

Universidad de Antioquia
Facultad de Medicina
Especialización en Patología

Trabajo de grado:

Compromiso renal en gammapatías monoclonales

Elaborado por:

Jairo A. Ibáñez Moreno y Juliana M. Bacca González. Residentes de Patología Universidad de Antioquia.
Alejandra Taborda Murillo, MD Patóloga. Profesora Departamento de Patología, Universidad de Antioquia.

Director:

Luis F. Arias, MD, PHD Nefropatología. Profesor Departamento de Patología, Universidad de Antioquia

Asesor metodológico:

Sigifredo Ospina MD, Epidemiólogo. Profesor Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

Medellín 2021

COMPROMISO RENAL EN GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

RENAL INVOLVEMENT IN MONOCLONAL GAMMOPATHIES

RESUMEN

Introducción: La enfermedad renal crónica es una de las principales causas de morbimortalidad y, aunque las etiologías más frecuentes siguen siendo hipertensión y diabetes, existen otras causas menos estudiadas, como son las gammapatías monoclonales, que se caracterizan por el aumento anormal de una inmunoglobulina monoclonal producida por células plasmáticas o linfocitos neoplásicos.

Objetivo: Describir el compromiso renal en gammapatías monoclonales desde una perspectiva anatomopatológica.

Material y métodos: Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal, recolectándose biopsias renales estudiadas en el Departamento de Patología de la Universidad de Antioquia en los últimos 14 años.

Resultados: Se incluyeron 102 casos provenientes de 102 pacientes, el 53% de sexo masculino, la mediana de la edad fue 62,5 años (rango 34 - 79). El diagnóstico histopatológico más frecuente fue riñón de mieloma, en el 31,4% de los pacientes, siendo kappa la cadena ligera más frecuentemente depositada: 65,6% de los casos; seguido de amiloidosis AL (29,4%) donde predominó la cadena lambda en un 86,6% y la enfermedad por depósitos de cadenas ligeras (20,6%) con predominio de la cadena kappa: 66,6%. El 97% de las biopsias fueron de riñón nativo.

Conclusiones: El compromiso renal por gammapatías monoclonales más frecuente fue el riñón de mieloma con depósito de cadenas ligeras kappa, seguida de la amiloidosis AL lambda; estas enfermedades se encontraron con mayor frecuencia en pacientes mayores de 50 años de edad.

Palabras clave: Gammapatía monoclonal, mieloma múltiple, riñón de mieloma, amiloidosis AL, enfermedad por de cadenas ligeras, tubulopatía proximal de cadenas ligeras.

SUMMARY

Introduction: Chronic kidney disease is one of the main causes of morbidity and mortality and, although the most frequent etiologies are still hypertension and diabetes, there are other less studied causes, such as monoclonal gammopathies, which are characterized by an abnormal increase in a monoclonal immunoglobulin produced by plasma cells or neoplastic lymphocytes.

Objective: To describe the renal involvement in monoclonal gammopathies from a pathological perspective.

Material and methods: A descriptive, retrospective, and cross-sectional study was carried out, collecting renal biopsies studied in the Department of Pathology of the University of Antioquia in the last 14 years.

Results: In total, 102 cases were included, from 102 patients, 53% male, the median age was 62.5 years (range 34 - 79). The most frequent histopathological

diagnosis was myeloma kidney, in 31.4% of the patients, with kappa being the light chain most frequently deposited: 65.6% of the cases; followed by AL amyloidosis (29.4%) where the lambda chain predominated in 86.6%, and light chain deposition disease (20.6%) with the predominance of the kappa chain in 66.6%; 97% of the biopsies were of native kidney.

Conclusions: The most frequent renal involvement due to monoclonal gammopathies was myeloma kidney with deposition of kappa light chains, followed by AL lambda amyloidosis; these diseases were found more frequently in patients older than 50 years.

Key words: Monoclonal gammopathy, multiple myeloma, cast nephropathy, AL amyloidosis, light chain deposition disease, light chain proximal tubulopathy.

INTRODUCCIÓN

Las gammopatías monoclonales representan un amplio grupo de enfermedades que se han asociado frecuentemente a neoplasias hematolinfoides como el mieloma múltiple, los linfomas de células B y la macroglobulinemia de Waldenström. Las gammopatías monoclonales se caracterizan por un aumento anormal de una inmunoglobulina denominada paraproteína o proteína monoclonal que es detectada en orina o suero, y es producida por linfocitos B o células plasmáticas¹⁻⁵. Estas proteínas son de cadena pesada y ligera, cadena ligera solamente o, con menor frecuencia, cadena pesada exclusivamente. Si la gammapatía monoclonal es de cadena pesada puede ser de cualquiera de las cinco clases de inmunoglobulinas G, A, M, D o E; por el contrario, si es de cadena ligera será Kappa o Lambda^{3,6,7}.

Las gammopatías monoclonales tienen un amplio rango de presentación clínica dependiendo del órgano comprometido, el tipo, la estructura y la cantidad de inmunoglobulina sintetizada y depositada^{1,2}. El riñón al ser un órgano muy vascularizado y tener un papel importante en el metabolismo de estas paraproteínas, es comprometido con frecuencia. El daño renal se refleja a nivel glomerular, tubular, intersticial y/o vascular^{1,4,8}; este puede darse por un mecanismo directo donde se demuestra la presencia de la inmunoglobulina monoclonal con la inmunofluorescencia en el tejido renal, o de forma indirecta, donde la inmunofluorescencia es negativa como en el caso de la glomerulopatía C3 o la microangiopatía trombótica¹. La monitorización del daño renal cumple un papel fundamental dadas sus implicaciones clínicas y pronósticas en los pacientes diagnosticados con gammopatías^{2,4,5}.

Un diagnóstico correcto del compromiso renal por una gammapatía monoclonal requiere una adecuada correlación clínico-patológica, con estudios hematológicos completos que pueden ser electroforesis en suero y orina, inmunofijación, biopsia e inmunofluorescencia directa^{2,9}. Los hallazgos histológicos en la biopsia renal varían dependiendo del mecanismo del daño; por ejemplo si la proteína monoclonal no atraviesa la barrera de filtración glomerular puede causar enfermedades por depósitos de paraproteínas o glomerulonefritis proliferativa; si por el contrario pasa la barrera, el daño es generado a nivel

tubular, desencadenando una nefropatía por cilindros, también llamado riñón de mieloma, o una tubulopatía proximal; finalmente si la inmunoglobulina monoclonal se une a otras proteínas puede causar daño glomerular, tubular, intersticial y/o vascular como es el caso de la amiloidosis AL^{7,10}.

En nuestro medio existen pocos estudios reportados en la literatura sobre las manifestaciones renales de las gammapatías monoclonales, lo cual motivó a la realización de este estudio. Nuestro objetivo fue describir el tipo de compromiso renal de las gammapatías monoclonales desde una perspectiva anatomopatológica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal.

La población de estudio estuvo conformada por pacientes de todas las edades y ambos sexos, con compromiso renal por gammapatía monoclonal, cuya biopsia renal fue estudiada en la institución de los autores, durante el periodo 2005 a 2019. Se excluyeron aquellos pacientes con información clínica insuficiente de las variables objeto del estudio.

Se tomó una muestra por conveniencia conformada por los pacientes que cumplieron con todos los criterios de inclusión durante el periodo de estudio.

