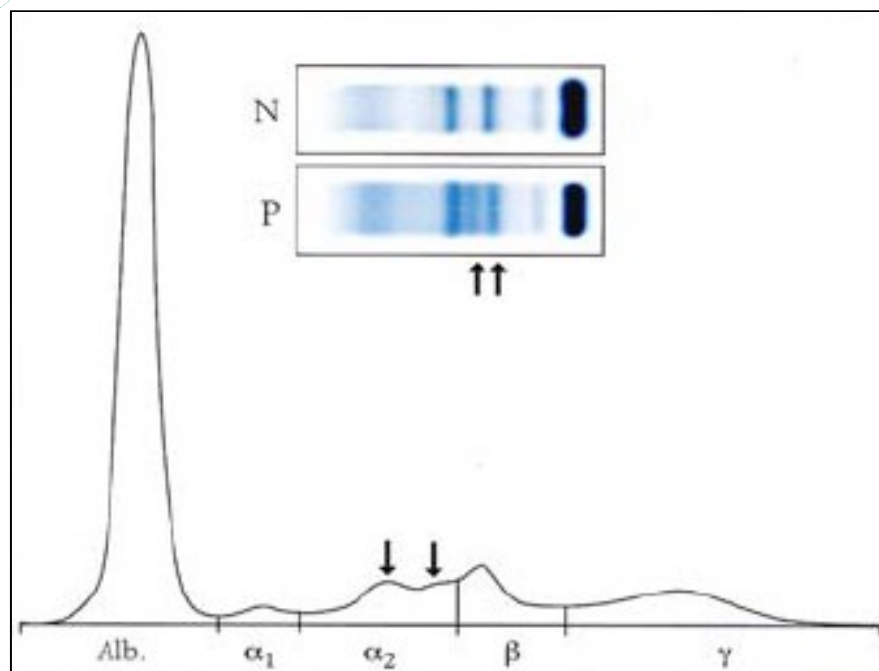


ALFA-2


- Esta fracción también incluye varias proteínas: alfa2-macroglobulina (A2M), haptoglobina (Hp) y ceruloplasmina.
- Otras: alfa-2-lipoproteína, eritropoyetina...
- En agarosa incluye las α -lipoproteínas mientras que en electroforesis capilar migran con la albúmina.

ALFA-2: alteraciones cualitativas

- En caso de hemólisis in vitro, aparecerá la fracción hemoglobina-haptoglobina desdoblando la fracción.



ALFA-2: alteraciones cualitativas

- En electroforesis capilar es posible visualizar el fenotipo de la haptoglobina.
- Una vez descartada la hemólisis in vitro, la fracción puede estar desdoblada:
 - presencia de los fenotipos Hp 1-1 o Hp 2-2, lo que no indica necesariamente existencia de patología. 
 - en agarosa, la presencia de β -lipoproteína (apoB) de movilidad electroforética anómala.
 - presencia de una inmunoglobulina monoclonal o de una proteínas de Bence Jones que migre en esta zona

ALFA-2: alteraciones cuantitativas

○ DESCENSO:

- Debido a una insuficiencia hepatocelular, malnutrición o pérdida de proteínas.
- Por hemólisis in vivo, fracción muy disminuida. Si la hemólisis es extravascular el descenso es menos marcado que si fuera intravascular.

La caída de la Hp será más evidente si existe un síndrome inflamatorio asociado (aumento en $\alpha 1$ y descenso en $\alpha 2$)

ALFA-2: alteraciones cuantitativas

○ DESCENSO:

- Ligeras disminuciones de la Hp también aparecen en deficiencias de vitamina B12 y folato.
- La ceruloplasmina disminuye en la enfermedad de Wilson, en la colestasis, insuficiencia hepática, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, malaabsorción..

ALFA-2: alteraciones cuantitativas

○ AUMENTO:

- ❑ En el síndrome inflamatorio, debido a un aumento de Hp asociado a hiper α_1 -globulinemia.
- ❑ En el síndrome nefrótico, debido a un aumento de alfa-2-macroglobulina asociado a:
 - hipoproteïnemia
 - hipoalbuminemia (por pérdidas urinarias)
 - hiper β -globulinemia (por aumento de apoB)
 - hipo γ -globulinemia
 - proteinuria > 3g/L





BETA

- Puede desdoblarse en beta-1 y beta-2 según el procedimiento empleado.
- Es una fracción heterogénea que contiene: transferrina, hemopexina, β -lipoproteínas en agarosa, C3 y C4 e IgA.
- También pueden migrar en esta zona Ig monoclonales y las cadenas ligeras libres monoclonales (proteína de Bence Jones) cuando están presentes en el suero en cantidad suficiente para ser detectadas.

BETA

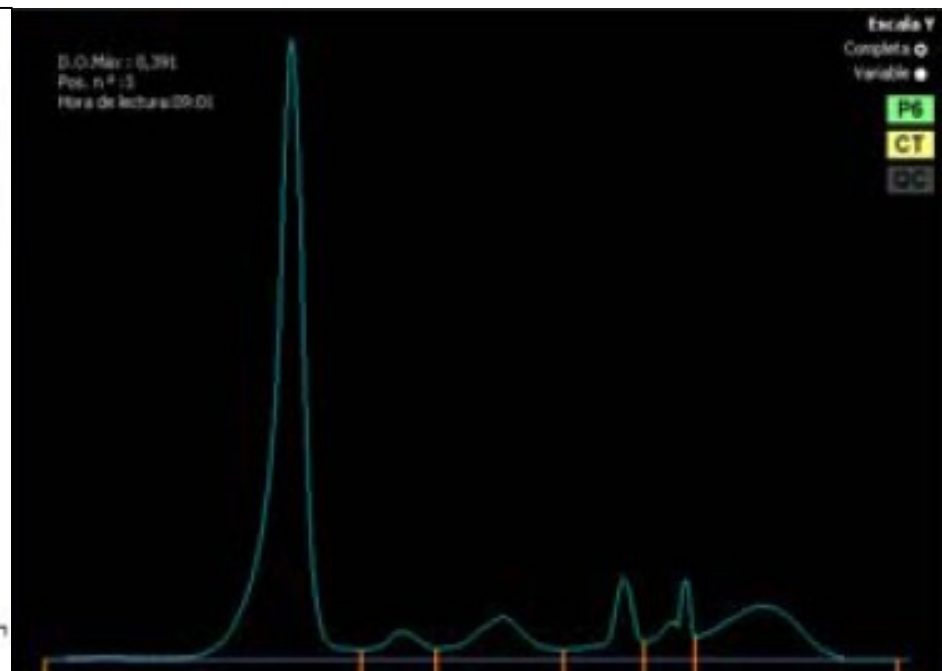
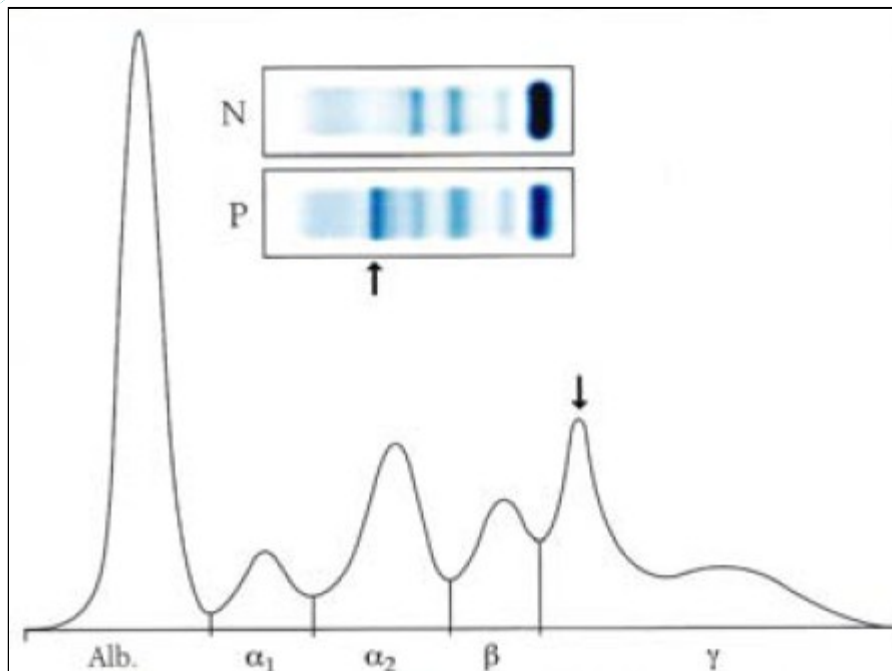
Beta 1	Beta 2
<p>Transferrina, hemopexina, β-lipoproteína (agarosa).</p> <p>Puede contener Hb (hemólisis in vitro).</p> <p>En c.n, $\beta_1 > \beta_2$</p>	<p>C3, C4 e Ig A policlonal.</p> <p>Si $\beta_2 > \beta_1$ en ausencia de inflamación, puede contener una banda monoclonal</p>

BETA: alteraciones cualitativas

- En la cirrosis aparece el llamado **punte beta-gamma** debido a la presencia de IgA policlonales en la zona de entre ambas fracciones. 
- En caso de hemólisis in vitro, esta fracción puede contener hemoglobina.
- Una fracción beta más alta o ancha de lo normal puede ser indicativa de la existencia de una banda monoclonal. 

BETA: alteraciones cualitativas

- En electroforesis capilar, la existencia de fibrinógeno, da lugar a un pico suplementario al final de beta-2 (en agarosa aparece al principio de gamma).



BETA:


alteraciones cuantitativas

○ DESCENSO:

- ❑ Inducido por insuficiencia hepatocelular, malnutrición o pérdidas de proteínas debido a descenso de transferrina.
- ❑ Inducido por hipocomplementenemia por consumo de C3.
- ❑ La desaparición de beta-2 es debida generalmente a que el suero ha sido conservado en nevera más de 3 días.

BETA: alteraciones cuantitativas



○ AUMENTO:

- 1) **Por razones no debidas a presencia de componentes monoclonales:**
 - Hipertransferrinemia o por aumentos de apo B (β -lipoproteínas en agarosa) 
 - Hipercomplementenemia de C3: inflamatoria o secundaria debido a obstrucción biliar intra o extrahepática.

