

## La electroforesis de proteínas: más que una prueba de laboratorio

Germán Campuzano Maya<sup>1</sup>

**Resumen:** la electroforesis de proteínas es una técnica de laboratorio que permite la separación de las proteínas de acuerdo a sus características físicas y al método utilizado. En el suero humano se han identificado más de 120 proteínas con un amplio rango de heterogeneidad y han sido clasificadas en regiones tales como la albúmina, las  $\alpha$ -globulinas, las  $\beta$ -globulinas y las  $\gamma$ -globulinas de acuerdo a su carga eléctrica y a su peso molecular. Esta es la técnica más utilizada para estudiar las proteínas en forma integral como una prueba de tamización, por lo tanto se requieren estudios adicionales y más específicos para el diagnóstico de las alteraciones aquí reportadas. El presente artículo es una revisión completa sobre las características más importantes de la electroforesis de proteínas, los valores de referencia y las alteraciones de mayor interés clínico con las figuras correspondientes. Ellos de mayor interés clínico. Por último, se establecen las bases para su adecuada interpretación.

**Palabras clave:** electroforesis, proteínas, análisis cualitativo, análisis cuantitativo.

**Campuzano-Maya G.** La electroforesis de proteínas: más que una prueba de laboratorio. *Medicina & Laboratorio* 2006; 12: 47-70.

Módulo 5 (Inmunología), número 6. Editora Médica Colombiana S.A., 2006<sup>©</sup>.



La electroforesis de proteínas es una prueba de laboratorio de utilidad para el estudio de las enfermedades que alteran las proporciones de las proteínas en un amplio grupo de enfermedades como se analizará en el curso de este módulo. La utilidad clínica de la electroforesis de proteínas va desde su uso como prueba tamiz en la evaluación general de un paciente hasta las indicaciones muy puntuales como en el estudio de pacientes sospechosos de presentar una discrasia de células plasmáticas.

El objetivo de este módulo es actualizar y complementar el material que sobre la electroforesis de proteínas [1, 2] y el estudio de las principales proteínas de utilidad clínica [3] se han entregado en el programa de **MEDICINA & LABORATORIO**, de tal manera que el médico y el laboratorio clínico, al momento de solicitar estas pruebas, el primero, y de realizarlas, el segundo, le saque el mayor provecho a esta herramienta de gran valor clínico pero de muy poca utilización en el medio.

### Definiciones

La electroforesis es una técnica de laboratorio que permite la separación de las proteínas de acuerdo con sus características físicas. Las proteínas, tienen cargas eléctricas diferentes y cuando se ponen en un campo eléctrico, sus moléculas se desplazan de acuerdo con su carga eléctrica y su peso molecular. La dirección de la migración de las moléculas depende del pH

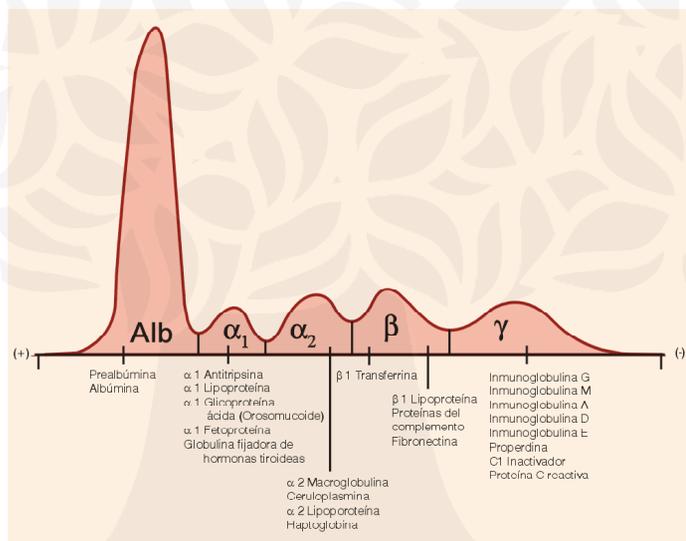
<sup>1</sup> Médico especialista en Hematología y Patología Clínica. Profesor Titular (R), Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia; Médico Director Laboratorio Clínico Hematológico, Medellín, Colombia. E-mail: gcampuzano@hematologico.com

de la solución y del punto isoeléctrico de la proteína; en tanto que el grado de desplazamiento, depende de la carga eléctrica de cada proteína, y, con menor importancia, de otros factores como la diferencia de potencial, el peso molecular, el tamaño de la molécula, la conductividad del medio y el tipo de soporte [4]. Las proteínas totales se pueden medir por métodos químicos y de acuerdo con su movilidad electroforética, se pueden separar en diferentes grupos, bandas o zonas. La electroforesis es la técnica más utilizada para estudiar las proteínas en forma integral como una prueba de tamización. Permite identificar aquellos pacientes que requieren una cuantificación específica mediante tecnología más sensible, como la nefelometría y la turbidimetría, de acuerdo con la alteración o las alteraciones que serán analizadas más adelante.

En la práctica, la sensibilidad para detectar «grupos», «bandas» o «zonas» de proteínas depende del medio en el cual se hace la electroforesis ya sea papel de filtro, acetato de celulosa, poliacrilamida o gel de agarosa; del medio en el cual se «corren» sea ácido o alcalino, de la sensibilidad de los instrumentos, de la habilidad del operador; y, de la capacidad de análisis e interpretación de quien solicita o aplica la prueba en la clínica.

Bien utilizada es una excelente prueba de tamización, que como el hemograma y el citoquímico de orina, le permite al médico tener una visión global de la composición y la homeostasis de las proteínas del paciente y mediante las alteraciones identificadas en ella, orientar con mayor racionalidad y oportunidad un diagnóstico.

Como se ha expresado, en el suero humano se han identificado más de 120 proteínas, pero hasta el momento, sólo se conoce la función del 50% de ellas. Las proteínas séricas representan un grupo heterogéneo de sustancias y el grado de separación depende de la técnica utilizada. Con la técnica de electroforesis más utilizada en la clínica, el acetato de celulosa, es posible identificar cinco grupos a saber: albúmina,  $\alpha$ -1-globulinas,  $\alpha$ -2-globulinas,  $\beta$ -1-globulinas,  $\beta$ -2-globulinas y  $\gamma$ -globulinas, como se muestra en la **figura 1**.



**Figura 1.** Anatomía de la electroforesis de proteínas en acetato de celulosa. En la parte inferior de cada banda se enumeran sus principales componentes.

Desde el punto de vista práctico, la interpretación de la electroforesis se debe hacer cuantitativa y cualitativamente, analizando los valores absolutos de cada fracción y observando el patrón electroforético, para determinar la presencia o ausencia de patrones previamente reconocidos.

## Análisis cuantitativo

Se hace utilizando los valores de cada uno de los grupos de proteínas identificados como bandas en las placas de acetato de celulosa o como fracciones en los reportes leídos con la ayuda de un densitómetro. En el recorrido de este subtítulo veremos los aspectos bioquímicos más importantes de cada grupo y sus implicaciones clínicas. En la **tabla 1** se relacionan los valores de referencia esperados para cada una de las fracciones electroforéticas de una electroforesis de proteínas de suero en acetato de celulosa [5].

Tabla 1. Valores de referencia de la electroforesis de proteínas en suero en acetato de celulosa [5]\*

Fracción	Valor relativo (%)	Valor absoluto (g/dL)
Albúmina	60 a 71	4,30 a 5,10
$\alpha$ -1-globulinas	1,4 a 2,7	0,10 a 0,20
$\alpha$ -2-globulinas	7,0 a 11,0	0,50 0,80
$\beta$ -1-globulinas	6,0 a 9,0	0,40 a 0,60
$\beta$ -2-globulinas	2,0 a 5%	0,10 a 0,40
$\gamma$ -globulinas	8,0 a 16,0	
Proteínas totales (medidas por colorimetría)		5,90 a 8,00
Relación albúmina/globulinas		1,40 a 2,60

\* Cada laboratorio clínico debe estandarizar la prueba y establecer sus respectivos valores de referencia

## Albúmina

La albúmina es la proteína que en mayor cantidad se encuentra en el organismo, en el cual representa del 58 al 74% (4,3 a 5,1 g/dL) de las proteínas totales. Se sintetiza en el hígado en forma proporcional con la ingesta de proteínas. Tiene una vida media de 15 a 19 días. Sus principales funciones son transportar y almacenar una gran variedad de ligandos como la cistina, el glutatión, el calcio, el hierro, el cobre y el zinc, entre otros; regular la presión oncótica del plasma y servir como fuente de aminoácidos endógenos. Inmediatamente anterior a esta banda puede observarse, mejor con electroforesis de alta resolución, la prealbúmina, que, en estado normal, representa menos del 0,25% del total de las proteínas del suero y hasta el 4% de las proteínas del líquido cefalorraquídeo [4].

### Utilidad clínica

El estudio de la albúmina por electroforesis tiene mayor importancia que su determinación por métodos químicos, debido a que permite identificar los casos, afortunadamente raros, de analbuminemia [6, 7] y de bisalbuminemia [8].

La albúmina se encuentra **umentada** en los pacientes con deshidratación aguda y en los que reciben nutrición parenteral [4]. También puede elevarse artificialmente, cuando se deja el torniquete por mucho tiempo al momento de tomar la muestra.

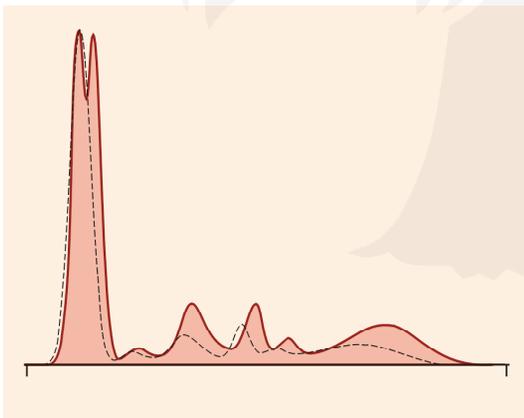
La albúmina se encuentra **disminuida** en una gran variedad de situaciones clínicas como resultado de la disminución de su síntesis o aumento de su catabolismo, ya sea por utilización o por pérdida, o la combinación de ambos mecanismos [4]. La disminución de la síntesis puede ser primaria o genética como la analbuminemia o adquirida como resultado de un proceso inflamatorio. La analbuminemia es una enfermedad hereditaria extremadamente rara [9], caracterizada por la ausencia de albúmina plasmática.

Dentro de los procesos inflamatorios que disminuyen los niveles séricos de albúmina se encuentran los conocidos como reactantes de fase aguda y las enfermedades inflamatorias crónicas, como las enfermedades reumáticas las más importantes [4]. La hipoalbuminemia en los procesos inflamatorios puede producirse como respuesta a uno o varios de los siguientes factores: (1) hemodilución, (2) pérdida de albúmina hacia el espacio extravascular en las áreas de inflamación, (3) aumento por las células locales y (4) por disminución en su síntesis como resultado directo de algunas citoquinas como el factor tumoral  $\alpha$ , las interleuquinas 1 y 6 y por aumento de la presión osmótica de las proteínas [9-11].

