

# Síndrome de Fanconi como presentación de una gammopatía monoclonal de significado renal. Reporte de un caso

José Lucas Daza<sup>1</sup>, Cintia Marín<sup>1</sup>, Yaroslav de la Cruz<sup>1</sup>, Fernando Segovia<sup>1</sup>, Graciela de Rosa<sup>2</sup>, Daina Abeledo<sup>1</sup>, Luis Daza<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Hospital de Clínicas José de San Martín. Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires

<sup>2</sup> Servicio de Patología. Hospital de Clínicas José de San Martín. Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires

NefroPlus 2017;9(2):92-98

## RESUMEN

La gammopatía monoclonal de significado renal (GMSR) se debe principalmente al depósito de cadenas livianas. Incluye enfermedades como la amiloidosis y lesiones descritas como glomerulonefritis proliferativas con depósitos monoclonales de inmunoglobulinas y glomerulopatía por depósitos de C3. Se asocia con alta morbilidad, por lo que el diagnóstico y tratamiento quimioterápico precoz son cruciales para el mejor pronóstico renal.

La GMSR es más prevalente en pacientes mayores de 50 años y varía según el sexo por uno u otro trastorno específico. El síndrome de Fanconi fue reportado en 2004 por la Clínica Mayo, que concluyó que la quimioterapia con agentes alquilantes no mejoró los parámetros renales, la disfunción tubular ni tampoco la filtración glomerular.

Se presenta el caso de un varón de 67 años, que ingresa por lumbalgia de 2 meses de evolución asociada a dolor en ambos miembros inferiores e impotencia funcional. Se realizó punción aspirativa de médula ósea por laboratorio, con células plasmáticas en el 0,25%, y laboratorio con HCO<sub>3</sub> de 16 mEq/l; componente monoclonal gamma del 27,3%; B<sub>2</sub> microglobulina elevada; inmunofijación sérica para cadena kappa de 2.030 mg/dl; proteinuria de 24 h de 2,6 g/día; en orina presentó glucosuria, uricosuria y fosfaturia. Se realizó biopsia renal con diagnóstico de tubulopatía proximal por cadenas livianas kappa con inclusiones cristalinas.

Inició esquema quimioterápico con ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona (CYBORD). Evolucionó con disfunción multiorgánica y posteriormente falleció.

**Palabras clave:** Gammopatía monoclonal de significado renal. Insuficiencia renal aguda. CYBORD. Enfermedad por depósito de cadenas ligeras.

## INTRODUCCIÓN

Las gammopatías monoclonales son un grupo de patologías que se caracterizan por la síntesis anómala de inmunoglobulinas (Ig) resultantes de un mismo clon de células plasmáticas. Su depósito puede darse teniendo a la molécula completa de la Ig o de cualquiera de sus elementos, como las cadenas pesadas, ligeras o ambas. Estos depósitos pueden presentarse en cualquier tejido.

El International Myeloma Working Group clasificó las diferentes gammopatías monoclonales mediante criterios simples y prácti-

cos para la actividad clínica diaria. Como la gammopatía monoclonal de significado incierto (MGUS), en que la paraproteína circulante requiere de un componente M sérico menor a 3 g/dl, células plasmáticas en médula ósea < 10%, ausencia de lesión de órgano y sin clínica atribuible a la discrasia de las células plasmáticas<sup>1</sup>. En contraste, el cuadro con mayor compromiso hematológico, ya denominado mieloma múltiple, se define con una proteína M sérica mayor a 3 g/dl, presencia de más del 10% de células plasmáticas en médula ósea y/o lesión de órganos, representados en las siglas en inglés CRAB (hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia, enfermedad ósea)<sup>2,3</sup>.

Si se etiqueta a la MGUS como una patología en la que no se presenta clínica atribuible a la paraproteinemia, ausencia de enfermedad maligna, pero con compromiso renal debido al depósito de Ig o sus componentes, entonces se debe excluir a esta entidad y se denominará como *gammopatía monoclonal de significado renal* (GMSR).