BETA:

alteraciones cuantitativas

2) Por la presencia de proteínas monoclonales:

- Presencia de Ig A o IgG 
- Presencia de IgM en el enfermedad de Waldenström.
- Presencia de cadenas ligeras kappa o lambda, en el mieloma de cadenas ligeras (asociada a hipogammglobulinemia o amiloidosis) 

GAMMA


- Zona de migración de las inmunoglobulinas.
- Contiene las Ig predominantes: G, M y A; y las de bajas concentraciones: D y E, sólo visibles en los mielomas que afectan a estos dos isotipos.
- En un sujeto sano, las Ig que migren en esta zona son policlonales.
- Al principio de gamma puede aparecer la PCR.
- Para interpretar correctamente esta fracción es muy recomendable conocer la edad del paciente y un mínimo de información clínica.

GAMMA: alteraciones cualitativas

- Una curva con forma de distribución normal, sin deformaciones, revela un perfil policlonal.
- Si aparecen picos estrechos hablamos de gammapatía biclonal u oligoclonal, lo que está relacionado con la existencia de: síndromes linfoproliferativos, cáncer, enfermedades autoinmunes, amiloidosis, hepatitis B y C, VIH y VEB.
- Importancia de la detección y vigilancia de la evolución del perfil oligoclonal de las Ig en transplantados y tratados con inmunosupresores, para detectar la aparición de un síndrome linfoproliferativo.

GAMMA: alteraciones cuantitativas

○ Hipogammaglobulinemia:


- Fisiológica del recién nacido.
- Puede revelar déficits inmunitarios primarios o secundarios (debido a tratamiento con corticoides, inmunosupresores, quimio y radioterapia).
- Puede indicar la existencia de un mieloma de las cadenas ligeras. 
- También permite definir la existencia de un déficit inmunitario común variable

GAMMA: alteraciones cuantitativas

○ Hipergammaglobulinemia:

- **Policlonal** asociada a patologías hepáticas, infecciosas, parasitarias o autoinmunes. ▶
- **Monoclonal** indicativa de gammapatías: ▶
 - malignas: mieloma múltiple y enfermedad de Waldenström.
 - asociadas: LLC, linfoma...
 - benignas en pacientes ancianos.

GAMMA: alteraciones cuantitativas

- **Oligoclonal.** Reflejan la síntesis de Ac: 
- autoanticuerpos en artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso, esclerosis sistémica progresiva.
- anticuerpos frente a proteínas víricas: individuos seropositivos para VIH, hepatitis vírica, meningitis, infecciones por CMV...
- respuestas autoinmunes en pacientes transplantados bajo terapia inmunosupresora.
- respuestas inmunes en individuos normales

INTERES DEL PROTEINOGRAMA

- **Reglas generales para valorar el proteinograma patológico:**
 - La albúmina siempre desciende y la intensidad de la hipoalbuminemia reduce la importancia de la alteración de la síntesis de proteínas plasmáticas.
 - La fracción que aumenta con mayor frecuencia es la gamma y menor, la α_2 .
 - Todas las grandes hiperproteinemias son debidas a aumentos de γ -globulinas.
 - Las globulinas α_1 y α_2 aumentan en los procesos inflamatorios agudos y crónicos, o con destrucción tisular (necrosis, infartos...)



INTERES DEL PROTEINOGRAMA

- Las γ -globulinas aumentan en los procesos con hiperproducción de células plasmáticas.
- Los aumentos de β -globulinas se debe, principalmente, a trastornos del transporte de lípidos.
- Los descensos aislados tienen un valor diagnóstico relativo. La valoración debe hacerse teniendo en cuenta las variaciones en conjunto. Solamente las disminuciones de las γ -globulinas tienen valor diagnóstico propio.

INTERES DEL PROTEINOGRAMA

- **Actualmente carece de utilidad en:**
 - Síndrome nefrótico
 - Cirrosis hepática
 - Hepatocarcinoma
 - Déficit de Ig A
 - Déficit de alfa-1-antitripsina en heterocigotos
 - Procesos inflamatorios

INTERES DEL PROTEINOGRAMA

- **Por tanto...**

- Como técnica de rutina no está justificado.
- Se puede prescindir de él perfectamente en la práctica en la mayoría de los casos.

- **Pero...**

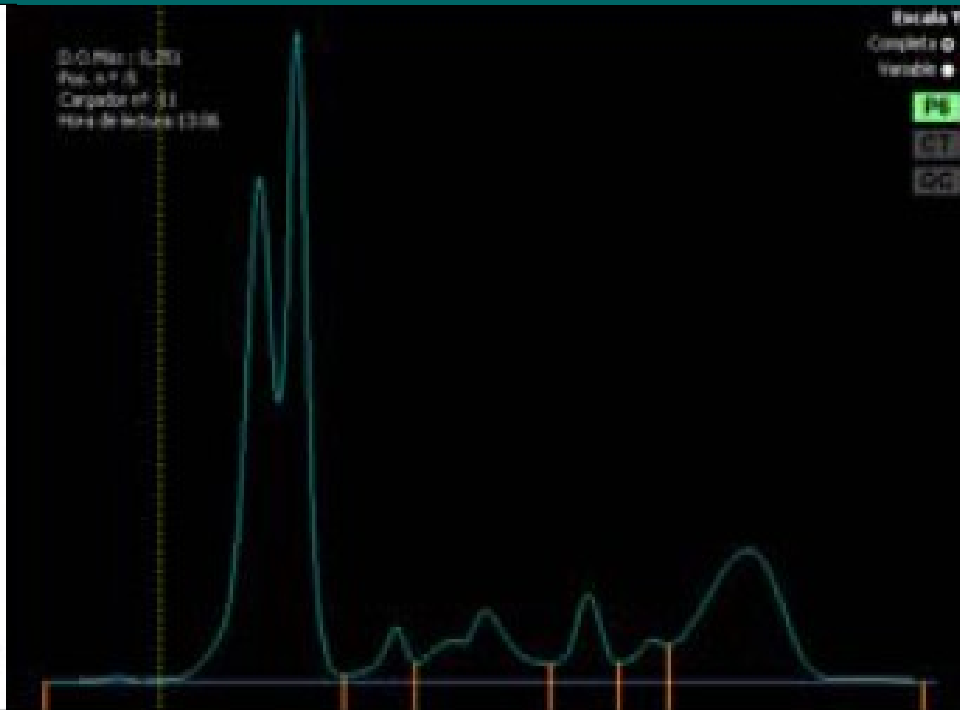
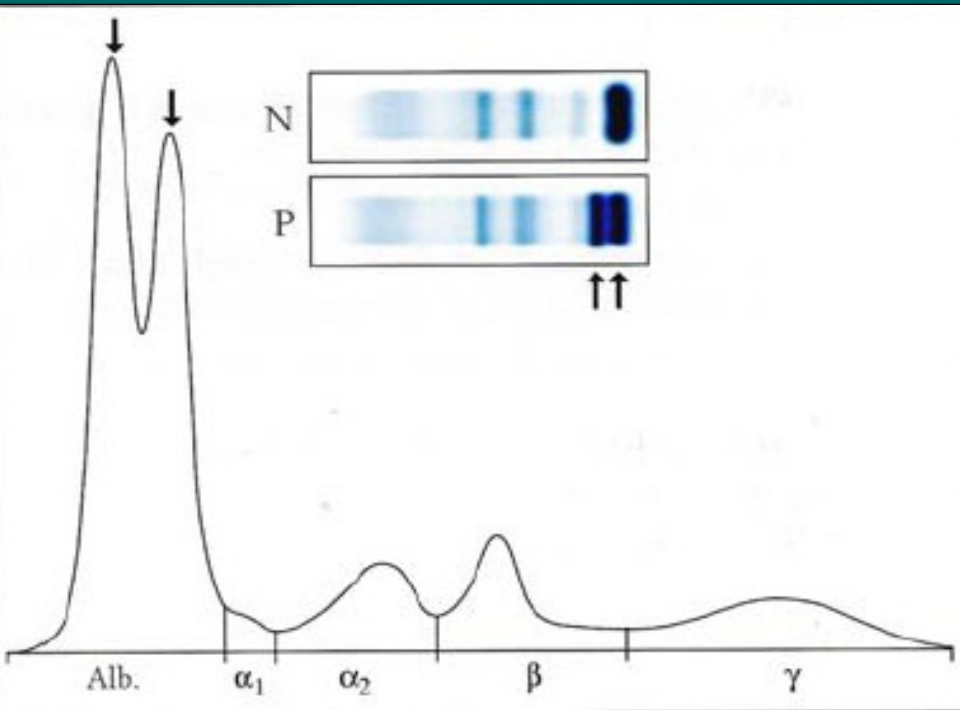
- Es fundamental para la detección de aumentos oligo o monoclonales de ciertas inmunoglobulinas.
- Prueba más sensible para la detección de un posible mieloma o macroglobulinemia de Waldeström.

