



# Síndrome nefrótico por amiloidosis AL asociado con gammapatía monoclonal de cadenas ligeras lambda

## Nephrotic syndrome by amyloidosis AL associated to lambda light-chain monoclonal gammopathy.

Estefanía Guadalupe Olea-Sánchez,<sup>1</sup> Elisa Crystal Sánchez-Moreno,<sup>2</sup> Daniel Ramón Hernández-Salcedo,<sup>3</sup> Raúl Valencia-López,<sup>4</sup> Alejandro Luque-Hernández<sup>5</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** La amiloidosis primaria es el tipo más común, causado por cadenas ligeras de inmunoglobulinas anormales. La incidencia es de 5 a 12 personas por millón al año. Las manifestaciones se relacionan con afección de diversos órganos, los principales son el corazón y los riñones. El diagnóstico morfológico se establece con la detección de material extracelular proteico de tipo amiloide (que se tiñe con rojo Congo u otras tinciones especiales) y después con el análisis de ese material. El daño es predominantemente extracelular, puede ser adyacente a las membranas basales; si los depósitos son más, invade las células y destruye de manera perivascular o vascular.

**CASO CLÍNICO:** Paciente masculino de 67 años con cuadro clínico de un año de evolución caracterizado por edema facial y de miembros inferiores. Se estableció el diagnóstico de amiloidosis AL asociado con gammapatía monoclonal de cadenas ligera lambda tratado con bortezomib, con alivio de los síntomas generales.

**CONCLUSIONES:** El caso comunicado tenía amiloidosis AL, que es un trastorno grave y poco frecuente que aparece a la edad media de 65 años y que, debido a su manifestación insidiosa, el diagnóstico suele ser tardío.

**PALABRAS CLAVE:** Amiloidosis primaria; síndrome nefrótico; células plasmáticas.

### Abstract

**BACKGROUND:** Amyloidosis is a rare disorder, in which the native proteins with incorrect folding are deposited extracellularly. Primary amyloidosis (AL) is the most common type caused by light chains of abnormal immunoglobulins. The incidence is 5 to 12 people per million per year, the manifestations are related to the infiltration of several organs, mainly heart and kidney.

**CLINICAL CASE:** A 67 years-old patient who consulted for a year of evolution of facial and lower limbs edema. Based on the clinical and paraclinical findings he was diagnosed with AL associated with monoclonal gammopathy of lambda light chains, which was treated with bortezomib, with relieve of the general symptoms.

**CONCLUSIONS:** This case report had primary amyloidosis, which is a severe and little frequent disorder appearing at median age of 65 year and whose diagnosis is usually late due to its insidious manifestation.

**KEYWORDS:** Primary amyloidosis; Nephrotic syndrome; Plasma cells.

<sup>1</sup> Residente de segundo año de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Residente de primer año de Dermatología.

<sup>3</sup> Profesor titular del servicio de Medicina Interna.

<sup>4</sup> Profesor adjunto del servicio de Medicina Interna.

<sup>5</sup> Médico adjunto del servicio de Medicina Interna.

Servicio de Medicina Interna, Hospital Ángeles Clínica Londres, Ciudad de México.

**Recibido:** 3 de junio 2019

**Aceptado:** 10 de enero 2020

### Correspondencia

Estefanía Guadalupe Olea Sánchez  
estefania.oleasz@udlap.mx

### Este artículo debe citarse como

Olea-Sánchez EG, Sánchez-Moreno EC, Hernández-Salcedo DR, Valencia-López R, Luque-Hernández A. Síndrome nefrótico por amiloidosis AL asociado con gammapatía monoclonal de cadenas ligeras lambda. Med Int Méx. 2020; 36 (5): 722-726.

