

## CASOS CLINICOS

# *Nefropatía por cadenas ligeras asociada a riñón de mieloma en un caso de leucemia de células plasmáticas*

J. L. Miguel \*, J. L. Bello \*\*, M.ª L. Picazo \*\*\*, T. Carrascosa \*\*, R. Selgas \*, K. López Revuelta \* y J. Martínez Ara \*

\* Servicio de Nefrología. \*\* Hematología. \*\*\* Anatomía Patológica. Ciudad Sanitaria La Paz. Universidad Autónoma de Madrid.

### RESUMEN

*Se presenta un caso de la poco frecuente leucemia de células plasmáticas con afectación renal que cursa con fracaso renal agudo. El estudio necrótico puso de manifiesto la existencia de un riñón de mieloma asociado a una nefropatía por cadenas ligeras.*

Palabras clave: ***Nefropatía por cadenas ligeras. Riñón del mieloma. Leucemia de células plasmáticas.***

### LIGHT CHAIN NEPHROPATHY ASSOCIATED WITH MYELOMA KIDNEY IN A CASE OF PLASMATIC CELL LEUKEMIA

### SUMMARY

*A case of plasmatic cell leukemia with renal impairment developing acute renal failure is presented. Necropsic study showed the typical image of a myeloma kidney associated with a light chain nephropathy.*

Key words: ***Light chain nephropathy. Myeloma kidney. Plasmatic cell leukemia.***

La leucemia de células plasmáticas (LCP) es una entidad clínica poco frecuente entre las discrasias plasmocelulares<sup>1-5</sup>. A diferencia del mieloma, su evolución suele ser muy rápida y tiene un mayor grado de afectación visceral. Aunque en un 80-100 % de los casos existe insuficiencia renal<sup>1-4</sup>, no está bien documentado el tipo y grado de afectación renal que la acompaña. Describimos un caso de LCP con insuficiencia renal severa, en el que el estudio necrótico puso de manifiesto una nefropatía por depó-

sito de cadenas ligeras kappa, asociada a una nefropatía por cilindros intratubulares, comentado parcialmente en una serie publicada<sup>6</sup>.

### Caso clínico

Varón, de sesenta años de edad, que ingresa por cuadro clínico de una semana de duración caracterizado por malestar general, vómitos, fiebre de 39-40° C, epistaxis, oliguria progresiva y pérdida de unos 7 kg de peso en un mes. A la exploración destacaba: palidez cutaneomucosa intensa, hepatomegalia dolorosa de unos 6 cm sin esplenomegalia. No adenopatías a ningún nivel. No edemas. Tensión arterial de 140/80 mmHg.

Analítica: Hto., 19 %; Hb, 5,1 g/dl; leucocitos, 3.800/mm, con 26 % de segmentados, 28 % de linfos y 20 % de formas linfoplasmocitarias, 2 % de

Recibido: 30-VI-88.  
En versión definitiva: 6-XI-88.  
Aceptado: 8-XI-88.

Correspondencia: Dr. José Luis Miguel.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital La Paz.  
P.º de la Castellana, 261.  
28046 Madrid.

monocitos, 25 % de células plasmáticas. Plaquetas, 54.000/mm. Fenómeno de Rouleaux. V. de S., 166 mm a la primera hora. Estudio de coagulación: tiempo de coagulación, 6 min; actividad de protrombina, 53 %; fibrinógeno, 315 mg %; tiempo de cefalina, 35 seg, sobre control de 30 seg. PDF, 150 mcg. Coulter: Hb, 5,1 g %; VCM, 120  $\mu$ ; HCM, 32 pq; CMHC, 27 g/dl. SMAC: GOT, 34; GPT, 20; LDH, 665; F. Alc., 49; gamma GT, 66 U/l; ácido úrico, 17; urea, 235; Crs, 15,8; glucosa, 232; P, 8,5; Ca, 7,2; col., 120; TG, 229; bilirrubina total, 0,9 mg %; proteínas totales, 10,9; albúmina, 2,4 g/l.

Na, 131; K, 6,7; Cl, 98; r. alcalina, 17,7 mEq/l; Osm, 319 mOsm/l; pH, 7,42; pCO<sub>2</sub>, 36; CO<sub>2</sub>, 23,5.