INTERES DEL PROTEINOGRAMA

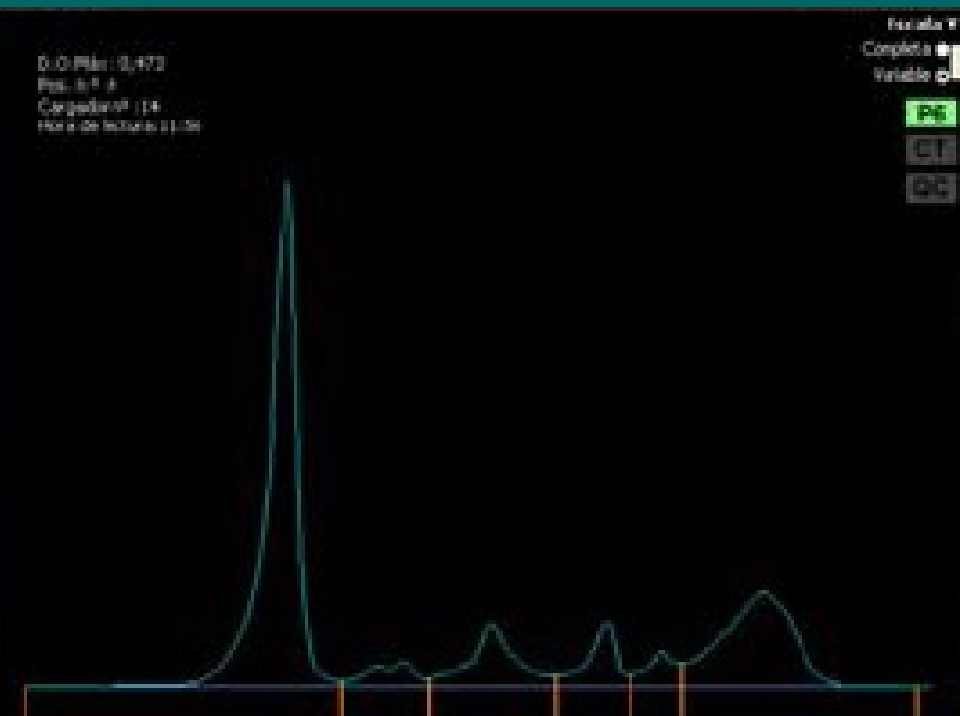
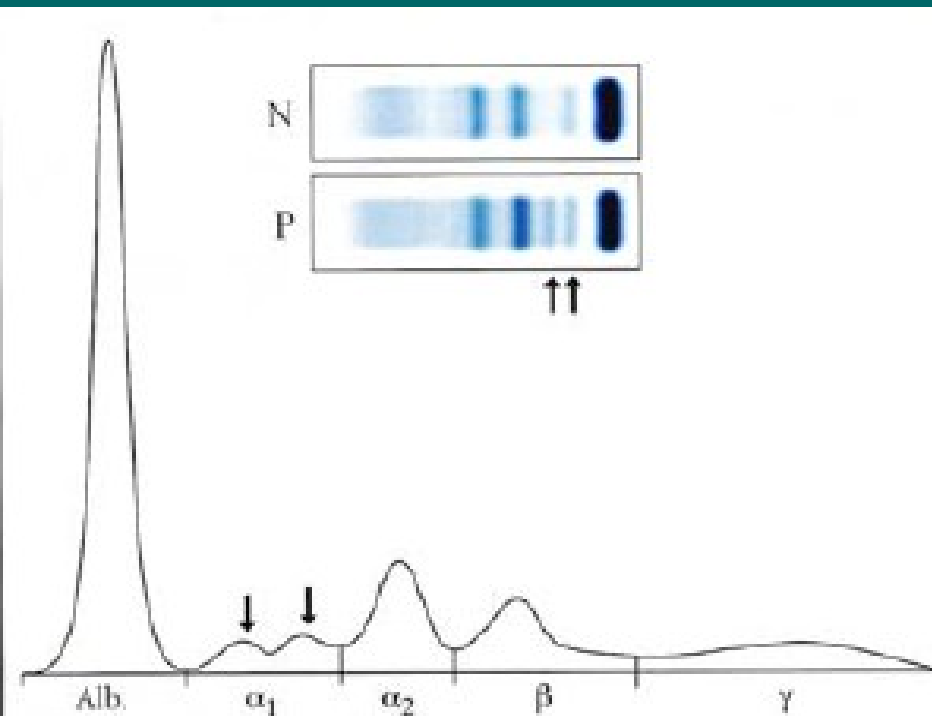
- **En resumen...**
 - ❑ Su indicación fundamental y posiblemente la única es el diagnóstico y seguimiento de las paraproteinemias.
 - ❑ En el resto de los casos, se recomienda prescindir del proteinograma y pasar a la valoración de las proteínas específicas.

GRACIAS POR SU ATENCION

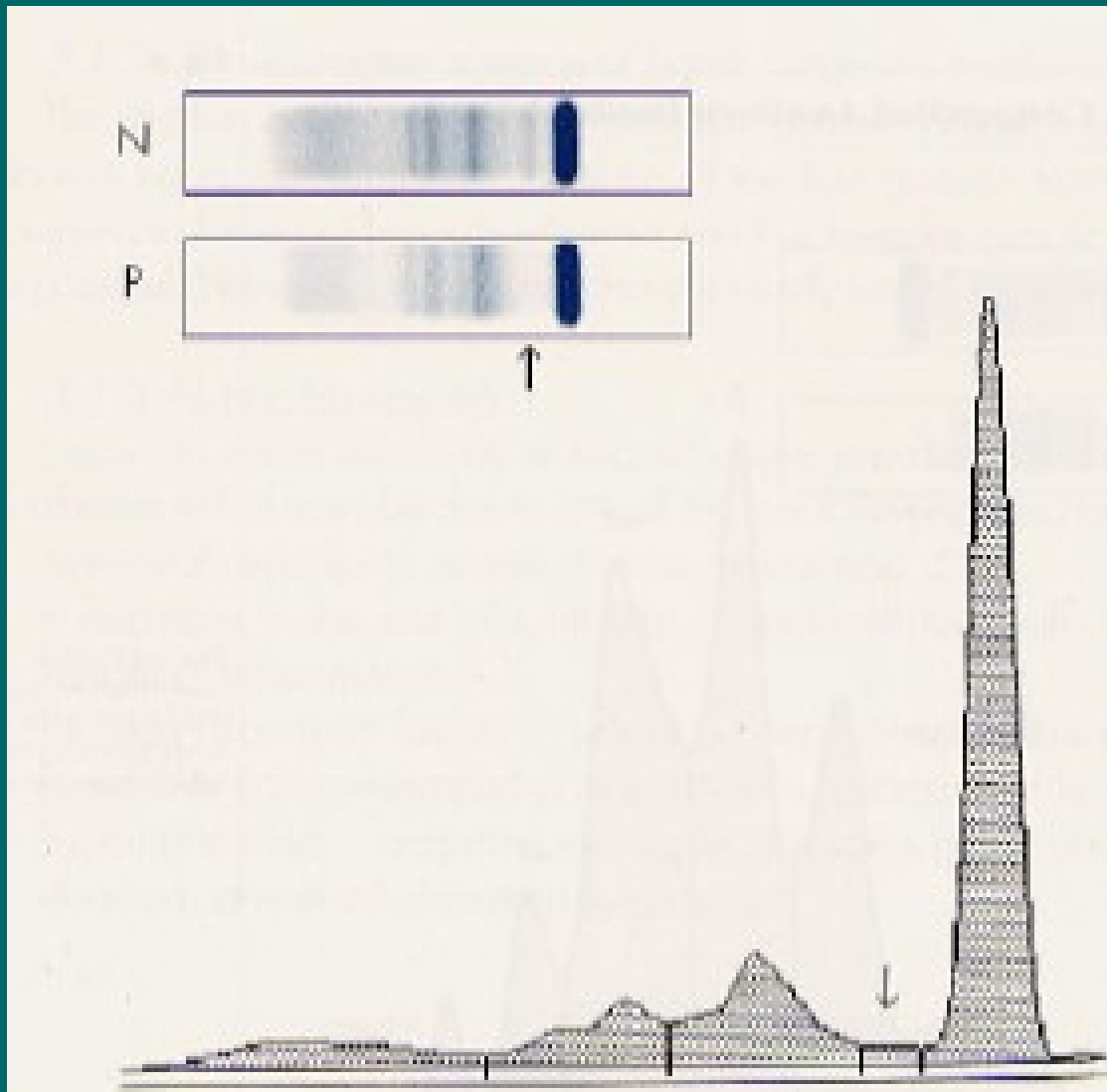




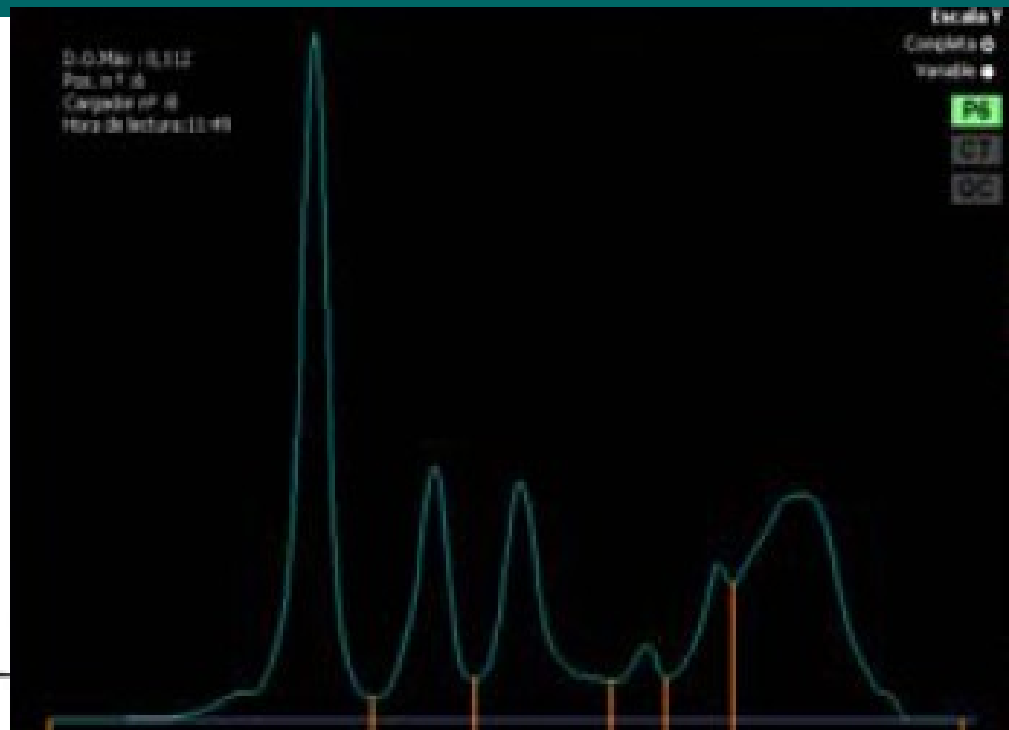
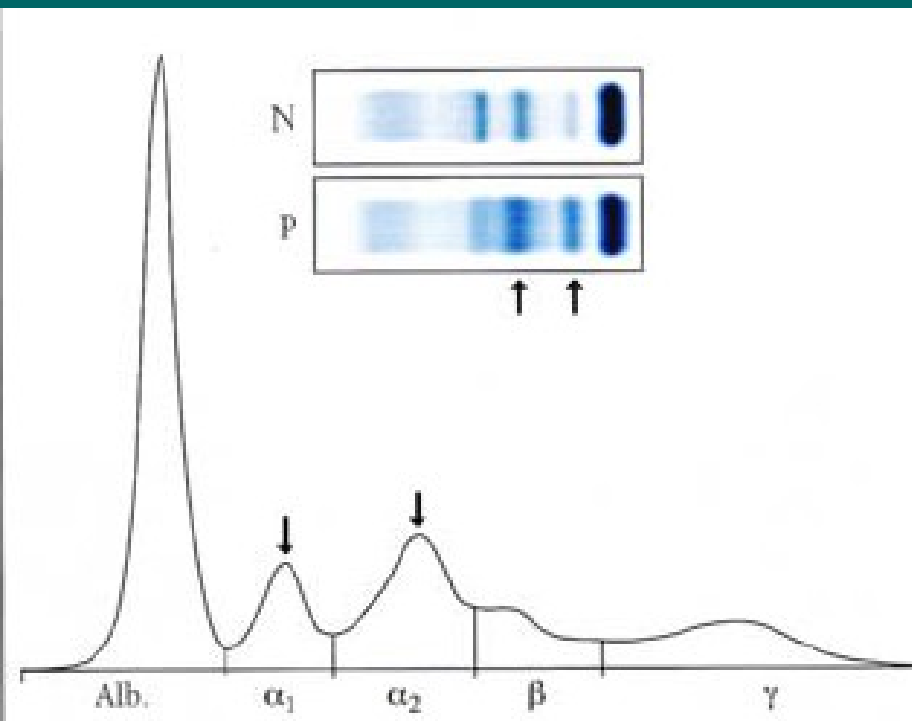
BISALBUMINEMIA