Una causa importante de hipoalbuminemia son las enfermedades hepáticas, debido a que la mayoría de la albúmina se produce en el hígado y en consecuencia cualquier daño sobre el parenquima de este disminuye las síntesis de la proteína. En este grupo se incluyen entre otros muchos, las hepatopatías crónicas y agudas, las hepatitis virales e inmunológicas y el alcoholismo [12]. Los niveles de albúmina no se correlacionan con la severidad, el pronóstico ni con la alteración de la función hepática [13, 14], la cual deberá ser evaluada por métodos complementarios convencionales.

Una causa relativamente frecuente de hipoalbuminemia es la pérdida de proteínas a través de los glomérulos renales dañados, siendo el síndrome nefrótico la entidad más representativa de este grupo, además de la proteinuria, se presentan con hematuria [15-17]. Otra causa de hipoalbuminemia, menos frecuente, es la enteropatía perdedora de proteínas [18]. En este análisis no deben olvidarse las enfermedades nutricionales, las cuales pueden asociarse con hipoalbuminemia, aunque no sea necesariamente, la albúmina se correlaciona muy bien con el grado de desnutrición [19]. El edema y la ascitis pueden ser causa también de la hipoalbuminemia como resultado del aumento de la permeabilidad vascular [20].

Además de lo anterior, la hipoalbuminemia, es un factor de riesgo independiente de mortalidad en individuos de edad [21, 22]; la albúmina baja, al momento de admisión en pacientes geriátricos, es un predictor de larga estadía y evolución menos satisfactoria [23, 24]; la albúmina baja preoperatoria es un predictor negativo a 30 días posoperatorio con aumento de la morbilidad y la mortalidad [25] lo mismo que en pacientes con cáncer de colon y recto [26] igual a lo que sucede con el aumento de la proteína C reactiva [27].



**Figura 2.** Patrón electroforético de bisalbuminemia. Además del doble pico que se observa en la fracción de la albúmina en este caso hay alteraciones en las fracciones

Otras de las alteraciones encontradas en electroforesis de proteínas, con relación a la albúmina, aparte de analbuminemia ya relacionada, es la bisalbuminemia [8, 28, 29], en la cual las moléculas de albúmina tienen cambios determinados genéticamente relacionados con sustitución de aminoácidos estructurales [30]. En la **figura 2** se muestra el primer caso de disalbuminemia encontrado en el medio.

Finalmente, la prealbúmina es una proteína que se encuentra predominantemente en el líquido cefalorraquídeo, en donde llega a representar hasta el 4%.

Usualmente no se detecta en las electroforesis de proteínas en suero, a no ser que se utilice una técnica de alta resolución. La prealbúmina en suero fluctúa más rápido en respuesta a alteraciones de la velocidad de síntesis que las otras proteínas como la albúmina, razón por la cual su medición, por métodos como la nefelometría y la turbidimetría, en la práctica se constituye en uno de los marcadores más sensibles del estado nutricional [31]. Cuando se requiere cuantificar, sobretodo en pacientes con enfermedades hepáticas, con quemaduras, con insuficiencia cardíaca congestiva y en la evaluación del estado nutricional, debe utilizarse un método sensible como la nefelometría o la turbidimetría.

### $\alpha$ -1-globulinas

Esta fracción está compuesta en más del 90% por la  $\alpha$ -1-antitripsina y el otro 10% por la  $\alpha$ -1-lipoproteína, la  $\alpha$ -1-glicoproteína ácida, la  $\alpha$ -feto-proteína y algunas proteínas transportadoras como la la transcortina (proteína transportadora de cortisol) y las globulinas fijadoras de hormonas tiroideas.

#### Utilidad clínica

Las  $\alpha$ -1-globulinas se encuentran **umentadas** en los procesos inflamatorios agudos (en donde actúan como reactantes de fase aguda) y en las enfermedades malignas (en donde actúan como marcadores tumorales). También se elevan en las mujeres que consumen anticonceptivos orales, mujeres gestantes y en pacientes con situaciones clínicas o enfermedades que elevan los niveles séricos de la  $\alpha$ -feto-proteína como la gestación, los tumores germinales, el hepatocarcinoma y los tumores del seno endodérmico.

Las  $\alpha$ -1-globulinas se encuentran **disminuidas** clásicamente en la deficiencia de la  $\alpha$ -1-antitripsina, especialmente en los casos homocigóticos en donde puede haber ausencia de la fracción, dando un patrón electroforético característico, como se analizará más adelante. En los pacientes con formas heterocigotes de deficiencia de la  $\alpha$ -1-antitripsina, la disminución puede no ser tan significativa y, por lo tanto, en todos los casos en los cuales se sospecha, se debe medir por métodos más sensibles como la nefelometría y la turbidimetría. Debido a que la  $\alpha$ -1-antitripsina es sintetizada en el hígado, en los pacientes con cirrosis se puede encontrar disminución de esta banda, proporcional al grado del daño hepático. También se pueden encontrar disminuidas en los pacientes que tienen deficiencia de lipoproteínas de alta densidad, como en la enfermedad de Tangier [32].

### $\alpha$ -2-globulinas

En este grupo se encuentran la haptoglobina, la  $\alpha$ -2-macroglobulina, la  $\alpha$ -2-lipoproteína y la ceruloplasmina. Otras proteínas que, en menor cantidad pero de mucha importancia clínica, hacen parte de esta fracción son la eritropoyetina, las glicoproteínas y algunas enzimas como la deshidrogenasa láctica, la fosfatasa alcalina y la colinesterasa.

#### Utilidad clínica

Las  $\alpha$ -2-globulinas se **umentan** cuando se elevan las  $\alpha$ -2-macroglobulinas, especialmente en los pacientes con síndrome nefrótico, en el cual también hay una marcada disminución de la albúmina [33]. También se elevan en los pacientes con diabetes mellitus, hepatopatías crónicas y ataxia telangiectásica. Cuando se encuentra aumento de las  $\alpha$ -2-globulinas y no hay criterios para establecer diagnóstico de síndrome nefrótico (hipoproteinemia, hipoalbuminemia, edema, hiperlipidemia y proteinuria), se debe considerar la posibilidad de que éste

se deba a un aumento de las haptoglobinas, de la ceruloplasmina u otras proteínas, como la  $\alpha$ -1-glicoproteína ácida, el fibrinógeno y la antitripsina, la mayoría de ellas como reactantes de fase aguda que, a su vez, pueden estar asociados con colagenosis, infecciones, enfermedades malignas y necrosis tisular, entre otras circunstancias clínicas. Otra proteína que eleva esta fracción es la ceruloplasmina. Esta proteína se incrementa en las pacientes que reciben terapia estrogénica, después de trauma, en infecciones y en enfermedades malignas; especialmente en las leucemias y en los linfomas. La haptoglobina se aumenta en los pacientes con tratamiento de corticosteroides.

En la práctica, las  $\alpha$ -2-globulinas no se encuentran **disminuidas**, ya sea porque sus componentes no disminuyen en forma significativa o porque, cuando esto sucede, algunos de ellos se incrementan compensando los que se disminuyen. La proteína que con mayor frecuencia modifica negativamente esta fracción es la haptoglobina. Ésta se encuentra disminuida en las enfermedades hepáticas severas, en las pacientes que reciben estrógenos por largos períodos, en las anemias megaloblásticas, en las anemias hemolíticas, independiente de la causa, y en los procesos de resolución de grandes hematomas. También puede haber disminución de las  $\alpha$ -2-globulinas por descenso en los niveles séricos de ceruloplasmina en la enfermedad de Wilson, en la desnutrición, en el síndrome nefrótico [33] y en los pacientes con enfermedades perdedoras de proteínas. Debido a que las variaciones de las haptoglobinas y de la ceruloplasmina pueden no ser significativas, cuando hay sospecha clínica de que esto está sucediendo se deben medir por un método más sensible, como la nefelometría y la turbidimetría

### $\beta$ -globulinas

Esta banda está compuesta por dos subgrupos, las  $\beta$ -1-globulinas y las  $\beta$ -2-globulinas, que para efecto del análisis se tratan bajo un solo grupo: las  $\beta$ -globulinas. En este grupo se encuentran la transferrina, las  $\beta$ -lipoproteínas, la hemopexina, la fibronectina, la  $\beta$ -2-microglobulina y varias fracciones del complemento sérico, especialmente las C3 y C4. Cuando hay hemólisis es posible identificar en esta zona un pequeño pico «monoclonal» que corresponde a la hemoglobina libre. Cuando la separación del suero no se ha hecho adecuadamente o cuando en vez de suero se utiliza plasma, se observa en esta banda una fracción importante «monoclonal» que corresponde al fibrinógeno, como claramente se presenta en la **figura 3**.

#### Utilidad clínica

Las  $\beta$ -globulinas se encuentran **aumentadas** en muchas circunstancias. De éstas, la más frecuente es la falta de preparación del paciente, cuando éste no guarda un ayuno adecuado antes

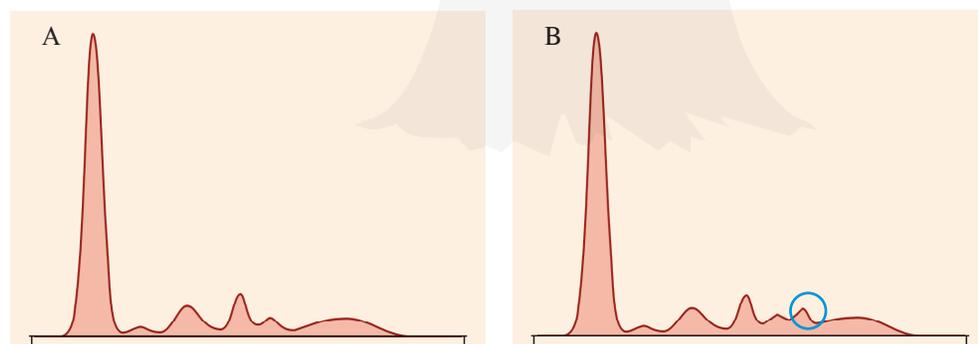
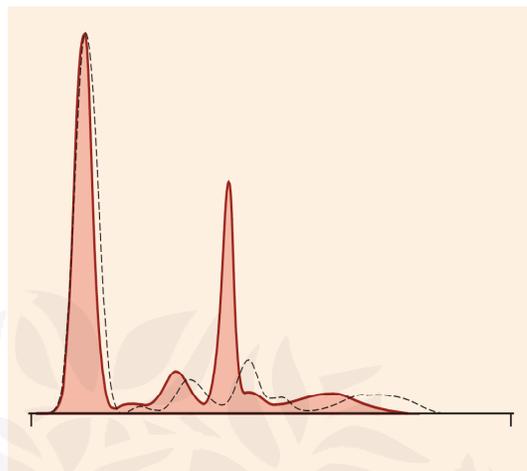


Figura 3. (A) electroforesis de proteínas en suero; (B) la misma muestra en plasma, en círculo se muestra el fibrinógeno..

de tomársele la muestra. En los pacientes con deficiencia de hierro (recuérdese que la prevalencia global de esta deficiencia puede llegar hasta el 30% [34]) se encuentra aumento de las  $\beta$ -globulinas debido al aumento de los niveles de transferrina, situación que es más notoria en gestantes, mujeres menstruantes y adolescentes. En algunos pacientes con deficiencia de hierro severa, se puede presentar un «pico monoclonal», muy similar al que se presenta en el mieloma múltiple [35], como se observa en la **figura 4**. También se aumentan en los pacientes que presentan dislipidemias, especialmente en aquellos con elevaciones importantes del colesterol total. Lo mismo que en pacientes con hipotiroidismo, cirrosis biliar, nefrosis y algunos casos de diabetes mellitus, como resultado del aumento del colesterol y sus fracciones lipoproteicas. Las  $\beta$ -globulinas también se pueden encontrar elevadas en algunas enfermedades crónicas como la hipertensión arterial maligna, el síndrome de Cushing, la poliarteritis nodosa y algunas neoplasias.



