



## Carta al Director

# ¿Qué significa el hallazgo de cilindros de amiloide en el mieloma múltiple?

## What does the finding of amyloid casts in multiple myeloma mean?

Sr. Director,

Un porcentaje cercano al 50% de los pacientes con mieloma múltiple (MM) desarrollan lesión renal durante la enfermedad<sup>1</sup> en diversas formas entre las que son más frecuentes el riñón del mieloma (32-48% en autopsias de MM o nefropatía por cilindros)<sup>2</sup>, la amiloidosis de cadenas ligeras (10-15% de casos)<sup>1</sup> y la enfermedad por depósito de inmunoglobulinas monoclonales. Más raramente podemos encontrar tubulopatía proximal por cadenas ligeras, nefritis túbulo intersticial aguda por cadenas ligeras y afectación glomerular por crioglobulinas entre otras. Una lesión mucho menos descrita es la presencia de cilindros de amiloide y que supone todo un reto de comprensión, tanto de su mecanismo de formación, como de su significado clínico. Exponemos un caso en este sentido.

Varón de 57 años con antecedentes de hipertensión, hiperuricemia y enfermedad renal crónica G3bA3 atribuida a episodios repetidos de uropatía obstructiva por litiasis de oxalato cálcico, que consulta por proteinuria. Se identifica componente monoclonal sérico IgA lambda de 0,84 g/dl con cadenas ligeras libres lambda de 1.784 mg/l y en orina proteinuria de Bence Jones de 1 g/24 h. Ante estos hallazgos, se deriva al paciente a hematología que realiza aspirado de médula ósea, que confirma el diagnóstico de MM IgA lambda, por lo que se decide realización de biopsia renal para evaluar la afectación renal y planificar tratamiento.

En la biopsia renal se contabilizan un máximo de 3 glomerulos por plano de corte, ninguno de ellos globalmente esclerosado ni isquémico que conservan su tamaño y lobulación normales y no se identifica expansión mesangial, depósitos, ni incremento de celularidad a ningún nivel. En la luz tubular se identifican cilindros (hasta 3 mm<sup>2</sup>) de material eosinófilo con reacción histiocitaria asociada, que con tinción del Periodic Acid Schiff (PAS) resultan débilmente positivos, negativos con técnica de plata, policromatófilos con tricrómico de Masson y positivos con técnica de rojo Congo, sin que se haya identificado positividad con esta técnica a

otros niveles. A nivel tubulointersticial también se identifica infiltrado inflamatorio crónico linfocitario, atrofia tubular y fibrosis intersticial que afectan a un 40% de la superficie cortical. Mediante técnicas de inmunofluorescencia directa se observa una intensa positividad para cadenas ligeras lambda en el citoplasma de las células epiteliales tubulares proximales (fig. 1).

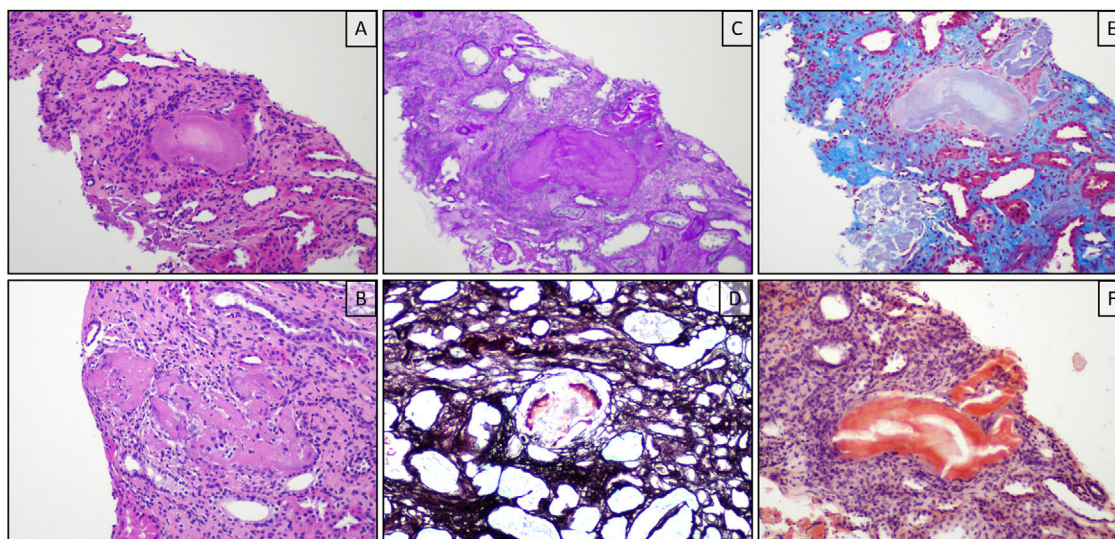
Los cilindros observados muestran positividad para IgA y cadenas ligeras kappa y lambda. Puntuación de cronicidad: 4, cambios crónicos leves, esclerosis glomerular 0 (<10%), atrofia tubular 2 (26-50%), fibrosis intersticial 2 (26-50%), aterosclerosis 0 (fibrosis intimal <media). Ca1 (<5 cilindros/mm<sup>2</sup>) T2 (atrofia/fibrosis 25-50%) en la clasificación propuesta por Royal et al.<sup>3,4</sup>.