Las variables consideradas en el estudio fueron las demográficas, hallazgos clínicos al momento de la biopsia, las características anatomopatológicas y el diagnóstico hematológico: presencia o no de neoplasia hematolinfóide y tipo. La información fue recolectada por los investigadores a partir de los registros del Departamento de Patología y de las historias clínicas.

Para el análisis de las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central como la media con su desviación estándar o la mediana con su rango intercuartílico y valores máximo y mínimo, dependiendo de la distribución de los datos según la prueba de normalidad de Kolmogorov Smirnov. Para las variables cualitativas se utilizó la distribución de frecuencias absolutas y relativas de las categorías de la variable.

Para la realización del estudio se contó con la autorización del comité de ética institucional y se mantuvo la confidencialidad de la información en todas las etapas del estudio.

RESULTADOS

De un total de 108 biopsias (de 108 pacientes), 6 fueron excluidas por ausencia de información completa en la historia clínica, el número de casos incluidos fue entonces 102.

La mediana de edad fue de 62,5 años (RIQ 55,7-62,5) (edad mínima y máxima: 34 - 79 años); 54 pacientes (53%) fueron de sexo masculino. La mayor proporción de pacientes estuvo en el grupo de 50 a 70 años; 14 pacientes (13,7%) fueron menores de 50 años. (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de los pacientes por grupo etario

Grupo etario	Número	Porcentaje
<50 años	14	13.7%
50-70 años	70	68.6%
>70 años	18	17.7%
Total	102	100%

El paciente más joven fue un hombre de 34 años, con antecedente de enfermedad renal crónica sin terapia de reemplazo renal, a quien se le diagnosticó riñón de mieloma con monoclonalidad lambda.

El diagnóstico histopatológico más frecuente fue el riñón de mieloma en el 31,4% de los pacientes (n=32), seguido de la amiloidosis AL en el 29,4% de los casos (n=30) (Ver Figura 1 y Tabla 2).

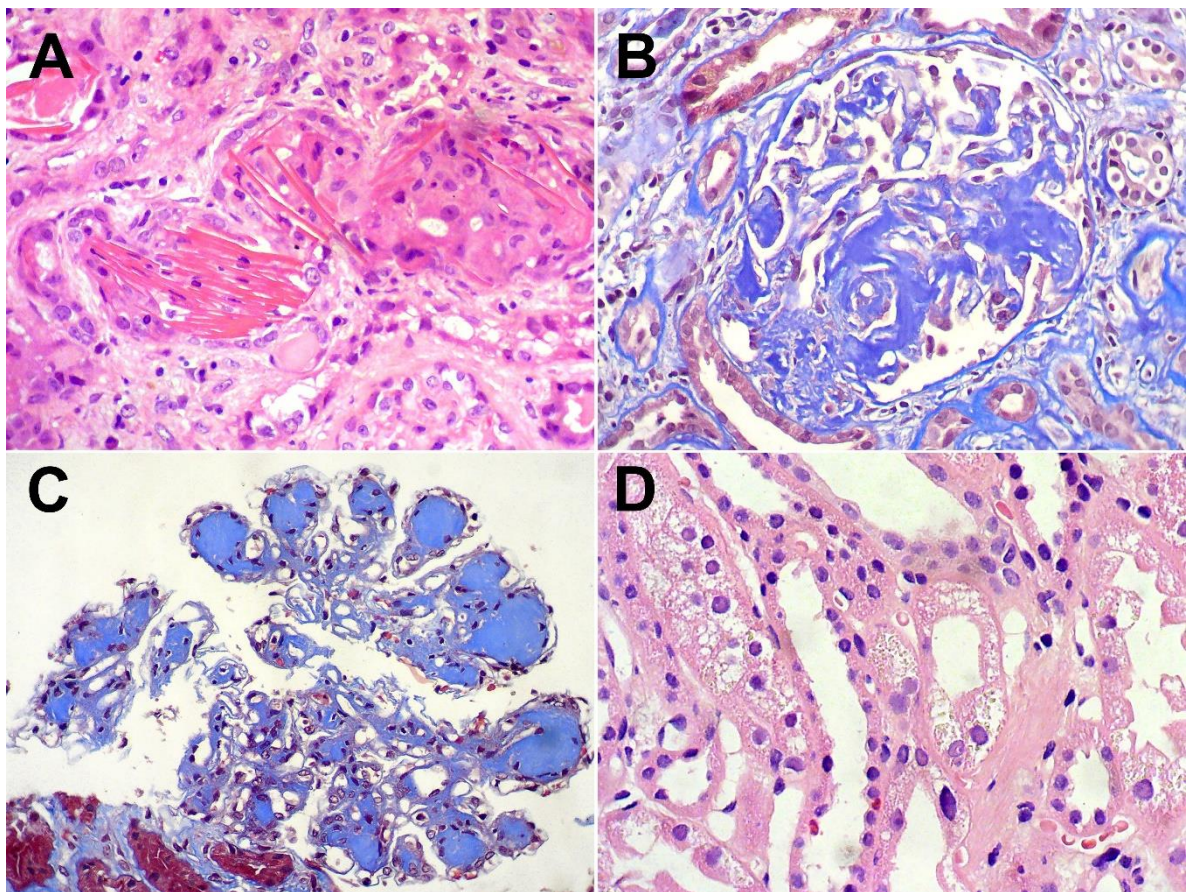


Figura 1. Hallazgos histopatológicos más frecuentes en gammapatías monoclonales. A: Riñón de mieloma: cilindros tubulares fragmentados de riñón de mieloma rodeados por células inflamatorias (H&E, X400). B: Amiloidosis AL: ensanchamiento mesangial secundario a depósitos de amiloide que resaltan con la tinción de tricrómico (azul) (tricrómico de Masson, X400). C: Enfermedad por depósito de cadenas ligeras: depósitos glomerulares nodulares de material amorfo, que tiñe color azul con la tinción de tricrómico (tricrómico de Masson, X400). D: Tubulopatía proximal por cadenas ligeras: vacuolización del citoplasma de las células tubulares, con depósito de cristales intracitoplasmáticos (H&E, X400).

Tabla 2. Distribución de los pacientes según diagnóstico histopatológico y antecedente de enfermedad hematolinfoide al momento del diagnóstico de la biopsia.

Diagnóstico Histopatológico.	# pacientes (%)	Antecedente de enfermedad hematolinfoide.
Riñón de mieloma	32 (31,4%)	4 (12,5%)
Amiloidosis AL	30 (29,4%)	2 (6,7%)
EDCL	21 (20,6%)	0
TPCL	12 (11,8%)	3 (25%)
GN proliferativas monoclonales	4 (3,9%)	0%
GN membranosa monoclonal	1 (0,98%)	0%
Histiocitosis por almacenamiento de cristales	1 (0,98%)	0%
Mixto (amiloidosis AL y riñón de mieloma)	1 (0,98%)	0%
Total de pacientes	102 (100%)	9 (8,8%)

Amiloidosis AL: Amiloidosis de cadena ligera de inmunoglobulina. **EDCL:** Enfermedad por depósito de cadenas ligeras. **TPCL:** Tubulopatía proximal por cadenas ligeras. **GN:** Glomerulonefritis.

El riñón de mieloma predominó en el sexo femenino, con un 53,1% de los casos (n=17); por el contrario, en la amiloidosis AL, el sexo masculino prevaleció con un 60% (n=18).

La cadena ligera depositada con mayor frecuencia en el riñón de mieloma fue kappa en el 65,6% (n=21), y en la amiloidosis AL predominó la cadena lambda: 86,6% de los casos (n=26) (Figura 2 y 3).

