

# Síndrome nefrótico debido a enfermedad por depósito de cadenas ligeras concomitante con amiloidosis AL extrarrenal

Nephrotic syndrome due to light chain deposition disease with extra-renal AL amyloidosis

Ana C. Olascoaga-Mesía <sup>1,2,a</sup>, Oscar G. Pamo-Reyna <sup>1,2,a</sup>, Abdías Hurtado-Aréstegui <sup>2,3,b</sup>, Carmen Asato-Higa <sup>4,c</sup>, Jorge Gutiérrez-Campos <sup>1,2,a</sup>.

## RESUMEN

Se presenta el caso de un varón de 58 años que desarrolló síndrome nefrótico en el curso de dos meses. Se le halló una banda monoclonal de IgM kappa con la inmunofijación del suero. La biopsia de mucosa oral mostró la presencia de amiloide, probablemente AL, y la biopsia renal demostró depósitos de cadenas ligeras tipo kappa en el mesangio, siendo negativo para cadenas lambda.

**PALABRAS CLAVE:** Síndrome nefrótico, paraproteinemias, amiloidosis, enfermedades renales. (**Fuente:** DeCS BIREME).

## SUMMARY

We present the case of a 58-year-old male patient who developed nephrotic syndrome in a period of two months. A monoclonal IgM kappa band was found with serum immune fixation. A biopsy of the oral mucosa showed the presence of likely AL amyloid, and the renal biopsy showed deposit of kappa light chains in the mesangium with negative lambda chains.

**KEY WORDS:** Nephrotic syndrome, paraproteinemias, amyloidosis, kidney diseases. (**Source:** MeSH NLM).

## INTRODUCCIÓN

El estudio del síndrome nefrótico (SN) es complejo porque obedece a muchas causas, no existe una prueba definitiva y el diagnóstico causal se hace en base a un conjunto de datos. No contar con los resultados de los exámenes puede retrasar el diagnóstico (1).

Se presenta el caso de un paciente con SN debido a una nefropatía por el depósito de cadenas ligeras (CL) y con evidencia de amiloidosis extrarrenal.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Varón de 58 años, natural y procedente de Lima. Con dos meses de enfermedad, de inicio insidioso

<sup>1</sup> Departamento de Medicina Interna, Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Lima, Perú.

<sup>2</sup> Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

<sup>3</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Lima, Perú.

<sup>4</sup> Laboratorio Patológicas AS SAC, Clínica Las Américas. San Isidro, Lima, Perú.

<sup>a</sup> Médico internista;

<sup>b</sup> Médico nefrólogo;

<sup>c</sup> Médica patóloga.

## REPORTE DE CASO / CASE REPORT

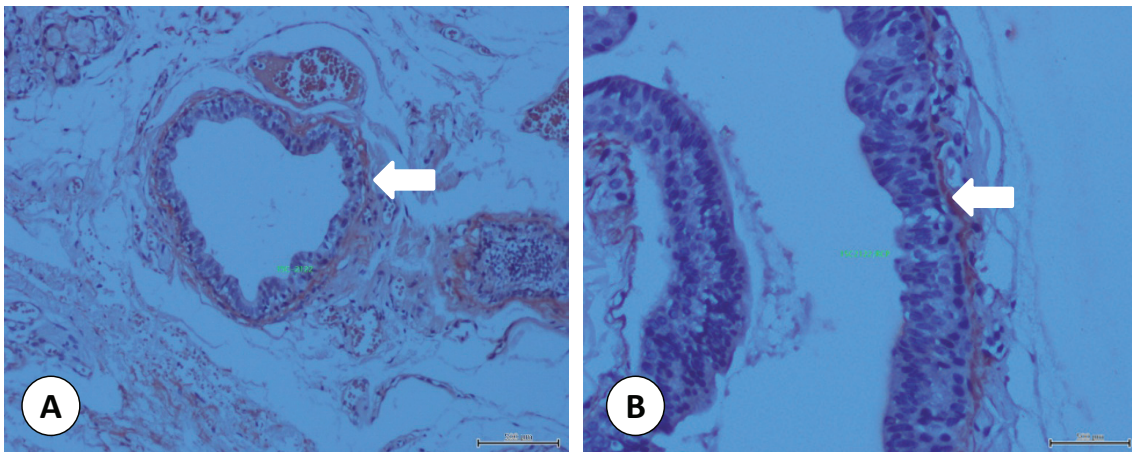
y curso progresivo. Empezó con edema vespertino de ambos pies y edema palpebral matutino. El edema se incrementó, por lo que fue hospitalizado. El apetito estaba disminuido, la orina era espumosa y de volumen disminuido. Peso incrementado en 8 Kg.

