

Enfermedad por depósito de cadenas ligeras idiopática. A propósito de un caso

Dra. Yusaima Rodríguez Fraga (*) <http://orcid.org/0000-0001-9517-8685>

Dra. Rosa Oliday Ríos Jiménez. ⁽¹⁾ <http://orcid.org/0000-0001-9914-9611>

Dra. Claudia Roche Albernas ⁽¹⁾ <http://orcid.org/0000-0003-3002-9907>

Dr. Jorge Ernesto Muñio Perurena ⁽¹⁾ <http://orcid.org/0000-0003-1311-2848>

Dr. José Carnot Uria ⁽¹⁾ <http://orcid.org/0000-0003-0721-3730>

Dra. Karina Pardo Ramírez ⁽¹⁾ <http://orcid.org/0000-0002-5711-5971>

¹ Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana. Cuba.

*Autor para la correspondencia : yusaima@infomed.sld.cu

Resumen

La enfermedad por depósito de cadenas ligeras (EDCL) es una rara enfermedad caracterizada por el depósito de una sola cadena ligera tipo kappa o lambda en la membrana basal de los tejidos corporales. Cuando el depósito ocurre a nivel del riñón puede manifestarse como una insuficiencia renal aguda o un síndrome nefrótico. Puede ser idiopática o primaria cuando no se detecta enfermedad maligna, o estar asociada a una discrasia de células plasmáticas u otro trastorno linfoproliferativo. **Caso clínico:** Se reporta el primer caso en Cuba, un paciente masculino de 57 años con antecedentes de hipertensión arterial que ingresó por cuadro diarreico, astenia marcada, cifras elevadas de creatinina, azoados, anemia ligera con diagnóstico presuntivo de insuficiencia renal aguda o enfermedad renal crónica progresiva. EL conteo de Addis de 2 horas y proteinuria de 24 horas cualitativo, mostraron trazas de proteínas; el ultrasonido renal informó riñones que recordaban la insuficiencia renal crónica, la biopsia renal reportó una tubulopatía proximal por cadenas ligeras con inmunohistoquímica lambda +++, CD138+++ y en la inmunofijación depósitos en el epitelio tubular lambda +++, sin infiltración tumoral constatada en el medulograma ni en la biopsia de médula ósea. Recibió tratamiento con talidomida, dexametasona y eritropoyetina con una evolución favorable. **Conclusiones:** La EDCL primaria o idiopática es una enfermedad infrecuente y no existe tratamiento específico para la misma, el pronóstico es reservado y depende de la edad de presentación y del compromiso orgánico existente.

Palabras clave: enfermedad por depósito de cadenas ligeras, tubulopatía proximal por cadenas ligeras, gammapatía monoclonal.

Introducción

Las gammapatías monoclonales son un conjunto de enfermedades que se caracterizan por la producción anómala y secreción a la sangre de una inmunoglobulina 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 micro túbulos, o de forma no organizada (granular). Esta inmunoglobulina se deposita, principalmente, en el riñón, no sólo porque es un órgano muy irrigado, sino también, porque el túbulo renal tiene un papel predominante en el metabolismo de las inmunoglobulinas. El mieloma múltiple es la gammapatía monoclonal que más compromete la función renal.^{1,2,3}