## Correspondencia: José Lucas Daza

Servicio de Nefrología.

Hospital de Clínicas José de San Martín.

Araoz, 323. 1414 Buenos Aires. Argentina.

drlucasdaza@gmail.com

La enfermedad renal es una complicación frecuente de las gammapatías monoclonales y se manifiesta con una amplia gama de lesiones (tubulares, glomerulares, vasculares e intersticiales); asimismo, la presentación clínica es en forma de síndrome nefrótico, proteinuria aislada o insuficiencia renal rápida y progresiva; la afectación renal por las paraproteinemias monoclonales es multifactorial y no está del todo descifrada; estos patrones se determinan en su mayor parte por las características fisicoquímicas de la Ig monoclonal<sup>4</sup>. Hay 2 principales afectaciones renales asociadas a las gammapatías monoclonales. El primero de los trastornos renales requiere la secreción de la molécula completa de la Ig o parcialmente, y solo se observa cuando hay una alta proliferación de células B y la lesión típicamente es la precipitación de la cadena liviana (CL) a nivel tubular que se conoce como riñón de mieloma, en el que la lesión tubular es en los segmentos distales y requiere instaurar quimioterapia urgente<sup>5,6</sup>. Asimismo hay una entidad infrecuente en la que los depósitos de CL son intracapilares-glomerulares, que se conoce como macroglobulinemia de Waldenström<sup>7</sup>. El segundo trastorno renal también se debe a la secreción de la Ig monoclonal en patologías de bajo potencial maligno, por ejemplo, la enfermedad de depósito de inmglobulina monoclonal (MIDD), en la que solo el 20% tiene evidencia de mieloma múltiple en el momento del diagnóstico<sup>8</sup>, y un 8% de los pacientes padecen de amiloidosis (AL) primaria<sup>9</sup>. En estas 2 situaciones clínicas previamente descritas, no es la cantidad de Ig sintetizada la que produce la lesión renal sino el dominio variable de la Ig.

Los pacientes con discrasias de células plasmáticas o GMSR pueden desarrollar la lesión del epitelio tubular proximal conocida como de síndrome de Fanconi, y se produce cuando la CL libre se somete a polimerización dentro del sistema lisosomal del epitelio tubular proximal para formar cristales intracelulares que son las características distintivas de este síndrome. Esto ocasiona peroxidación lipídica y, finalmente, se genera la apoptosis de las células tubulares proximales, que interfiere con los cotransportes acoplados al sodio y produce aminoaciduria, acidosis, fosfaturia y glucosuria, que se reflejan en este caso<sup>10</sup>.

### CASO CLÍNICO

Paciente de 67 años de edad, sexo masculino, sin antecedentes de relevancia, con cuadro clínico de 2 meses de evolución de lumbalgia asociada a dolor en ambos miembros inferiores de intensidad 8/10 y con impotencia funcional, motivo por el cual consulta.

En el momento del ingreso el paciente estaba asintomático y la exploración física era normal. Se le realizó analítica, en la que se evidenció: creatinina, 0,7 mg/dl (0,8-1,3 mg/dl); urea, 60 mg/dl (20-30 mg/dl), hematocrito, 39% (36-44%); glóbulos blancos, 4.500 células/μl (4.000-11.000 células/μl); plaquetas, 150.000 células/μl (150.000-450.000 células/μl); sodio, 139 mEq/l (134-145 mEq/dl); potasio, 3,0 mEq/l (3,5-4,5 mEq/l); cloro, 114 mEq/l (100-106 mEq/dl); calcio, 8,2 mg/dl (8-10 mg/dl); fósforo, 2,1 mg/dl (3-4,5 mg/dl); pH sérico, 7,25; HCO<sub>3</sub>, 16 mEq/l, y ácido úrico, 3,2 mg/dl (4-7 mg/dl).