Ante los hallazgos descritos se realiza el diagnóstico de nefropatía por cilindros y nefritis tubulointersticial crónica con cambios crónicos leves. Se amplía estudio con biopsia grasa que no identifica depósito amiloide y se inicia tratamiento según esquema D-CVD (daratumumab, bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona).

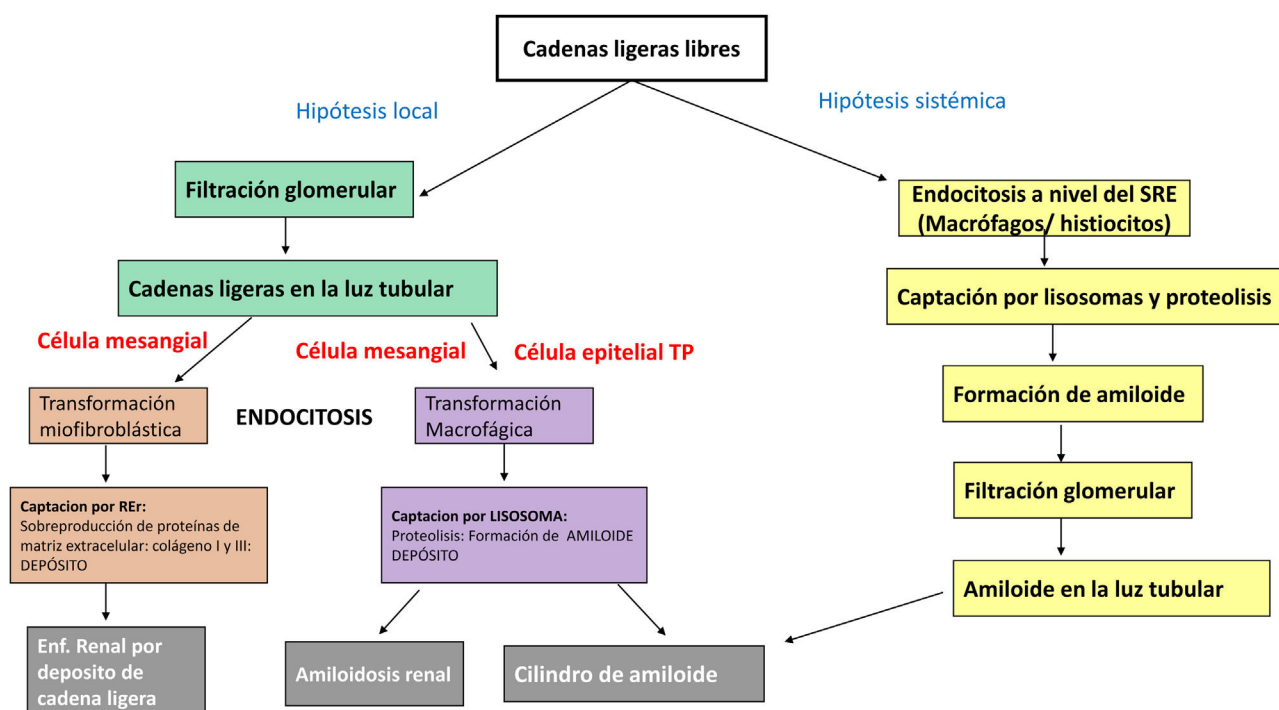
La patogenia del daño renal por cadenas ligeras contempla la transformación de las células mesangiales y tubulares hacia células de otras estirpes. Si la transformación, es hacia la estirpe miofibroblástica se desarrollará la enfermedad por cadenas ligeras, si es hacia la estirpe macrofágica-histiocitaria, la amiloidosis renal. En el caso de los cilindros de amiloide, hay 2 hipótesis sobre su formación: sistémica y local a través de la endocitosis del receptor megalina/cubilina de las células tubulares<sup>5,6</sup> (fig. 2).

La mayoría de estos cilindros aparecen en la gammapatía tipo lambda, en alguna serie con un porcentaje del 76,4% contra las tipo kappa del 26,4%<sup>8</sup>.

