

ENFERMEDAD RENAL POR DEPÓSITO IDIOPÁTICO DE CADENAS LIVIANAS. CASO CLÍNICO.

KIDNEY INVOLVEMENT IN IDIOPATHIC LIGHT CHAIN DISEASE. REPORT OF ONE CASE.

Fanny Calani Cusi¹, Irsen Huanca Mamani¹

1. Servicio de Nefrología, Diálisis y Transplante Renal. Hospital Obrero N° 1 – C.N.S.
E-mail: fannycalanic@gmail.com

RECIBIDO: 03/10/2017
ACEPTADO: 20/10/2017

RESUMEN

El Mieloma Múltiple (MM) es la gammopatía monoclonal (GM) que más frecuentemente compromete la función renal, no obstante, un número creciente de enfermedades renales asociadas a GM están siendo reconocidas.

Las GM son un conjunto de entidades caracterizadas por la producción anómala y secreción a la sangre de una inmunoglobulina (Ig) monoclonal (de un mismo clon de células plasmáticas) o un fragmento de la misma (cadenas pesadas, ligeras o ambas) que puede depositarse en los órganos de forma organizada como cristales, fibrillas o microtúbulos, o de forma no organizada (granular). Esta Ig llega a depositarse principalmente en el riñón, no sólo porque es un órgano muy vascularizado, sino también porque el túbulo renal tiene un papel predominante en el metabolismo de las Igs.

El diagnóstico del compromiso renal ha sufrido cambios en las últimas décadas, siendo cada vez más certero debido al desarrollo e implementación rutinaria de distintas técnicas de laboratorio (tinciones con anticuerpos específicos contra cadenas ligeras kappa y lambda, estudio con microscopía electrónica (ME) y el desarrollo de técnicas cada vez más sensibles para detectar el componente monoclonal en sangre u orina). El compromiso renal en estas patologías frecuentemente se asocia a GM malignas, generalmente asociadas a depósitos de cadenas ligeras.

Cada vez son más los casos de disfunción renal asociados a GM, y en muchos de estos es evidente el progreso a enfermedad renal terminal y con altas tasas de recurrencia después del transplante renal.

Palabras clave: Enfermedad por depósito de cadenas ligeras, enfermedades por depósito de inmunoglobulinas monoclonales, gammopatía monoclonal, proteinuria, síndrome nefrótico.

ABSTRACT

Multiple myeloma (MM) is the monoclonal gammopathy (MG) that most frequently compromises renal function; however, a growing number of renal diseases associated with monoclonal gammopathies are being recognized.

Monoclonal gammopathies (MG) are a set of entities characterized by the abnormal production and secretion into the blood of a monoclonal immunoglobulin (Ig) from a single clone of plasma cells or a fragment thereof (heavy, light chains or both) which can be deposited in the organs in an organized way such as crystals, fibrils or microtubules, or in an unorganized (granular) form. This Ig is mainly deposited

in the kidney, not only because it is a very vascularized organ, but also because the renal tubule plays a predominant role in the metabolism of Igs.

The diagnosis of renal involvement has undergone changes in the last decades, being more and more certain due to the development and routine implementation of different laboratory techniques (stains with specific antibodies against kappa and lambda light chains, study with electron microscopy (EM), development of increasingly sensitive techniques for detecting the monoclonal component in blood or urine). Renal involvement in these pathologies is often associated with malignant MG, generally associated with light chain deposits.

Increasingly, there are cases of renal dysfunction associated with MG, and progression to terminal renal disease and high rates of recurrence after renal transplantation are evident in many of these.

Keywords: light chain deposition disease, monoclonal immunoglobulin deposition disease, monoclonal gammopathy, proteinuria, nephrotic syndrome.