Inicialmente se interpretó como una lumbalgia. Por falta de mejoría clínica se realizó tomografía de columna lumbosacra, sin evidencia de lesión estructural. Se solicitó proteinograma electroforético, que reportó: proteínas totales, 7,7 g/dl (6-8 g/dl); albúmina, 3,5 g/dl (3,5-5,5 g/dl); alfa 1, 3,7% (5-8%); alfa 2, 9,8% (8-13%); beta, 11% (11-17%); gamma, 27,3% (15-25%); componente M en las zonas de las gammaglobulinas (fig. 1); beta-2-microglobulina, 6 mg/l (1,4-3,2 mg/l).

La cuantificación de gammaglobulinas séricas fue: IgA, 381 mg/dl (70-400 mg/dl); IgG, 1.822 mg/dl (700-1.600 mg/dl), e IgM, 168 mg/dl (40-320 mg/dl). Se realizó inmunofijación sérica: kappa, 2.030 mg/dl (620-1.350 mg/dl), y lambda, 599 mg/dl (313-723 mg/dl).

En la analítica urinaria se realizó un examen de orina con: pH, 6 (5,5-7); densidad urinaria, 1.010 g/l (1.005-1.035 g/l); glucosuria, +++/++++; proteinuria de 24 h, 2,6 g/día (0,15 g/día); uricosuria 24 h, 1.100 mg/24 h (250-750 mg/24 h); fosfaturia,

