

# Gammapatía monoclonal de significado renal. A propósito de un caso atípico

Carmen Raquel Cobelo Casas<sup>1</sup>, María José Sánchez Sánchez<sup>2</sup>, Lourdes González Tabarés<sup>1</sup>,  
Beatriz Millán Díaz<sup>1</sup>, Ana Armesto Pérez<sup>3</sup>, María Luisa García Merino<sup>1</sup>,  
María Margarita López Vázquez<sup>1</sup>, Jesús Calviño Varela<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Lucus Augusti. Lugo

<sup>2</sup> Servicio de Hematología. Hospital Universitario Lucus Augusti. Lugo

<sup>3</sup> Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Lucus Augusti. Lugo

NefroPlus 2019;11(1):81-84

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

## RESUMEN

Las gammapatías monoclonales de significado renal (GMSR) constituyen un grupo heterogéneo de entidades. Se presenta el caso de una mujer de 35 años con síndrome nefrótico y función renal normal. Se le realizó biopsia renal y se iniciaron esteroides empíricamente. El estudio histopatológico mostró datos de glomerulonefritis por depósitos. Por este motivo, en espera de microscopía electrónica (ME) y por ausencia de respuesta a esteroides, se decidió suspender este tratamiento y se completó el estudio. Se determinaron cadenas ligeras libres en suero (kappa, 12 mg/dl, lambda, 57,8 mg/dl, cociente kappa/lambda, 0,2076). Se identificó en médula ósea un clon de células plasmáticas lambda (0,84% de la celularidad total). La ME de la biopsia renal mostró depósitos glomerulares granulares, densos e irregulares, junto con fibrilares dispuestos al azar, rectos y finos. Se interpretó el cuadro como GMSR, recibió bortezomib-dexametasona y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Tras 15 meses mantiene función renal normal y el síndrome nefrótico se encuentra en remisión parcial. La GMSR es causa de glomerulonefritis de depósito, cuyo diagnóstico no se excluye por ausencia de monoclonalidad y es clave la ME. El tratamiento debe estar orientado a erradicar el clon celular causante de la enfermedad.

**Palabras clave:** Gammapatía monoclonal de significado renal. Glomerulonefritis por depósito. Glomerulonefritis fibrilar. Autotrasplante. Bortezomib.

## INTRODUCCIÓN

Las gammapatías monoclonales constituyen un conjunto de trastornos asociados a una proliferación irregular de células B. Su expresión es variable e incluye desde grandes masas tumorales que segregan una importante cantidad de una inmunoglobulina (Ig) o sus fracciones, lo que provoca graves manifestaciones sistémicas, hasta los trastornos linfoproliferativos de bajo grado, cuyo comportamiento es generalmente más benigno. Entre estos últimos se incluiría la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), que habitualmente se considera una patología hemato-

lógica benigna por su evolución clínica y escaso riesgo de progresión, y por no relacionarse con afectación de órganos diana<sup>1</sup>.

Recientemente se ha definido el término gammapatía monoclonal de significado renal (GMSR), que a diferencia de la GMSI presenta depósito de Ig monoclonal, fundamentalmente a nivel renal, y cuya expresión clínica heterogénea supone un reto tanto diagnóstico como terapéutico<sup>2</sup>. Dado que el acúmulo y las características de la Ig monoclonal pueden afectar de forma variable a diferentes partes de la nefrona, el patrón histológico ultraestructural y las consecuencias clínicas resultan en distintas expresiones. Una vez esclarecido el diagnóstico, el tratamiento de las GMSR se debe basar en quimioterapia adaptada al clon celular causante de la enfermedad, a la función renal y a la posible afectación extrarrenal<sup>1</sup>.