Estudio inmunológico: IgG, 4.050; IgA, 39,2; IgM, 40,9 mg %. En la inmunoelectroforesis anticadenas pesadas GAM presenta un tipo monoclonal gamma kappa y otro de cadenas kappa libre. Subpoblaciones linfoides en sangre periférica: linfocitos T, 52 %; T4, 29 %; T8, 10 %; B-1, 6 %; My, 4; 2 % con receptor para C'3, 8 %; T-9, 0 %;  $\mu + \delta = 0$  %, DR, 0 %; T-10, 49 %; en población blástica con Igs k de membrana, 16 %; cadena lambda de superficie, 1 %; TdT, negativo. Igs intracitoplasmática: negativas para las cadenas pesadas G, A, My y D. Positivas para las cadenas ligeras kappa y negativas para la lambda. C'3, 116; C'4, 13 mg %. Crioglobulinas, negativas.

Médula ósea: totalmente infiltrada por elementos plasmocitoides muy atípicos, con los mismos marcadores inmunológicos que en sangre periférica.

Orina: pH, 6; glucosa y acetona, negativas. Proteinuria, 3,05-6,4 g/l. Proteinuria de Bence-Jones, positiva, detectándose cadenas pesadas gamma y ligeras kappa. En el sedimento, intensa hematuria. Cultivo de orina estéril.

Rx AP y lateral de tórax: sin hallazgos. Ecografía renal: riñones de tamaño conservado, contornos lisos y sin dilatación de vías. Mapa óseo: no se aprecian lesiones osteolíticas a ningún nivel.

El paciente desarrolló tras su ingreso anuria e importantes signos hemorrágicos. Fue sometido a tratamiento mediante hemodiálisis más seis sesiones de plasmaféresis a través de cortocircuito externo de Quinton-Scribner, asociado a un primer ciclo de vincristina, adriamicina, ciclofosfamida y metilprednisolona, a dosis adecuadas a su situación de anuria. Tras cada sesión de plasmaféresis se apreciaba un notable descenso en sus tasas plasmáticas de paraproteínas, si bien rápidamente ascendían a los valores iniciales. Su cuadro hemorrágico inicial se controló con transfusión de sangre total, plasma fresco y concentrado de hematíes. Tras una mejoría clínica inicial el paciente empeora, desarrollando una neumonía y un cuadro de hemorragias digestivas incoercibles, falleciendo a los 19 días del ingreso en situación de shock hipovolémico.

## Necropsia

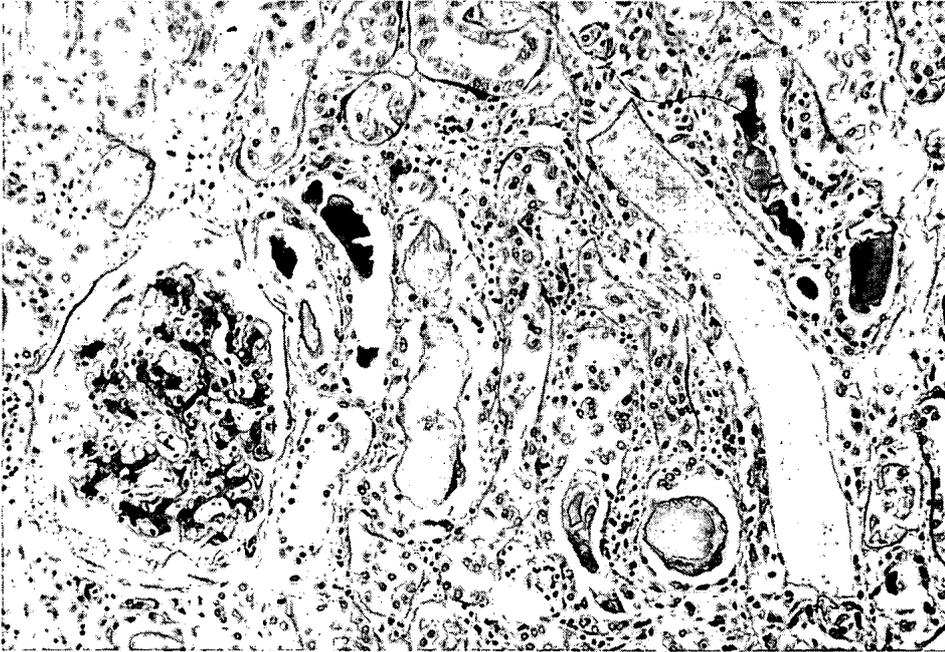
El estudio necrópsico evidenció hemorragia digestiva masiva secundaria a múltiples erosiones difusas en todo el tracto digestivo. Esofagitis herpética. El tejido óseo estudiado presentaba sustitución del tejido hematopoyético por un infiltrado en sabana de células plasmáticas, que en ocasiones adoptaban un patrón nodular. Las células tenían moderadas atipias e imágenes de multinucleación. Se observó infiltración tumoral de células plasmáticas a nivel de hígado (en los espacios porta y entre los hepatocitos) y corazón (infiltración en el intersticio miocárdico y epicárdico). No existía depósito de amiloide a ningún nivel.