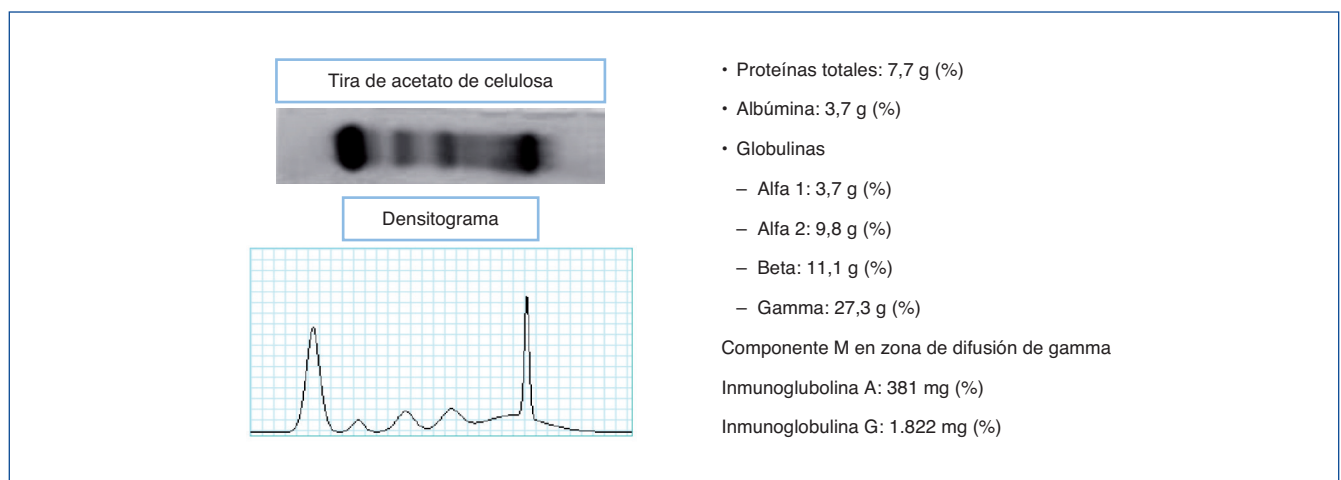


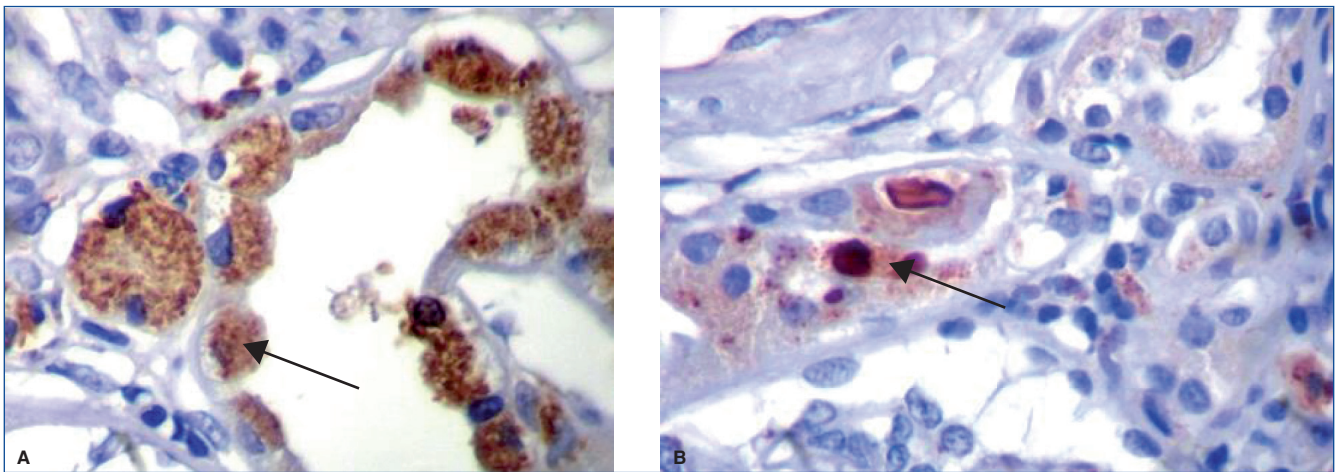
Figura 1. Proteinograma electroforético.

1.600 mg/24 h (800-1.300 mg/24 h); excreción fraccional de ácido úrico, 42,21%; inmunofijación de la orina presenta 2 bandas de precipitación proteica homogénea, una correspondiente a IgG-kappa y otra a cadena kappa; kappa, 212 mg/dl (0-5 mg/dl), y lambda, negativo.

Citometría de médula ósea: serie granulocítica, 48%; eosinófilos, 0,5%; monocítica, 2,9%; linfocitos T, 4,8%; linfocitos T CD4, 1,6%; linfocitos TCD8, 2,9%; linfocitos B, 1,7%; plasmocitos, 0,55%. Se detectó un 0,25% de células plasmáticas con fenotipo aberrante (el 46% del total de las células plasmáticas con kappa intracitoplasmático) y aumento relativo de la serie eritroide.

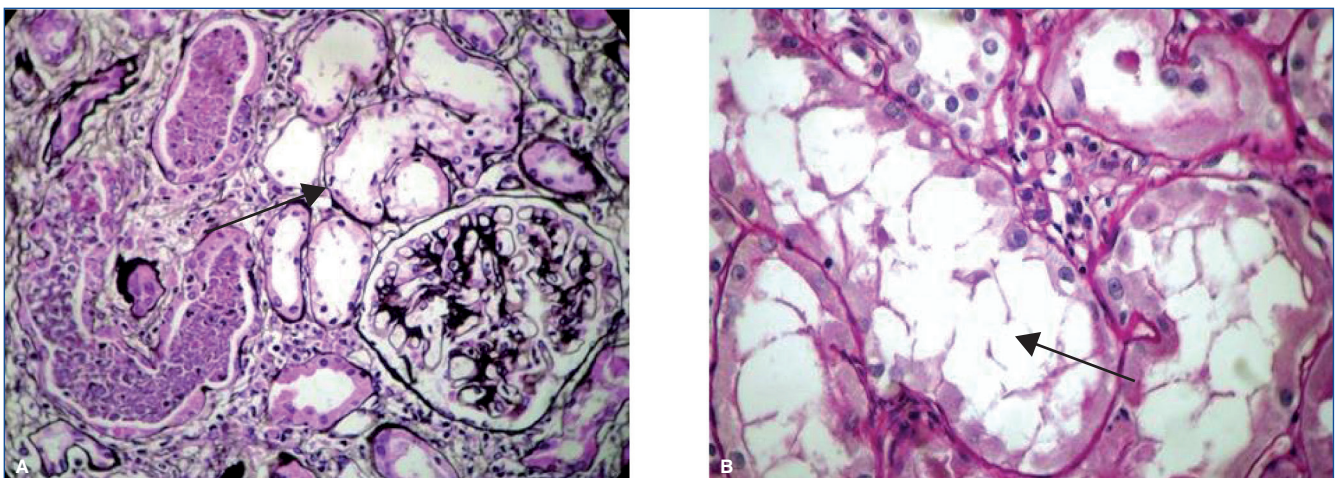
El cuadro se interpretó como MGUS. Fue evaluado por el servicio de nefrología, que realizó seguimiento en conjunto con hematología. A los 12 meses evolucionó con deterioro de la función renal presentando creatinina de 1,3 mg/dl, aclaramiento de creatinina en 24 h de 42 ml/min y proteinuria en 24 h con un valor de 2,7 g/día.