## CASO CLÍNICO

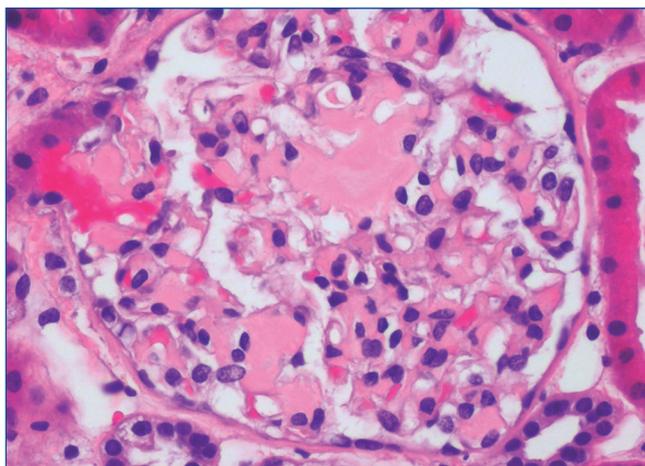
Se presenta el caso de una mujer de 35 años, sin antecedentes de interés, que consultó por astenia y edemas. En la analítica

**Correspondencia:** Carmen Raquel Cobelo Casas  
Secretaría de Hemodiálisis. Servicio de Nefrología.  
Hospital Universitario Lucus Augusti.  
Ulises Romero s/n. 27003 Lugo.  
carmen.raquel.cobelo.casas@sergas.es

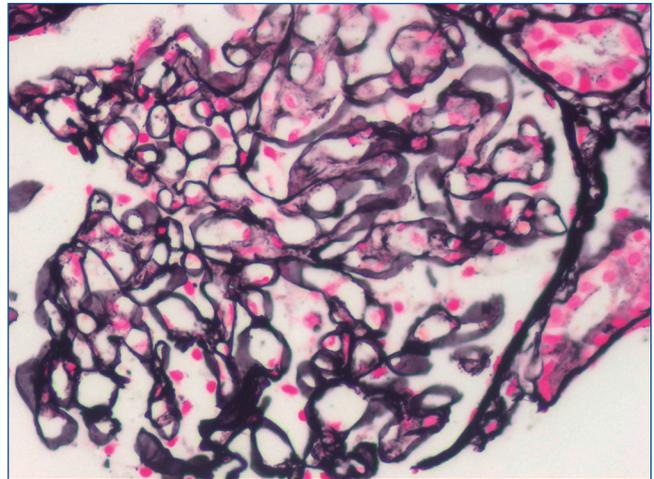
Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

rutinaria inicial destacaba aumento de TSH —hormona tiroestimulante— (10,99 mUI/l) compatible con hipotiroidismo, por lo que se indicó tratamiento con levotiroxina. A pesar de normalizarse la TSH, ante la ausencia de mejoría se realizaron análisis más amplios con resultados compatibles con síndrome nefrótico. Destacó hipoalbuminemia (albúmina, 2 g/dl), dislipemia (cLDL [colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad], 238 mg/dl; triglicéridos, 304 mg/dl) y proteinuria (relación albúmina/creatinina [RAC] en orina, 5.432 mg/g), con función renal normal (creatinina sérica, 0,56 mg/dl). Se realizó una ecografía abdominal, que mostró unos riñones de tamaño y morfología normales, sin otras anomalías. El resto de resultados, incluyendo complemento, Ig, crioglobulinas, ANA (anticuerpos antinucleares), ANCA (anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos), factor reumatoide, marcadores tumorales y serologías para virus de las hepatitis B y C, y VIH (virus de la inmunodeficiencia humana), fueron normales o negativos. El proteinograma en sangre y orina no demostró monoclonalidad. Se inició tratamiento diurético y bloqueo del sistema renina-angiotensina, con mala tolerancia clínica por hipotensión y mareos asociados. Se realizó una biopsia renal y, en espera de resultados, ante la agresividad clínica de la enfermedad, que incluía edemas generalizados que iban en aumento y astenia intensa, se indicó tratamiento empírico con esteroides (prednisona 1 mg/kg/día).