**Figura 4.** Electroforesis de proteínas de un paciente con anemia ferropénica. Obsérvese el pico «monoclonal» correspondiente a transferrina.

De otro lado, la **disminución** de las  $\beta$ -globulinas no es frecuente en la clínica y cuando esto se presenta, usualmente se asocia con un problema de nutrición.

### $\gamma$ -globulinas

La fracción de las  $\gamma$ -globulinas está compuesta predominantemente por anticuerpos del tipo de inmunoglobulinas G (IgG). Las inmunoglobulinas A (IgA), inmunoglobulinas D (IgD) e inmunoglobulinas E (IgE) se encuentran en el límite de la banda cercano a la zona de las  $\beta$ -globulinas. Cuando hay alteración de las  $\gamma$ -globulinas, ésta puede ser generalizada o de varias de ellas, dando la forma conocida como policlonal. También se puede afectar sólo una fracción que se eleva, dando la forma «monoclonal» o en «pico de campanario», usualmente asociada con disminución de las inmunoglobulinas no comprometidas. En este grupo también se encuentran la properdina, la proteína C reactiva y el factor C1q inactivador del complemento.

Las alteraciones relacionadas con el aumento de las  $\gamma$ -globulinas se denominan gammopatías y pueden ser de dos tipos: policlonal y monoclonal.

#### Utilidad clínica

Las alteraciones relacionadas con el **aumento** de las  $\gamma$ -globulinas se denominan gammopatías y pueden ser de dos tipos: policlonal y monoclonal.

#### *Gammapatía policlonal*

Las gammaglobulinas están compuestas por diferentes clases y subclases de inmunoglobulinas, en particular de las IgA, las IgM, las IgG, las IgD y las IgE. Las inmunoglobulinas responden a procesos inflamatorios, incluidos los infecciosos, en proporciones y cantidad

variables, de un individuo a otro y de una situación clínica a otra. En términos generales, las variaciones de las inmunoglobulinas, y en consecuencia del patrón de las  $\gamma$ -globulinas, pueden orientar el diagnóstico del médico, por ejemplo: las IgG tienden a predominar en los procesos de respuesta autoinmune; las IgM en infecciones virales y en algunas parasitosis como la malaria.

El patrón de la zona de las  $\gamma$ -globulinas puede dar una idea en relación a la(s) inmunoglobulina elavada(s): las enfermedades bacterianas crónicas, como la tuberculosis, usualmente presentan un aumento de todas las inmunoglobulinas séricas; en la cirrosis biliar primaria es característico el aumento marcado de las IgM, así como lo es las IgG en la hepatitis crónica activa y las IgA en la cirrosis portal; y, finalmente, las IgE se encuentran elevadas en pacientes con asma u otras enfermedades alérgicas especialmente en niños [4]. Las Infecciones intrauterinas generan un gran aumento de IgM en el feto y esta alteración puede ser determinada en sangre de cordón en el momento de nacimiento [4].

En este caso se observa una banda ancha y difusa que compromete toda la región. En los casos en que ésta es muy importante puede llegar a la unión de las  $\gamma$ -globulinas y de las  $\beta$ -globulinas y en los casos más intensos puede dar el clásico cuadro de unir dos fracciones: puente  $\beta$ - $\gamma$  (beta-gamma). La inmunoglobulina que más se eleva es la IgM. En los pacientes con cirrosis alcohólica, el aumento concomitante de la IgM y de la IgA es responsable del característico puente  $\beta$ - $\gamma$ . Las gammapatías policlonales que se encuentran asociadas con lupus eritematoso diseminado y artritis reumatoide se hacen especialmente a expensas de las IgA.

Las gammapatías policlonales tienen múltiples orígenes, siendo las más frecuentes las enfermedades del colágeno (lupus eritematoso diseminado, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren), las enfermedades malignas (leucemias, linfomas no Hodgkin y enfermedad de Hodgkin), la sarcoidosis y las infecciones crónicas (tuberculosis, micosis, parasitosis). También se ha reportado una forma familiar de hipergammaglobulinemia policlonal. Con el tiempo, algunas de las gammapatías policlonales pueden tornarse en formas monoclonales, especialmente en neoplasias como la enfermedad de Hodgkin y el hepatocarcinoma.

#### *Gammapatía monoclonal*

La gammapatía monoclonal, contrario a lo que sucede en la gammapatía policlonal, es el resultado de la hiperproducción de una inmunoglobulina única, dependiente de una sola clona de células productora, que con el tiempo da como resultado el aumento desproporcionado de una determinada inmunoglobulina, o fracción de ésta, que a la electroforesis de proteínas da una banda estrecha o un pico alto con base estrecha, ubicado en la región correspondiente eletroforeticamente a la sustancia producida por las células productoras de las mismas, banda o pico denominado gammapatía monoclonal [4]. Desde el punto de vista clínico, el 60% de las gammapatías monoclonales corresponden al diagnóstico de mieloma múltiple o plasmocitoma solitario, pero no debe olvidarse que del 40% restante, 15% esta relacionado con la sobre producción de inmunoglobulinas en los linfocitos B, principalmente en los linfomas, la leucemia linfocítica crónica, la macroglobulinemia de Waldenströms y la enfermedad de cadenas pesadas; y, lo más importante, que más del 25% de los pacientes con picos monoclonales pueden estar relacionados con enfermedades no malignas, algunas de ellas nunca descubiertas [36], situación que se conoce como gammapatía monoclonal benigna o de significado desconocido, que debido a su importancia clínica será analizada, con mayor detalle, a continuación.

### Gammapatía monoclonal de origen desconocido

Ante una gammapatía monoclonal, se debe considerar en todos los casos el diagnóstico de discrasia de células plasmáticas [37], pero no debe olvidarse, como ya se ha expresado, que también se puede presentar con otras enfermedades o como un hallazgo único en algunos pacientes [38-40]. De acuerdo con estudios recientes, la gammapatía monoclonal de origen desconocido tiene una prevalencia de 3,2% en población mayor de 50 años [41] y si se detecta oportunamente puede ser objeto de manejo adecuado. Aparte de las enfermedades relacionadas con las discrasias de células plasmáticas, son muchas las enfermedades informadas en la literatura médica mundial relacionadas con la presencia de gammapatía monoclonal, entre ellas infecciones [42-63], enfermedades del tejido conectivo [64-76], enfermedades hepáticas [44-49, 77-80], enfermedades malignas [81-88], enfermedades hematopoyéticas y linfoproliferativas [89-116], enfermedades renales [117-119], medicamentos [120] y un amplio grupo de enfermedades no agrupables [121-137], como se relacionan en la **tabla 2**.

Las  $\gamma$ -globulinas se encuentran **disminuidas** en la *hipogammaglobulinemia* y en la *agammaglobulinemia* primaria o secundaria. La hipogammaglobulinemia secundaria está asociada con el síndrome nefrótico, algunas enfermedades avanzadas, el síndrome de inmunodeficiencia humana (sida) y en pacientes que reciben esteroides por períodos prolongados. También se encuentra disminuida en los pacientes con leucemia linfocítica crónica y algunas formas de mieloma múltiple, especialmente aquellos con grandes pérdidas de proteínas en la orina.

En la **tabla 3**, a modo de resumen, se presenta una relación de las situaciones clínicas en donde las fracciones electroforéticas se encuentran alteradas.

---

### Análisis cualitativo

El análisis cualitativo es el complemento del estudio cuantitativo, previamente analizado, y en todos los casos debe hacer parte integral de la electroforesis de proteínas, incluyendo en el informe su respectiva gráfica. Se compara el patrón de la electroforesis del paciente, después de ser «leído» con un densitómetro, con el esperado, de acuerdo al conocimiento previo de patrones de la «electroforesis normal» y de algunas formas o patrones anormales [138]. A continuación se describen los patrones electroforéticos más característicos. Vale la pena insistir en que la interpretación de esta prueba se debe hacer en el contexto clínico y dentro de la más estricta lógica médica, como la mayoría de las pruebas de laboratorio.

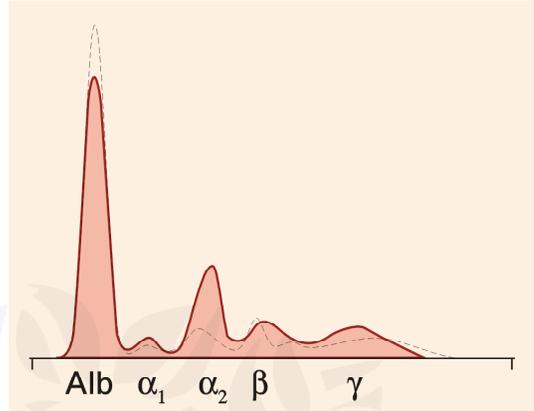
#### Patrón de inflamación aguda

El patrón electroforético de la inflamación aguda se caracteriza por disminución de la albúmina y elevación de las  $\alpha$ -1-globulinas y las  $\alpha$ -2-globulinas, entre las cuales se encuentran la mayoría de los reactantes de fase aguda. En estos casos también se eleva el fibrinógeno, situado en las  $\beta$ -globulinas, pero no aparece cuando la electroforesis se hace en suero, debido a que éste se retira con el coágulo sanguíneo. Este patrón se presenta en los procesos inflamatorios agudos, especialmente en las infecciones a partir de las primeras horas, en algunos casos de infarto del miocardio, en enfermedades con necrosis tisular, quemados, cirugía extensa y situaciones de alto estrés, y en algunos casos de artritis reumatoide. En el patrón de inflamación aguda, usualmente no hay tiempo para que se presente un aumento importante de las  $\gamma$ -globulinas, y en los casos en que se presenta es mínimo. En la **figura 5** se esquematiza el proteinograma típico de la inflamación aguda.