Se realizó inmunofijación sérica, en la que se detectó una banda proteica homogénea correspondiente a CL kappa y en orina también se evidenció CL kappa. Por deterioro de la función renal se decidió realizar punción para biopsia renal, en la que se obtuvo el diagnóstico: tubulopatía proximal por CL kappa con inclusiones cristalinas (figs. 2 a 4).



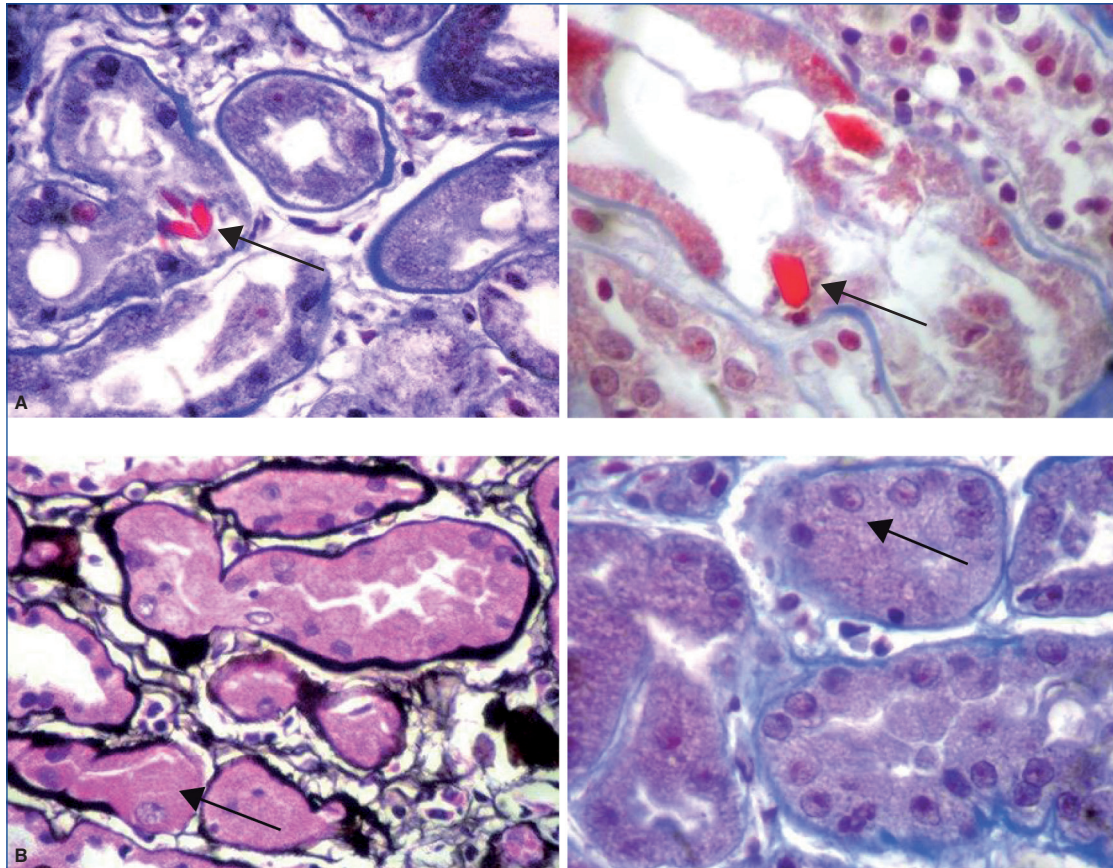
**Figura 2. Hallazgos histopatológicos en biopsia renal de paciente con gammapatía monoclonal de significado renal (GMSR).**