Los riñones estaban aumentados de tamaño e histológicamente mostraban a nivel tubular múltiples cilindros eosinófilos, laminares, con aplanamiento y necrosis del epitelio tubular y con células gigantes multinucleadas en torno a los mismos (fig. 1). Existía un edema intersticial difuso con ligeros infiltrados linfocitarios, pero sin células plasmáticas. A nivel glomerular se veía un refuerzo Pas positivo mesangial, sin imágenes nodulares. Las membranas basales tubulares presentaban sólo un ligero engrosamiento Pas positivo de aspecto refráctil (fig. 2). Con técnicas de inmunofluorescencia se demostró mediante antisueros anticadenas ligeras kappa intensa positividad brillante y de aspecto lineal a lo largo de las membranas basales tubulares y glomerulares (fig. 3), paredes vasculares y cilindros intratubulares. El estudio con inmunofluorescencia de hígado y ganglios linfáticos no demostró la presencia de cadenas ligeras kappa. El estudio con rojo Congo y tioflavina efectuado en lengua, corazón, hígado, bazo y riñón, fue negativo.

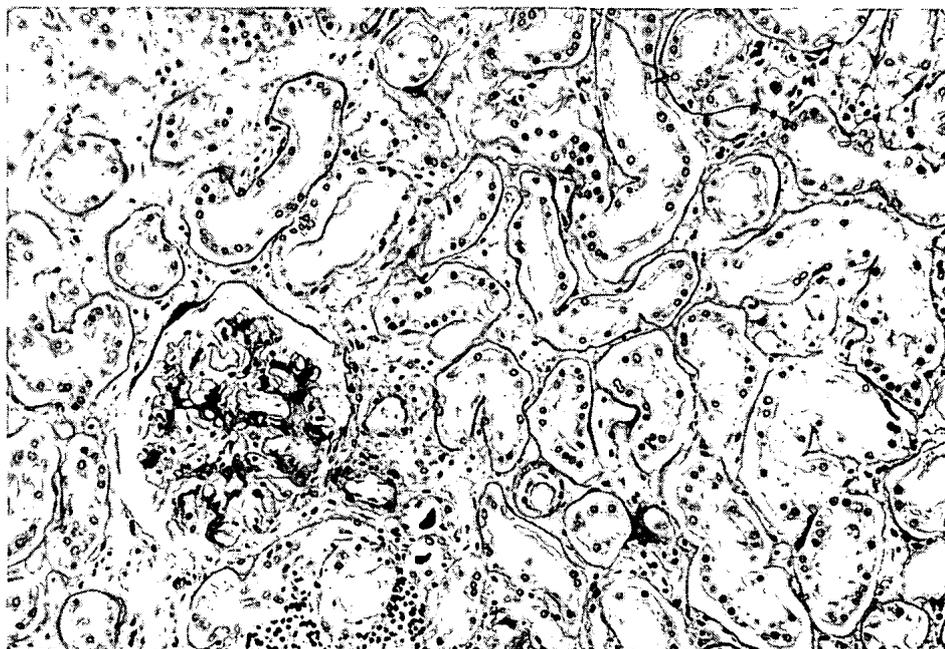
Otros hallazgos del estudio necrópsico fueron: neumonía lobar inferior izquierda, esofagitis herpética, cistitis hemorrágica y lesiones en páncreas secundarias a fracaso renal agudo.