Las series con mayor número de casos son las de Vasar y Culling en 1962<sup>9</sup> con 57 casos y un 58% de cilindros de amiloide, Limas et al. en 1973<sup>10</sup> con un 43% en 35 casos, Hill et al. en 1983<sup>11</sup> con 39% en 33 casos y Gibier et al.<sup>8</sup> entre 2002 y 2012, con 60 casos, con un 28% de amiloide intratubular.



**Figura 1** – Biopsia renal, microscopía óptica: Histológicamente se observan cilindros eosinófilos intratubulares (A), que de forma focal asocian respuesta inflamatoria (B). Los cilindros resultan débilmente positivos con técnica de PAS (C), negativos con plata (D) y policromatófilos con tricrómico de Masson (E). En este caso también se observó positividad con técnica de rojo Congo (F).



**Figura 2** – Fisiopatología de la amiloidosis renal AL frente a la lesión renal por cadenas ligeras: En la primera hipótesis la endocitosis de cadenas ligeras se da a nivel sistémico por células de estirpe macrofágica, que las captan por lisosomas, donde se produce su proteólisis y formación de fibrillas de amiloide que serán filtradas por el glomérulo y englobadas en los cilindros. En la hipótesis local, se filtran libremente por el glomérulo y son captadas por células mesangiales que han sufrido una transformación miofibroblástica con la producción de proteínas de matriz extracelular que se depositarán configurando la enfermedad renal por depósito de cadenas ligeras. En cambio, si las células mesangiales han sufrido transformación macrofágica, darán lugar a la amiloidosis renal. La célula epitelial del túbulo proximal (TP) es la que sufre la transformación macrofágica y se produce la endocitosis de las cadenas ligeras mediante los receptores megalina y cubilina con posterior captación por los lisosomas que las proteolizarán, se produce la formación de fibrillas de amiloide, que configurarán finalmente los cilindros de amiloide.

**Tabla 1 – Características diferenciales entre cilindros tubulares por cadenas ligeras y cilindros amiloides**

	Tamaño	Tinción de plata	PAS	Rojo Congo	Masson	Aspecto	Reacción inflamatoria y epitelial alrededor	Composición
Cilindros tubulares de cadenas ligeras	Más pequeños	Muy positiva	Negativa	Negativo	Negativo	Fracturado	Sí. Macrófagos y células gigantes alrededor	Cadenas ligeras monotípicas kappa o lambda
Cilindros amiloides	Más grandes	Negativa	Positiva	Positivo, birrefringencia verde con luz polarizada	Azul (fucsínofílicos)	Centro necrótico, periferia espiculada Aspecto lamelado	No	Fibrillas de amiloide AL

AL: amiloidosis; PAS: Periodic Acid Schiff.  
Fuente: Hemminger et al.<sup>6</sup>, Hill et al.<sup>11</sup>, Sharma et al.<sup>12</sup>, Sethi et al.<sup>13</sup> y El-Zoghby et al.<sup>16</sup>.

Morfológicamente, el material se describe como de aspecto homogéneo y laminado<sup>7</sup>. Los cilindros tubulares muestran una morfología única, con un área central más pálida en forma de nido y una periferia espiculada, PAS positiva, argirófila, congófila y azul con la tinción del tricrómico de Masson<sup>12,13</sup>. La zona central, de características necróticas, presenta restos celulares que se disponen junto a proteínas de Tamm-Horsfall. En la zona periférica, el amiloide, lo que permite en algunas series observar una tinción periférica específica<sup>8</sup>, con morfología de fibrillas desordenadas en racimo y presencia de amiloide en vacuolas intracitoplasmáticas de 100-600 nm de diámetro<sup>14</sup> a la microscopía electrónica (tabla 1). En nuestro caso, singularmente, los hallazgos son mixtos entre lo descrito entre cilindros amiloides y cilindros de mieloma convencionales.

En algunas series se afirma que su presencia con respecto a los cilindros no congófilos es un factor de riesgo para la existencia de amiloidosis sistémica (38,46 vs. 9%), sin diferencias en supervivencia, supervivencia renal, mortalidad ni necesidad de tratamiento renal sustitutivo<sup>8</sup>. En otros casos se considera como un hallazgo que podría preceder a la formación de cilindros de cadenas ligeras<sup>15</sup> y a la amiloidosis sistémica por lo que su hallazgo obligaría a descartar depósitos de amiloide a otros niveles, lo que no pudimos identificar en nuestro caso.

## Financiación

Este artículo no tiene fuentes de financiación.