**A)** Cadena liviana kappa en citoplasma de células tubulares. **B)** Cadena liviana kappa e inclusiones cristalinas.



**Figura 3. Hallazgos histopatológicos en biopsia renal de paciente con gammapatía monoclonal de significado renal (GMSR).**

**A)** Glomérulo sin alteraciones y túbulos dilatados con restos celulares necróticos. **B)** Lesión tubular aguda. Vacuolización, pérdida del ribete en cepillo.



**Figura 4. Hallazgos histopatológicos en biopsia renal de paciente con gammapatía monoclonal de significado renal (GMSR).**

**A)** Inclusiones cristalinas en túbulos proximales. **B)** Túbulos proximales revestidos por células con citoplasma amplio y granular.

Evolucionó con insuficiencia renal, con creatinina de 1,3 mg/dl, aclaramiento de creatinina de 42 ml/min y proteinuria de 2,7 g/día en un lapso de 12 meses. Por esta progresión se indicó esquema quimioterápico con ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona (CYBORD). Antes del inicio del tratamiento presentó dolor abdominal grave, y se le diagnosticó peritonitis diverticular con disfunción multiorgánica y posteriormente falleció.

## DISCUSIÓN

Las lesiones renales asociadas a las GMSR pueden producir lesión según donde se sitúe la Ig monoclonal, que puede ser tubular, intersticial, vascular y glomerular. Dentro de las glomerulopatías por depósitos no organizados se encuentran la enfermedad de MIDD, la glomerulonefritis proliferativa con depósitos de Ig monoclonal y la glomerulopatía C3 con gammapatía monoclonal.

Conformando el grupo de las glomerulopatías que incluyen depósitos organizados se encuentran la AL, la amiloidosis de cadena pesada, la amiloidosis de CL y pesada, la glomerulonefritis

con depósitos microtubulares organizados de Ig, la glomerulonefritis inmunitactoide y la glomerulonefritis crioglobulinémica tipo I (tabla 1)<sup>11</sup>.

Con respecto a las lesiones tubulares, principalmente las del túbulo proximal, como es la presentación clínica del caso, estas son fenómenos histopatológicos explicados por CL tubulopáticas, ya que no hay reportados en la literatura casos justificados por cadenas pesadas. Un estudio de 5.410 biopsias renales en pacientes con gammapatías monoclonales reportó que el 25% de las biopsias fueron diagnosticadas como patología renal asociada a cadenas ligeras o pesadas. De estos casos, aproximadamente el 46% fueron clasificados como lesiones centradas en los túbulos proximales. Estas tubulopatías proximales se dividieron en 4 grupos definidos por características inmunomorfológicas<sup>12</sup>:

1. Tubulopatía proximal sin inclusiones citoplasmáticas.
2. Tubulopatía asociada con inflamación intersticial.
3. Tubulopatía proximal con inclusiones citoplasmáticas.
4. Tubulopatía proximal con indigestión/constipación lisosomal.