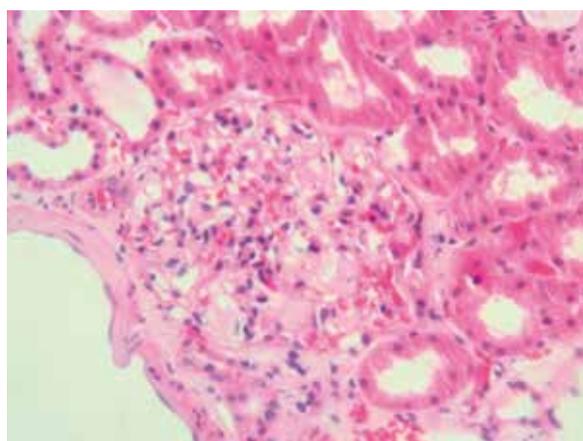
PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de sexo femenino, de 62 años de edad, internada debido a un cuadro de edema en miembros inferiores, dolor abdominal con irradiación lumbar, disuria y polaquiuria. Al examen físico hidratada, afebril, sin alteración a nivel cardiopulmonar, no mostró linfadenopatías ni visceromegalias, edema en miembros inferiores hasta raíz. Peso corporal: 68,7 kg, presión arterial 110/70 mmHg, diuresis 1000 a 1200 ml/día. Laboratorio: hemoglobina 19 g%, leucocitos

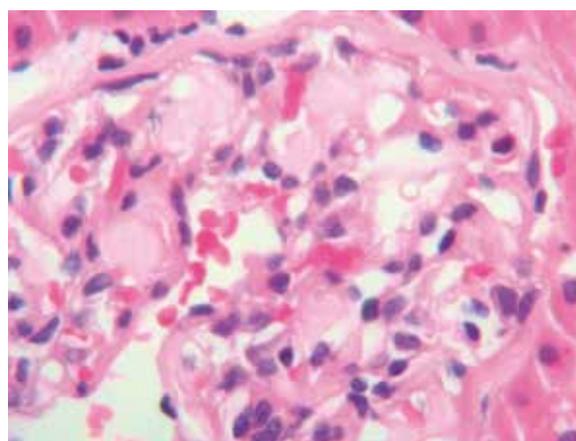
12870/mm³, velocidad de eritrosedimentación globular (VSG) 92 mm en 1 h, creatinina 0,9 mg/dl, TFGe: 68,5 ml/min, albúmina 2,2 g/dl, sodio 139 mEq/L, potasio 3,8 mEq/L, calcio 8,4 mg/dl, colesterol 336 mg/dl, triglicéridos: 519 mg/dl, proteinuria 3,5 g/día, Relación proteinuria/creatinuria 3,7 g/g. Se identificaron cadenas livianas lambda por inmunofijación. Serología de HBV, HCV, HIV, anticuerpos antinucleares y anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos negativos. Niveles de complemento normales. Ecocardiograma doppler: normal.

Figura N° 1

GLOMERULOESCLEROSIS NODULAR. MICROSCOPIA ÓPTICA. HEMATOXILINA-EOSINA.



x160

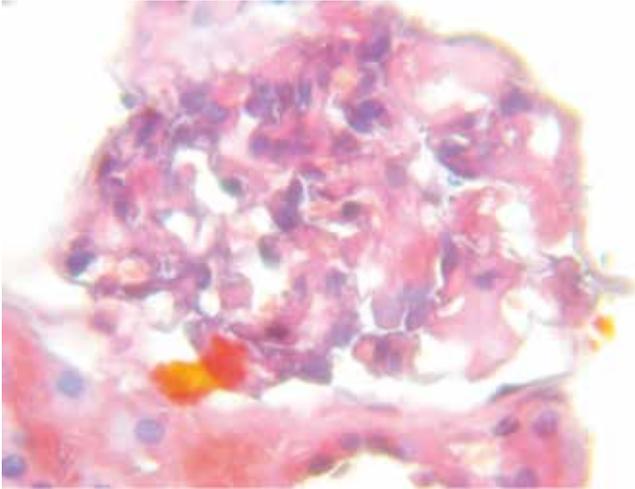


x400

En la biopsia renal se analizaron 13 glomérulos, donde se reveló Glomeruloesclerosis nodular con expansión mesangial tipo nodular, infiltrado linfocitario intersticial y arteriosclerosis leve (Figura N° 1), con tinción de rojo Congo negativa (Figura N° 2). La inmunofluorescencia fue positiva

