



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

CENTRO MEDICO NACIONAL

“20 DE NOVIEMBRE”

PROTOCOLO 204.2008

DAÑO RENAL COMO INDICADOR TEMPRANO
DE UNA ENFERMEDAD HEMATOLÓGICA

TRABAJO DE INVESTIGACION
QUE PRESENTA:

JORGE ALBERTO GARCÍA CÁRDENAS

PARA OBTENER EL GRADO DE
MEDICO ESPECIALISTA EN:

NEFROLOGÍA

MEXICO, D. F., 19 DE AGOSTO DE 2008





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA

Dedico esta Tesis a las personas que quiero, en especial a mis padres: **María Eugenia Cárdenas de García** y **Santiago Jorge García Perales**; quienes me han brindado todo su apoyo y dedicación para cumplir con mis objetivos; gracias a sus sacrificios, a sus desvelos, me han dado la oportunidad de llegar hasta aquí. Parece que nunca llegaría, pero aquí está el resultado de estos 19 años... Es para ustedes. A mí hermosa esposa **Alicia** por la maravillosa familia que me has dado, por tus consejos, por darme la paz, el sentido y la dirección a mí vida, por cada día a tu lado por hacerme que...

“...todas las noches sean noches de boda, que todas las lunas sean lunas de miel...”

...a ti mi pequeña nena: **Fernanda** por llenarme de Alegría y Bendiciones... y por darme el mejor Título que la vida me ha otorgado; a ti mi chiquitín: **Cristian** que cuentas con 39 semanas más 11 días con nosotros, que has vuelto a hacer más cálido y amoroso el hogar; a mí querido hermano: **Mauricio** por tolerar mi necesidad y mis gritos, espero que te motive para que cumplas todos tus objetivos...

... a mí Abuelo **Víctor**... gracias por sus consejos y por su ejemplo...

...a mis tíos, tías y primos... **María Cristina, María Consuelo, Gabriel, Guadalupe, Guillermo, Diana, Darío**...que siempre nos han seguido respaldado para que sigamos creciendo... gracias por el apoyo incondicional.

... a mis Familias: **Escobar y Mendoza**... al Inge, al Lik, a los Conta, a las Tías... por tanto y tanto apoyo y consejos y por estar siempre ahí... gracias a todos ustedes...

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi Asesor de Tesis **Dr. Rodolfo Zurita Carrillo**, por todo el tiempo que nos ha dado, por apoyarnos con sus conocimientos, sus sugerencias e ideas, por la confianza, por su respaldo y amistad.

Al **Dr. Juvenal Torres Pastrana**, por su tiempo, por apoyarnos con su experiencia, por contribuir en mi formación como médico y como ser humano.

Al **Dr. Armando Manrique Nájera**, por su carácter, porque sabemos que hace todo lo posible por dedicarnos tiempo y apoyarnos con sus conocimientos, por darle la sazón a esa rotación de Hemodiálisis.

A la **Dra. Leticia López González**, por la paciencia y su muy particular forma de enseñarnos, por la confianza, por sus consejos, por el respaldo y amistad.

A mis compañeros y amigos... **Julito, Marquitos...** mi familia durante estos 3 años, gracias por los excelentes momentos juntos.

A mis compas y demás amigos de MI... **Mi Gorda... Rolas... El Harry Potter...** si pues, me retrase un año... esto de la nefrología es más complicado que una rinitis alérgica o un hipotiroidismo o la bulimia... a Dios gracias de haberlos conocido.

INDICE

	PAGINA
1. Introducción	1
2. Antecedentes	3
a. El Riñón y las discrasias de Células Plasmáticas	9
b. Enfermedades Por Depósito de Ig Monoclonales	10
3. Objetivos	14
4. Justificación	15
5. Material y métodos	16
6. Resultados	17
a. Seguimiento y Tratamiento	29
7. Discusión	32
8. Conclusiones	34
9. Bibliografía	35

INDICE DE TABLAS

TITULO	PÁGINA
Tabla 1. Trastornos asociados a la Disproteïnemia	5
Tabla 2. Indicaciones clínicas para tamizaje de Proteína M	6
Tabla 3. Estudios Auxiliares para el Diagnóstico de las Discrasias de Células Plasmáticas	7
Tabla 4. Nefropatías relacionadas con las LC monoclonales	10
Tabla 5. MIDD	11
Tabla 6. MIDD Hallazgos clínicos y serológicos	12
Tabla 7. Tipos de Lesiones Relacionadas con las LC	13
Tabla 8. Características Demográficas	17
Tabla 9. Características Clínicas	17
Tabla 10. Exámenes de Laboratorio	18
Tabla 11. Hallazgo en Microscopía Óptica e Inmunohistoquímica	18

INDICE DE GRÁFICAS

TITULO	PÁGINA
Gráfica 1. Porcentaje de Células Plasmáticas en Médula Ósea	19
Gráfica 2. Tiempo de Tratamiento con Melfalán y Prednisona en los pacientes Con Nefropatía de Cadenas Ligeras	29
Gráfica 3. Evolución de la Creatinina Sérica después del inicio del tratamiento	30
Gráfica 4. Evolución de la Proteinuria después del inicio del tratamiento	31
Gráfica 5. Evolución de la Depuración de Creatinina después del inicio del Tratamiento	31

INDICE DE FIGURAS

TITULO	PÁGINA
Figura 1. Estructura de la Inmunoglobulina	7
Figura 2. Biopsia renal H/E 10x	20
Figura 3. Biopsia renal H/E 40x	21
Figura 4. Biopsia renal H/E 40x	21
Figura 5. Biopsia renal PAS 10x	21
Figura 6. Biopsia renal PAS 40x	22
Figura 7. Biopsia renal Tricrómico de Masson 10x	22
Figura 8. Biopsia renal Tricrómico de Masson 40x	22
Figura 9. Biopsia renal Plata Metenamina 10x	23
Figura 10. Biopsia renal Inmunohistoquímica LC kappa 10x	23
Figura 11. Biopsia renal Inmunohistoquímica LC lambda 10x	23
Figura 12. Biopsia renal Inmunohistoquímica 40x	24
Figura 13. Biopsia renal Inmunohistoquímica LC kappa 40x	24
Figura 14. Biopsia renal H/E 10x	25
Figura 15. Biopsia renal H/E 10x	26
Figura 16. Biopsia renal H/E 40x	26
Figura 17. Biopsia renal PAS 40x	26
Figura 18. Biopsia renal PAS 10x	27
Figura 19. Biopsia renal Tricrómico de Masson 10x	27
Figura 20. Biopsia renal Inmunohistoquímica LC kappa 10x	27
Figura 21. Biopsia renal Inmunohistoquímica LC lambda 10x	28

GLOSARIO

CCR. Depuración de Creatinina

CL. Dominio Constante

FLC. Cadenas Ligeras Libres (Free Light Chains)

GMN. Glomerulonefritis

HC. Cadenas Pesadas

HCDD. Enfermedad por depósito de cadenas pesadas (Heavy Chain Deposit Disease)

H/E. Hematoxilina / Eosina

IG. Inmunoglobulina

LC. Cadenas ligeras

LCDD. Enfermedad por depósito de cadenas ligeras (Light Chain Deposit Disease)

LES. Lupus Eritematoso Sistémico

LHCDD. Enfermedad por depósito de cadenas ligeras y pesadas (Light-Heavy Chain Deposit Disease)

MGUS. Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto (Monoclonal Gammopathy Undetermined Significance)

MIDD. Enfermedad Por depósito de Inmunoglobulinas Monoclonales (Monoclonal Immunoglobulin Deposit Disease)

MM. Mieloma múltiple

MO. Médula Ósea

NTA. Necrosis tubular aguda

PAS. Acido Peryódico de Schiff

POEMS. **P**olineuropatía, **O**rganomegalia, **E**ndocrinomatía, **p**roteína **M**, **S**kin

SNC. Sistema Nervioso Central

TACM. Trasplante autólogo de células madre

VL. Dominio Variable

RESUMEN

El daño renal es uno de los puntos cardinales de los trastornos de las células plasmáticas. El diagnóstico de las discrasias de células plasmáticas requiere de estudios histopatológicos, aspirado de médula ósea; así como el sustento clínico, bioquímico y de imagen. La nefropatía asociada a trastorno de las células plasmáticas tiene diferentes formas de presentación: nefropatía por cilindros (mieloma), tubulopatía aguda, nefritis inflamatoria túbulo intersticial, amiloidosis y enfermedades por depósitos.

Los trastornos proliferativos de células plasmáticas, tienen una prevalencia de un 10% en nuestra población, siendo su diagnóstico en etapas avanzadas de la enfermedad.

Las Inmunoglobulinas (Ig) monoclonales, las cadenas pesadas (HC) y las cadenas ligeras (LC), son responsables de este amplio espectro de enfermedades glomerulares, el uso de la microscopia electrónica ha sido útil para clasificarlas en 2 categorías:

1. Depósitos organizados: formación de fibrillas (amiloidosis), formación de microtúbulos (crioglobulinemia y GMN inmutotactoide).
2. Depósitos no organizados: son depósitos granulares electrodensos, localizados en las membranas basales (enfermedad por depósito de Ig Monoclonales sin afinidad al Rojo Congo (MIDD) (5).

El diagnóstico de las discrasias de células plasmáticas, incluye: aspirado de médula ósea y su estudio histopatológico; niveles séricos de cadenas ligeras κ y λ y su radio $\kappa:\lambda$.

Son numerosos los estudios bioquímicos que se necesitan para el diagnóstico y estadificación de las discrasias de células plasmáticas (recuento eritrocitario, leucocitario plaquetas, velocidad de sedimentación globular, tiempos de coagulación, albúmina, globulinas, deshidrogenasa láctica, β 2 microglobulina, proteína de Bence Jones).