<https://doi.org/10.24245/mim.v36i5.3236>



## ANTECEDENTES

La amiloidosis constituye un grupo de enfermedades en el que las proteínas se depositan extracelularmente en tejidos como fibrillas insolubles. Se caracteriza por plegamiento incorrecto de proteínas que causa daño en diversos órganos; la clasificación se basa en la proteína precursora que forma las fibrillas amiloide y la distribución de los depósitos amiloide siendo sistémica o localizada. La amiloidosis tipo AL es la más común y puede encontrarse en todo el organismo a excepción del sistema nervioso central.<sup>1</sup> El órgano más afectado es el riñón, con incidencia de 50 a 80% de los casos reportados. La amiloidosis con daño renal frecuentemente se manifiesta como síndrome nefrótico, deteriorando progresivamente la función renal.<sup>1</sup> El riñón de amiloide puede ser difícil de reconocer debido a su manifestación sutil y progresión insidiosa. La mayoría de los casos se diagnostican posterior al reconocimiento de una disfunción multiorgánica (insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal asociada con proteinuria, desregulación autonómica y neuropatía).<sup>1,2</sup> Los tipos más comunes de amiloidosis renal son la derivada de Ig (94% de los casos) y amiloidosis reactiva AA (6% de los casos). La primera se considera secundaria a discrasia de células plasmáticas, que se asocia con cadenas ligeras de AL; aunque también se ha relacionado con cadenas pesadas o en patrones combinados. Por otro lado, la amiloidosis reactiva AA se asocia con afecciones inflamatorias crónicas.<sup>3</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 67 años, originario de Durango y residente de la Ciudad de México, empresario. Tenía el antecedente de hipertensión arterial sistémica desde hacía 20 años, tratado con medidas higiénico-dietéticas; hipotiroidismo primario con 7 meses de evolución en tratamiento con levotiroxina; cardiopatía isqué-

mica crónica diagnosticada hacía dos años, que requirió colocación de prótesis endovascular (no se especificó la arteria intervenida) y que recibía tratamiento con aspirina, rivaroxabán, atorvastatina; dislipidemia mixta de dos años de diagnóstico, en tratamiento con evolocumab; hiperplasia prostática benigna en seguimiento por Urología desde hacía un año. En noviembre de 2016 se diagnosticó síndrome nefrótico de causa desconocida, en tratamiento con bumetanida. En mayo de 2018 fue visto en Urgencias por edema facial y de miembros inferiores, además de tos y disnea de medianos esfuerzos. Sus signos vitales mostraron presión arterial de 110/72 mmHg, frecuencia cardíaca de 92 lpm, frecuencia respiratoria de 20 rpm y temperatura de 36.2°C. Los hallazgos relevantes a la exploración física fueron: edema palpebral bilateral, estertores subcrepitantes pulmonares bibasales en ambas fases de la respiración, matidez ipsilateral torácica en ambas bases y edema +++ en miembros pélvicos hasta la cadera. Los estudios de laboratorio al ingreso reportaron lo siguiente: Hb 15.0 g/dL, Hto. 43.0%, VCM 88 ft, HCM 30.6 pg, plaquetas 303,000/µL, leucocitos 10,500/µL, neutrófilos 85%, bandas 0%, linfocitos 8%, BUN 29 mg/dL, urea 62 mg/dL, creatinina 0.67 mg/dL, CKD-EPI 101.53 mL/min. La radiografía de tórax evidenció derrame pleural bilateral de predominio derecho (**Figura 1**). Durante el internamiento, se realizó una recolección de proteínas en orina que reportó 7 g de proteínas en orina de 24 horas, lo que confirmó el diagnóstico de síndrome nefrótico, por lo que se indicó diurético de asa. Como parte del protocolo de estudio, se realizó un aspirado de médula ósea de la cresta ilíaca posterior izquierda, reportándose morfológicamente la médula ósea con abundantes células plasmáticas y cuerpo de Russel, que fue compatible con una neoplasia de células plasmáticas. La biopsia de hueso se encontró normocelular, con células plasmáticas aproximadamente 40% de la celularidad total. Para confirmar el diagnóstico se realizó una biopsia renal, que mostró datos



**Figura 1.** Telerradiografía de tórax del paciente con derrame pleural bilateral de predominio derecho.

compatibles con amiloidosis glomerular, vascular e intersticial con inmunomarcación positiva para cadenas ligera. En la inmunohistoquímica se observó CD138 positivo, cadenas ligera lambda positivo y kappa negativo (**Figura 2**). Por estos hallazgos, se inició tratamiento con un inhibidor de la proteasoma (bortezomib)  $1.3 \text{ mg/m}^2$  IV los días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo (repiéndose cada 21 días). El seguimiento se realizó por la consulta externa tras un mes del egreso hospitalario, periodo en el que el paciente mostró alivio del edema generalizado y de los síntomas respiratorios, por lo anterior continuó el tratamiento médico prescrito.