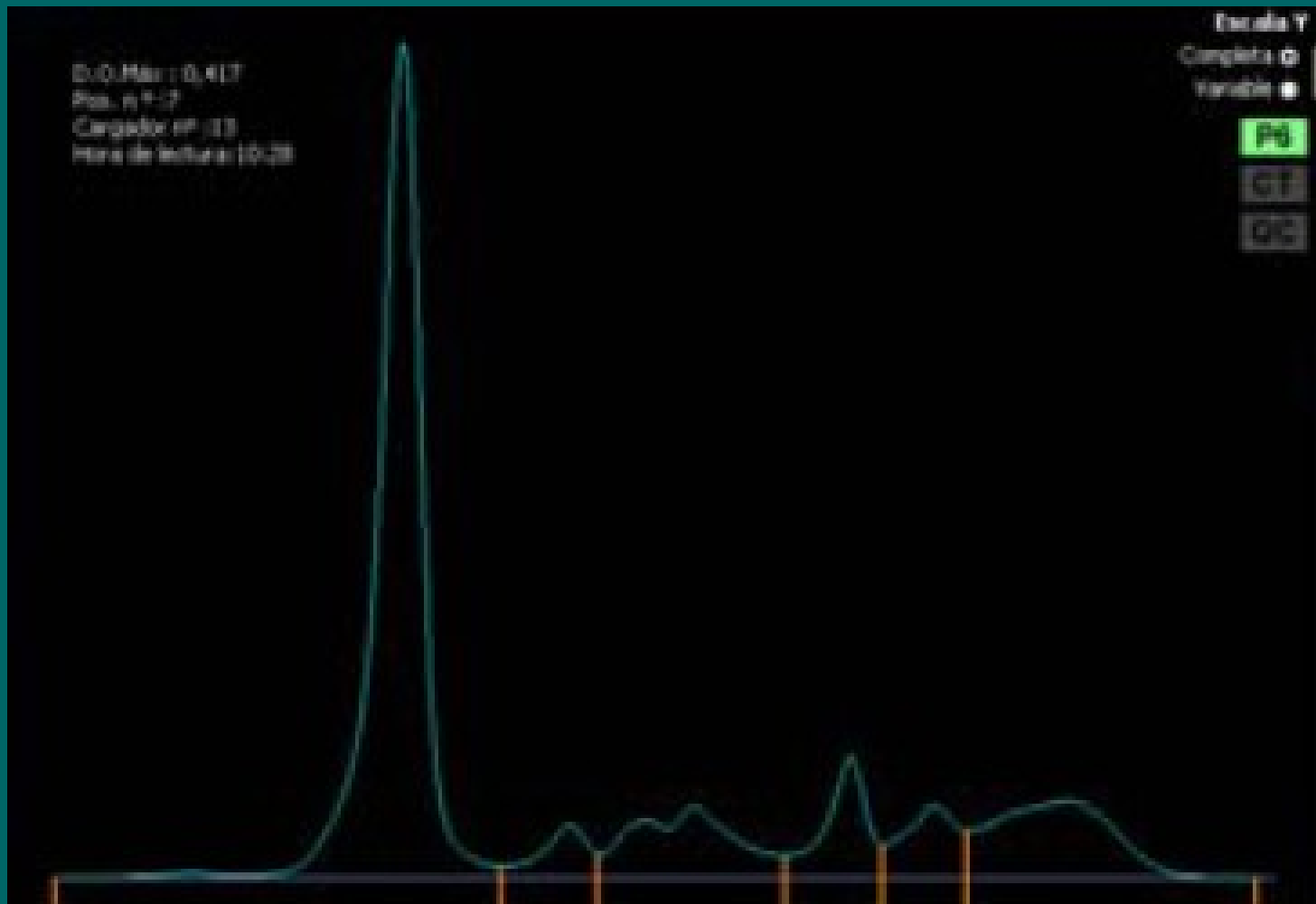
**Heterocigoto de A1AT
(doble banda en alfa-1)**



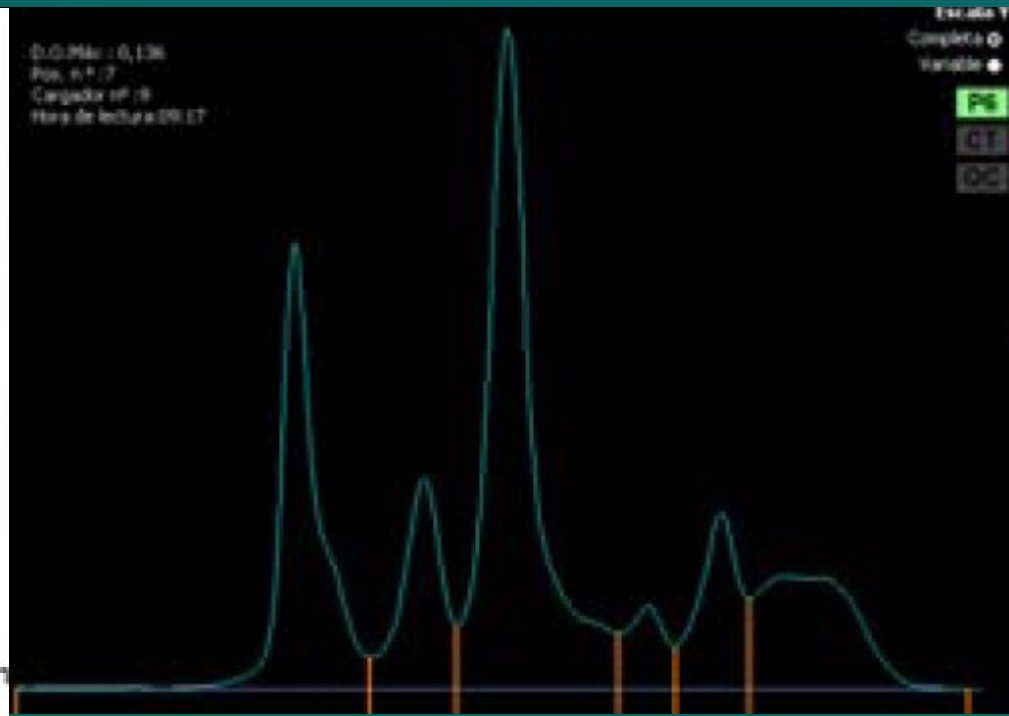
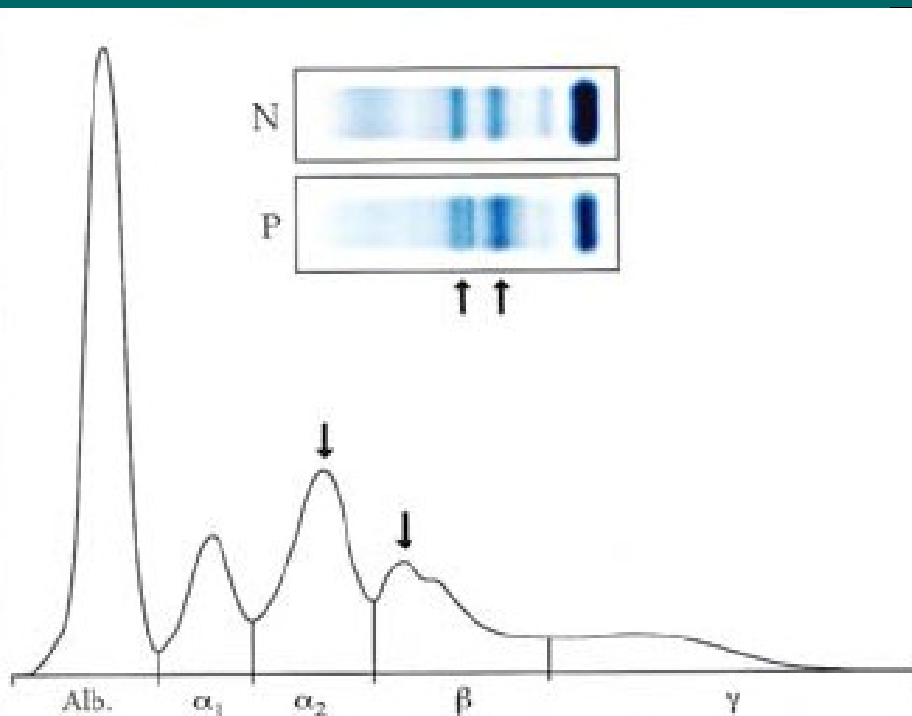
Homocigoto PiZZ