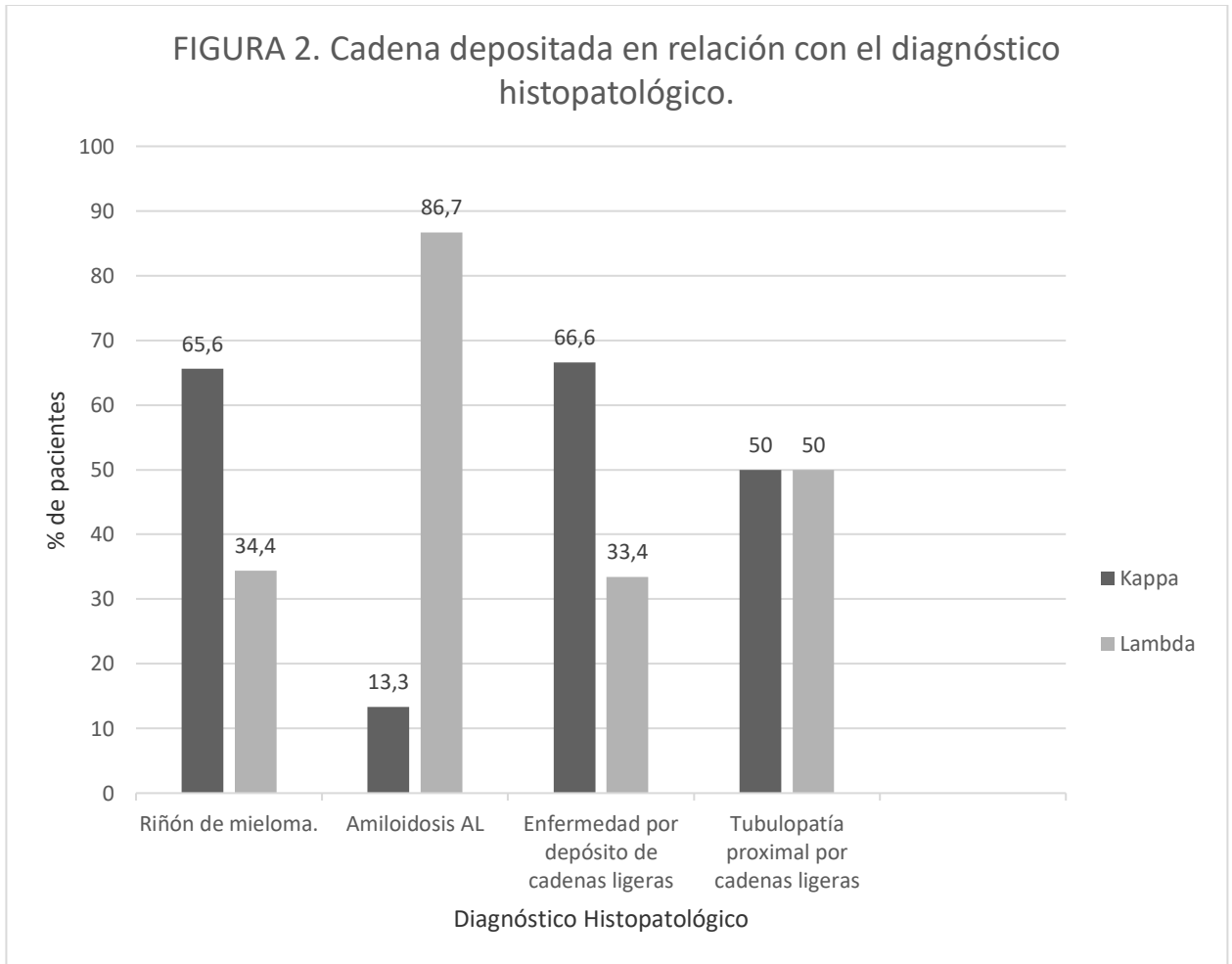


Figura 2. En este gráfico se representa la distribución porcentual de cadenas ligeras en las 4 alteraciones renales más frecuentes encontradas en el presente estudio.

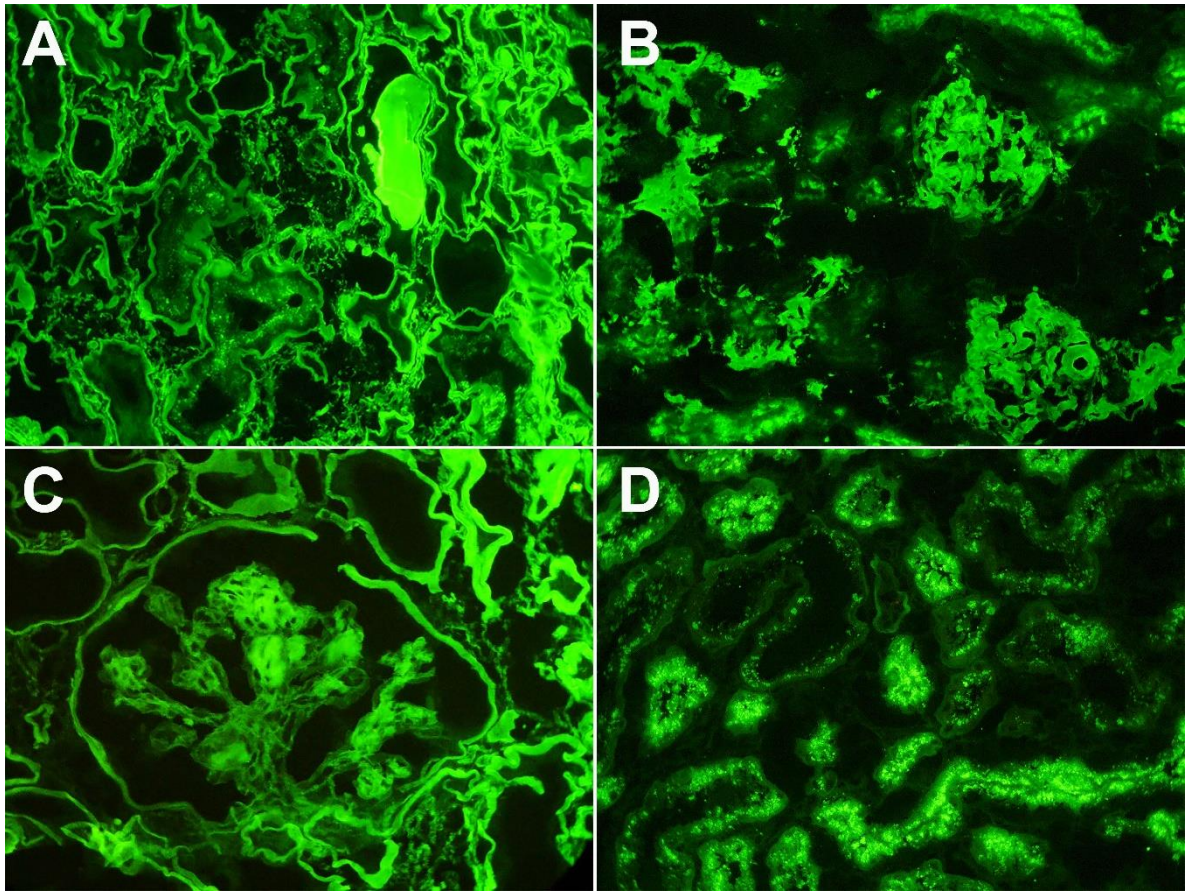


Figura 3. Hallazgos por inmunofluorescencia en las principales manifestaciones renales en gammopatías monoclonales. A: Riñón de mieloma: cilindros tubulares compuestos por cadenas ligeras kappa. Con frecuencia hay también marcación de la cadena ligera anormal en basales tubulares e intersticio (inmunofluorescencia directa con anticuerpo anti-kappa humana, X400). B: Amiloidosis AL: marcación para cadena ligera lambda en depósitos glomerulares e intersticiales (inmunofluorescencia directa con anticuerpo anti-lambda humana, X200). C: Enfermedad por depósito de cadenas ligeras: tinción en las lesiones nodulares para la cadena ligera kappa (inmunofluorescencia directa con anticuerpo anti-kappa humana, X400). D: Tubulopatía proximal por cadenas ligeras: acúmulos granulares intracitoplasmáticos de cadenas ligeras kappa (inmunofluorescencia directa con anticuerpo anti-kappa humana, X400).