**Tabla 1. Características clínicas e histológicas, y hallazgos en microscopia óptica de las glomerulopatías en la gammapatía monoclonal de significado renal (GMSR)**

Glomerulopatías	Manifestación clínica	Microscopia óptica	Microscopia electrónica	Inmunofluorescencia
<b>Organizados</b>				
Amiloidosis	Proteinuria ERC	Rojo Congo (+), depósitos en mesangio y PC	Fibrillas no ramificadas de 7-14 nm de diámetro	Depósito de cadena liviana más frecuente lambda
ITGN/GOMMD	Proteinuria HTA Microhematuria ERC	GN mesangial GNMP	Microtúbulos dispuestos en paralelo 10-60 nm, con núcleo hueco	Depósitos granular, mesangial y PC (subepiteliales) $\kappa > \lambda$
GN crioglobulinémica tipo 1	Proteinuria HTA Microhematuria ERC	GNMP GN endocapilar Trombos glomerulares	Microtúbulos 10 a 90 nm cristales intracelulares (crioglobulinemia de cristal)	Depósitos granular, mesangial y PC $\kappa > \lambda$
<b>No organizados</b>				
MIDD	Proteinuria HTA Microhematuria ERC	Glomeruloesclerosis nodular, engrosamiento MBT	Depósitos amorfos en MBT, MBG, mesangio y arteriolar/ paredes arteriales	Depósito lineal en MBT y MBG
PGNMID	Proteinuria HTA Microhematuria ERC	GNMP GN endocapilar GN membranosa GN mesangial	Depósitos granulares no organizados en mesangio, subendotelial y/o zona subepitelial	Depósitos granular, mesangial y PC $\kappa > \lambda$ IgG3 más común
GP C3	Proteinuria HTA Microhematuria ERC	GNMP GN endocapilar GN mesangial	Depósitos mesangiales redondeados en forma de salchicha, a nivel intramembrana y grandes en EDD  Depósitos mesangiales, intramembrana y subendoteliales mal definidos en GP C3  Humps comunes en DDD y C3GN	Depósitos granular C3, mesangial y PC

ERC: enfermedad renal crónica; GN: glomerulonefritis; GNMP: glomerulonefritis membranoproliferativa; GOMMD: glomerulonefritis con depósitos de inmunoglobulina organizados microtubular; HTA: hipertensión arterial; ITGN: glomerulonefritis inmunotactoide; MBG: membrana basal-glomerular; MBT: membrana basal-tubular; MIDD: depósitos de inmunoglobulina monoclonal; PC: paredes capilares; PGNMID: glomerulonefritis proliferativa con depósitos de inmunoglobulina monoclonal.

El diagnóstico de tubulopatía proximal necesita un alto grado de sospecha clínica y además la presencia de la monoclonalidad, junto con la evaluación de un servicio de nefropatología entrenado que correlacione la microscopía óptica y la inmunofluorescencia con el cuadro clínico<sup>13</sup>. Se deben utilizar anticuerpos policlonales que pueden detectar epítopes de cadena ligera o inmunomarcación ultraestructural, que es una técnica con mayor sensibilidad<sup>14</sup>.

El paciente del caso clínico presentaba una tubulopatía proximal que se documenta por glucosuria euglucémica, hipofosfatemia con hiperfosfatemia, acidosis tubular tipo II asociada al componente monoclonal, y la presunción diagnóstica de una GMSR, por lo que se realizó biopsia-punción renal con diagnóstico de *tubulopatía proximal por CL kappa con inclusiones cristalinas*.

Las 4 lesiones que se han identificado desde el punto de vista histológico tienen una correlación con las manifestaciones clínicas del paciente. Las 2 primeras son la tubulopatía sin inclusiones citoplasmáticas y la asociada a inflamación intersticial. Se caracterizan por un deterioro lento o rápido de la función renal. Por el contrario, los otros 2 patrones producen lesiones características del síndrome de Fanconi, en las que las manifestaciones clínicas son acidosis tubular tipo II, fosfatemia, hiperuricemia y glucosuria euglucémica. Es de vital importancia poder identificar estas lesiones, porque tienen influencia directa en el pronóstico de los pacientes<sup>15</sup>.