**Tabla 2.** Algunas causas, ordenadas alfabéticamente, de gammapatía monoclonal

<b>Infecciones</b>
Virales, en especial hepatitis viral [42, 43] en particular por virus C [44-49], virus de inmunodeficiencia humana [50-52], mononucleosis infecciosa [53], varicela [54]
Bacterianas, bacteriemia [55], brucelosis [56], endocarditis bacteriana por <i>Lactobacillus plantarum</i> [57] y <i>Bartonella quintana</i> [58], infección por <i>Helicobacter pylori</i> [59-62], tuberculosis [56].
Parásitos. leishmaniasis [63]
<b>Enfermedades del tejido conectivo</b>
Arteritis temporal [64]
Artritis reumatoide [65-67]
Escleroderma [68]
Lupus eritematoso discoide [69, 70]
Lupus eritematoso sistémico [71-75]
Sarcoidosis [76]
<b>Enfermedades hepáticas</b>
Cirrosis [77, 78]
Alcoholismo
Hepatitis autoinmune
Cirrosis biliar primaria [78]
Hepatitis inducida por virus [44-49]
Esclerosis múltiple [79, 80]
Colangitis esclerosante primaria
<b>Enfermedades malignas</b>
Tumores solidos [81]
Tumores de ovario [82]
Cáncer de pulmón [83, 84]
Tumores renales
Cáncer de hígado [85]
Tumores gástricos [86]
Cáncer de próstata [87]
Enfermedad renal [88]
<b>Enfermedades hematológicas y linfoproliferativas</b>
Anemia perniciosa [89, 90] e infección por <i>Helicobacter pylori</i> [91]
Ataxia telangiectásica [92]
Enfermedad de von Willebrand adquirida [93-98]
Enfermedad de Hodgkin [99]
Leucemia linfocítica crónica [100, 101]
Leucemia mieloide crónica [102]
Leucemia mielomonocítica [103]
Linfoma de Burkitt [104, 105]
Linfomas no Hodgkin [106-108]
Macrocitosis (sin etiología asociada) [109]
Policitemia rubra vera [110]
Síndrome de anticoagulante lúpico [111-115]
Talasemia [116]
Trombocitosis esencial [110]
<b>Enfermedades renales</b>
Glomerulonefritis proliferativa [117]
Insuficiencia renal [118]
Síndrome nefrótico [118, 119]
<b>Medicamentos</b>
Carbamazepia [120]
<b>Varias no clasificadas en los grupos anteriores</b>
Angioedema adquirido tipo 2 [121]
Hiperostosis esquelética idiopática [122]
Hiperparatiroidismo primario [123]
Implantes de mama [124]
Meningeoma coroideo [125]
Polineuropatía [126]
Síndrome de Schnitzler (urticaria crónica, fiebre y gammapatía monoclonal) [127-129]
Sobrevivientes de bomba atómica [130, 131]
Tiroiditis de Hashimoto [132]
Trasplantes (por el tratamiento inmunosupresor), cardíaco [133], renal [134, 135]
Xantomatosis normolipémica [136] Hipertensión pulmonar [137]

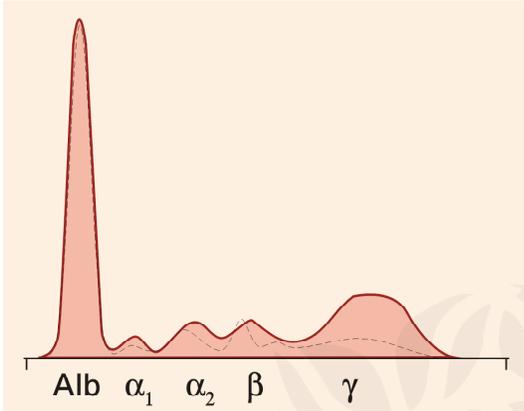
Una variante de este patrón es el que se presenta en los casos de inflamación subaguda, en los cuales los reactantes de fase aguda, especialmente la proteína C reactiva, la  $\alpha$ -1-antitripsina, la  $\alpha$ -1-glicoproteína ácida (orosomucoide) y el complemento, se «normalizan» o tienden a «normalizarse», en tanto que la reacción inmunológica es mayor, con aumento de las inmunoglobulinas, característicamente de tipo policlonal. En estos casos, las  $\alpha$ -2-globulinas, particularmente las haptoglobinas, pueden permanecer elevadas o con tendencia al aumento. En estas circunstancias, el patrón electroforético



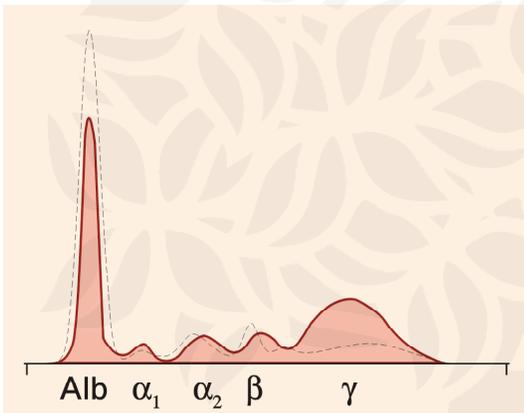
**Figura 5.** Patrón electroforético de inflamación aguda. Se observa hipoalbuminemia con un marcado incremento de las  $\alpha$ -2-globulinas.

**Tabla 3.** Principales variaciones, ordenadas alfabéticamente, de la electroforesis de proteínas en suero de acuerdo con las enfermedades asociadas

Fracción electroforética	Aumenta	Disminuye
Albúmina	Deshidratación	Enfermedades caquectizantes crónicas Infecciones crónicas Hemorragias, quemaduras y enteropatías perdedoras de proteínas Daño hepático (con disminución de producción de la albúmina) Desnutrición Síndrome nefrótico Embarazo Dermatitis severa
$\alpha$ -1-globulinas	Embarazo Infecciones agudas y crónicas Insuficiencia adrenal	Deficiencia de $\alpha$ -1-antripsina Nefrosis Desnutrición
$\alpha$ -2-globulinas	Terapia con adrenocorticosteroides Diabetes mellitus avanzad Síndrome nefrótico	Anemia megaloblástica Enteropatía perdedora de proteínas Enfermedad hepática severa Enfermedad de Wilson Desnutrición (por proteínas)
$\beta$ -2 globulinas	Cirrosis biliar Carcinomas (algunas veces) Enfermedad de Cushing Diabetes mellitus, algunos casos Hipotiroidismo Anemia ferropénica Hipertensión arterial maligna Nefrosis Poliarteritis nodosa Ictericia obstructiva Embarazo, tercer trimestre	
$\gamma$ -globulinas	Amiloidosis Enfermedad de Hodgkin Enfermedades del colágeno Infecciones crónicas, especialmente las enfermedades granulomatosas Leucemia linfocítica crónica Linfomas no Hodgkin Macroglobulinemia de Waldstrom Mieloma múltiple Cirrosis hepática Enfermedades reumáticas y collagenosis Crioglobulinemia	Agammaglobulinemia Hipogammaglobulinemia Síndrome nefrótico



**Figura 6.** Patrón electroforético de inflamación crónica. Muy similar al patrón de la inflamación aguda, hay un aumento más discreto de las  $\alpha$ -2-globulinas que pueden ser normales y predomina la gammapatía polyclonal.



**Figura 7.** Patrón electroforético de enfermedad hepática crónica (cirrosis). Obsérvese la marcada disminución de la albúmina y de las  $\alpha$ -2-globulinas, con el característico «puente  $\beta$ - $\gamma$ » por aumento de las IgG, IgM e IgA.

En estos casos se encuentra que la albúmina puede estar normal o muy disminuida de acuerdo con la cronicidad y el daño hepático y que las  $\alpha$ -2-globulinas usualmente están disminuidas. En la cirrosis y en la hepatitis crónica activa, generalmente hay un aumento polyclonal de las  $\gamma$ -globulinas IgA, IgG e IgM, que puede llegar a dar un patrón característico en donde las  $\beta$ -globulinas son cubiertas por las  $\gamma$ -globulinas; el pico conocido como «puente  $\beta$ - $\gamma$ ». A pesar de que ninguna de estas alteraciones es patognomónica, la normalidad de la electroforesis excluye, al menos en la mayoría de los casos, enfermedad hepática grave. En la **figura 7** se muestra el proteinograma típico de una hepatopatía crónica severa.

se caracteriza por disminución de la albúmina con aumento de las  $\alpha$ -2-globulinas y de las  $\gamma$ -globulinas característicamente polyclonal. Las enfermedades con este patrón son las mismas del patrón de inflamación aguda, pero con mayor tiempo de evolución más largo o tendencia a la cronicidad.

### Patrón de inflamación crónica

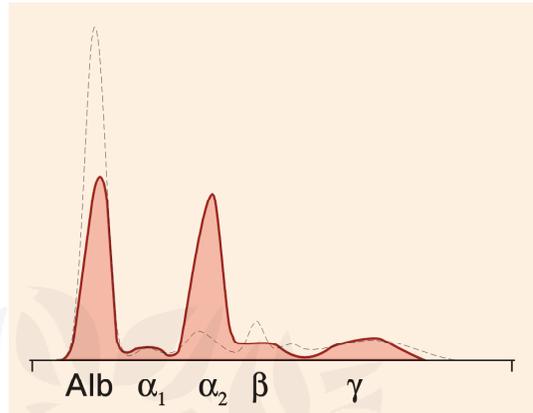
En este proteinograma hay disminución variable de la albúmina con aumento moderado en las  $\alpha$ -1-globulinas, las  $\alpha$ -2-globulinas, las  $\beta$ -globulinas, especialmente el complemento, y las  $\gamma$ -globulinas, por aumento polyclonal de las IgG e IgM. En este patrón electroforético, las  $\alpha$ -2-globulinas pueden ser normales o estar ligeramente aumentadas. Esta morfología se asocia con infecciones crónicas independientemente de su causa, enfermedades granulomatosas, cirrosis, colagenosis, enfermedades alérgicas y algunas neoplasias, especialmente las de origen hematológico, como la enfermedad de Hodgkin. En la **figura 6** se esquematiza el proteinograma típico de la inflamación crónica.

### Patrón de enfermedad hepática crónica

Aparte del patrón electroforético ya descrito, dentro de las enfermedades del hígado que expresan cambios en la electroforesis de proteínas se incluyen la cirrosis en sus diferentes etapas y la hepatitis crónica activa, de origen

### Patrón de síndrome nefrótico

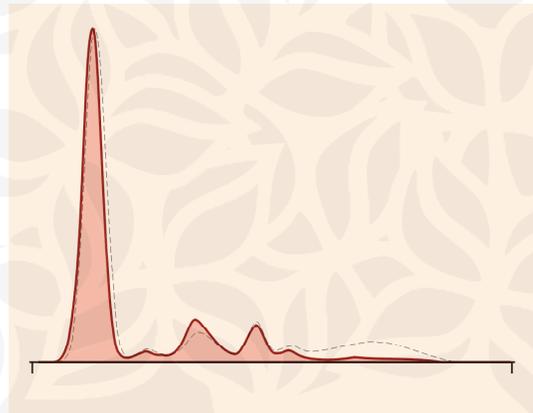
Se caracteriza por una marcada disminución de la albúmina, por pérdida de la proteína a través de la orina, y un considerable aumento de las  $\alpha$ -2-globulinas, por aumento de las  $\alpha$ -2-macroglobulinas y las lipoproteínas, con o sin aumento concomitante de las  $\beta$ -globulinas. Se diferencia del patrón de inflamación aguda en que en el síndrome nefrótico la alteración de las  $\beta$ -globulinas es menos intensa y la hipoalbuminemia es más importante, con valores en ocasiones extremadamente bajos. En la **figura 8** se esquematiza el proteinograma típico del síndrome nefrótico.



