

Fracaso renal agudo secundario a microangiopatía trombótica por mieloma múltiple

Rosa Asunción Arlandis Gallego¹, Consuelo Calvo Gordo¹, Teresa Esteve Algora¹, M.^a Ángeles Fenollosa Segarra¹, Asunción Rius Peris¹, Silvia Torres Campos¹, Alba María Segarra Pedro¹, Elisa Martínez Sevilla¹, Álvaro Martínez Bellido¹, Beatriz García Peris¹, Hugo Vergara Pérez¹, Silvia Alós Guimerá¹, Carlos Tarongi Vidal¹, Paul Andrade², Esther Roselló Sastre²

¹Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario de Castellón. Castellón

²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario de Castellón. Castellón

NefroPlus 2021;13(1):95-98

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

La patología renal asociada a gammopatía monoclonal es muy heterogénea y puede producir afectaciones histológicas diferentes en función del mecanismo de lesión inducido por las inmunoglobulinas monoclonales. La clásica manifestación de fracaso renal agudo por mieloma múltiple es el riñón de mieloma por daño tubular directo de las cadenas ligeras. Sin embargo, dentro del espectro de las gammopatías monoclonales, existen causas menos frecuentes de afectación renal, como las debidas al depósito glomerular de inmunoglobulinas monoclonales o de sus fracciones y, en casos excepcionales, por daño indirecto debido a la activación anómala del sistema del complemento (glomerulopatía C3 y microangiopatía trombótica). Presentamos el caso de un varón de 51 años en el que vemos representada esta variabilidad de lesiones inducidas por inmunoglobulinas monoclonales y en el que predomina, como principal causa desencadenante del fracaso renal agudo, la microangiopatía trombótica. Afortunadamente, el empleo de plasmaféresis, de hemodiálisis con filtro de alto poro y de agentes quimioterápicos de forma precoz permitió la recuperación de la función renal. Es fundamental establecer un diagnóstico y una intervención precoz para prevenir el daño renal irreversible en pacientes con mieloma múltiple.

Palabras clave: Mieloma múltiple. Glomerulopatía C3. Microangiopatía trombótica.

INTRODUCCIÓN

La patología renal asociada a gammopatía monoclonal es muy heterogénea y puede producir afectaciones histológicas diferentes en función del mecanismo de lesión inducido por las inmunoglobulinas monoclonales.

Presentamos el caso de un varón de 51 años con fracaso renal agudo y microangiopatía trombótica (MAT) secundarios a mieloma múltiple. En la biopsia renal presenta lesiones típicas de MAT, glomerulopatía C3 (C3G), depósitos de amiloide y lesión

tubular característica de riñón de mieloma. Tras diagnóstico y tratamiento precoz con hemodiálisis con filtro de alto poro, plasmaféresis y quimioterapia, se obtuvo recuperación de la función renal.

En Europa, la incidencia anual del mieloma múltiple (MM) es de 3-4 casos por cada 100.000 habitantes. Alrededor del 50% de los pacientes diagnosticados de MM pueden presentar insuficiencia renal, con afectación grave de la función renal en el 20% de los pacientes, quienes llegan a precisar inicio de terapia renal sustitutiva (TRS) en el 10% de los casos¹.

Las inmunoglobulinas monoclonales causan diferentes tipos de lesión renal en el mieloma múltiple dependiendo del compartimento histológico afectado². La causa más común de fracaso renal en estos pacientes es el riñón de mieloma por lesión tubular directa de las cadenas ligeras. Menos frecuentemente se puede producir afectación renal causada por depósito glomerular de inmunoglobulinas monoclonales o de sus fracciones (amiloidosis primaria y enfermedad por depósito de cadenas), y, de

Correspondencia: Rosa Asunción Arlandis Gallego

Servicio de Nefrología-Diálisis.

Hospital General Universitario de Castellón.