En los pacientes con riñón de mieloma el 25% (n=8/32) debutaron con lesión renal aguda y el 15,6% (n=5/32) debutaron con síndrome nefrótico, y solamente se conocía antecedente de enfermedad hematolinfóide en el 12,5% (n=4/32). (Tabla 1).

El 53,9% de los casos (n=55) presentaron fibrosis intersticial y atrofia tubular leve (menor del 25%). (Tabla 3).

Tabla 3. Distribución de los pacientes según el grado de fibrosis intersticial y atrofia tubular (IFTA)

IFTA	# pacientes	Porcentaje
Ausente	25	24,5%
Leve (menor del 25%)	55	53,9%
Moderado (26%-50%)	11	10,8%
Severo (Más del 50%)	11	10,8%
Total	102	100%

La principal indicación de la biopsia fue síndrome nefrótico en 43 pacientes (42,1%), seguido de enfermedad renal crónica en 16 pacientes (15,7%), lesión renal aguda en 12 pacientes (11,8%) y proteinuria subnefrótica en 11 casos (10,8%). Otras indicaciones para toma de biopsia fueron síndromes mixtos (síndrome nefrótico y nefrítico) en 8 casos (6,6%), proteinuria subnefrótica más hematuria en 5 casos (4,1%), hematuria aislada en 1 caso (1,0%) y síndrome nefrítico en 1 caso (1,0%). No se obtuvo datos de la indicación clínica para toma de biopsia en 5 pacientes (4,1%). (Tabla 4)

Tabla 4. Indicación de la biopsia de la población de estudio.

Indicación de la biopsia	Número	Porcentaje
Síndrome nefrótico	43	42.1%
Enfermedad renal crónica	16	15.7%
Lesión renal aguda	12	11.8%
Proteinuria subnefrótica aislada	11	10.8%
Mixto	8	6.6%
Sin dato	5	4.1%
Proteinuria subnefrótica más hematuria	5	4.1%
Síndrome nefrítico	1	0.98%
Hematuria aislada	1	0.98%
Total	102	100%

La mediana de la creatinina sérica al momento de la biopsia fue de 2,7 mg/dL (valores mínimo y máximo: 0,52 – 9,7 mg/dL). En 51 pacientes (50%) la creatinina sérica estaba elevada al momento de la biopsia, ninguno de ellos en diálisis. (Tabla 5).

Tabla 5. Distribución de los pacientes según el valor de creatinina al diagnóstico

Creatinina al diagnóstico	Número	Porcentaje
Elevada sin terapia de reemplazo renal	51	50%
Desconocido	24	23.5%
Elevada con terapia de reemplazo renal	15	14.7%
Normal (<1.2 mg/dl)	12	11.8%
Total	102	100%

En 9 pacientes (8,8%) había antecedente de neoplasia hematolinfoide previo a la toma de la biopsia, mieloma múltiple en 8 de ellos y uno con leucemia linfocítica crónica.

Al momento de la biopsia no se tenía documentada una neoplasia linfoproliferativa en el 72,6% de los pacientes y no se logró obtener información en el 18,6% restante de los pacientes. (Tabla 6).

Tabla 6. Antecedente de enfermedad hematolinfoide previo a la toma de la biopsia.

Antecedente	Número	Porcentaje
Si	9	8.8%
No	74	72.6%
Sin dato	19	18.6%
Total	102	100,0%

Al final del estudio hematológico de los pacientes, la neoplasia hematolinfoide diagnosticada con mayor frecuencia fue el mieloma múltiple, en 61 casos (59,8%), en 2 pacientes (1,9%) linfoma/leucemia B y en los restantes 39 pacientes (38,2%) no se identificó neoplasia en los estudios iniciales post-biopsia. (Tabla 7).

Tabla 7. Neoplasia hematolinfoide diagnosticada al finalizar el estudio hematológico

Neoplasia hematolinfoide	Número	Porcentaje
Mieloma múltiple	61	59.8%
Linfoma/leucemia	2	1.9%
Desconocido	39	38.3%
Total	102	100%

En 8 de los 30 pacientes con amiloidosis AL (26,6%) se diagnosticó una neoplasia hematolinfoide (mieloma múltiple en 7 casos leucemia linfocítica crónica en 1 caso).

En 99 casos (97%) las biopsias provenían de riñón nativo, y en 3 casos (2,9%) de riñón trasplantado. De los pacientes trasplantados, dos fueron diagnosticados como riñón de mieloma y el tercero como enfermedad por depósitos de cadenas ligeras. En los 3 casos de riñón trasplantado la cadena depositada fue kappa.

DISCUSIÓN

Las gammopatías monoclonales son un grupo de enfermedades heterogéneas poco frecuentes, con una incidencia de 0,32% en biopsias de riñón nativo¹¹; típicamente se presentan entre los 50 a 60 años, aunque el rango de edad varía de 20 a 90 años^{2,12-14}, con un predominio masculino, aproximadamente el doble de hombres que de mujeres^{2,13,15}; en el presente estudio la mayor proporción de pacientes estuvo en el grupo de 50 a 70 años (68,6%), sin embargo, no hubo una marcada diferencia por sexo, ya que solo se presentó un ligero predominio en hombres. Aunque en algunos estudios han informado más de un 30% de casos en pacientes menores de 30 años¹⁵, en nuestro estudio sólo el 13,7% de pacientes estaban por debajo de esta edad. Aunque históricamente esta enfermedad se ha considerado de pacientes mayores de 50 años, es importante tenerla en cuenta como un diagnóstico diferencial en adultos jóvenes con lesión renal aguda, síndrome nefrótico o proteinuria.

La frecuencia y presentación clínica de las gammopatías monoclonales es variable dependiendo de la población estudiada, el órgano comprometido, el tipo de cadena depositada, su estructura y la cantidad de proteína sintetizada, la cual se deposita en los órganos en forma de cristales, fibrillas o gránulos^{1,2,14,16}. En muchos estudios se ha encontrado que la enfermedad hematolinfóide más frecuente cuando hay compromiso renal es el mieloma¹⁴, sin embargo, Alfano G. et al² informan que en su serie de casos la gammopatía monoclonal de significado incierto fue la enfermedad subyacente más frecuente cuando hay daño renal. En nuestro trabajo el mieloma múltiple fue la enfermedad subyacente más frecuente, con notoria diferencia: 59,8% de casos.