**Figura 8.** Patrón electroforético de un síndrome nefrótico. Hay disminución de la albúmina, de las  $\alpha$ -1-globulinas,  $\beta$ -globulinas y  $\gamma$ -globulinas, con aumento de las  $\alpha$ -2-globulinas.

### Patrón de hipogammaglobulinemia

Desde el punto de vista de la electroforesis de proteínas, la hipogammaglobulinemia se define electroforéticamente como una disminución de las  $\gamma$ -globulinas, usualmente sin otros cambios importantes en las otras bandas. La forma más severa de la hipogammaglobulinemia es la agammaglobulinemia con desaparición de las  $\gamma$ -globulinas. La hipogammaglobulinemia es sugestiva de una variante de mieloma múltiple, conocida como de cadenas livianas, 20% de las formas de mieloma múltiple, en la cual se excreta proteína de Bence-Jones por la orina sin que se observe el pico monoclonal característico en la electroforesis de proteínas



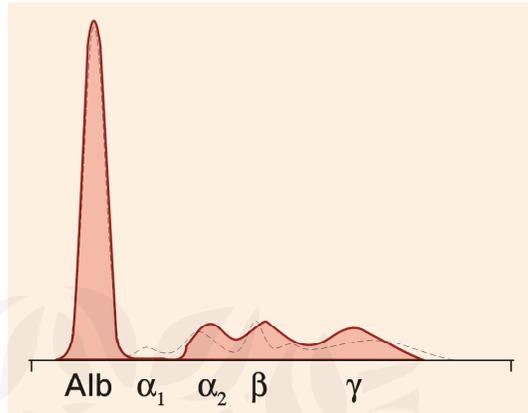
**Figura 9.** Patrón electroforético de una hipogammaglobulinemia. Se observa ausencia de la fracción correspondiente a las  $\gamma$ -globulinas.

en suero y en este caso el diagnóstico se hace por electroforesis de proteínas en orina y estudios complementarios. Las hipogammaglobulinemias pueden presentarse como una forma primaria por síndrome de Wiskott-Aldrich, enfermedad de Bruton y ataxia telangiectásica o secundaria por gammopatías monoclonales (mieloma múltiple), terapia inmunosupresora, proteinuria de Bence-Jones y síndrome de inmunodeficiencia adquirida. En la **figura 9** se muestra el proteinograma típico de una hipogammaglobulinemia.

### Patrón de deficiencia de $\alpha$ -1 antitripsina

La deficiencia de  $\alpha$ -1 antitripsina es una condición hereditaria que predispone al enfisema, la cirrosis y la insuficiencia pancreática. Los casos homocigóticos se pueden diagnosticar con facilidad cuando prácticamente desaparece la fracción de las  $\alpha$ -1-globulinas, ya que

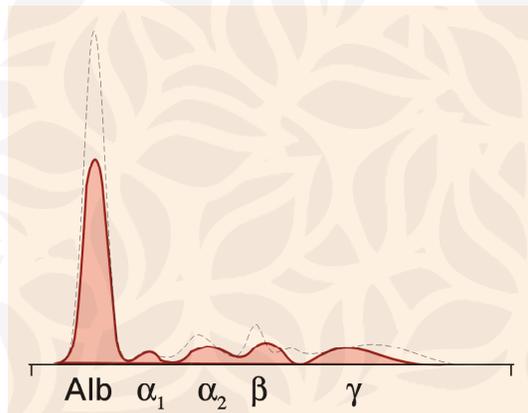
la  $\alpha$ -1-antitripsina representa el mayor componente de la fracción; en los casos heterocigotes, la disminución puede no ser tan aparente o estar enmascarada por otras proteínas que hacen parte de la fracción, sobre todo cuando está asociado un componente inflamatorio que explica el aumento de reactantes de fase aguda. En todos los casos en los cuales se encuentre este patrón o se sospeche clínica o epidemiológicamente la deficiencia, se debe medir el nivel sérico de la  $\alpha$ -1-antitripsina por nefelometría u otro método inmunológico. En la **figura 10** se esquematiza el proteinograma típico de una forma homocigote de deficiencia de  $\alpha$ -1 antitripsina.



**Figura 10.** Patrón electroforético de una forma homocigótica de deficiencia de  $\alpha$ -1 antitripsina. Obsérvese la disminución tan importante de la fracción  $\alpha$ -1-globulina y la normalidad de las fracciones restantes.

### Patrón de enteropatía perdedora de proteínas

El intestino juega un papel importante en el metabolismo y degradación fisiológica de las proteínas plasmáticas. No se conoce con exactitud la magnitud de las pérdidas proteicas gastrointestinales normales, pero estudios realizados con albúmina marcada han demostrado que entre 10 y 20% del recambio normal de la albúmina está representado por la pérdida intestinal de proteínas. Es bien conocido que en determinadas enfermedades se produce una mayor pérdida de proteínas por el intestino, que característicamente compromete todas las fracciones electroforéticas. En la **figura 11** se muestra un proteinograma típico de una enteropatía perdedora de proteínas.



**Figura 11.** Patrón electroforético de una enteropatía perdedora de proteínas. Obsérvese cómo hay disminución de todas las fracciones electroforéticas.

### Patrón de gammapatía policlonal

Esta forma es la expresión de la hiperproducción de todas las inmunoglobulinas. Representa la forma más frecuente de gammapatía. Es el resultado de un estímulo inmunológico relacionado con procesos inmunes crónicos como las enfermedades del tejido conectivo como lupus eritematoso diseminado y artritis reumatoide, enfermedades hepáticas como cirrosis, hepatitis crónica activa, enfermedades infecciosas, especialmente las formas más crónicas como osteomielitis, leishmaniosis visceral, lepra y tuberculosis, sarcoidosis y enfermedades malignas especialmente, leucemias y linfomas. En la **figura 12** se esquematiza el proteinograma típico de una gammapatía policlonal.

## Patrón de gammapatía monoclonal

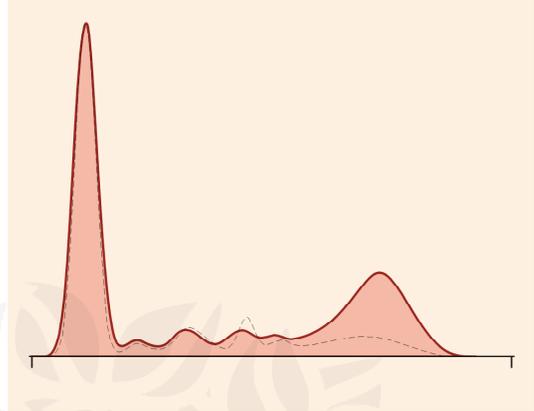
Esta forma es la expresión de la hiperproducción de una inmunoglobulina en forma monoclonal. También se le conoce como pico monoclonal M o paraproteína. Puede ser benigna o maligna. En el primer caso, usualmente el incremento cuantitativo no es muy importante, permanece constante y no hay disminución de las otras inmunoglobulinas; en el segundo caso, su causa es maligna, usualmente asociada con discrasias de células plasmáticas que incluye el mieloma múltiple, la macroglobulinemia de Waldenström y la amiloidosis primaria y ocasionalmente con enfermedades malignas linforreticulares como la leucemia linfocítica crónica y los linfomas no Hodgkin. En niños el hallazgo de una gammapatía monoclonal es la excepción.

El pico monoclonal usualmente se encuentra localizado en la banda de las  $\gamma$ -globulinas, pero puede estar localizado en la zona de las  $\beta$ -globulinas y rara vez en la de las  $\alpha$ -2-globulinas. La mayoría de las personas a quienes se les detecta la presencia de un pico monoclonal tienen un mieloma múltiple. Sin embargo, otra pequeña proporción de pacientes tiene una macroglobulinemia de Waldenström, una gammapatía monoclonal secundaria o una gammapatía monoclonal benigna. En los casos de gammapatía monoclonal, usualmente no hay modificaciones de los otros componentes electroforéticos. En la **figura 13** se esquematiza el proteinograma típico de una gammapatía monoclonal.

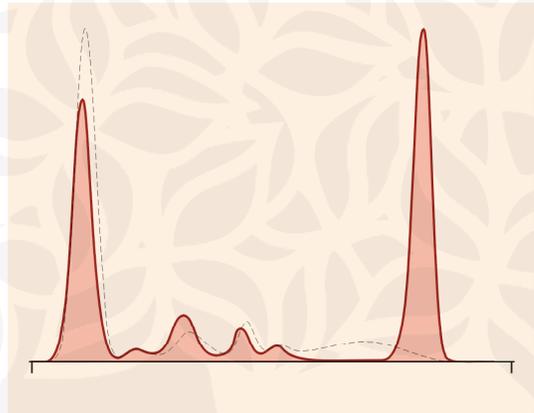
A modo de resumen del acápite análisis cualitativo, en la tabla 4 se resumen las características de los principales patrones electroforéticos.

## Indicaciones para la electroforesis de proteínas

La electroforesis de proteínas es una prueba subutilizada en la práctica médica. La mayoría de las veces se solicita cuando se sospecha la presencia de una enfermedad relacionada con células plasmáticas como el mieloma múltiple, la macroglobulinemia de Waldenström y la



**Figura 12.** Patrón electroforético de una gammapatía policlonal. Aparte del aumento de todas las  $\gamma$ -globulinas (policlonal) se observa alteración de los otros componentes como la albúmina y las  $\alpha$ -1-globulinas, las  $\alpha$ -2-globulinas y las  $\beta$ -globulinas.



**Figura 13.** Patrón electroforético de una gammapatía monoclonal. Obsérvese el pico monoclonal característicamente alto de base estrecha sobre la zona de las  $\gamma$ -globulinas, dando la típica imagen en «forma de campanario».

