



# El riñón en las enfermedades hematológicas

HERNAN TRIMARCHI  
HOSPITAL BRITÁNICO  
DE BUENOS AIRES  
AÑO 2008





# INTRODUCCIÓN





- Las causas más frecuentes en las que el riñón puede verse comprometido desde el punto de vista hematológico se ven en las enfermedades por depósitos de inmunoglobulinas (Igs) monoclonales, que tienen en común el depósito renal de una proteína derivada de inmunoglobulinas monoclonales

*(cadenas livianas, cadenas pesadas, cadenas livianas y pesadas, o amiloide AL/AH).*





- Como grupo, tienen diversas presentaciones clínicas y patrones histopatológicos.
- Se la puede clasificar de diversas maneras, si bien el componente *amiloidótico* puede ser la única presentación a nivel renal o coexistir con otros componentes propios de otras entidades hematológicas, en las cuales la amiloidosis puede ser una complicación o epifenómeno.



# CLASIFICACIÓN



## **AMILOIDE COMO UNICA MANIFESTACIÓN**

- I. Amiloidosis

## **ENFERMEDADES CON O SIN AMILOIDOSIS**

- II. Mieloma Múltiple
- III. Enfermedad de Waldenstrom
- IV. Enfermedad por Cadenas Pesadas
- V. Crioglobulinemias
- VI. Glomerulonefritis inmunitactoide



# I. AMILOIDOSIS



- La Amiloidosis se caracteriza por:
- El depósito tisular de una proteína fibrilar insoluble con características estructurales propias,
- Fibrillas no ramificadas entre 8-12 nm de diámetro,
- La presencia de componentes P del amiloide sérico
- Una afinidad por teñirse histológicamente con tinciones metacromáticas como el Rojo Congo o la Tioflavina T



Fibrillas no ramificadas entre 8 y 12 nm a la microscopía electrónica



- Generalmente la Amiloidosis se clasifica de acuerdo a la naturaleza de la proteína hallada en los depósitos fibrilares:

- AMILOIDOSIS PRIMARIA: AL o AH

AL: Formada por restos de cadenas livianas de las Igs

AH: Formada por restos de cadenas pesadas de las Igs

- AMILIDOSIS SECUNDARIA: AA

Contiene proteína A del amiloide sérico. Los precursores moleculares de este amiloide son varios, e incluso hay exponentes familiares de estos cuadros.



<b>AMILOIDE TIPO</b>	<b>PRECURSOR</b>	<b>SINDROME</b>
AL	Cadena liviana Ig	Mieloma múltiple
AH	Cadena Pesada Ig	Mieloma múltiple
ATTR	Transtiretina	Senil Familiar
A $\beta$ 2M	B 2 microglobulina	Diálisis
AA	AA sérica	Reactiva
Agel	Gelsolina	Familiar
Alis	lisozima	Familiar
Afib	Cad $\alpha$ fibrinógeno	Familiar
Acist	Cistatina C	Familiar



- El diagnóstico correcto de amiloidosis renal por biopsia renal es el primer paso de un largo camino a recorrer si uno quiere caracterizar el tipo de amiloidosis presente, sin bien el cuadro clínico presente mucha ayuda para inferir el componente molecular involucrado:
- El aspecto de las fibrillas a la microscopía electrónica es idéntico, sea cual fuere el tipo de proteína en cuestión: AL, AH, AA, etc
- Todas las formas de amiloidosis se tiñen por igual con el Rojo Congo o la Tioflavina T



- La inmunofluorescencia es de valor, pero no carece de falencias:
- El 30-35 % de los pacientes con amiloidosis AL pueden tener inmunofluorescencias negativas en la biopsia renal
- Las cadenas pesadas pueden estar virtualmente ausentes en la tinción



- AMILOIDOSIS PRIMARIA

- Está compuesta por residuos N-terminales de las regiones variables de las Igs. 75% son  $\lambda$
- En gral son pacientes > 50 años, 75% hombres
- Afección tisular: Riñón 50%, corazón 40%, nervios 25%
- 10% no tienen cadena liviana detectable en sangre u orina
- Clínica Renal: proteinuria  
25% cursan con síndrome nefrótico, hipertensión arterial e insuficiencia renal.



- La amiloidosis debe estar incluida en los diagnósticos diferenciales de los pacientes adultos con síndrome nefrótico:
- 15% de los pacientes > 60 años con síndrome nefrótico presentan amiloidosis
- La intensidad con la que el amiloide puede afectar los glomérulos en la histología no se correlaciona con el grado de proteinuria



## AMILOIDOSIS SECUNDARIA

- Se da por el depósito de la proteína AA. Esta a su vez está compuesta por las porciones amino-terminales de la proteína reactante de fase aguda llamada proteína A del amiloide sérico (*SAA protein*).
- Este fenómeno ocurre en estados inflamatorios crónicos.



- La enfermedad renal en estos casos se asocia más frecuentemente con la artritis reumatoidea, adictos a heroína, enfermedad inflamatoria intestinal, sarcoidosis, bronquiectasias, cuadriplejías, fiebre mediterránea familiar, mixoma auricular y osteomielitis



- El componente P del amiloide puede permitir que algunas proteínas formen fibrillas de amiloide promoviendo la fibrillogénesis, estabilizando las fibrillas, uniéndolas a proteínas de matriz o afectando la fibrilolisis o proteólisis de las fibrillas formadas. La afinidad del amiloide por el Heparán Sulfato o por los productos finales de glicosilación avanzada juegan un rol destacado, con eventuales aplicaciones terapéuticas.



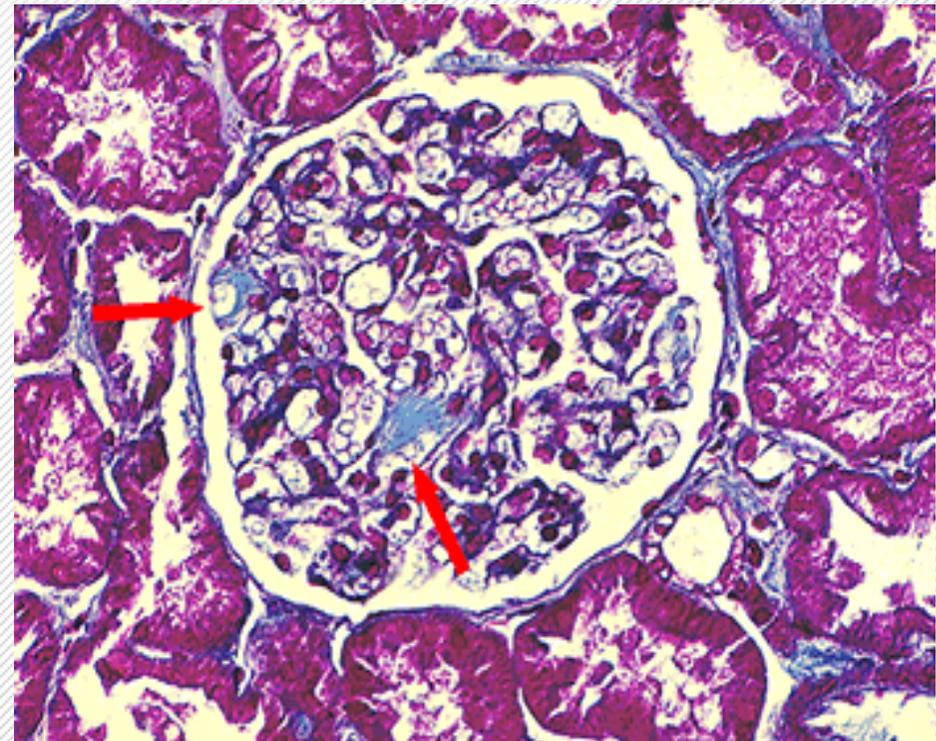
- El diagnóstico de amiloidosis puede hacerse por aspirados de grasa periumbilical, de mucosa gingival o rectal, pero en el caso de afección renal la sensibilidad de la biopsia renal es del 100%.

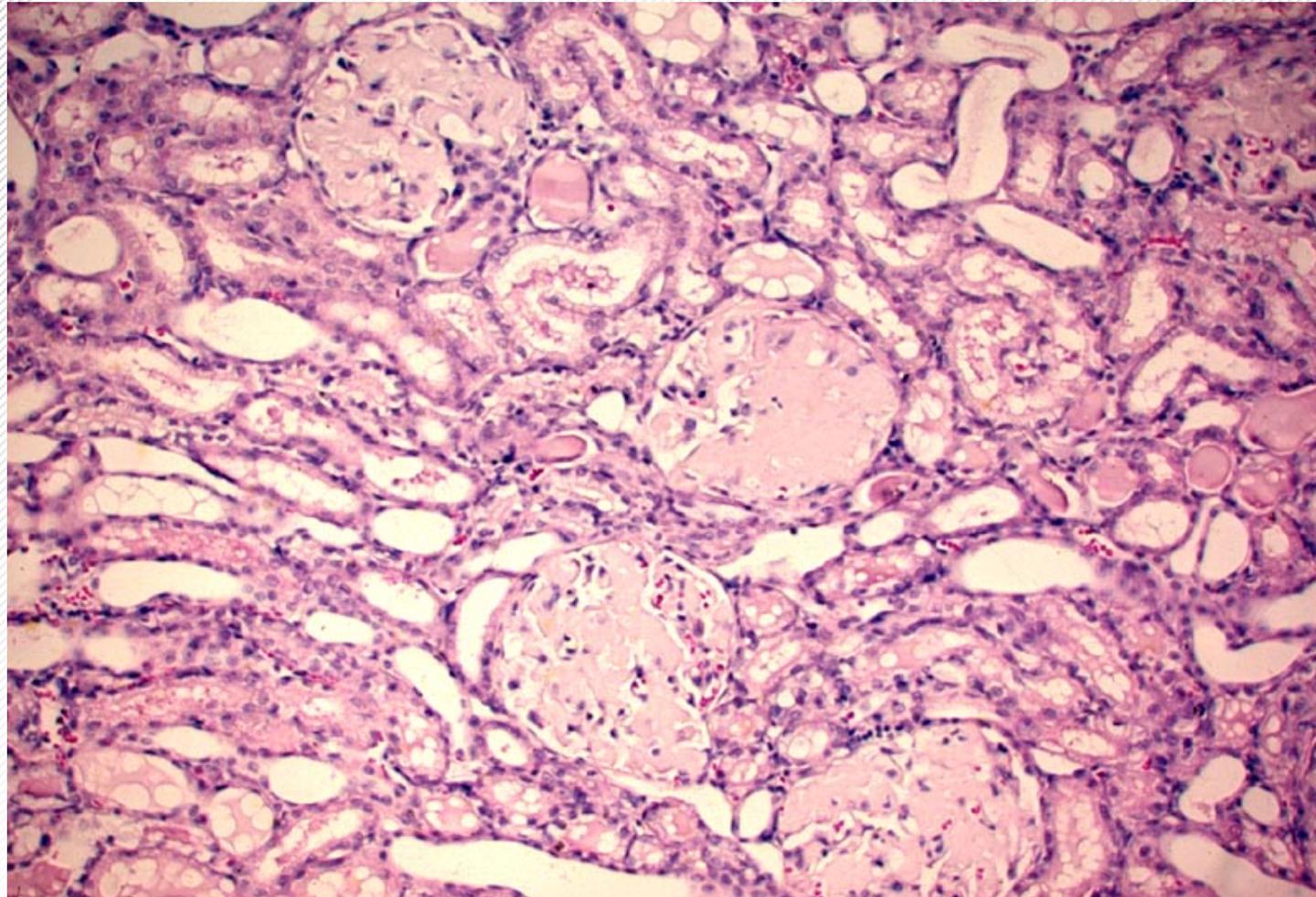


- HISTOPATOLOGÍA

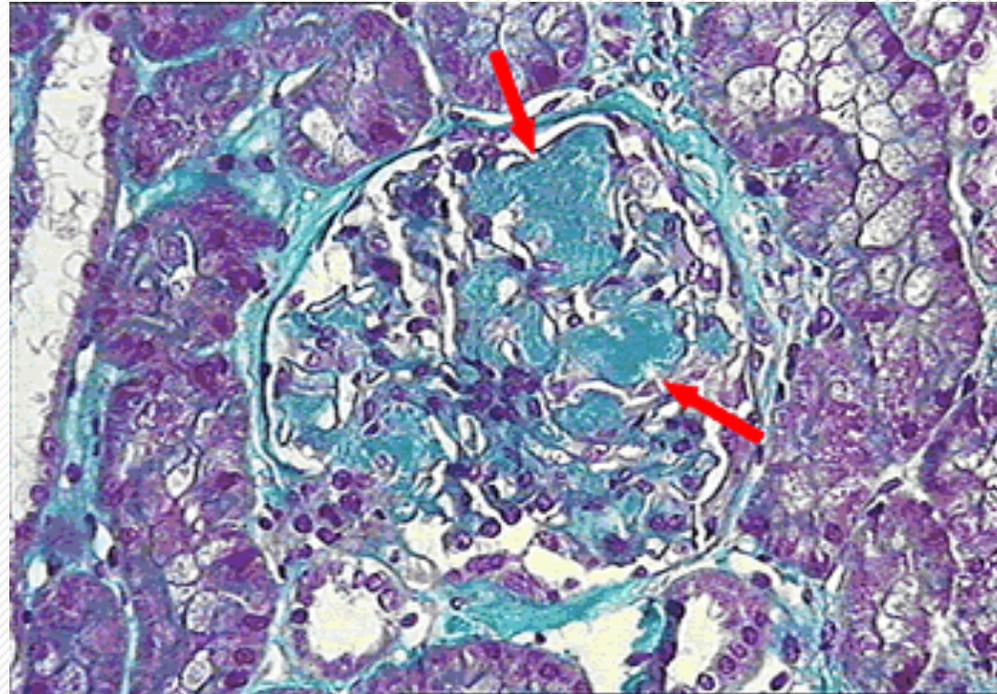
- El depósito de amiloide en el riñón puede involucrar a los glomérulos, los vasos, el intersticio y las membranas basales tubulares, originando diferentes hallazgos histológicos.

Mínimos depósitos glomerulares, expresando nódulos mesangiales.

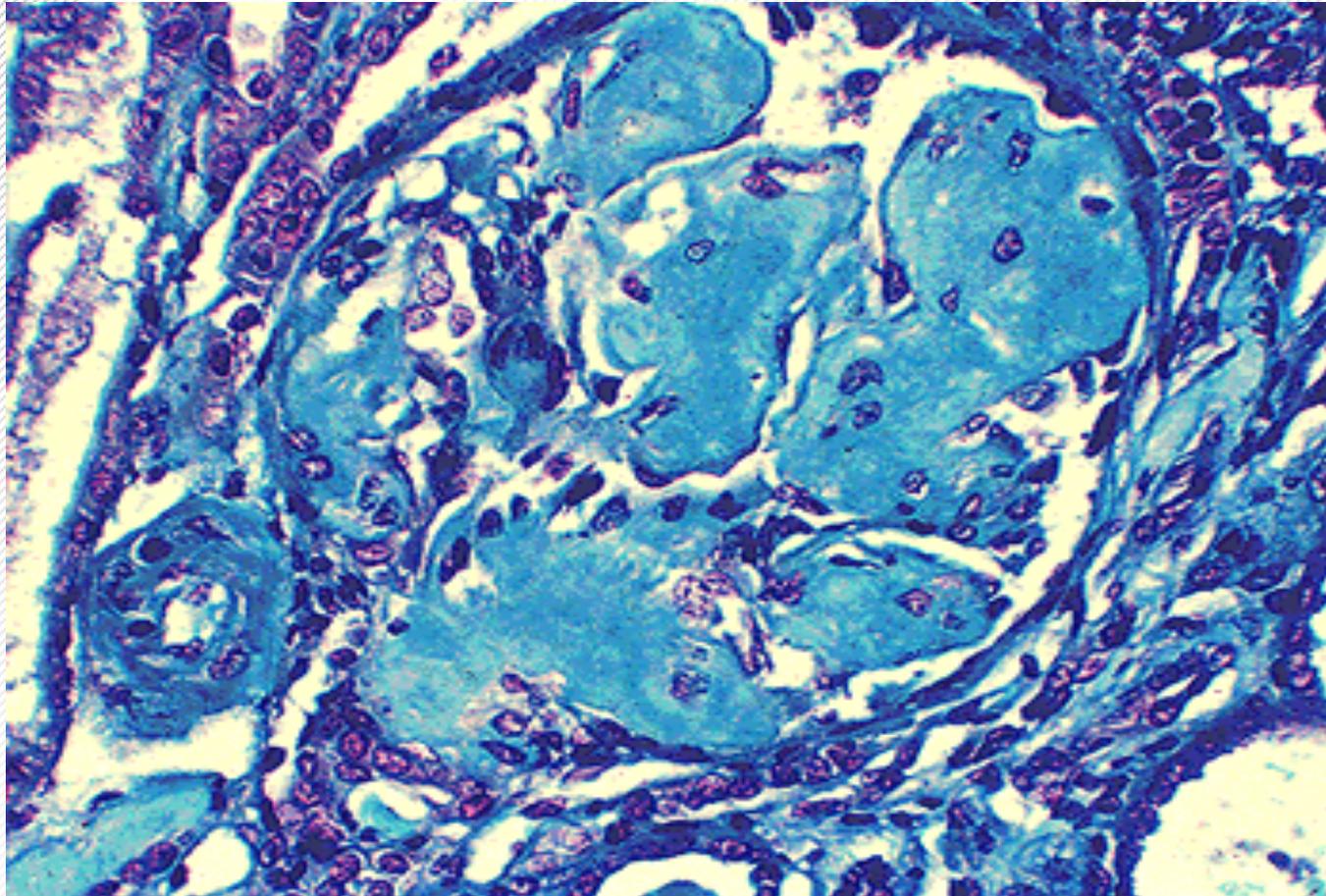




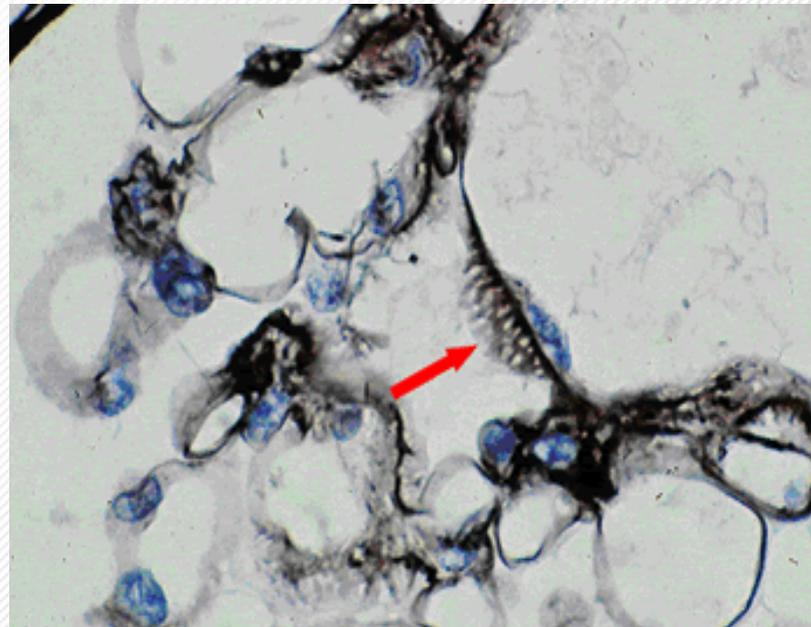
Material amorfo que altera completamente la estructura glomerular



A mayor aumento similares hallazgos.