ABSTRACT

Renal disease is often the earliest manifestation of Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease (MIDD) and the diagnosis of a plasma cell dyscrasia often stem from the renal biopsy. The diagnostic criteria require the immunoperoxidase preparation for kappa and lambda light chains, bone marrow plasma cells, clinical and serologic features.

The MIDD have different subtypes: cast nephropathy, tubulointerstitial nephritis, tubular toxicity, MIDD with amyloidosis.

The annual prevalence of the plasma cell dyscrasias to be increasing around 10% in our population, and its diagnosis becomes in delayed stages.

The Monoclonal Immunoglobulin (Ig), the heavy chains (HC) and the light chains (LC), are responsible for the disease. and the use of the electronic microscopy has been useful to classify them in 2 categories:

1. Immunoglobulin Deposits: Organized: fibrillar and microtubular (amyloidosis, cryoglobulinemia, immunotactoid glomerulonephritis)
2. Immunoglobulin Deposits Nonorganized and granular, in glomerular basement membrane (MIDD: light chain, heavy chain, and light plus heavy chain deposition disease).

The diagnostic criteria require: bone marrow biopsy free light and heavy chain in serum, red blood cells counts, White blood cells counts, platelets, rate sedimentation globular, β_2 microglobulin, Bence Jones protein.

INTRODUCCIÓN

Desde hace mucho tiempo se ha reconocido que las cadenas ligeras (LC) juegan un papel crucial en el deterioro de la función renal.

Durante la producción normal de Inmunoglobulinas (Ig) un pequeño exceso de cadenas ligeras son filtradas en el glomérulo y reabsorbidas ligándose a receptores de alta afinidad en el túbulo proximal donde son catabolizadas. En las discrasias de células plasmáticas se produce un exceso de cadenas ligeras que al llegar al túbulo proximal, el proceso de catabolismo es insuficiente, lo que provoca: disrupción en el túbulo proximal y combinándose con la proteína de Tamm Horsfall se precipita en forma de cilindros, provocando obstrucción en el túbulo distal.

Aunque la producción de cadenas ligeras, puede mantenerse “estable”, existen algunos factores que predisponen al desarrollo de la nefropatía, provocando un desequilibrio hemodinámico (vasoconstricción / vasodilatación), como son: la deshidratación, uso de diuréticos, medios de contraste, analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, hipercalcemia, entre otros.

Las Enfermedades por depósito de cadenas ligeras (LCDD) se incluyen dentro de las disproteinemias ocasionadas por discrasia de células plasmáticas, dentro de las que se encuentran: la Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto (MGUS), varios tipos de mieloma, plasmocitoma, amiloidosis-AL, etc.

El diagnóstico de LCDD es con frecuencia difícil, porque en menos de un 40% de los casos se puede demostrar un trastorno linfoplasmático y niveles en las concentraciones de las cadenas ligeras séricas y/o urinarias varían, inclusive pueden ser indetectables en forma intermitente.

En los pacientes quienes no tengan una enfermedad crónico degenerativa como causa de la nefropatía (diabetes mellitus, hipertensión arterial, glomerulonefritis crónica, enfermedad poliquística, procesos obstructivos, etc.), sería importante investigar la presencia de un trastorno neoplásico. Dentro de este rubro, las discrasias de células plasmáticas que tiene un crecimiento anual del 1%, sobre todo en población mayor de 50 años, en nuestra población se reporta una incidencia del 10%.

Un alto número de pacientes que se integran a los programas de sustitución renal (diálisis o hemodiálisis) así como en protocolos para trasplante renal, no tienen un diagnóstico de certeza de la etiología de falla renal terminal.

Las discrasias de células plasmáticas tienen factores de progresión de daño renal que frecuentemente no se les da importancia (hipercalcemia, deshidratación, progresión de la discrasia de las células plasmáticas, diuréticos, síndrome de hiperviscosidad, inmunosupresión, etc.).

En México, no existen estudios epidemiológicos ni protocolos de diagnóstico y tratamiento establecidos para las discrasias de células plasmáticas con afección única a riñón sin evidencia de la progresión neoplásica.

Al hacer un diagnóstico temprano de LCDD e iniciar su tratamiento, se disminuye el riesgo de progresión de la nefropatía y de otros órganos involucrados (hígado, corazón, tracto gastrointestinal, SNC, etc.).

ANTECEDENTES

La primera vez que se diagnóstica una alteración renal (proteinuria) secundaria a un trastorno de células plasmáticas es en 1843 cuando el Dr. William Macintyre (1791-1857), examina las muestras de orina de un hombre de 42 años (Mr. Thomas McBean); observando un “extraño precipitado” y fue el Dr. Thomas Watson quien envía unas muestras de orina a Henry Bence Jones (1813-1873) famoso patólogo químico quien comprueba que al adicionar ácido nítrico se produce un extraño precipitado en la orina, que se puede re-disolver con el calor y precipitar nuevamente con el frío. (1)

Completando sus análisis clínicos (evaporación, filtración y otros test de solubilidad), Henry Bence Jones, hace el descubrimiento de una nueva forma de proteína.

En la necropsia practicada a Mr. McBean, y revisada por John Dalrymple, observa un reemplazo del hueso por una “sustancia gelatinosa de color rojo sanguinolento” Al observarlas al microscopio descubre unas nuevas células extrañas... las células plasmáticas.

Hernan Weber en 1867 describe por primera vez la relación entre mieloma y amiloidosis (encontrando depósitos amiloides en riñones y bazo).

El término mieloma múltiple fue introducido en 1873 por J. Von Rustizky en Kiev.

En 1909, Alfred Von Decastello, en Viena describe la asociación entre mieloma y el depósito tubular de una sustancia amorfa, que la llama nefropatía de cilindros ó riñón del mieloma.

En 1929 se inicia el estudio de la celularidad de la médula ósea y se apoya en la electroforesis de proteínas en 1937 (desarrollado por el Premio Nobel de Química: Arne Tiselius (1902-1971)), que separa las globulinas séricas en tres componentes: alfa, beta y gamma.

En 1956, los bioquímicos: Leonhard Korngold y su asistente Rosa Lipari, distinguen dos diferentes clases de proteínas de Bence Jones; ahora estas cadenas ligeras son llamadas kappa y lambda.

Antonovych en 1973 reconoce CL monoclonales, y es cuando R. E. Randall en la Universidad de San Andrews en Escocia en 1976 hace la primera descripción de la Enfermedad por Depósito de Cadenas Ligeras (LCDD por sus siglas en ingles), y las separa de aquellas que tienen depósitos amiloideos (Rojo Congo positivos) y es a partir de esta fecha donde inicia la clasificación de las Enfermedades Por Depósitos de Inmunoglobulinas Monoclonales (MIDD por sus siglas en ingles.) (2)

Las disproteinemias de acuerdo a la etiología las podemos diferenciar en: las ocasionadas por trastornos linfoproliferativos (leucemias, linfomas); y las discrasias de células plasmáticas, algunas veces difíciles de diagnosticar, por el cuadro clínico tan variado (hipercalcemia, nefropatía, compresión radicular, anemia, infecciones bacterianas recurrentes etc.).

Las discrasias de las células plasmáticas son neoplasias monoclonales (proteína M) dependientes de Inmunoglobulinas (Ig) ó sus fragmentos: cadenas ligeras (LC) o cadenas pesadas (HC) presentes en la sangre o en la orina; siendo el resultado de la proliferación clonal de los linfocitos B. Se caracterizan por migración homogénea en la electroforesis y la expresión de un solo tipo de cadena ligera, ya sea κ o λ .

Hay situaciones extremas en las discrasias de células plasmáticas, que producen cuadros clínicos totalmente diversos: cuando hay una alta proliferación clonal resulta un mieloma múltiple o un plasmocitoma solitario; al otro extremo el bajo nivel de paraproteinemia se ha clasificado como MGUS. (2) Tabla 1.

Las discrasias de células plasmáticas se han dividido en tres entidades: MGUS, mieloma asintomático y mieloma múltiple. La distinción entre estas es importante para determinar el pronóstico y la necesidad del tratamiento. Para esto se han definido tres variables para clasificarlos:

1. Nivel de Proteína-M
2. Porcentaje de células plasmáticas en Médula Ósea
3. Presencia/ausencia de daño en órganos relacionado con mieloma

La expansión monoclonal de las células plasmáticas al llegar a 10^9 células produce la espiga monoclonal (Proteína M), por electroforesis sérica.

El mieloma siendo la más frecuente discrasia de células plasmáticas, tiene un amplio rango de presentaciones clínicas. Siendo importante realizar un tamizaje para descartar la presencia de proteína monoclonal M; ya que cerca de un 15% de los casos la presentan como único hallazgo bioquímico. Tabla 2.

Tabla 1. Trastornos asociados a la Disproteïnemia	
Trastornos malignos de células B:	
<ul style="list-style-type: none"> • Mieloma múltiple (IgG, IgA, IgD, IgE, cadenas ligeras κ, λ) Mieloma sintomático Mieloma asintomático Leucemia de Células Plasmáticas Mieloma no secretor • POEMS • Plasmocitoma Solitario de Hueso Extramedular • Trastornos linfoproliferativos Leucemia linfocítica crónica Linfoma No Hodgkin Macroglobulinemia de Waldeström • Enfermedad de cadenas Pesadas γ, α, μ • Amiloidosis (AL) 	
Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto	
Enfermedades Sistémicas No Malignas	
<ul style="list-style-type: none"> • Autoinmunes Artritis reumatoide Escleroderma Tiroiditis de Hashimoto • Cutáneas Piodema gangrenoso Xantogranlomatosis necrobiótica • Hepáticas Hepatitis / Cirrosis • Infeciosas <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Endocarditis bacteriana 	

Las mediciones de las cadenas ligeras libres kappa y lambda (FLC) y su relación $\kappa:\lambda$ sugiere un exceso en uno de los tipos de cadenas ligeras aunque el mecanismo aun no es del todo comprendido estas pueden emplearse como marcadores de expansión clonal. Aunque el diagnóstico es apoyado por otros estudios como: recuento celular eritrocitario, leucocitario, plaquetario, función renal, calcio corregido, albúmina, β_2 microglobulina, electroforesis de proteínas séricas; así como estudios de imagen como radiografías de huesos planos y largos.⁽³⁾ Tabla 3.

