Artículo original
Rev Hematol Mex. 2016 abr;17(2):99-106.

Revista de Hematología

Efecto de la medición de cadenas ligeras libres en suero en el diagnóstico de gammapatías monoclonales; experiencia en Perú

Pizarro R[1], Samanez C[2], Cartolin M[3], Delgado F[4]

Resumen

ANTECEDENTES: las cadenas ligeras libres monoclonales son biomarcadores importantes en pacientes con alteraciones proliferativas de las células plasmáticas. La creciente evidencia científica que avala la diversidad clonal y evolución en el mieloma múltiple resaltan la importancia de los algoritmos de laboratorios correctos que puedan cuantificar todas las proteínas monoclonales potencialmente producidas, sean inmunoglobulinas intactas, cadenas ligeras libres o ambas, en el momento del diagnóstico, así como durante la vigilancia de los pacientes en tratamiento. En este campo se ha puesto particular interés en la utilidad del ensayo de cadenas ligeras libres en suero para reemplazar la electroforesis de proteínas en orina. Debido a la sensibilidad limitada y a contratiempos técnicos del análisis urinario, un algoritmo basado en pruebas séricas (electroforesis y cadenas ligeras libres) ha sido adoptado por muchos laboratorios en todo el mundo, convirtiéndose en la primera línea de tamizaje en los pacientes con sospecha de padecer gammapatía monoclonal.

OBJETIVO: evaluar la repercusión en la sensibilidad diagnóstica de la incorporación de la prueba de cadenas ligeras libres en suero al algoritmo original utilizado en nuestra población de pacientes con trastornos proliferativos de células B en nuestra institutción.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio prospectivo en el que se incluyeron 102 pacientes con diagnóstico de gammapatía monoclonal, que se confirmó mediante biopsia de la médula ósea del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas de Lima, Perú. Esta cohorte se conformó por 92 pacientes diagnosticados con mieloma múltiple, 54 (59%) de ellos tenía producción de IgG, 23 pacientes (25%) producción de IgA y dos pacientes (2%) producción de IgD como principal proteína monoclonal y 13 pacientes con producción de cadenas ligeras (total = 92 pacientes con mieloma múltiple).

RESULTADOS: de los 92 pacientes diagnosticados con mieloma múltiple, 12 pacientes (13% del total de pacientes) tenían producción exclusiva de cadena ligera (mieloma múltiple de cadenas ligeras; seis pacientes κ y seis pacientes λ) y se encontró un paciente con producción indetectable de proteína monoclonal, por lo que se clasificó *a priori* como mieloma múltiple no secretor, 1%, sumado luego al grupo de mieloma múltiple de cadenas ligeras debido a su producción proteica; 14% del total de pacientes. La electroforesis de proteínas en orina y la inmunofijación fueron muy ineficientes, pues arrojaron tan sólo resultados correctos en 39 (42%) pacientes de los 92 analizados.

[1] Médico patólogo, laboratorio de Inmunología.
[2] Médico oncólogo, Departamento de Medicina.
[3] Médico tecnólogo, laboratorio de Inmunología.
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Lima, Perú.
[4] PhD, Directora Científica Latinoamérica, The Binding Site, Inc.

Recibido: noviembre 2015

Aceptado: febrero 2016

Correspondencia
Florencia Delgado PhD
florencia.delgado@bindingsite.com.ar

Este artículo debe citarse como
Pizarro R, Samanez C, Cartolin M, Delgado F. Repercusión de la medición de cadenas ligeras libres en suero en el diagnóstico de gammapatías monoclonales; experiencia en Perú. Rev Hematol Mex. 2016 abril;17(2):99-106.

CONCLUSIONES: la incorporación del inmunoensayo de cadenas ligeras libres en suero al algoritmo diagnóstico de la institución permitió detectar dos pacientes adicionales, al comparar los resultados con electroforesis de proteínas en suero.

PALABRAS CLAVE: inmunoensayos de cadenas ligeras libres en suero, mieloma múltiple, diagnóstico

Rev Hematol Mex. 2016 Apr;17(2):99-106.

Impact of serum free light chain measurements in diagnosis of monoclonal gammopathies, experience in Peru.