La enfermedad por depósitos de cadenas ligeras (EDCL), es una enfermedad sistémica muy rara que consiste en el depósito no fibrilar monoclonal amorfo, negativo para rojo congo, de componentes de cadenas ligeras tipo kappa o lambda en las membranas basales de los tejidos corporales. Fue descrita por primera vez en 1973 por Antonovych et al 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.¹ Los sitios de depósito de las cadenas ligeras incluyen el riñón, hígado, corazón, intestino, bazo, piel, sistema nervioso y médula ósea.¹ La principal manifestación es la enfermedad renal dada por insuficiencia, proteinuria y síndrome nefrótico.^{2,4} La EDCL puede asociarse a mieloma múltiple o enfermedades linfoproliferativas (Linfomas, Leucemias, Macroglobulinemia de Waldenström) y se considera secundaria, sin embargo hasta en un 50% de los pacientes puede no encontrarse enfermedad neoplásica siendo en este caso idiopática o primaria.⁵ La afectación de otros órganos es menos frecuente que en la amiloidosis, pudiendo aparecer hepatomegalia y disfunción hepática y más raramente cardiopatía. Usualmente se identifica la misma proteína monoclonal en el suero de estos pacientes, pero en cerca del 25% no se logra demostrar la cadena ligera ni en el suero ni en la orina, lo que probablemente no se deba a la ausencia de secreción, sino a que se produzca rápidamente pos síntesis el depósito tisular o la degradación.^{5,6} Aún en la ausencia de esta proteína monoclonal en suero u orina, se demostrará en la mayoría de casos una proliferación monoclonal de células plasmáticas mediante el estudio histológico del órgano afecto en la forma idiopática o primaria. En el estudio de biopsia renal mediante microscopio óptico, se observa de forma constante el depósito de material eosinófilo PAS positivo en la parte externa de la membrana basal.⁶ La frecuencia de la EDCL es desconocida. No existe un consenso en cuanto a la terapéutica específica en la enfermedad idiopática, a diferencia de la secundaria donde el tratamiento está dirigido a la enfermedad de base, lo cual puede estabilizar o mejorar las condiciones clínicas, del paciente aunque con un pronóstico muy reservado.^{7,8} Este artículo tiene como objetivo presentar un caso de EDCL idiopática, discutir el tratamiento y su buena evolución.

Caso clínico

Paciente masculino de 57 años de edad con antecedentes de hipertensión arterial (HTA) controlada, que en un chequeo habitual se constatan cifras elevadas de creatinina y anemia ligera por lo que se valoró por nefrología y se realizaron estudios por sospecha de una insuficiencia renal aguda (IRA) o una enfermedad renal crónica (ERC) progresiva. En los exámenes paraclínicos realizados se constataron cifras de hemoglobina 99 g/l CCMH 331 g/l, HCM 28,1 pg, VCM 86,5 fl, anemia ligera normocítica normocrómica. La eritrosedimentación en 35 mm/h, creatinina 416 µmol/Ly, urea 14,82 mmol/, el ácido úrico 549 µmol/l, los triglicéridos en 3,68 mmol/L se encontraban elevados. El filtrado glomerular por medio de la ecuación CKD-EPI (Chronic kidney disease epidemiology collaboration group), resultó de 14

ml/min/1,73 m²; la albumina 50 g/l, colesterol 4,3 mmol/L, proteínas totales 77 g/l, calcio sérico 2,5 mmol/L. Así como la inmunolectroforesis de proteínas estaban normales. Los estudios inmunológicos: ANA, ANCA (Cribado Anti-PR3 y MPO) y anticuerpos antifosfolípidos (IgG/ IgM) fueron negativos además de la serología VHC/ antígenos superficie, VDRL y anticuerpos para HIV. En el conteo de Addis de 2 horas (cualitativo) y la proteinuria de 24 horas (cualitativo) se constataron trazas de proteínas ++; el urocultivo no mostró crecimiento bacteriano. Desde el punto de vista imagenológico el riñón derecho (RD) midió 100 x 58 mm con parénquima de 26 mm y el RI midió 100 x 48 mm con parénquima ecogénico de 25 mm, mal definido y engrosado que recordaba la ERC. En la biopsia de riñón se estudiaron 10 glomérulos, 3 globalmente esclerosados subcapsulares y el hallazgo más significativo fue la presencia en el epitelio tubular proximal de abundantes inclusiones cristalinas débilmente positivas con el PAS y fushinofilicos con la tricómica que distorsionan la configuración de los túbulos relleno de éstos con pérdida del borde en cepillo, algunos de ellos se desprenden de las superficies apicales de las células tubulares proximales lesionadas hacia la luz tubular formando cilindros sueltos atípicos con bordes afilados a fibrosos e inflamación intersticial en el 40% de la muestra. En dos glomérulos existen abundantes inclusiones cristalinas dentro del citoplasma de los podocitos con engrosamiento fibrointimal hialino arterioarteriolar, en la Inmunofijación (IFD): depósitos en el epitelio tubular lambda +++ kappa+, la Inmunohistoquímica (IHQ) informe lambda +++, kappa+, CD138+++. El aspecto histológico e inmunohistoquímico es consistente con tubulopatía proximal por cadenas ligeras. Nefropatía arteriolar benigna.

