

NEFROLOGÍA Básica 2

Capítulo

16

MANIFESTACIONES RENALES DE LOS DESÓRDENES DE LAS CÉLULAS PLASMÁTICAS

Capítulo
16

MANIFESTACIONES RENALES DE LOS DESORDENES DE LAS CÉLULAS PLASMÁTICAS:

MANIFESTACIONES RENALES DE LOS DESÓRDENES DE LAS CÉLULAS PLASMÁTICAS

Dr Gilberto Manjarres Iglesias,

Especialista En Medicina Interna Universidad De Antioquia, Profesor Asistente Universidad De Caldas

Dra Monica Sierra Lebrun,

Especialista En Medicina Interna Universidad De Antioquia

Dr Cesar A Restrepo Valencia,

Internista Nefrólogo, Profesor Asociado Universidad De Caldas

Los desordenes de las células plasmáticas representan un grupo de enfermedades caracterizadas por la expansión clonal de células plasmáticas anormales, su resultado es la sobreproducción monoclonal de inmunoglobulinas o de sus fragmentos.

Los desordenes monoclonales de las células plasmáticas más comunes son:

1. Gamopatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS).
2. Mieloma *Múltiple en estado latente* (Smoldering por su descripción inicial en ingles)
3. Mieloma Múltiple
4. Amiloidosis Primaria de cadenas ligeras (AL)
5. Macroglobulinemia de Waldenström.

TIPOS DE ENFERMEDADES RENALES EN LOS DESORDENES DE CÉLULAS PLASMÁTICAS:

La enfermedad renal es frecuente en los pacientes con trastornos monoclonales de las células plasmáticas. Las manifestaciones renales varían dependiendo del tipo de ofensa renal producido por el depósito de las paraproteínas, y del área renal afectada:

• Manifestaciones frecuentes:

- Nefropatía por cilindros de cadenas ligeras (Riñón de mieloma).
- Amiloidosis primaria (Amiloidosis AL).
- Enfermedad por depósito de inmunoglobulinas monoclonal (enfermedad por depósitos de cadenas ligeras (LCDD), pesadas (HCDD) y mixta(LCDD+HCDD)).
- **Necrosis tubular aguda por:**
 - **Drogas:** antiinflamatorios no esteroideos, bifosfonatos (Ácido Zolendrónico y Pamidronato).
 - Medios de contraste iodados intravenosos.
 - Hipercalcemia e hiperuricemia
- Glomerulonefritis crioglobulinémica (membranoproliferativa).

• **Manifestaciones infrecuentes:**

- Disfunción tubular proximal : Síndrome de Fanconi
- Disfunción tubular distal: diabetes insípida nefrogénica
- Glomerulonefritis fibrilar e inmunitactoide
- Nefritis intersticial aguda
- Infiltración renal por células plasmáticas.

La gammopatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS), se caracteriza por proteínas séricas monoclonales (>3grs/dl), presencia de células plasmáticas en la médula ósea mayores del 10%, y ausencia de daño en órganos. El curso es asintomático y el 1% de los pacientes por año progresan a mieloma o neoplasia relacionada.

