

Enfermedad por depósito de cadenas ligeras idiopática

Idiopathic Light Chain Deposition Disease

Yusaima Rodríguez Fraga^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-9517-8685>

Rosa Oliday Ríos Jiménez¹ <https://orcid.org/0000-0001-9914-9611>

Claudia Roche Albornas¹ <https://orcid.org/0000-0003-3002-9907>

Jorge Ernesto Muñio Perurena¹ <https://orcid.org/0000-0003-1311-2848>

José Carnot Uria¹ <https://orcid.org/0000-0003-0721-3730>

Karina Pardo Ramírez¹ <https://orcid.org/0000-0002-5711-5971>

¹Hospital Docente Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

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

RESUMEN

La enfermedad por depósito de cadenas ligeras 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 se encuentra asociada a una discrasia de células plasmáticas u otro trastorno linfoproliferativo.

Presentación de caso: Se reporta el primer caso en Cuba de 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 h y proteinuria de 24 h 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 inmunohistoquímico 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 enfermedad por depósito de cadenas ligeras primarias o idiopática es una enfermedad infrecuente y no existe tratamiento específico, 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.

ABSTRACT

Light chain deposition disease is a rare disease characterized by the deposition of a single kappa or lambda type light chains in the basal membrane of body tissues. When the deposition occurs at the kidney level, it can manifest as acute renal failure or nephrotic syndrome. It can be idiopathic or primary when no malignant disease is detected, or it is associated with a plasma cell dyscrasia or another lymphoproliferative disorder.

Case report: The first case in Cuba is reported of a 57-year-old male patient with a history of arterial hypertension who was admitted for diarrhea, marked asthenia, high creatinine levels, nitrogen, mild anemia with a presumptive diagnosis of acute renal failure or progressive chronic kidney disease. The 2-h Addis count and qualitative 24-h proteinuria showed traces of proteins. Renal ultrasound reported kidneys reminiscent of chronic renal failure, renal biopsy reported proximal light chain tubulopathy with immunohistochemistry lambda +++, CD138 +++ and immunofixation showed deposits in the tubular epithelium lambda +++, with no tumor infiltration confirmed in the medullogram or in the bone marrow biopsy. The patient was treated with thalidomide, dexamethasone and erythropoietin with a favorable evolution.

Conclusions: Primary or idiopathic light chain deposition disease is a rare disease and there is no specific treatment. The prognosis is reserved and depends on the age of presentation and the existing organic involvement.

Keywords: light chain deposition disease, proximal light chain tubulopathy, monoclonal gammopathy.

Recibido: 11/09/2023

Aceptado: 12/09/2023

Introducción

Las gammopatías 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 solo porque es un órgano muy irrigado, sino también, porque el túbulo renal tiene una función 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, esta fue descrita por primera vez en 1973 por Antonovych y otros y confirmada por Randall y otros en 1976 en dos pacientes con la 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, el hígado, el corazón, el intestino, el bazo, la piel, el sistema nervioso y la médula ósea.⁽¹⁾ La principal manifestación es la enfermedad renal dado por la insuficiencia, proteinuria y síndrome nefrótico.^(2,3)

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 la enfermedad neoplásica, en este caso fue idiopática o primaria.⁽⁴⁾

La afectación de otros órganos es menos frecuente que en la amiloidosis, por tanto puede aparecer hepatomegalia, disfunción hepática, y más raramente cardiopatía. Usualmente se identifica la misma proteína monoclonal en el suero de estos pacientes, pero 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.^(4,5)

Aún en la ausencia de esta proteína monoclonal en suero u orina, se demostrará en la mayoría de los casos una proliferación monoclonal de células plasmáticas mediante el estudio histológico del órgano afecto en la forma idiopática o primaria.

En el estudio de una biopsia renal mediante el microscopio óptico, se puede observar de forma constante el depósito de material eosinófilo PAS positivo en la parte externa de la membrana basal.⁽⁵⁾ 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.^(6,7)

Esta presentación de caso tuvo como objetivo discutir el tratamiento y la buena evolución de un paciente con la enfermedad por depósito de cadenas ligeras idiopática.