Fue valorado por hematología y se realizó además electroforesis de proteínas con inmunofijación y cuantificación de inmunoglobulinas con resultados normales y survey óseo donde se observa una única lesión osteolítica ovalada a nivel del cuello femoral derecho de menos de 1 centímetro. El medulograma y la biopsia de médula ósea no mostraron infiltración tumoral. Al finalizar los estudios se concluyó como una enfermedad por depósitos de cadenas ligeras lambda y se inició tratamiento con dexametasona 40 mg semanal, talidomida 100 mg diarios y factor estimulante de colonias eritroides (eritropoyetina) 30 mil unidades semanales. Evolutivamente presentó mejoría de las cifras de hemoglobina (Hb 13,8 g/l y creatinina (122 mmol/L), al completar 8 ciclos de tratamiento se realiza reevaluación donde se encontró como positivo al interrogatorio y examen físico la presencia de parestias en miembros superiores e inferiores, por lo que se realizó estudio de neuroconducción y se constató una polineuropatía de etiología medicamentosa y se disminuyó la dosis de talidomida a 50 mg diarios. En la hemoquímica sanguínea las cifras de Hemoglobina se encontraban en 13,5 g/l y mantuvo la función renal conservada (creatinina 115 mmol/L, Proteinuria de 24 horas y Conteo de Addis de 2 horas cuantitativo normales y; el medulograma y la biopsia de médula ósea sin evidencias de infiltración tumoral. En el estudio del survey óseo persistía la lesión osteolítica a nivel del cuello femoral derecho que no fue posible realizar biopsia debido a su pequeño tamaño y se decidió valorar con ortopedia y mantener seguimiento por estudios radiológicos (Rx) y tomografía axial computarizada (TAC) y se inició tratamiento con ácido zoledrónico 4 mg con frecuencia mensual considerando que la función renal se encontraba normal. El paciente se ha mantenido estable desde el punto de vista clínico y por lo exámenes de laboratorio hasta el mes agosto del 2022 y con seguimiento en consulta externa de hematología y nefrología.

Discusión

Las gammapatías monoclonales, aunque originadas por una proliferación anormal de células plasmáticas, no siempre responden a un proceso maligno, ni en el momento del diagnóstico ni en su posterior evolución. En la enfermedad por depósito de cadenas ligeras, los fragmentos de inmunoglobulina, típicamente tipo kappa, se acumulan con una conformación desorganizada granular, que no corresponde a la forma de depósito cristalino que se observa en el riñón con mieloma, a la fibrilar en la amiloidosis, ni a la microtubular en la glomerulopatía “inmunotactoide”.³ La nefropatía asociada puede ser la primera manifestación de la misma y muchas veces el diagnóstico hematológico se obtiene a partir del estudio de un daño renal previo.^{9,10,11} Debe considerarse una enfermedad sistémica ya que los depósitos de cadenas ligeras pueden detectarse además de en el riñón donde aparecen prácticamente siempre, en otros órganos como el hígado, el corazón y el bazo manifestándose desde el punto de vista clínico de forma muy variable, desde asintomático hasta disfunciones severas de los órganos afectados.^{9,12} La afectación cardiovascular puede provocar una cardiomiopatía restrictiva, o un infarto de miocardio, cuando la afectación es hepática producir ictericia colestásica e insuficiencia hepática, a nivel del sistema nervioso central infarto y/o hemorragia cerebral, en el sistema nervioso periférico una neuropatía periférica y mononeuritis múltiple, también puede afectar pulmón, y músculo entre otros.^{13,14} A nivel renal manifestarse clínicamente como una proteinuria habitualmente a rango nefrótico e insuficiencia renal de grado variable con microhematuria aproximadamente en dos tercios de los pacientes. El riñón se encuentra comprometido en 96% de los casos de afección por cadenas ligeras, sin embargo, en ocasiones las manifestaciones clínicas no permiten establecer un diagnóstico específico de la lesión renal subyacente por lo que es necesario la biopsia del riñón. En nuestro paciente, no se detectó un pico monoclonal en sangre ni orina, lo que ocurre en 10% a 20% de los casos. Por esta razón, la biopsia renal juega un papel esencial en el diagnóstico de la enfermedad por depósito de cadenas ligeras.³ Las tres principales entidades resultantes del depósito de cadenas ligeras son: nefropatía por proteínas de Bence Jones (por lo general asociados con mieloma múltiple), enfermedad de depósitos de cadenas ligeras (idiopática) y la amiloidosis AL.^{14,15,16} Por la presentación clínica el diagnóstico diferencial debe realizarse con la Amiloidosis AL, el cual se realiza mediante la tinción rojo Congo, que es negativa en los depósitos de cadenas ligeras, así como se estableció en este caso.¹⁷ En cerca de un 80% de casos con EDCL el depósito es de cadenas kappa, la cual cursa en apariencia con un mejor pronóstico que la lambda, sin embargo en nuestro caso la cadena depositada en el riñón fue tipo lambda.^{1,3,17} El depósito de un solo tipo de cadena ligera se considera sugestiva de monoclonalidad, semejante a la observada en la amiloidosis. En la actualidad la primera línea de tratamiento en la EDCL secundaria es la combinación de la quimioterapia con o sin el trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo sin embargo, en la variedad idiopática no existe un consenso acerca de un tratamiento establecido. El mismo se ha basado en la experiencia de los casos reportados,^{18,19} por lo que la combinación de los agentes inmunomoduladores como talidomida, lenalidomida con la dexametasona inducen una respuesta hematológica duradera así como una recuperación de la función renal, los agentes alquilantes han sido utilizados en estos pacientes con resultados alentadores. Se reportó que la