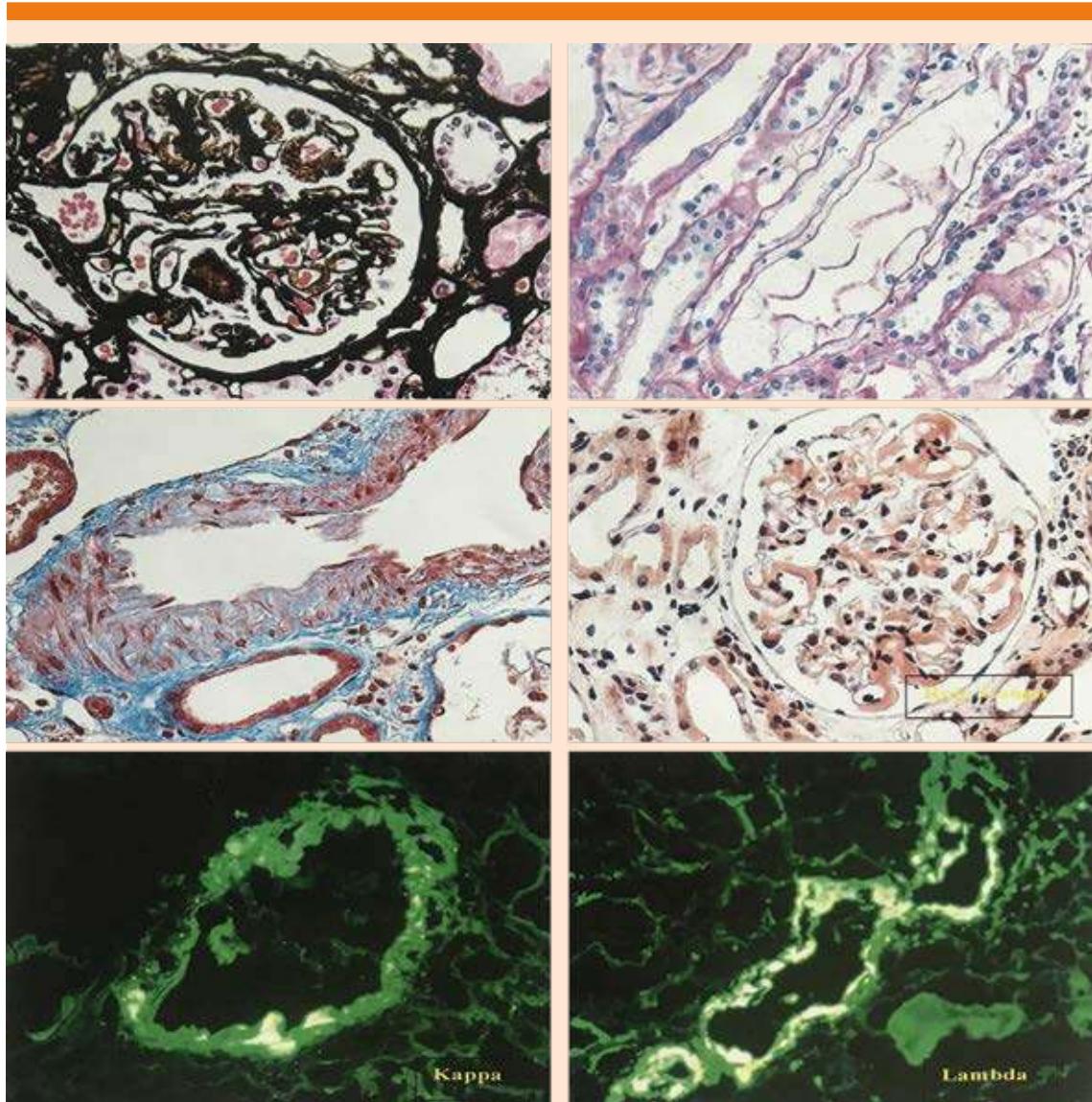
## DISCUSIÓN

En los adultos mayores el abordaje del síndrome nefrótico es un problema clínico porque es muy difícil reconocerlo como enfermedad primaria y suele confundirse con padecimientos más comunes, como insuficiencia cardiaca o enfermedad renal crónica agudizada, de igual manera, hay que considerar los cambios propios de un paciente adulto mayor, que juegan un

papel importante en la afección glomerular. La enfermedad glomerular en los ancianos frecuentemente se debe a enfermedades neoplásicas con incidencia de 22% de los casos, por tanto, ante la sospecha de un síndrome nefrótico deben realizarse pruebas para la detección de tumores malignos.<sup>4</sup> Las formas más comunes de enfermedades glomerulares primarias en ancianos son la nefropatía membranosa (en 40% de los casos) y la glomeruloesclerosis focal-segmentaria, mientras que la nefropatía diabética y la amiloidosis (en 13% de los casos) son causas comunes de nefropatías secundarias y, a menudo, se asocian con discrasia de células plasmáticas.

En el algoritmo diagnóstico del caso comunicado (paciente con sospecha de síndrome nefrótico), el estudio inicial debe ser el examen general de orina, que busca intencionalmente sedimento y proteinuria  $> 500 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ .<sup>5,6</sup> Continuando con el algoritmo, el diagnóstico definitivo se estableció mediante la demostración histológica de depósitos de amiloide, por tanto, es el patrón de referencia. Una característica particular de la muestra obtenida es la refringencia verde bajo luz polarizada después de la tinción rojo Congo. La inmunofluorescencia es positiva para cadenas ligeras kappa o lambda en la amiloidosis AL, que pueden observarse en las arterias y membranas basales en forma de depósitos.<sup>5,6</sup> La biopsia renal en los ancianos debe realizarse cuando esté disponible y está ampliamente indicada por proporcionar información valiosa. Es un procedimiento razonablemente seguro, aunque implica mayor riesgo de hemorragias en comparación con la población más joven.