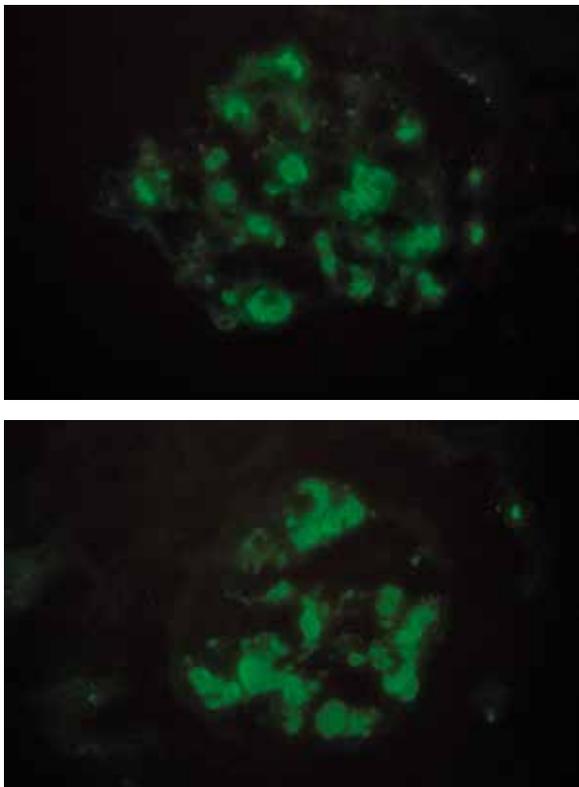
para cadenas lambda (Figura N° 3), no existiendo elementos que hicieran pensar en amiloide, crioglobulinas, tactoide u otras fibrillas también relacionadas a trastornos clonales de linfocitos-plasmocitos. Punción aspirativa de médula ósea: células plasmáticas 13-15%.

Figura N° 2
MICROSCOPIA ÓPTICA. NEGATIVIDAD PARA TINCIÓN ROJO CONGO X400.



La paciente evolucionó con incremento de la creatinina a 1,6 mg/dl, iniciándose tratamiento con dexametasona y ciclofosfamida 500 mg/día, furosemida y metolazona con los que se consiguió una pérdida ponderal de 12 Kg; sin embargo, los niveles de albumina continuaban bajos así como elevada proteinuria.

Figura N° 3
INTENSA INMUNOFLUORESCENCIA POSITIVA PARA CADENAS LIVIANAS LAMBDA EN GLOMÉRULO.



A los 2 meses nuevamente cursa con cuadro edematoso y con asenso de CrS a 3,4 mg/dl. Debido a la resistencia al tratamiento diurético se inició hemodiálisis. Su estado clínico mejoró, objetivándose pérdida de 14 kg de peso corporal, desapareciendo los edemas y una mejoría discreta del estado nutricional. La creatinina se mantuvo elevada después de la tercera infusión mensual de ciclofosfamida. La paciente continuó con hemodiálisis por un período de seis meses, y continuó recibiendo dexametasona 10 mg/día.

DISCUSIÓN

A partir de la primera descripción de amiloidosis Ig hecha por Glenner y cols. en 1971 [1], el espectro de las enfermedades glomerulares por depósito o precipitación de componentes de inmunoglobulina (Ig) monoclonal ha crecido dramáticamente.

La enfermedad por depósito de cadenas ligeras (EDCL) esta categorizada dentro del contexto de enfermedades por depósito de inmunoglobulina monoclonal (MIDD) en la clasificación de la OMS de tumores de tejidos linfoides y hematopoyéticos [2]. La EDCL es una rara entidad que se caracteriza por el depósito no amiloide de cadenas ligeras de inmunoglobulinas. Fue descrita por primera vez en 1973 por Antonovych et al [3] y confirmada por Randall et al en 1976 en dos pacientes con enfermedad renal terminal, caracterizado por el depósito granular de cadenas ligeras rojo congo negativas [4].

Estas enfermedades pueden ser clasificadas en dos categorías con base en la microscopía electrónica (ME) [5]: La primera categoría caracterizada por depósitos organizados, que incluye enfermedades de aspecto fibrilar, principalmente amiloidosis y enfermedades con formaciones microtubulares, incluyendo el riñón crioglobulinémico y la glomerulopatía inmunotactoide (GIT). La segunda categoría de enfermedades está caracterizada por depósitos granulares electrón densos no organizados, que están localizados a lo largo de las membranas basales (MB) en la mayoría de los tejidos, especialmente en los glomérulos y túbulos renales. [6]

A pesar de que en esta entidad no es exclusiva la afección renal, ya que otros órganos se

encuentran frecuentemente comprometidos como corazón (cardiomiopatía restrictiva, infarto de miocardio), hígado (ictericia colestásica, insuficiencia hepática), cerebro (infarto y/o hemorragia cerebral), sistema nervioso periférico (neuropatía periférica y mononeuritis múltiple), pulmón y músculo entre otros, el riñón se encuentra comprometido en 96% de los casos de cadenas livianas [7]; la insuficiencia renal es la norma en la presentación y con una proteinuria superior a 3,5 g/día en más de 50% de los pacientes. Las tres principales entidades resultado del depósito de cadenas livianas son: nefropatía por proteínas de Bence Jones (por lo general asociados con mieloma múltiple), enfermedad de depósitos de cadenas livianas (idiopática) y la amiloidosis AL.