**Síndrome inflamatorio
(aumento de α1 y α2)**

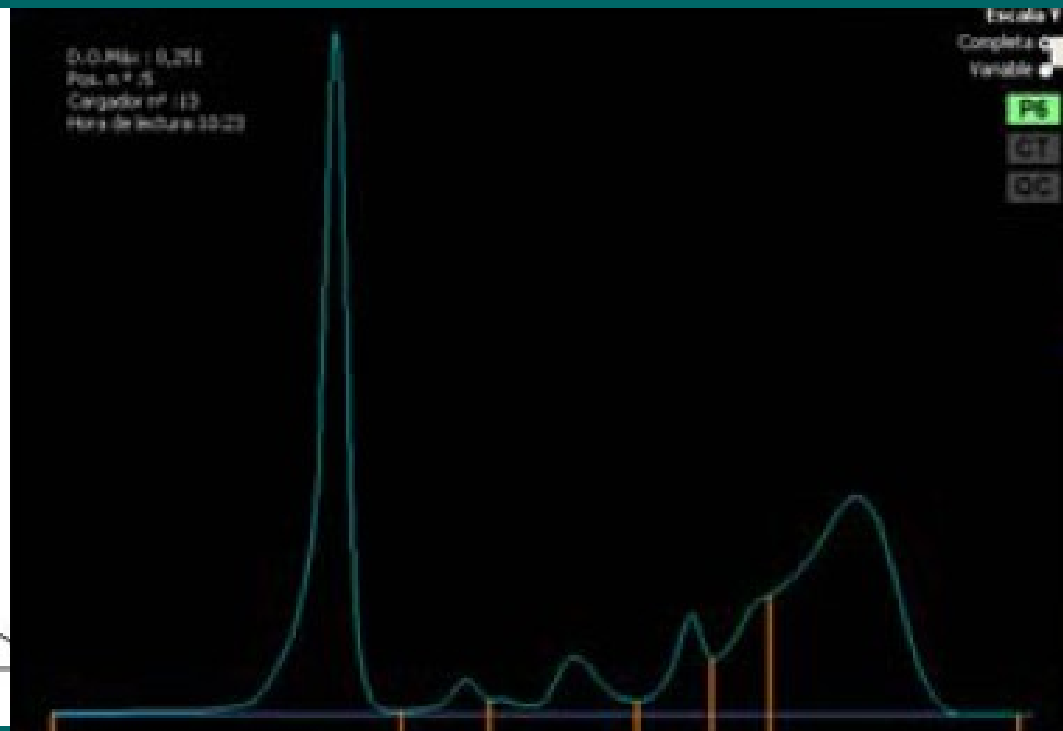
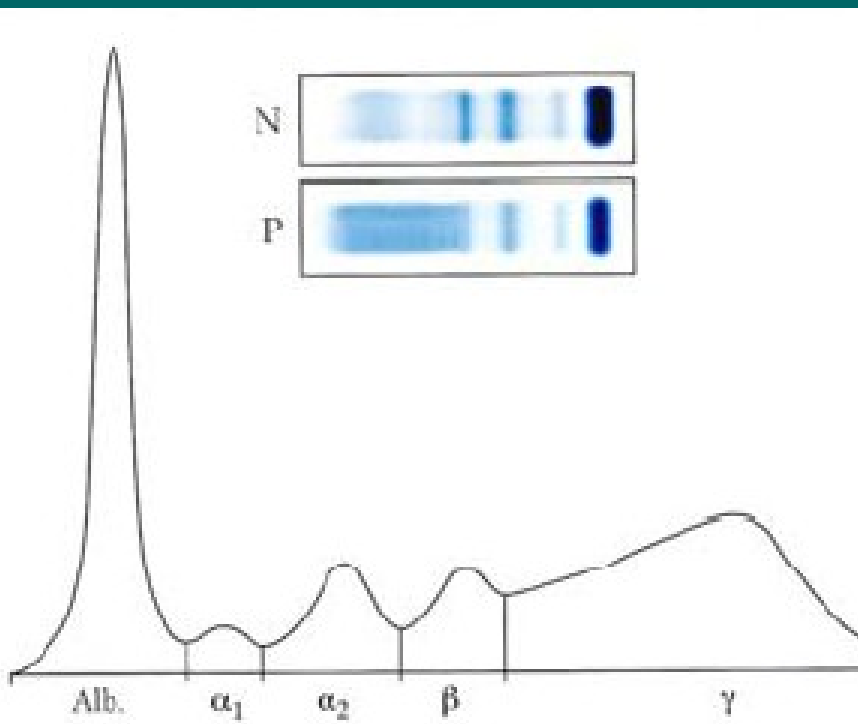


Fenotipo de haptoglobina 1-1

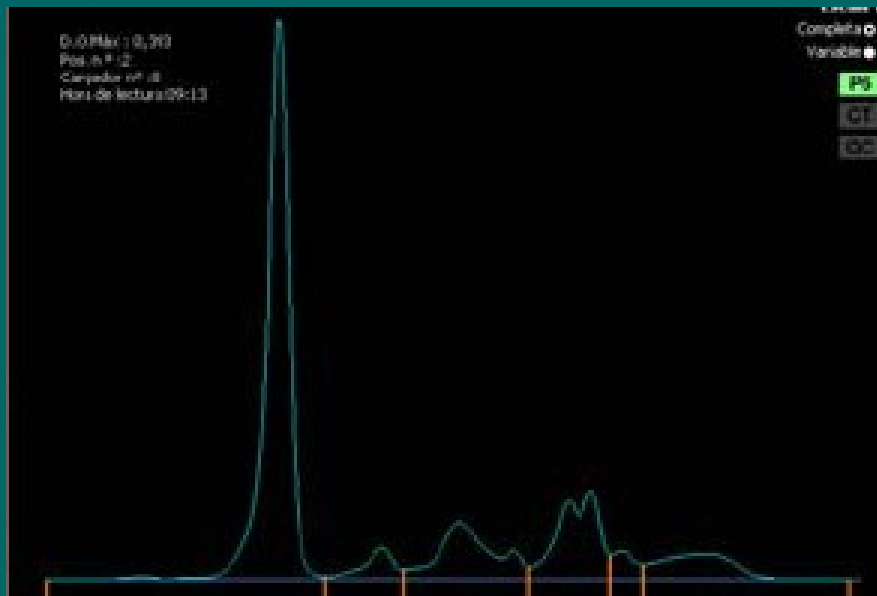


Síndrome nefrótico

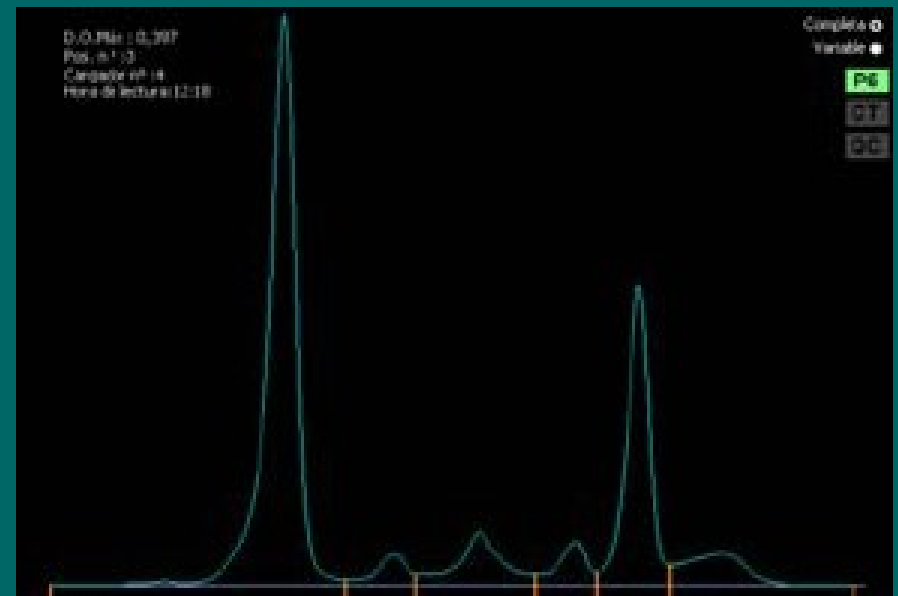
(aumento α_2 , hiper β -globulinemia, albuminuria)