Pizarro R[1], Samanez C[2], Cartolin M[3], Delgado F[4]

Abstract

BACKGROUND: Monoclonal free light chains (FLCs) are important disease biomarkers in patients with plasma cell-proliferative disorders. The increasing scientific evidence that supports clonal diversity and evolution in multiple myeloma highlights the importance of using appropriate laboratory algorithms that could be able to measure intact immunoglobulins or monoclonal free light chains, both at diagnosis and during the follow up of the response to treatment. Particularly in this area, a focus has been set on the utility of serum FLC (sFLC) assays to replace urine electrophoresis for monoclonal FLC measurement. Due to the limited sensitivity and practical disadvantages of urine analysis, the serum-based algorithm of SPE and sFLC has been adopted by many laboratories around the world as a first line screen in patients with suspected monoclonal gammopathies. The advantages are many and the clinical validation has shown to add value to this scheme that has an increasing acceptance in daily laboratory routine worldwide. In this study we evaluate a local population of patients from our institution with plasma cell dyscrasia and we compare different screening algorithms with the aim to simplify and improve the sensitivity of our initial diagnosis scheme for these pathologies, mainly for multiple myeloma patients.

OBJECTIVE: To assess the impact of diagnostic sensitivity of the incorporation of serum free light chain to the original algorithm used in our patients with proliferative disorders of cells B in our institution.

MATERIAL AND METHOD: A prospective study was done including 102 patients with diagnosis of monoclonal gammopathy, confirmed by bone marrow biopsy. This cohort was conformed by 92 patients from National Institute of Neoplastic Diseases, Lima, Peru, diagnosed with multiple myeloma, 54 (59%) had IgG production, 23 patients (25%) IgA production and two patients (2%) IgD production as main monoclonal protein.

RESULTS: Out of 92 patients diagnosed with multiple myeloma, 12 patients (13% of the total) had exclusive production of light chain (light chains multiple myeloma; six patients κ y six patients λ) and a patient was found with undetectable production of monoclonal protein, so, he was classified *a priori* as non secretor multipel myeloma, 1%, added then to the group of light chains multiple myeloma due to his protein production; 14% of the total of patients. Electrophoresis of urine proteins and immunofixation were very unefficient, because only evidenced correct results in 39 (42%) patients of the 92 analyzed.

CONCLUSION: the incorporation of immunoassay of serum light chains to the diagnostic algorithm of the institution allowed to detect two aditional patients, comparing the results with electrophoresis of serum proteins.

KEYWORDS: immunoassays of serum light chains; multiple myeloma; diagnosis

[1] Médico patólogo, laboratorio de Inmunología.
[2] Médico oncólogo, Departamento de Medicina.
[3] Médico tecnólogo, laboratorio de Inmunología.
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Lima, Perú.
[4] PhD, Directora Científica Latinoamérica, The Binding Site, Inc.

Correspondence
Florencia Delgado PhD
florencia.delgado@bindingsite.com.ar

ANTECEDENTES

Los trastornos proliferativos de células plasmáticas por lo general se clasifican entre las gammapatías monoclonales, debido a la secreción de inmunoglobulinas monoclonales. Estas enfermedades incluyen alteraciones malignas, como mieloma múltiple, plasmocitoma, leucemia de células plasmáticas, enfermedad de depósito de cadena ligera (LCDD por sus siglas en inglés), algunos trastornos premalignos o indolentes, como la gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS por sus siglas en inglés) y mieloma múltiple asintomático, entre otros.[1] Debido al amplio rango de presentación de estas enfermedades y a su biología diversa, en muchos casos la identificación de la proteína monoclonal suele ser la primera clave hacia el diagnóstico.

En las discrasias de células B, la proteína monoclonal secretada puede tratarse de una inmunoglobulina intacta, de una cadena ligera libre exclusivamente (κ o λ), sin anticuerpos tradicionales (IgG, IgA, IgM, etc.) o de la combinación de ambas (por ejemplo, IgGκ con κ libre).[2] En 80% de los casos de mieloma múltiple, la proteína monoclonal corresponde a una inmunoglobulina intacta (la mayoría de los pacientes secretan IgG monoclonal), que se denomina mieloma múltiple de inmunoglobulina intacta. De 15 a 20% de los casos de mieloma múltiple, la proteína monoclonal corresponde sólo a las cadenas ligeras (κ o λ), que genera un mieloma múltiple de cadenas ligeras, también conocido como mieloma múltiple de Bence Jones; de 1 a 2% de los casos de mieloma, la proteína monoclonal resulta indetectable por los métodos electroforéticos tradicionales, lo que históricamente ha llevado a denominarlo mieloma múltiple no secretor.[3,4] Por ello, la identificación y cuantificación de la proteína monoclonal puede resultar trivial o requerir múltiples enfoques, hasta dar correctamente con la misma. El panel diagnóstico de tamizaje en pacientes con sospecha de mieloma múltiple, amiloidosis primaria y gammapatías monoclonales relacionadas tradicionalmente ha incluido la electroforesis de proteínas y la inmunofijación en suero y en orina.[1,5]