Esta alteración se puede encontrar en el curso de una discrasia de células plasmáticas (mieloma múltiple), 50% de los pacientes, en trastornos linfoproliferativos o como se informa en nuestro paciente, en ausencia de cualquier trastorno hematológico denominándose idiopática, entre otros cuadros.

En el presente caso la paraproteína monoclonal sólo se encontró en orina. Esto está en consonancia con las observaciones que afirman que la afinidad a los tejidos de las cadenas livianas es más importante que sus niveles circulantes para determinar su depósito y su nivel de injuria. Por otra parte, durante la hipoalbuminemia severa, la técnica de electroforesis puede llevar a resultados confusos, según algunos autores, en la identificación de pequeñas cantidades de cadenas livianas.

Con respecto a la presentación clínica, el compromiso renal esta dado por la presencia de proteinuria y ocasionalmente hematuria microscópica. Por lo general, la función renal disminuye rápidamente similar a una glomerulonefritis rápidamente progresiva o una nefritis aguda tubulointerstitial, esto por la progresiva acumulación de cadenas ligeras filtradas lo que condiciona proteinuria, síndrome nefrótico y falla renal [8]. Las características clínicas se detallan en el cuadro 1.

Las características patológicas incluyen glomerulopatía esclerosante nodular a la microscopia óptica; patrón difuso, linear de

membranas basales glomerulares (MBG) y membranas basales tubulares (MBT) para cadenas ligeras a la inmunofluorescencia y depósitos electrón densos no fibrilares MBG y MBT a la microscopia electrónica [7].

Cuadro 1
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN LA EDCL

CARACTERÍSTICAS	
Edad	Media de 58 años.
Relación de genero	hombre/mujer, 2,5
Hipertensión	53%
Hematuria	45%
Media de creatinina al momento del diagnostico	2,6 mg/dl
Media de proteinuria al momento del diagnostico	3,7 g/día
Compromiso de órganos	
Renal	93-100%
Hepático	23%
Polineuropatia	20%

En nuestro caso la cadena depositada en el riñón fue tipo lambda (la presencia en los depósitos de un solo tipo de cadena ligera se considera sugestiva de monoclonalidad), semejante a la observada en la amiloidosis. El diagnóstico diferencial con la nefropatía amiloidótica se realiza mediante la tinción rojo Congo, la cual es negativa en los depósitos de cadenas ligeras así como se estableció en este caso.

En el caso en discusión, se detectó pico monoclonal en orina (80-90% de los casos), que asociado a los hallazgos de la biopsia renal desempeñan un papel esencial en el diagnóstico de EDCL y en el de la disproteinemia asociada como queda reflejado en nuestro caso.

Con respecto al manejo, el mismo es complicado. Cuando se trata de un paciente con una paraproteína y síndrome nefrótico, dos estrategias terapéuticas pueden ser delineadas: tratar de disminuir la producción de cadenas livianas con quimioterapia (en nuestro caso, esteroides más ciclofosfamida) y emplear la plasmaféresis para eliminar las cadenas de la circulación además de la hemodiálisis con filtros de alto "cutoff". A pesar de las nuevas estrategias terapéuticas disponibles, en este caso fueron utilizados esteroides más ciclofosfamida. Estudios recientes muestran la desaparición de los depósitos de cadenas ligeras

en el riñón tras tratamiento con quimioterapia y trasplante de médula ósea [8]. El uso de nuevos agentes como el bortezomib han mostrado una rápida respuesta con un dramático descenso de los niveles de cadenas livianas en suero y orina en pequeñas series de casos [9], sin embargo, la disponibilidad en nuestro medio aun es limitada.

