

## CASOS CLINICOS

# Nefropatía por depósito de inmunoglobulinas monoclonales

J. R. Gómez-Martino\*, F. Ramos Ortega\*\*, F. Fernández Rojo\*\*\* y A. González Morán\*\*\*

\* Sección de Nefrología. \*\* Servicio de Hematología. \*\*\* Anatomía Patológica. Hospital Virgen Blanca.

### RESUMEN

Presentamos un caso de nefropatía por depósito proteináceo no amiloideo en un paciente de sesenta y dos años, que acudió a consulta por presentar hipertensión arterial, leve disminución de la función renal y proteinuria. En la exploración física se objetivó la hipertensión arterial y, además, la existencia de adenopatías de consistencia pétreo en región supraclavicular. La biopsia de la misma fue diagnóstica de linfoma no hodgkiniano (LNH) linfoplasmocitoide, con existencia de abundantes depósitos extracelulares pseudoamiloideos constituidos por inmunoglobulina G (IgG) kappa. La misma inmunoglobulina se observó en la biopsia renal en glomérulos, vasos renales e intersticio renal.

Palabras clave: **Linfadenopatía proteinácea. Inmunoglobulinas monoclonales. Nefropatía por depósitos pseudoamiloideos. Hipertensión arterial.**

### MONOCLONAL IMMUNOGLOBULINS DEPOSITION NEPHROPATHY

#### SUMMARY

A 62-years-old-man was admitted because of hypertension mild renal insufficiency and proteinuria. The physical examination revealed hypertension and lymph node enlargement in the supraclavicular area. The lymphadenopathy were firm, nontender, and non-fixed. The biopsy showed a lymphoplasmacytic non Hodgkin lymphoma and extracellular nonamyloid deposits of immunoglobulin G kappa. The same immunoglobulin was observed in the renal biopsy in the glomerulus, vessels and interstitium.

Key words: **Proteinaceous lymphadenopathy. Monoclonal immunoglobulin. Nonamyloid deposit nephropathy. Arterial hypertension.**

#### Introducción

La enfermedad de depósito de inmunoglobulinas monoclonales es un cuadro clínico caracterizado por la existencia de depósitos amorfos extracelulares, constituidos preferentemente por inmunoglobulinas (Ig) monoclonales

completas, cadenas ligeras o cadenas pesadas. Aunque inicialmente estos depósitos fueron descritos en biopsias renales<sup>1</sup>, tanto por inmunofluorescencia como por microscopía electrónica, posteriormente se ha comprobado que se trata de un proceso de carácter sistémico que puede afectar a multitud de órganos y sistemas<sup>2,3</sup>. Algunos autores<sup>4</sup> han descrito una linfadenopatía proteinácea, como expresión clínica de la enfermedad de depósito de inmunoglobulinas monoclonales, excluyendo la afectación renal en el mismo.

Los depósitos pueden ser fibrilares, rojo Congo positivos y componente P positivos (sustancia amiloide), o bien no fibrilares, rojo Congo negativos y componente P negativos (depósito pseudoamiloideo). Ambos suelen asociar-

Recibido: 4-III-1991.  
En versión definitiva: 30-V-1991.  
Aceptado: 30-V-1991.

Correspondencia: Dr. J. R. Gómez-Martino.  
Paseo de la Estación, 11-13, 7.º B.  
37003 Salamanca.

se a discrasias de células plasmáticas y otros síndromes linfoproliferativos crónicos.

Presentamos el caso de un paciente estudiado en nuestra consulta por hipertensión arterial, moderada insuficiencia renal y proteinuria, en el que se objetivó la presencia de adenopatías de consistencia pétreas en región supraclavicular, mediastino y parahiliares. La biopsia de las mismas demostró la existencia de un linfoma no hodgkiniano linfoplasmocitoide con abundantes depósitos extracelulares pseudoamiloides constituidos por IgG kappa. El mismo isotipo de Ig se pudo demostrar en la biopsia renal a nivel de glomérulos, vasos renales e intersticio renal.