El estudio histopatológico mostró 10 glomérulos con expansión difusa de la matriz mesangial, débilmente positiva con hematoxilina-eosina (fig. 1) y con PAS, teñía azul con tricrómico de Masson y era plata negativa (fig. 2). El Rojo Congo era negativo (no se observaba birrefringencia verde manzana ni la tinción rosada característica). Algún glomérulo mostraba un tamaño discretamente aumentado, con ligero incremento de la celularidad mesangial. No se observaban lesiones en el compartimento tubulointersticial ni en los vasos. Con la inmunofluorescencia (IF) (fig. 3) se observaba positividad +++/++++ de C1q, lambda e IgM en mesangio, membrana basal glomerular y cápsula de Bowman. Había depósitos de C3 y kappa con intensidad +/-/++++. La IgG y el resto de marcadores fueron negativos. El



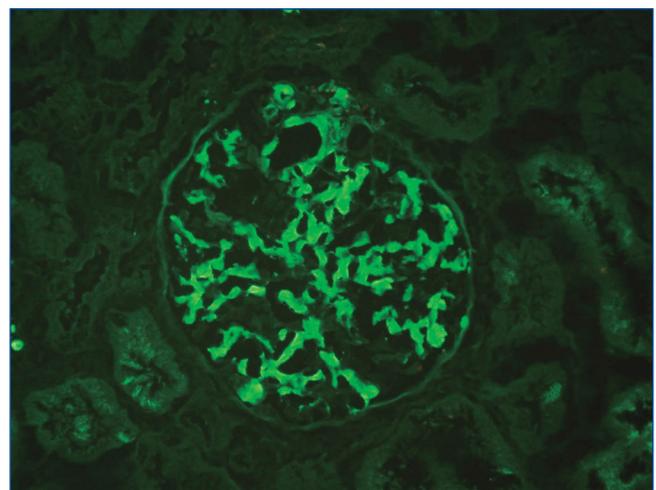
**Figura 1. Hematoxilina-eosina, 20x. Expansión mesangial difusa por un material débilmente eosinófilo.**



**Figura 2. Plata metenamina (Jones) 20x. Depósitos mesangiales negativos que contrastan con la positividad de la membrana basal glomerular.**

diagnóstico inicial fue de probable enfermedad por depósito Rojo Congo negativo.

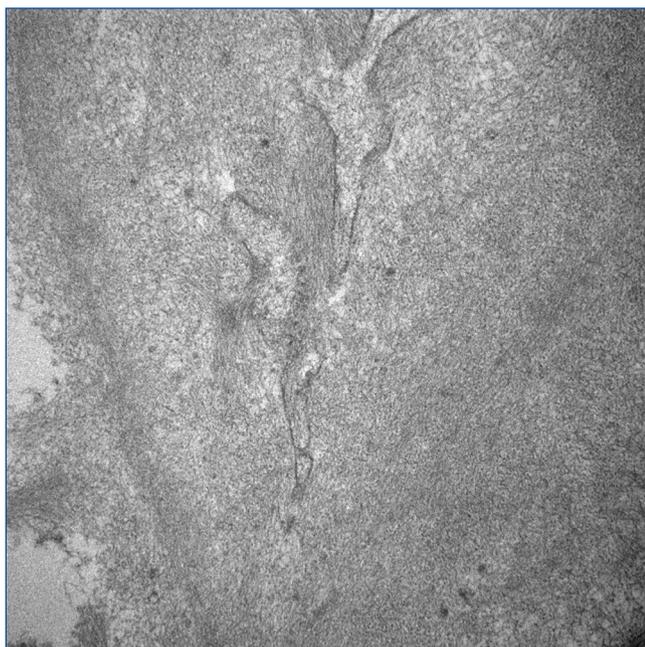
Ante los hallazgos histológicos iniciales, en espera de microscopía electrónica (ME) y dada la persistencia de síndrome nefrótico con proteinuria masiva (albúmina, 1,49 g/dl; RAC en orina, 24 g/g), se suspendió el tratamiento esteroideo por ausencia de respuesta y se realizaron más estudios complementarios para descartar enfermedad de depósito a otros niveles. El ecocardiograma mostró una ligera hipertrofia concéntrica de ventrículo izquierdo (septo de 1,2 cm), que se confirmó mediante resonancia magnética (RM) cardíaca (leve engrosamiento miocárdico en segmentos septales, media máxima de 1,3 cm); aunque no era característica de amiloidosis establecida, no permitía excluir enfermedad de depósito incipiente. Se realizaron PET-TC y TC ab-