## BIBLIOGRAFÍA

- Kurien AA, Fernando ME. Amyloid Proximal Tubulopathy and Amyloid Casts: An Unusual Finding in Multiple Myeloma. *Indian J Nephrol.* 2018;28:160–3, [http://dx.doi.org/10.4103/ijn.IJN\\_297\\_16](http://dx.doi.org/10.4103/ijn.IJN_297_16).
- Kato H, Fujigaki Y, Asakawa S, Yamaguchi Y, Uozaki H, Komatsuda A, et al. Rapid Deterioration of the Renal Function Caused by the Coexistence of Intratubular Amyloidosis and

Myeloma Cast Nephropathy. *Intern Med.* 2015;54:3023–8, <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.54.5174>.

- Royal V, Leung N, Troyanov S, et al. Clinicopathologic predictors of renal outcomes in light chain cast nephropathy: A multicenter retrospective study. *Blood.* 2020;135:1833–46.
- Bridoux F, Leung N, Belmouaz M, Royal V, Ronco P, Nasr SH, et al., International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Management of acute kidney injury in symptomatic multiple myeloma. *Kidney Int.* 2021;99:570–80, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.11.010>.
- Keeling J, Teng J, Herrera GA. AL-amyloidosis and light-chain deposition disease light chains induce divergent phenotypic transformations of human mesangial cells. *Lab Invest.* 2004;84:1322–38, <http://dx.doi.org/10.1038/labinvest.3700161>.
- Hemminger J, Satoskar A, Brodsky SV, Calomeni E, Nadasdy GM, Kovach P, et al. Unique pattern of renal  $\kappa$  light chain amyloid deposition with histiocytic transdifferentiation of tubular epithelial cells. *Am J Surg Pathol.* 2012;36:1253–7, <http://dx.doi.org/10.1097/PAS.0b013e31825b845e>.
- Melato M, Falconieri G, Pascali E, Pezzoli A. Amyloid casts within renal tubules: A singular finding in myelomatosis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol.* 1980;387:133–45, <http://dx.doi.org/10.1007/BF00430695>.
- Gibier JB, Gnemmi V, Glowacki F, Boyle EM, Lopez B, MacNamara E, et al. Intratubular amyloid in light chain cast nephropathy is a risk factor for systemic light chain amyloidosis. *Mod Pathol.* 2018;31:452–62, <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2017.124>.
- Vassar PS, Culling CF. Fluorescent amyloid staining of casts in myeloma nephrosis. *Arch Pathol.* 1962;73:59–63.
- Limas C, Wright JR, Matsuzaki M, Calkins E. Amyloidosis and multiple myeloma. A reevaluation using a control population. *Am J Med.* 1973;54:166–73.
- Hill GS, Morel-Maroger L, Mery JP, Brouet JC, Mignon F. Renal lesions in multiple myeloma: their relationship to associated protein abnormalities. *Am J Kidney Dis.* 1983;2:423–38.
- Sharma A, Bansal S, Jain R. Unique morphology of intratubular light chain casts in multiple myeloma: The amyloid cast nephropathy. *Indian J Pathol Microbiol.* 2014;57:629–31, <http://dx.doi.org/10.4103/0377-4929.142712>.
- Sethi S, Hanna MH, Fervenza FC. Unusual casts in a case of multiple myeloma. *Am J Kidney Dis.* 2009;54:970–4, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.01.273>.
- Orfila C, Lepert JC, Modesto A, Bernadet P, Suc JM. Fanconi's syndrome, kappa light-chain myeloma, non-amyloid fibrils

- and cytoplasmic crystals in renal tubular epithelium. *Am J Nephrol.* 1991;11:345–9, <http://dx.doi.org/10.1159/000168336>.
15. Rajagopal MD, Nachiappa Ganesh R, Parameswaran S, Puthiyottil D. Unusual morphology of amyloid cast nephropathy in renal biopsy portending poor prognosis. *BMJ Case Rep.* 2018;11:e225899, <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2018-225899>.
16. El-Zoghby Z, Lager D, Gregoire J, Lewin M, Sethi S. Intra-tubular amyloidosis. *Kidney Int.* 2007;72:1282–8, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5002411>.

Laura Medina Zahonero<sup>a,\*</sup>, Elena Landete Hernández<sup>b</sup>, David Roldán Cortés<sup>c</sup>, Juan A. Martín Navarro<sup>a</sup>, Fabio L. Procaccini<sup>a</sup>, Jorge Muñoz Rodríguez<sup>c</sup>, Francisco Díaz-Crespo<sup>d</sup>, Verónica Rubio Menéndez<sup>a</sup> y Roberto Alcázar Arroyo<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Hematología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

<sup>d</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [laura.medina.zahonero@gmail.com](mailto:laura.medina.zahonero@gmail.com) (L. Medina Zahonero)

0211-6995/© 2024 Sociedad Española de Nefrología. 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/>).  
<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2024.02.007>