### Caso clínico

Varón de sesenta y dos años de edad que acude a nuestra consulta para estudio de hipertensión arterial. En la anamnesis por aparatos refiere anorexia y molestias epigástricas ocasionales. Siempre se había encontrado afebril. En la exploración física el paciente mantenía un buen estado general. En la palpación del cuello llamaba la atención la presencia de una adenopatía supraclavicular derecha de 2 x 2 cm y de consistencia leñosa. Había ausencia de otras adenopatías cervicales, no existiendo tampoco a nivel retroauricular ni submandibular. En la exploración del tórax encontramos la presencia de un cuarto ruido y mínimos crepitantes basales. Tensión arterial, 160/110 mmHg. En la exploración abdominal no se apreció hepatosplenomegalia ni masas. En las extremidades no había edemas ni existían adenopatías axilares ni inguinales.

Análítica. Hemograma: leucocitos, 8.300 (57S, 2C, 2E, 1 metamielocito, 26L, 12M); Hb, 15 g/dl. Plaquetas, 335.000. VSG, 5 mm primera hora. Bioquímica sérica: urea, 59 mg/dl; creatinina: 1,3 mg/dl; ácido úrico: 7,3 mg/dl; K: 5,5 mEq/l; proteínas totales: 6 g/dl; albúmina, 3,8 g/dl; alfa-1 globulina: 0,3 g/dl; alfa-2 globulina: 0,7 g/dl; beta globulina: 0,8 g/dl; gamma globulina: 0,4 g/dl; IgG: 550 mg/dl; IgA: 70 mg/dl; IgM: 54 mg/dl; C<sub>3</sub>: 98 mg/dl (N: 50-120); C<sub>4</sub>: 33 mg/dl (N: 20-50). Ausencia de componente M en suero por inmunofijación. HBsAg: negativo. Aglutinaciones a *Brucella* y *Salmonella* negativos. VDRL negativo. Toxoplasma positivo para IgG (IgM negativo). Mantoux, 7 mm. Bioquímica urinaria: proteinuria, 1 g/24 horas. Electroforesis urinaria: albúmina y pequeña banda de globulinas. Radiografía de tórax: se observaba la presencia de un ensanchamiento mediastínico que se correspondía con la existencia de adenopatías mediastínicas e hilar izquierda. ECG: signos de crecimiento ventricular izquierdo con sobrecarga sistólica. Fondo de ojo: presencia de retinopatía hipertensiva grado I. Urografía intravenosa: ambos riñones se apreciaban de tamaño normal, observándose una menor concentración del contraste de forma bilateral. TAC: no se apreciaron adenopatías abdominales. Pared de estómago engrosada. No se observaron alteraciones a nivel pulmonar, hepático ni en el

bazo. Ecocardiograma: normal. No evidencia de hipertrofia ni imágenes sugerentes de depósitos en miocardio.

Dada la existencia de una adenopatía accesible y clínicamente valorable se procedió a la biopsia de la misma con el siguiente resultado: presencia de abundantes células linfoplasmocitoides y existencia de un depósito difuso extracelular de material hialino. La tinción con rojo Congo fue negativa, siendo el diagnóstico histológico del ganglio LNH linfoplasmocítico con depósitos extracelulares IgG kappa (fig. 1). Se procedió a la realización de un aspirado de médula ósea, donde se apreciaron: linfocitos, 7,4 %; células plasmáticas, 4,6 %; células linfoplasmocitoides, 1 %. La biopsia ósea fue normal. No se encontró linfoma no hodgkiniano ni depósitos pseudoamiloides. Se realizó una biopsia de estómago, sin que se encontraran depósitos pseudoamiloides. Para descartar que las manifestaciones renales fueran debidas a afectación del riñón en el curso de la enfermedad de depósito de inmunoglobulinas monoclonales se realizó una biopsia renal; se contabilizaron un total de ocho glomérulos valorables. Estos presentaban áreas de esclerosis focal y de aspecto nodular. El intersticio aparecía ocupado por la presencia de un abundante infiltrado linfoplasmocitario. Se observaba asimismo algún área de atrofia tubular. Los vasos renales, que estaban bien conservados, presentaban algunos de ellos depósitos eosinófilos amorfos (fig. 2). La tinción con el rojo Congo fue negativa. En el estudio de inmunofluorescencia se observaron depósitos de IgG Kappa a nivel de glomérulos, túbulos y vasos renales. Asimismo se encontró positividad citoplasmática para IgG kappa en el infiltrado linfoplasmocitario.

