



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Índice del volumen  
Volume indexComité Editorial  
Editorial BoardComité Científico  
Scientific CommitteeNormas para los  
autores Instruction to  
AuthorsDerechos de autor  
Copyright

Contacto/Contact:

### Letters to the Editor / Cartas al Editor

## UNA RÁPIDA MIRADA A LAS GAMMAPATÍAS MONOCLONALES DE SIGNIFICADO RENAL

Mariana Ciocchini, MD<sup>1</sup>, Carlos G. Musso, MD. PhD<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>División Oncohematología, Academia Nacional de Medicina, Universidad de Buenos Aires <sup>2</sup>Servicio de Nefrología, <sup>3</sup>Unidad de Biología del Envejecimiento. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina<sup>3</sup>

Email: [marianaciocchini @ pm.me](mailto:marianaciocchini@pm.me)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2018;3:57-61.

Señor Editor:

Las gammapatías monoclonales de significado renal (MGRS) son una meta-entidad hemato-nefrológica, definida en 2012, caracterizada por el daño renal mediado por inmunoglobulinas monoclonales (MIg) o por factores humorales secretados por trastornos proliferativos del linaje de células B (linfocitos o células plasmáticas) que no cumplen con los criterios hematológicos de tratamiento, y que en su mayoría son clones pequeños.

Por esta razón, las nefropatías asociadas al mieloma múltiple (MM) y a la macroglobulinemia de Waldenström están excluidas de las MGRS, mientras que las enfermedades renales del mieloma indolente y del Waldenström indolente si lo están, ya que estas entidades no tienen indicación hematológica de tratamiento. Del mismo modo, solo pertenecen a las MGRS, las nefropatías relacionadas con la leucemia linfocítica crónica y los linfomas B que no tengan criterio hematológico de tratamiento<sup>1-3</sup>.

La importancia de las MGRS como grupo nosológico radica en dos razones, la primera es su asociación con un aumento de la morbi-mortalidad incluida su recurrencia en el post-trasplante renal. La segunda es que, generalmente, mejoran con el tratamiento del clon subyacente o que el tratamiento de éste evita su recurrencia en el injerto. Es destacable que algunas MGRS, especialmente aquellas relacionadas con las gammapatías monoclonales de significado incierto, usualmente no son tratadas, si bien deberían tratarse desde una perspectiva nefrológica <sup>1,4-5</sup>.

Se han descrito dos mecanismos fisiopatológicos principales dependientes fundamentalmente de las características fisicoquímicas de las MIg. El más frecuente es el depósito de MIg como ocurre en la amiloidosis por cadenas livianas (AL). El otro consiste en su actividad como autoanticuerpos, como acontece en la glomerulopatía por C3 (C3G) y en el síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS), en los cuales, los

autoanticuerpos producen la desregulación vía alterna del complemento.

También ha sido descrito para la enfermedad por depósitos densos de C4 (C4 DDD) producto de la desregulación de la vía de la manosa-lectina del complemento y para la nefropatía membranosa (MN). El tercero y menos frecuentes de los mecanismos depende de factores humorales y se ha descrito en la microangiopatía trombótica (TMA) del Síndrome POEMS<sup>1,3,5-6</sup>.

Las MGRS pueden presentarse clínicamente como cualquiera de los síndromes nefrológicos clásicos, incluso se han reportado casos de diabetes insípida nefrogénica por AL<sup>1,7</sup>.

Las MIg pueden ser detectadas con diferentes métodos tales como la electroforesis de suero y orina, la inmunofijación (IFE) en sangre y orina, y el inmunoensayo para las cadenas livianas libres (FLC). La electroforesis permite cuantificar el componente M, en tanto que la razón de las FLC en suero (FLCr) tiene la mayor sensibilidad y especificidad. Sin embargo, la IFE es más sensible cuando los clones son muy pequeños porque, generalmente, producen inmunoglobulinas (Ig) completas. Normalmente, las FLC existen debido a que hay sobreproducción de las cadenas livianas (LC) con respecto a las cadenas pesadas. Aunque la producción de las cadenas kappa excede a la de las cadenas lambda, la razón de su concentración sérica está determinada por su clearance. En condiciones normales, el clearance de LC es predominantemente renal y FLCr tiene un valor normal de 0.6 (0.26-1.65).