Estas técnicas, por lo general disponibles y accesibles, resultan de baja sensibilidad para la detección de proteínas monoclonales en muestras de muchos pacientes.[6-8] Asimismo, la inmunofijación no permite cuantificar la cantidad de proteína detectada, por lo que pierde utilidad al momento de realizar el seguimiento de los pacientes en tratamiento. A estas dificultades se suman temas asociados con la interpretación de las electroforesis complejas, que depende de la experiencia del personal de laboratorio para lograr una interpretación eficiente. En particular, la detección de las proteínas de Bence Jones en la orina ha sido el indicador de la producción de cadenas ligeras libres monoclonales por más de 150 años, pero la introducción, en los últimos años, del inmunoensayo automatizado para la cuantificación de cadenas ligeras libres en suero,[9] basado en anticuerpos policlonales (*Freelite*), ha incrementado la sensibilidad de detección e intensificado las estrategias de verificación de los laboratorios para la identificación de gammapatías monoclonales,[1,10-16] cambiando el paradigma vigente. Amplias recomendaciones nacionales, regionales e internacionales sugieren un panel inicial de diagnóstico compuesto por electroforesis de proteínas en suero y cuantificación de cadenas ligeras libres en suero, lo que simplifica y racionaliza el uso de recursos en la mayor parte de los casos sospechados.[4,17-21] El objetivo de este estudio fue evaluar la repercusión en la sensibilidad diagnóstica de la incorporación de la prueba de cadenas ligeras libres en suero al algoritmo original utilizado en nuestra población de pacientes con trastornos proliferativos de células B en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas de Lima, Perú.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo en el que se incluyeron 102 pacientes con diagnóstico de gammapatía monoclonal, que se confirmó mediante biopsia de la médula ósea. Esta cohorte se conformó de 92 pacientes diagnosticados con mieloma múltiple, 54 (59%) de ellos tenía producción de IgG, 23 pacientes (25%) producción de IgA y dos pacientes (2%) producción de IgD como principal proteína monoclonal (mieloma múltiple de inmunoglobulina intacta); 12 pacientes (13% del total de pacientes) tenían producción exclusiva de cadena ligera (mieloma múltiple de cadenas ligeras; seis pacientes κ y seis pacientes λ) y se encontró un paciente con producción indetectable de proteína monoclonal, por lo que se clasificó *a priori* como mieloma múltiple no secretor, 1%, sumado luego al grupo de mieloma múltiple de cadenas ligeras debido a su producción proteica; 14% del total de pacientes (Figura 1).

Además, esta cohorte incluyó 12 pacientes que tuvieron plasmocitoma y un paciente con enfermedad de depósito de cadena ligera. Se realizaron las siguientes pruebas para la detección y cuantificación de proteínas monoclonales: electroforesis de proteínas (Hydragel 7 β1-β2 y Hydragel 7HR acid violet, Sebia) en suero y orina e inmunofijación (Hydragel 2 IF y Hydragel 2 Bence Jones, Sebia) en suero y orina utilizando

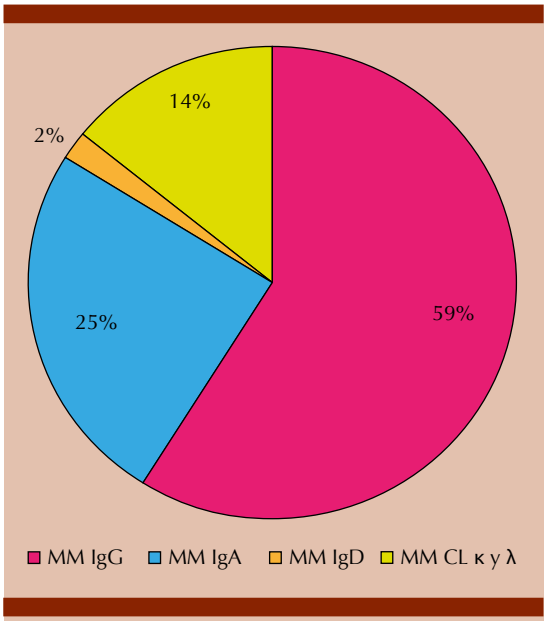

Figura 1. Distribución de la población analizada. MM: mieloma múltiple; CL: cadenas ligeras.