**Figura 3. Inmunofluorescencia directa para cadena ligera lambda 20x. Intensa positividad mesangial para cadena ligera lambda y positividad análoga con anti-IgM.**

dominal, que no mostraron datos de síndrome linfoproliferativo, plasmocitoma solitario u otras afectaciones extramedulares. Incidentalmente, se detectó una formación sólida en ovario izquierdo, que se extirpó y cuyo resultado anatomopatológico confirmó que se trataba de un teratoma quístico benigno. Se realizó Rojo Congo en grasa subcutánea, que fue negativo. Se determinaron cadenas ligeras libres en suero, cuyo resultado mostró un desequilibrio kappa-lambda (kappa, 12 mg/dl, lambda, 57,8 mg/dl, cociente kappa/lambda, 0,2076). Finalmente se realizó un estudio de médula ósea (MO); en el inmunofenotipo se objetivó que el 1,39% de la celularidad total eran células plasmáticas y de estas, el 0,84% tenía fenotipo patológico lambda, CD19-, CD45+, CD56+, CD117+, CD28+, CD20-. La biopsia de MO fue Rojo Congo negativa, sin infiltración. El posterior resultado del estudio mediante ME (fig. 4) de la biopsia renal mostró depósitos glomerulares granulares, densos e irregulares, junto con otros fibrilares dispuestos al azar, rectos y finos, de 10 nm de diámetro.

Con todo ello, se interpretó el cuadro como una glomerulopatía por depósitos organizados amiloide negativo, glomerulonefritis fibrilar, en el contexto de una GMSR. Se inició tratamiento quimioterápico con bortezomib-dexametasona. Al cuarto ciclo se objetivó respuesta hematológica con disminución de la clona patológica al 0,16% de la celularidad total en el estudio de MO. Seguidamente se procedió a realizar aféresis de precursores hematopoyéticos y tras 2 ciclos más de bortezomib-dexametasona se realizó trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPSE), previo acondicionamiento con melfalán 200 mg/m<sup>2</sup>. A los 15 meses del TAPSE mantenía una función renal normal

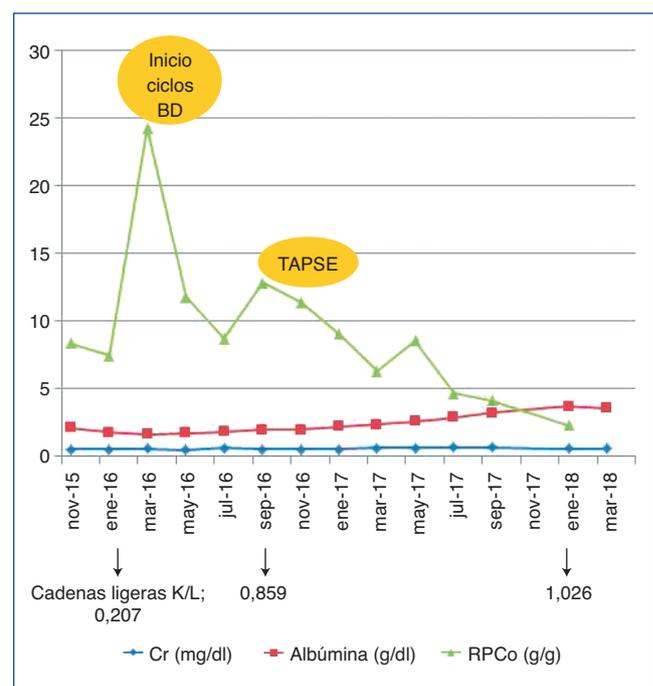


**Figura 4. Microscopia electrónica. Depósitos fibrilares dispuestos al azar, rectos y finos, localizados en el mesangio y en las asas capilares a nivel subendotelial. Miden 10 nm.**