## Discusión

La LCP es una discrasia plasmocelular, que fue descrita por Foa en 1904<sup>7</sup>. Su diagnóstico requiere la existencia en sangre periférica de más del 20 % de células plasmáticas, o bien más de 2.000 por ml en números absolutos. La presencia de células plasmáticas o sus precursores inmediatos en sangre periférica puede ser la fase terminal de un mieloma múltiple o bien una LCP primaria, sin que se recoja una historia previa de mieloma, como sucede en nuestro caso. La incidencia de la LCP secundaria varía entre un 1,6 y un 5 % de los mielomas<sup>3, 4</sup>, con ligero predominio del sexo masculino y una mayor incidencia en la quinta década de la vida. Como datos diferenciales



*Fig. 1.—Moderado incremento de la matriz mesangial glomerular. Se aprecian cilindros intratubulares rodeados por células gigantes multinucleadas. (Pas 10 aumentos.)*



*Fig. 2.—Ligero incremento de la matriz mesangial glomerular. Mínimo engrosamiento difuso de las membranas basales tubulares. (Pas 10 aumentos.)*

frente al mieloma múltiple se describen: anemia y trombopenia severa más frecuentes, así como cifras de leucocitos más elevadas<sup>2-5</sup>. Algunos autores reconocen una mayor tendencia hemorrágica<sup>2, 5</sup>. Suele existir mayor grado de afectación visceral, habiéndose descrito infiltración por células plasmáticas de

ganglios linfáticos, corazón, pulmón, testículos, músculo estriado, piel, raíces nerviosas, pleura y riñón, pudiendo aparecer asimismo células plasmáticas en el líquido cefalorraquídeo<sup>1-4, 7-9</sup>. Tal vez en relación con ello, Kyle encuentra una mayor proporción de hepatomegalia y esplenomegalia en su serie<sup>4</sup>. Las le-

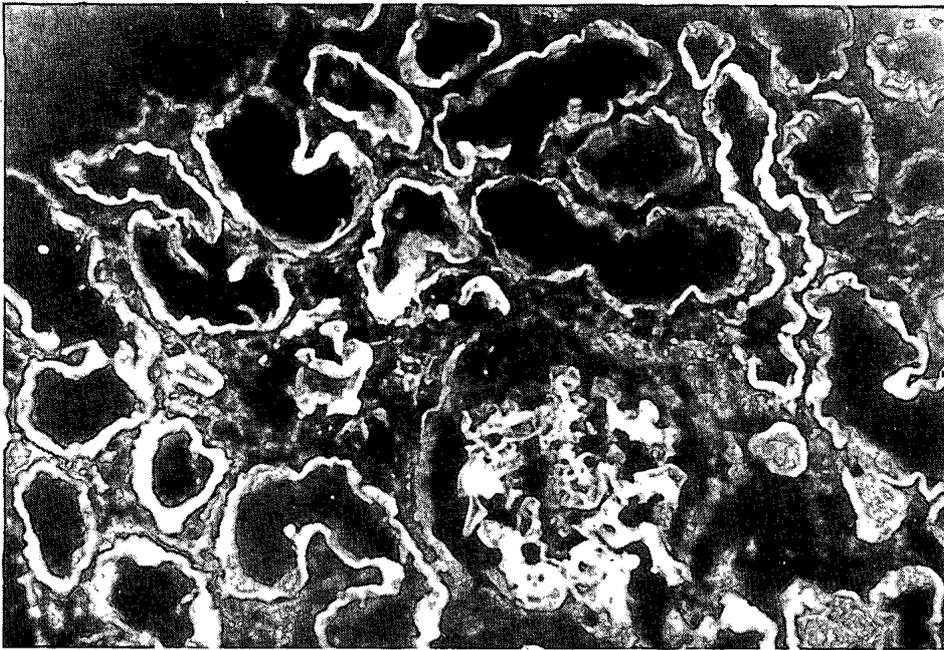


Fig. 3.—Inmunofluorescencia directa con antisueros anticadenas ligeras kappa. Se observan depósitos lineales a lo largo de las membranas basales tubulares y en las paredes de los capilares glomerulares.

siones osteolíticas son menos frecuentes<sup>3</sup>, quizá por su evolución más rápida. La electroforesis del suero y orina no permite su diferenciación. El estudio de la médula ósea muestra un grado alto de infiltración por células plasmáticas anormales, siendo generalmente más alargadas u ovoideas, y con un menor tamaño que las que aparecen en los mielomas múltiples<sup>8</sup>.