La plasmaféresis como estrategia aislada puede no ser útil en el manejo de la enfermedad por depósitos de cadenas livianas [10]. Las cadenas livianas libres son moléculas de 25-50 kDa distribuidas por igual en los compartimentos intravascular y extravascular. Sólo 20% de las cadenas livianas están disponibles para su eliminación. Por lo tanto, la quimioterapia es un complemento necesario. Como ha sugerido recientemente por Clark y Garg, la plasmaféresis debe ser considerada en esta población hasta disponer de mayor evidencia clínica.

La EDCL en el contexto de gammapatías sin criterios hematológicos de malignidad se ha descrito en casos anecdóticos, series cortas o como parte de cohortes más extensas junto con los casos de malignidad. En ocasiones se ha mencionado su carácter sistémico o su asociación a neuropatía o hepatopatía. Estudios de necropsia

en pacientes con mieloma han encontrado 5% de compromiso renal por EDCL; sin embargo, la frecuencia con que se diagnostica la enfermedad es mucho más baja [11].

Clínicamente nos enfrentamos a una paciente en la séptima década de la vida con presentación de síndrome nefrótico y de inicio sin deterioro de la función renal a diferencia de otra serie de casos publicados, sin embargo la evolución fue tórpida a pesar del tratamiento establecido con corticoides mas ciclofosfamida, requiriéndose inicio de Hemodiálisis. La quimioterapia agresiva no fue considerada debido a la condición frágil de la paciente.

CONCLUSIÓN

La EDCL es una enfermedad sistémica caracterizada por el depósito monoclonal de cadenas livianas en diferentes órganos, siendo los riñones comprometidos casi en el 100% de casos y con altas tasas de recurrencia posterior a trasplante renal [12]. El diagnóstico esta dado en la identificación de cadenas ligeras en la biopsia renal. La EDCL tiene una sobrevida de 18 meses a cinco años y son indicadores de mal pronóstico la edad avanzada, la enfermedad renal crónica severa y el compromiso cardiaco o hepático.

REFERENCIAS

1. Glenner GG, Terry W, Hurada M, Isersky C, Page D. Amyloid fibril proteins: Proof of homology with immunoglobulin light chains by sequence analyses. *Science* 1971; 172: 1150-1.
2. McKenna R.W., Kyle RA., Kuehl W.M., Grogan T.M., Harris N.L. & Coupland R.W. (2008) Plasma Cell Neoplasms in WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. International Agency for Research on Cancer, Lyon.
3. Antonovych TT, Lin RC, Parrish E. Light chain deposits in multiple myeloma. *Lab Invest* 1974; 30: 370A.
4. Randall RE, Williamson WC Jr, Mullinax F, Tung MY, Still WJ. Manifestations of systemic light chain deposition. *Am J Med* 1976; 60: 293-99.
5. Ronco PM, Alyanakian MA, Mougnot B, Aucouturier P. Light chain deposition disease: A model of glomerulosclerosis defined at the molecular level. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1558-65.
6. Cantillo J, Flórez AA, López R, Andrade RE. Gammapatía monoclonal de significado incierto. A propósito de un caso de nefropatía por depósito de cadenas ligeras lambda. *Acta Médica Colombiana* 2014; 39: 196-201.
7. Ronco P., Plaisier E. & Aucouturier P. (2011) Monoclonal immunoglobulin light and heavy chain deposition diseases: molecular models of common renal diseases. *Contributions to Nephrology* 169, 221–231.
8. Jimenez-Zepeda VH. Light chain deposition disease: novel biological insights and treatment advances. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2012.

9. Kaposztas Z., Kahan B.D., Katz S.M., Van Buren C.T. & Cherem L. (2009) Bortezomib successfully reverses early recurrence of light-chain deposition disease in a renal allograft: a case report. *Transplantation Proceedings* 41, 4407–4410.
10. McTaggart MP, Lindsay J, Kearney EM. Replacing urine protein electrophoresis with serum free light chain analysis as a first-line test for detecting plasma cell disorders offers increased diagnostic accuracy and potential health benefit to patients. *Am J ClinPathol.* 2013; 140:890-897.
11. Ramos R, Poveda R, Bernís C, Ara J, Sunyer M, Arrizabalaga P, et al. Afectación renal en las gammopatías monoclonales benignas: ¿una entidad infradiagnosticada?. *Nefrologia* 2008; 5: 525-30.
12. Leung N., Lager D.J., Gertz M.A., Wilson K., Kanakiriya S. & Fervenza F.C. (2004) Long-term outcome of renal transplantation in light-chain deposition disease. *American Journal of Kidney Diseases* 43, 147–153.