muestras congeladas de todos los pacientes reclutados, además de determinaciones de cadenas ligeras libres en suero (Freelite®, The Binding Site Group Ltd., Birmingham, Reino Unido). El departamento de medicina proporcionó la clasificación diagnóstica final de esta cohorte y todos los datos se generaron y analizaron en el laboratorio de Patología de la institución. Este estudio contó con el aval ético y científico del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas de Perú.

RESULTADOS

Debido a que el objetivo de este estudio fue evaluar y discernir un algoritmo de diagnóstico simple y eficiente en pacientes con mieloma múltiple y otras discrasias de células plasmáticas, para de esta manera utilizar la menor cantidad de pruebas diagnósticas posibles, pero que ofrezcan la mayor y mejor calidad informativa clínica, se analizó la sensibilidad diagnóstica (capacidad de proporcionar un resultado positivo en una muestra de pacientes que efectivamente reportan producción de proteínas monoclonales) de cada una de las pruebas descritas, así como de las distintas combinaciones de pruebas, para encontrar el esquema más eficiente y el algoritmo más simple posible que ofrezcan la mayor detección de muestras patológicas.

De los 92 pacientes diagnosticados con mieloma múltiple, la electroforesis de proteínas en suero logró detectar 90 (98%) de ellos (Cuadro 1). La inclusión de la inmunofijación en suero no demostró incremento de la sensibilidad, se detectaron los mismos 90 pacientes. Los métodos electroforéticos realizados en muestras de orina no mostraron buena sensibilidad. La electroforesis de proteínas en orina y la inmunofijación fueron muy ineficientes, pues arrojaron resultados correctos tan sólo en 39 (42%) pacientes de los 92 analizados. La combinación de las electroforesis urinarias y séricas no mejoró el nivel de detección alcanzado por la electroforesis de proteínas en suero y la inmunofijación en suero, analizadas por separado.

Además, la determinación de las concentraciones de cadenas ligeras libres en suero y, sobre todo, la evaluación de la relación entre las concentraciones de cadena κ y las concentraciones de cadena λ (relación o cociente κ/λ, descrito como biomarcador de mieloma y con demostrada capacidad de distinguir afecciones monoclonales de enfermedades policlonales)[4,17] fue útil en la detección de 81 de estos 92 pacientes (88%) cuando se analizaron de manera aislada.

Al analizar de manera conjunta la sensibilidad diagnóstica lograda por los tres métodos en suero (electroforesis de proteínas en suero+inmunofijación en suero+cadenas ligeras libres en suero), como lo recomiendan las guías internacionales,[4,17] se observó incremento en la sensibilidad de detección, logrando diagnosticar correctamente al 100% de los pacientes analizados (92).

El análisis de los pacientes según la producción proteica que tuvieron mostró que la electroforesis de proteínas en suero fue muy eficaz en la detección de todos los pacientes con producción monoclonal de inmunoglobulina intacta (IgG, IgA e IgD), detectando los 79 pacientes analizados. Para estos mismos casos, la determinación de cadenas ligeras libres en suero proporcionó información de cocientes κ/λ alterados en 68 de los 79 pacientes con mieloma múltiple de inmunoglobulina intacta (86%). Este porcentaje de detección está dentro de lo esperado, porque es conocido que existen pacientes con producción exclusiva de inmunoglobulina intacta, sin producción de cadena ligera libre asociada.[22] Al analizar los casos de pacientes con mieloma múltiple de cadenas ligeras, cuya producción es exclusiva de cadena ligera monoclonal, la electroforesis de proteínas en suero detectó 11

Cuadro 1. Sensibilidad diagnóstica de las distintas pruebas de tamizaje y sus combinaciones en la detección de la proteína monoclonal producida por los pacientes con gammapatía monoclonal

