



## Nota clínica

## Esclerosis nodular como manifestación de enfermedad por depósito monoclonal de inmunoglobulinas en mieloma múltiple

E. Castillo Velarde<sup>a,b,\*</sup> y M. Odar Sampe<sup>b</sup><sup>a</sup> Facultad de Medicina, Universidad Ricardo Palma, Lima, Perú<sup>b</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima, Perú

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 6 de febrero de 2019

Aceptado el 11 de julio de 2019

On-line el 10 de noviembre de 2019

## Palabras clave:

Esclerosis nodular

Mieloma múltiple

Enfermedad por depósito

## RESUMEN

La enfermedad por depósito monoclonal de inmunoglobulina (MIDD) es un tipo raro de paraproteinemia que se caracteriza por la presencia de depósitos monoclonales de inmunoglobulinas en la membrana basal glomerular, manifestándose más frecuentemente en la quinta y sexta década de vida. La MIDD se subclasifica en la enfermedad por depósitos de cadenas ligeras (LCDD), enfermedad por depósitos de cadenas pesadas (HCDD) y enfermedad por depósitos de cadenas ligeras y pesadas (LHCDD), siendo la LCDD la forma más frecuente de presentación en donde se identifican cadenas ligeras kappa hasta en el 80%, asociándose hasta el 50% de pacientes con mieloma múltiple. El hallazgo de esclerosis nodular se puede asociar a LCDD en la mayoría de pacientes.

© 2019 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Nodular sclerosis as a manifestation of monoclonal immunoglobulin deposition in multiple myeloma

## ABSTRACT

Monoclonal immunoglobulin deposit disease (MIDD) is a rare type of paraproteinaemia that is characterized by the presence of monoclonal deposits of immunoglobulins in the basal glomerular membrane, manifesting more frequently in the fifth and sixth decade of life. MIDD is subclassified as light chain deposit disease (LCDD), heavy chain deposit disease (HCDD) and light and heavy chain deposit disease (LHCDD), with LCDD being the most frequent form of presentation where kappa light chains are identified in up to 80%, associated with multiple myeloma in up to 50% of. The finding of nodular sclerosis can be associated with LCDD in most patients.

© 2019 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La enfermedad por depósitos de cadenas ligeras es una entidad poco frecuente caracterizada por los depósitos monoclonales de cadenas ligeras no amiloidóticas a nivel renal. Reportamos el caso de una paciente con mieloma múltiple que presentó una pérdida acelerada de la función renal, hipocomplementemia y proteinuria no nefrótica como manifestación clínica de su enfermedad. En este

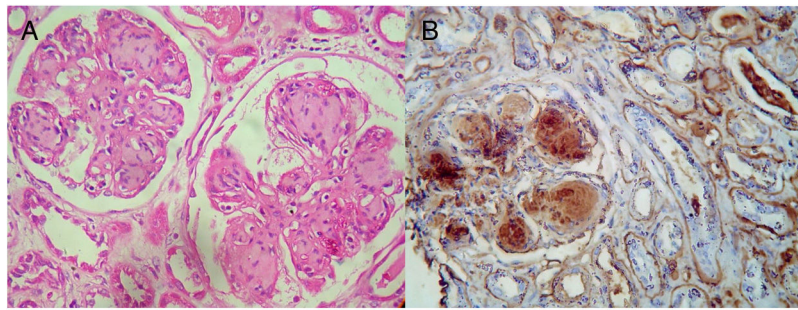
caso los depósitos monoclonales de cadenas ligeras kappa se expresaron como lesiones tipo esclerosis nodular a nivel glomerular.

## Exposición del caso

Paciente mujer de 69 años hospitalizada por astenia, disnea progresiva, edema en miembros inferiores y orina espumosa de 6 meses de evolución; antecedente de hipertensión de 2 años. Diagnosticada de insuficiencia cardíaca 3 meses antes de su ingreso por congestión pulmonar. Ecocardiografía FEVI disminuida (FEVI: 37%), discinesia septal, inferior y anterior y disfunción diastólica restrictiva y efusión pericárdica moderada. En la tomografía pulmonar se evidenció hepatomegalia y poliserositis (derrame pleural bilateral, líquido ascítico y derrame pericárdico).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [edwin.castillo@urp.edu.pe](mailto:edwin.castillo@urp.edu.pe) (E. Castillo Velarde).



**Figura 1.** A) Expansión mesangial con nódulos hialinos acelulares (esclerosis nodular). B) Inmunohistoquímica kappa positivo 3+, lambda +/– y CD34 positivo.