El incremento de la FLCr refleja la presencia de un desorden monoclonal kappa, en tanto que su descenso se corresponde con un trastorno monoclonal lambda. Cuando el filtrado glomerular (GFR) declina, se incrementa el clearance de LC realizado por el sistema reticuloendotelial, así como su vida media y su concentración sérica. A medida que el GFR desciende, la FLCr aumenta hasta 1.1 (0.37 y 3.17), incluso si el descenso es secundario a la senescencia renal. Si bien el rango de referencia renal evita errores diagnósticos, debe utilizarse con cautela<sup>1</sup>.

La punción biopsia renal (PBR) es crucial para el diagnóstico de las MGRS ya que permite confirmar la asociación entre la paraproteinemia y la nefropatía en la mayoría de los casos. Además, el diagnóstico preciso es indispensable para evitar la recurrencia en el injerto renal, el cual solamente está indicado si se ha alcanzado la remisión hematológica. Asimismo, la PBR tiene implicancias pronósticas al permitir evaluar la severidad del daño en todos los compartimentos renales aportando datos sobre el potencial beneficio del tratamiento.

La PBR es un procedimiento seguro y los pacientes con paraproteinemias no tienen más complicaciones que la población general. Incluso, se demostró que es un procedimiento seguro en adultos muy mayores y que debe realizarse siempre que éstos puedan beneficiarse con el potencial tratamiento. Finalmente, al igual que en otras nefropatías, la rebiopsia es un recurso que debe tenerse en consideración<sup>2,3</sup>.

Las MGRS incluyen un amplio espectro de lesiones renales, demostrándose incluso la coexistencia de distintas MGRS en un mismo paciente. Muchas glomerulopatías han sido reportadas como MGRS. La amiloidosis renal -incluidas la AL, la amiloidosis por cadenas pesadas (AH) y la amiloidosis por cadenas pesadas y livianas (AHL)-, la glomerulopatía fibrilar (FGN), la glomerulopatía inmunotactoide (ITG), la

glomerulonefritis crioglobulinémica (CG) tipo I, la enfermedad por depósito de MIg Randall-type (MIDD) -incluida la enfermedad por depósitos de cadenas livianas (LCDD), de cadenas pesadas (HCDD) y de cadenas pesadas y livianas (HLCDD)-, la glomerulonefritis proliferativa con depósito de MIg (PGNMD) con la glomerulonefritis membranoproliferativa asociada a MIg y a glomerulonefritis con depósitos de MIgA, la MN secundaria a MIg, la C3G asociada a MIg, la C4 DDD asociada a MIg, la enfermedad anti-membrana basal glomerular (anti- MBG) asociada a MIg, la glomerulopatía por cristales y la glomerulopatía cristaloglobulinémica asociadas a MIg. Recientemente, se ha descrito la "podocytic infolding glomerulopathy" asociada al MM, la cual podría estar dentro del espectro de las MGRS <sup>1-3,5,8-10</sup>. Las nefropatías tubulointersticiales incluyen la tubulopatía proximal por cadenas livianas (LCPT) con cristales y sin cristales, así como la histiocitosis por depósito de cristales. El 10 % de los pacientes con LCPT presentan depósitos de cadenas livianas en otras células renales. La nefropatía por cilindros de cadenas livianas es la única nefropatía por cristales que no es una MGRS, esto se debe a que su aparición requiere una alta concentración de cadenas livianas (alta carga tumoral) y, por ese mismo motivo, es uno de los eventos que define al MM<sup>1,2,3,11,12</sup>.

Las MGRS con vasculopatía intrarrenal comprenden a las amiloidosis limitadas a vasos y a las MTA como el aHUS y el Síndrome POEMS. Depósitos tubulointersticiales y vasculares también pueden hallarse en entidades con compromiso glomerular como las amiloidosis y la MIDD. Asimismo, no todas las LCDD tienen compromiso glomerular pero invariablemente presentan compromiso tubulointersticial <sup>1-3,6,13-14</sup>.