Presentación de caso

Se presentó un 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 tanto 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 28,1pg, VCM 86,5 fL, anemia ligera normocítica normocrómica. La eritrosedimentación en 35 mm/h, la creatinina 416 $\mu\text{mol/L}$, la urea 14,82 mmol/L, el ácido úrico 549 $\mu\text{mol/L}$, 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, el colesterol 4,3 mmol/L, las proteínas totales 77 g/L, el calcio sérico 2,5 mmol/L, así como la inmunolectroforesis de proteínas estaban normales.

Los estudios inmunológicos: ANA, ANCA (cribado Anti-PR3y MPO) y, anticuerpos antifosfolípidos (IgG/IgM) fueron negativos, además de la serología VHC/antígeno superficie/, VDRL y anticuerpos para HIV, el conteo de Addis de 2 h (cualitativo) y la proteinuria de 24 h (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 tricrómica, que distorsionaron la configuración de los túbulos rellenando la luz de éstos con la 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 con una 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 la tubulopatía proximal por cadenas ligeras. Nefrongiopatía arteriolar benigna.

El paciente fue valorado por hematología y se realizó, además la electroforesis de proteínas con inmunofijación y cuantificación de inmunoglobulinas con resultados normales y en la radiografía de survey óseo, se observó una única lesión osteolítica ovalada a nivel del cuello femoral derecho de menos de 1 cm.

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 el 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 al examen físico la presencia de parestesias 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 h y conteo de Addis de 2 h 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 el seguimiento por estudios radiológicos (Rx) y tomografía axial computarizada (TAC) y se inició el 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 año 2022 y con un seguimiento en la consulta externa de hematología y nefrología.

Discusión

Las gammopatías 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 esta y muchas veces el diagnóstico hematológico se obtiene a partir del estudio de un daño renal previo.^(7,8,9) Debe considerarse una enfermedad sistémica, ya que los depósitos de cadenas ligeras pueden detectarse, además del riñón aparecen prácticamente, en otros órganos como el hígado, el corazón y el bazo, y se manifiesta desde el punto de vista clínico de forma muy variable, desde lo asintomático hasta las disfunciones graves de los órganos afectados.^(10,11)

La afectación cardiovascular puede provocar una cardiomiopatía restrictiva, o un infarto de miocardio, cuando la afectación es hepática produce ictericia colestásica e insuficiencia hepática a nivel del sistema nervioso central, como infarto o hemorragia cerebral, en el sistema nervioso periférico una neuropatía periférica y mononeuritis múltiple, también puede afectar el pulmón, y los músculos entre otros.^(12,13)

A nivel renal se manifiesta 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 el 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 necesaria la biopsia del riñón.

En nuestro paciente no se detectó un pico monoclonal en sangre ni orina, lo que ocurre en el 10 % a 20 % de los casos. Por esta razón, la biopsia renal fue 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.^(13,14,15) Por la presentación clínica el diagnóstico diferencial debe realizarse con la

amiloidosis AL, el cual es mediante la tinción rojo congo, que es negativa en los depósitos de cadenas ligeras, así como se estableció en este caso.⁽¹⁶⁾

Aproximadamente, un 80 % de casos con la 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.^(1,3,16) 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. Este se ha basado en la experiencia de los casos reportados,^(17,18) por lo que la combinación de los agentes inmunomoduladores como la talidomida, la 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 la EDCL idiopática en tratamiento con la dexametasona y vincristina.⁽¹¹⁾ Los inhibidores del proteosoma como el bortezomib interfieren directamente e inhiben el NF-kB (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas) y reduce la formación de lesiones nodulares a nivel glomerular.^(11,16,17)

La neuropatía periférica puede formar parte de la expresión sistémica 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 hematopoyéticos autólogo ha sido propuesto en pacientes con diagnóstico de la 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 pueden ser desde la sepsis grave hasta la muerte que limitan la indicación en esta enfermedad.⁽¹⁸⁾

El tratamiento de la EDCL idiopática continúa siendo controversial, no existe un protocolo establecido debido a 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 período de seguimiento de estos.⁽³⁾ El pronóstico es reservado, sobre todo si el diagnóstico se realiza en edades avanzadas, 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 grave, con compromiso cardíaco o hepático.^(1,3,17,18,19)

De acuerdo a lo expresado en este trabajo el tratamiento con quimioterapia es indiscutible en pacientes con la EDCL secundaria (mieloma, síndromes linfoproliferativos), sin embargo es controversial cuando no existe una enfermedad maligna, no obstante, la práctica general en pacientes con la EDCL idiopática ha sido tratada con esteroides asociados a antiangiogénicos, quimioterapia e inhibidores del proteosoma.