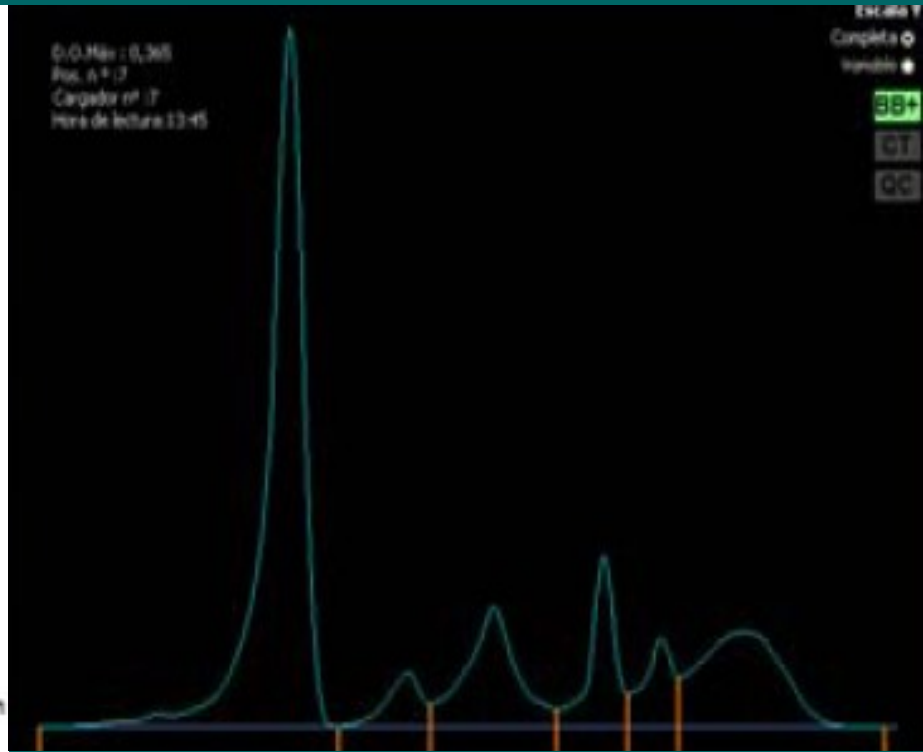
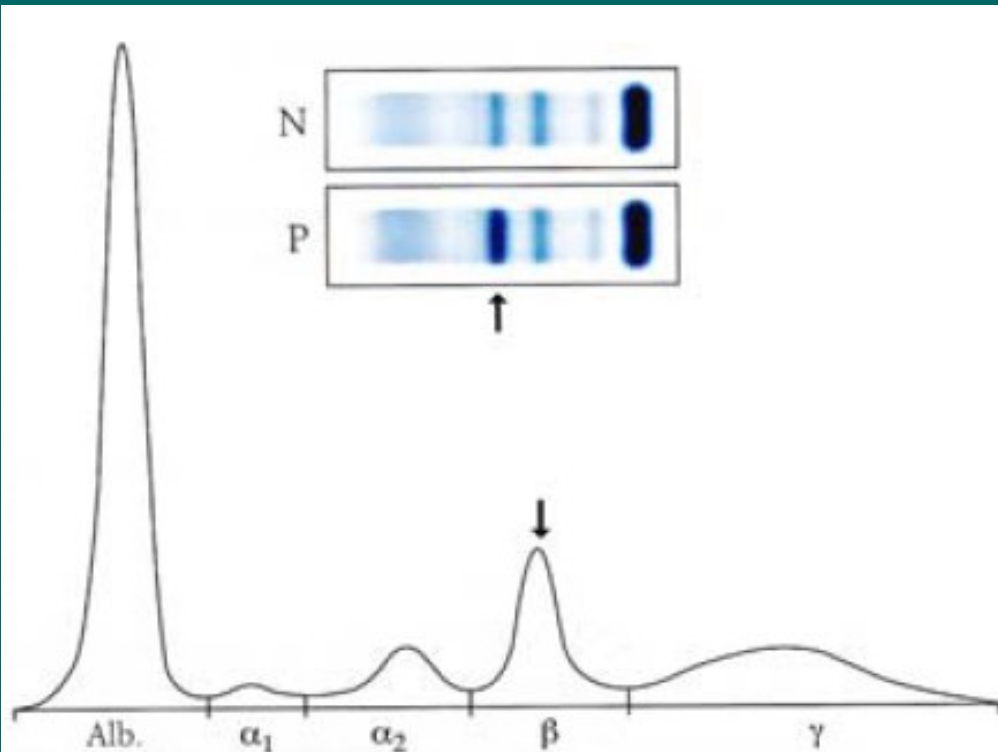
Bloque beta-gamma en la cirrosis alcohólica



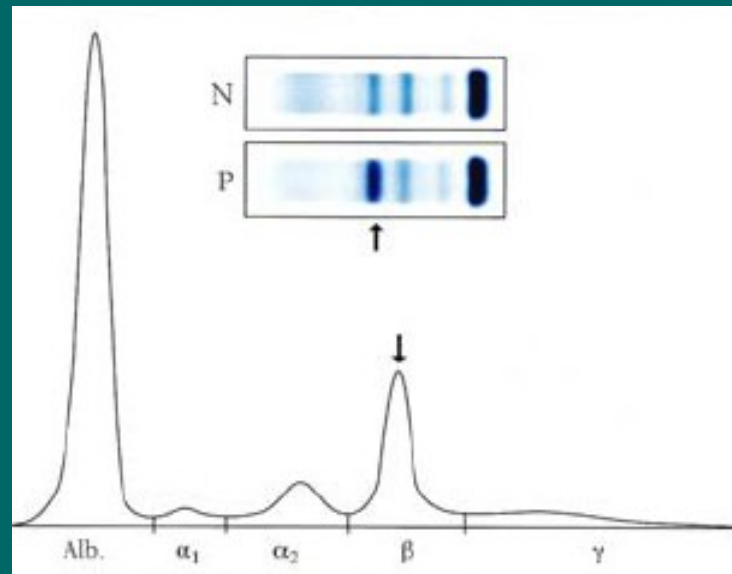
Banda monoclonal en beta 1



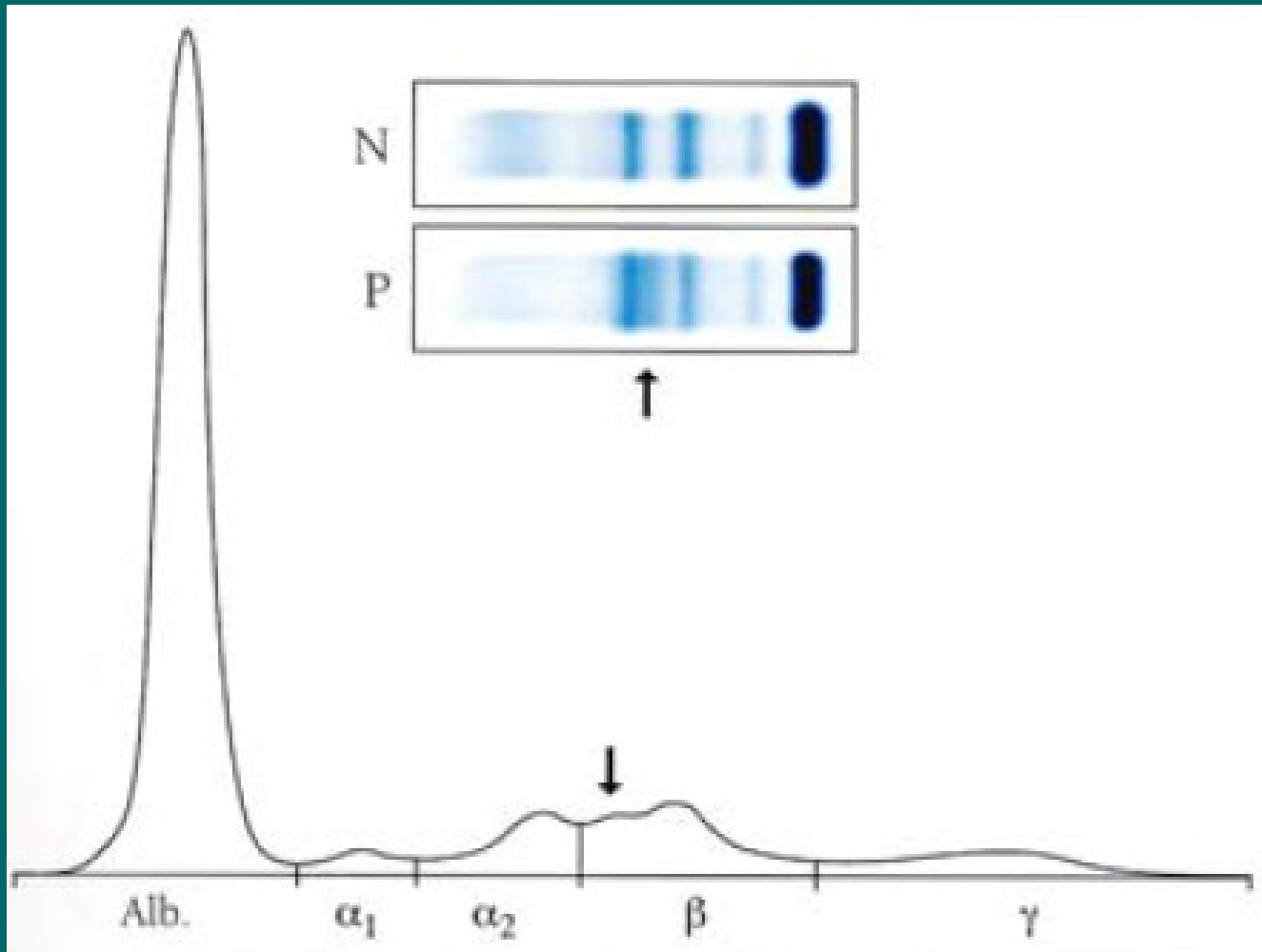
Banda monoclonal en beta 2



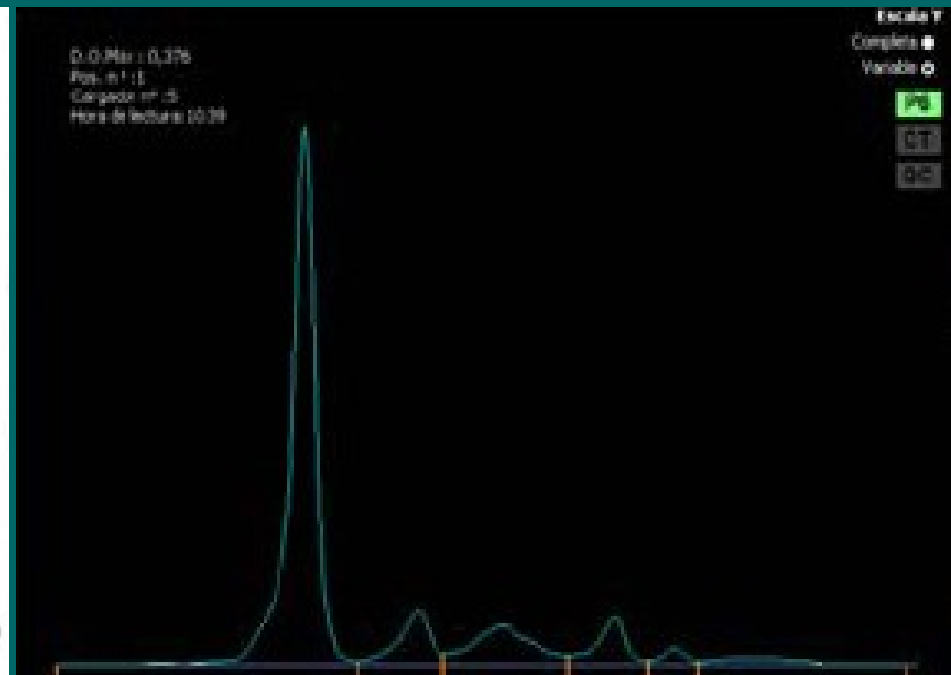
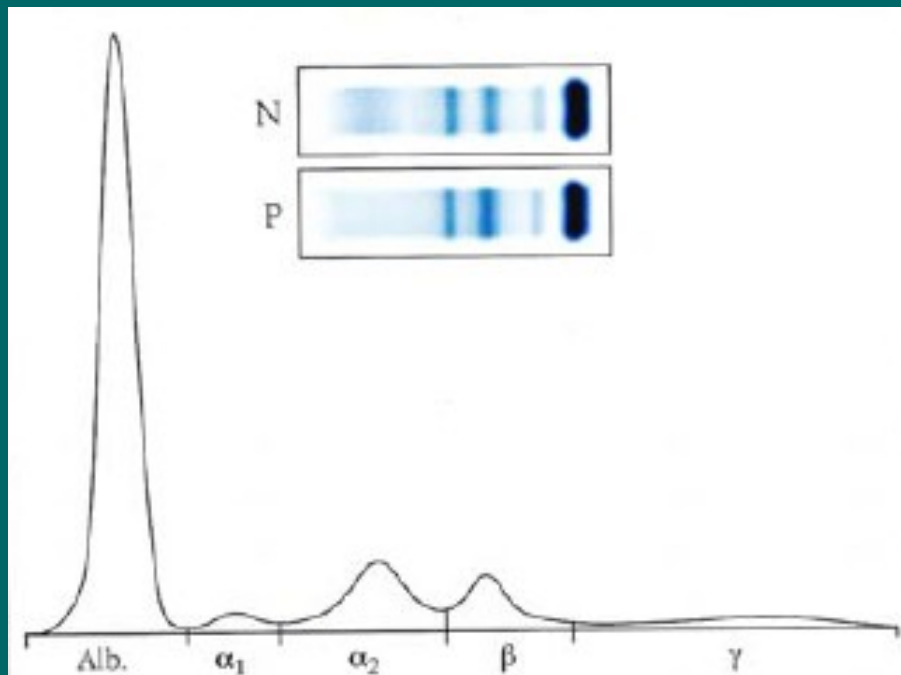
**Hipertransferrinemia
(aumento de beta 1)**