Tabla 2. Indicaciones clínicas para tamizaje de Proteína M

- **Fatiga**
- **Enfermedad ósea**
(dolor lumbar, osteopenia, lesiones osteolíticas)
- **Deterioro de la función renal**
- **Anemia normocítica normocrómica y/o pancitopenia**
- **Hipercalcemia**
- **Infecciones bacterianas recurrentes**
- **Hiperviscosidad**
- **Síndrome nefrótico, falla cardíaca, malabsorción**
- **Neuropatía periférica, síndrome del túnel del carpo**
- **Velocidad de sedimentación globular persistentemente elevada**

La gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS por sus siglas en inglés), tiene una incidencia anual de 14mil casos en Estados Unidos de Norteamérica, (crecimiento anual 1%) marcadamente relacionada a la edad, y género masculino. (2, 4)

Un marcador de progresión de MGUS es la cuantificación anormal de cadenas ligeras séricas y el cociente kappa / lambda (rango normal para kappa sérica: 0.33-1.94mg/dl; rango normal para cadenas lambda 0.57-2.63mg/dl); el cociente kappa / lambda (cadenas kappa libres / cadenas lambda libres) es de 0.26-1.65; en caso de tiene un radio menor de 0.26 se define como cadenas monoclonales libres lambda, siendo mayor de 1.65 se define como cadenas monoclonales kappa.(5)

Los trastornos proliferativos de células plasmáticas, tienen una prevalencia de un 10% en nuestra población, siendo su diagnóstico en etapas avanzadas de la enfermedad.

Tabla 3. Estudios Auxiliares para el Diagnóstico de las Discrasias de Células Plasmáticas

- **Electroforesis de proteínas séricas**
- **Electroforesis de proteínas urinarias**
- **Inmunofijación**
- **Cadenas ligeras libres séricas**
- **Biopsia de Médula Ósea**
- **Biopsia de Grasa**
- **Biopsia Renal**

La estructura de la Ig: se forman en dos pares de subunidades: 2 cadenas pesadas y 2 cadenas ligeras, que incluyen un dominio variable implicado en el reconocimiento de un antígeno, una región constante que incluye uno o varios dominios (donde se acopla el complemento o las células efectoras). Las CL son de tipo κ y λ con un dominio constante y un dominio variable (CL y VL), en las cadenas pesadas (HC) pueden ser nueve isótipos (μ , $\gamma 1$, $\gamma 2$, $\gamma 3$, $\gamma 4$, $\alpha 1$, $\alpha 2$, δ , ϵ) que definen las clases de Inmunoglobulinas y sus subclases.⁽⁶⁾ Fig.1

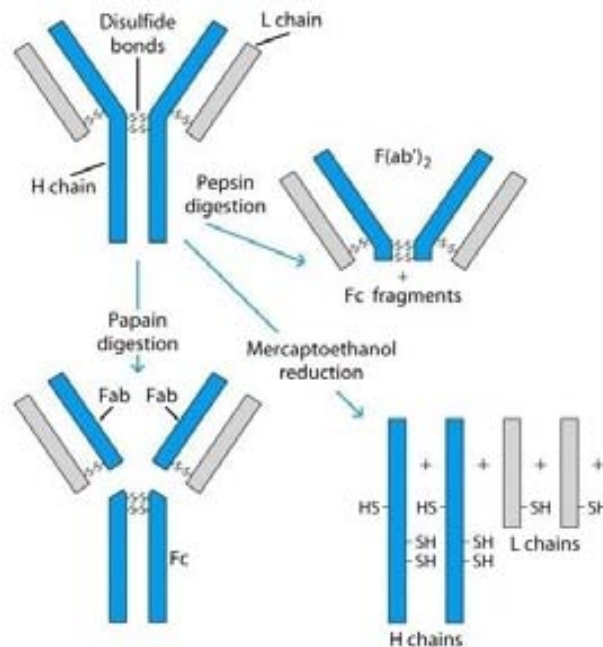


Fig. 1 Estructura de la Inmunoglobulina

Las proteínas monoclonales se presentan para IgG en aproximadamente 50% de los casos; la IgA cerca de 20%, la de cadenas ligeras en 15% e IgD en cerca de 2% de los casos.

En 1-2% de los pacientes las células plasmáticas producen una cantidad muy baja de proteína monoclonal o incluso no llega a secretarse (Mieloma no secretor).

Se ha señalado la relación FLC como el predictor más significativo de progresión del MGUS (totalmente independiente del tamaño y tipo de la proteína-M). (4)

EL RIÑÓN Y LAS DISCRASIAS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS

Los trastornos renales mediados por Ig se pueden dividir en: ^(1,7)

- Aquellos que se provocan por Ig intactas (nefropatía por IgA, lupus, nefropatía membranosa, enfermedad contra membrana basal, etc.); que tienen moléculas de Ig típicamente policlonales y su depósito a nivel renal es por complejos inmunes preformados o interacción directa contra antígenos renales.
- Los ocasionados por componentes monoclonales de las Ig, generalmente se producen por células plasmáticas o linfocitos B.

Siendo el flujo plasmático renal representa el 20% del flujo sanguíneo renal total; El glomérulo siempre se encuentra expuesto a las proteínas monoclonales plasmáticas, las cuales tienen diferente afinidad por los elementos de las paredes de los capilares.

En riñón, el cuadro clínico va a depender del compartimiento afectado. Tabla 4.:

- Túbulo intersticial (70%)
- Glomerular (30%)

Algunas de estas proteínas, Ig monoclonales o sus HC o LC son responsables del espectro de enfermedades glomerulares, estas se pueden clasificar en dos categorías por sus hallazgos en la microscopía electrónica:

1. Con depósitos organizados e incluyen enfermedades con formación fibrilar, amiloidosis y enfermedades con formación de microtúbulos (crioglobulinemia, GMN inmunotactoide).
2. Depósitos granulosos electro densos no organizados; están localizados en las membranas basales de varios tejidos, y se define su estado mórbido como “Enfermedades por Depósito de Ig Monoclonales” (MIDD): ^(1,7,8,9)
 - a. Enfermedad por depósito de cadenas ligeras (más frecuente) (LCDD)
 - b. Enfermedad por depósito de cadenas pesadas (HCDD)
 - c. Enfermedad por cadenas ligeras y pesadas (LHCDD)

Tabla 4. Nefropatías Relacionadas con LC Monoclonales		
GLOMERULOPATÍAS a) Depósitos Organizados	Fibrilares	Amiloidosis-AL Amiloidosis-AH
	Microtúbulos	Crioglobulinemia Monoclonal Glomerulopatía inmuntactoide
b) Depósitos granulares no organizados	MIDD: LCDD, HCDD, LHCDD GMN proliferativa monoclonal con depósitos de IgG	
TUBULOPATIAS	Cristales	Síndrome de Fanconi
	Cilindros	Nefropatía por cilindros (riñón del mieloma)

Enfermedades Por Depósito de Ig Monoclonales (MIDD)

Las MIDD son trastornos infiltrativos a nivel sistémico provocados por la proliferación monoclonal de las Ig, preceden al diagnóstico de disproteinemia en más del 70% de los casos, la más frecuente de las MIDD es la enfermedad por depósito de cadenas ligeras (LCDD), siendo la más frecuente la κ . Tabla 5. Dentro de este grupo también se incluyen las enfermedades por depósito de cadenas pesadas (20%) y la mixta (cadenas ligeras y pesadas); con un cuadro clínico semejante.^(8,11,12) Tabla 6.

El diagnóstico de MIDD se sospecha en cualquier paciente con síndrome nefrótico o nefropatía túbulo intersticial rápidamente progresiva, con disfunción diastólica (por hallazgos en el ecocardiograma) e Ig monoclonal sérica o urinaria.

El diagnóstico definitivo se establece por análisis *inmunohistoquímico* del tejido del órgano afectado, con el panel específico de anticuerpos anti- κ y anti λ .⁽¹⁰⁾

Para diferenciar la discrasia de células plasmáticas se requiere biopsia y aspirado de médula ósea para una evaluación morfológica-celular y en algunas ocasiones es necesario la fenotipificación con antisuero anti- κ y anti- λ para demostrar monoclonalidad.

Tabla 5. MIDD	
Órgano	Infiltración (%)
Riñón	100
Corazón	45-80
Hígado	25-80
SNC	15-20

Sus subtipos:

- a. Enfermedad por depósito de cadenas ligeras
- b. Enfermedad por depósito de cadenas ligeras y pesadas
- c. Enfermedad por depósito de cadenas pesadas
- d. MIDD con nefropatía por cilindros
- e. MIDD con amiloidosis

La nefropatía de cilindros ocurre en un 21% de MIDD, menos frecuente es la MIDD por amiloide.

Los hallazgos al examen histológico:

- Expansión de la matrix mesangial
- Glomerulopatía con esclerosis nodular
- Engrosamiento de la membrana basal glomerular
- GMN membrano proliferativa
- Nefritis tubulo intersticial y atrofia
- Esclerosis vascular

En la Inmunofluorescencia se reporta:

- Depósito lineales sobre la membrana basal tubular con antisuero de κ o λ ,
- Asas capilares glomerulares positivas

Tabla 6. MIDD Hallazgos clínicos y serológicos	
Edad	55 años (rango 30-80 años)
Proteinuria	>90% (Sx. Nefrótico 30-50%)
Insuficiencia Renal	>60%
Proteínas monoclonales séricas/urinarias	80%
Cadenas ligeras kappa	80%
Mieloma	40-70%

En la microscopia electrónica:

- Depósito electro densos granulares en mesangio:
 - Subendoteliales
 - Subepiteliales
 - Focales

La excreción normal de LC séricas es de 3-5mg/24hrs.