Para el tratamiento definitivo continúa siendo imprescindible el diagnóstico preciso, aunque puede iniciarse de manera empírica; además, en los ancianos el retraso en el diagnóstico puede aumentar la mortalidad de manera considerable.<sup>6,7</sup> El tratamiento inicial depende de la gravedad del cuadro, por ejemplo, en las formas



**Figura 2.** Estudio de inmunofluorescencia de biopsia renal.

más leves los pacientes pueden recibir diuréticos y agentes hipertensivos. En cambio, en las formas graves se requieren agentes inmunosupresores para reducir significativamente la proteinuria intensa, además de diuréticos y agentes hipertensivos. Las personas de edad avanzada deben recibir tratamiento inmunsupresor adecuado

para inducir la remisión y reducir el riesgo de pérdida progresiva de la función renal. Sin embargo, debido a que los efectos secundarios de los medicamentos prescritos y las complicaciones infecciosas ocurren con mayor frecuencia en los ancianos, debe vigilarse cuidadosamente la terapia.<sup>8-10</sup> El tratamiento de la amiloidosis AL se

basa en la supresión de la discrasía de las células plásma subyacentes junto con medidas de apoyo para manejar las complicaciones relacionadas.<sup>6,7,11-13</sup> Sin embargo, suelen recomendarse regímenes combinados con quimioterapia similares a los que se prescriben en el mieloma múltiple. Los esquemas de tratamiento basados en inhibidores de proteasa son una opción, con respuesta de 71% en los casos hematológicos y en los casos con alteraciones cardíacas de 29%. La combinación de bortezomib-alquilantes-esteroides ha demostrado mejor respuesta hematológica en un periodo más corto.<sup>7,14-16</sup>