Al ingreso cursó con deterioro de la función renal. Al examen físico había edema generalizado, palidez, PA 110/50 mmHg. En el laboratorio, creatinina al ingreso de 0,9 mg/dl y se incrementó hasta 6,9 mg/dl durante su hospitalización, Hb 9,7 g/dl, albúmina 3,2 g/dl, globulina 2,1 g/dl, calcio 9,4 mg/dl. Proteinuria de 24 h en 2,1 g, sedimento urinario: hematíes 0-2  $\times$  C, serología para hepatitis B y C, sífilis y VIH, negativa; marcadores inmunológicos anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) negativo, anticuerpos antinucleares (ANA) con prueba de inmunofluorescencia indirecta (IFA) 1/100 patrón nucleolar, anticuerpo contra antígenos nucleares extraíbles —del núcleo de células en proliferación (ENA-PCNA) (++)—, complemento C3 disminuido (58,1 mg/dl) y C4 normal. La electroforesis en suero no presentó pico monoclonal, y en orina tuvo elevación de la fracción gamma e inmunofijación con proteína de Bence Jones con componente monoclonal en cadenas ligeras kappa. Determinación de cadenas ligeras kappa 1.040 mg/l, lambda 35 mg/l y cociente kappa/lambda 29,3. Se realizó aspirado de médula ósea con resultado de 80% de células plasmáticas infiltrando la muestra recibida. La ecografía renal refirió riñones de tamaño conservado. No se objetivaron lesiones osteolíticas por radiología.

Se realizó la biopsia renal (fig. 1) constituida por 75 glomerulos, 5 globalmente esclerosados, los glomerulos viables con expansión mesangial formando nódulos hialinos acelulares. Los nódulos fueron PAS positivo, rojo de Congo negativo, intersticio con infiltración linfomononuclear leve. Inmunohistoquímica positiva para kappa. No hubo presencia de cilindros tubulares, siendo el compromiso glomerular.

El diagnóstico fue de glomeruloesclerosis nodular por depósito de cadenas ligeras kappa asociado a un mieloma múltiple.

## Discusión

La enfermedad por depósitos de cadenas ligeras se presenta más frecuentemente entre los 55 y 60 años de edad y se asocia con mayor frecuencia al mieloma múltiple, aunque puede asociarse a otras enfermedades linfoplasmáticas con una incidencia de aproximadamente el 5%<sup>1,2</sup>. Clínicamente, la proteinuria en rango nefrótico es común y el síndrome nefrótico se presenta en el 25% de pacientes. Los pacientes presentan usualmente proteinuria, hematuria microscópica, hipertensión y grados variables de insuficiencia renal<sup>3-5</sup>. Debido a las variadas presentaciones clínicas y múltiples alteraciones morfológicas, es posible que ambas entidades sean poco reconocidas y diagnosticadas. En este sentido, el reconocimiento de la enfermedad del presente caso atravesó por diversos diagnósticos diferenciales.

Las manifestaciones clínicas al ingreso del presente caso se caracterizaron por compromiso glomerular y cardíaco. Cuando la paciente fue diagnosticada de insuficiencia cardíaca no presentó insuficiencia renal, excluyendo entonces la posibilidad de un síndrome cardiorrenal, por lo que la oliguria y

sobrecarga de volumen no constituyen factores causales. El compromiso cardíaco, renal, seroso e hipocomplementemia, en el contexto de una enfermedad glomerular, sugieren descartar enfermedades sistémicas como lupus eritematoso sistémico, específicamente una glomerulonefritis proliferativa difusa tipo IV; sin embargo, una serología para lupus por ELISA negativa, una titulación por IFA en 1/100 y la ausencia de hematuria alejan esta posibilidad; más aún cuando el compromiso de la función renal fue progresivo sin alteraciones analíticas compatibles para lupus. En este caso la prueba que intervino como cribado para la discrasia de células plasmáticas fue el proteinograma electroforético en orina, en donde hubo un pico en la fracción gamma y que fue debidamente detectado en la inmunofijación urinaria. El incremento marcado de las cadenas ligeras kappa en suero sugirió el descarte de mieloma múltiple, pese a que en este caso hubo ausencia de manifestaciones clínicas como dolor óseo, disproteinemia, hipercalcemia y pico monoclonal sérico. El diagnóstico de mieloma se confirmó por la presencia de plasmocitos clonales en la médula ósea asociados al compromiso renal. El compromiso renal por depósito monoclonal de cadenas ligeras por la paraproteinemia se evidenció en la biopsia renal y, en este caso, se presentó como esclerosis nodular. El compromiso a nivel de las serosas probablemente estuvo asociado también al depósito de las cadenas ligeras a nivel pleural y pericárdico; esto último habría condicionado el factor restrictivo de la insuficiencia cardíaca. La infiltración pleural y pericárdica por la paraproteinemia ha sido reportada en la literatura<sup>6,7</sup>.