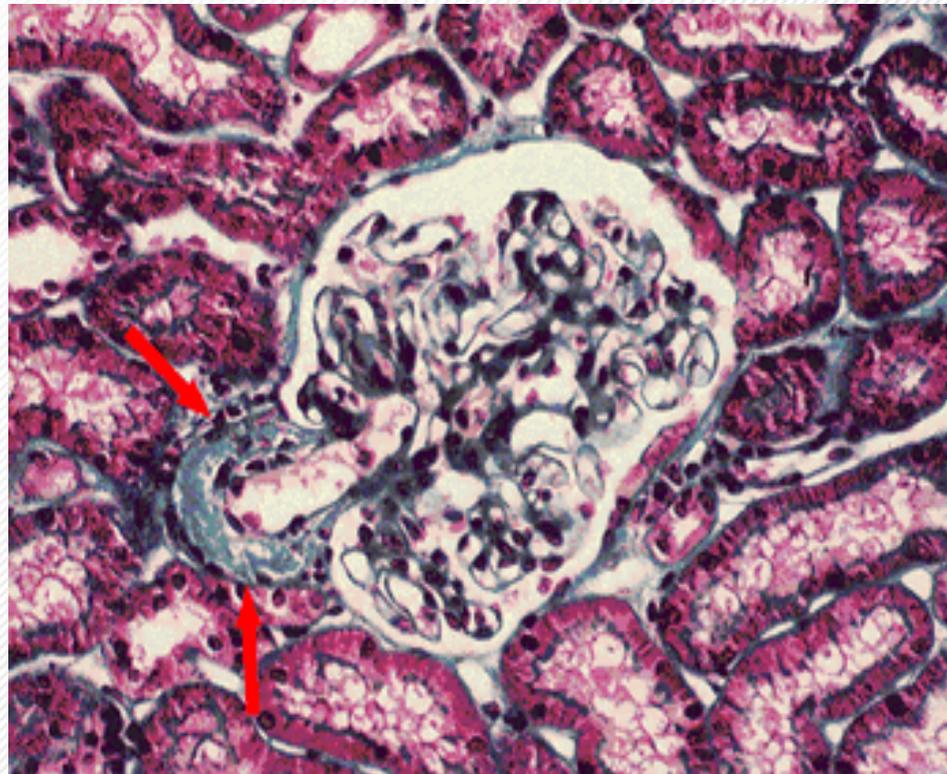
La alta cantidad de depósitos alteran la estructura glomerular, otorgándole una configuración nodular característica



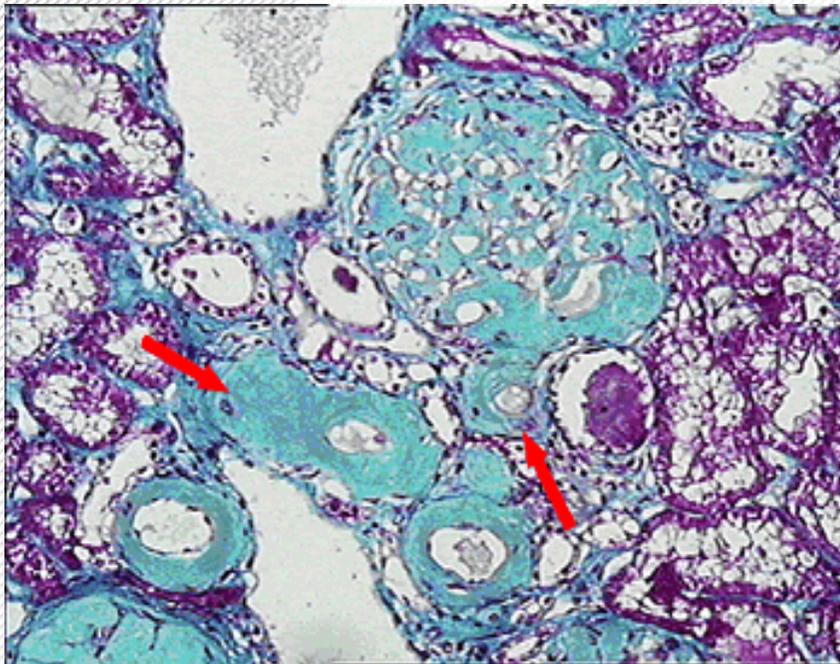
Los depósitos pueden limitarse a las paredes capilares, dando una orientación paralela de las fibrillas de amiloide en las impregnaciones con sales de plata



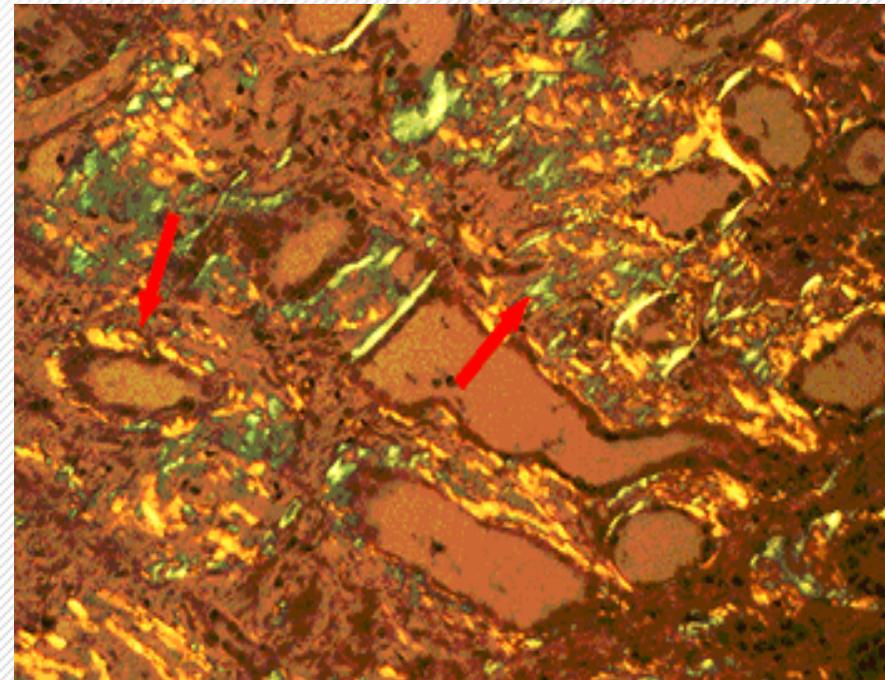
## HISTOPATOLOGÍA



Rara vez se pueden hallar en forma exclusiva depósitos arteriolares.



Depósitos de amiloide a nivel vascular



Tinción de Rojo Congo demostrando amiloide a nivel intersticial y en las membranas basales tubulares



## TRATAMIENTO

- El manejo actual de la amiloidosis se basa en detener la producción de la proteína amiloideogénica presente:
- En la amiloidosis AL/AH, esto significa en eliminar al clon del plasmocito productor de la proteína.
- En la amiloidosis AA, significa el control de la infección o de la inflamación.
- En las amiloidosis hereditarias, sólo el transplante del órgano afectado (riñón, corazón, pulmón) es efectivo.



## AMILOIDOSIS PRIMARIA

- Si bien el melfalán oral y los esteroides han sido la base del tratamiento por muchos años, generalmente los resultados han sido pobres, incluso con altas dosis de melfalán seguido de trasplante autólogo de médula ósea. En estos casos, se ha observado hasta un 60% de remisión total o parcial de enfermedad renal.
- La quimioterapia está contraindicada en las formas hereditarias de amiloidosis.



## AMILOIDOSIS PRIMARIA

El trasplante renal en aquellos casos de amiloidosis AL e insuficiencia renal crónica terminal es una forma aceptable de tratamiento, pero puede ocurrir recidiva de la enfermedad en el injerto.

El trasplante renal con donante vivo seguido de quimioterapia y trasplante autólogo de médula ósea puede ser en estos momentos la mejor opción.



## AMILOIDOSIS SECUNDARIA

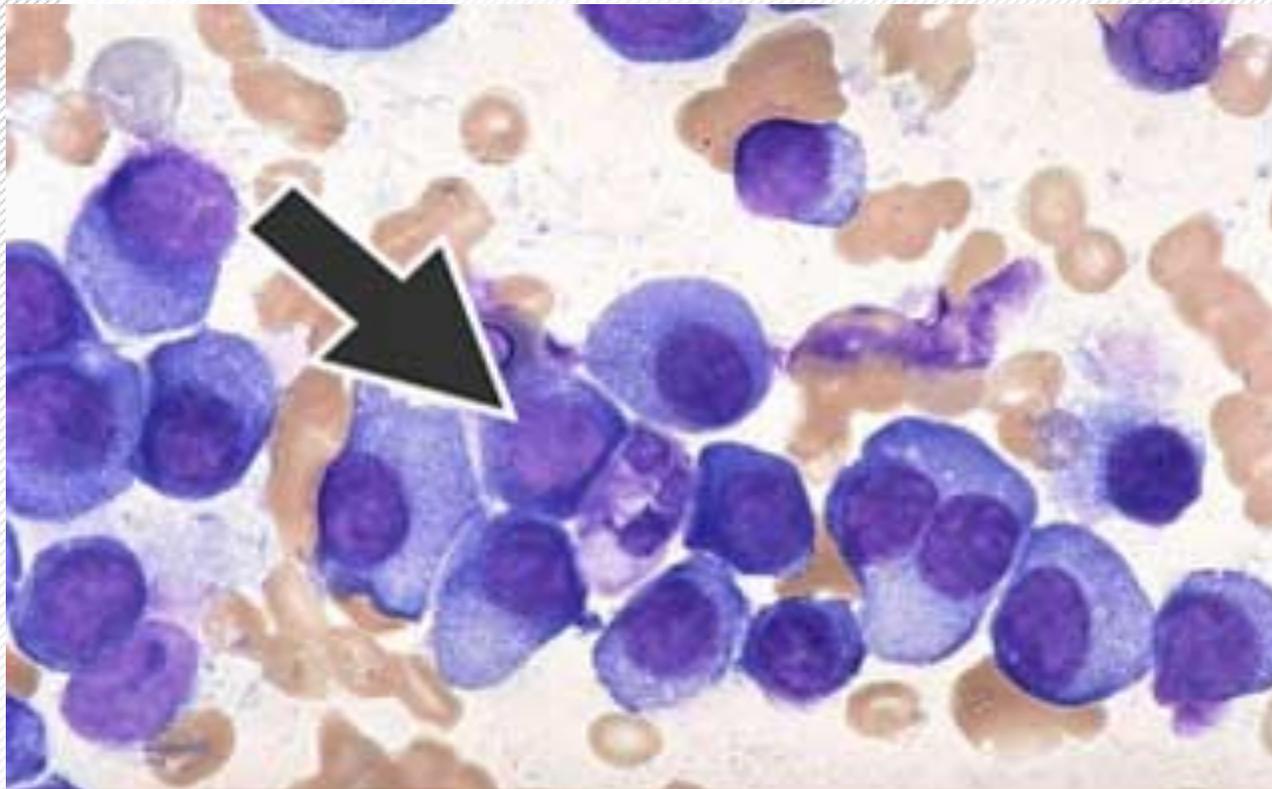
- En pacientes con amiloidosis AA por fiebre mediaterránea familiar e insuficiencia renal terminal, el trasplante renal seguido de colchicina profiláctica es la elección.
- En casos hereditarios, el trasplante simultáneo hepato-renal es el objetivo terapéutico.
- El seguimiento de los transplantados se realiza con ensayos para cadenas Kappa y lambda.



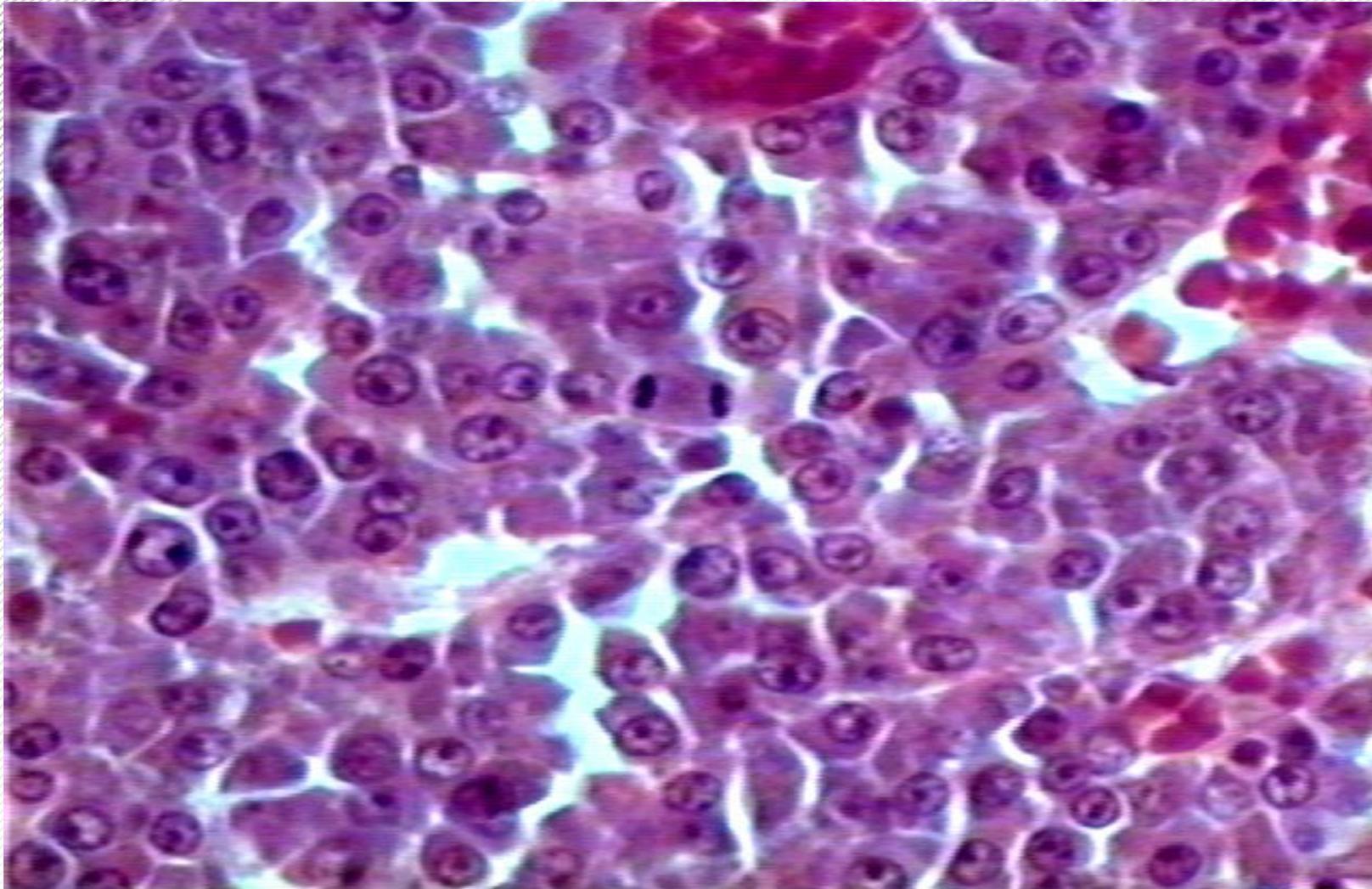
## II. MIELOMA MÚLTIPLE



- El mieloma múltiple (MM) es la más frecuente de las discrasias de células plasmáticas, y consiste en la proliferación clonal de un plasmocito con una infiltración medular que supera el 8-10% en la biopsia de médula ósea y una afectación sistémica progresiva.

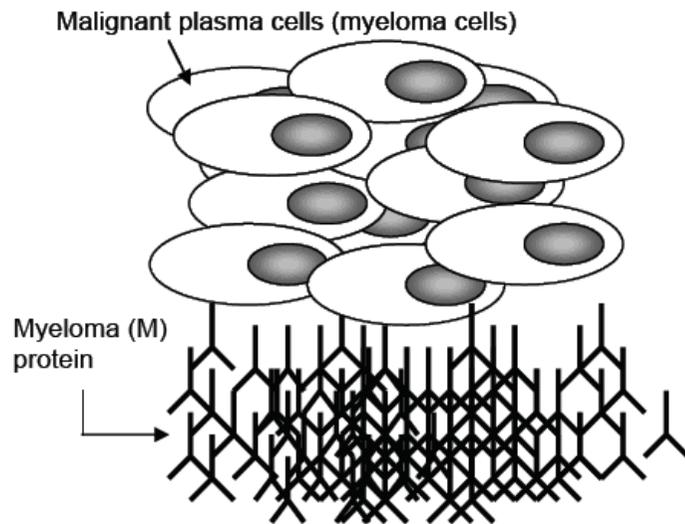
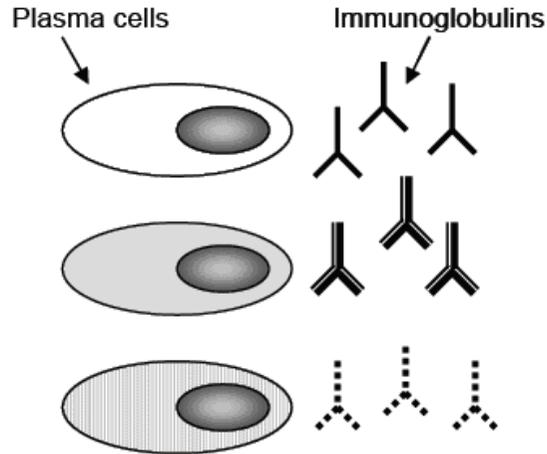


La proliferación de las células del mieloma (flecha) inhiben el crecimiento de las células medulares normales, predisponiendo a infecciones y ocasionando anemia y diátesis hemorrágicas.