El 85% de las LC son nefrotóxicas; la presencia de cadenas ligeras urinarias, llamada proteinuria de Bence Jones, puede ocurrir por 3 mecanismos: (1,6)

- Incremento en la producción por MO (siendo esta la más importante), entre las enfermedades que ocasionan están: mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldeström, linfomas, leucemias, gammapatía monoclonal de significado incierto.
- Incremento en la filtración: se presenta cuando existe daño glomerular que aumenta la permeabilidad selectiva de la membrana basal glomerular, como en los diabéticos y en pacientes con LES activo.
- Disminución de la reabsorción tubular.

Las Ig monoclonales, HC y LC, son responsables de un amplio espectro de enfermedades glomerulares así como de la diversidad de su cuadro clínico: (7,8,10) Tabla 7.

- Nefropatía por cilindros (mieloma)
- Tubulopatía aguda

- Nefritis inflamatoria túbulo intersticial
- Amiloidosis
- Enfermedades por depósitos

Tabla 7. Tipos de lesiones relacionadas con las LC	
Enfermedades Glomerulares	GMN de medias lunas
	GMN de cambios mínimos
	GMN membrano proliferativa
	GMN mesangio proliferativa
Enfermedades Tubulares	Tubulopatía o necrosis tubular aguda
	Nefritis túbulo intersticial

Todas estas con un pronóstico malo a la vida y a la función, el tiempo promedio en el que se llega a diálisis es de 2.7 años desde el diagnóstico.

La quimioterapia anti-mieloma es el tratamiento de elección, el trasplante renal tiene una recurrencia de más del 80% a los 33 meses.

OBJETIVOS

1. Objetivo General:

- a. Determinar la relación entre el daño renal y la discrasia de células plasmáticas

2. Objetivo Específico:

- a. Determinar la frecuencia de trastornos de las células plasmáticas como etiología de enfermedad renal.
- b. Determinar la frecuencia del tipo de lesión histológica renal y su relación con la positividad en la inmunohistoquímica
- c. Recalcar la importancia de la cuantificación de cadenas ligeras séricas en aquellos pacientes con daño renal de etiología incierta
- d. Establecer un protocolo de diagnóstico / tratamiento en los pacientes con nefropatía secundaria a discrasia de células plasmáticas

JUSTIFICACIÓN

Las discrasias de las células plasmáticas son neoplasias monoclonales procedentes de dependientes de las Ig, tienen una prevalencia del 10% en nuestra población. Estas enfermedades tienen una rápida evolución a insuficiencia renal terminal y deben de ser descartadas como etiología de la enfermedad renal

La nefropatía asociada a estas enfermedades tiene diferentes formas de presentación: nefropatía por cilindros (mieloma), tubulopatía aguda, nefritis inflamatoria túbulo intersticial, amiloidosis y enfermedades por depósitos; con un cuadro clínico nefrológico variado (proteinuria, hematuria, síndrome nefrótico).

El diagnóstico y tratamiento oportuno de la discrasia de células plasmáticas, evita el deterioro de la función renal, mejorando el pronóstico, sobreviviendo y retardando la progresión del trastorno hematológico.

Estas enfermedades son una contraindicación relativa para el trasplante renal (recurrencia o progresión de la enfermedad hematológica); por lo que se debe realizar un tamizaje en todos aquellos pacientes con nefropatía de etiología desconocida.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realiza estudio: observacional, retrospectivo, descriptivo (Serie de Casos).

Se revisan los expedientes de los pacientes que se enviaron al Servicio de Nefrología del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” I. S. S. T. E., entre Junio de 2006 y Abril de 2008, con cuadro clínico: síndrome nefrótico, síndrome nefrítico, enfermedad túbulo intersticial ó una enfermedad renal crónica de etiología no determinada.

Se solicitó dentro de su protocolo de estudio los siguientes estudios de laboratorio, para determinar la etiología, estadio y/o inicio del protocolo de trasplante renal: biometría hemática completa, química sanguínea, electrolitos séricos, perfil mineral, cinética de hierro, perfil de lípidos, depuración de creatinina, albuminuria de 24hrs, examen general de orina, proteínas séricas, electroforesis de proteínas séricas y/o urinarias⁺, complemento, inmunoglobulinas, proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, perfil TORCH, panel viral, cadenas ligeras séricas y/o urinarias, β 2 microglobulina, proteína de Bence Jones y ultrasonido renal (en aquellos en los que las dimensiones renales y los niveles de azoados se encuentran dentro de parámetros aceptables, se realiza biopsia renal).

Biopsia renal guiada por ultrasonido o tomografía axial computada, para su análisis por patología mediante las tinciones: hematoxilina/eosina, PAS, plata metenamina, Tricrómico de Masson, inmunofluorescencia (IgA, IgG, IgM, C3, C1q, fibrinógeno) e inmunohistoquímica (con panel de anticuerpos vs. LC κ y λ).

Al encontrar alguna anormalidad en la titulación de cadenas ligeras séricas y/o urinarias, con cualquier lesión histológica se solicitó: serie ósea metastásica, y valoración por hematología.

En aquellos en quien fue diagnosticado un trastorno proliferativo de células plasmáticas (enfermedad por depósito de cadenas ligeras, gammapatía monoclonal, amiloidosis, mieloma asintomático, mieloma múltiple) se solicitó interconsulta al Servicio de Hematología para complementar: diagnóstico, estadificación y tratamiento.

⁺ Muestra sérica y/o urinaria en aparato: BNII
por Método: Nefelometría

RESULTADOS

Durante el mes de junio de 2006 y abril de 2008 se han identificado 10 casos de nefropatía por cadenas ligeras, con características demográficas: 5 hombres (50%) y 5 mujeres (50%), en edades comprendidas entre los 22 -60 años, con promedio de 45.6 años. Tabla 8.

Tabla 8 . Características Demográficas	
Mujeres	5
Hombres	5
Edad (años)	22 – 60
Promedio (años)	45.6

Presentando a su ingreso cuadro clínico: síndrome nefrótico en 5 casos; nefritis túbulo intersticial crónica en 3 casos (30%), proteinuria en 2 casos (20%). Al momento del ingreso niveles de creatinina sérica mayores de 1.5mg/dl: 8 casos. Se inició terapia de reemplazo renal en 4 casos (CCr < 15ml/min), y hubo una defunción a los 15 días del diagnóstico. Tabla 9.

Tabla 9 . Características Clínicas	n = 10 (%)
Proteinuria (%)	20
Síndrome nefrótico (%)	50
Nefritis túbulo intersticial (%)	30
Insuficiencia Renal Crónica (%)	
Estadio 1 (>90ml/min/1.73m²)	20
Estadio 2 (60-89ml/min/1.73m²)	0
Estadio 3 (30-59ml/min/1.73m²)	20
Estadio 4 (15-29ml/min/1.73m²)	20
Estadio 5 (<15ml/min/1.73m²)	40

Las características bioquímicas: Tabla 10.

Tabla 10. Exámenes de Laboratorio	
Hemoglobina (g/dl)	13.9 ± 3.22
Hematocrito (%)	41.6 ± 9.5
Leucocitos (10³/mm³)	7.9 ± 2.7
Plaquetas (10³/mm³)	261 ± 117
Creatinina (mg/dl)	3.86 ± 2.9
Creatinina > 2mg/dl (%)	50
Proteinuria > 3.5g/24hr (%)	40
Volumen urinario (ml/24hr)	1899 ± 1209
IgG (mg/dl)	779 ± 395
IgA (mg/dl)	171 ± 84
IgM (mg/dl)	137 ± 78
κ urinaria (mg/dl)	19.2 ± 29.3
λ urinaria (mg/dl)	4.2 ± 2.8
Albúmina(g/dl)	3 ± 0.9
Globulinas (g/dl)	2.8 ± 0.4
Calcio (mg/dl)	9.3 ± 0.9
Calcio > 11.5mg/dl (%)	10
Proteína C reactiva (mg/l)	11.6 ± 20
Velocidad de Sedimentación Globular (mm/60min)	35 ± 16
β2 microglobulina (mg/dl)	0.8 ± 0.5
Proteína de Bence Jones Positivo (%)	40

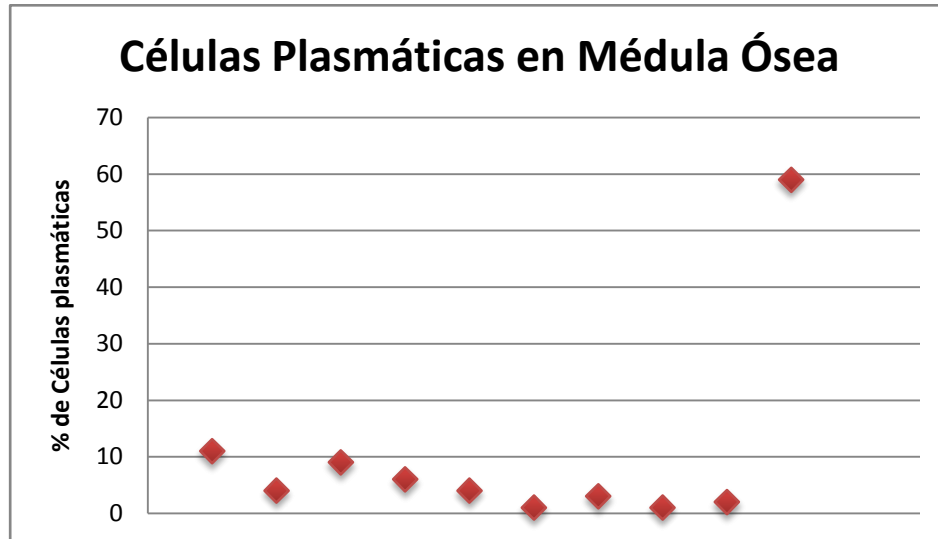
Se realizó Biopsia Renal en 8 casos, encontrando 6 casos con inmunohistoquímica positiva para anticuerpos contra LC κ y/o λ. Fig. 2-21.