Como antecedentes refería, tuberculosis (TB) pulmonar en 1971, con tratamiento completo; operado por pterigion en 1974; operado por peritonitis debida a apendicitis en 1999 y diagnóstico de psoriasis leve en 2007 tratada con clobetasol.

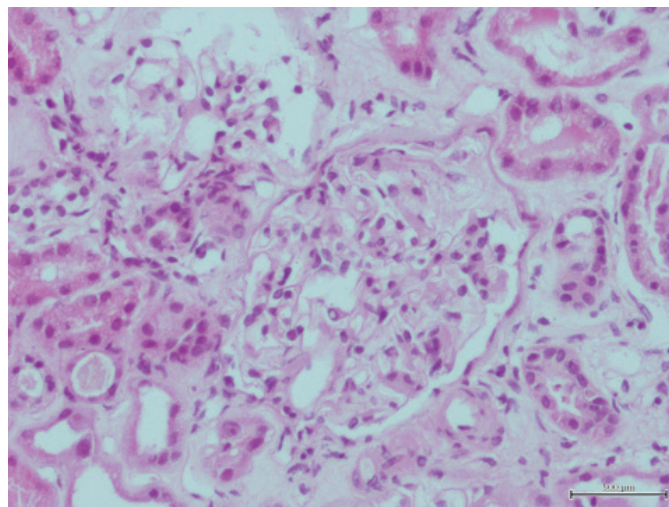
El examen físico mostró: PA 110/70 mm Hg, FC 76 latidos/min, FR 17 respiraciones/min, temperatura corporal 36,5 °C; edema blando de miembros inferiores; pulmones con hipoventilación basal, ruidos cardiacos normales. El abdomen era blando y con leve

ascitis; examen urológico sin alteraciones y el examen neurológico mostró un paciente lúcido; pares craneales normales, motilidad y sensibilidad normales.

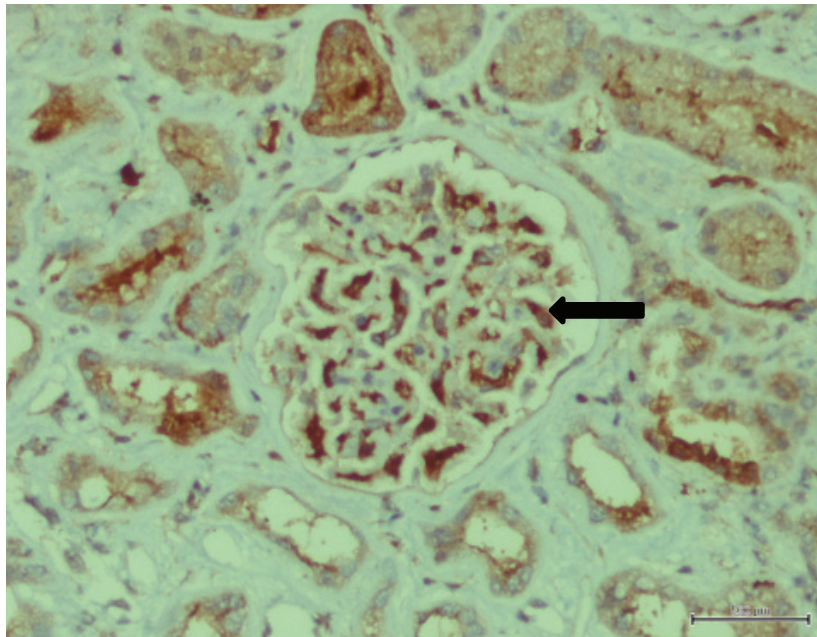
Los exámenes de laboratorio mostraron: Hematocrito 44%, hemoglobina 14,2 g/dl; VCM 88,8  $\mu^3$ ; leucocitos 6,220 / $\mu$ l (neutrófilos 57 %, abastoados 0%, linfocitos 30%, eosinófilos 4%, monocitos 9%, basófilos 1%); plaquetas 325 x 10<sup>3</sup>/ $\mu$ l; glucosa 4,61 mmol/l; urea 20,6 mmol/l; creatinina 212,16  $\mu$ mol/l; ácido úrico 310,49 mmol/l; albúmina 2,0 g/dl; globulinas 2,3 g/dl; bilirrubina total 3,42  $\mu$ mol/l; colesterol total 103,74 mmol/l; triglicéridos 4,72 mmol/l; AST 32 U/l; ALT 31 U/l; fosfatasa alcalina 135 U/l; sodio 136 mmol/l; potasio 4 mmol/l; Cloro 95,2 mmol/l; calcio ionizado 0,53 mmol/l. Tiempo de protrombina 13,4 seg. (88%), INR 1,13. Proteína C reactiva 0,42 mg/dl.