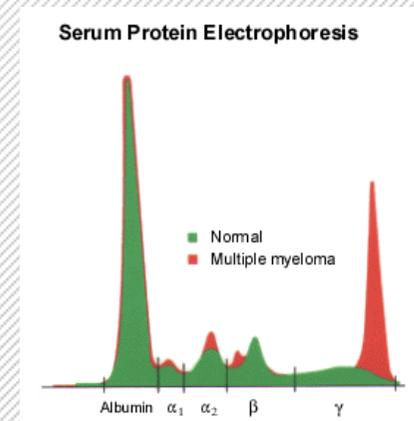




# Sociedad Argentina de Nefrología MIELOMA MÚLTIPLE



En el MM, el clon de plasmocitos se divide exponencialmente, produciendo una sobreproducción de una sola inmunoglobulina (Ig), en general IgG, o bien IgA, IgD o IgE. Esta Ig se denomina paraproteína del MM o proteína M. Las células mielomatosas crecen rápidamente, destruyendo la médula ósea y la anatomía de los huesos. Las paraproteínas pueden dañar órganos como el riñón y predisponen a infecciones sistémicas.





- Más del 50% de los pacientes con MM fallecen de insuficiencia renal.
- El 50% de los pacientes con MM presentan disfunción renal en algún momento de su enfermedad.



Las afecciones renales del MM son:

- A) Riñón del mieloma
- B) Enfermedad por cadenas livianas
- C) Amiloidosis
- D) Infiltración renal por células mielomatosas
- E) Crioglobulinemia Tipo I



- A) RIÑÓN DEL MIELOMA

- Precipitación intratubular del exceso de cadenas livianas secretadas por los plasmocitos una vez filtradas por el glomérulo y aglomeradas con cristales proteicos, llamada proteinuria de *Bence Jones*.
- Este fenómeno determina la dilatación tubular por aumento de la presión intratubular y afectación del filtrado glomerular e hidronefrosis intrarenal.



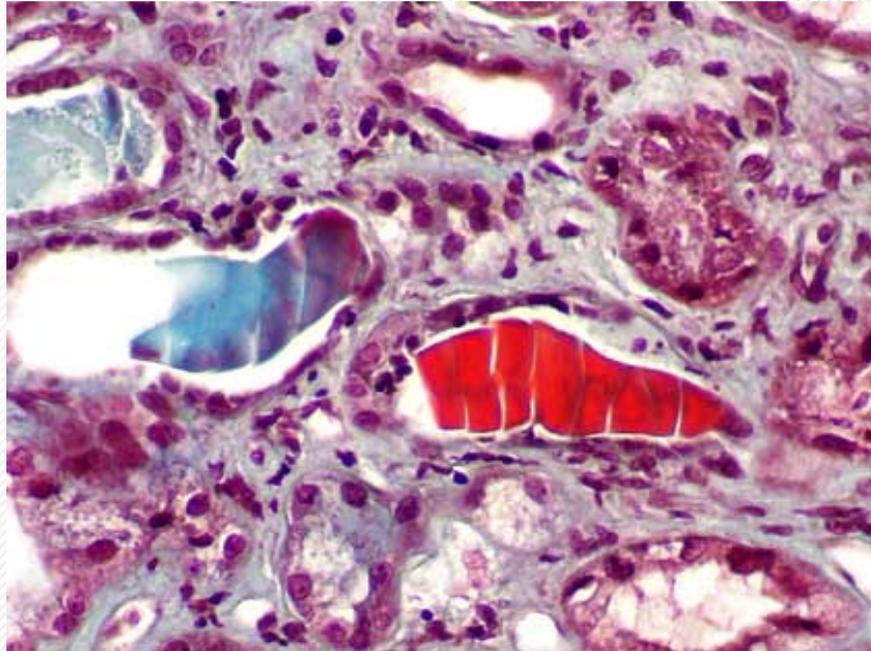
- Esto conlleva a una reacción inflamatoria severa y progresiva que culmina con la proliferación mesangial y dediferenciación a fibroblastos, la infiltración intersticial de macrófagos, linfocitos y polimorfonucleares y el depósito de colágeno y tejido fibrótico que determinarán la esclerosis glomerular y la atrofia tubular.



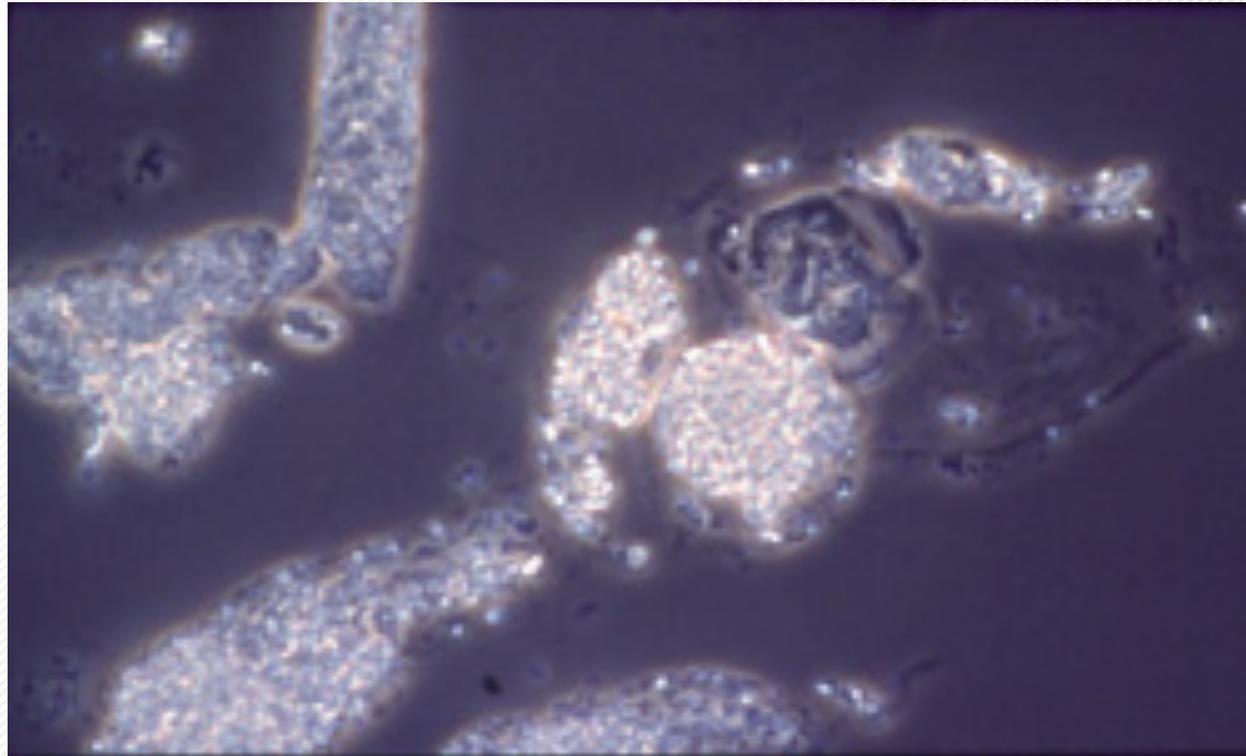
- Según los reportes, entre un 30 a 86 % de los pacientes con MM presentan de riñón del mieloma en algún momento de su enfermedad.



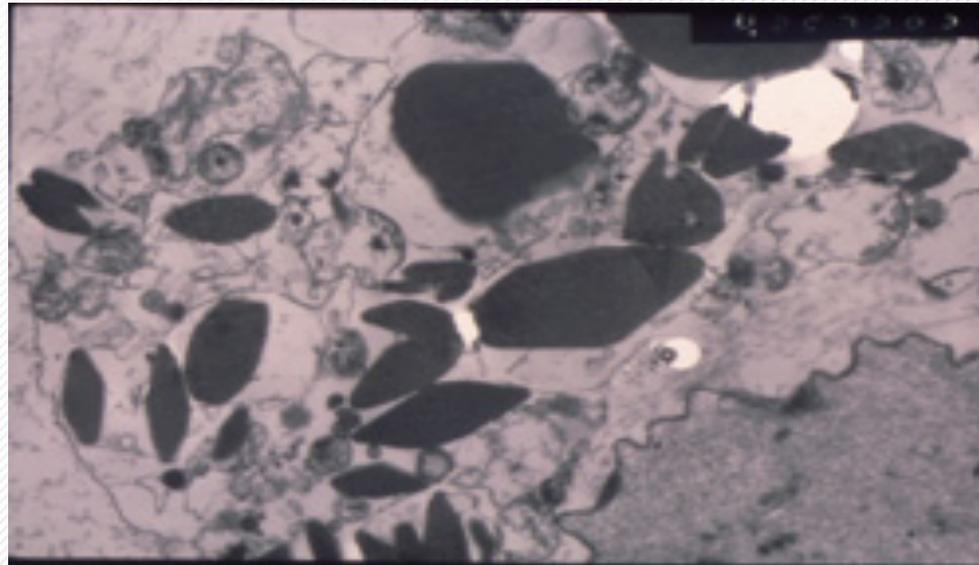
- Los hallazgos histopatológicos son cilindros rígidos, angulados y fracturados con células gigantes adyacentes y tinción de un solo tipo de cadena liviana, más comunmente kappa.
- Los cilindros del riñón de mieloma tienen bordes más angulados y más líneas de fractura que los cilindros observados en otras enfermedades renales.



Cilindros tubulares de riñón de mieloma. Suelen ser rígidos, con aspecto "quebradizo". Con el tricrómico pueden verse rojos o de tonos verde (o azul de acuerdo a la técnica empleada). Muchos de ellos se acompañan de células alrededor ( (Tricrómico de Gomori, X400).



Phase-contrast micrograph of urinary sediment showing crystal figures in shedded necrotic tubule cells

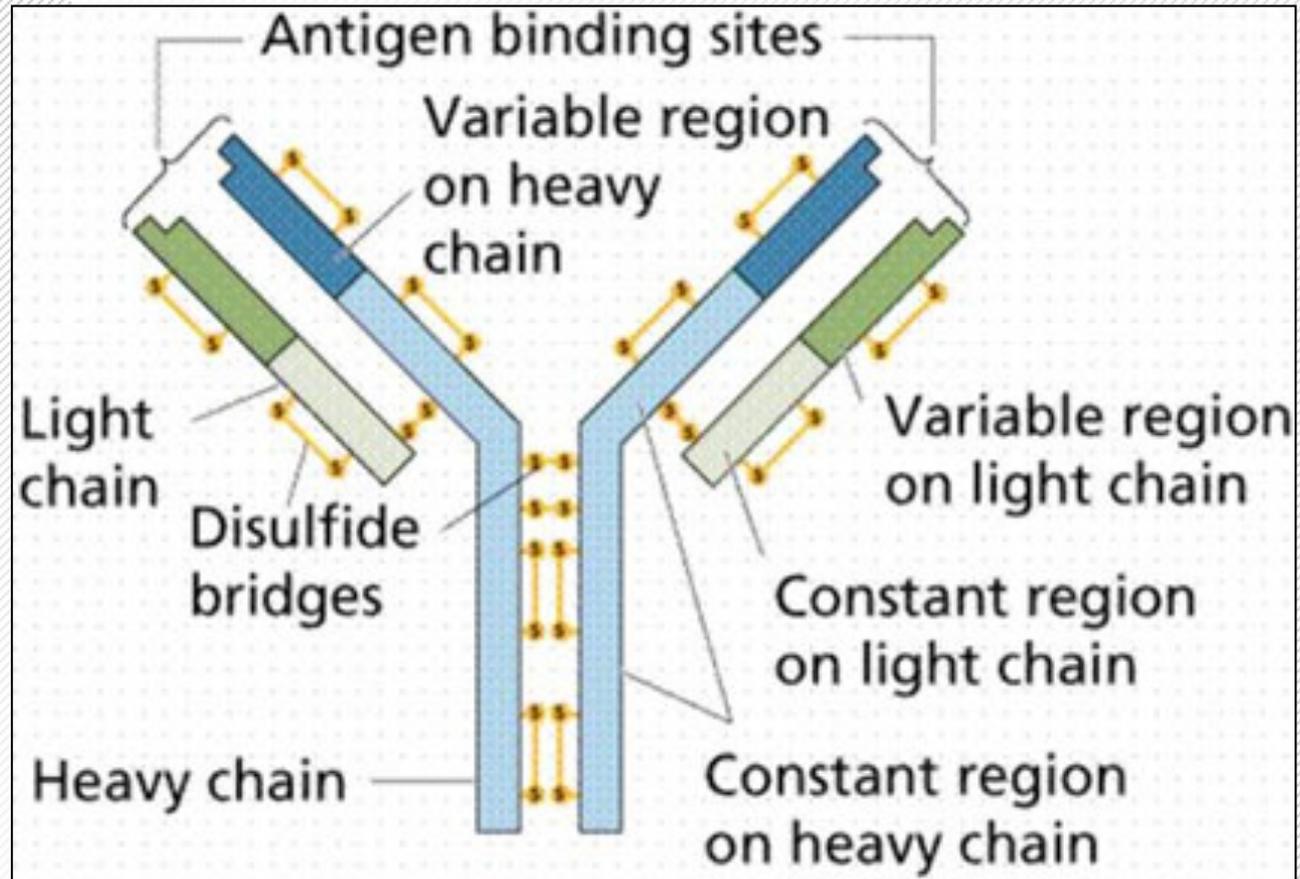


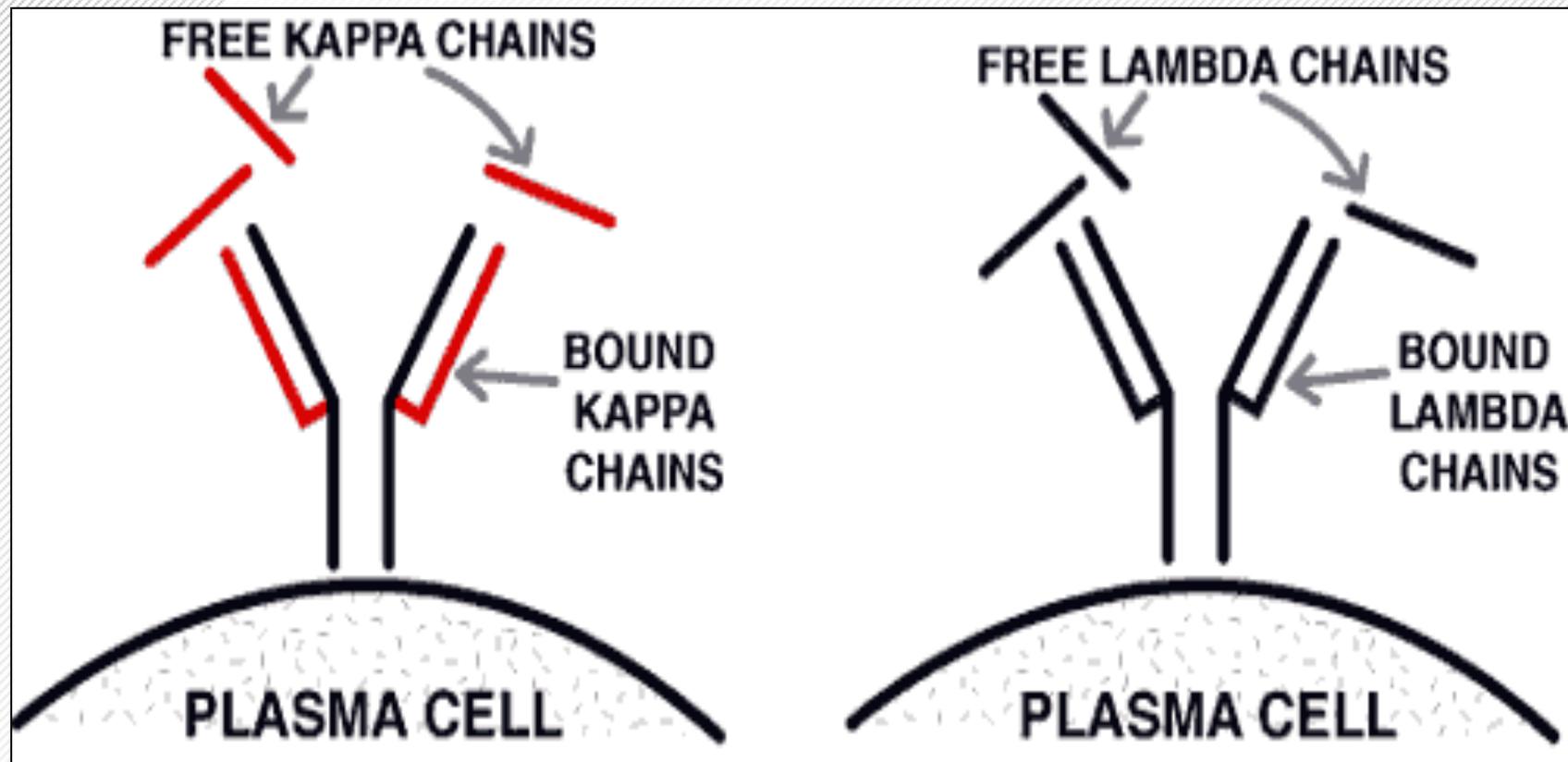
Electron micrograph of urinary tubule cells confirming presence of crystals



## B) NEFROPATÍA POR CADENAS LIVIANAS

- Consiste básicamente en una glomerulosclerosis a predominio nodular, observada principalmente con depósitos de cadenas kappa (80%), que usualmente provienen de la región constante de las Igs. Morfológicamente es similar a la glomerulosclerosis nodular diabética a la microscopía óptica .







La mayoría de las enfermedades renales asociadas con gamopatías monoclonales están causadas por cadenas livianas libres provenientes de Igs.