Dentro de los distintos mecanismos de daño renal presentados por la GMSR pueden estar implicados otros fenómenos fisiopatológicos como la secreción de diversos factores biológicos y humorales, por ejemplo, la secreción de factores de crecimiento endotelial presentes en el síndrome de POEMS (polineuropatía, organomegalia y endocrinopatías monoclonales). Es por eso que el reconocimiento temprano del tipo de GMSR es crucial, ya que determina el tratamiento y tiene un fuerte impacto en el pronóstico renal<sup>16</sup>.

## CONCLUSIÓN

La GMSR puede producir lesión renal según donde se ubique la proteína monoclonal, y puede ser glomerular o tubular. Para determinar la ubicación de dicha lesión y la gravedad del cuadro clínico es fundamental la realización de una biopsia renal, que evaluará un nefropatólogo experimentado.

La proteína monoclonal puede producir lesión directa por el depósito o de forma indirecta a través de actividad de autoanticuerpos como la GPC3. Es importante conocer esta patología para realizar un diagnóstico temprano e iniciar un tratamiento adecuado, con el objetivo de disminuir el riesgo de progresión a la enfermedad renal terminal.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potencial relacionado con los contenidos de este artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Leung N, Dispenzieri A, Bridoux F, Song KW, Hutchison CA. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood*. 2012;120:4292-5.
2. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*. 2009;113:5412-7.
3. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J, Merlini G, et al; International Myeloma Working Group. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia*. 2010;24:1121-7.
4. Solomon A, Weiss DT, Kattine AA. Nephrotoxic potential of Bence Jones proteins. *N Engl J Med*. 1991;324:1845-51.
5. Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implications. *Arch Intern Med*. 1990;150:1693-5.
6. Drayson M, Begum G, Basu S, Makkuni S, Dunn J, Barth N, et al. Effects of paraprotein heavy and light chain types and free light chain load on survival in myeloma: an analysis of patients receiving conventional-dose chemotherapy in Medical Research Council UK multiple myeloma trials. *Blood*. 2006;108:2013-9.
7. Morel-Maroger L, Basch A, Danon F, Verroust P, Richet G. Pathology of the kidney in Waldenstrom's macroglobulinemia. Study of sixteen cases. *N Engl J Med*. 1970;283:123-9.
8. Kourelis TV, Kumar SK, Gertz MA, Lacy MQ, Buadi FK, Hayman SR, et al. Coexistent multiple myeloma or increased bone marrow plasma cells define equally high-risk populations in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2013;31:4319-24.
9. Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD, Fidler ME, Sethi S, D'Agati VD, et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: a report of 64 patients from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:231-9.
10. Maldonado JE, Velosa JA, Kyle RA, Wagoner RD, Holley KE, Salassa RM. Fanconi syndrome in adults. A manifestation of a latent form of myeloma. *Am J Med*. 1975;58:354-64.
11. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, Touchard G, Sethi S, Ferman J, et al; International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int*. 2015;87:698-711.
12. Herrera GA. Proximal tubulopathies associated with monoclonal light chains: the spectrum of clinicopathologic manifestations and molecular pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138:1365-80.

13. Herrera GA, Sanders PW, Reddy BV, Hasbargen JA, Hammond WS, Brooke JD. Ultrastructural immunolabeling: a unique diagnostic tool in monoclonal light chain related renal diseases. *Ultrastruct Pathol.* 1994;18:401-16.
14. Pirani CL, Silva FG, Apel GB. Tubulointerstitial disease in multiple myeloma and other non renal neoplasias. En: Cotran RS, editor. *Contemporary Issues in Nephrology.* Vol. 10. New York, NY: Churchill Livingstone; 1983. p. 286-336.
15. Batuman V, Guan S, O'Donovan R, Puschett JB. Effect of myeloma light chains on phosphate and glucose transport in renal proximal tubule cells. *Renal Physiol Biochem.* 1994;17:294-300.
16. Sanada S, Ookawara S, Karube H, Shindo T, Goto T, Nakamichi T, et al. Marked recovery of severe renal lesions in POEMS syndrome with high-dose melphalan therapy supported by autologous blood stem cell transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2006;47: 672-9.