**Figura 1.** Conducto interacinar de glándula salival menor muestra **A:** positividad con Rojo de Congo alcalino (flecha) a nivel de la membrana basal (200X) y **B:** positividad al Rojo de Congo pre-tratada con permanganato de potasio (flecha) (400X).



**Figura 2.** Biopsia renal, muestra dos glomerulos con leve expansión de la matriz mesangial y ocasional cilindro hialino no fracturado (H-E 200X).



**Figura 3.** Glomérulo con leve expansión mesangial y positividad para cadenas ligeras kappa (flecha) (IH cadena ligera kappa 200X).

El examen de orina reveló: densidad 1,010; pH 5,0; sangre 1+, proteínas 3+; sedimento urinario con leucocitos 10 a 20 por campo y hematíes 2 a 5 por campo; el urocultivo fue negativo. La proteinuria en 24 horas fue 4,44 g, 12,2 g y 6,06 g y la depuración de creatinina 29,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. La determinación de anticuerpos antinucleares fue 1/50 patrón moteado; el anti-DNA nativo negativo, complemento C3 114 mg/dl, C4 46 mg/dl; IgM 240 mg/dl;  $\beta_2$ -microglobulina 9,2 mg/l; VIH (Elisa) no reactivo y HBsAg y HCV negativos.

La inmunoelectroforesis de proteínas (IEF) mostró marcada hipoalbuminemia, aumento de alfa-2, beta-1 y gamma-globulinas con la presencia de pequeña banda monoclonal y la inmunofijación en suero, Banda monoclonal de IgM tipo kappa.

La biopsia de mucosa oral reveló: Glándula salival menor con algunos focos de infiltrado linfoide y material hialino a nivel intersticial y la membrana basal de los conductos inter e intraacinar, fue Rojo de Congo alcalino positivo y Rojo de Congo pre tratado con permanganato de potasio positivo (Figura 1).

La radiografía de tórax fue normal y la ecografía abdominal mostró hepatomegalia moderada y esteatosis, litiasis múltiple vesicular, leve ascitis, y riñones de tamaño y morfología normales. La tomografía (TAC) de tórax reveló leve derrame pleural bilateral, atelectasias basales, y ausencia de adenopatías. La TAC abdominal mostró leve hepatomegalia difusa, ascitis y ausencia de

adenopatías, y la ecocardiografía, paredes y cavidades cardíacas normales.

El informe del estudio de médula ósea fue: celularidad 40%; relación M/E 3:1; cantidad y maduración adecuadas de las tres series; ausencia de blastos, linfocitos presentes y plasmocitos menos del 5%. La biopsia de hueso mostró médula ósea con celularidad del 25% respecto del tejido graso; presencia de las tres series con maduración adecuada, relación M/E normal y sin plasmocitosis significativa.

La biopsia renal mostró 14 glomérulos con expansión mesangial leve y asas capilares normales (Figura 2), y uno globalmente esclerosado; túbulos con degeneración turbia, con algunos cilindros hialinos no fracturados y atrofia tubular leve; intersticio con leve infiltrado linfoide y vasos sanguíneos sin alteraciones. Las tinciones con Rojo de Congo fueron negativas. La inmunofluorescencia (IF) detectó escasos depósitos de IgM y C3 en el mesangio y CL kappa 2+ a nivel mesangial y CL lambda (-). La inmunohistoquímica (IH) para CL kappa y lambda dio un resultado semejante al de IF (Figura 3).

## DISCUSIÓN

El síndrome nefrótico en adultos se define por una proteinuria masiva (mayor de 3,5g/24 h) y persistente. El plan de trabajo consiste en descartar causas secundarias que ocasionen el síndrome y en caso de no encontrarse se asume que hay una glomerulonefritis (GN) primaria,



## REPORTE DE CASO / CASE REPORT

siendo necesario realizar una biopsia renal para llegar al diagnóstico.

Las causas primarias constituyen el 70% de los casos de SN en adultos. En nuestro medio, las principales causas de SN primario son la GN membrano-proliferativa y la glomerulosclerosis focal y segmentaria (2).