Este hecho es consecuencia de la cinética de las cadenas livianas libres y su depuración plasmática por parte del riñón, por lo que tanto una alteración en la función renal y/ o un exceso en la producción de cadenas puede llevar al depósito o precipitación *in situ*.

La enfermedad renal puede presentarse como la primera manifestación de una gamopatía monoclonal o desarrollarse en el contexto de una enfermedad monoclonal ya conocida.



La electroforesis en suero es el método de screening principal para la evaluación de inmunoglobulinas intactas, pero tiene una utilidad limitada para la detección sérica de cadenas livianas libres, con una sensibilidad en el límite de entre 500 mg/l y 2,000 mg/l.

En el mejor de los casos, estos niveles están 50 veces más elevados que las concentraciones de  $\kappa$  o  $\lambda$  libres presentes en el suero normal.

La electroforesis por inmunofijación es más sensible para la detección de cadenas livianas (límite inferior de sensibilidad 150–500 mg/l), pero no permite una cuantificación de las cadenas livianas.

Además, es una técnica más laboriosa.



Dada la limitación de ambos métodos para detectar cadenas livianas libres, y debido a que las cadenas livianas son depuradas por el riñón, la electroforesis urinaria ha sido el método de elección para su detección. Las cadenas livianas monoclonales libres en orina se llaman proteínas de Bence-Jones.

Ya que la orina es relativamente deficiente en proteínas totales comparada con el plasma, puede ser concentrada muchas veces, lo que provee una sensibilidad mayor para la detección de cadenas livianas. El límite inferior de detección: 10–40 mg/l.

Sin embargo, debido a la alta capacidad reabsortiva del TCP para cadenas livianas, algunos pacientes con una gamopatía monoclonal pueden tener niveles indetectables a nivel urinario.

Por último, el proceso de concentración de la orina puede resultar tanto en la pérdida de proteínas como en la obtención de bandas falsamente positivas.



El test Freelite™ (the Binding site Group Ltd, Birmingham, UK) es un ensayo nefelométrico en suero que usa anticuerpos policlonales  $\kappa$  y  $\lambda$  polyclonal antibodies (provenientes de la oveja) contra epitopes específicos que están ocultos en las inmunoglobulinas pero expuestos en las cadenas livianas. El test mide en forma precisa las cadenas livianas en niveles muy bajos y ha sido utilizado incluso para medir y cuantificar las cadenas en pacientes normales de los dos isotipos, así como cadenas monoclonales



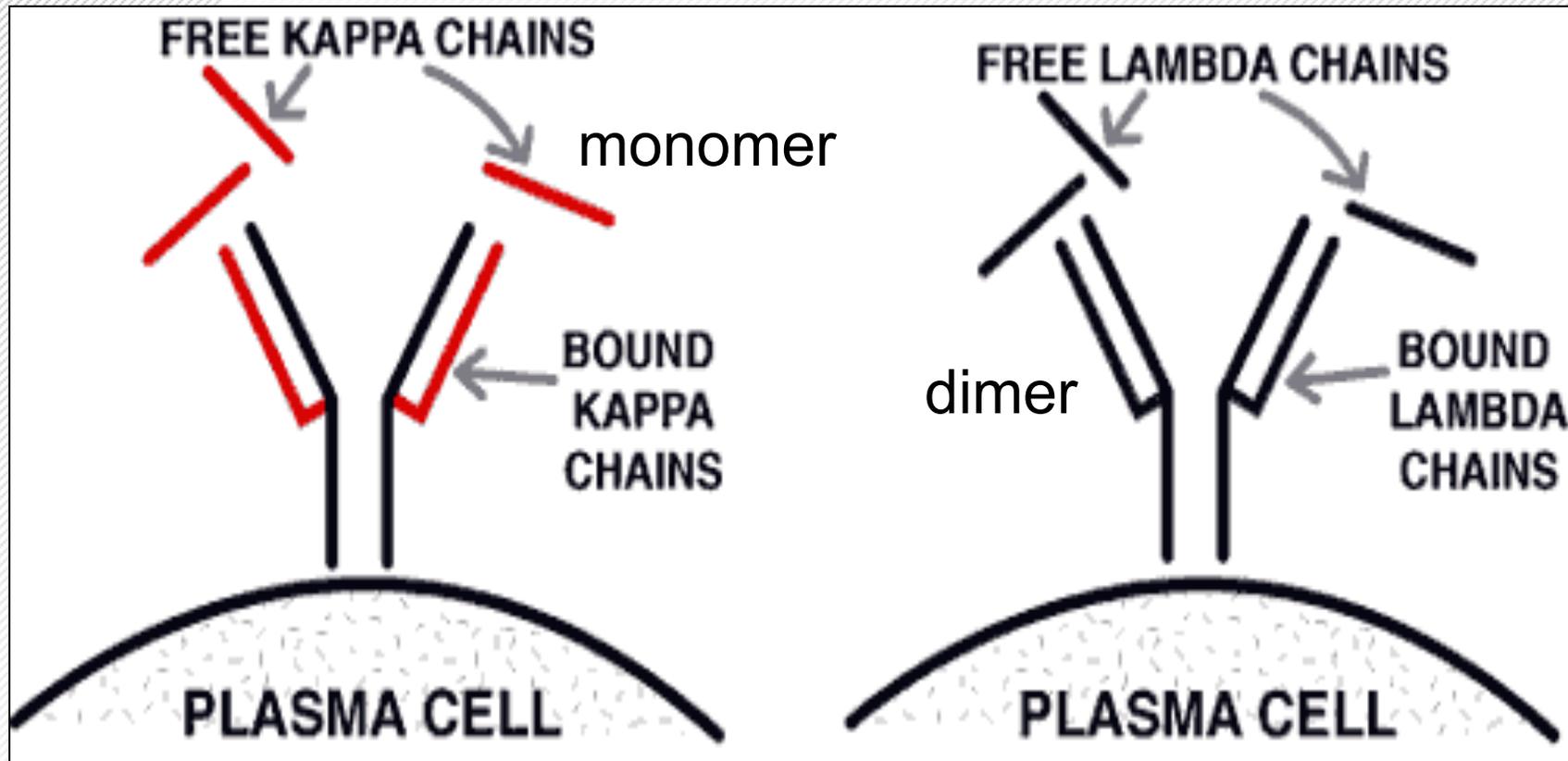
Cada inmunoglobulina tiene 2 cadenas livianas idénticas del mismo isotipo:  $\kappa$  o  $\lambda$ , pero nunca ambas.

La conformación normal de la Ig requiere que la tasa de producción de cadenas livianas sea de un 40% mayor a la de las cadenas pesadas.

El exceso de cadenas livianas son liberadas al suero.

La producción principal de Igs proviene de las células plasmáticas.

Normalmente la producción de cadenas  $\kappa$  es un 50% mayor que la de  $\lambda$ .





Las cadenas livianas  $\kappa$  están presentes en suero como monómeros, con un peso molecular de 22.5 kDa, un clearance renal del 40% y una vida media en suero de 2–4 h.

Las cadenas livianas  $\lambda$  forman dímeros, tienen un peso molecular de 45 kDa, un clearance renal del 20% y una vida media de 3–6 h, en pacientes con función renal normal.

Esto resulta en una relación  $\kappa:\lambda$  en suero de 0.58 (0.26–1.65), con concentraciones de 7.3 mg/l (3.3–19.4 mg/l) para  $\kappa$  y 12.7 mg/l (5.7–26.3 mg/l) para  $\lambda$ .

Luego de la filtración glomerular, las cadenas son reabsorbidas por el TCP a través de uniones no-específicas a los receptores de megalina/cubulina. La capacidad reabsortiva de este mecanismo es alta.

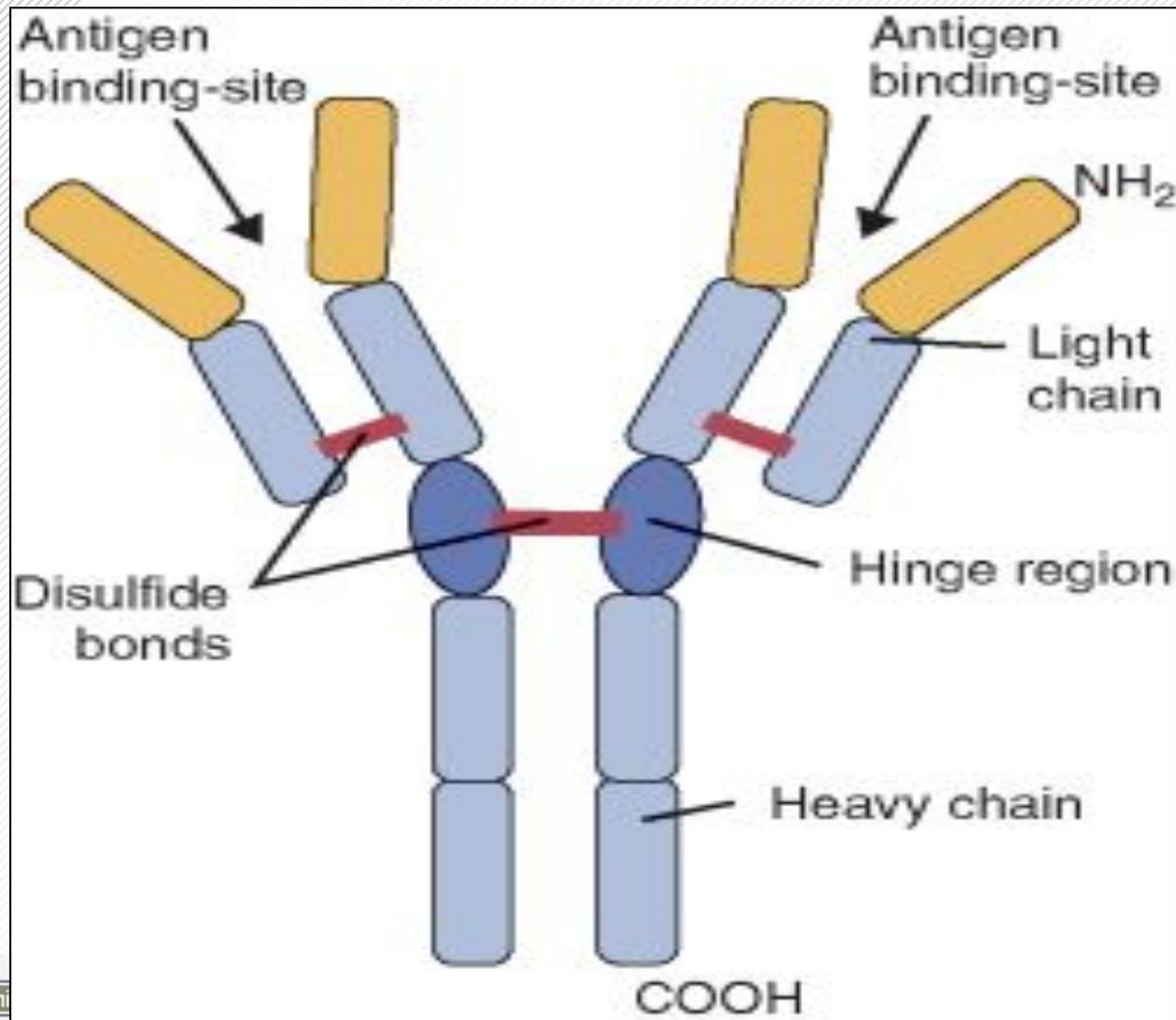
Los TCP pueden manejar absorciones de hasta 30 g de proteínas/día.

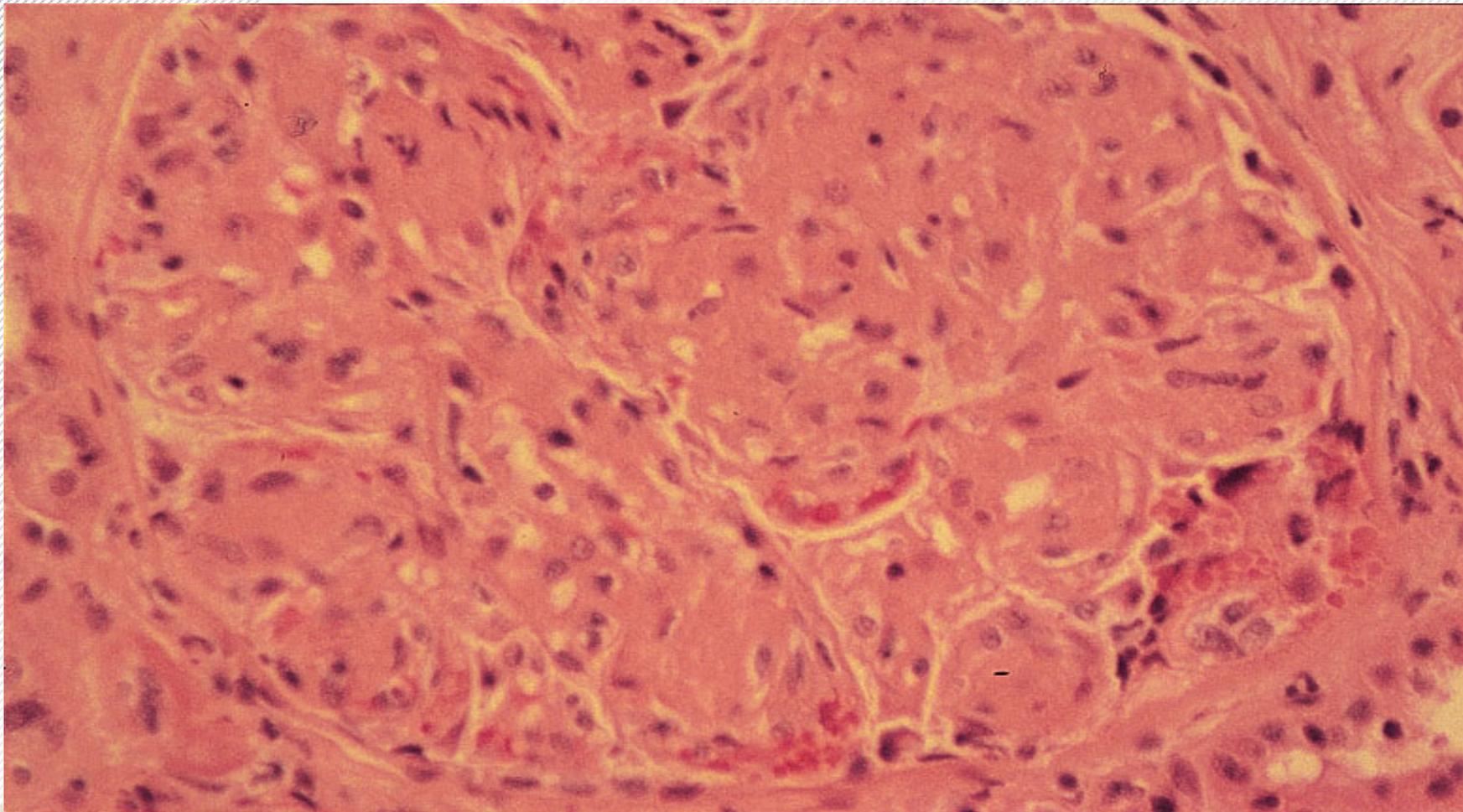


A medida que el clearance renal cae, la remoción por el sistema retículoendotelial de cadenas livianas por pinocitosis pasa a ser más relevante.

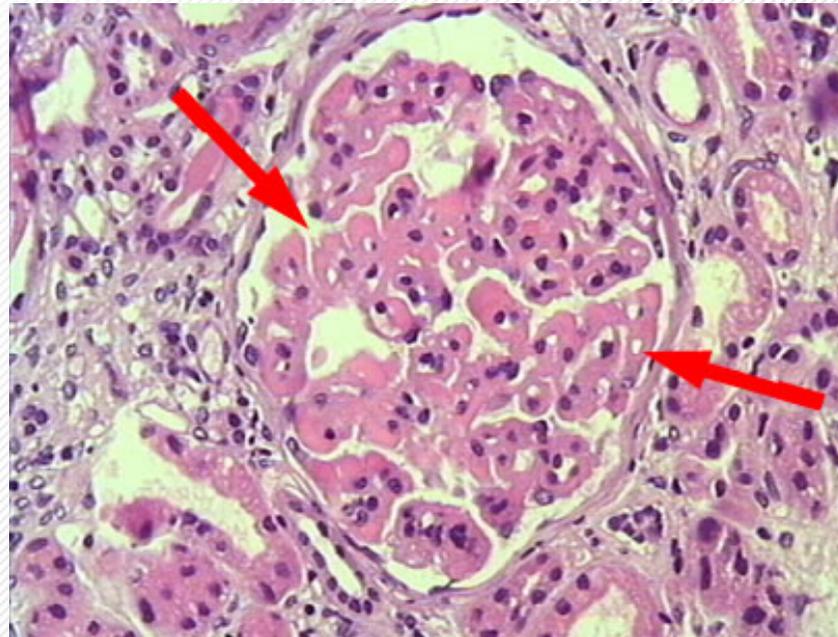
Este proceso no está afectado por los distintos pesos moleculares de los 2 isotipos, por lo que la relación entre ambas pasa de 0.58 a 1.19 en estadio 5 de IRC.