(creatinina, 0,55 mg/dl), el síndrome nefrótico se encontraba en remisión parcial (albúmina, 3,71 g/dl; RAC en orina, 2.318 mg/g) y las últimas cadenas ligeras libres en suero mostraban un cociente kappa/lambda de 1,0265 (fig. 5).

**DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN**

La GMSR constituye una causa de glomerulonefritis de depósito cuya potencial morbimortalidad difiere de la evolución natural de la GMSI<sup>2</sup>. Histológicamente, la afectación renal se clasifica en enfermedad por depósitos no organizados (granulares) y organizados (fibrilares), cuya medida ultraestructural resulta clave para orientar el diagnóstico y poder discernir el tipo de fibra o Ig depositada<sup>1</sup>. Dentro de este grupo de entidades con depósitos organizados (fibrilares) se encuentra la glomerulonefritis fibrilar, que por definición ha de ser Rojo Congo negativa<sup>1</sup>. Según lo publicado en la literatura<sup>3</sup>, el tamaño fibrilar suele encontrarse entre los 10 y los 30 nm. En la macroglobulinemia de Waldenström, la afectación renal se encuentra asociada a un clon productor de IgM, sin embargo, generalmente en las enfermedades renales por depósito la Ig monoclonal suele ser de clase IgG<sup>4,5</sup>. Llamativamente, en el caso descrito, además del patrón fibrilar característico, destacaba en la IF negatividad para IgG y positividad para IgM en ausencia de otras manifestaciones asociadas a macroglobulinemia. Además se confirmó que el clon patológico era de células plasmáticas y no de linfocitos B y los estudios de imagen descartaron adenopatías que pudieran ser biopsiadas, como recomienda la literatura, por ser IgM la Ig predominante en la IF<sup>6</sup>. Wu et al<sup>7</sup> han descrito recientemente un caso de glomerulonefritis fibrilar por depósitos de IgM-kappa y



**Figura 5. Evolución analítica.** BD: bortezomib-dexametasona; TAPSE: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

fibras de 15 nm en la ME. En nuestro caso, también con depósito IgM, las fibrillas eran de 10 nm y, a diferencia de lo que podría esperarse, el tipo de cadena ligera que se identificó fue lambda. Por otra parte, el estudio de MO solo pudo confirmar la presencia de células con fenotipo patológico lambda, pero no propiamente un clon productor de IgM-lambda, presumiblemente por lo pequeño de la clona patológica que se detectó. No obstante, cabe considerar que el depósito de IgM y lambda en la biopsia renal orientaría hacia un mismo clon patológico.

Otra característica interesante del caso fue la ausencia de expresión monoclonal en el proteinograma sérico. Los hallazgos de IF y ME en la biopsia renal fueron fundamentales para establecer la sospecha clínica y atribuir al clon patológico de células B, identificado en la citometría de médula, el origen de la enfermedad. Tal y como se describe en la literatura, la ausencia de monoclonalidad en el inmunotipado no es definitiva para excluir el diagnóstico de GMSR y es necesaria la determinación de cadenas ligeras libres en sangre, inmunofijación o el estudio de MO<sup>2</sup>. Esta aparente normalidad del proteinograma se podría deber bien a la pequeña cantidad de la paraproteína segregada o bien a su rápido depósito<sup>1</sup>.