Siguiendo con el plan de trabajo, de las causas secundarias, la diabetes mellitus y el lupus eritematoso sistémico fueron descartados por la ausencia de mayores manifestaciones clínicas y de resultados concluyentes en los exámenes auxiliares. Se consideró la amiloidosis secundaria (de tipo AA) a tuberculosis (TB) pulmonar pero el antecedente era muy lejano y no había enfermedad activa por lo que también se alejaba dicho diagnóstico. La amiloidosis secundaria en TB pulmonar suele ocurrir en las formas crónicas o recurrentes pero también se ha descrito en los casos de corta duración y con el tratamiento (3).

En nuestro medio, se recurre a la biopsia de mucosa oral para descartar amiloidosis secundaria. La mucosa oral es un lugar para biopsias que ayudan en el diagnóstico de amiloidosis sistémica aunque la sensibilidad de la prueba no ha sido definida (4,5). En nuestro caso, en la mucosa oral se halló amiloide de tipo AL según las tinciones de Rojo de Congo, alcalino y pre-tratada con permanganato de potasio que fueron positivas (Figuras 1 y 2).

El hallazgo de amiloide AL en la mucosa oral nos llevó a estudiar el suero, hallándose una banda monoclonal de IgM tipo kappa pero no se pudo determinar la cantidad de CL libres en sangre. En la biopsia renal, la presencia de depósitos de CL de tipo kappa en el mesangio hizo el diagnóstico de enfermedad por depósito de cadenas ligeras (EDCL).

La EDCL es una enfermedad sistémica muy rara que consiste en el depósito no fibrilar de componentes de las CL tipo kappa o lambda en las membranas basales en los tejidos corporales. Es la forma clínica más común de las enfermedades por depósito de inmunoglobulinas monoclonales (80% de los casos) (6).

En el riñón, los depósitos de CL ocurren a nivel de la membrana basal de los glomerulos, túbulos y vasos capilares, en el mesangio y en el intersticio, produciendo a menudo una glomerulopatía esclerosante nodular (6,7). Los nódulos son una mezcla de CL y proteína mesangial con un aspecto muy semejante a los de Kimmelstiel-Wilson (8,9).

En contraste con la amiloidosis, los depósitos de las cadenas ligeras no son fibrilares y, por ende, son Rojo de Congo negativo. La mayoría de CL monoclonales en la EDCL son de tipo kappa (8).

Inicialmente la EDCL fue descrita por RE Randall en 1976 (10); suele afectar más a los varones y se presenta en la 5ª y 7ª década de la vida, aunque puede verse en menor edad (11). La EDCL es producida por una gamapatía monoclonal: mieloma múltiple, gamapatía monoclonal de significado indeterminado, macroglobulinemia de Waldeström y linfomas. Hasta en un tercio de los casos no se encuentra una discrasia plasmocitaria al momento del diagnóstico, como ocurrió en nuestro paciente.

El principal compromiso de la EDCL es a nivel renal y se manifiesta como proteinuria, insuficiencia renal, hematuria o hipertensión arterial (11).

La IEF en suero y el dosaje de CL libres en el suero deben ser la primera línea para el estudio de las discrasias de células plasmáticas (12). El dosaje de CL libres también es útil para el seguimiento. La cuantificación de CL libres en orina es importante si en el suero es negativo. No obstante, la prueba definitiva es demostrar CL en la inmunofluorescencia del tejido renal (13).

El tratamiento de la EDLC consiste en controlar la enfermedad de fondo, lo cual requiere de quimioterapia y trasplante de células madre; el objetivo es retardar la progresión hacia enfermedad renal crónica terminal. Las opciones incluyen bortezomib + ciclofosfamida + dexametasona; lenalidomida; ciclofosfamida + dexametasona; talidomida y melfalan. Bortezomib representa una estrategia terapéutica promisorio cuando se emplea tempranamente (13). La plasmaféresis, como adyuvante, con reposición de albúmina puede ser útil para la eliminación de paraproteínas y mejorar la albuminemia (14). Nuestro paciente recibió talidomida, ciclofosfamida más dexametasona. Después de ocho semanas, edema había disminuido y la función renal se había normalizado.

La EDCL tiene una supervivencia de 18 meses a cinco años y son indicadores de mal pronóstico la edad avanzada, el diagnóstico de mieloma múltiple, la enfermedad renal crónica severa y el compromisocardiaco o hepático.