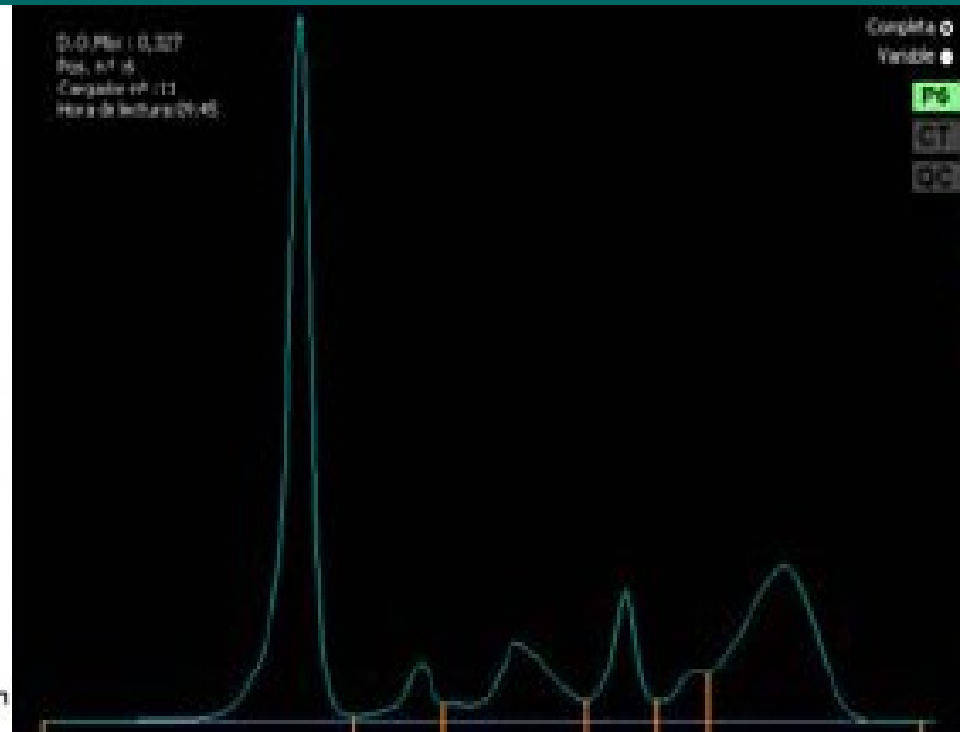
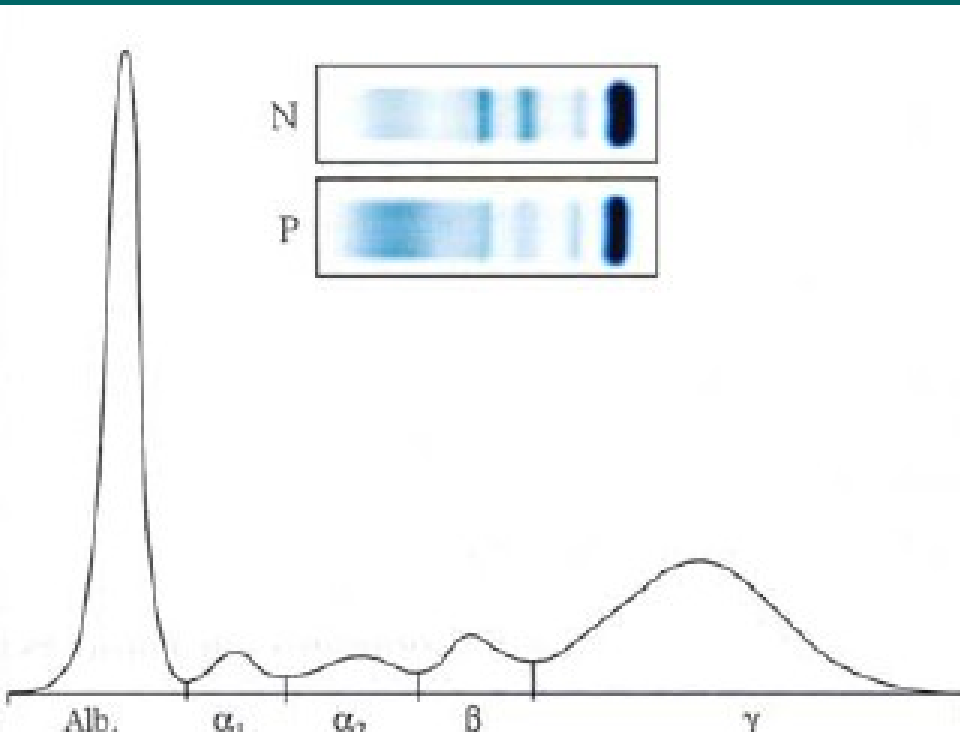
Ig A monoclonal



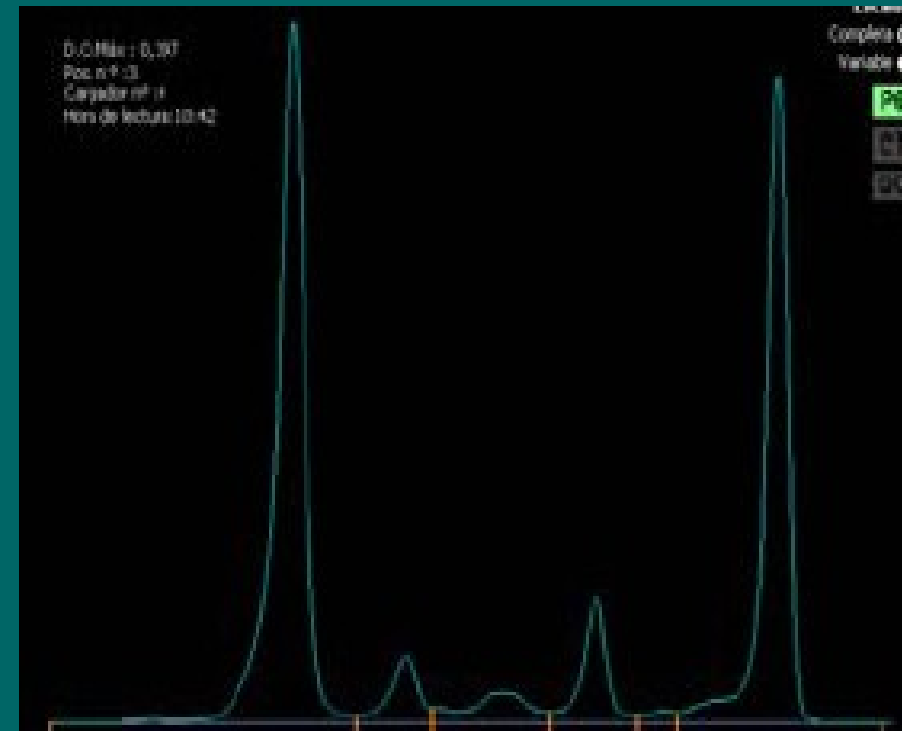
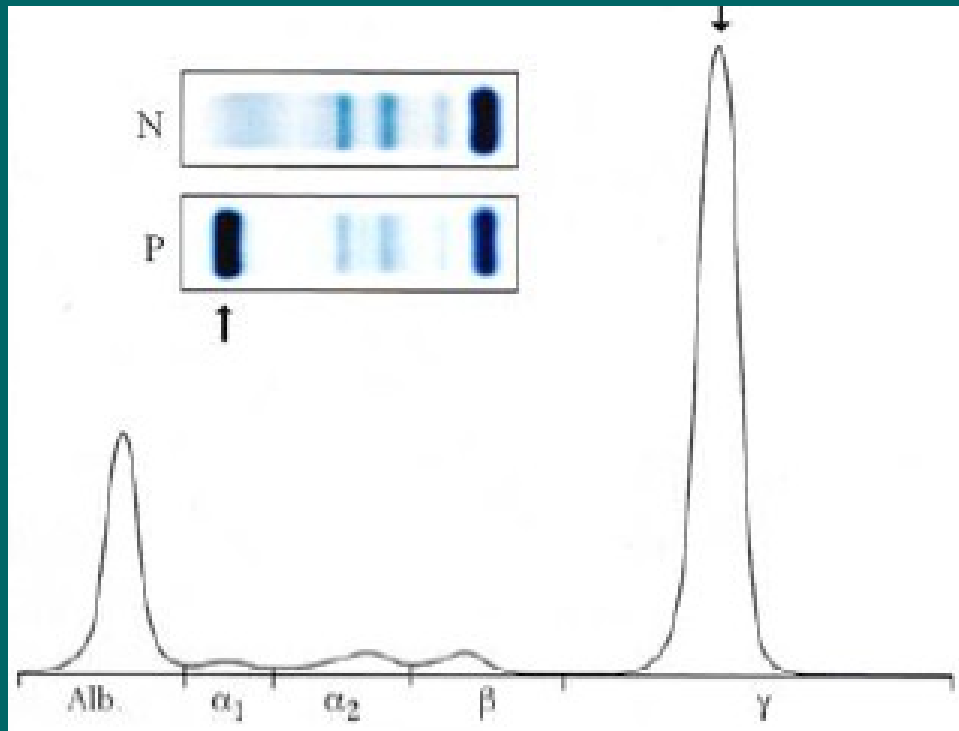
**Mieloma de cadenas ligeras
(mieloma de Bence Jones)**