**Tabla 4.** Patrones electroforéticos típicos

Patrón	Variaciones de las bandas	Enfermedades relacionadas y observaciones
Inflamación aguda	Albúmina normal o disminuida Aumento de las $\alpha$ -1-globulinas y/o las $\alpha$ -2-globulinas	Enfermedades inflamatorias o infecciosas de tipo agudo (actúa como reactantes de fase aguda)
Inflamación crónica	Albúmina normal o disminuida Aumento de las $\alpha$ -1-globulina y/o las $\alpha$ -2-globulinas Aumento de las $\gamma$ -globulinas	Enfermedades autoinmunes, hepatopatías crónicas (incluidas la hepatitis autoinmune crónica y la cirrosis biliar primaria), infecciones crónicas y cáncer
Hipoalbuminemia	Albúmina disminuida Resto de fracciones, usualmente normales	Desnutrición, enfermedad perdedora de proteínas en etapas iniciales, cáncer metastático
Hipogammaglobulinemia	Albúmina normal o disminuida Disminución de las $\gamma$ -globulinas	Enfermedades linfoproliferativas, enfermedad intestinal inflamatoria, inmunodeficiencias congénitas
Gammapatía policlonal	Aumento de las $\gamma$ -globulinas (base ancha)	Enfermedades autoinmunes, enfermedades crónicas, hepatopatías crónicas (incluidas la hepatitis autoinmune crónica y la cirrosis), enfermedades parasitarias como leishmaniasis
Gammapatía monoclonal	Albúmina normal o disminuida Aumento de las $\gamma$ -globulinas (base estrecha)	Mieloma, macroglobulinemia de Waldenström, gammapatía monoclonal de origen indeterminado, leucemia linfocítica crónica, linfomas no Hodgkin, amiloidosis, enfermedad de Gaucher (25% de los pacientes), SIDA (15% de los pacientes) y las incluidas en la tabla 2.
Cirrosis	Albúmina usualmente disminuida Aumento de las $\gamma$ -globulinas Formación de puentes $\beta$ - $\gamma$	Cirrosis, hepatitis autoinmune
Enfermedad perdedora de proteínas	Albúmina disminuida Aumento de las $\alpha$ -2-globulinas Disminución de las $\gamma$ -globulinas	Síndrome nefrótico, enfermedades exudativas de la piel, gastroenteropatías
Deficiencia de $\alpha$ -1-antitripsina	Ausencia o disminución significativa de las $\alpha$ -1-globulinas	Deficiencia de $\alpha$ -1-antitripsina
Hiperbetaglobulinemia	Albúmina normal o disminuida Aumento de las $\beta$ -globulinas	Hiperlipidemia, diabetes mellitus, deficiencia severa de hierro
Inmunodeficiencia	Ausencia o disminución significativa de las $\gamma$ -globulinas	Inmunodeficiencia congénita o adquirida

amiloidosis. Sin embargo, como se ha observado en el transcurso de este módulo, son muchas las enfermedades que presentan alteraciones en la composición y en el patrón electroforético de las proteínas y en donde la prueba podría tener indicación como parte integral del estudio de los pacientes con estas enfermedades o como prueba tamiz en pacientes bien seleccionados. Finalmente, en la **tabla 5** se relacionan las principales indicaciones de la electroforesis de proteínas.

## Conclusiones

Más que una prueba de laboratorio, la electroforesis de proteínas es una excelente herramienta de tamización para enfermedad oculta. La electroforesis de proteínas no es la panacea debido a que ninguno de sus resultados es patognomónico, debe ser solicitada e interpretada dentro del contexto clínico y la lógica médica. Es una excelente herramienta que le permite al clínico tener una visión general de la homeostasis de las proteínas, que bien usada puede ser de utilidad en el manejo integral del paciente, así como lo son el hemograma y el citoquímico de orina. Las variaciones que se encuentren en ella pueden y deben ser confirmadas por métodos que como el radioinmunoanálisis (RIA), el inmunoanálisis enzimático (Elisa), la nefelometría y la turbidimetría que tienen mayor sensibilidad y especificidad. Es importante que el médico se familiarice con esta prueba y que el laboratorio clínico la ofrezca con mayor regularidad

**Tabla 5.** Indicaciones para ordenar una electroforesis de proteínas en suero

Sospecha de enfermedades relacionadas con el mieloma múltiple, la macroglobulinemia de Waldenström y la amiloidosis primaria
Neuropatía periférica inexplicable (no atribuible a diabetes mellitus, exposición a tóxicos y quimioterapia)
Anemia o dolor óseo asociado con insuficiencia renal
Dolor de espalda, cuando no se tiene una explicación confirmada
Hipercalcemia sospechosa de malignidad (por ejemplo asociada con pérdida de peso, fatiga, dolor óseo y sangrado anormal)
Presencia de fenómeno de «rouleux» o pilas de mondas en extendidos de sangre periférica
Insuficiencia renal con aumento de proteínas totales
Fracturas patológicas o lesiones líticas observadas en estudios radiológicos
Pacientes con proteinuria
Proteinuria de Bence-Jones
Como parte de los estudios de pacientes con neoplasias hematológicas (leucemias, linfomas, enfermedad de Hodgkin), con enfermedades renales, con enfermedades inmunológicas (artritis reumatoide, lupus eritematoso diseminado, síndrome de Sjögren)
Pacientes con enfermedades o sospecha de enfermedades relacionadas con la gammapatía monoclonal como las que se relacionan en la <b>tabla 2</b> .
Como prueba tamiz en personas mayores de 40 a 50 años, especialmente en aquellos que presentan sintomatología inespecífica

y oportunidad. Cuando está bien indicada y es interpretada correctamente, tiene una buena relación costo-beneficio y es de gran ayuda para el médico.

**Summary:** protein electrophoresis is a laboratory test that allows the separation of the proteins according to its physical characteristics and the used method. Human serum has more than 120 proteins with a wide range of heterogeneity and have been classified in zones as albumin,  $\alpha$ -globulins,  $\beta$ -globulins and  $\gamma$ -globulins according to its electric load and molecular weight. This is the technique more used to study the proteins in integral form as a screening test, therefore additional and more specific studies for the diagnosis of the alterations reported here are required. The current article is a comprehensive review on the most important characteristics of protein electrophoresis, its reference values and the most interesting clinical alterations with the corresponding figures.

**Keywords:** electrophoresis, human proteins, zones, screening.

**Campuzano-Maya G.** La electroforesis de proteínas: más que una prueba de laboratorio. *Medicina & Laboratorio* 2006; 12: 47-70.

Módulo 5 (Inmunología), número 6. Editora Médica Colombiana S.A., 2006<sup>©</sup>.

## Bibliografía

1. **Campuzano-Maya G.** La electroforesis de proteínas y su aplicación en la clínica. *Laboratorio al Día* 1990; 2: 5.
2. **Campuzano Maya G.** Utilidad clínica de la electroforesis de proteínas. *Medicina & Laboratorio* 1997; 7: 577-593.
3. **Salgado-Vélez H.** Proteínas de utilidad clínica. *Lab Día (Medellín, Colombia)* 1995; 5: 93-102.
4. **Johnson AM, Rohlfes EM, Silverman LW.** Proteins. *In: Tietz textbook of clinical chemistry*, C. A. Burtis and E. R. Ashwood. 3th ed, 1999; Saunders, Philadelphia. 477-540
5. **Laboratorio Clínico Hematológico S.A.** Manual de Procedimientos. Sistema de Integrado de Gestión. 2006. Medellín, Colombia. 2006;
6. **Dammacco F, Miglietta A, D'Addabbo A, Fratello A, Moschetta R, Bonomo L.** Analbuminemia: report of a case and review of the literature. *Vox Sang* 1980; 39: 153-161.

7. **Lyon AW, Meinert P, Bruce GA, Laxdal VA, Salkie ML.** Influence of methodology on the detection and diagnosis of congenital analbuminemia. *Clin Chem* 1998; 44: 2365-2367.
8. **Jaeggi-Groisman SE, Byland C, Gerber H.** Improved sensitivity of capillary electrophoresis for detection of bisalbuminemia. *Clin Chem* 2000; 46: 882-883.
9. **Peters J, Biomante GT, Dumas BT.** Protein (total protein) in serum, urine, and cerebrospinal fluid: albumin in serum. *In: Selected methods of clinical chemistry*. Vol 9, W. R. Faulkner and S. Meites. American Association of Clinical Chemistry Press, 1982.
10. **Hoye RC, Bennett SH, Geelhoed GW, Gorschboth C.** Fluid volume and albumin kinetics occurring with major surgery. *JAMA* 1972; 222: 1255-1261.
11. **Ryffel B, Car BD, Woerly G, Weber M, DiPadova F, Kammuller M, et al.** Long-term interleukin-6 administration stimulates sustained thrombopoiesis and acute-phase protein synthesis in a small primate—the marmoset. *Blood* 1994; 83: 2093-2102.
12. **Lieber CS.** Hepatic and metabolic effects of alcohol. *Gastroenterology* 1966; 50: 119-133.
13. **Meindok H.** Diagnostic significance of hypoalbuminemia. *J Am Geriatr Soc* 1967; 15: 1067-1071.
14. **Sunderman FW, Jr.** Studies on the Serum Proteins. Vi. Recent Advances in Clinical Interpretation of Electrophoretic Fractionations. *Am J Clin Pathol* 1964; 42: 1-21.
15. **Hall CL, Hardwicke J.** Low molecular weight proteinuria. *Annu Rev Med* 1979; 30: 199-211.
16. **Hofmann W, Rossmuller B, Guder WG, Edel HH.** A new strategy for characterizing proteinuria and haematuria from a single pattern of defined proteins in urine. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992; 30: 707-712.
17. **Guder WG, Hofmann W.** Differentiation of proteinuria and haematuria by single protein analysis in urine. *Clin Biochem* 1993; 26: 277-282.
18. **Waldmann TA.** Protein-losing enteropathy. *Gastroenterology* 1966; 50: 422-443.
19. **Klein S.** The myth of serum albumin as a measure of nutritional status. *Gastroenterology* 1990; 99: 1845-1846.
20. **Henderson JM, Stein SF, Kutner M, Wiles MB, Ansley JD, Rudman D.** Analysis of Twenty-three plasma proteins in ascites. The depletion of fibrinogen and plasminogen. *Ann Surg* 1980; 192: 738-742.
21. **Corti MC, Guralnik JM, Salive ME, Sorkin JD.** Serum albumin level and physical disability as predictors of mortality in older persons. *JAMA* 1994; 272: 1036-1042.
22. **Sullivan DH, Sun S, Walls RC.** Protein-energy undernutrition among elderly hospitalized patients: a prospective study. *JAMA* 1999; 281: 2013-2019.
23. **McElistrum MC, Collins JC, Powers JS.** Admission serum albumin level as a predictor of outcome among geriatric patients. *South Med J* 1993; 86: 1360-1361.
24. **Marinella MA, Markert RJ.** Admission serum albumin level and length of hospitalization in elderly patients. *South Med J* 1998; 91: 851-854.
25. **Gibbs J, Cull W, Henderson W, Daley J, Hur K, Khuri SF.** Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity: results from the National VA Surgical Risk Study. *Arch Surg* 1999; 134: 36-42.
26. **Heys SD, Walker LG, Deehan DJ, Eremin OE.** Serum albumin: a prognostic indicator in patients with colorectal cancer. *J R Coll Surg Edinb* 1998; 43: 163-168.
27. **Goransson J, Jonsson S, Lason A.** Screening of concentrations of C-reactive protein and various plasma protease inhibitors preoperatively for the prediction of postoperative complications. *Eur J Surg* 1998; 164: 89-101.
28. **Barbaree JM, Decker WJ.** Studies on a fast-migrating bisalbumin. *Biochem Med* 1971; 5: 181-187.
29. **Donnelly JL, Higgins TN.** Improved resolution of serum bisalbumin on electrophoresis and investigation of bisalbumin in urine. *Clin Biochem* 2005; 38: 654-658.
30. **Tarnoky AL.** Genetic and drug-induced variation in serum albumin. *Adv Clin Chem* 1980; 21: 101-146.
31. **Beck FK, Rosenthal TC.** Prealbumin: a marker for nutritional evaluation. *Am Fam Physician* 2002; 65: 1575-1578.
32. **Asztalos BF, Brousseau ME, McNamara JR, Horvath KV, Roheim PS, Schaefer EJ.** Subpopulations of high density lipoproteins in homozygous and heterozygous Tangier disease. *Atherosclerosis* 2001; 156: 217-225.
33. **Orth SR, Ritz E.** The nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 1202-1211.
34. **DeMaeyer E, Adiels-Tegman M.** The prevalence of anaemia in the world. *World Health Stat Q* 1985; 38: 302-316.
35. **Koerper MA, Dallman PR.** Serum iron concentration and transferrin saturation in the diagnosis of iron deficiency in children: normal developmental changes. *J Pediatr* 1977; 91: 870-874.
36. **Kohn J.** Monoclonal proteins. *In: Immunochimistry in clinical laboratory medicine*, A. M. Ward and J. T. Whicher. 1979; MTP Press, Lancaster, England. 115-126
37. **O'Connell TX, Horita TJ, Kasravi B.** Understanding and interpreting serum protein electrophoresis. *Am Fam Physician* 2005; 71: 105-112.