remisión hematológica completa con reducción de la proteinuria fue observada en un paciente con EDCL idiopática en tratamiento con dexametasona y vincristina.¹² Los inhibidores del proteosoma como el bortezomib interfieren directamente e inhiben el NF- κ B (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas) y reduce la formación de lesiones nodulares a nivel glomerular.^{12,17,18} La neuropatía periférica puede formar parte de la expresiónsistémica de la enfermedad o ser inducida por drogas como el bortezomib o la talidomida, tal y como ocurrió en nuestro paciente. El trasplante de progenitores hematopoyéticosautólogo ha sido propuesto en pacientes con diagnóstico de EDCL idiopático que no tienen una buena evolución con los tratamientos antes expuestos produciendo una evidente mejoría de la proteinuria y el filtrado glomerular, sin embargo las complicaciones que se producen, que pueden ser desde la sepsis grave hasta la muerte limitan la indicación en esta entidad.¹⁹ El tratamiento de la EDCL idiopáticacontinúa siendo controversial, no existe un protocolo establecido para esta entidad debido su rareza aunque muchos autores lo han intentado , pero desafortunadamente no se han podido establecer conclusiones debido al pequeño número de pacientes que se diagnostican y el corto periodo de seguimiento de los mismos .³ El pronóstico es reservado, sobre todo si el diagnóstico se realiza en edades avanzadas, así como cuando el depósito de cadena ligera ocurre además del riñón en otros órganos como el hígado y el corazón y también si existe enfermedad renal crónica severa ,con compromiso cardíaco y / o hepático .^{1,3,18-20}

De acuerdo a lo expresado en este trabajo el tratamiento con quimioterapia, que es indiscutible en pacientes con EDCL secundaria (mieloma múltiple, síndromes linfoproliferativos), sin embargo, escontroversial cuando no existe una enfermedad maligna. No obstante, la práctica general en pacientes con EDCL idiopática ha sido tratar con esteroides, asociado a antiangiogenicos,quimioterapia e inhibidores del proteosoma. En nuestro caso con el diagnóstico de EDCL idiopática donde la cadena ligera identificada fue lambda, la presencia de insuficiencia renal al debut y escasas trazas de proteínasse observóuna buena respuesta al tratamiento impuesto con dexametasona talidomida y eritropoyetina en un periodo de seguimiento de 20 meses a pesar de no recibir inhibidores del proteosoma como se reporta en la literatura para el tratamiento de esta entidad , aunque el periodo de tiempo es muy corto para evaluar la eficacia del mismo, por lo que continua siendo un reto para la medicina moderna el estudio y la estandarización de la terapéutica para el manejo de esta infrecuente enfermedad .

Referencias bibliográficas

1. Fanny CC, Irsen HM.Enfermedad renal por deposito idiopático de cadenas livianas. Caso clínico. Cuad Hosp Clin. 2017;58(2):35-40.
2. Garcia Perez A, Aneiros J, Ramos AM, Pelkov V, Lopez Lorenzo JL, Albalate M, et al. Insuficiencia renal por enfermedad de depósitos de cadenas ligeras. Rev Esp Nefrol. 2008;28(2) 212-5.
3. Cantillo JJ, Pilar López R, Andrade RE. Nefropatía no amiloidea por depósito de inmunoglobulinas monoclonales A propósito de un caso de enfermedad idiopática por depósito de cadenas ligeras.