### Discusión

La enfermedad de depósito de inmunoglobulinas monoclonales es una entidad caracterizada por la existencia de depósitos amorfos extracelulares pseudoamiloides, es decir, no fibrilares, componente P negativos y rojo Congo negativos, que está constituido por inmunoglobulinas monoclonales completas, cadenas ligeras o cadenas pesadas. Este depósito de inmunoglobulinas ocurre fundamentalmente en presencia de mieloma múltiple y en el curso de otras discrasias de células plasmáticas<sup>5,6</sup>, asociándose más raramente con otras neoplasias linfoplasmocíticas<sup>7,8</sup>. En algunos casos no se demuestra paraproteína sérica ni urinaria, así como ausencia de neoplasias de estirpe linfóide, considerándose primitivos<sup>9</sup>. El diagnóstico se basa en los hallazgos inmunohistológicos obtenidos en las biopsias de los tejidos afectados cuando se examinan con los reactivos sensibles y específicos.

En el riñón, la forma más frecuente de depósito de inmunoglobulina monoclonal es la enfermedad de depósito de cadena ligera kappa. El depósito de cadena ligera lambda representa el 15-20 %, y el depósito combinado de ambas cadenas menos del 10 % de los casos publicados<sup>3</sup>. La inmunoglobulina se puede depositar en el glo-

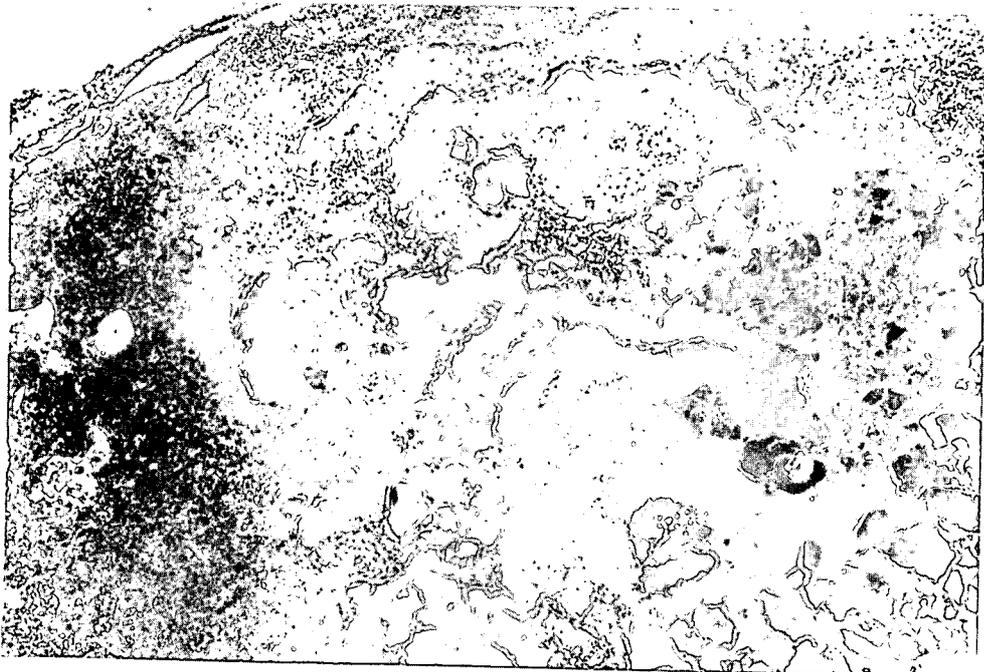


Fig. 1.—Biopsia ganglionar: placas de material hialino negativo para amiloide. Abundantes células linfoplasmocitoides. Rojo Congo 4 x.