En el riñón, las MIg pueden encontrarse como moléculas completas o truncadas (cadenas livianas o pesadas aisladas). La inmunofluorescencia (IF) evidencia los depósitos de las Ig (completas o truncadas) en patrones granulares (ej. AL), lineales (enfermedad anti-MBG) y pseudolineales (ej. LCDD). La microscopía electrónica (ME) permite clasificar los depósitos en organizados (fibrillas o microtúbulos) y no organizados. Presentan fibrillas la amiloidosis y la FGN, en tanto que los microtúbulos se hallan en la ITG y la CG. Las LC lambda están presentes principalmente en los depósitos organizados, en tanto que, las LC kappa predominan en los depósitos no organizados y cuando las Ig actúan como auto-anticuerpos. En los casos en que las Ig no son detectadas con la IF en fresco (la técnica habitual), se debe emplear IF en parafina, que consiste en la digestión con pronasa y la posterior inclusión en parafina, para poder evidenciarlos. Un recurso técnicamente más complejo para los casos dudosos es la microscopía inmunoelectrónica y la microdissección con láser con espectroscopía de la masa proteica. Los exosomas urinarios se está investigando en diversas áreas y podrían representar un recurso no invasivo para tener en cuenta<sup>1-3,5,15</sup>.

Si bien las principales causas de terapia sustitutiva renal en el adulto son la nefropatía diabética (ND) y la nefroangiosclerosis hipertensiva (NAS), en la gran mayoría de los pacientes éstas son diagnosticadas sin una biopsia renal, por lo que, dicho diagnóstico es cuestionable. En el caso de la ND, se presenta aislada en 1/3 de los pacientes con diabetes mellitus tipo II y nefropatía, asociada a otro tipo de nefropatías en otro tercio y está ausente en el tercio restante. Con respecto a la hipertensión arterial (HTA), ésta puede ser tanto causa como consecuencia de enfermedad renal. Se han diagnosticado MGRS en pacientes con deterioro de la tasa filtrado glomerular, proteinurias de bajo rango e HTA habitualmente interpretados como NAS debido a la edad de los pacientes. Por lo tanto, la relevancia de las MGRS podría ser mayor de lo que se presume e implicaría un cambio de

paradigma en el abordaje nefrológico<sup>2</sup>.

Concluimos entonces que las MGRS deben ser abordadas interdisciplinariamente, debe realizarse una biopsia renal siempre que se sospechen, así como plantearse en cada caso la posibilidad del tratamiento del clon subyacente.

## REFERENCIAS

- 1.- Ciocchini M, Arbelbide J, Musso CG. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS): the characteristics and significance of a new meta-entity. *Int Urol Nephrol* 2017; 49 (12): 2171-2175.
- 2.- Ciocchini M, Musso CG. Why renal biopsy is crucial in monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Int Urol Nephrol* 2019;51(5):899-900.
- 3.- Leung N, Bridoux F, Batuman V, Chaidos A, Cockwell P, D'Agati VD, Dispenzieri A, Fervenza FC, Ferman J, Gibbs S, Gillmore JD, Herrera GA, Jaccard A, Jevremovic D, Kastiris E, Kukreti V, Kyle RA, Lachmann HJ, Larsen CP, Ludwig H, Markowitz GS, Merlini G, Mollee P, Picken MM, Rajkumar VS, Royal V, Sanders PW, Sethi S, Venner CP, Voorhees PM, Wechalekar AD, Weiss BM, Nasr SH. 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(1):45-59.
- 4.- Chauvet S, Frémeaux-Bacchi V, Petitprez F, Karras A, Daniel L, Burtey S, Choukroun G, Delmas Y, Guerrot D, François A, Le Quintrec M, Javaugue V, Ribes D, Vrigneaud L, Arnulf B, Goujon JM, Ronco P, Touchard G, Bridoux F. Treatment of B-cell disorder improves renal outcome of patients with monoclonal gammopathy-associated C3 glomerulopathy. *Blood* 2017;129(11):1437-1447.
- 5.- Ciocchini M, Musso CG. Which should be the correct treatment for monoclonal gammopathy of renal significance with complement alternative pathway dysregulation (C3 glomerulopathy and atypical hemolytic uremic syndrome): clone-directed or anticomplement therapy? *Int Urol Nephrol* 2018;50(7):1365-1366.
- 6.- Ciocchini M, Musso, CG. What is the place of POEMS syndrome in the current classification of monoclonal gammopathies of renal significance? *Int Urol Nephrol* 2018; 50 (2): 383-384.
- 7.- Leung N, Nasr SH. A Patient with Abnormal Kidney Function and a Monoclonal Light Chain in the Urine. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(16): 1073-1082.
- 8.- Javaugue V, Bouteau I, Sirac C, Quellard N, Diolez J, Colombo A, Desport E, Ecotière L, Goujon JM, Ferman J, Touchard G, Jaccard A, Bridoux F. Classification et prise en charge thérapeutique des gammopathies monoclonales de signification rénale. *Rev Med Interne* 2017.doi: 10.1016/j.revmed.2017.03.012.
- 9.- Borza DB, Chedid MF, Colon S, Lager DJ, Leung N, Fervenza FC. Recurrent Goodpasture's disease secondary to a monoclonal IgA1-kappa antibody autoreactive with the alpha1/alpha2 chains of type IV collagen. *Am J Kidney Dis*