La afectación renal es frecuente. En las series publicadas, el 80-100 % de los pacientes padecen insuficiencia renal en algún momento de su evolución, siendo alto el porcentaje que ya la presenta al inicio del cuadro clínico<sup>1-4</sup>. Es llamativo el escaso número de publicaciones que hacen referencia al estudio anatomopatológico renal, correspondiendo la mayoría a necropsias<sup>3-5</sup>. La lesión más habitual es la afectación tubulointersticial más o menos intensa que corresponde al llamado «riñón del mieloma»<sup>10</sup>. Dos casos de la serie de Kyle<sup>4</sup> tenían infiltración parenquimatosa por células plasmáticas, así como en el caso de Rahman<sup>9</sup>. El desarrollo de amiloidosis parece menos frecuente que en los mielomas múltiples<sup>2, 4</sup>, y tal vez guarda relación con la evolución más rápida de la LCP. La existencia de nefropatía de cadenas ligeras en el contexto de una LCP ha sido recientemente comunicada por primera vez por Rahman en un paciente que cursaba con insuficiencia renal moderada<sup>9</sup>, al cual añadimos nuestro caso.

En la proliferación anormal del sistema linfóide puede aparecer una producción aumentada de inmunoglobulinas como tales o bien fracciones de las mismas. En 1967, Preuss demostró experimentalmente la

capacidad que las cadenas ligeras tenían de alterar el metabolismo propio de las células del túbulo renal *in vitro*<sup>11</sup>. Posteriormente, Koss<sup>12</sup> produjo lesiones renales similares a las del riñón del mieloma mediante su administración intraperitoneal en ratas.

En 1973, Antonovych crea el término nefropatía por cadenas ligeras, al demostrar su depósito en la membrana basal glomerular y tubular en dos pacientes con mieloma múltiple<sup>14</sup>. Desde entonces son varias las publicaciones que añaden nuevos casos de esta asociación, demostrándose que dicho depósito se produce también a nivel de otros órganos<sup>14-16</sup>. La lesión típica consiste en el depósito a nivel de las membranas basales de las cadenas ligeras, generalmente tipo kappa, si bien se han descrito también cadenas lambda e incluso la asociación de cadenas ligeras y pesadas en las membranas basales del riñón. Se han descrito asimismo formas de depósito nodular a nivel mesangial<sup>17</sup>. El estudio mediante microscopía electrónica muestra unos depósitos electrodenso que se pueden detectar perfectamente con técnicas de inmunofluorescencia específica. Precisamente esta última técnica es la que ha permitido detectar un mayor número de casos, que tal vez antes podían pasar inadvertidos al no disponer de ella. En la mayor parte de los casos aparece en el contexto de una enfermedad linfoproliferativa, siendo la afectación renal la que en alguno de ellos se muestra en primer lugar. Es frecuente detectar cadenas ligeras en plasma y/u orina, aunque pueden estar ausentes<sup>16</sup>.

La forma de presentación suele ser la insuficiencia

renal o el síndrome nefrótico<sup>6, 16</sup>, no siendo infrecuente que aquélla sea tan severa que requiera tratamiento dialítico desde un principio, como ocurrió en nuestro caso. En nuestro conocimiento sólo se ha descrito un caso de nefropatía de cadenas ligeras asociada a LCP<sup>9</sup>, como ocurre en el paciente que comunicamos. Este reúne los criterios clínicos y analíticos de LCP, presentando infiltraciones por células plasmáticas a nivel del hígado, bazo y corazón. Por lo que respecta al riñón, además de la lesión típica del riñón de mieloma, mostraba ligero engrosamiento de las membranas basales glomerulares y tubulares, ocasionado por depósitos de cadenas ligeras kappa, demostradas con técnicas adecuadas de inmunofluorescencia específicas, lo que permite el diagnóstico de nefropatía de cadenas ligeras. El estudio necrópsico no evidenció este tipo de lesión a otros niveles, como ocurre en otros casos publicados de nefropatía de cadenas ligeras en el seno de una patología linfoproliferativa<sup>16</sup>. Es de destacar el hecho de que no es frecuente la coexistencia de estos dos tipos de lesión histológica en un mismo paciente, lo que añade interés a nuestro caso. Se piensa que los mecanismos patogénicos de una y otra lesión sean distintos, estando determinado por las características fisicoquímicas de la paraproteína eliminada, sumado a factores locales del túbulo renal<sup>18, 19</sup>. Tal vez la existencia conjunta, en el caso que publicamos, de lesiones típicas del riñón del mieloma y de nefropatía por cadenas ligeras se deba al tratamiento quimioterápico recibido, lo que podría haber modificado de alguna manera las características fisicoquímicas de la paraproteína y determinar el depósito de las cadenas ligeras. Al no disponer de estudio biopsico previo a la necropsia, desconocemos si ambos tipos de lesión histológica existían ya antes de iniciar dicho tratamiento.