El rango de referencia del de la población con IRC de la relación  $\kappa:\lambda$  es de 0.37–3.1.14

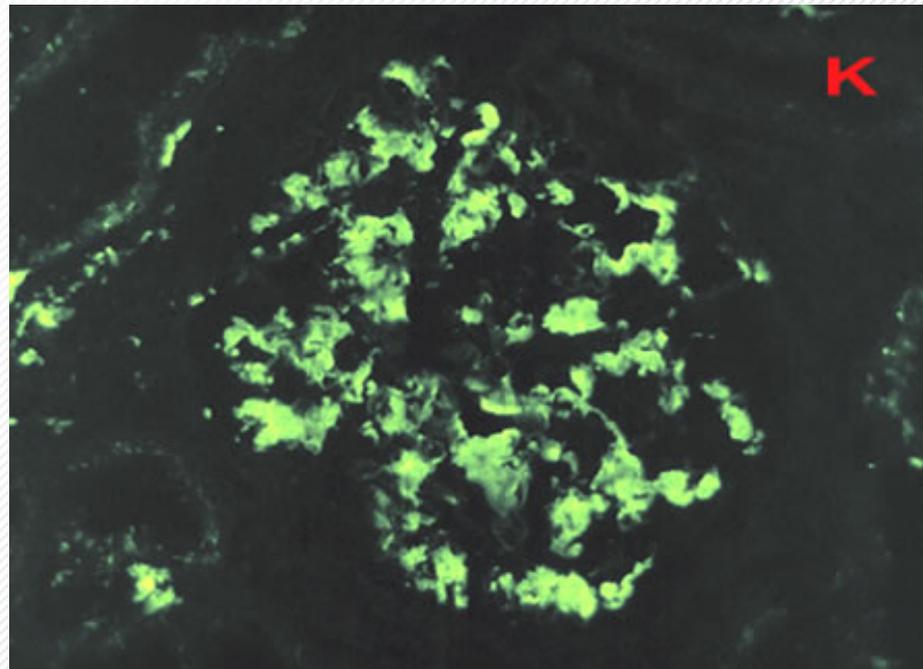




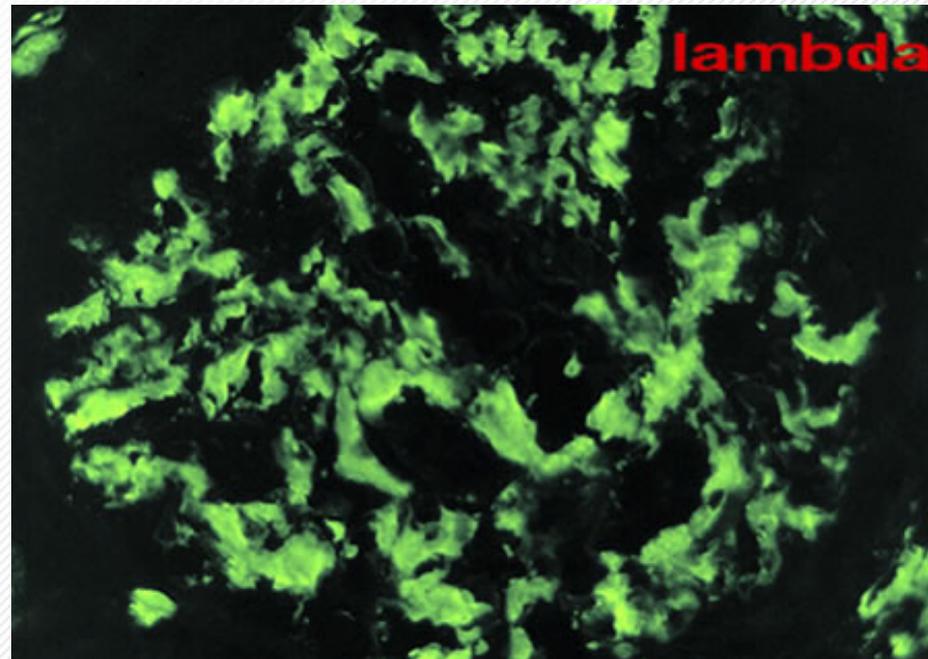
Depósitos por cadenas livianas en riñón en un paciente con MM



Glomeruloesclerosis nodular



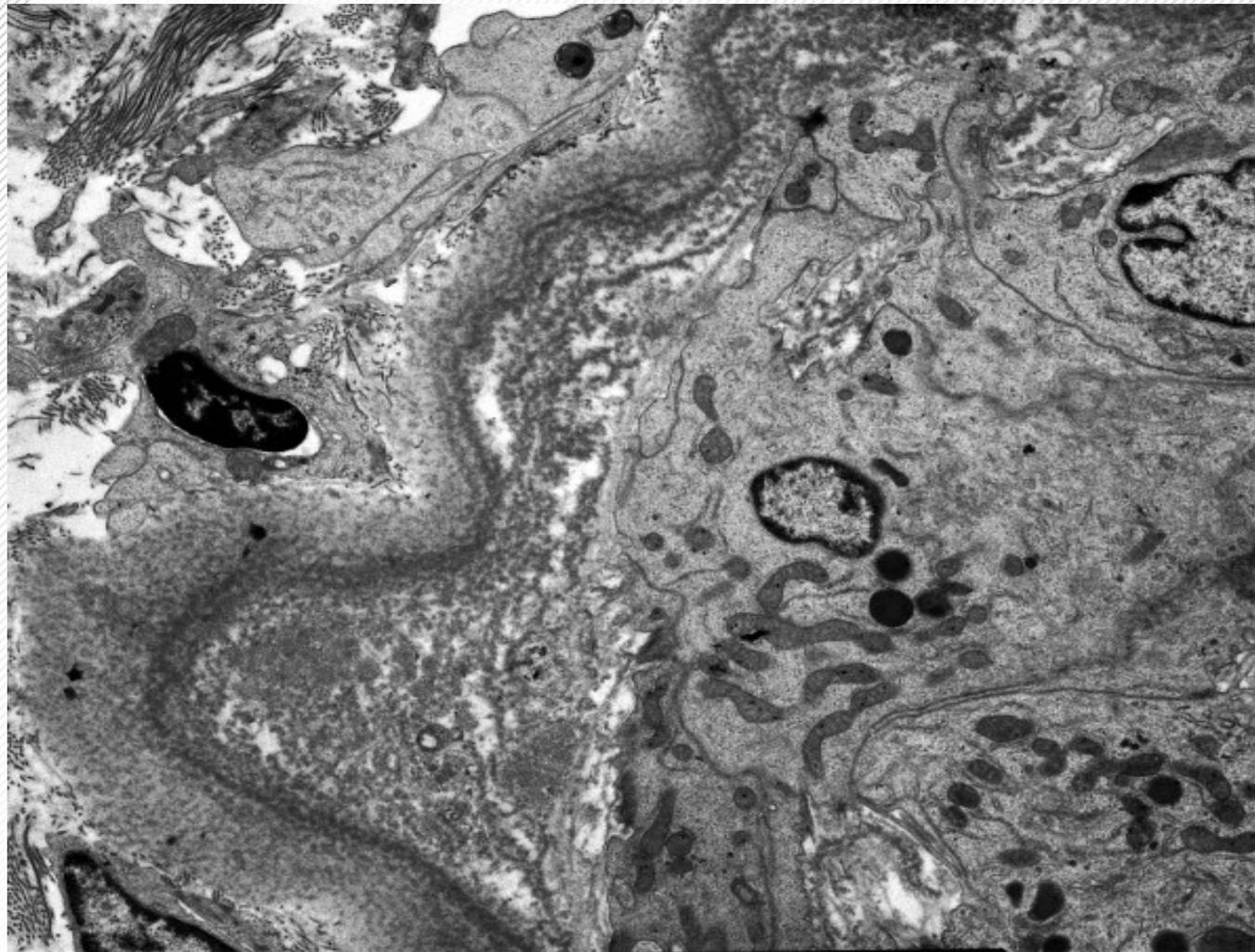
El diagnóstico de enfermedad por cadenas livianas se basa en la demostración del depósito de cadenas  $\kappa$  o  $\lambda$  por IF, en ausencia de otras Igs.

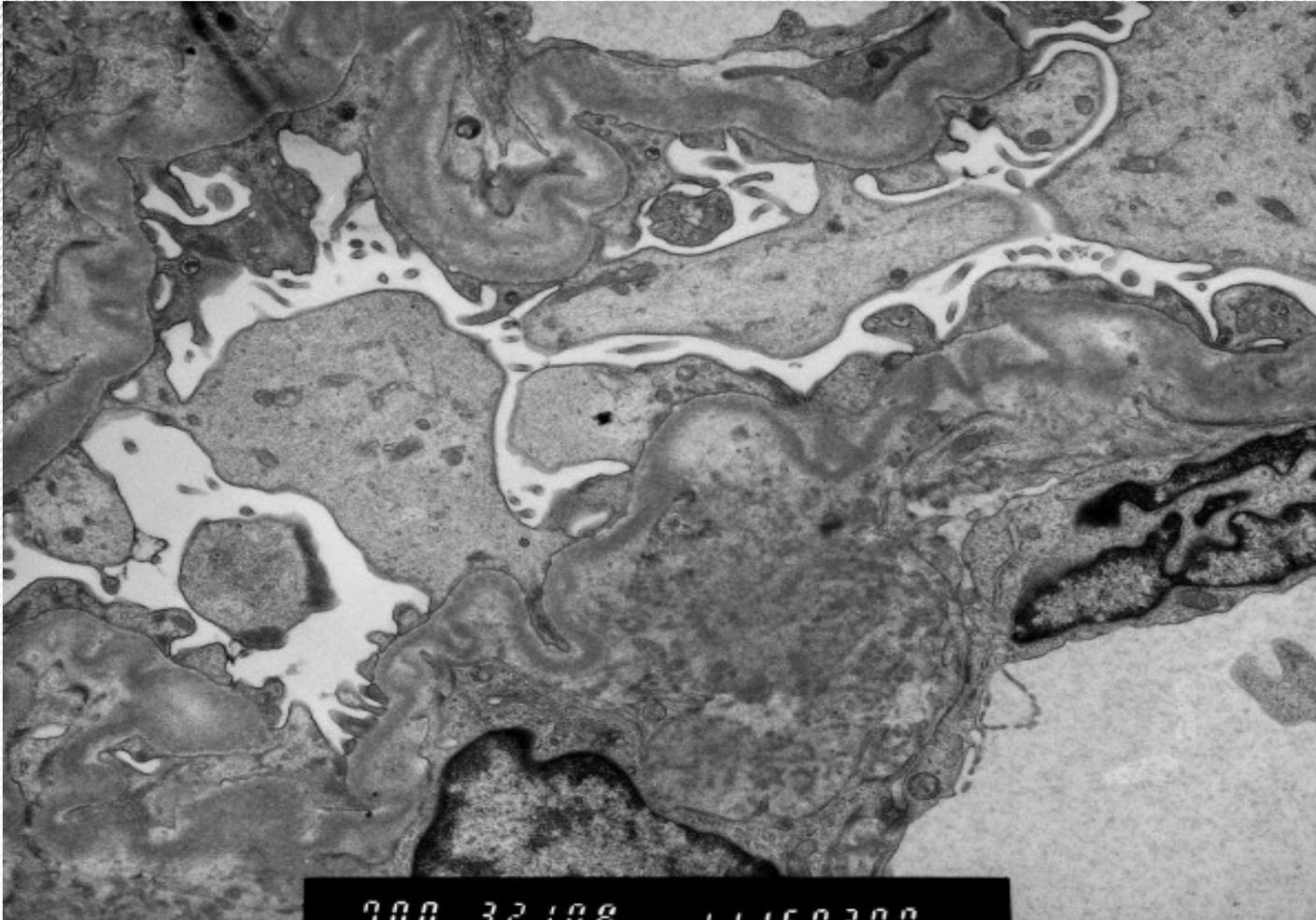


El diagnóstico de enfermedad por cadenas livianas se basa en la demostración del depósito de cadenas  $\kappa$  o  $\lambda$  por IF, en ausencia de otras Igs.



Se puede encontrar a la ME depósitos lineales subendoteliales electrón-densos, con el aspecto de una línea oscura. A veces los depósitos pueden adquirir una apariencia granular.







- Aproximadamente un 15% de los pacientes carecen de componente M en sangre u orina.
- Como sucede en los pacientes con amiloidosis, existe compromiso cardíaco, neurológico, hepático y/o renal.



- A nivel renal, el compromiso glomerular es típico y se caracteriza por proteinuria y síndrome nefrótico, hipertensión y disfunción renal.
- Algunos pueden presentar mayor daño túbulointersticial y menor proteinuria acompañando a la injuria renal, y otros pueden coexistir por riñón del mieloma.



- Algunos casos pueden presentar tanto cadenas livianas como pesadas, y rara vez sólo cadenas pesadas completas o incompletas.
- Estos casos no varían clínicamente en demasía de los precedentes (proteinuria, síndrome nefrótico, disfunción renal, hematuria), si bien se han descrito casos que se acompañan de hipocomplementemia.



### C) AMILOIDOSIS

- El depósito de amiloide (AL) puede ser a nivel glomerular como túbulointersticial. 10% de los pacientes con MM presentan amiloidosis renal.

*(visto previamente)*

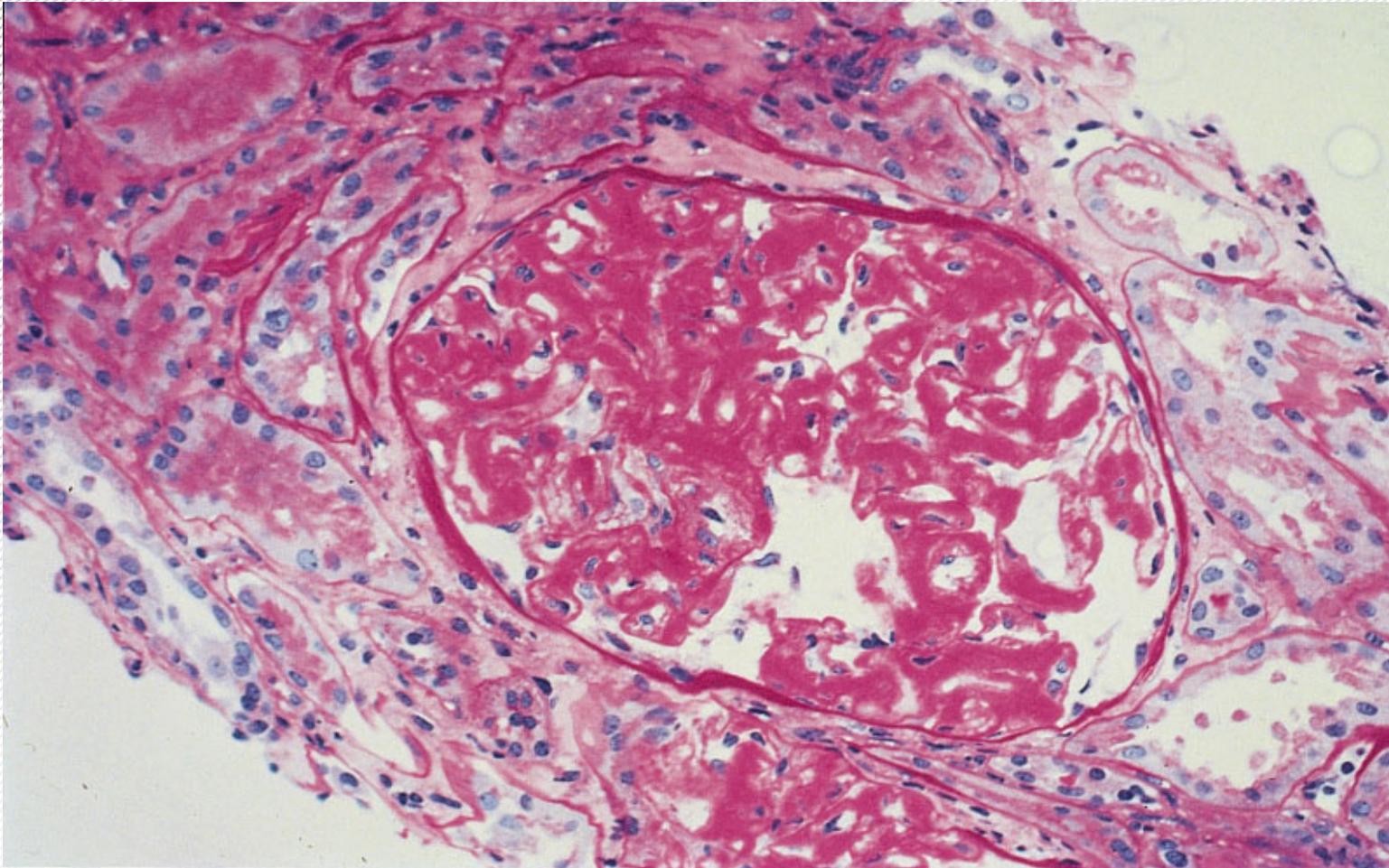
### D) INFILTRACIÓN DIRECTA DEL RIÑÓN POR CÉLULAS MIELOMATOSAS



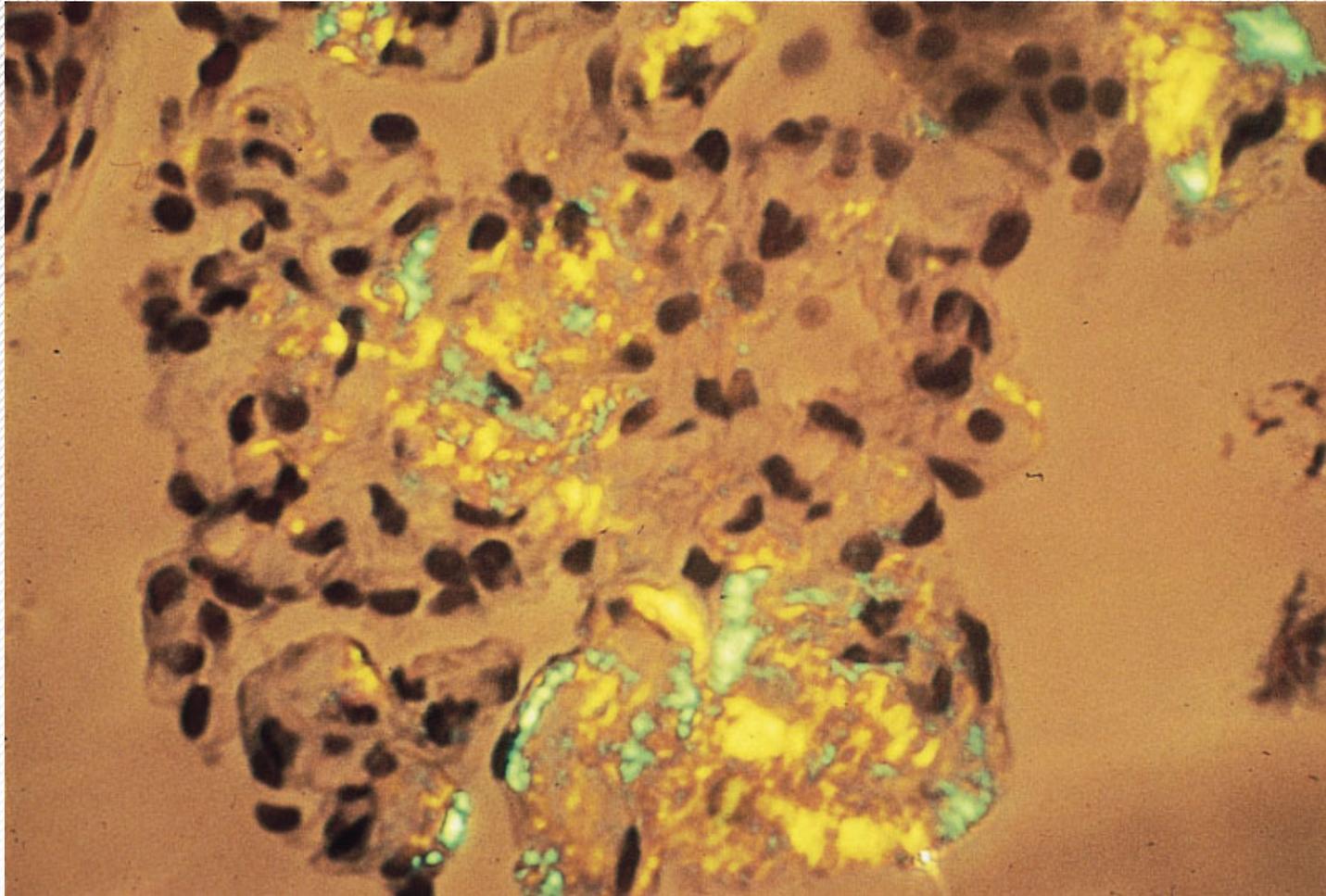
- La infiltración por células plasmáticas ocurre en menos del 1% de los casos de MM con afectación renal y el diagnóstico generalmente es un hallazgo histopatológico. Pronóstico ominoso para la evolución del MM

### E) CRIOGLOBULINEMIA TIPO I

- *Véase Crioglobulinemias, más adelante*



Amiloidosis - MO





Cuadros clínicos:

- Proteinuria aislada
- Insuficiencia renal crónica
- Injuria renal aguda
- Disfunciones tubulares
- Hipercalcemia



### Proteinuria

- La proteinuria aislada puede ser la manifestación inicial de afectación renal en el MM. Puede estar constituida exclusivamente por :
  - a. Cadenas livianas (*Bence Jones*) sean éstas kappa o lambda. La reacción del ácido sulfosalicílico detecta esta proteína, no así las pruebas rutinarias de laboratorio.  
La uroinmunolectroforesis es otra prueba diagnóstica.