Los hallazgos histológicos en microscopía óptica e inmunohistoquímica: Tabla 11.

Tabla 11 . Hallazgos en microscopía óptica e inmunohistoquímica		
Hallazgos en microscopía de Luz	N = 8 (%)	Inmunohistoquímica positiva κ y λ (%)
GMN cambios mínimos	25	S/R
GMN focal y segmentaria	12.5	17%
GMN membranosa	-	
Glomeruloesclerosis nodular	25	33%
Daño túbulo-intersticial	37.5	50%

S/R: Sin reactivo

De los 10 casos estudiados, el aspirado de médula ósea se reporta como anormal en 1 caso (con defunción a 1 mes del diagnóstico). Graf. 1.



Gráfica 1. Porcentaje de células plasmáticas en médula ósea al inicio del estudio

El comportamiento clínico de los pacientes que se les realizó biopsia renal (8) corresponde: Síndrome nefrótico 62.5% (5 casos), proteinuria 12.5% (1 caso), nefritis túbulo intersticial 25% (2 casos)

Se presentan las imágenes de las microfotografías de los pacientes quienes cursan con síndrome nefrótico (Figs:2-21):

Con los resultados bioquímicos, de gabinete e histológicos, se presentaron al servicio de Hematología para completar: diagnóstico, estadificación y tratamiento.

En todos los casos que se realizó inmunohistoquímica el diagnóstico inicial ha sido:

NEFROPATÍA POR DEPÓSITO DE CADENAS LIGERAS

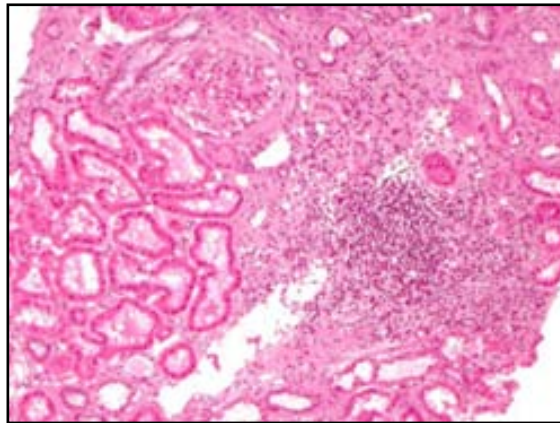


Fig. 2. H/E 10x. Panorámica. Infiltrado linfocitario inflamatorio intersticial intenso

El MIDD caracterizado *por depósitos de cadenas ligeras κ o λ* , tiene una variedad de hallazgos histológicos, como los que encontramos en los casos en estudio:

- Túbulos: depósitos eosinófilos PAS positivos, material acintado en el exterior a la membrana basal (túbulos distales, asas de Henle, túbulos colectores. Epitelio tubular atrofiado)
- Intersticio: fibrosis
- Glomérulos: glomeruloesclerosis nodular
- Capilares: depósitos PAS positivos

No contamos con marcadores para inmunofluorescencia, ni microscopía electrónica.

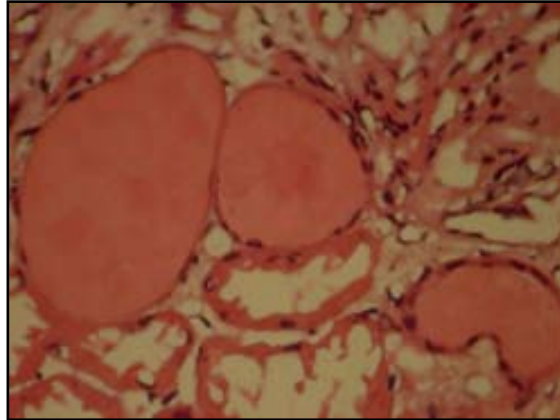


Fig.3. H/E 40x. Túbulo con atrofia, depósito proteináceo intratubular

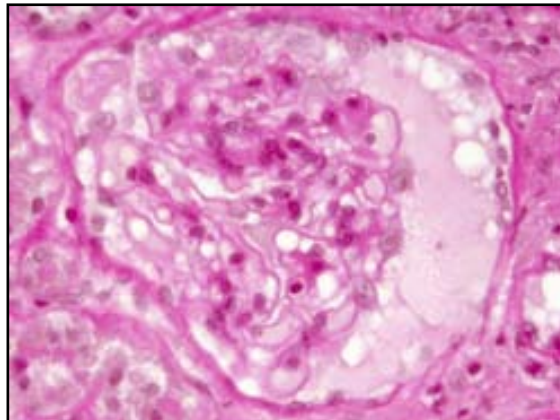


Fig. 4. H/E 40x. Glomérulo. Colapso glomerular, con material proteináceo en espacio urinario

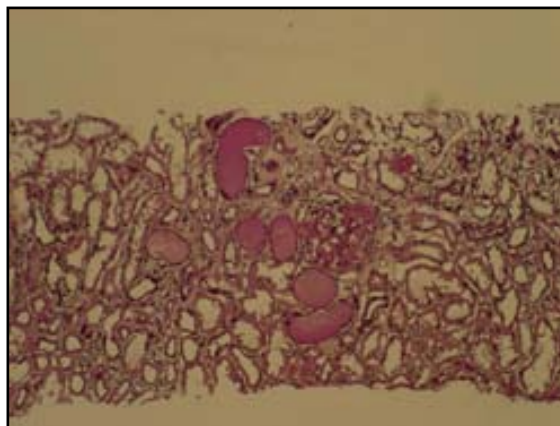


Fig. 5. PAS 10x. Panorámica. Atrofia tubular, retracción intersticial, túbulo dilatado con material PAS positivo

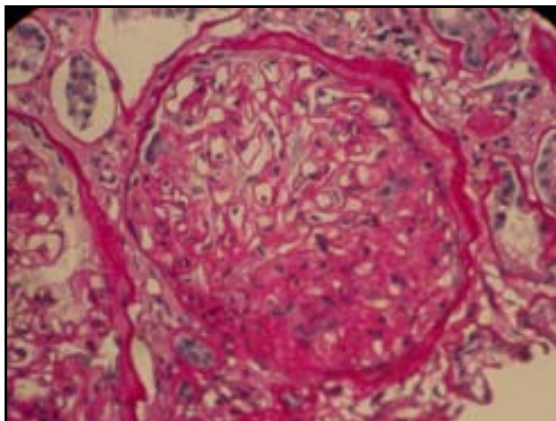


Fig. 6. PAS 40x. Expansión del penacho glomerular, capsula de Bowman con intensidad al peróxido de Schiff

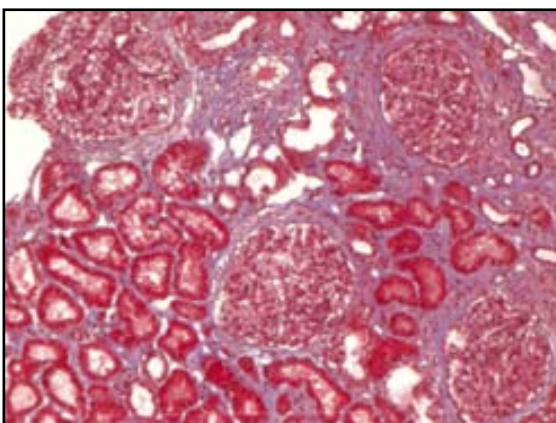


Fig. 7. Tricrómico de Masson 10x. Atrofia tubular, fibrosis intersticial

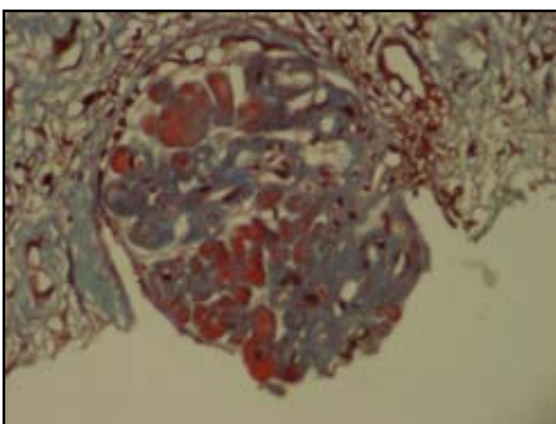


Fig.8. Tricrómico de Masson 40x. Fibrosis glomerular, fibrosis intersticial.

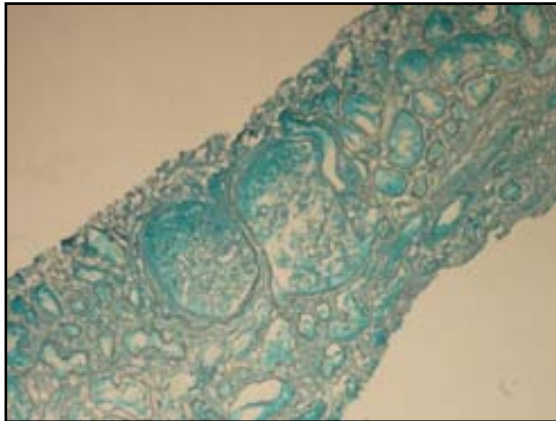


Fig. 9. Plata Metenamina 10x. Panorámica. Integridad de membranas basales: glomerulares, tubulares

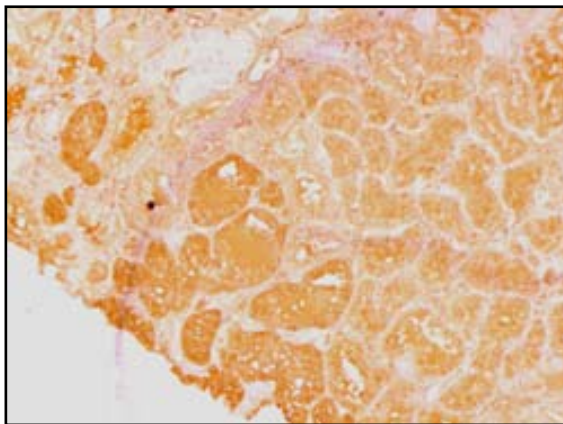


Fig. 10. Inmunohistoquímica 10x. Panorámica. Depósito de cadenas kappa: túbulo e intersticio