Avda. Benicàssim, s/n. 12005. Castellón.

rosa.arlandisgallego@gmail.com

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

forma excepcional, por lesión indirecta mediante activación del complemento (glomerulopatía C3 y MAT), aunque estas manifestaciones normalmente se asocian con formas más indolentes de discrasia de células plasmáticas³. En nuestro caso, se observa representada esta variabilidad de lesiones inducidas por inmunoglobulinas monoclonales y predomina, como principal causa desencadenante del fracaso renal agudo, la microangiopatía trombótica.

CASO CLÍNICO

Se trata de un varón de 51 años, con función renal previa normal, que ingresa en Neumología en enero de 2018 por neumonía bilateral.

En el momento del ingreso destaca deterioro de la función renal, concentración de creatinina (Cr) de 1,8 mg/dl, con hemograma y hemostasia normales. Tras 6 días de hospitalización se detecta empeoramiento de la función renal (Cr, 10 mg/dl) y oligoanuria. La tensión arterial se mantiene normal. En la analítica se objetivan parámetros de microangiopatía trombótica: anemia (hemoglobina, 6 g/dl), plaquetopenia (29.000/μl), elevación de lactato-deshidrogenasa (6.700 UI/l), descenso de haptoglobina, presencia de esquistocitos (8-10 esquistocitos/campo), prueba de Coombs directa negativa y estudio de ADAMTS 13 normal. El complemento y el calcio son normales. Se objetiva sedimento con microhematuria y proteinuria (1 g/día, índice albúmina/creatinina, 2.275 mg/g). El proteinograma presenta banda monoclonal de la inmunoglobulina G lambda (2,52 g/dl), ratio kappa/lambda (0,088), cadenas lambda libres en suero (102,74 mg/dl), proteinuria de Bence Jones positiva por cadenas lambda. Se realiza aspirado de médula ósea, donde se objetiva infiltración de células plasmáticas atípicas del 32%, compatible con mieloma múltiple.

Se inicia hemodiálisis con filtro de alto poro, plasmaféresis y quimioterapia (dexametasona y bortezomib), con progresiva resolución de los parámetros de MAT y recuperación de la función renal; a las 2 semanas se interrumpe el tratamiento dialítico.

Se realiza biopsia renal, en la cual se objetivan en un glomérulo trombos de fibrina, focos de necrosis fibrinoide y una semiluna celular (fig. 1). El resto de glomérulos presentan un patrón de glomerulonefritis membranoproliferativa con hiper celularidad mesangial y depósitos mesangiales groseros de C3 sin depósitos de inmunoglobulinas, compatible con nefropatía C3 asociada a mieloma (fig. 2). En los vasos de pequeño y mediano calibre se observa estrechamiento de las luces vasculares por hiperplasia endotelial y engrosamiento mixoide subintimal, así como trombos intraluminales y depósitos de C5b-9 y C3 tras mural (fig. 3). Estos cambios son típicos de una microangiopatía trombótica activa. Asimismo, se aprecian túbulos quistificados con cilindros hialinos intraluminales con presencia de polimorf nucleares y calcificaciones concéntricas intraluminales compatible con tubulopatía del mieloma (fig. 4). El intersticio presenta focos de fibrosis y depósitos de amiloide AA negativo (rojo Congo +, birrefringencia verde manzana), aunque no se puede identificar

restricción de cadenas ligeras. El estudio con microscopia electrónica confirma un patrón ultraestructural de glomerulonefritis membranoproliferativa con desdoblamiento de membrana basal por interposición circunferencial del mesangio.

El paciente presentó remisión inicial tras inicio de tratamiento con recaída en septiembre de 2018, por lo que precisó segunda línea de tratamiento con karfilzomib-lenalidomida-dexametasona (KRd) con buena respuesta posterior. En la actualidad se ha realizado trasplante autólogo y presenta función renal normal con proteinuria negativa. Se encuentra pendiente el estudio de complemento.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El fracaso renal agudo en el mieloma múltiple es una emergencia médica, por lo que es necesario establecer un diagnóstico temprano e iniciar precozmente el tratamiento, ya que puede ser reversible en el 50% de los pacientes dependientes de diálisis¹.

Recientemente se dispone de técnicas para cuantificar cadenas libres en suero, como alternativa a la determinación de electroforesis en orina, para efectuar un rápido diagnóstico de mieloma múltiple en pacientes con fracaso renal agudo¹.