En el presente trabajo el riñón de mieloma con depósito de cadenas kappa fue el principal diagnóstico histológico, seguido por amiloidosis AL con depósito de cadenas lambda, concordante con anteriores estudios en los que estos dos diagnósticos histopatológicos son los más frecuentes en la biopsia renal^{2,14}. El tercer diagnóstico renal en frecuencia fue enfermedad por depósito de cadenas ligeras kappa. En la tubulopatía proximal las cadenas kappa y lambda tuvieron el mismo porcentaje de presentación a diferencia de otras publicaciones, en donde la cadena kappa es la más frecuente^{17,18}.

El mieloma múltiple es una neoplasia maligna de células plasmáticas que se caracteriza por compromiso óseo extenso, con un predominio en el sexo masculino^{13,19-21}, lo que difiere de lo encontrado en nuestro estudio, en donde hubo predilección por el sexo femenino. El hallazgo histológico más frecuente es

la nefropatía por cilindros o riñón de mieloma, la cadena depositada con mayor frecuencia es la cadena kappa^{1,2,4,22,23}, similar a lo encontrado en el presente estudio. Los hallazgos en la biopsia renal fueron de utilidad para llegar al diagnóstico en la mayoría de los pacientes. El riñón de mieloma actualmente es reconocido como uno de los criterios diagnósticos de mieloma²⁴, y se ha demostrado que la presencia de numerosos cilindros y atrofia tubular difusa se asocian a mal pronóstico, por lo que los hallazgos de la biopsia renal son muy útiles tanto para el diagnóstico como para el pronóstico en estos pacientes²⁵.

La amiloidosis AL se caracteriza por el depósito de proteínas plegadas de forma anormal en la matriz extracelular, resistentes a la degradación, que ocasionan daño orgánico, su diagnóstico requiere una búsqueda de enfermedad linfoproliferativa causante de dicha enfermedad^{4,26,27}. En nuestro estudio, la amiloidosis AL lambda fue más frecuente, similar a estudios previos^{4,28}. En la biopsia renal la amiloidosis AL puede comprometer todos los compartimentos renales como lo demostró Said et al.,²⁹ al estudiar 407 pacientes con amiloidosis renal, encontrando acúmulos glomerulares en el 97% de los casos, seguido por compromiso vascular, intersticial y tubular. La proteína amiloide más común es la AL, formada por cadenas ligeras, asociándose a proliferación monoclonal de células B o células plasmáticas^{6,26,27,29}.

La enfermedad por depósito de cadenas ligeras es otro de los subtipos de enfermedad por depósito de inmunoglobulinas monoclonales, en la que predomina el depósito de cadena ligera kappa³⁰. En los pacientes trasplantados debido a EDCL, existe un alto riesgo de recurrencia y fracaso del aloinjerto, por lo que esta opción terapéutica debe reservarse para pacientes muy bien seleccionados de acuerdo con la respuesta al tratamiento de la enfermedad de base. Leung et al.³¹ revisaron siete pacientes trasplantados con diagnóstico inicial de EDCL, en cinco de ellos hubo recurrencia de la enfermedad, los hallazgos más comunes de la biopsia renal fueron engrosamiento de la membrana basal tubular en todos los pacientes, atrofia tubular moderada a severa y formación de nódulos mesangiales; en todos se detectó cadena ligera kappa. En nuestro estudio el 3% de las biopsias fueron de riñón trasplantado, dos de ellos fueron diagnosticados como riñón de mieloma y uno con EDCL.

Se observó en este estudio, que cerca de la mitad de las biopsias presentaron un grado de IFTA leve, a diferencia de otros estudios³² que informan un porcentaje más alto de casos con IFTA moderada a severa. Este hallazgo es relevante dado que el daño tubulointersticial crónico es un buen predictor de respuesta renal y de supervivencia global.

En las gammapatías monoclonales es importante hacer un diagnóstico temprano, debido a que es una forma eficaz de prevenir las secuelas sistémicas de estas enfermedades^{1,14,25,30}. En nuestro estudio no se conocía la neoplasia hematolinfoide causante de la enfermedad al momento de la biopsia renal en el 91,2% de los pacientes, por lo que ésta fue de utilidad para esclarecerlo, como ha sido demostrado en otros trabajos^{14,25}. En más de un tercio de los pacientes

(38,2%), luego de estudios hematológicos post-biopsia renal, no se logró identificar la neoplasia hematolinfóide causante de la enfermedad, lo cual correspondería a casos de gammapatía monoclonal de significado renal, lo que implica la necesidad de seguimiento clínico a largo plazo, ya que en muchos de estos casos, meses o años después, logra evidenciarse o diagnosticarse la neoplasia.

Por si sola, la afección renal en las gammapatías monoclonales implica un peor pronóstico^{16,25,30}; se ha demostrado que la presencia de lesión renal aguda reduce la supervivencia a un año en pacientes con mieloma múltiple³³ y que la mayoría de los pacientes con amiloidosis AL tienen compromiso renal en el momento de la presentación²⁸.

En conclusión, el riñón de mieloma con cadenas ligeras kappa fue la lesión renal más frecuente, seguida de amiloidosis AL. La afectación renal por paraproteínas debería incluirse entre los diagnósticos diferenciales en pacientes mayores de 50 años que con lesión renal aguda, síndrome nefrótico o enfermedad renal crónica. La biopsia renal es de mucha utilidad en estos casos para contribuir al diagnóstico y ayudar a determinar pronóstico.

1. Sethi S, Fervenza FC, Rajkumar SV. Spectrum of manifestations of monoclonal gammopathy-associated renal lesions. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016;25:127-37. doi: 10.1097/MNH.0000000000000201.
2. Alfano G, Delrio A, Fontana F, Mori G, Ferrari A, Perrone R, et al. Clinical Presentation, Renal Histopathological Findings and Outcome in Patients with Monoclonal Gammopathy and Kidney Disease. medRxiv; 2020.06.21.20136739; 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.21.20136739v2> [consultada el 16 febrero de 2021]. doi.org/10.1101/2020.06.21.20136739.
3. Al-Hussain T, Hussein MH, Al Mana H, Akhtar M. Renal involvement in monoclonal gammopathy. *Adv Anat Pathol*. 2015;22:121-34. doi:10.1097/pap.0000000000000056.
4. Fulladosa S. Nefropatía asociada a Gammopatías Monoclonales En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). *Nefrología al día* [Internet]; 2018. <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-nefropatia-asociada-gammapatias-monoclonales-190> [consultada el 16 de febrero de 2021].
5. Sethi S, Rajkumar SV, D'Agati VD. The Complexity and Heterogeneity of Monoclonal Immunoglobulin-Associated Renal Diseases. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29:1810-23. doi: 10.1681/ASN.2017121319.
6. Caravaca-Fontán F, Gutiérrez E, Delgado Lillo R, Praga M. Gammopatías monoclonales de significado renal. *Nefrología* 2017;37:465–77. doi: doi.org/10.1016/j.nefro.2017.03.012.
7. Motwani SS, Herlitz L, Monga D, Jhaveri KD, Lam AQ; American Society of Nephrology Onco-Nephrology Forum. Paraprotein-Related Kidney Disease: Glomerular Diseases Associated with Paraproteinemias. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:2260-72. doi: 10.2215/CJN.02980316.
8. Kanzaki G, Okabayashi Y, Nagahama K, Ohashi R, Tsuboi N, Yokoo T, et al. Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease and Related Diseases. *J Nippon Med Sch*. 2019;86:2-9. doi: 10.1272/jnms.JNMS.2019_86-1.
9. 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. doi: 10.1038/s41581-018-0077-4.
10. Doshi M, Lahoti A, Danesh FR, Batuman V, Sanders PW; American Society of Nephrology Onco-Nephrology Forum. Paraprotein-Related Kidney Disease: Kidney Injury from Paraproteins-What Determines the Site of Injury? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:2288-94. doi: 10.2215/CJN.02560316.
11. Herlitz L, Calle JC. Monoclonal immunoglobulin deposition disease. In: Kevin W, Finkel, Mark A. Perazella, Eric P. Cohen, editor(s). *Onco-Nephrology*. 1st ed. Elsevier, 2020, Pages 76-84e3. Doi: 10.1016/B978-0-323-54945-5.00018-7.
12. Greenstat I. Kidney damage in plasma cell dyscrasia: Systematic review; 2019; <https://www.lsmu.lt/cris/bitstream/20.500.12512/105331/1/thesis-final%20%282%29.pdf> [consultada el 16 de febrero de 2021].
13. Cuervo-Pérez JF, Jaramillo-Arbelaez P, Lozano-Bohorquez DM, Bautista-López J. Caracterización clínico-demográfica y exploración del pronóstico de pacientes diagnosticados de novo con mieloma múltiple atendidos en Dinámica IPS 2018. *Hematol Méx*. 2020;21:9-31. https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i1.3316.