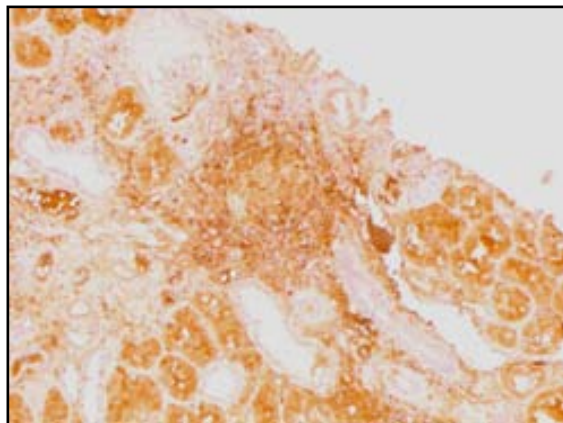


Fig. 11. Inmunohistoquímica 10x. Panorámica. Depósito de cadenas lambda: glomérulo, túbulo e intersticio

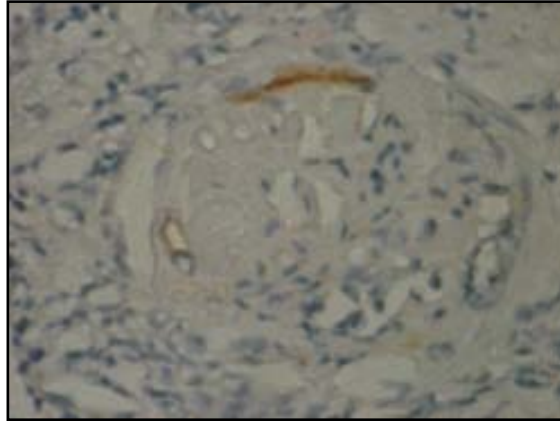


Fig. 12. Inmunohistoquímica 40x. Glomérulo. Se observa positividad en el espacio urinario

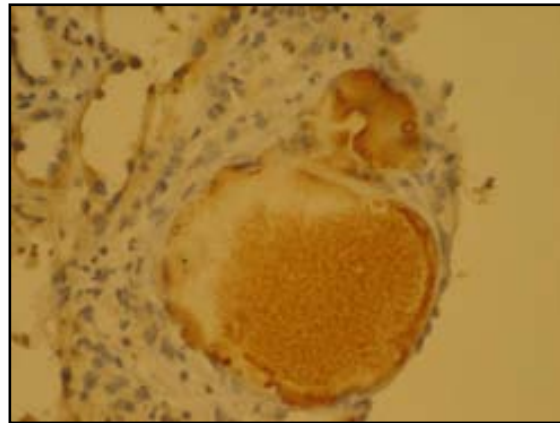


Fig. 13. Inmunohistoquímica 40x. Extravasación de material proteináceo kappa positivo de la luz tubular a intersticio

El diagnóstico histopatológico es:

NEFROPATIA POR DEPÓSITO DE CADENAS LIGERAS
VARIEDAD: DEPÓSITO DE CILINDROS

En la *nefropatía de cadenas ligeras, secundarias a depósito de cilindros*, el cuadro clínico presentado en los casos estudiados desarrolla deterioro de la función renal, y en el 100% de los casos tienen proteinuria de cadenas ligeras.

Los hallazgos histopatológicos encontrados en microscopía óptica:

- Cilindros tubulares en el Túbulo colector
- Depósito de material (eosinófilo) PAS positivo en la parte externa de la membrana basal
- Glomeruloesclerosis nodular
- Infiltrado intersticial mononuclear
- Ruptura de la membrana basal tubular
- Atrofia tubular

No contamos con marcadores para inmunofluorescencia kappa y lambda, ni con microscopia electrónica.

De los casos que ingresaron con proteinuria (sin estar en rango nefrótico), se encuentran en la biopsia renal los siguientes hallazgos:

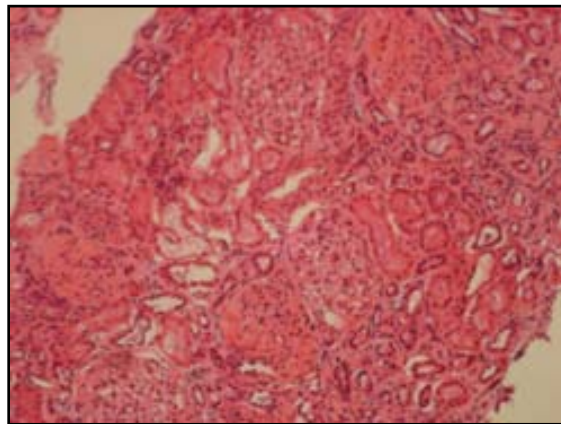


Fig.14. H/E 10x. Panorámica. Expansión glomerular, disminución del espacio urinario

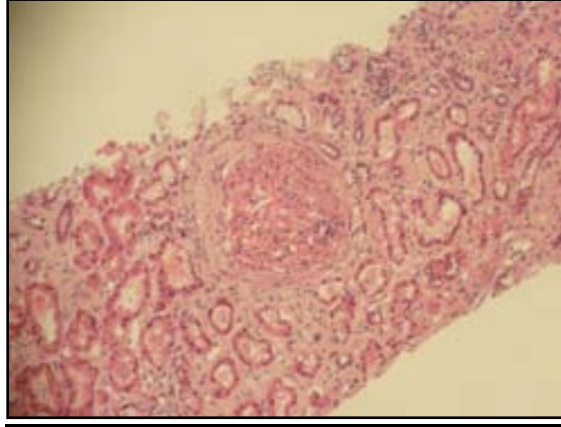


Fig. 15. H/E 10x. Panorámica. Glomérulo con esclerosis focal, cápsula de Bowman engrosada, daño tubular moderado-severo

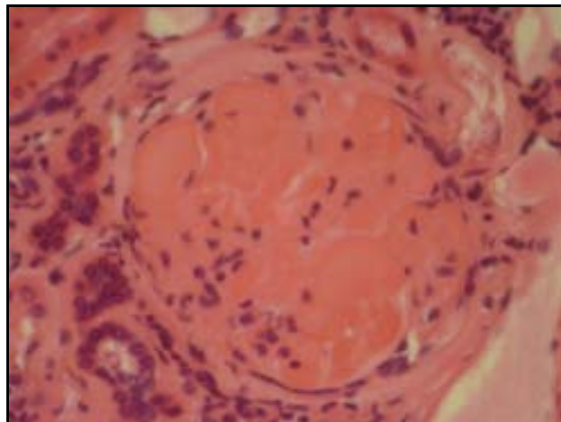


Fig. 16. H/E 40x. Glomérulo con nódulos, disminución de celularidad mesangial

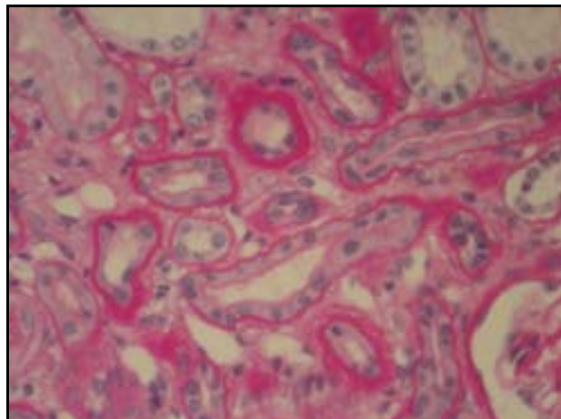


Fig. 17. PAS 40x. Depósito positivo en membranas basales tubulares, vacuolización de las células epiteliales tubulares

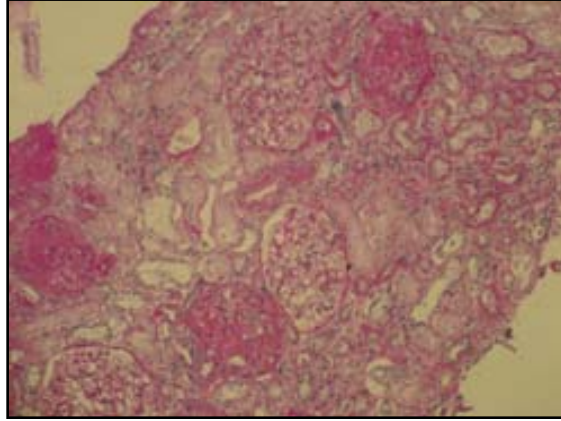


Fig. 18. PAS 10x. Panorámica. Expansión glomerular, membrana basal PAS positiva. Atrofia tubular

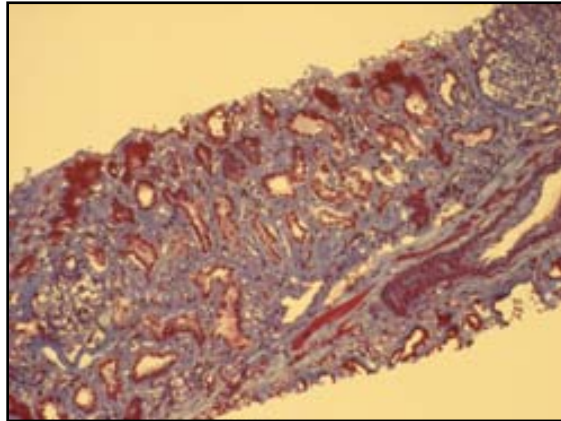


Fig. 19. Tricrómico de Masson 10x. Panorámica. Fibrosis intersticial severa

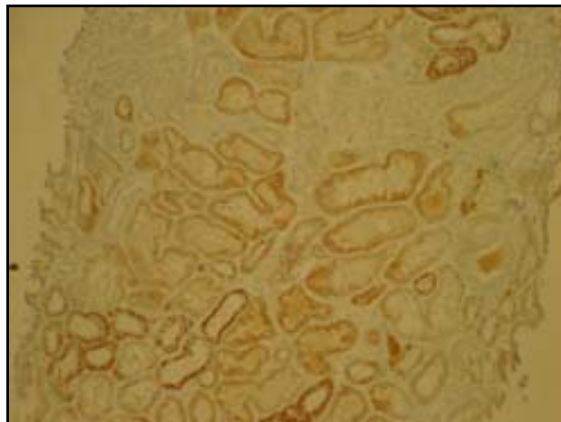


Fig. 20. Inmunohistoquímica 10x. Panorámica. Positiva para cadenas ligeras kappa en túbulos renales