En el mieloma múltiple con fracaso renal puede encontrarse habitualmente la clásica manifestación de riñón de mieloma como causa fundamental del fracaso renal. Sin embargo, en nuestro paciente, además se objetivó un cuadro de microangiopatía trombótica y glomerulopatía C3 como manifestación inusual asociada a afectación renal por mieloma múltiple.

Un creciente número de lesiones renales, como afectación glomerular y tubular, están siendo atribuidas recientemente a las discrasias de células plasmáticas. Muchas de ellas no cumplen criterios de tratamiento hematológico, pero precisan tratamien-

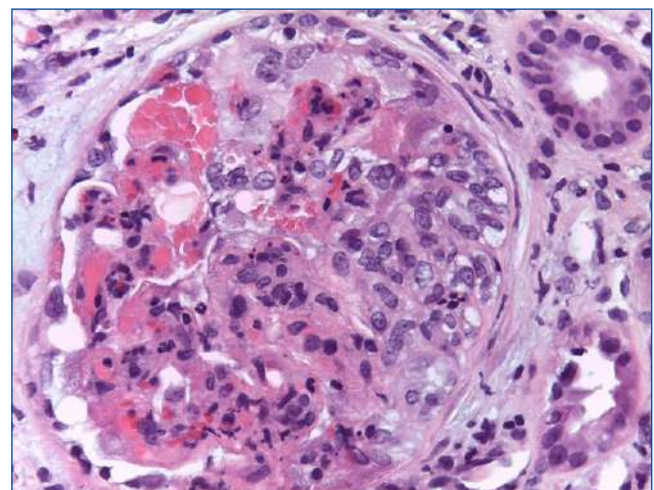


Figura 1. Glomérulo con trombos de fibrina, necrosis fibrinoide y semiluna celular (H&E, 60×).

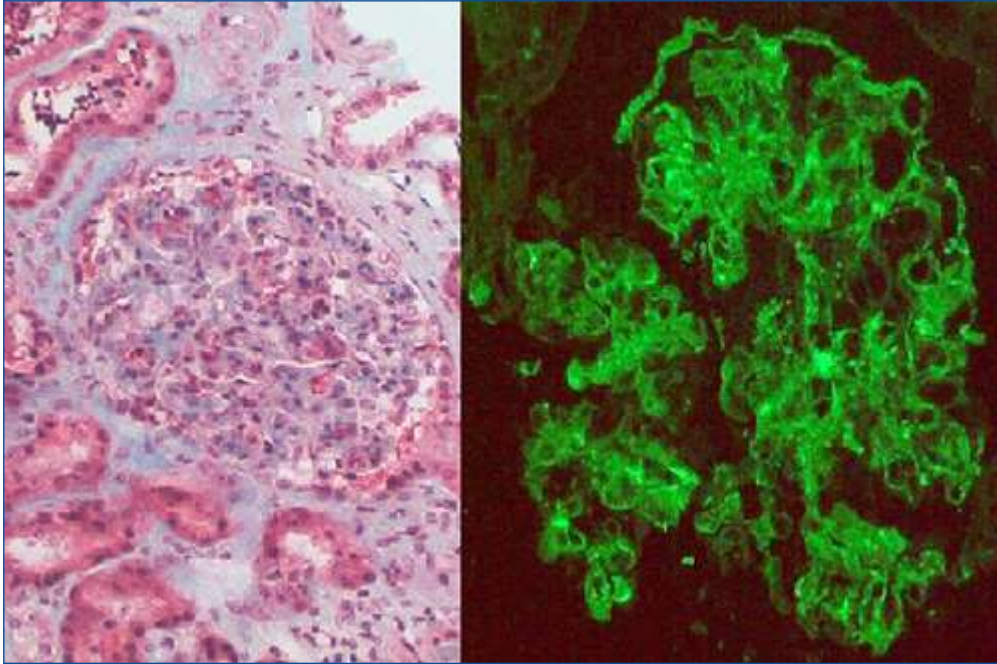


Figura 2. *Izquierda.* Glomérulo con patrón membranoproliferativo e hiper celularidad mesangial (tr icró mico de Masson). *Derecha.* Depósitos de C3 en mesangio con patrón granular por inmunofluorescencia directa.