14. Zakharova EV, Stolyarevich ES. Renal consequences of lymphoproliferative disorders and monoclonal gammopathy. *Urol Nephrol Open Access J*. 2015;2:111-7. doi: 10.15406/unoaj.2015.02.00047.
15. 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. doi: 10.2215/CJN.08640811.
16. Batuman V. Paraproteins. In: Kevin W. Finkel, Mark A. Perazella, Eric P. Cohen, Editor(s). *Onco-Nephrology*. 1st ed. Elsevier, 2020, Pages 53-58.e3. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-54945-5.00015-1>.
17. Stokes MB, Valeri AM, Herlitz L, Khan AM, Siegel DS, Markowitz GS, et al. Light Chain Proximal Tubulopathy: Clinical and Pathologic Characteristics in the Modern Treatment Era. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:1555-65. doi: 10.1681/ASN.2015020185.
18. Vignon M, Javaugue V, Alexander MP, El-Karoui K, Karras A, Roos-Weil D, et al. Current anti-myeloma therapies in renal manifestations of monoclonal light chain-associated Fanconi syndrome: a retrospective series of 49 patients. *Leukemia*. 2017;31:123-29. doi: 10.1038/leu.2016.195.
19. McKenna R, Kyle R, Kuehl W, Harris N, Coupland R, Fend F. Plasma cell neoplasms. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J. editor(s). *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. 4th ed. International Agency for Research on Cancer (IARC), 2017, Pages 241-42.
20. Ordoñez L, Díaz H, Hernández J, Junco L, Hernández J. Mieloma múltiple en pacientes hospitalizados en hospital provincial pinareño. *Rev Ciencias Médicas*. 2020;24:37-44.
21. Kastritis E, Kanellias N, Theodorakakou F, Psimenou E, Gakiopoulou C, Marinaki S, et al. Renal pathology in patients with monoclonal gammopathy or multiple myeloma: monoclonal immunoglobulins are not always the cause. *Leuk Lymphoma*. 2020;61:3247-50. doi:10.1080/10428194.2020.1797013.
22. Sathick IJ, Drosou ME, Leung N. Myeloma light chain cast nephropathy, a review. *J Nephrol*. 2019;32:189-98. doi: 10.1007/s40620-018-0492-4.
23. Nasr SH, Valeri AM, Sethi S, Fidler ME, Cornell LD, Gertz MA, Lacy M, Dispenzieri A, Rajkumar SV, Kyle RA, Leung N. Clinicopathologic correlations in multiple myeloma: a case series of 190 patients with kidney biopsies. *Am J Kidney Dis*. 2012;59:786-94. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.12.028.
24. Rajkumar SV. Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;35:e418-23. doi: 10.1200/EDBK_159009.
25. Ecotièrre L, Thierry A, Debiais-Delpech C, Chevret S, Javaugue V, Desport E, et al. Prognostic value of kidney biopsy in myeloma cast nephropathy: a retrospective study of 70 patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:64-72. doi: 10.1093/ndt/gfv283.
26. Picken MM. The Pathology of Amyloidosis in Classification: A Review. *Acta Haematol*. 2020;143:322-34. doi: 10.1159/000506696.
27. Gupta N, Kaur H, Wajid S. Renal amyloidosis: an update on diagnosis and

- pathogenesis. *Protoplasma*. 2020;257:1259-76. doi: 10.1007/s00709-020-01513-0.
28. Sinnakirouchenan R. Systemic light chain amyloidosis. In: Kevin W, Finkel, Mark A. Perazella, Eric P. Cohen, editor(s). *Onco-Nephrology*. 1st ed. Elsevier, 2020, Pages 67-75.e3. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-54945-5.00017-5>.
 29. Said SM, Sethi S, Valeri AM, Leung N, Cornell LD, Fidler ME, et al. Renal amyloidosis: Origin and clinicopathologic correlations of 474 recent cases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:1515-23. <https://doi.org/10.2215/CJN.10491012>.
 30. Joly F, Cohen C, Javaugue V, Bender S, Belmouaz M, Arnulf B, et al. Randall-type monoclonal immunoglobulin deposition disease: novel insights from a nationwide cohort study. *Blood*. 2019;133:576–87. doi:10.1182/blood-2018-09-872028.
 31. Leung N, Lager DJ, Gertz MA, Wilson K, Kanakiriya S, Fervenza FC. Long-term outcome of renal transplantation in light-chain deposition disease. *Am J Kidney Dis*. 2004;43:147-53. doi: 10.1053/j.ajkd.2003.09.020.
 32. Royal V, Leung N, Troyanov S, Nasr SH, Écotière L, LeBlanc R, et al. Clinicopathologic predictors of renal outcomes in light chain cast nephropathy: a multicenter retrospective study. *Blood*. 2020;135:1833-46. doi: 10.1182/blood.2019003807.
 33. Hutchison CA, Mollee P. Cast nephropathy. In: Kevin W, Finkel, Mark A. Perazella, Eric P. Cohen, editor(s). *Onco-Nephrology*. 1st ed. Elsevier, 2020, Pages 59-66.e3. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-54945-5.00016-3>.

34. ANEXOS.

Tabla 1. Distribución de los pacientes por grupo etario

Grupo etario	Número	Porcentaje
<50 años	14	13.7%
50-70 años	70	68.6%
>70 años	18	17.7%
Total	102	100%

Tabla 2. Distribución de los pacientes según diagnóstico histopatológico y antecedente de enfermedad hematolinfóide al momento del diagnóstico de la biopsia.

Diagnóstico Histopatológico.	# pacientes (%)	Antecedente de enfermedad hematolinfóide.
Riñón de mieloma	32 (31,4%)	4 (12,5%)
Amiloidosis AL	30 (29,4%)	2 (6,7%)
EDCL	21 (20,6%)	0
TPCL	12 (11,8%)	3 (25%)
GN proliferativas monoclonales	4 (3,9%)	0%
GN membranosa monoclonal	1 (0,98%)	0%
Histiocitosis por almacenamiento de cristales	1 (0,98%)	0%
Mixto (amiloidosis AL y riñón de mieloma)	1 (0,98%)	0%
Total de pacientes	102 (100%)	9 (8,8%)

Amiloidosis AL: Amiloidosis de cadena ligera de inmunoglobulina. **EDCL:** Enfermedad por depósito de cadenas ligeras. **TPCL:** Tubulopatía proximal por cadenas ligeras. **GN:** Glomerulonefritis.