38. **Kyle RA.** The monoclonal gammopathies. *Clin Chem* 1994; 40: 2154-2161.
39. **Kyle RA, Garton JP.** The spectrum of IgM monoclonal gammopathy in 430 cases. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 719-731.
40. **Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, et al.** A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002; 346: 564-569.
41. **Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, et al.** Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006; 354: 1362-1369.
42. **Forman MB, Sandler MP, Ninin DT.** Monoclonal gammopathy in a patient with chronic active hepatitis. A case report. *S Afr Med J* 1981; 59: 725-726.
43. **Heer M, Joller-Jemelka H, Fontana A, Seefeld U, Schmid M, Ammann R.** Monoclonal gammopathy in chronic active hepatitis. *Liver* 1984; 4: 255-263.
44. **Andreone P, Gramenzi A, Cursaro C, Bernardi M, Zignego AL.** Monoclonal gammopathy in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Blood* 1996; 88: 1122.
45. **Perrone A, Deramo MT, Spaccavento F, Santarcangelo P, Favoino B, Antonaci S.** Hepatitis C virus (HCV) genotypes, human leucocyte antigen expression and monoclonal gammopathy prevalence during chronic HCV infection. *Cytobios* 2001; 106 Suppl 1: 125-134.
46. **Hamazaki K, Baba M, Hasegawa H, Kai M, Araki M, Watanabe N, et al.** Chronic hepatitis C associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 459-460.
47. **Al-Shemmari SH, Siddique I, Hassan F, Nkansa-Dwamena D, El-Naga HA, Ameen R.** Monoclonal gammopathy among patients with chronic hepatitis C infection. *Med Princ Pract* 2004; 13: 88-90.
48. **Alvarez-Ruiz SB, Garcia-Rio I, Aragues M, Fraga J, Locertales Pueyo J, Fernandez-Herrera J, et al.** Leucocytoclastic vasculitis, hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinaemia with biclonal gammopathy and Waldenstrom macroglobulinaemia. *Br J Dermatol* 2004; 151: 937-939.
49. **Veneri D, Aqel H, Franchini M, Meneghini V, Krampera M.** Prevalence of hepatitis C virus infection in IgM-type monoclonal gammopathy of uncertain significance and Waldenstrom macroglobulinemia. *Am J Hematol* 2004; 77: 421.
50. **Lu CM, Dezube BJ, Pantanowitz L.** HIV infection masquerading as monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2003; 349: 1192-1193.
51. **Aslam A, Misbah SA.** HIV infection masquerading as monoclonal gammopathy of unknown significance. *N Engl J Med* 2003; 349: 2362-2363; author reply 2362-2363.
52. **Dezube BJ, Abouafia DM, Pantanowitz L.** Plasma cell disorders in HIV-infected patients: from benign gammopathy to multiple myeloma. *AIDS Read* 2004; 14: 372-374, 377-379.
53. **Cleuziou A, Mottier D, Youinou P, Pennec Y, Jouquan J, Bergeret G.** [Monoclonal gammopathy and infectious mononucleosis]. *Presse Med* 1985; 14: 487.
54. **Davies EG, Sharland M, Kaminski E, Nisbet J, Periera RS.** Combined immunodeficiency (CID) with oligoclonal gammopathy. *Immunodeficiency* 1993; 4: 67-69.
55. **Gregersen H, Madsen KM, Sorensen HT, Schonheyder HC, Ibsen JS, Dahlerup JF.** The risk of bacteremia in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Eur J Haematol* 1998; 61: 140-144.
56. **Vargas V, Pedreira JD, Vilaseca J, Ramos F, Rodrigo MJ, Guardia J.** [Transitory IgM monoclonal gammopathy associated with brucellosis and tuberculosis (author's transl)]. *Med Clin (Barc)* 1981; 77: 247-249.
57. **Struve J, Weiland O, Nord CE.** *Lactobacillus plantarum* endocarditis in a patient with benign monoclonal gammopathy. *J Infect* 1988; 17: 127-130.
58. **Seve P, Turner R, Stankovic K, Perard L, Broussolle C.** Transient monoclonal gammopathy in a patient with *Bartonella quintana* endocarditis. *Am J Hematol* 2006; 81: 115-117.
59. **Malik AA, Ganti AK, Potti A, Levitt R, Hanley JF.** Role of *Helicobacter pylori* infection in the incidence and clinical course of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1371-1374.
60. **Tursi A, Modeo ME.** Monoclonal gammopathy of undetermined significance predisposing to *Helicobacter pylori*-related gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 147-149.
61. **Rajkumar SV, Kyle RA, Plevak MF, Murray JA, Therneau TM.** *Helicobacter pylori* infection and monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol* 2002; 119: 706-708.
62. **Papadaki HA, Pontikoglou C, Stavroulaki E, Minadakis G, Eliopoulos DA, Pyrovolaki K, et al.** High prevalence of *Helicobacter pylori* infection and monoclonal gammopathy of undetermined significance in patients with chronic idiopathic neutropenia. *Ann Hematol* 2005; 84: 317-320.
63. **Randi ML, Ruzzon E, Tezza F, Tezza F, Pacquola E, Fabris F.** Monoclonal gammopathy in human leishmaniasis. *Neth J Med* 2006; 64: 50-51.

64. **Rodon P, Friocourt P, Blanchet S, Levallois D.** Temporal artery involvement revealing AL amyloidosis and IgD monoclonal gammopathy. *J Rheumatol* 1996; 23: 189-190.
65. **Youinou P, Le Goff P, Renier JC, Hurez D, Miossec P, Morrow WJ.** Relationship between rheumatoid arthritis and monoclonal gammopathy. *J Rheumatol* 1983; 10: 210-215.
66. **Bataille R, Robinet-Levy M, Barcheath-Flaisler F, Peres S, Aznar R, Sany J.** Immunofixation improves the detection of monoclonal gammopathy of undetermined significance (M.G.U.S.) in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1987; 5: 259-261.
67. **Lu CI, Yang CH, Hong HS.** A bullous neutrophilic dermatosis in a patient with severe rheumatoid arthritis and monoclonal IgA gammopathy. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: S94-96.
68. **Chang HK, Kim YC, Kwon BS.** Widespread scleredema accompanied with a monoclonal gammopathy in a patient with advanced ankylosing spondylitis. *J Korean Med Sci* 2004; 19: 481-483.
69. **Ueki H.** Generalized discoid lupus erythematosus with benign monoclonal gammopathy. *J Dermatol* 1979; 6: 103-109.
70. **Powell FC, Greipp PR, Su WP.** Discoid lupus erythematosus and monoclonal gammopathy. *Br J Dermatol* 1983; 109: 355-360.
71. **Shoenfeld Y, Isenberg D.** Transient monoclonal gammopathy in hydralazine induced lupus erythematosus. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 286: 224.
72. **Miller FW, Santoro TJ, Papadopoulos NM.** Idiopathic anasarca associated with oligoclonal gammopathy in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1987; 14: 842-843.
73. **Font J, Cervera R, Pallares L, Lopez-Soto A, Ingelmo M.** Systemic lupus erythematosus and monoclonal gammopathy. *Br J Rheumatol* 1988; 27: 412-413.
74. **Porcel JM, Ordi J, Tolosa C, Selva A, Castro-Salomo A, Vilardell M.** Monoclonal gammopathy in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1992; 1: 263-264.
75. **Strobel ES, Fritschka E, Schmitt-Graff A, Peter HH.** An unusual case of systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, and transient monoclonal gammopathy. *Rheumatol Int* 2000; 19: 235-241.
76. **Sharma AM, Fried J, Sharma OP.** Monoclonal gammopathy of undetermined significance in sarcoidosis. Two case reports. *Sarcoidosis* 1992; 9: 70-72.
77. **Eliakim M, Zlotnick A, Slavin S.** Gammopathy in liver disease. *Prog Liver Dis* 1972; 4: 403-417.
78. **Tebib J, Bonvoisin B, Lejeune E, Bouvier M.** [Biclonal gammopathy in asymptomatic primary biliary cirrhosis]. *Presse Med* 1984; 13: 2209-2210.
79. **Kumar N, Rodriguez M.** Scleromyxedema in a patient with multiple sclerosis and monoclonal gammopathy on interferon beta-1a. *Mult Scler* 2004; 10: 85-86.
80. **Rentzos M, Michalopoulou M, Gotosidis K, Caponi A, Bonakis A, Kilidireas K, et al.** Unusual association of multiple sclerosis with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS): two case reports. *Funct Neurol* 2004; 19: 253-256.
81. **Anagnostopoulos A, Galani E, Gika D, Sotou D, Evangelopoulou A, Dimopoulos MA.** Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) in patients with solid tumors: effects of chemotherapy on the monoclonal protein. *Ann Hematol* 2004; 83: 658-660.
82. **Suarez-Vilela D, Izquierdo-Garcia FM.** Paraovarian hemangioma with immunoglobulin deposits in a patient with monoclonal gammopathy of uncertain significance and osteolytic lesions. *Virchows Arch* 2005; 446: 85-87.
83. **Ward AM, Shortland JR, Darke CS.** Lymphosarcoma of the lung with monoclonal (IgM) gammopathy. A clinicopathologic, histochemical, immunologic, and ultrastructural study. *Cancer* 1971; 27: 1009-1028.
84. **Mousavi MM.** Biclonal gammopathy in a patient with lymphoproliferative disease and lung cancer. *Del Med J* 1987; 59: 389-391.
85. **Laso FJ, Martin C, Miralles JM, Paz JI, de Castro S.** [Cirrhosis, hepatoma and monoclonal transformation (myeloma?) of a polyclonal gammopathy]. *Rev Clin Esp* 1984; 172: 349-351.
86. **Kanoh T, Uchino H, Kusaka M.** Massive intramedullary globules in IgA monoclonal gammopathy associated with gastric carcinoma. *Tohoku J Exp Med* 1977; 123: 343-349.
87. **Tsutsumi M, Hara T, Fukasawa R, Koiso K.** Prostatic cancer presenting monoclonal gammopathy: report of two cases. *Hinyokika Kiyo* 1993; 39: 569-571.
88. **Paueksakon P, Revelo MP, Horn RG, Shappell S, Fogo AB.** Monoclonal gammopathy: significance and possible causality in renal disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 87-95.
89. **Fongi EG, Rascovsky S, Lagioia R, De Huberman AS, Toccalino H.** [Monoclonal gammopathy associated with pernicious anemia]. *Prensa Med Argent* 1970; 57: 917-920.
90. **Carsuzaa F, Pierre C, Dubegny M.** [Pyoderma gangrenosum and IgA gammopathy. Association with atrophic gastritis]. *Ann Dermatol Venereol* 1989; 116: 707-713.