## CONCLUSIÓN

El caso comunicado tenía amiloidosis AL, que es un trastorno grave y poco frecuente que se manifiesta con edad media de 65 años y que, debido a su manifestación insidiosa, el diagnóstico suele ser tardío. En el caso reportado la sospecha del cuadro fue por el síndrome nefrótico de larga evolución en un paciente adulto mayor. El patrón de referencia sigue siendo la biopsia renal; sin embargo, este procedimiento no está exento de complicaciones y puede que no sea necesario en ciertos escenarios clínicos. El tratamiento puede ser complejo, a menudo, requiere un enfoque multidisciplinario. Es necesario el esfuerzo continuo de investigación básica y clínica en esta área para mejorar el pronóstico y calidad de vida de estos pacientes.

## REFERENCIAS

1. Dember L. Amyloidosis-associated kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (12): 3458-3471. doi: 10.1681/ASN.2006050460
2. Quock T, Yan T, Chang E, Guthrie S, Broder M. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Adv* 2018; 2 (10): 1046-1053. doi: 10.1182/bloodadvances.2018016402
3. Kidd J, Carl D. Renal amyloidosis. *Current Problems Cancer* 2016; 40 (5-6): 209-219.
4. Zech P, et al. The nephrotic syndrome in adults aged over 60: etiology, evolution and treatment of 76 cases. *Clinical Nephrol* 1982; 17 (5): 232-236.
5. Fawcett I, Hilton P, Jones N, Wing A. Nephrotic syndrome in the elderly. *Br Med J* 1971; 2 (5758): 387-388. doi: 10.1136/bmj.2.5758.387
6. Jazbeh S, Said A, Haddad R, Hamad A, Lerma E. Renal amyloidosis. *Disease-a-Month* 2014; 60 (10): 489-493.
7. Moutzouris D, Herlitz L, Appel G, Markowitz G, Freudenthal B, Radhakrishnan J, D'Agati V. Renal biopsy in the very elderly. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4 (6): 1073-82. doi: 10.2215/CJN.00990209
8. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003; 349 (6): 583-596. doi: 10.1056/NEJMra023144
9. Wechalekar A, Gillmore J, Bird J, Cavenagh J, Hawkins S, Kazmi M, et al. Guidelines on the management of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2014; 168 (2): 186-206. https://doi.org/10.1111/bjh.13155
10. Lacruz Guzmán D, Funes Vera C, Martínez Penella M, Morales Lara M, Jorge Vidal V, Mira Sirvent M. Bortezomib como alternativa en el tratamiento de pacientes con gammopathías malignas. *Farmacia Hospitalaria* 2008; 32 (5): 280-285. DOI: 10.1016/S1130-6343(08)75947-6
11. Sanchorawala V. Light-chain (AL) amyloidosis: Diagnosis and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1 (6): 1331-1341. DOI: https://doi.org/10.2215/CJN.02740806
12. Pozzi C, D'Amico M, Fogazzi G, 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 (6): 1154-1163. doi: 10.1053/j.ajkd.2003.08.040
13. Kourelis T, Kumar S, Gertz M, Lacy M, Buadi F, Hayman S, et al. Coexistent multiple myeloma or increased bone marrow plasma cells define equally high-risk populations in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis. *J Clin Oncol* 2013; 31 (34): 4319-4324. doi: 10.1200/JCO.2013.50.8499
14. Oliva L, Orfanelli U, Resnati M, Raimondi A, Orsi A, Milani E, et al. The amyloidogenic light chain is a stressor that sensitizes plasma cells to proteasome inhibitor toxicity. *Blood* 2017; 129 (15): 2132-2142. doi: 10.1182/blood-2016-08-730978
15. Merlini G, Palladini G. Light chain amyloidosis: the heart of the problem. *Hematologic* 2013; 98 (10): 1492-1495. doi: 10.3324/haematol.2013.094482
16. Ruiz-Argüelles G, Ruiz-Delgado G. On the prevalence and genetic predisposition of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Int J Hematol* 2012; 96 (1): 144-145. DOI: 10.1007/s12185-012-1114-x