Tabla 3. Distribución de los pacientes según el grado de fibrosis intersticial y atrofia tubular (IFTA)

IFTA	# pacientes	Porcentaje
Ausente	25	24,5%
Leve (menor del 25%)	55	53,9%
Moderado (26%-50%)	11	10,8%
Severo (Más del 50%)	11	10,8%
Total	102	100%

Tabla 4. Indicación de la biopsia de la población de estudio.

Indicación de la biopsia	Número	Porcentaje
Síndrome nefrótico	43	42.1%
Enfermedad renal crónica	16	15.7%
Lesión renal aguda	12	11.8%
Proteinuria subnefrótica aislada	11	10.8%
Mixto	8	6.6%
Sin dato	5	4.1%
Proteinuria subnefrótica más hematuria	5	4.1%
Síndrome nefrítico	1	0.98%
Hematuria aislada	1	0.98%
Total	102	100%

Tabla 5. Distribución de los pacientes según el valor de creatinina al diagnóstico

Creatinina al diagnóstico	Número	Porcentaje
Elevada sin terapia de reemplazo renal	51	50%
Desconocido	24	23.5%
Elevada con terapia de reemplazo renal	15	14.7%
Normal (<1.2 mg/dl)	12	11.8%
Total	102	100%

Tabla 6. Antecedente de enfermedad hematolinfoide previo a la toma de la biopsia.

Antecedente	Número	Porcentaje
Si	9	8.8%
No	74	72.6%
Sin dato	19	18.6%
Total	102	100,0%

Tabla 7. Neoplasia hematolinfoide diagnosticada al finalizar el estudio hematológico

Neoplasia hematolinfoide	Número	Porcentaje
Mieloma múltiple	61	59.8%
Linfoma/leucemia	2	1.9%
Desconocido	39	38.3%
Total	102	100%

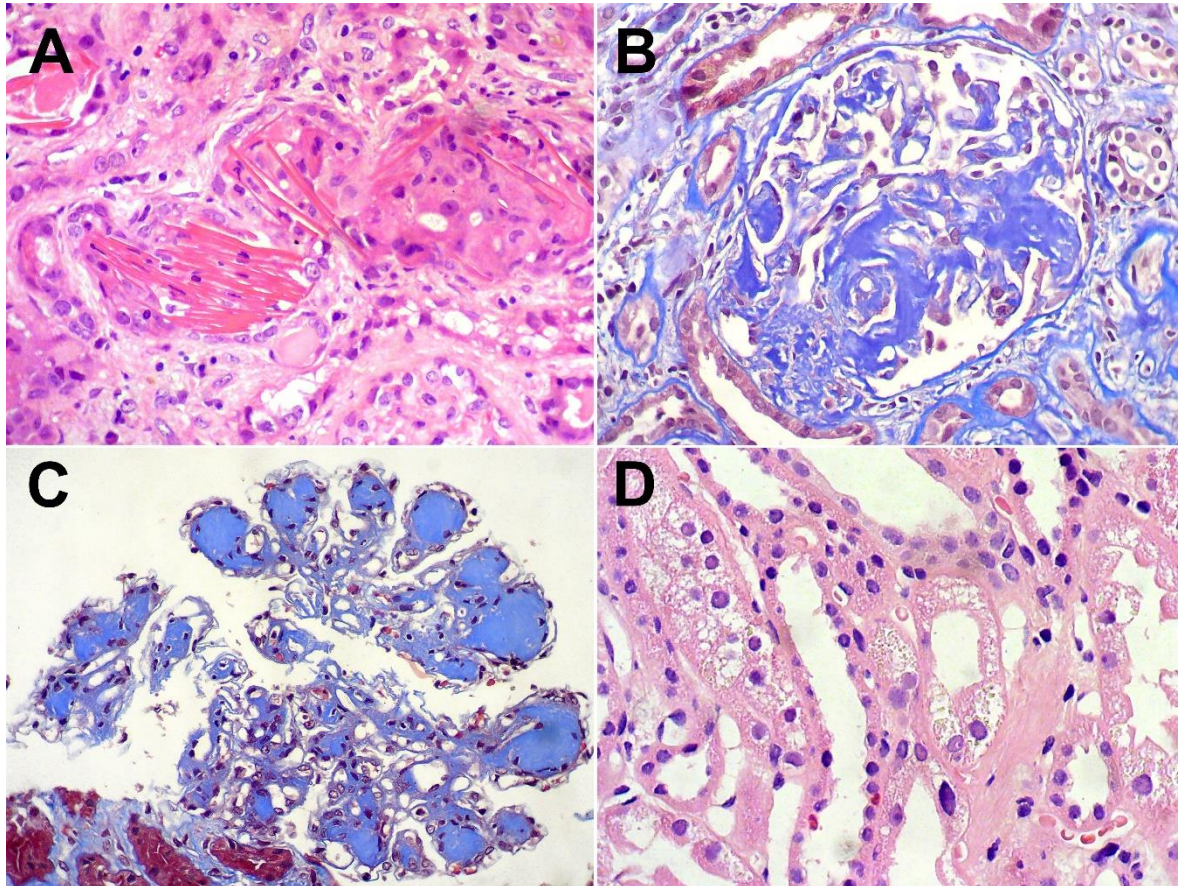


Figura 1. Hallazgos histopatológicos más frecuentes en gammopatías monoclonales. **A:** Riñón de mieloma: cilindros tubulares fragmentados de riñón de mieloma rodeados por células inflamatorias (H&E, X400). **B:** Amiloidosis AL: ensanchamiento mesangial secundario a depósitos de amiloide que resaltan con la tinción de tricrómico (azul) (tricrómico de Masson, X400). **C:** Enfermedad por depósito de cadenas ligeras: depósitos glomerulares nodulares de material amorfo, que tiñe color azul con la tinción de tricrómico (tricrómico de Masson, X400). **D:** Tubulopatía proximal por cadenas ligeras: vacuolización del citoplasma de las células tubulares, con depósito de cristales intracitoplasmáticos (H&E, X400).

FIGURA 2.