2005;45(2):397-406.

10.- Vignon M, Cohen C, Faguer S, Noel LH, Guilbeau C, Rabant M, Higgins S, Hummel A, Hertig A, Francois H, Lequintrec M, Vilaine E, Knebelmann B, Pourrat J, Chauveau D, Goujon JM, Javaugue V, Touchard G, El Karoui K, Bridoux F. The clinicopathologic characteristics of kidney diseases related to monotypic IgA deposits. The clinicopathologic characteristics of kidney diseases related to monotypic IgA deposits. *Kidney Int* 2017;91(3):720-728.

11.- Stokes MB, Valeri AM, Herlitz L, Khan AM, Siegel DS, Markowitz GS, D'Agati VD. Light Chain Proximal Tubulopathy: Clinical and Pathologic Characteristics in the Modern Treatment Era. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(5):1555-65

12.- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, Kumar S, Hillengass J, Kastritis E, Richardson P, Landgren O, Paiva B, Dispenzieri A7, Weiss B, LeLeu X, Zweegman S, Lonial S, Rosinol L, Zamagni E, Jagannath S, Sezer O, Kristinsson SY, Caers J, Usmani SZ, Lahuerta JJ, Johnsen HE, Beksac M, Cavo M, Goldschmidt H, Terpos E, Kyle RA, Anderson KC, Durie BG, Miguel JF. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15(12):e538-48.

13.- Sicard A, Karras A, Goujon JM, Sirac C, Bender S, Labatut D, Callard P, Sarkozy C, Essig M, Vanhille P, Provot F, Nony A, Nochy D, Ronco P, Bridoux F, Touchard G. Light chain deposition disease without glomerular proteinuria: a diagnostic challenge for the nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(10):1894-902.

14.- Eirin A, Irazabal MV, Gertz MA, Dispenzieri A, Lacy MQ, Kumar S, Sethi S, Nasr SH, Cornell LD, Fidler ME, Fervenza FC, Leung N. Clinical features of patients with immunoglobulin light chain amyloidosis (AL) with vascular-limited deposition in the kidney. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(3):1097-101.

15.- Ramirez-Alvarado M, Barnidge DR, Murray DL, Dispenzieri A, Marin-Argany M, Dick CJ, Cooper SA, Nasr SH, Ward CJ, Dasari S, Jiménez-Zepeda VH, Leung N. Assessment of renal response with urinary exosomes in patients with AL amyloidosis: A proof of concept. *Am J Hematol* 2017;92(6):536-541

**CORRESPONDENCIA:**

Dra. Mariana Ciocchini, MD  
División Oncohematología,  
Academia Nacional de Medicina,  
Universidad de Buenos Aires,  
Buenos Aires, Argentina  
Email: [marianaciocchini @ pm.me](mailto:marianaciocchini@pm.me)