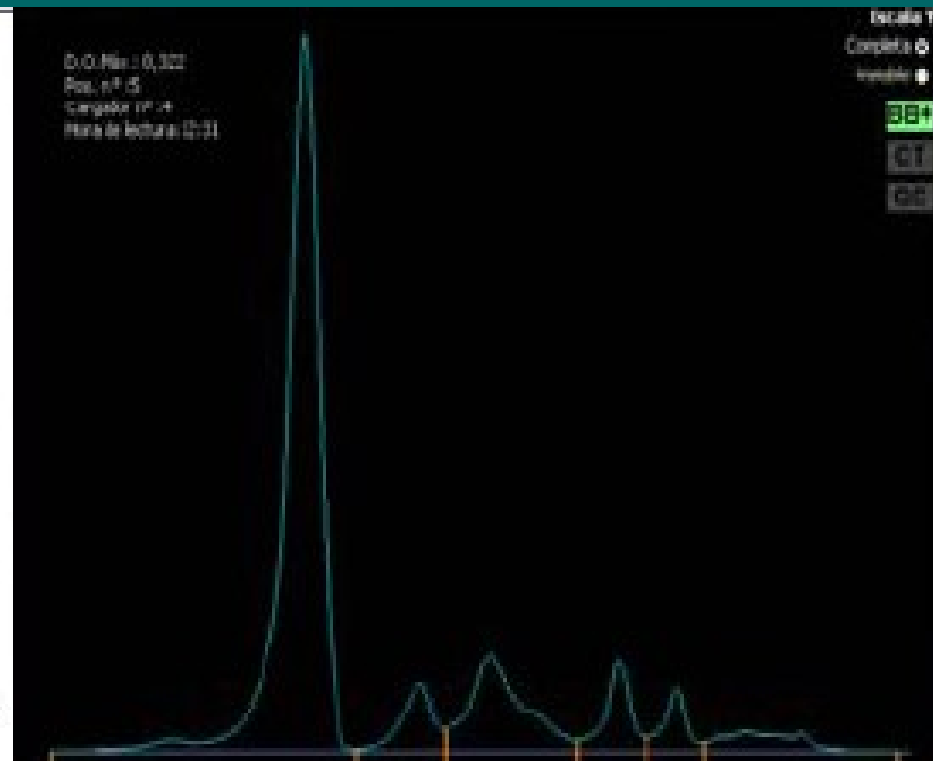
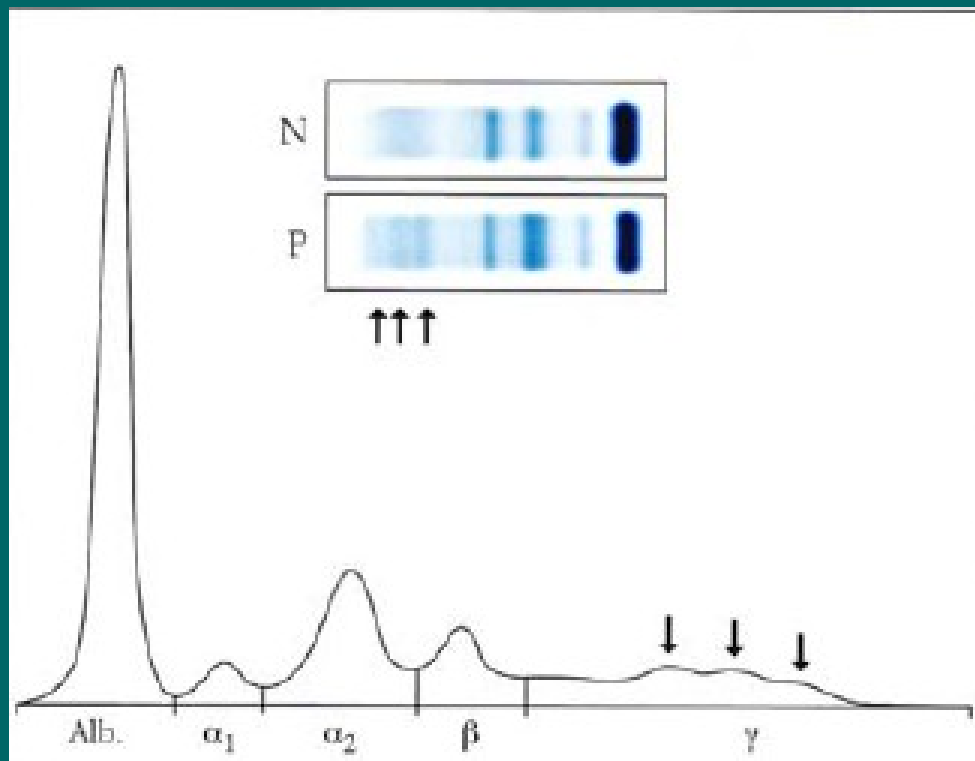
Hipogammaglobulinemia



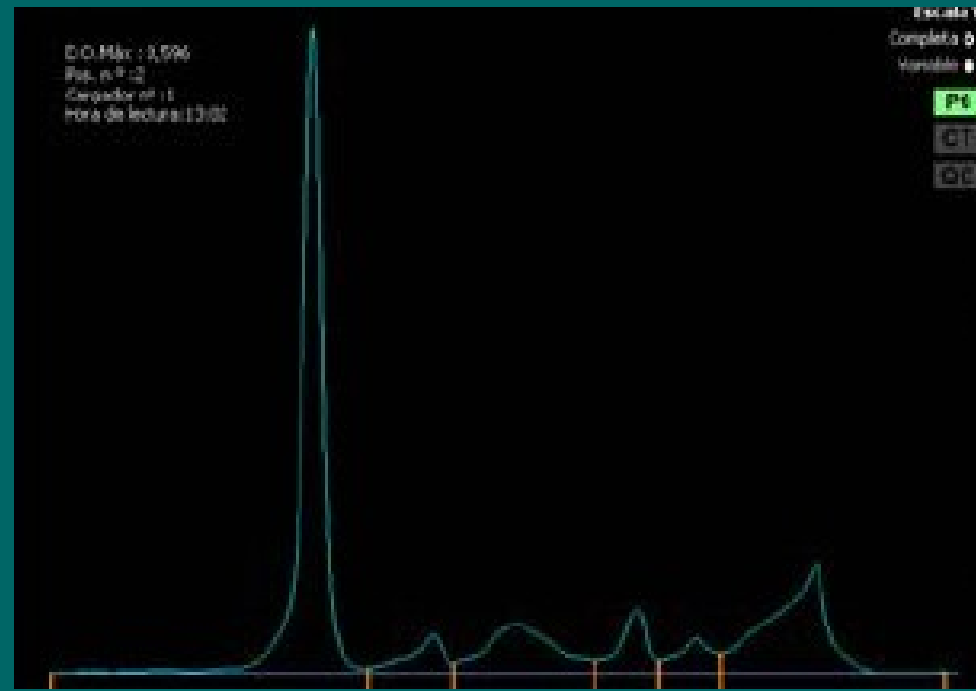
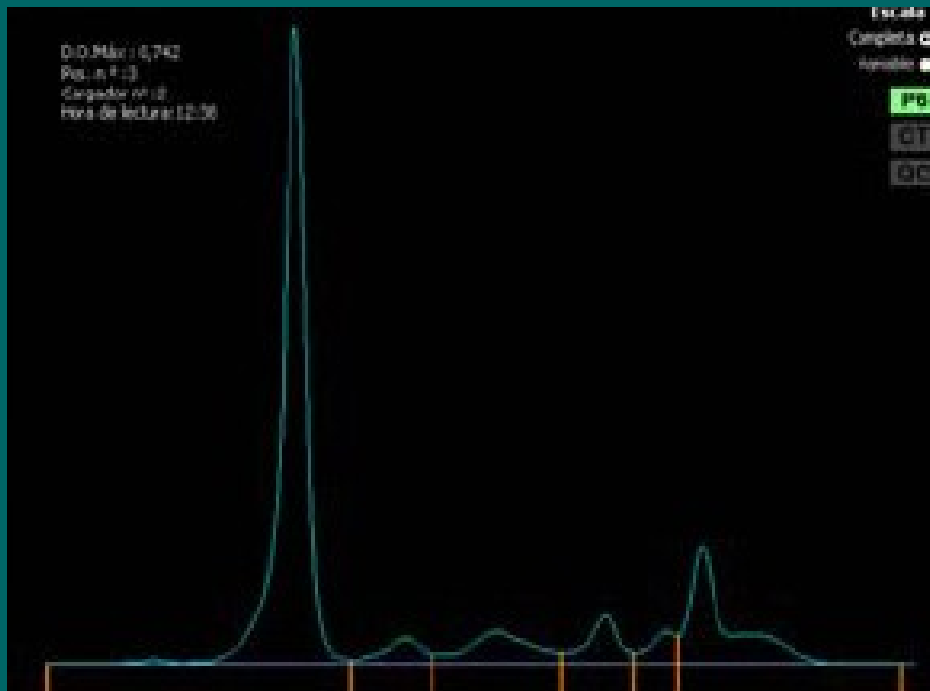
Hipergammaglobulinemia policlonal



Hipergammaglobulinemia monoclonal



Perfil oligoclonal



Bandas monoclonales en gamma