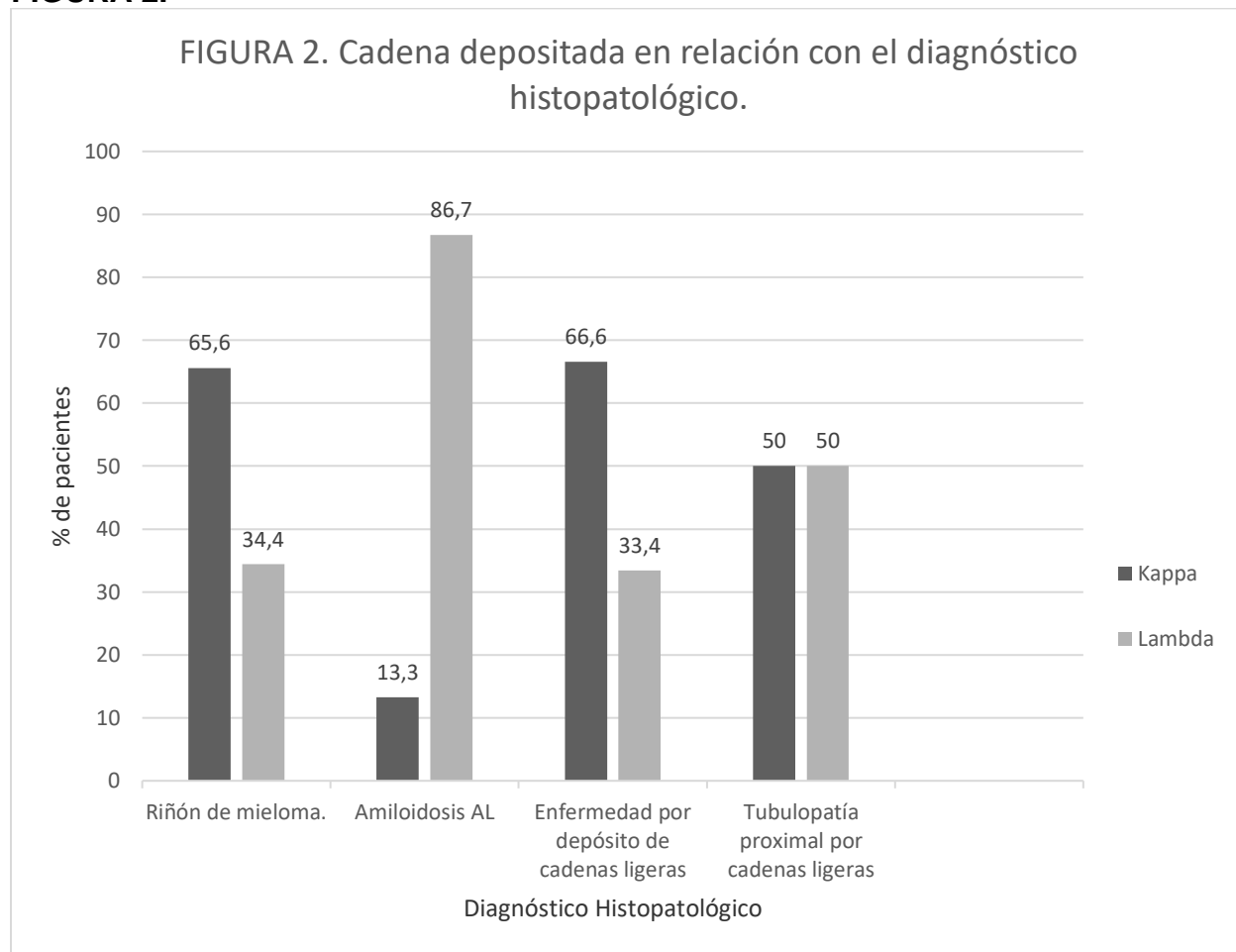


Figura 2. En este gráfico se representa la distribución porcentual de cadenas ligeras en las 4 alteraciones renales más frecuentes encontradas en el presente estudio.

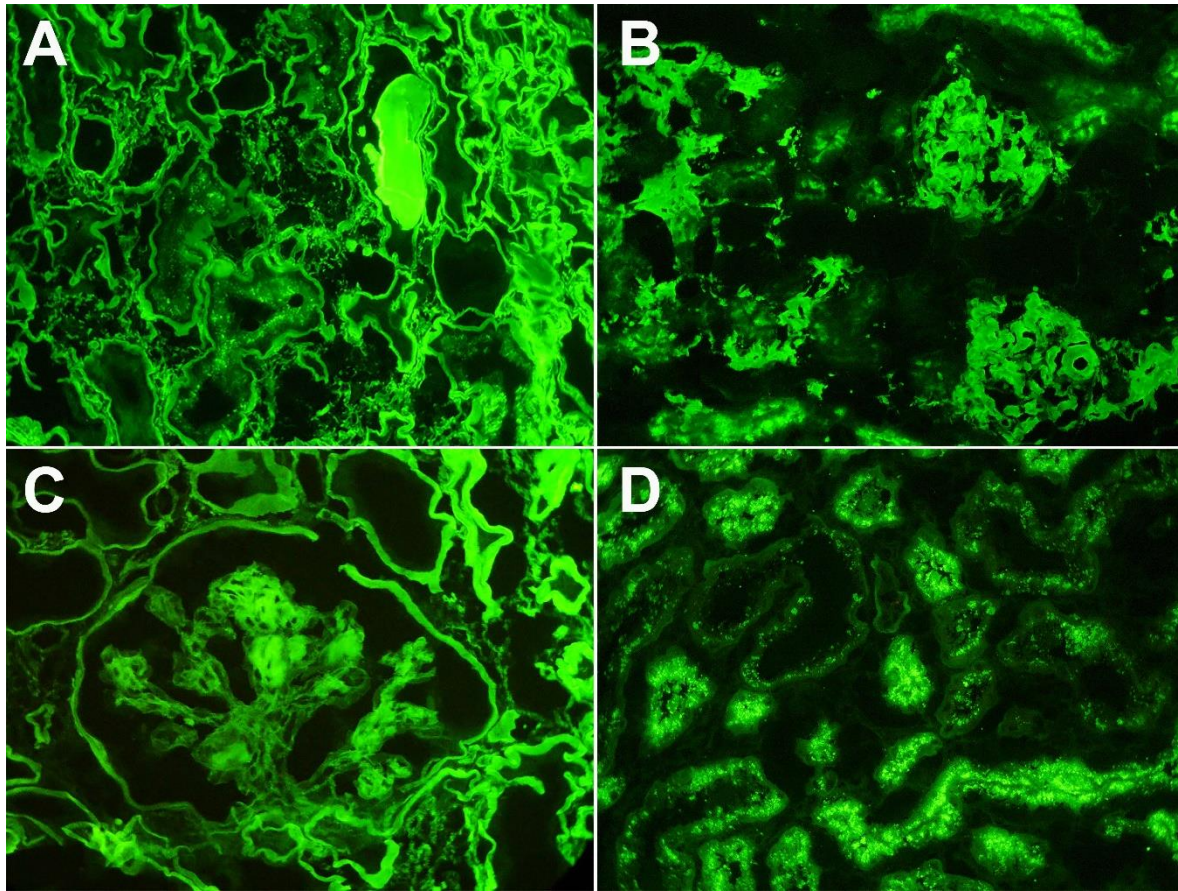


Figura 3. Hallazgos por inmunofluorescencia en las principales manifestaciones renales en gammopatías monoclonales. **A:** Riñón de mieloma: cilindros tubulares compuestos por cadenas ligeras kappa. Con frecuencia hay también marcación de la cadena ligera anormal en basales tubulares e intersticio (inmunofluorescencia directa con anticuerpo anti-kappa humana, X400). **B:** Amiloidosis AL: marcación para cadena ligera lambda en depósitos glomerulares e intersticiales (inmunofluorescencia directa con anticuerpo anti-lambda humana, X200). **C:** Enfermedad por depósito de cadenas ligeras: tinción en las lesiones nodulares para la cadena ligera kappa (inmunofluorescencia directa con anticuerpo anti-kappa humana, X400). **D:** Tubulopatía proximal por cadenas ligeras: acúmulos granulares intracitoplasmáticos de cadenas ligeras kappa (inmunofluorescencia directa con anticuerpo anti-kappa humana, X400).