Además del reto diagnóstico, en el que resulta clave la histopatología de la lesión renal, la ausencia de manifestaciones extrarrenales y la escasa presencia de masa tumoral a nivel medular convierten a la GMSR en un reto también terapéutico. El tratamiento hematológico sería cuestionable desde un punto de vista de progresión tumoral, pero, en casos como el que se describe, la única opción disponible pasaría por eliminar el clon de células B "problema", con el fin de evitar la progresión de la enfermedad renal o su posible recurrencia tras el trasplante renal<sup>8,9</sup>. El trata-

miento debe orientarse hacia la erradicación de la clona causante, por lo que, además de quimioterapia, el TAPSE mejoraría el pronóstico de modo similar a lo que ocurre en la amiloidosis AL o el mieloma<sup>2,8</sup>. Curiosamente, una de las mayores limitaciones para el TAPSE en la GMSR sería la propia afectación funcional renal y de otros órganos (como el corazón), que le conferirían un mayor riesgo de complicaciones. En el caso expuesto, a pesar del síndrome nefrótico y la extensa afectación glomerular en la biopsia, la función renal permaneció en todo momento dentro de la normalidad, lo que sin duda influyó favorablemente en el pronóstico. Asimismo, tanto en el ecocardiograma como en la RM cardíaca se detectó un engrosamiento miocárdico leve y que no comprometía la funcionalidad. Actualmente, más de 1 año después del trasplante, no hay datos de recidiva a nivel medular y el síndrome nefrótico ha revertido hasta encontrarse en remisión parcial en probable relación con la eliminación de los depósitos fibrilares a nivel glomerular.

El presente caso ilustra el doble reto (diagnóstico y terapéutico) que con frecuencia representan las GMSR, tanto por la variabilidad clínica, analítica e histológica como por la dificultad de encontrar y justificar un tratamiento óptimo orientado a resolver el trastorno hematológico de base; a tal efecto, una intensa colaboración multidisciplinar se hace imprescindible.

### Conflicto de intereses

Los Dres. Carmen Raquel Cobelo Casas, María José Sánchez Sánchez, Lourdes González Tabarés, Beatriz Millán Díaz, Ana Armesto Pérez, María Luisa García Merino, María Margarita López Vázquez y Jesús Calviño Varela declaran que no tienen conflictos de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bridoux F, Leung N, Hutchinson CA, Touchard G, Sethi S, Ferman J-P, et al; International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int.* 2015;87:698-711.
2. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, Nasr SH, Cockwell P, Ferman JP, et al; International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood.* 2012;120:4292-5.
3. Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD, Fidler ME, Sethi S, Leung N, et al. Fibrillary Glomerulonephritis: A Report of 66 Cases from a Single Institution. *Clin J Am Nephrol.* 2011;6:775-84.
4. Sethi S, Fervenza FC, Rajkumar SV. Spectrum of manifestation of monoclonal gammopathy-associated renal lesions. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2016;25:127-37.
5. Javaugue V, Karras A, Glowacki F, McGregor B, Lacombe C, Goujon J-M, et al. Long-term Kidney Disease Outcomes in Fibrillary Glomerulonephritis: A Case Series of 27 Patients. *Am J Kidney Dis.* 2013;62:679-90.
6. Caravaca-Fontán F, Gutiérrez E, Delgado Lillo R, Praga M. Gammopatías monoclonales de significado renal. *Nefrología.* 2017;37:465-77.
7. Wu C-K, Leu J-G, Yang A-H, Tarng D-C, Tung H-Y, Chiang S-S. Simultaneous occurrence of fibrillary glomerulonephritis and renal lesions in nonmalignant monoclonal IgM gammopathy. *BCM Nephrol.* 2016;17:17.
8. Ferman J-P, Bridoux F, Kyle RA, Kastiris E, Weiss BB, Cook MA, et al. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood.* 2013;122:3583-90.
9. Noto R, Kamiura N, Ono Y, Tabata S, Hara S, Yokoi H, et al. Successful treatment with bortezomib and dexametasona for proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits in multiple myeloma: a case report. *BCM Nephrol.* 2017;18:127.