	Gammapatía monoclonal n=102 (%)	Mieloma múltiple n=92 (%)	Mieloma múltiple Ig intacta n=79 (%)	Mieloma múltiple de cadena ligera n=12 (%)	Mieloma múltiple no secretor 1 (%)	Plasmocitoma 10 (%)
Electroforesis de proteínas en suero	100 (98)	90 (98)	79 (100)	11 (92)	0	10 (100)
Inmunofijación en suero	98 (96)	90 (98)	79 (100)	11 (92)	0	8 (80)
Electroforesis de proteínas en orina	41 (40)	39 (42)	30 (38)	9 (75)	0	2 (20)
Inmunofijación en orina	40 (39)	38 (41)	29 (37)	9 (75)	0	2 20)
Ensayo de cadenas ligeras libres en suero	87 (85)	81 (88)	68 (86)	12 (100)	1 (100)	6 (60)
Electroforesis de proteínas en suero+inmunofijación en suero	100 (98)	90 (98)	79 (100)	11 (92)	0	10 (100)
Electroforesis de proteínas en suero+inmunofijación en suero+inmunofijación en orina	100 (98)	90 (98)	79 (100)	11 (92)	0	10 (100)
Electroforesis de proteínas en suero+ensayo de cadenas ligeras libres en suero	102 (100)	92 (100)	79 (100)	12 (100)	1 (100)	10 (100)
Electroforesis de proteínas en suero+ ensayo de cadenas ligeras libres en suero+inmunofijación en suero	102 (100)	92 (100)	79 (100)	12 (100)	1 (100)	10 (100)
Cinco pruebas	102 (100)	92 (100)	79 (100)	12 (100)	1 (100)	10 (100)

de los 12 pacientes estudiados (92%), mientras que el ensayo de cadenas ligeras libres en suero identificó correctamente a los 12 pacientes (100% de sensibilidad). Los casos más llamativos y de mayor repercusión clínica fueron, sin duda, los que implicaron a pacientes con mieloma múltiple no secretor; sin embargo, un porcentaje de éstos fueron capaces de secretar proteína monoclonal, cuya producción puede ser detectada gracias a la sensibilidad del ensayo de cadenas ligeras libres.[7] En el caso de la cohorte analizada, el ensayo de cadenas ligeras libres en suero fue la única determinación con sensibilidad suficiente para detectar la producción de proteína monoclonal del único paciente con mieloma múltiple no secretor analizado, que mostró sensibilidad de 100%. De manera global para los pacientes con mieloma múltiple, podemos afirmar que en nuestra población analizada, los ensayos en suero fueron más eficientes en detectar y cuantificar las proteínas monoclonales producidas por los pacientes. Para completar el análisis se incluyeron 10 pacientes con plasmocitoma, en los que la electroforesis de proteínas en suero fue suficientemente eficaz para la detección y cuantificación de su producción proteica.

CONCLUSIONES

El uso racional de recursos nos permite optimizar al máximo las posibilidades diagnósticas y buscar siempre la mejor calidad posible de información clínica que sea útil en el tratamiento del paciente. La correcta identificación y cuantificación

de la producción de proteínas monoclonales en pacientes con mieloma múltiple es definitiva en el diagnóstico inicial y en el seguimiento durante el tratamiento. Utilizar las pruebas correctas, en la combinación adecuada, que permita la mayor captación posible de casos, nos asegura contar con datos útiles a tiempo para tomar decisiones apropiadas, sin retrasar el inicio del tratamiento, el cambio o modificación del esquema de éste o la combinación de tratamientos que puedan mejorar la evolución de la enfermedad.

Por más de 150 años la existencia de proteína de Bence Jones en la orina ha sido el indicador clave de la producción de cadenas ligeras libres monoclonales; sin embargo, durante los últimos 15 años ha habido un cambio de paradigma, gracias a la disponibilidad del inmunoensayo automatizado, que cuantifica de manera independiente las cadenas ligeras libres kappa (κ) y lambda (λ) en el suero.

En nuestro estudio, la incorporación del inmunoensayo de cadenas ligeras libres en suero al algoritmo diagnóstico de la institución permitió detectar dos pacientes adicionales, al comparar los resultados con electroforesis de proteínas en suero. Esta detección temprana y sensible permite un mejor tratamiento de los pacientes al anticipar la aparición de complicaciones secundarias al mieloma múltiple, fundamentalmente afecciones del riñón. No se obtuvo información adicional al incorporar las determinaciones en orina, por lo que nuestros datos avalan lo ya publicado en las guías internacionales, en las que se insiste en la importancia de las determinaciones en suero, de mayor sensibilidad y menos afectadas por el metabolismo renal. Estos datos sugieren que el algoritmo diagnóstico puede simplificarse al seguir las recomendaciones del Grupo de Trabajo Internacional del Mieloma,[4,17] en las que la sugerencia corresponde a la utilización de la electroforesis de proteínas en suero junto a cadenas ligeras libres y tener a la inmunofijación como prueba reflejo.