- b. Con la progresión de la enfermedad o desde el inicio, con o sin proteinuria de *Bence Jones*, puede verse una proteinuria generalizada no selectiva que traduce por lo general la presencia de depósitos de amiloide glomerular AL o esclerosis nodular por depósito de cadenas livianas.



- Cabe destacar que los edemas que pudieran aparecerse en los pacientes con MM no se deben a la proteinuria de *Bence Jones*, que en muchas ocasiones llega a ser copiosa, ya que las cadenas livianas no intervienen en la regulación de las presiones hidrostáticas ni oncóticas que determinan la génesis de los edemas.



## Insuficiencia renal crónica

Esta puede ser secundaria a:

- Amiloidosis
- Riñón del mieloma
- Esclerosis nodular
- Infiltración renal por plasmocitos
- Pielonefritis
- Nefritis intersticial por drogas, situaciones metabólicas o infecciosas.



- El 50% de los pacientes con MM presentan creatininas elevadas en algún momento de su enfermedad, y en general una vez alterada la función renal, es infrecuente la recuperación total de la función.
- Las infecciones son la causa más frecuente de óbito en estos pacientes, y el foco urinario junto al pulmonar son los más comúnmente afectados.



- Cabe destacar que la imagen ecográfica en etapas crónicas de la insuficiencia renal arroja riñones de tamaño renal o aumentado, en general debido a los componentes infiltrativos o a la hidronefrosis intratubular.



## Injuria renal aguda

- Esta entidad suele ser la forma de presentación de la afección renal o complicar la evolución del MM.
- Entre las causas pre-renales se destaca la deshidratación por poliuria secundaria a la hipercalcemia, la cual desencadena la precipitación tubular de los cristales de *Bence Jones*, agravando aún más el cuadro.



- La hiperviscosidad propia de las enfermedades monoclonales.
- La hiperuricemia por proliferación celular o por síndrome de lisis tumoral post-quimioterapia pueden desencadenar injuria renal aguda.
- Los agentes de contraste iodado pueden exacerbar una disfunción renal previa o generarla.
- Nefritis intersticial por drogas



- En general, el hallazgo más frecuentemente hallado en las biopsias de pacientes con MM e injuria renal aguda es la necrosis tubular, cuya etiología puede ser cualquiera de las situaciones presentadas previamente.



## Tubulopatías

- En general se dan en pacientes con proteinuria de *Bence Jones*, cuando las cadenas livianas son metabolizadas por las células tubulares proximales y ejerciendo su toxicidad.
- La amiloidosis depositada a nivel peritubular puede ser otra causa.
- Pueden ser acidosis tubulares proximales (tipo II), distales (tipo I o IV) o mixtas (II-I o II-IV)

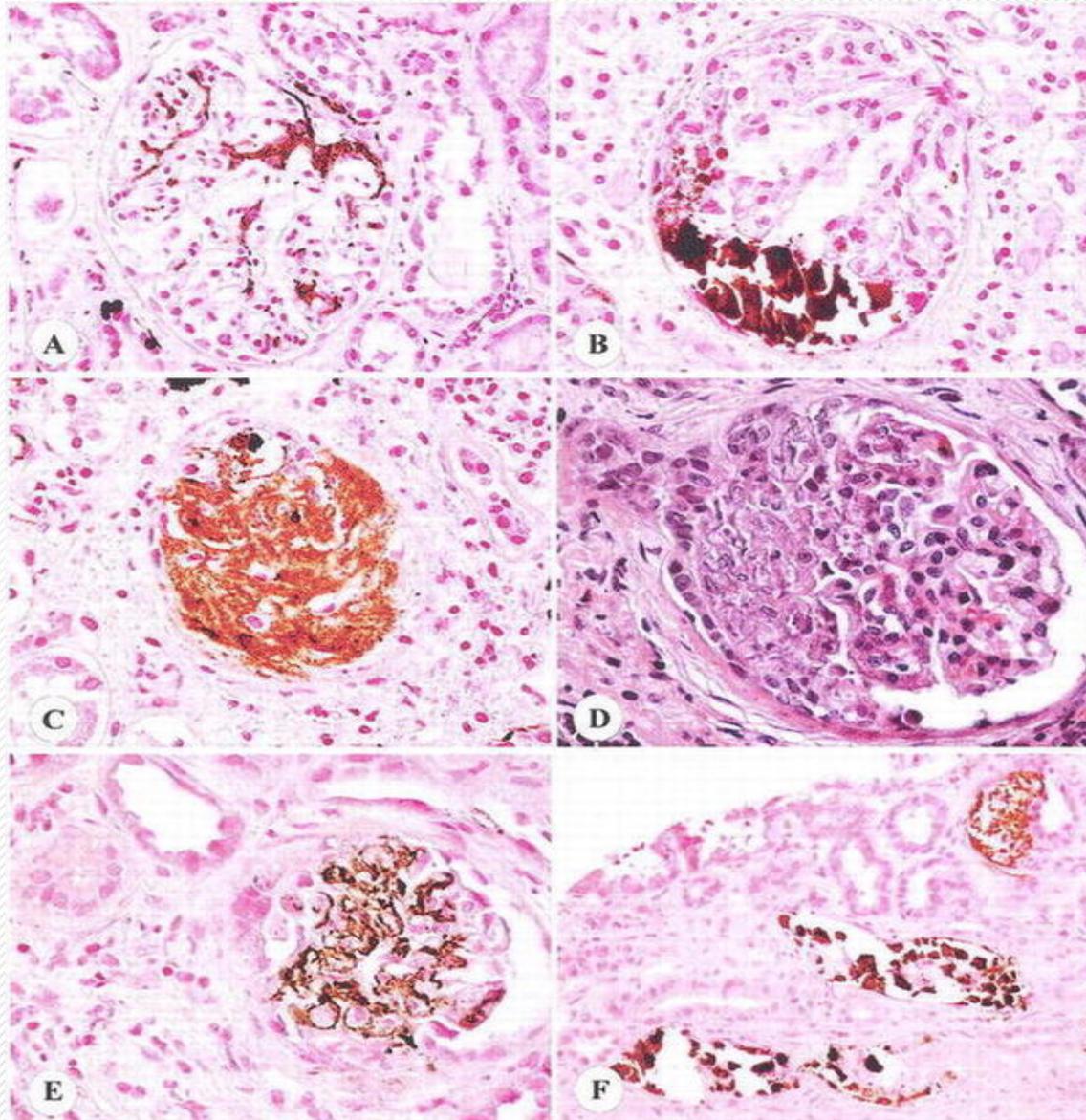


## Hipercalcemia

- La hipercalcemia se da en el 25% de los pacientes con MM, y es causada por la IL-6 y el TNF- $\alpha$ . Estas citoquinas causan una disregulación de la remodelación ósea.
- Los plasmocitos estimulan la resorción ósea e inhiben la osteogénesis.
- La hipercalcemia inhibe a su vez la acción de la vasopresina, llevando a estados severos de deshidratación.



- La hipercalcemia puede ocasionar nefrocalcinosis, dañando más aún la función renal.
- Con o sin hiperuricemia, la hipercalcemia puede ser causa de litiasis renal y de daño renal.





- A, Glomérulo teñido con von Kossa demostrando depósitos mesangiales de calcio.
- B, Glomérulo teñido con von Kossa demostrando relleno del espacio de Bowman con calcio.
- C, Glomérulo esclerosado teñido con von Kossa con depósitos globales de calcio.
- D, Glomérulo con lesión segmentaria teñido con Hematoxilina-eosina con basofilia.
- E, Mismo glomérulo teñido con von Kossa demostrando la calcificación segmentaria de la membrana basal de un capilar glomerular.
- F, Corteza renal con túbulos calcificados teñidos con von Kossa (aumentos originales  $\times 495$  [A–E] y  $\times 200$  [F])



- TRATAMIENTO DEL RIÑÓN DEL MIELOMA
- En el tratamiento de la nefropatía por cilindros del MM es importante reducir la formación de los cilindros contrarrestando los factores precipitantes como deshidratación o hipercalcemia, discontinuando antiinflamatorios no esteroideos y diuréticos y tratando infecciones intercurrentes. Es útil inducir diuresis alcalina tratando de producir más de 3 litros por día con un pH de aproximadamente 7,0 si el paciente puede tolerar expansión de volumen. También debe tratar de reducirse la concentración sérica de paraproteínas, por lo cual la quimioterapia es el paso fundamental para reducir la masa de células plasmáticas.



- El rol de la plasmaféresis está en discusión, si bien en casos de injuria renal aguda en la cual el componente M es elevado y hay un rol probado de las cadenas livianas en la fisiopatología de la disfunción renal, es una herramienta adyuvante de tratamiento.



- La hemodiálisis está indicada en todos aquellos casos en los que se requiere de tratamiento de reemplazo.
- Es infrecuente que un paciente, una vez ingresado a la hemodiálisis, pueda recuperar función renal, excepto en casos agudos de hipovolemia sin daño renal previo.
- La sobrevida y la calidad de vida de los pacientes con MM en hemodiálisis es pobre.



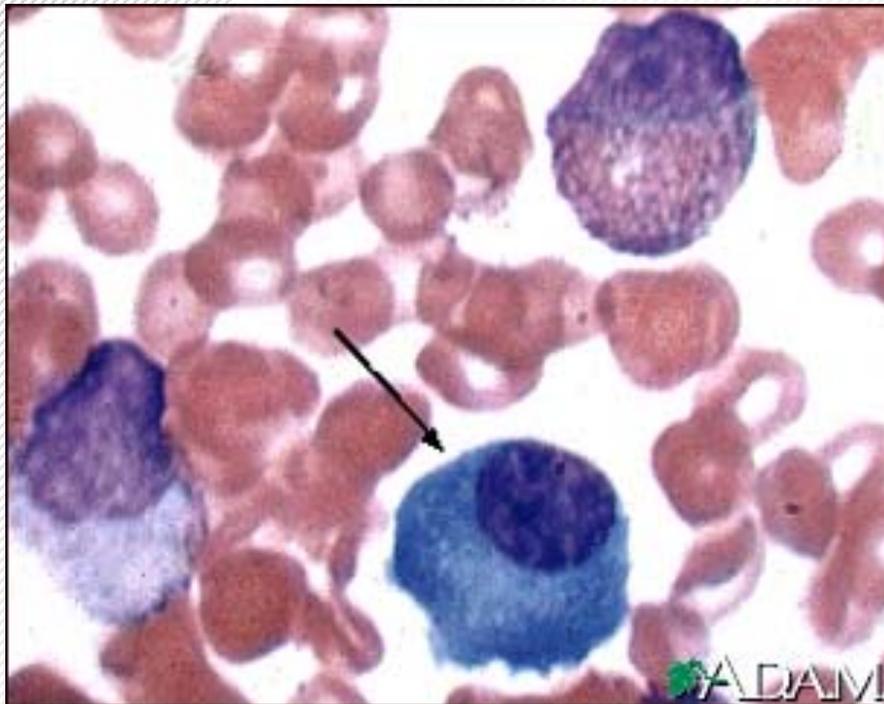
### **III. MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTROM**



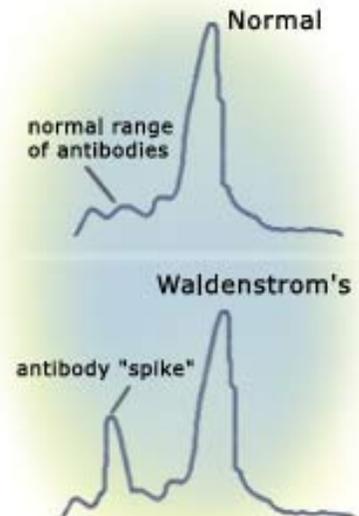
- La macroglobulinemia de Waldenstrom (MG) es un síndrome en el cual hay una proteína monoclonal tipo IgM asociada a un trastorno linfoproliferativo de linfocitos B.

## CLÍNICA

- Ocurre en pacientes añosos y se presenta con fatiga, pérdida de peso, sangrados y trastornos visuales. Existe hepatoesplenomegalia, anemia, linfadenopatías e hiperviscosidad.



## Gel Electrophoresis



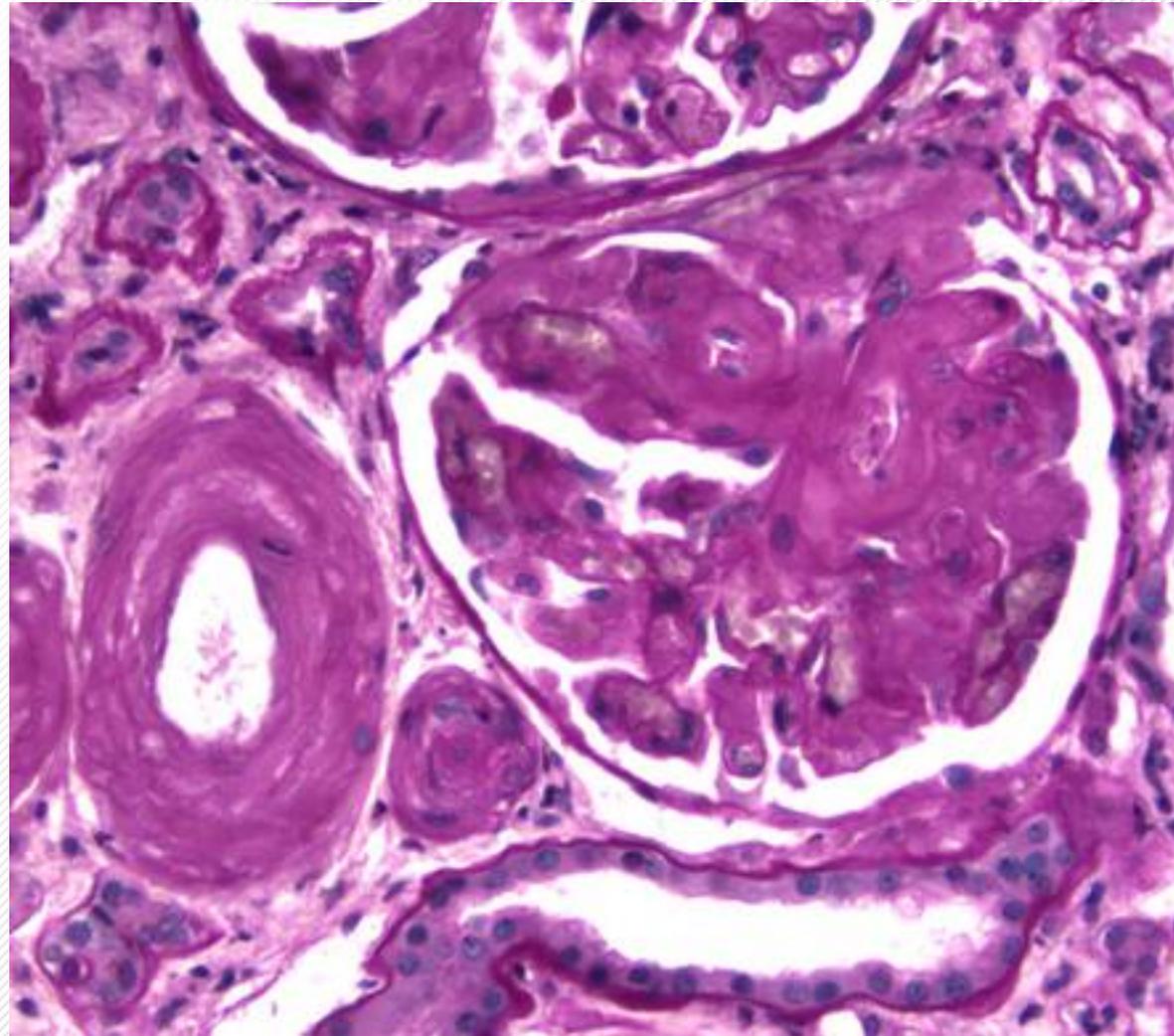


- La afección renal no es frecuente.
- De existir, se manifiesta con microhematuria y proteinuria, de rango variable.
- La proteinuria de *Bence Jones* puede ser positiva.
- Los riñones suelen ser de tamaño normal o aumentado a la ecografía.