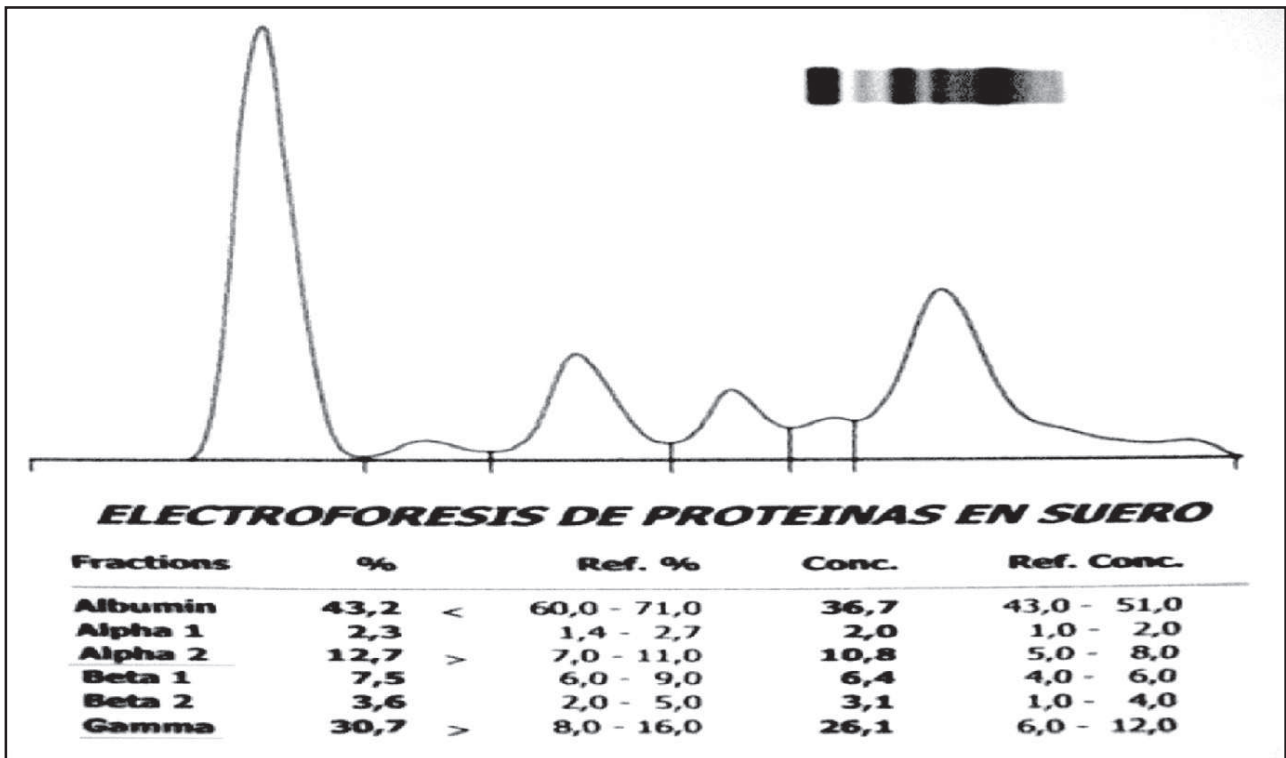
En el mieloma múltiple en estado latente (Smoldering) los valores de las proteínas séricas monoclonales IgG, IgA son mayores de 3 grs/dl, las células plasmáticas en médula ósea menores del 10% y no hay compromiso de órganos. 10% por año de los pacientes progresan a mieloma.

En el Mieloma Múltiple se encuentra la presencia de proteínas monoclonales en suero o en orina (a excepción del mieloma múltiple no secretor) lesiones líticas óseas, anemia, hipercalcemia e insuficiencia renal. En pacientes con creatinina sérica mayor a 1.5 la expectativa de vida a un año es del 80%, en cambio en los que tienen creatinina mayor a 2,3 su sobrevida es del 50%. El pronóstico es pobre especialmente en aquellos pacientes que requieren diálisis.

Falla renal aguda afecta alrededor del 20% de los pacientes con mieloma múltiple al momento de su DIAGNÓSTICO, la principal causa es la nefropatía por cilindros de cadenas ligeras (riñón de mieloma), en la cual interviene la toxicidad directa generada por las cadenas ligeras de inmunoglobulinas a la células del epitelio del túbulo contorneado proximal y la obstrucción tubular distal por cadenas ligeras unidas a proteínas de Tamm Horsfall (cilindros de mieloma). Factores precipitantes de la falla renal aguda son la deshidratación, hipercalcemia, hiperuricemia, administración de AINES, IE-CAS, ARA II y furosemida.

En la amiloidosis primaria (AL) cualquier órgano puede verse afectado, más comúnmente el corazón, riñón, nervios periféricos, tracto gastrointestinal e hígado. En los tejidos se detectan fragmentos de cadenas ligeras precipitados (procedentes del metabolismo por los macrófagos de las cadenas ligeras) formando fibrillas, las cuales son Rojo Congo positivo. La insuficiencia renal se presenta entre el 5 al 11% de los pacientes. Las cadenas ligeras son resistentes a las proteasas y se acumulan en las células mesangiales y epitelio tubular. El daño tisular es debido al efecto tóxico de las cadenas ligeras o indirectamente por la liberación de enzimas lisosomales intracelulares. La manifestación clínica más común es el síndrome nefrótico y falla renal leve. La enfermedad por depósitos de cadenas ligeras (LCDD) exhibe un cuadro clínico semejante a la amiloidosis primaria (AL), pero su característica histológica es la presencia de fragmentos de cadenas ligeras en depósitos granulares y Rojo Congo negativo.