Se concluye en el presente caso que con el diagnóstico de la EDCL idiopática, la cadena ligera identificada fue lambda, la presencia de insuficiencia renal al debut y escasas trazas de proteínas se observó una buena respuesta al tratamiento impuesto con dexametasona, talidomida y eritropoyetina en un período de seguimiento de 20 meses, a pesar de no recibir inhibidores del proteosoma como se reporta en la literatura para el tratamiento de esta enfermedad, aunque el período de tiempo es muy corto para evaluar la eficacia de este, por lo que continúa 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 depósito idiopático de cadenas livianas. Caso clínico. Cuad Hosp Clin. 2017;58(2):35-40. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1652-677620117000200006&lng=es&nrm+iss
2. García Pérez A, Aneiros J, Ramos AM, Pelkov V, López Lorenzo JL, Albalate M, *et al*. Insuficiencia renal por enfermedad de depósitos de cadenas ligeras. Rev Esp Nefrol. 2008;28(2) 212-5. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-insuficiencia-renal-por-enfermedad-deposito-articulo-X0211699508033048>
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. Biomédica. 2009 [acceso 18/01/2022];29:531-8. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v29n4/v29n4a06.pdf>
4. Olascoaga-Mesía AC, Pamo-Reyna OG, Hurtado-Aréstegui A, Asato-Higa C, Gutiérrez-Campos J. Síndrome nefrótico debido a enfermedad por depósito de cadenas ligeras concomitante con amiloidosis AL extrarenal. Rev Med Hered. 2016;27(3):181-5. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-982881>

5. Fulladosa X. Nefropatía asociada a gammapatías clonales. Soc Esp Nefrol. 2021 [acceso 18/01/2022]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-nefropatia-asociada-gammapatias-monoclonales-381>
6. 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>
7. Mora López P, Del Agua Arias-Camisón C, Bernal González A, Aladren Gonzalvo D, Estrada Mallarino N, Medrano Villarroya C, *et al.* Enfermedad renal asociada a gammapatías monoclonales. Diálisis Traspl. 2021 [acceso 18/01/2022];42(1). Disponible en: <https://medes.com/publication/162189>
8. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, *et al.* International myeloma working group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014;15(12):e538-48. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5).
9. Vaxman I, Gertz M. When to Suspect a Diagnosis of Amyloidosis. Acta Haematol. 2020;143(4):304-11. DOI: <https://doi.org/10.1159/000506617>
10. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol. 2020;95(5):548-67. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajh.25791>
11. 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: https://doi.org/10.12890/2018_0001010
12. 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: <https://doi.org/10.1186/s12967-019-02147-4>
13. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2020 update on diagnosis, prognosis, and treatment. Am J Hematol. 2020;95(7):848-60. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajh.25819>.
14. 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872013000300018>
15. Corzo A, Fantl D, Garate G, Giannini ME, Lopresti S, Ochoa P, *et al.* Gammapatías monoclonales. Guías de diagnóstico y tratamiento. Soc Arg Hematol. 2021 [acceso 18/01/2022]:133-58. Disponible en: http://mieloma.org.ar/wp-content/uploads/2021/11/Gammapatias-monoclonales-Guia-2021_Argentina.pdf
16. Sterneke-Hoffmann R, Boquoi A, López Y, Niedenhoff D, Platten F, Fenk R, *et al.* Biochemical and biophysical characterisation of immunoglobulin free light chains

derived from an initially unbiased population of patients with light chain disease. PeerJ. 2020;8:e8771. DOI: <https://doi.org/10.7717/peerj.8771>

17. 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: <https://doi.org/10.1038/s41408-022-00611-x>

18. Caravaca Fontan F, Gutiérrez E, Delgado Lillo R, Praga M. Gammapatías monoclonales de significado renal. Nefrología. 2017;37(5):465-77. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2017.03.012>

19. 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: <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20160071>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.