## HISTOPATOLOGÍA

- Invasión linfoplasmocitaria del parénquima renal.
- Injuria renal aguda por microtrombos de paraproteínas en los capilares glomerulares. Los depósitos son de material amorfo electrón denso o de fibrillas no amiloideas a la ME. A la IF tiñen para IgM y una cadena liviana.





- Algunos casos evolucionan a una glomerulonefritis membranoproliferativa asociada a crioglobulinemia tipo 1 o tipo 2.
- Puede haber depósitos de cilindros intratubulares.
- La amiloidosis puede ser un hallazgo.



## TRATAMIENTO:

- Agentes alquilantes, diálisis y plasmaféresis.
- Las indicaciones de diálisis y plasmaféresis son similares a las de MM.



**IV: ENFERMEDAD  
POR CADENAS PESADAS**



- Son neoplasias de células plasmáticas caracterizadas por la secreción principal de cadenas pesadas de Igs de estirpe monoclonal o fragmentos de las mismas y relacionadas con las Igs  $\alpha$ ,  $\gamma$  y  $\mu$ .
- Rara vez existe repercusión renal. Se ha detectado la proteinuria masiva con el tipo  $\gamma$  (gama).
- El daño de la función renal no es muy frecuente, y la amiloidosis es excepcional.
- Existen variantes mixtas con secreción de cadenas pesadas y livianas, en cuyo caso la afectación de la función renal es mayor.



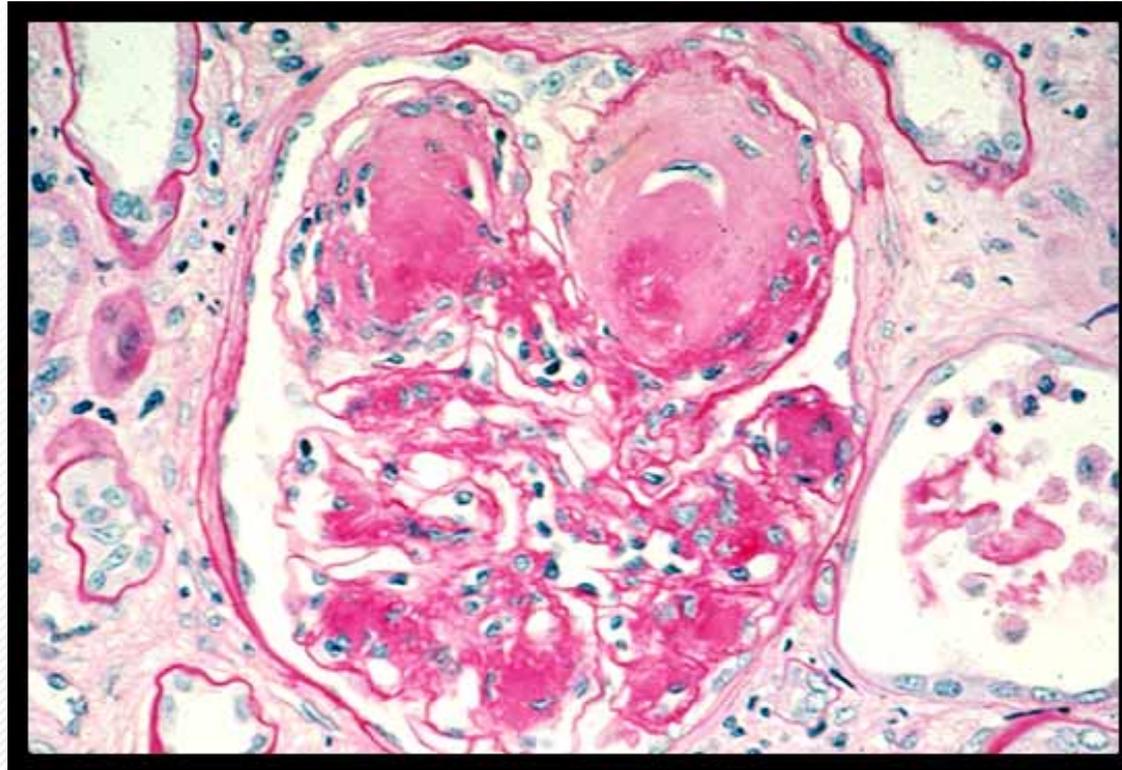
- Los pacientes con enfermedad por cadenas  $\mu$  excretan en orina cadenas livianas  $\kappa$  (kappa) o  $\lambda$  (lambda).
- Los rasgos clínicos son similares a los de la enfermedad por cadenas livianas.
- El diagnóstico se hace por IF, encontrándose una positividad lineal para la cadena pesada de la Ig y y negatividad exclusiva para  $\kappa$  o  $\lambda$ . La distribución es difusa, afectando membranas basales de glomérulos, túbulos y vasos.



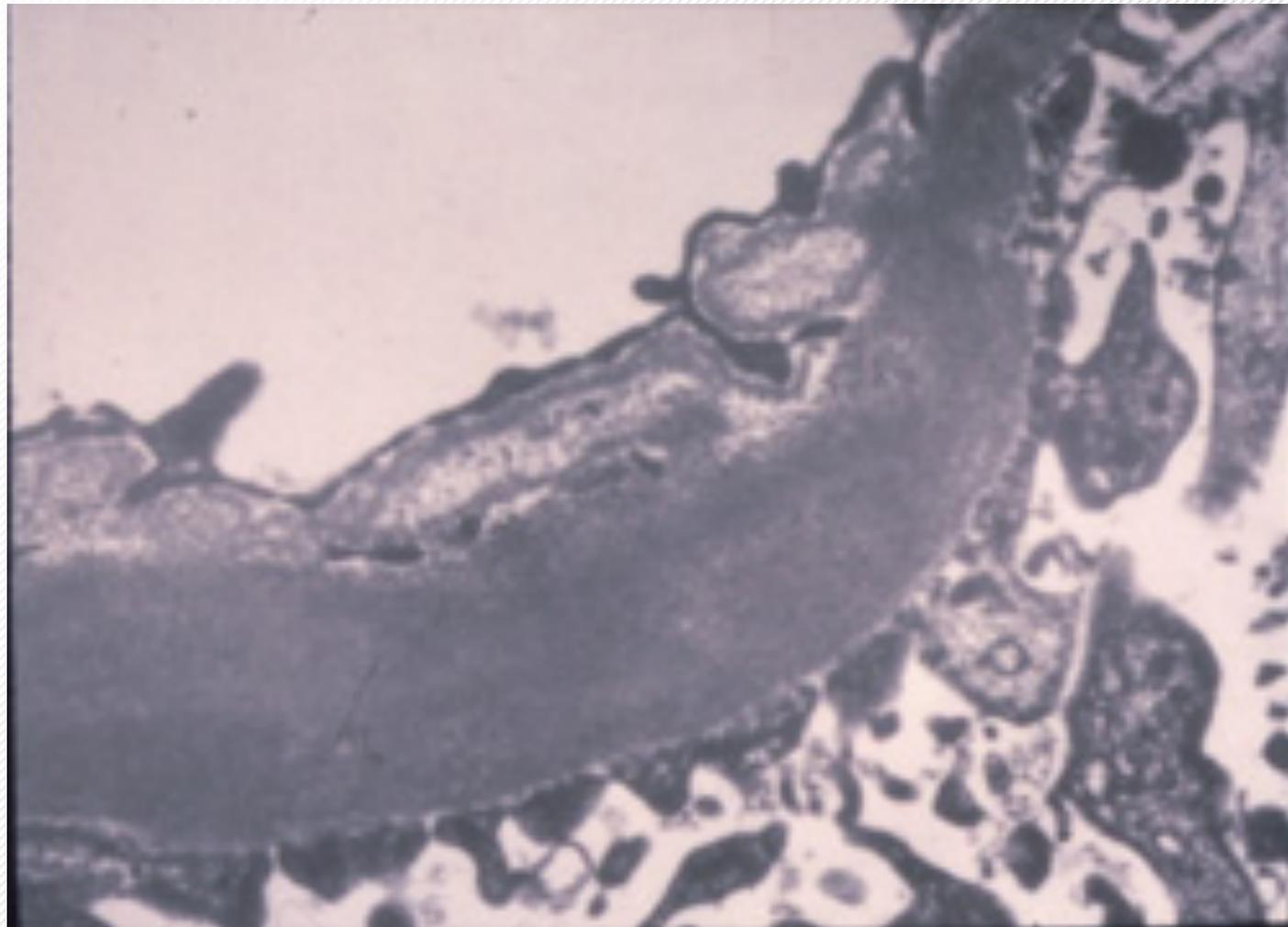
- La enfermedad por cadenas pesadas puede acompañarse de hipocomplementemia y tests falsos positivos para el virus C.
- La IF suele diferenciar a la enfermedad por cadenas pesadas del resto de las gamapatías monoclonales.
- Las variantes histopatológicas son similares a las ocasionadas por cadenas livianas.



- El tratamiento persigue lo mismo que con el resto de las gamapatías monoclonales, es decir, la reducción de la masa plasmocitaria.
- La indicación de diálisis y plasmaféresis son idénticas a lo reseñado para las otras entidades que cursan con componente M.



Apariencia nodular con material amorfo a la MO



Diffuse, finely granular, electron-dense deposits in the glomerular basement membrane



## **V. CRIOGLOBULINEMIAS**



- El término crioglobulinemia (CG) se refiere a una condición patológica causada por la producción de inmunoglobulinas (Ig) circulantes que precipitan en el frío y se solubilizan reexpuestas al calor.
- La CG se asocia con varias infecciones, con enfermedades del tejido conectivo y entidades linfoproliferativas.



- Las crioglobulinas se han dividido en 3 grupos basados en el tipo de Ig circulante.
- Tipo 1: La crioglobulina es una Ig monoclonal generalmente asociada a MM o a enfermedad de Waldenstrom.
- Tipo 2 y 3: se llaman CG mixtas, conteniendo al menos 2 tipos de Igs.



- Tipo 2: Una Ig monoclonal (IgM kappa en 90%) está dirigida contra una IgG policlonal y tiene actividad factor reumatoideo.
- Tipo 3: Una Ig policlonal está dirigida contra Igs tipo G o M policlonales.



- El diagnóstico se hace al identificar la crioglobulina circulante o con la obtención del tejido involucrado (riñón).
- La hipocomplementemia, especialmente los componentes C1q-C4, es característica y un hallazgo orientador.
- La afectación renal es similar para todas las CG, variando principalmente la entidad nosológica a la acompaña cada CG.



- La enfermedad renal ocurre en menos del 25% de los pacientes al inicio del diagnóstico de CG, pero luego avanza hasta en un 50% de los casos.
- Un 25-30% se presentan con hematuria, proteinuria, hipertensión e injuria renal aguda.
- 20% presentan síndrome nefrótico.
- La glomerulonefritis rápidamente progresiva es rara.



- La mayoría de los casos con afectación renal se caracterizan por proteinuria, hipertensión, hematuria y disfunción renal.
- La CG tipo 2 se asocia a infecciones por hepatitis B, hepatitis C, Epstein Barr, entre otros, si bien la asociación con el virus C es la más importante, a tal punto que si existe un caso de CG incluso con hepatograma normal, uno debe descartar infección por el virus de la hepatitis C.



## HISTOPATOLOGÍA

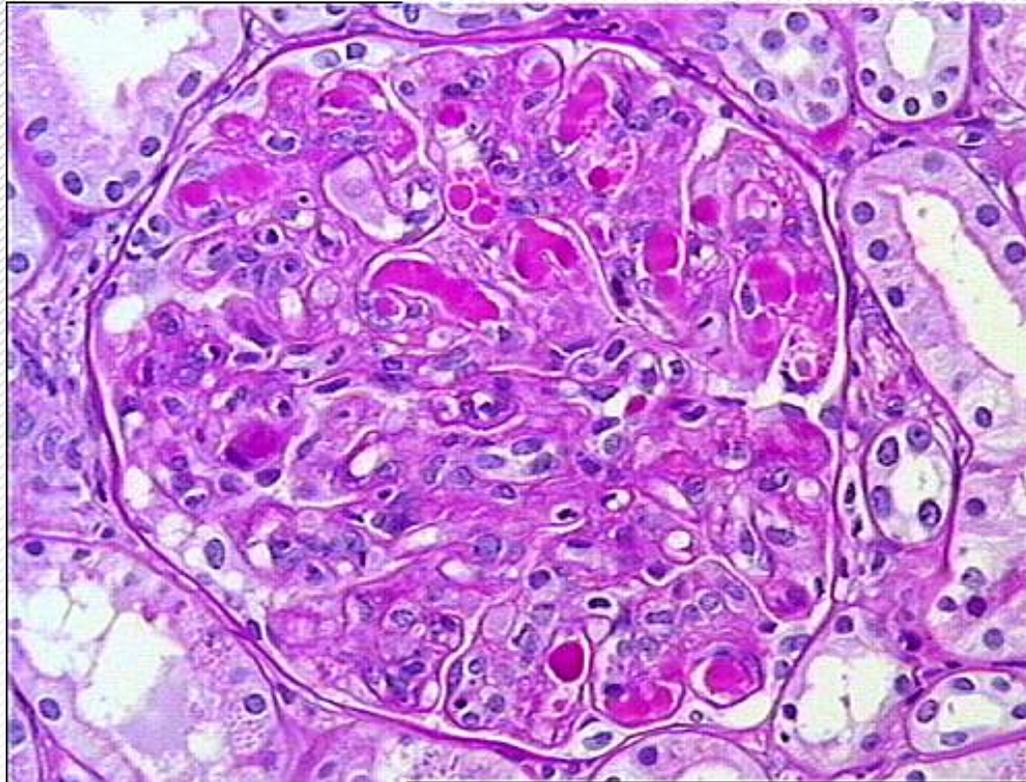
- Los complejos de Igs se depositan en los glomérulos y en arterias de pequeño y mediano calibre, uniéndose al complemento e iniciando una cascada inflamatoria. Las características físico-químicas de la región variable de las Igs de las crioglobulinas juegan un papel importante en la localización de las lesiones renales.
- La IgM con actividad factor reumatoideo de la CG tipo 2 tiene capacidad de unirse a la fibronectina presente en el mesangio.



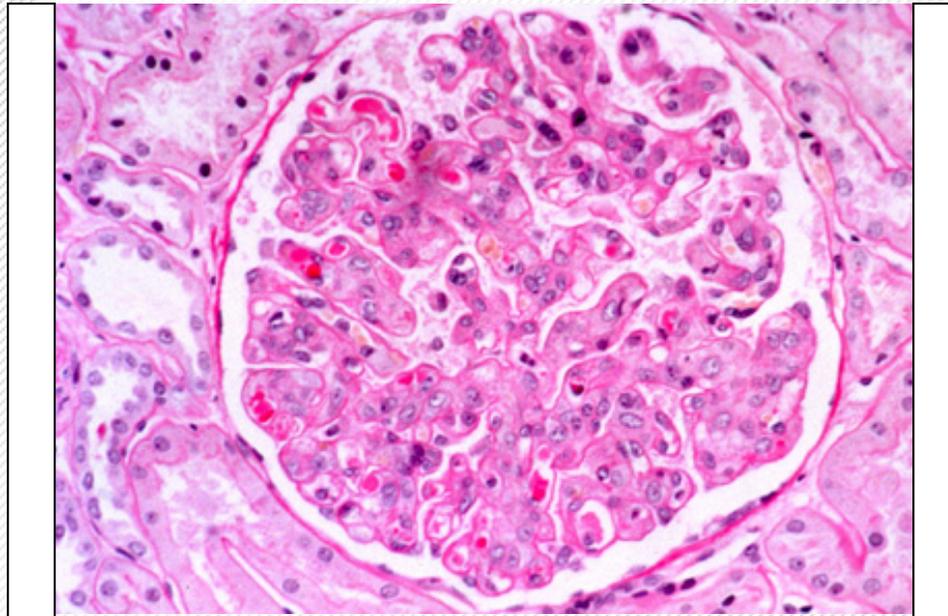
Las variantes histopatológicas son las de glomerulonefritis proliferativas con depósitos eosinófilos oclusivos en las luces capilares.

Un 10% se presenta como glomerulonefritis membranoproliferativas, y hasta un 30-50% pueden evolucionar a esta variante.

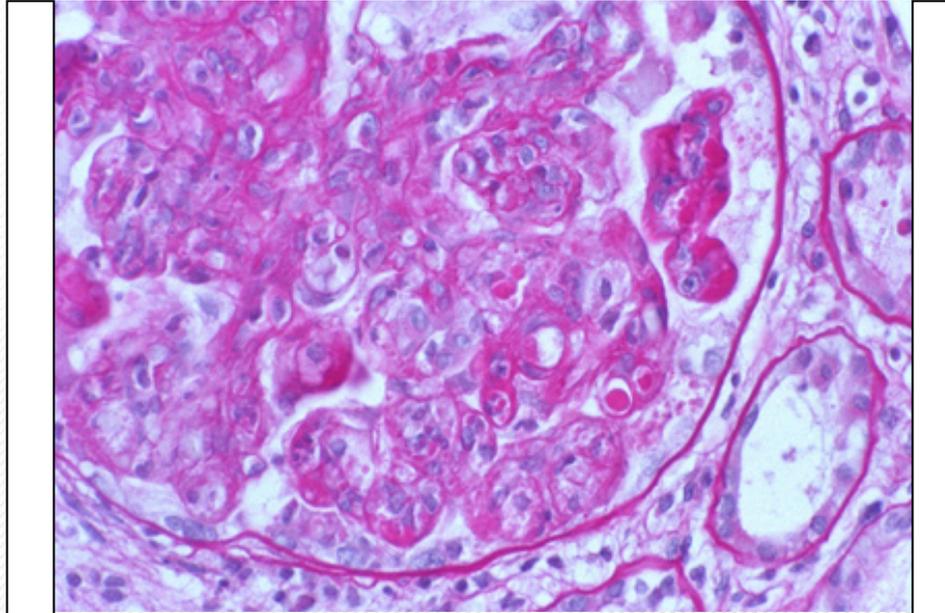
En estadíos avanzados se combinan con lesiones de esclerosis glomerular.