En la macroglobulinemia de Waldenström se presenta gammopatía por IgM e infiltración intratrabecular de más del 10% de la médula ósea por linfoplasmocitos;



produce síndrome de hiperviscosidad, anemia, linfadenopatía y hepatoesplenomegalia. La sobrevida es de 5-6 años. El compromiso renal en esta entidad es el resultado de trombosis intrarenal.

DIAGNÓSTICO:

- **Electroforesis de proteínas séricas:** Las proteínas monoclonales aparecen como un pico en la región gamma.
- **Electroforesis de proteínas urinarias:** Útiles para determinar la identidad de las proteínas que aparecen en la orina.
- **Inmunofijación:** Se emplean anti sueros contra cadenas ligeras y pesadas para la detección de proteínas monoclonales luego que las proteínas son separadas por electroforesis. Tiene mejor sensibilidad que la electroforesis y permiten confirmar la identidad de la proteína monoclonal.

TRATAMIENTO DE LA FALLA RENAL AGUDA EN EL MIELOMA MÚLTIPLE:

Se recomienda aplicar estas medidas:

1. Evitar la hipovolemia ya que agrava la nefropatía por cilindros al disminuir el flujo tubular aumentando la concentración de cadenas ligeras y su interacción con la células tubulares. En caso de deshidratación administrar líquidos endovenosos.
2. Descontinuar drogas potencialmente nefrotóxicas como los antiinflamatorios no esteroideos, IECAS, ARA II.
3. Tratamiento de la hipercalcemia con diuréticos de ASA, usar cautelosamente los Bifosfonatos por el riesgo de osteonecrosis y toxicidad renal.
4. Alcalinización de la orina ya que hace neutras o no iónicas a las cadenas ligeras, disminuyendo así la interacción con la proteína aniónica de Tamm-Horsfall. La colchicina experimentalmente también a logrado afectar la interacción.
5. Tratamiento del Mieloma con Dexametasona + Talidomida o Dexametasona + Bortezomid, o Melphalan, Vincristina-Adramicina-Dexametasona, para disminuir la síntesis de proteínas anormales y carga filtrada de cadenas ligeras. La talidomida, Lenalidomida ajustadas a la función renal y Bortezomid han mejorado la duración de la respuesta, remisión y sobrevida de los pacientes con mieloma múltiple. Los pacientes jóvenes no deben recibir Melphalan por su toxicidad en las células madres lo que limita el trasplante autólogo posterior de médula ósea. Este ultimo es una opción en pacientes seleccionados luego de la quimioterapia inicial para tratar el mieloma, pero tiene aún altas tasas de mortalidad.
6. Diálisis cuando sea necesario (hemodiálisis o diálisis peritoneal), no se ha demostrado que su uso disminuya los niveles séricos de cadenas ligeras.
7. **Plasmaferesis:** logra beneficios en el tratamiento de la falla renal aguda al remover las cadenas ligeras toxicas circulantes, el régimen recomendado es de 5 a 7 plasmaferesis en el curso de 7 días, siempre con quimioterapia concomitante. La plasmaferesis es el tratamiento de elección para el síndrome de hiperviscosidad en la macroglobulinemia de Waldenström.

BIBLIOGRAFÍA:

MARC S. RAAB; *Laus Podar, Iris Breitkreutz, Paul G. Richrdson, Kenneth C Anderson. Multiple myeloma. The Lancet 2009; 374, 324-339.*

NELSON LEUNG, S. VINCENT RAJKUMAR; *Renal Manifestation of Plasma Cell Disorders. Am J Kidney Dis 2007; 50: 155-165.*

JOHNSON WJ ET AL.; *Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis, and chemotherapy. Arch Intern Med 1990; 150: 863-869.*