La incorporación del ensayo de cadenas ligeras libres en suero al algoritmo diagnóstico para detectar alteraciones de células plasmáticas ha llevado a este cambio de paradigma en el entendimiento de estas enfermedades. Además, ha tenido atención particular acerca de la utilidad del análisis de las cadenas ligeras libres en suero en amiloidosis primaria, mieloma múltiple de cadenas ligeras y mieloma múltiple no secretor y recientemente para la identificación rápida del riñón del mieloma como causa de insuficiencia renal aguda sin causa aparente.[23] A medida que se entiende más al mieloma múltiple como enfermedad multiclonal se necesitan ensayos que puedan acompañar estos cambios y modificaciones, por lo que es lógico que las pruebas basadas en inmunoensayos en suero, como el ensayo de cadenas ligeras libres en suero, sean cada vez más útiles en este propósito, al otorgar más y mejor información.

REFERENCIAS

1. Katzmann JA, Kyle RA, Benson J, et al. Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. Clin Chem 2009;55:1517-1522.
2. Zamarin D, Giralt S, Landau H, et al. Patterns of relapse and progression in multiple myeloma patients after auto-SCT: implications for patients' monitoring after transplantation. Bone Marrow Transplant 2013;48:419-424.
3. Drayson M, Begum G, Basu S, et al. Effects of paraprotein heavy and light chain types and free light chain load on survival in myeloma: an analysis of patients receiving conventional-dose chemotherapy in Medical Research Council UK Multiple Myeloma trials. Blood 2006;108:2013-2019.
4. Rajkumar SV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 2014;15:538-548.
5. Hill PG, Forsyth JM, Rai B, Mayne S. Serum free light chains: an alternative test to urine Bence Jones proteins when screening for monoclonal gammopathies. Clin Chem 2006;52:1743-1748.
6. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, et al. Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. Clin Chem 2001;47:673-680.
7. Drayson M, Tang LX, Drew R, Mead GP, et al. Serum free light-chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma. Blood 2001;97:2900-2902.

8. Lachmann HJ, Gallimore R, Gillmore JD, 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;122:78-84.
9. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, Harvey TC, Drayson MT. Serum test for assessment of patients with Bence Jones myeloma. Lancet 2003;361:489-491.
10. Holding S, Spradbery D, Hoole R, et al. Use of serum free light chain analysis and urine protein electrophoresis for detection of monoclonal gammopathies. Clin Chem Lab Med 2011;49:83-88.
11. Fulton RB, Fernando SL. Serum free light chain assay reduces the need for serum and urine immunofixation electrophoresis in the evaluation of monoclonal gammopathy. Ann Clin Biochem 2009;46:407-412.
12. Abadie JM, Bankson DD. Serum free light chain assay in the detection of monoclonal and polyclonal gammopathies in patients with normal serum protein electrophoresis 2006. Ann Clin Lab Sci 2006;36:157-162.
13. 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;124:214-218.
14. Robson EJD, Taylor J. Utility of serum free light chain analysis when screening for lymphoproliferative disorders. Lab Med 2009;40:325-329.
15. Piehler AP, Gulbrandsen N, Kierulf P, Urdal P. Quantitation of serum free light chains in combination with protein electrophoresis and clinical information for diagnosing multiple myeloma in a general hospital population. Clin Chem 2008;54:1823-1830.
16. 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;143:496-502.
17. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. Leukemia 2009;23:215-224.
18. Fantl D. Argentinean guidelines for MM. SAH 2015.
19. Hungria V, et al. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma treatment: Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia e Terapia Celular Project guidelines: Associação Médica Brasileira-2012. Rev Bras Hematol Hemoter 2012;35:201-217.
20. Costa d. Venezuelan Guidelines for MM. SVH 2013.
21. Gómez-Almaguer D, Cano-Castellanos R, Limón-Flores A, López-Hernández M y col. Guías mexicanas de diagnóstico y recomendaciones terapéuticas para mieloma múltiple (2009). Rev Hematol 2010;11:40-62.
22. Mead GP, Carr-Smith HD, Drayson MT, Morgan GJ, et al. Serum free light chains for monitoring multiple myeloma. Br J Haematol 2004;126:348-354.
23. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. Nat Rev Nephrol 2012;8:43-51.