## Bibliografía

1. Meyer LM, Halpern J y Ogden FN: Acute plasma cell leukemia. *Ann Intern Med* 22:585-598, 1945.
2. Pruzanski W, Platts ME y Ogrzylo MA: Leukemic form of immunocytic dyscrasia (plasma cell leukemia). A study of ten cases and review of literature. *Am J Med* 47:60-74, 1969.
3. Woodruff RK, Malpas JS, Paxton AM y Lister TA: Plasma cell leukemia (PCL): A report on 15 patients. *Blood* 52:839-845, 1978.
4. Kyle RA, Maldonado JE y Bayrd ED: Plasma cell leukemia. Report on 17 cases. *Arch Intern Med* 133:813-818, 1974.
5. Toma VA, Retief FP, Potgieter GM y Anderson JD: Plasma cell leukemia. Diagnostic problems in our experience with 11 cases. *Acta Haemat* 63:136-145, 1980.
6. Picazo ML, Enríquez R, García Alegría JJ, Palacios J, Peña JM.<sup>3</sup>, Miguel JL, Díaz Pérez MA y Contreras F: Nefropatía por depósito de cadenas ligeras monoclonales. Presentación de cuatro casos. *Med Clín* 87:675-680, 1986.
7. Foà P: Sulla produzione cellulare nell'infiammazione ed in altri processi analoghi specialmente in ciò che si riferisce alla plasmacellule. *Folia Haematol (Leipzig)* 1:166-167, 1904.
8. Isabe T, Ikeda V y Ohta H: Comparison of sizes and shapes of tumor cells in plasma cell leukemia and plasma cell myeloma. *Blood* 53:1028-1030, 1979.
9. Rahman A, Mossey RT, Susin M, Budman D y Mailloux LU: K-chain nephropathy associated with plasma cell leukemia. *Arch Intern Med* 144:1689-1691, 1984.
10. Hill GS: Multiple myeloma, amyloidosis, Waldenström macroglobulinemia, cryoglobulinemias and benign monoclonal gammopathies. En Heptinstall RH ed. *Pathology of the kidney*, 3.<sup>a</sup> edición. Boston Little Brown Co. II:993-1067, 1983.
11. Preuss HG, Hammack WJ y Murdaugh HV: The effect of Bence-Jones protein on the in vitro function of rabbit renal cortex. *Nephron* 5:210-216, 1967.
12. Koss MN, Pirani CL y Osserman EF: Experimental Bence-Jones cast nephropathy. *Lab Invest* 34:579-591, 1976.
13. Antonovych T, Lin C, Parrish E y Mostofi FK: Light-chain deposits in multiple myeloma. Seventh annual Meeting of the American Society of Nephrology. *Abstract* 1973.
14. Randall RE, Williamson WC, Mullinaux F, Tung MY y Still WJS: Manifestation of systemic light chain deposition. *Am J Med* 60:293-299, 1976.
15. Mignon F, Morel-Maroger L, Cerf M, Preud'homme JL y Richet G: Dépôts hépatiques et renaux de chaînes légères kappa, révélateurs d'une dysglobulinémie. *Nephrologie* 1:167-170, 1980.
16. Ganeval D, Mignon F, Preud'homme JL, Noël LH, Morel-Maroger L, Droz D, Brouet JC, Méry JPh y Grünfeld JP: Visceral deposition of monoclonal light chains and immunoglobulins: A study of renal and immunopathologic abnormalities. En Hamburger J. *Advances in Nephrology from Necker Hospital*, vol. 11:25-63. Chicago, 1982.
17. Gallo GR, Feiner HD, Katz LA, Feldman GM, Correa EB, Chuba JV y Buxbaum JN: Nodular glomerulopathy associated with nonamyloidotic kappa light chain deposits and excess immunoglobulin light chain synthesis. *Am J Pathol* 99:621-644, 1980.
18. García Alegría JJ y Enríquez R: Consideraciones fisiopatológicas sobre la enfermedad por depósito de cadenas ligeras. *Med Clín* 87:672-674, 1986.
19. Smolens P, Barnes JL y Steins JH: Effect of chronic administration of different Bence-Jones proteins on rat kidney. *Kidney Int* 30:874-882, 1986.