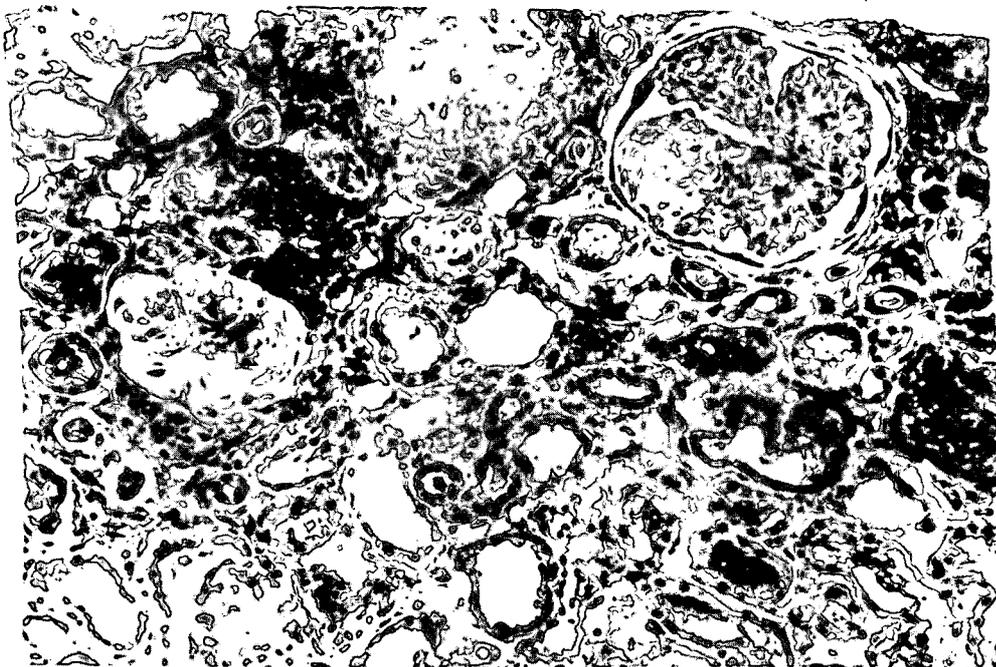


Fig. 2.—Biopsia renal: depósito focal de IgG en los nódulos esclerosos de los glomerulos. Inmunohistoquímica con anti-IgG. 40 x.

mérulo, vasos renales y en la membrana basal tubular, de forma focal o difusa. En el caso presentado, el depósito observado fue en glomerulos, túbulos y vasos renales y estaba constituido, al igual que en el ganglio, por IgG kappa. Por ello se trata de una enfermedad de depósito de inmunoglobulinas monoclonales no amiloideas y que, al

contrario de lo que piensan Banerjee y cols.<sup>4</sup>, en la enfermedad de depósito de inmunoglobulinas monoclonales que se presenta como adenopatía proteinácea, como puede ser nuestro caso, sí puede coexistir la afectación renal. Clínicamente, en los distintos casos recogidos en la literatura<sup>3</sup> se observa la presencia de insuficiencia renal

en el momento del diagnóstico en un 94 % de los pacientes. Parecido porcentaje de pacientes presentan albuminuria además de la excreción urinaria de inmunoglobulinas monoclonales. Pocos pacientes presentan de forma aislada una de las dos proteínas en orina. En un 20 % puede observarse hematuria. La presencia de hipogammaglobulinemia en los pacientes que presentan sugiere para algunos autores alguna forma de enfermedad de depósito de inmunoglobulinas monoclonales. Por último, la HTA es habitual, aunque en muchos casos puede ser difícil de discernir si la misma precedió a la enfermedad de depósito.

Además de los depósitos renales se han descrito también en hígado, corazón, pulmón, piel, médula ósea, aparato gastrointestinal, bazo, músculo esquelético, arterias cerebrales y plexo coroideo, páncreas, tiroides, glándula suprarrenal, ganglios, nervios, mamas e hipófisis<sup>2-4, 9-13</sup>. Las manifestaciones clínicas sistémicas ocurren fundamentalmente, al igual que las renales, en la enfermedad de depósito de cadenas ligeras. La afectación extrarrenal más común es la cardíaca debido a que la cadena ligera se deposita en el sarcolema rodeando a las células miocárdicas, pudiendo manifestarse como insuficiencia cardíaca, infarto agudo de miocardio, arritmias o miocardiopatía restrictiva<sup>12, 14</sup>. Otros órganos extrarrenales afectados incluyen el hígado, dando lugar a hepatomegalia e hipertensión portal y el pulmón con depósitos nodulares de cadenas ligeras<sup>10, 13, 15</sup>. Nuestro paciente, afecto de una enfermedad de depósito de inmunoglobulinas monoclonales, con participación renal, sólo presentaba afectación de ganglios linfáticos. Basados en la clínica del enfermo, se buscó la existencia de otros depósitos extrarrenales, que no fueron encontrados en ninguno de los órganos explorados.