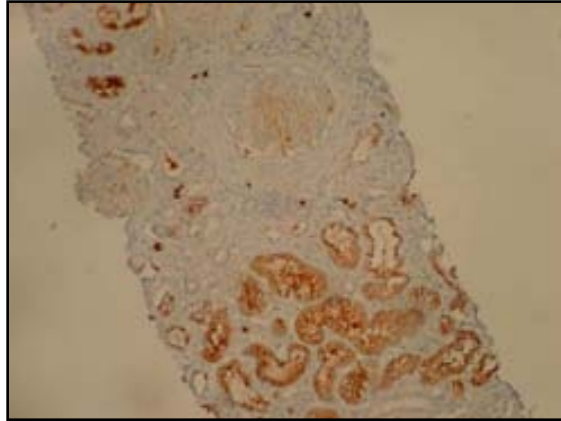


Fig. 21. Inmunohistoquímica 10x. Panorámica.
Positiva para cadenas lambda en túbulo y glomérulo

Biopsias Fotografiadas en el Servicio de Patología
Del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”,
Responsable: Dra. María Edith Salgado Alday
Médica Patóloga

El diagnóstico histopatológico de estos casos es:

NEFROPATÍA POR DEPÓSITO DE CADENAS LIGERAS
VARIEDAD NEFRITIS TUBULO INTERSTICIAL CRONICA

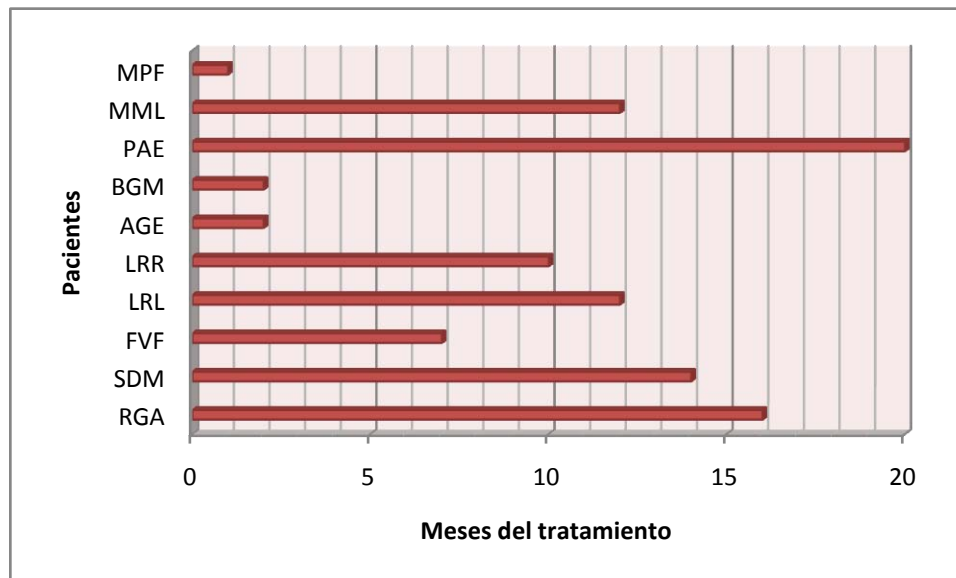
El estudio histopatológico a microscopía óptica:

- Intersticio: proceso inflamatorio linfocitario y células plasmáticas
- Tubulitis
- Inflamación intersticial

No contamos con marcadores para inmunofluorescencia ni microscopía óptica.

SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTO

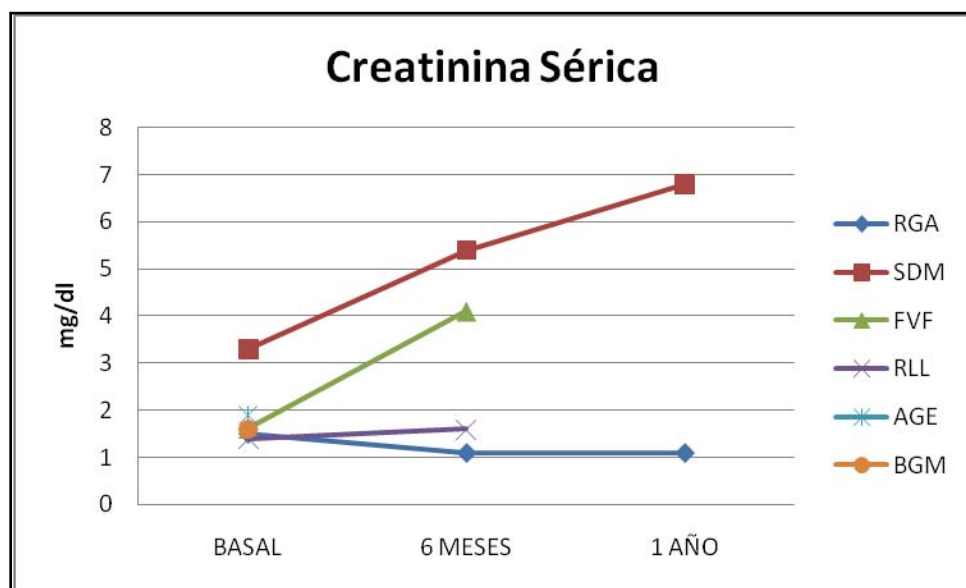
Confirmando el trastorno hematológico, se inicio tratamiento: prednisona 1mg/kg/día y melfalán 0.15mg/kg/día, ambos durante 4 días. Gráfica 2.



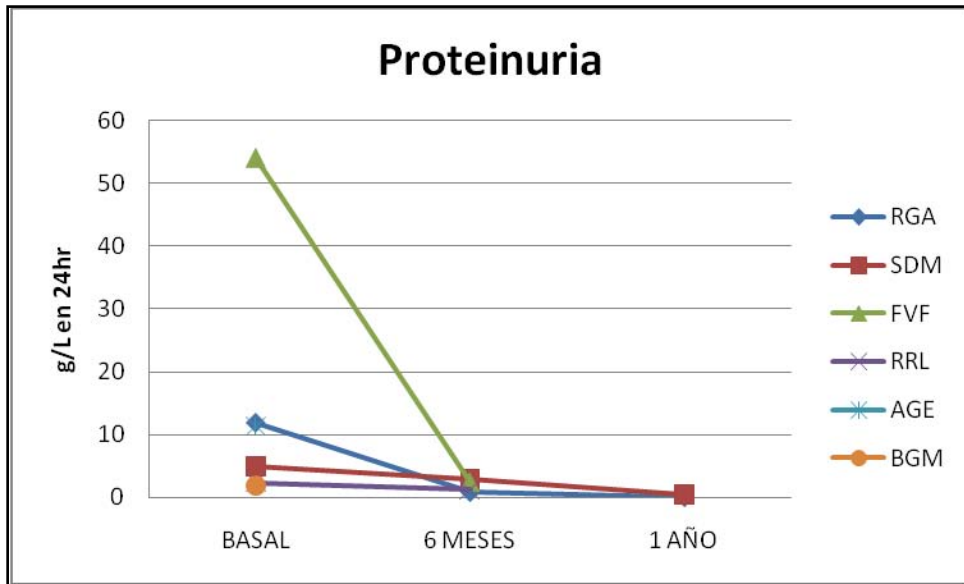
Gráf. 2. Tiempo de tratamiento con melfalán y prednisona en los pacientes con nefropatía de cadenas ligeras

Hasta el momento han completado 1 año de tratamiento 5 pacientes (incluyendo 3 en terapia de reemplazo renal, de las cuales 1 esta con remisión completa de la enfermedad y se ha iniciado su protocolo de trasplante renal; y 1 caso con evolución a mieloma múltiple) 2 pacientes llevan 6 meses de tratamiento, y 2 casos tienen menos de 2 meses que iniciaron tratamiento; 1 caso con insuficiencia renal en terapia de reemplazo en quien a los 5 meses de terapia se diagnóstica mieloma múltiple; hubo una defunción al primer mes del diagnóstico. Iniciaron terapia de reemplazo renal en 3 casos.