Hay muy pocos casos reportados de la coexistencia de EDCL y amiloidosis AL (10). Al parecer, se trata de expresiones diferentes de un mismo desorden de una clona de células plasmáticas. En nuestro caso se halló EDCL en el riñón y amiloidosis por CL fuera del riñón,

## REPORTE DE CASO / CASE REPORT

en la mucosa oral, a juzgar por las tinciones con Rojo de Congo, sin descartar amiloidosis en otros órganos. Esto demuestra que no necesariamente existe una correlación perfecta entre la biopsia de mucosa oral, como suele recomendarse, y la biopsia renal para el diagnóstico de amiloidosis renal. Así mismo, demuestra que pueden coexistir la EDCL y la amiloidosis AL en un mismo paciente, siendo muy pocos los casos reportados en la literatura (10,15). Las CL pueden depositarse en los tejidos con un patrón fibrilar (como en la amiloidosis AL) y no fibrilar (o no amiloide, como en la EDCL), lo que depende de la inmunoglobulina y del tejido (15). Se ha descrito la nefropatía por la coexistencia de depósito de CL, amiloidosis AL y cilindruria de CL (15).

El inicio del tratamiento quimioterápico a pesar de no encontrarse el desorden de células plasmáticas en nuestro paciente, fue una decisión necesaria para frenar la progresión de la enfermedad.

En conclusión, el diagnóstico etiológico del síndrome nefrótico requiere de una combinación de exámenes y biopsia renal, como fue este caso debido a la enfermedad por depósito de cadenas ligeras concomitante con amiloidosis AL extrarrenal.

### Declaración de financiamiento y de conflictos de interés:

Los autores declaran no tener financiamiento ni conflicto de interés.

### Contribución de autoría:

**ACOM, OGPR y AHA:** manejo del paciente y redacción del documento; **JGC:** manejo del paciente; **CAH:** lectura de la anatomía patológica.

### Correspondencia:

Dra. Ana C. Olascoaga  
Correo electrónico: ana.olascoaga.m@upch.pe

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hebert LA, Parikh S, Prosek J, Nadasdy T, Rovin BH. Differential diagnosis of glomerular disease: a systematic and inclusive approach. *Am J Nephrol.* 2013; 38(3):253-266.
2. Castillo M, Matsuoka J, Asato C. Glomerulonefritis primarias: Frecuencia de presentación en el período 1996 y 2005, en Lima, Perú. *Rev Soc Per Med Inter.* 2005; 18:15-21.

3. Dixit R, Gupta R, Dave L, Prasad N, Sharma S. Clinical profile of patients having pulmonary tuberculosis and renal amyloidosis. *Lung India.* 2009; 26 (2):41-45.
4. Delgado W. Valor de la biopsia de glándulas salivales labiales en el diagnóstico de amiloidosis sistémica. *Rev Med Hered.* 1994; 5:38-46.
5. Stoopler ET, Sollectio TP, Chen SY. Amyloid deposition in the oral cavity: a retrospective study and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 2003;95(6):674-680.
6. Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD, et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: A report of 64 patients from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7:231-239.
7. Said S, Cooper CJ, Nwosu AC, Bilbao JE, Hernandez GT. Hypertension, renal failure, and edema in a 38-year-old man: Light chain deposition disease; a case report and review of the literature. *J Nephropathol.* 2014; 3(2):63-68.
8. Lin J, Markowitz GS, Valeri AM, et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: The disease spectrum. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12:1482-1492.
9. Ardalán MR. Light chain deposition disease; there are reasons for confusion. *J Renal Inj Prev.* 2013; 2(4):127-128.
10. Randall RE, Williamson WC Jr, Mullinax F, Tung MY, Still WJ. Manifestations of systemic light chain deposition. *Am J Med.* 1976; 60(2):293-9.
11. Darouich S, Bettaieb I, Aouadia R, et al. Light chain nephropathy. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2015; 26(3):437-442.
12. 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 Clin Pathol.* 2013; 140:890-897.
13. Cohen C, Royer B, Javaugue V, et al. Bortezomib produces high hematological response rates with prolonged renal survival in monoclonal immunoglobulin deposition disease. *Kidney Int.* 2015; 88 (5):1135-1143.
14. Trimarchi H, Lombi F, Forrester M, et al. Enfermedad renal por depósito idiopático de cadenas livianas. Caso Clínico. *Rev Med Chile.* 2013; 141:396-401.
15. Lorenz EC, Sethi S, Poshusta TL, et al. Renal failure due to combined cast nephropathy, amyloidosis and light-chain deposition disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25:1340-1343.

Recibido: 07/04/2016  
Aceptado: 29/06/2016