91. **Doberauer C, Sanner B, Henning B.** Multiple myeloma involving the stomach with vitamin B12 deficiency. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 205-207.
92. **Sadighi Akha AA, Humphrey RL, Winkelstein JA, Loeb DM, Lederman HM.** Oligo-/monoclonal gammopathy and hypergammaglobulinemia in ataxia-telangiectasia. A study of 90 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 370-381.
93. **Mant MJ, Hirsh J, Gauldie J, Bienenstock J, Pineo GF, Luke KH.** Von Willebrand's syndrome presenting as an acquired bleeding disorder in association with a monoclonal gammopathy. *Blood* 1973; 42: 429-436.
94. **López-Fernández MF, López-Berges C, Martín R, Nieto J, Del Río F, López-Borrasca A, et al.** Unique multimeric pattern of von Willebrand factor in a patient with a benign monoclonal gammopathy. *Scand J Haematol* 1986; 36: 302-308.
95. **Castaman G, Rodeghiero F, Di Bona E, Ruggeri M.** Clinical effectiveness of desmopressin in a case of acquired von Willebrand's syndrome associated with benign monoclonal gammopathy. *Blut* 1989; 58: 211-213.
96. **Stewart AK, Glynn MF.** Acquired von Willebrand disease associated with free lambda light chain monoclonal gammopathy, normal bleeding time and response to prednisone. *Postgrad Med J* 1990; 66: 560-562.
97. **Sailler L, Ecoiffier M, Cadroy Y, Couret B, Sie P, Mazurier C, et al.** [Association of acquired Willebrand's disease, monoclonal gammopathy and angiodysplasia of the small bowel: a rare indication of high-dose intravenous immunoglobulins]. *Rev Med Interne* 1996; 17: 929-932.
98. **Lamboley V, Zabraniecki L, Sie P, Pourrat J, Fournie B.** Myeloma and monoclonal gammopathy of uncertain significance associated with acquired von Willebrand's syndrome. Seven new cases with a literature review. *Joint Bone Spine* 2002; 69: 62-67.
99. **Rossi JF, Dubois A, Brunel M, Janbon C, Vallat G.** [Monoclonal gammopathy in Hodgkin's disease]. *Nouv Presse Med* 1980; 9: 633-634.
100. **Schaffner KF, Krause JR, Kelly RH.** Biclinal IgM gammopathy in chronic lymphocytic leukemia. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112: 206-208.
101. **Jonsson V, Svendsen B, Vorstrup S, Krarup C, Schmalbruch H, Thomsen K, et al.** Multiple autoimmune manifestations in monoclonal gammopathy of undetermined significance and chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 1996; 10: 327-332.
102. **Larocca LM, Zollino M, Carbone A, Eboli ML, Mango G, Leone G.** Chronic myeloid leukemia with monoclonal gammopathy terminating in myeloid crisis and immunoblastic lymphoma. *Tumori* 1989; 75: 106-109.
103. **Nagata T, Mugishima H, Yoden A, Yoshikawa K, Oguni T, Yamashiro K, et al.** A case of monoclonal gammopathy associated with acute myelomonocytic leukemia with eosinophilia suggested to be the result of lineage infidelity. *Am J Hematol* 2000; 65: 66-71.
104. **Braunstein AH, Keren DF.** Monoclonal gammopathy (IgM-kappa) in a patient with Burkitt's lymphoma. Case report and literature review. *Arch Pathol Lab Med* 1983; 107: 235-238.
105. **Bajetta E, Gasparini G, Facchetti G, Ferrari L, Giardini R, Delia D.** Monoclonal gammopathy (IgM-k) in a patient with Burkitt's type lymphoblastic lymphoma. *Tumori* 1984; 70: 403-407.
106. **Bain GO, Belch A.** Nodular mixed cell lymphoma with monoclonal gammopathy. *Am J Clin Pathol* 1981; 76: 832-837.
107. **Kamihira S, Taguchi H, Kinoshita K, Ichimaru M.** Monoclonal gammopathy in adult T-cell leukemia/lymphoma: a report of three cases. *Jpn J Clin Oncol* 1984; 14: 699-704.
108. **Pascali E.** Monoclonal gammopathy and cold agglutinin disease in non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol* 1996; 56: 114-115.
109. **Horstman AL, Serck SL, Go RS.** Macrocytosis associated with monoclonal gammopathy. *Eur J Haematol* 2005; 75: 146-149.
110. **Randi ML, Tison T, Ruzzon E, Pacquola E, Girolami A.** Association of monoclonal gammopathy and polycythemia vera or essential thrombocythemia: study of a large cohort of patients. *Ann Hematol* 2003; 82: 214-217.
111. **Gleicher N, Friberg J.** IgM gammopathy and the lupus anticoagulant syndrome in habitual aborters. *JAMA* 1985; 253: 3278-3281.
112. **Finazzi G, Cortelazzo S, Viero P, Barbui T.** IgM gammopathy and the lupus anticoagulant syndrome in habitual aborters. *JAMA* 1986; 255: 39.
113. **Disdier P, Swiader L, Aillaud MF, Boucraut J, Harle JR, Weiller PJ.** IgM monoclonal gammopathy, lymphoid proliferations and lupus anticoagulant. *Am J Med* 1997; 102: 319-320.
114. **Ishikawa S, Komiyama Y, Kobayashi H, Tsuyuzaki J, Tokunaga S, Miyazaki A, et al.** Lupus anticoagulant in myasthenia gravis associated with IgM gammopathy. *Intern Med* 2001; 40: 952-955.
115. **Taher A, Abiad R, Uthman I.** Coexistence of lupus anticoagulant and acquired haemophilia in a patient with monoclonal gammopathy of unknown significance. *Lupus* 2003; 12: 854-856.
116. **Dash S, Punnoose J, Dash RJ.** Monoclonal gammopathy in beta thalassaemia. *Jpn J Med* 1986; 25: 57-58.
117. **Dhar SK, Smith EC, Fresco R.** Proliferative glomerulonephritis in monoclonal gammopathy. *Nephron* 1977; 19: 288-294.

118. **Markowitz GS, Zdonek MP, D'Agati VD.** Nephrotic syndrome, renal insufficiency, and a monoclonal gammopathy. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 1135-1140.
119. **Charney DA, Wasser W.** A 36-year-old man with a monoclonal gammopathy and nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1097-1101.
120. **Moreno-Ancillo A, Cosmes-Martín PM, Domínguez-Noche C, Martín-Nuñez G, Fernández-Galán MA, López-López R, et al.** Carbamazepine induced transient monoclonal gammopathy and immunodeficiency. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2004; 32: 86-88.
121. **Fremaux-Bacchi V, Guinpepain MT, Cacoub P, Dragon-Durey MA, Mouthon L, Blouin J, et al.** Prevalence of monoclonal gammopathy in patients presenting with acquired angioedema type 2. *Am J Med* 2002; 113: 194-199.
122. **Scutellari PN, Antinolfi G.** Association between monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). *Radiol Med (Torino)* 2004; 108: 172-179.
123. **Arnulf B, Bengoufa D, Sarfati E, Toubert ME, Meignin V, Brouet JC, et al.** Prevalence of monoclonal gammopathy in patients with primary hyperparathyroidism: a prospective study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 464-467.
124. **Karlson EW, Tanasijevic M, Hankinson SE, Liang MH, Colditz GA, Speizer FE, et al.** Monoclonal gammopathy of undetermined significance and exposure to breast implants. *Arch Intern Med* 2001; 161: 864-867.
125. **Lee DK, Kim DG, Choe G, Chi JG, Jung HW.** Chordoid meningioma with polyclonal gammopathy. Case report. *J Neurosurg* 2001; 94: 122-126.
126. **Manschot SM, Notermans NC, van den Berg LH, Verschuuren JJ, Lokhorst HM.** Three families with polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy. *Arch Neurol* 2000; 57: 740-742.
127. **Sanchez G, Ano M, Garcia-Aviles C, Dieguez I.** Schnitzler syndrome: a case study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2000; 10: 41-43.
128. **Lipsker D, Veran Y, Grunenberger F, Cribier B, Heid E, Grosshans E.** The Schnitzler syndrome. Four new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 37-44.
129. **Shibolet O, Schatz O, Krieger M, Maly A, Caraco Y.** Schnitzler syndrome: chronic urticaria, fever and immunoglobulin M monoclonal gammopathy. *Isr Med Assoc J* 2002; 4: 466-467.
130. **Neriishi K, Ezaki H, Arihiro K, Okamoto H.** Thyroid lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue with monoclonal gammopathy occurring in an atomic bomb survivor: report of a case. *Surg Today* 2000; 30: 202-206.
131. **Neriishi K, Nakashima E, Suzuki G.** Monoclonal gammopathy of undetermined significance in atomic bomb survivors: incidence and transformation to multiple myeloma. *Br J Haematol* 2003; 121: 405-410.
132. **Matsubayashi S, Tamai H, Nagai K, Kuma K, Nakagawa T.** Monoclonal gammopathy in Hashimoto's thyroiditis and malignant lymphoma of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 1136-1139.
133. **Caforio AL, Gambino A, Fortina AB, Piaserico S, Scarpa E, Feltrin G, et al.** Monoclonal gammopathy in heart transplantation: clinical significance and risk factors. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 237.
134. **Cadnapaphornchai P, Sillix D.** Recurrence of monoclonal gammopathy-related glomerulonephritis in renal allograft. *Clin Nephrol* 1989; 31: 156-159.
135. **Passweg J, Thiel G, Bock HA.** Monoclonal gammopathy after intense induction immunosuppression in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2461-2465.
136. **Kourou K, Suga Y, Muramatsu S, Yaguchi H, Ogawa H.** A case of diffuse plane normolipemic xanthomatosis associated with pancytopenia and monoclonal gammopathy. *J Dermatol* 2006; 33: 64-67.
137. **Yaqub S, Moder KG, Lacy MQ.** Severe, reversible pulmonary hypertension in a patient with monoclonal gammopathy and features of dermatomyositis. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 687-689.
138. **Wolf PL.** Interpretation of electrophoretic patterns of serum proteins. *Clin Lab Med* 1986; 6: 441-455.