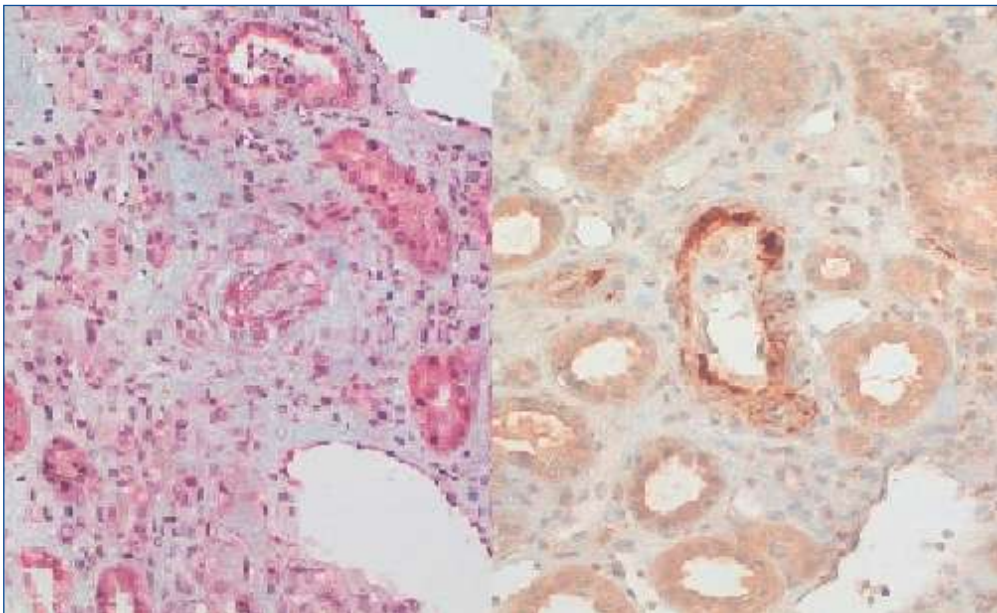


Figura 3. *Izquierda.* Arteriola con trombosis, depósitos de fibrina, degeneración mucoide y engrosamiento intimal con reducción de la luz (tr icró mico de Masson, 40×). *Derecha.* Depósitos de C5b-9 en pared (inmunohistoquímica).

to por su afectación renal (gammopatía monoclonal de significado renal). Ante esta inquietud, se crea en 2010 el comité multidisciplinar IKG M (The International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group) para definir y clasificar estas entidades³. Se han incluido recientemente nuevas asociaciones, como la glomerulopatía C3 en el año 2010. Desde la reunión del comité en 2017, ha sido provisionalmente añadida la MAT

asociada con gammopatía monoclonal como una subcategoría de enfermedad sin depósitos de IgM⁴.

La MAT es una entidad rara, desencadenada por diversas enfermedades, que puede comprometer la vida del paciente, donde el hallazgo histológico común es la lesión endotelial. Clínicamente se diagnostica por la presencia de anemia hemo-