La esclerosis nodular como hallazgo en la histopatología renal tradicionalmente presenta un diagnóstico diferencial con nefropatía diabética o amiloidosis, sin embargo, también se describe asociada a enfermedad por depósitos de cadenas ligeras en el 60% de los pacientes, compuesta frecuentemente por cadenas tipo kappa, los cuales pueden parecerse a los depósitos vistos en la nefropatía diabética nodular o en la amiloidosis de cadenas ligeras; sin embargo, este tipo de depósitos son rojo Congo negativo, no amiloidóticos y no presentan estructuras de tipo fibrilar en su ultraestructura<sup>8</sup>. En cuanto a la hipocomplementemia, se ha descrito que las proteínas monoclonales promoverían una inhibición de las proteínas reguladoras del complemento, favoreciendo la activación de la vía alterna del complemento; no obstante, su fisiopatología requiere aún de más evidencia<sup>9</sup>.

La supervivencia de la enfermedad por depósitos de cadenas ligeras a 5 años es del 70% aproximadamente, la cual se reduce notoriamente si se asocia a mieloma múltiple<sup>10</sup>. Los pacientes que presentan al momento del diagnóstico valores de creatinina sérica de más de 4 mg/dl tienen peor pronóstico y alto riesgo de progresión a enfermedad renal crónica terminal<sup>2</sup>, por lo que es críticamente importante iniciar rápidamente el esquema de tratamiento para reducir las concentraciones de cadenas ligeras libres en pacientes con mieloma múltiple, puesto que dicha reducción se asocia con un aumento de la supervivencia. El régimen de

tratamiento con bortezomib es favorable por su seguridad de uso en pacientes con insuficiencia renal, incluso en hemodiálisis<sup>8</sup>.

### Conclusión

La enfermedad por depósitos de cadenas ligeras fue descrita por primera vez hace más de 3 décadas. Presentamos un caso de glomerulopatía mediada por paraproteinemia en un paciente con diagnóstico de mieloma múltiple. Debido a las variadas presentaciones clínicas y los múltiples diagnósticos diferenciales y morfológicos, es posible que ambas entidades sean poco reconocidas y diagnosticadas. Conocer las diferentes formas de presentación puede ayudar en el diagnóstico precoz y tratamiento de la enfermedad.

### Financiación

Ninguna.

### Conflicto de intereses

Ninguno.

### Bibliografía

1. Said S, Cooper JC, 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;3:63–8.
2. Ardalán MR. Light chain deposition disease; there are reasons for confusion. *J Renal Inj Prev* 2013;2:127–8.
3. Lin J, Markowitz GS, Valeri AM, Kambham N, Sherman WH, Appel GB, et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: the disease spectrum. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1482–92.
4. Pozzi C, d'Amico M, Fogazzi GB, Curioni S, Ferrario F, Pasquali S, et al. Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognostic factors. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1154–63.
5. Ronco PM, Alyanakian MA, Mougenot 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. Rosenbaum H, Hoffman R, Carter A, Brenner B, Markel A, Ben Arie Y, et al. Multiple myeloma with pericardial involvement and cardiac tamponade: a report of three patients. *Leuk Lymphoma* 1996;24:183–6.
7. Jiang AG, Yang YT, Gao XY, Lu HY. Bilateral pleural effusion as an initial manifestation of multiple myeloma: A case report and literature review. *Exp Ther Med* 2015;9:1040–2.
8. Motwani S, Herliz L, Monga D, Jhaveri KD, Lam AQ, American Society of Nephrology Onco-Nephrology Forum. Paraprotein-related kidney disease: glomerular diseases associated with paraproteinemias. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:2260–72.
9. Doshi M, Lahoti A, Danesh F, Batuman V, Sanders PW. American Society of Nephrology Onco-Nephrology Forum. Paraprotein-related kidney disease: kidney injury from paraproteins-what determines the site of injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:2288–94.
10. Jenner E. Serum free light chains in clinical laboratory diagnostics. *Clin Chim Acta* 2014;427:15–20.