4. Biomédica [Internet]. 2009 [citado 2022 Ene 18]; 29:531-8. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v29n4/v29n4a06.pdf>
5. Olascoaga-Mesía AC, Pamo-Reyna OG, Hurtado-Aréstegui A, Asato-Higa C, Gutiérrez-Campos J. Sindromenefrotico debido a enfermedad por depósito de cadenas ligeras concomitante con amiloidosis AL extrarenal. *Rev Med Hered*. 2016;27(3):181-5.
6. Fulladosa X. Nefropatía asociada a gammopatías clonales. *Soc Esp Nefrol* [Internet]. 2021 [citado 2022 Ene 18]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-nefropatia-asociada-gammapatias-monoclonales-381>
7. Gustavo Z. Tres casos de mieloma múltiple de novo después de trasplante renal. *Biomédica*. 2016;36(4):498-503. DOI: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v36i4.3090>
8. Mora López P, Del Agua Arias-Camisón C, Bernal González A, Aladren Gonzalvo D, Estrada Mallarino N, Medrano Villarroja C, et al. Enfermedad renal asociada a gammopatías monoclonales. *Diálisis Traspl* [Internet]. 2021 [citado 2022 Ene 18]; 42(1). Disponible en: <https://medes.com/publication/162189>
9. SV Rajkumar, MA Dimopoulos, A Palumbo, J Blade, G Merlino, MV Mateos, et al. International myeloma working group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538-48. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
10. Vaxman I, Gertz M. When to Suspect a Diagnosis of Amyloidosis. *Acta Haematol*. 2020;143(4):304-11. DOI: 10.1159/000506617.
11. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2020;95(5):548-67. DOI: 10.1002/ajh.25791.
12. Dos Santos LP, Couto J, Romano M, López R. Light-chain deposition disease presenting with spontaneous splenic rupture. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2018;5(12):0001010. DOI: 10.12890/2018_0001010.
13. Wang Q, Jiang F, Xu G. The pathogenesis of renal injury and treatment in light chain deposition disease. *J Transl Med*. 2019;17(1):387. DOI: 10.1186/s12967-019-02147-4.
14. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2020 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol*. 2020;95(7):848-60. DOI: 10.1002/ajh.25819.
15. Trimarchi H, Lombi F, Forrester M, Pomeranz V, Rabinovich O, Stemmelin GR, et al. Enfermedad renal por depósito idiopático de cadenas livianas. Caso clínico. *Rev Med Chile*. 2013;141(3):388-93.
16. Corzo A, Fantl D, Garate G, Giannini ME, Lopresti S, Ochoa P, et al. Gamapatías monoclonales. Guías de diagnóstico y tratamiento. *Soc Arg Hematol* [Internet]. 2021 [citado 2022 Ene 18]:133-58. Disponible en: http://mieloma.org.ar/wp-content/uploads/2021/11/Gammapatias-monoclonales-Guia-2021_Argentina.pdf
17. Sternke-Hoffmann R, Boquoi A, Lopez Y, Niedenhoff D, Platten F, Fenk R, Haas R, et al. Biochemical and biophysical characterization of immunoglobulin free light chains derived from an initially unbiased population of patients with light chain disease. *PeerJ*. 2020;8:e8771. DOI: 10.7717/peerj.8771.
18. Abdallah NH, Binder M, Rajkumar SV, Greipp PT, Kapoor P, Dispenzieri A, et al. A simple additive staging system for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2022;12(1):21. DOI: 10.1038/s41408-022-00611-x.

19. Caravaca Fontan F, Gutiérrez E, Delgado Lillo R, Praga M. Gammopatías monoclonales de significado renal. Nefrología [Internet]. 2017 [citado 2022 Ene 18]; 37(5):465–77. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2017.03.012>
20. Souto Filho JT, Monteiro JM, Andrade IB. Treatment of idiopathic light chain deposition disease: complete remission with bortezomib and dexamethasone. J Bras Nefrol. 2016;38(4):450–4. DOI: 10.5935/0101-2800.20160071.