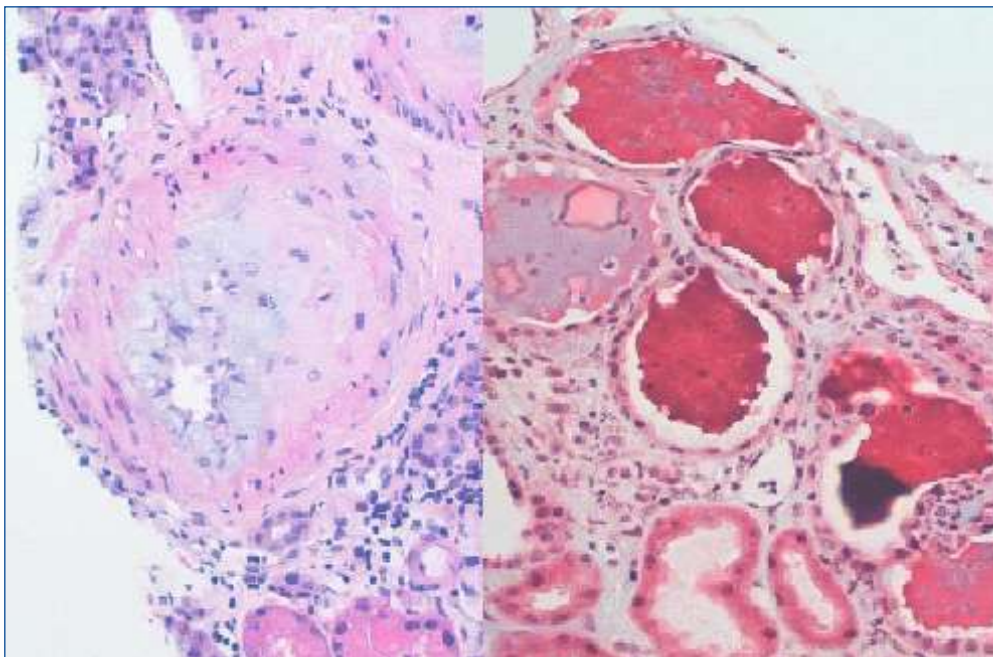


Figura 4. *Izquierda.* Arteriola interlobular cuya luz está estrechada por hiperplasia endotelial y engrosamiento mixoide subintimal (H&E). *Derecha.* Túbulos quistificados con cilindros hialinos intratubulares (tricroómico de Masson).

lítica microangiopática y trombocitopenia. Las inmunoglobulinas monoclonales pueden actuar como un potencial desencadenante en la patogenia de la MAT. En un estudio de prevalencia de gammapatía monoclonal en pacientes con MAT se detectó esta patología en el 13,7% de los pacientes, en una muestra de 146 pacientes, de los cuales solo 1 presentó un mieloma múltiple⁵.

La C3G es el resultado de una alteración de la regulación de la vía alternativa del complemento. En la inmunofluorescencia se objetiva tinción C3 intensa dominante con mínima o ausente tinción para inmunoglobulinas. Se han identificado varios mecanismos patógenos que pueden ser divididos en aquellos causados por mutaciones genéticas en la vía alternativa del complemento o en el desarrollo de autoanticuerpos en proteínas reguladoras. Esto produce una activación continua del complemento. La prevalencia de C3G en pacientes con gammopatías monoclonales

fue estudiada en un grupo de 201 pacientes con presencia de MM en solo 2 pacientes. En este grupo, el 16% presentaban MAT asociada a C3G⁶.

En conclusión, la patología renal asociada a la gammapatía monoclonal es muy heterogénea. En nuestro caso se ve representada esta variabilidad de lesiones inducidas por IgM, predominando como causa excepcional desencadenante del fracaso renal agudo la microangiopatía trombótica. Resulta clave establecer un diagnóstico y una intervención precoz de gammapatía monoclonal maligna asociada a microangiopatía trombótica, para prevenir la lesión renal irreversible en pacientes con mieloma múltiple.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wirk B. Renal failure in multiple myeloma: a medical emergency. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46:771-83.
2. Favà A, Fulladosa X, Montero N, Draibe J, Torras J, Gomà M, et al. Treatment of multiple myeloma with renal involvement: the nephrologist's view. *Clin Kidney J.* 2018;11:777-85.
3. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, Bridoux F, Sirac C, Dispenziari A, et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol.* 2011;8:43-51.
4. Leung N, Bridoux F, Batuman V, Chaidos A, Cockwell P, D'Agati VD, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15:45-59.
5. Ravindran A, Go RS, Fervenza FC, Sethi S. Thrombotic microangiopathy associated with monoclonal gammopathy. *Kidney Int.* 2017;91:691-8.
6. Chauvet S, Frémeaux-Bacchi V, Petitprez F, Karras A, Daniel L, Burtey S, et al. Treatment of B-cell disorder improves renal outcome of patients with monoclonal gammopathy-associated C3 glomerulopathy. *Blood.* 2017;129:1437-47.