Se instauró tratamiento con agentes alquilantes y prednisona a altas dosis, siendo la evolución clínica general buena. Desde el punto de vista nefrológico, con el tratamiento no hubo mejoría de la función renal, observándose, sin embargo, una disminución discreta de la proteinuria, que no llegó a negativizarse.

## Bibliografía

1. Antonovych T, Linc C, Parrish E y Mostofi K: Light chain deposits in multiple myeloma (Abstract). Seventh Annual Meeting American Society of Nephrology, 1973. *Lab Invest*, 30:374A, 1974.
2. Gallo G, Picken M, Buxbaum J y Frangione B: The spectrum of monoclonal immunoglobulin deposition disease associated with immunocytic dyscrasias. *Semin Hematol*, 26:234-235, 1989.
3. Buxbaum J, Chuba JV, Hellman GC, Solomon A y Gallo G: Monoclonal immunoglobulin deposition disease: Light and heavy chain deposition diseases and their relation to light chain amyloidosis. Clinical features, Immunopathology and molecular analysis. *Ann Int Med*, 112:455-464, 1990.
4. Banerjee D, Mills DM, Hearn SA, Meek M y Turner KL: Proteinaceous lymphadenopathy due to monoclonal nonamyloid immunoglobulin deposit disease. *Arch Pathol Lab Med*, 114:34-39, 1990.
5. Ganeval D, Noel LH, Preud'homme JL, Droz D y Grünfeld JP: Light chain deposition disease: its relation with AL-Type amyloidosis. *Kidney Int*, 26:1-9, 1984.
6. Ganeval D, Mignon F y Preud'homme JL: Visceral deposition of monoclonal light chains and immunoglobulins: A study of renal and immunopathologic abnormalities. En Grünfeld JP y Maxwell MH (eds.). *Advances in Nephrology*. Chicago, Year Book Medical, 25-63, 1982.
7. Tubbs RR, Gephardt GN, McMahon JT, Hall PM, Valenzuela R y Vidt DG: Light chain nephropathy. *Am J Med*, 71:263-269, 1981.
8. Preud'homme JL, Morel-Maroger L y Brovet JC: Synthesis of abnormal immunoglobulins in lymphoplasmacytic disorders with visceral light chain deposition. *Am J Med*, 69:703-710, 1980.
9. Gerlag PGG, Keone AP y Berden JMH: Renal transplantation in light chain nephropathy: Case report and review of the literature. *Clin Nephrol*, 25:101-104, 1986.
10. Bedossa P, Fabre M y Paraf F: Light chain deposition disease with liver dysfunction. *Hum Pathol*, 19:1008-1014, 1988.
11. Delaporte C, Varet B y Fardeau M: In vitro myotrophic effect of serum Kappa chain immunoglobulins from a patient with Kappa light chain myeloma and muscular hypertrophy. *J Clin Invest*, 78:922-927, 1986.
12. McAllister HA, Seger J y Bossart M: Restrictive cardiomyopathy with K light chain deposits in myocardium as a complication of multiple myeloma: Histochemical and electron microscopic observations. *Arch Pathol Lab Med*, 112:1151-1154, 1988.
13. Morinaga S, Watanabe H y Gemma A: Plasmacytoma of the lung associated with nodular deposits of immunoglobulin. *Am J Surg Pathol*, 11:989-995, 1987.
14. Staros E y Katz SM: Myocardial necrosis in light chain deposition. *Am Heart J*, 110:1295-1296, 1985.
15. Warfel KA, Benson MD y Hull MT: Pulmonary nodules and pleural plaques in systemic light chain deposition disease. *Lab Invest (abstr.)*, 56:184, 1987.