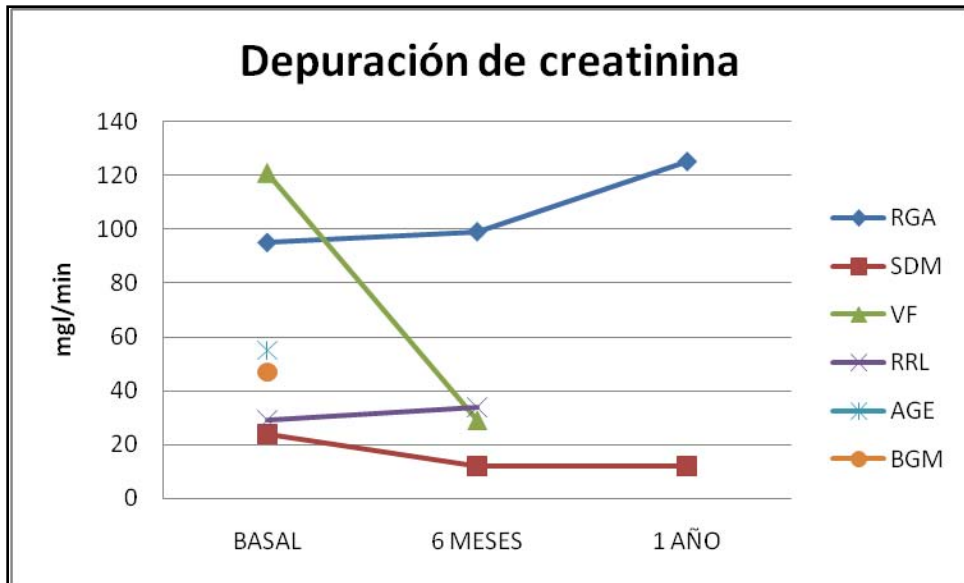
Se presentan las gráficas de creatinina sérica, albuminuria y depuración de creatinina (inicio, a los 6 meses y al año), en 6 casos que iniciaron tratamiento con melfalán y prednisona; excluyendo los que iniciaron con terapia de reemplazo renal: Gráf. 3-5.



Graf. 3. Evolución de la creatinina sérica después del inicio de tratamiento



Graf. 4. Evolución de la proteinuria después del inicio de tratamiento



Graf. 5. Evolución de la depuración de creatinina después del inicio de tratamiento

DISCUSION

Las discrasias de células plasmáticas, incluye entidades clínico-patológicas caracterizadas alteraciones de los linfocitos B o de la síntesis de las células plasmáticas así como sus depósitos en tejidos de las Ig monoclonales o de las subunidades de Ig: constituidas por LC o HC o LHC.

La naturaleza de los depósitos varía de acuerdo a la etiología (microtúbulos, fibrillas, cristales, cilindros tubulares), y pueden presentarse en diferentes sitios del parénquima.

En un 10-15% no se detecta la presencia de Ig monoclonal en sangre u orina, lo que probablemente no se debe a ausencia de secreción, sino a que en la post-síntesis el depósito tisular o la degradación de dichas proteínas es fugaz.

La nefropatía por depósito de cadenas ligeras, presenta un cuadro clínico variado, de acuerdo a su tiempo de evolución y al sitio de mayor afección renal (tubular o glomerular). Con frecuencia involucra corazón, hígado y tracto gastrointestinal.

Las LC desarrollan su patogenia por:

- 1) Depósito en la membrana basal y/o membranas tubulares
- 2) Formación de cilindros
- 3) Daño al epitelio de las células del túbulo proximal
- 4) Formación de fibras (AL-amiloidosis) alrededor de la membrana basal, mesangio, intersticio, vasos

Los hallazgos histológicos encontrados en las biopsias no son patognomónicos de la nefropatía de cadenas ligeras, por lo que el diagnóstico definitivo se realiza con la inmunohistoquímica del tejido renal con el panel de anticuerpos contra cadenas kappa y/o lambda.

La glomeruloesclerosis nodular se relaciona en un 50% de los casos con síndrome nefrótico y en un 25% con proteinuria asintomática.

En la nefropatía por cilindros, existe una importante excreción de proteinuria de Bence Jones; en la amiloidosis y las enfermedades por depósito de cadenas ligeras, existe una mínima excreción de proteínas (muchas veces imperceptible). El grado de reversibilidad de las lesiones depende del grado la extensión y los cambios de esclerosis.

La síntesis policlonal de CL se incrementa en condiciones en las que se puede asociar con la activación de las células B como respuesta inflamatoria o enfermedad autoinmune: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, neoplasias, diabetes mellitus y SIDA.

Es importante mencionar que en ocasiones no se establece el diagnóstico de enfermedad de cadenas ligeras por no pensar en la enfermedad, por lo avanzado de la insuficiencia renal crónica o bien por qué no se realizan determinaciones de κ o λ y menos la inmunohistoquímica en la biopsia renal.

Por otra parte en este trabajo encontramos que la nefropatía e insuficiencia renal ha precedido al desarrollo de la discrasia de células plasmáticas, principalmente mieloma.

CONCLUSIONES

El presente trabajo nació de la inquietud de observar un alto número de casos de insuficiencia renal terminal que no se logra un diagnóstico certero (en aquellos que no tienen enfermedades crónicas degenerativas: diabetes mellitus, hipertensión arterial, quistes renales, pielonefritis, etc), en aquellos con edad promedio de 45 años y con alteraciones bioquímicas sugerentes de un proceso inflamatorio sistémico (elevación de velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, etc.).

Al inicio del trastorno nefrológico sin manifestaciones sistémicas, es poco probable que se piense como diagnóstico etiológico, una discrasia de células plasmáticas.

La evolución de las enfermedades por depósito de LC es generalmente al mieloma múltiple, con su edad de presentación en torno a los 60 años.

Los hallazgos histológicos encontrados en las biopsias no son patognomónicos de la nefropatía de cadenas ligeras, por lo que el estándar de oro es: la inmunohistoquímica del tejido renal con el panel de anticuerpos contra cadenas kappa y/o lambda

En general el pronóstico renal es malo a corto-mediano plazo, el diagnóstico hematológico de certeza, y su tratamiento temprano retarda la evolución, mejorando la calidad de vida.

Es importante establecer un protocolo diagnóstico en los aquellos pacientes con nefropatías de etiología no determinada, ya que en el caso de las discrasias de las células plasmáticas el trasplante renal es el desencadenante de la rápida progresión a la neoplasia hematológica. Aún existen otras opciones terapéuticas como lo es: plasmaféresis, trasplante autólogo de médula ósea, etc.

Aun no tenemos un tiempo promedio en el que la enfermedad de cadenas ligeras evolucionará a un mieloma múltiple, por lo que debemos de intentar optimizar los recursos paraclínicos para hacer diagnósticos en etapas tempranas; así como impulsar mejoras en los servicios de Anatomía Patológica (reactivos, marcadores inmunohistoquímicos, inmunofluorescencia, microscopía electrónica, etc).

BIBLIOGRAFÍA

1. Leung N, Rajkumar S. Renal Manifestations of Plasma Cell Disorders. *Am J K Disease* 2007; 50(1):155-165.
2. Cook L, Macdonald D. Management of paraproteinaemia. *Postgrad Med J* 2007; 83:217-223.
3. Gertz M, Lacy M. et al. Immunoglobulin light chain amyloidosis and the kidney. *Kidney Int* 2002; 61:1-9.
4. Monsey J, Kleiknecht D, et al. Long-term outcome according to renal stological lesions in 118 patients with monoclonal gammopathies. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1438-1445.
5. Barile-Nion S, Barlogie B, et al. Advances in Biology and Therapy of Multiple Myeloma. En *Hematología*. American Society of Hematology 2003: 248-278.
6. Ruiz G, Gómez J. Gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI) en mestizos mexicanos. Experiencia de una sola institución. *Gac Méd Méx* 2004;140 (4): 375-379.
7. Iggo N, Davies D. The development of cast nephropathy in multiple myeloma. *Q J Med* 1997; 90: 653-656.
8. Drayson M, Begum G, 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: 2013-2019.
9. Ronco P, Plaisier E, Et al. Immunoglobulin Light (Heavy)-Chain Deposition Disease:From Molecular Medicine to Pathophysiology-Driven Therapy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1342–1350.
10. Abe M, Goto T, et al. Differences in kappa to lambda ($\kappa:\lambda$) ratios of serum and urinary free light chains. *Clin Exp Immunol* 1998; 111:457-462.
11. Shustik C, Bergsagel D, et al. κ and λ light chain disease: Survival Rates and Clinical Manifestations. *Blood* 1976;48 (1): 41-52.
12. Ronco P, Alyanakian M. Light Chain Deposition Disease: A Model of Glomerulosclerosis Defined at the Molecular Level. *J Am Soc Nephrol* 2001;12: 1558–1565.

13. Rajkumar V, Kyle R, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005;106 (3): 812-818.
14. Korbet S, Schwartz M. Multiple Myeloma. *J Am Soc Nephrol* 2006;17: 2533-2545.
15. Rajkumar S. MGUS and Smoldering Multiple Myeloma: Update on Pathogenesis, Natural History, and Management. *En Hematology* 2005. Am Soc Hematology.
16. Kyle R, Therneau T. Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med* 2006; 354:1362-9.
17. García P, Aneiros J, et al. Insuficiencia renal por enfermedad de depósito de cadenas ligeras. *Nefrología* 2008; 28 (2): 212-215.
18. Korber S. The Dysproteinemias. American Society of Nephrology Annual Scientific Meeting. October, 2000
19. Santostefano M, Zanchelli F, et al. The ultrastructural basis of renal pathology in monoclonal gammopathies. *J Nephrol* 2005; 18: 659-675.
20. Jacquot C. et al. Association of systemic light-chain deposition disease and amyloidosis. *Clin Nephrol* 1985; 24:93.
21. Herrera GA. Et al. Renal pathologic spectrum in an autopsy series of patients with plasma cell dyscrasias. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128:875.
22. Lin J. et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: The disease spectrum. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:1482.
23. Sanders PW. Et al. Monoclonal immunoglobulin light chain-related renal diseases. *Sem Nephrol* 1993;13:324.
24. Herrera GA. Renal manifestations in plasma cell dyscrasias. An appraisal from the patients bedside to the research kaboratory. *Ann Diagn Pathol* 2000;4:174.
25. Jennette JC. Et al. Pathology of the Kidney. 6ª edición. Lippincott. 2007
26. Korbert SM. Et al. Multiple Myeloma. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2533.
27. Sanchowala V. Light-chain (AL) amyloidosis: diagnosis and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1331.
28. Drayson M, Begum G. et al. Effects of paraprotein heavy and light chain types and free light chain load on The development of cast nephropathy in multiple myeloma. *Q J Med* 1997; 90:653-656

29. García VV. Actualidades en linfomas y mieloma. Gac Méd Méx 2002; 138 Suppl 1:106-119.