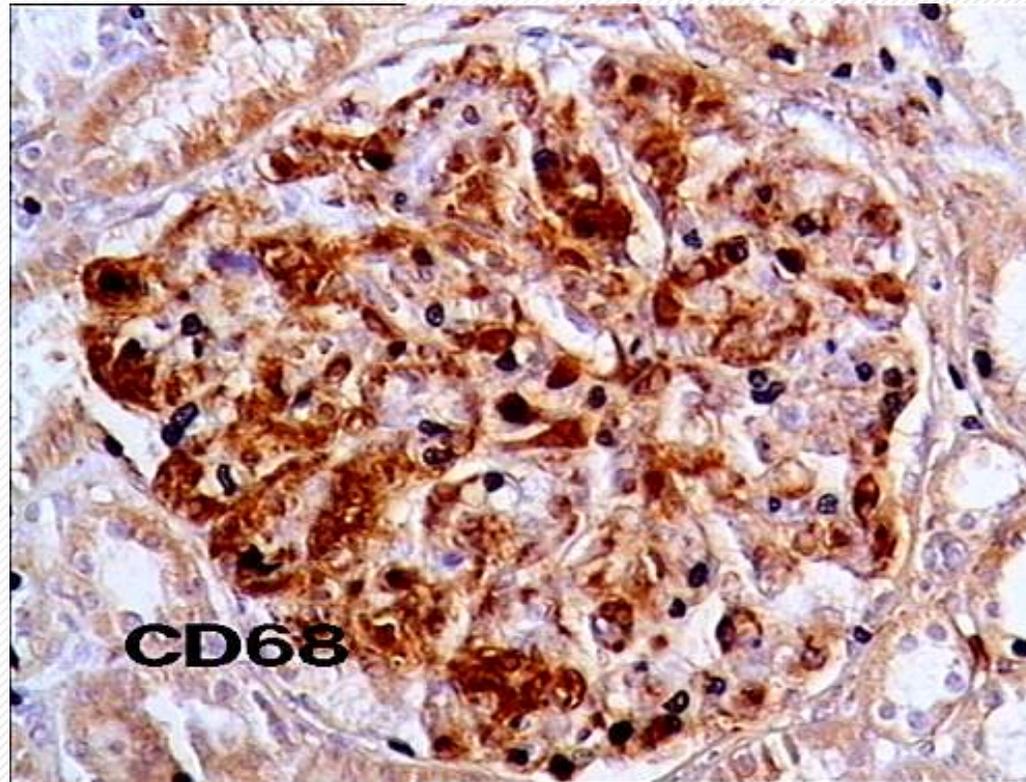
Glomerulonefritis membranoproliferativa con alto contenido de depósitos intracapilares (trombos) llenando completamente las luces capilares (PAS x 250)



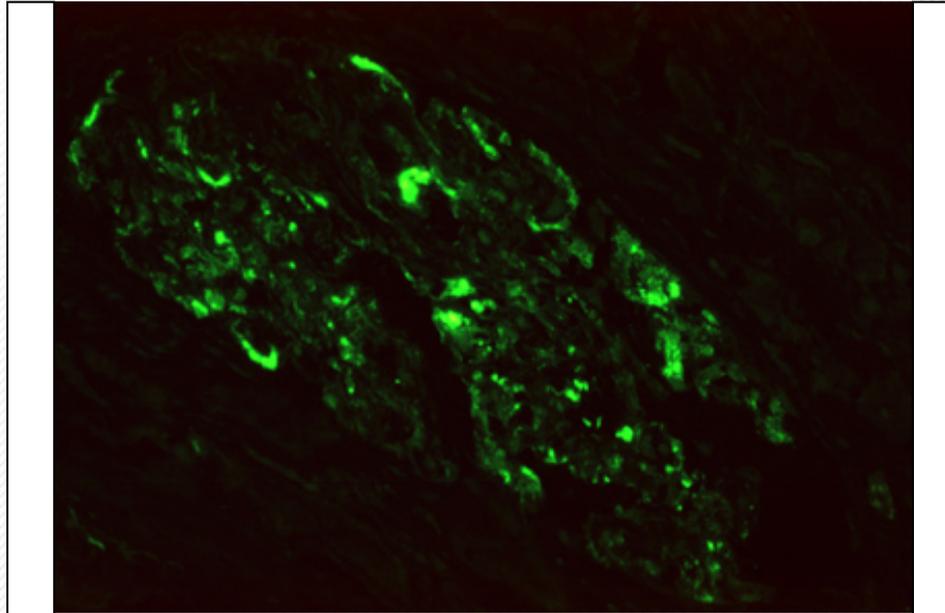
Glomerulonefritis por crioglobulinas con rasgos proliferativos membranoproliferativos y mesangiales. Se advierten tapones de crioglobulinas PAS-positivos dentro de las asas capilares. En casos subagudos de glomerulonefritis CG, células inflamatorias están presentes en el glomérulo (PAS; x200).



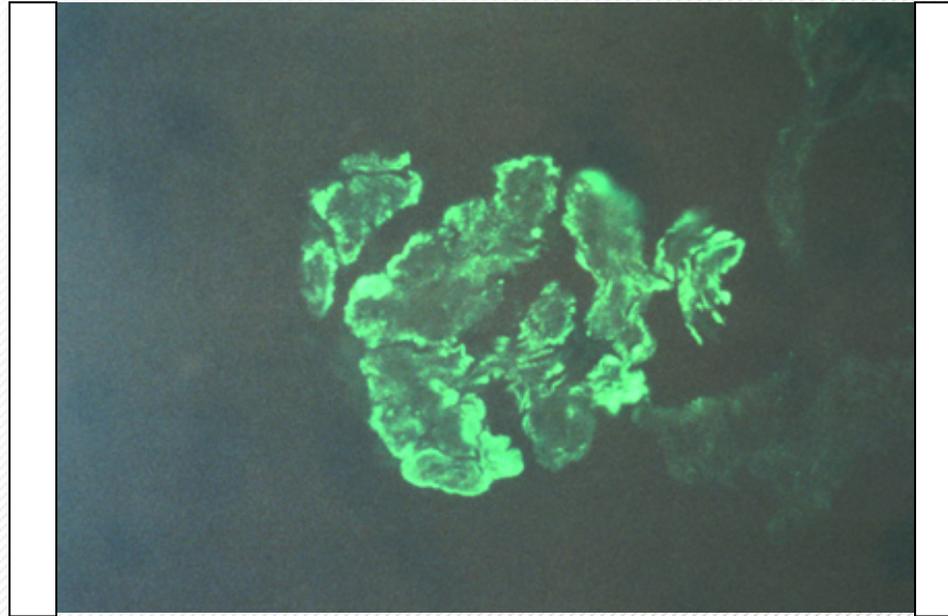
Glomerulonefritis CG aguda con proliferación mesangial, interposición ocasional, células inflamatorias, y material PAS-positivo a nivel glomerular, característico de los depósitos crioglobulinémicos intracapilares(PAS; x400).



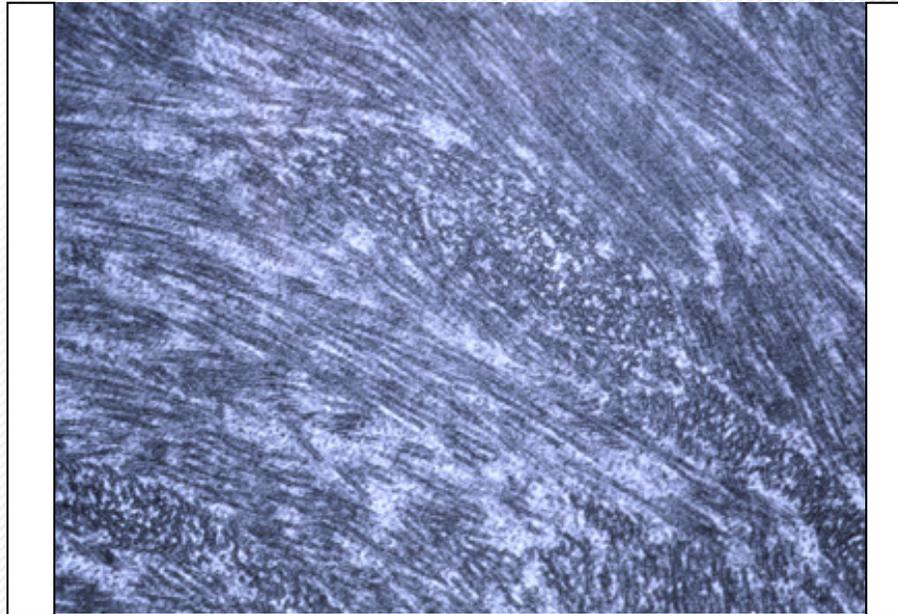
Acúmulo masivo intracapilar de monocitos-macrófagos  
(CD68+ Inmunoperoxidasa x 250)



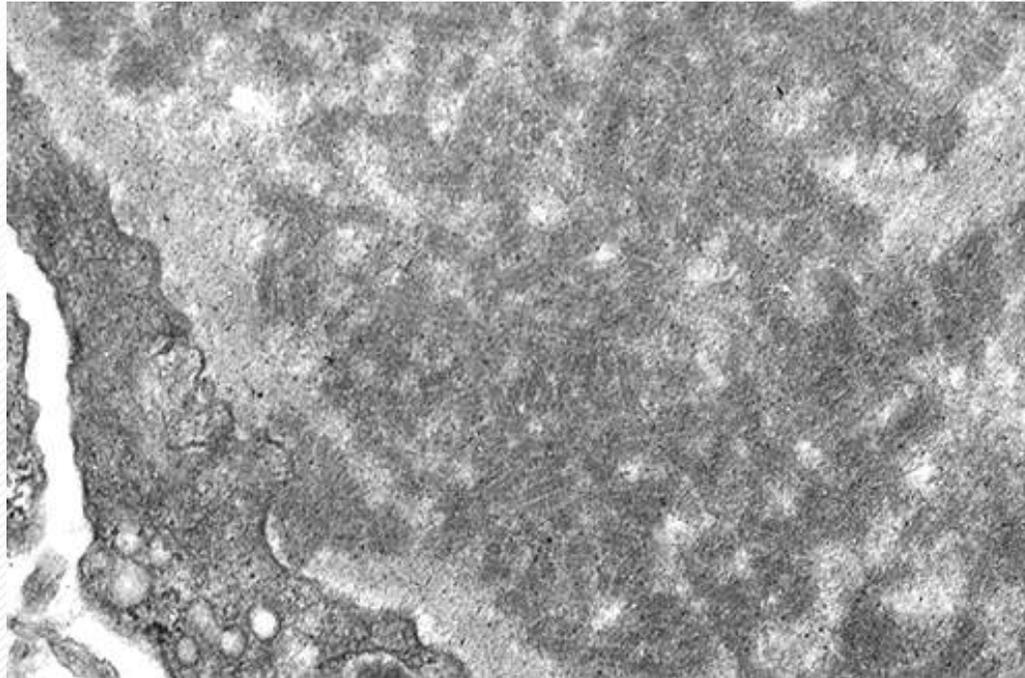
IF: glomerulonefritis por crioglobulinas con tinción a nivel capilar de tipo segmentario, irregular y mesangial, Frecuentemente hay mayor positividad para IgM. Hay localización subendotelial de los depósitos.  
La CG se ralicó en este paciente a hepatitis C (IF anti-IgG; x400).



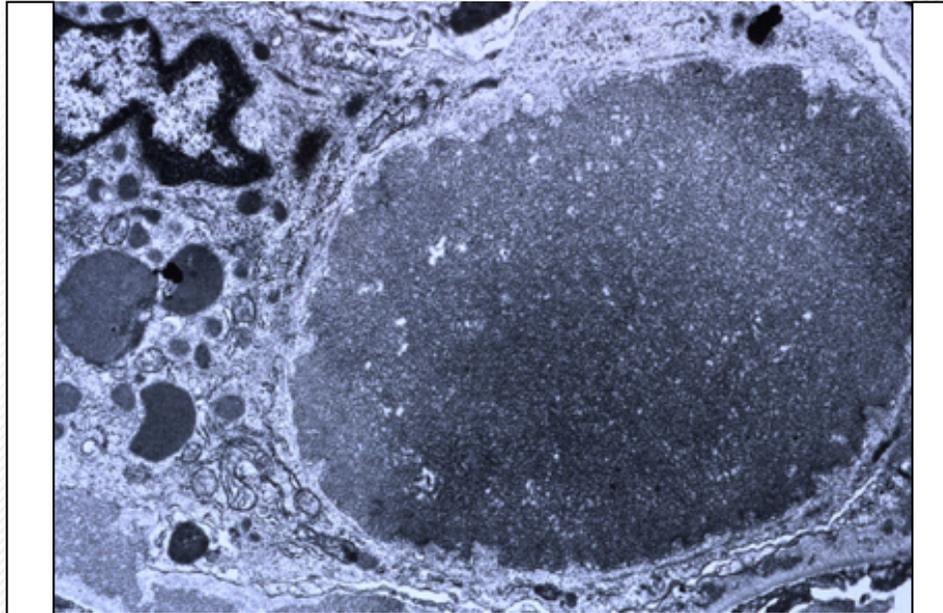
Glomerulonefritis membranoproliferativa por CG con depósitos elongados en los capilares glomerulares de tipo segmentario y periférico con contornos lisos, que sugieren una localización subendotelial de los depósitos. Hay también positividad mesangial. ( IF: anti-IgM; x200).



En algunos casos, los depósitos muestran una subestructura altamente organizada.  
(ME; x 60,000).



Depósitos subendoteliales demostrando una estructura anular y cilíndrica ( ME x 3600)



Luz capilar ocupada por un tapón de crioglobulinas con cortas fibrillas curvilíneas dispuestas en pares (ME; x17,125).



- Si bien al MO las lesiones glomerulares de la CG pueden presentar rasgos proliferativos y esclerosantes, algunos rasgos ayudan a distinguir las variantes proliferativas de la CG mixta esencial de otras entidades proliferativas:



- Exudación masiva de monocitos y polimorfonucleares
- Depósitos eosinofílicos amorfos PAS (+), rojo Congo (-) en el sector interno del capilar glomerular.
- Rasgos membranoproliferativos con membranas basales glomerulares con imagen de doble contorno e interposición de depósitos, células mesangiales y monocitos.



- Proliferación extracapilar en raras ocasiones con importante componente intracapilar.
- Vasculitis de pequeños y medianos vasos. Los monocitos fagocitan las crioglobulinas pero son incapaces de metabolizarlas.
- IF: IgM, IgG, C3 y C1q a nivel subendotelial y mesangial y en los trombos intracapilares.



- ME: Los depósitos que se encuentran a nivel subendotelial o llenando las luces capilares lucen como depósitos electrón densos u organizados como fibrillas paralelas curvilíneas, que aparecen tubulares en sección transversal y tienen un diámetro de 25-30 nm.



- La evolución es variable, con remisiones parciales y exacerbaciones a lo largo de la vida.
- El tratamiento se centra en tratar la enfermedad de base con agentes quimioterápicos en la CG tipo 1 o con antivirales en la CG tipo 2.
- La plasmaféresis se reserva para casos severos con necrosis distal de miembros o con compromiso de órganos vitales dados por la precipitación de las crioglobulinas.



- La diálisis y el trasplante renal se han reportado, pero en general con recidivas de la CG en el injerto.

La inmunosupresión utilizada puede exacerbar la replicación viral con resultados ominosos.



## **VI. GLOMERULONEFRITIS INMUNOTACTOIDE**



- La glomerulonefritis inmunitactoide (GNIT) pertenece a las glomerulonefritis fibrilares y se caracteriza por presentar fibrillas entre 30 y 50 nm de diámetro, compuestas por microtúbulos.
- En general se da en pacientes de edad más avanzada que en el resto de las fibrilares, tienen un curso clínico de mayor progresión en la disfunción renal, y se asocian a entidades linfoproliferativas con paraproteína circulante.



- Todos los pacientes presentan proteinuria, y el 60-70% cursan con síndrome nefrótico, microhematuria, hipertensión arterial y alteración de la función renal, con escasas manifestaciones sistémicas.
- Puede asociarse a vasculitis y a distrofia de córnea.
- Sólo en Japón hay mayor prevalencia de hipocomplementemia



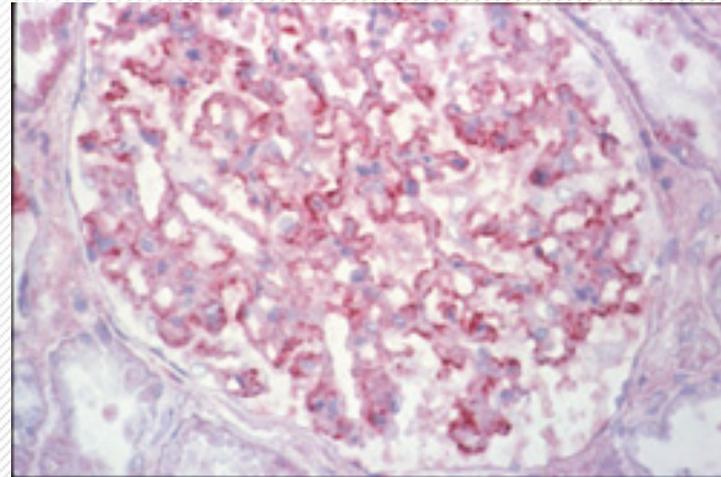
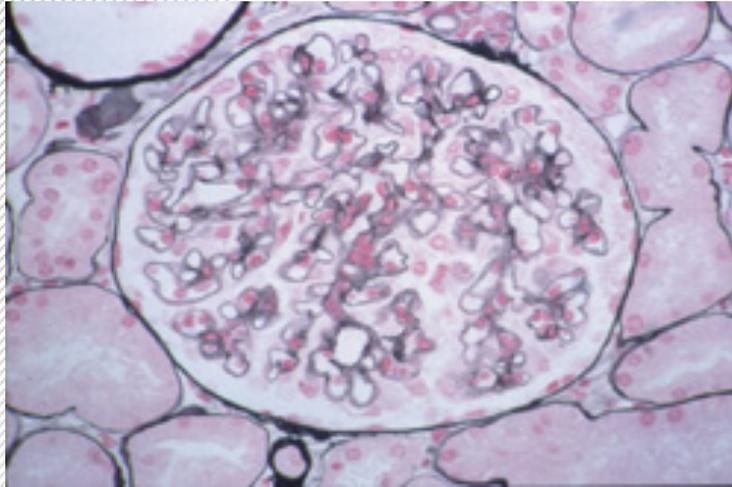
- Marcadores de mal pronóstico: Edad avanzada, hipertensión arterial, creatinina elevada, síndrome nefrótico y semilunas en la biopsia renal.



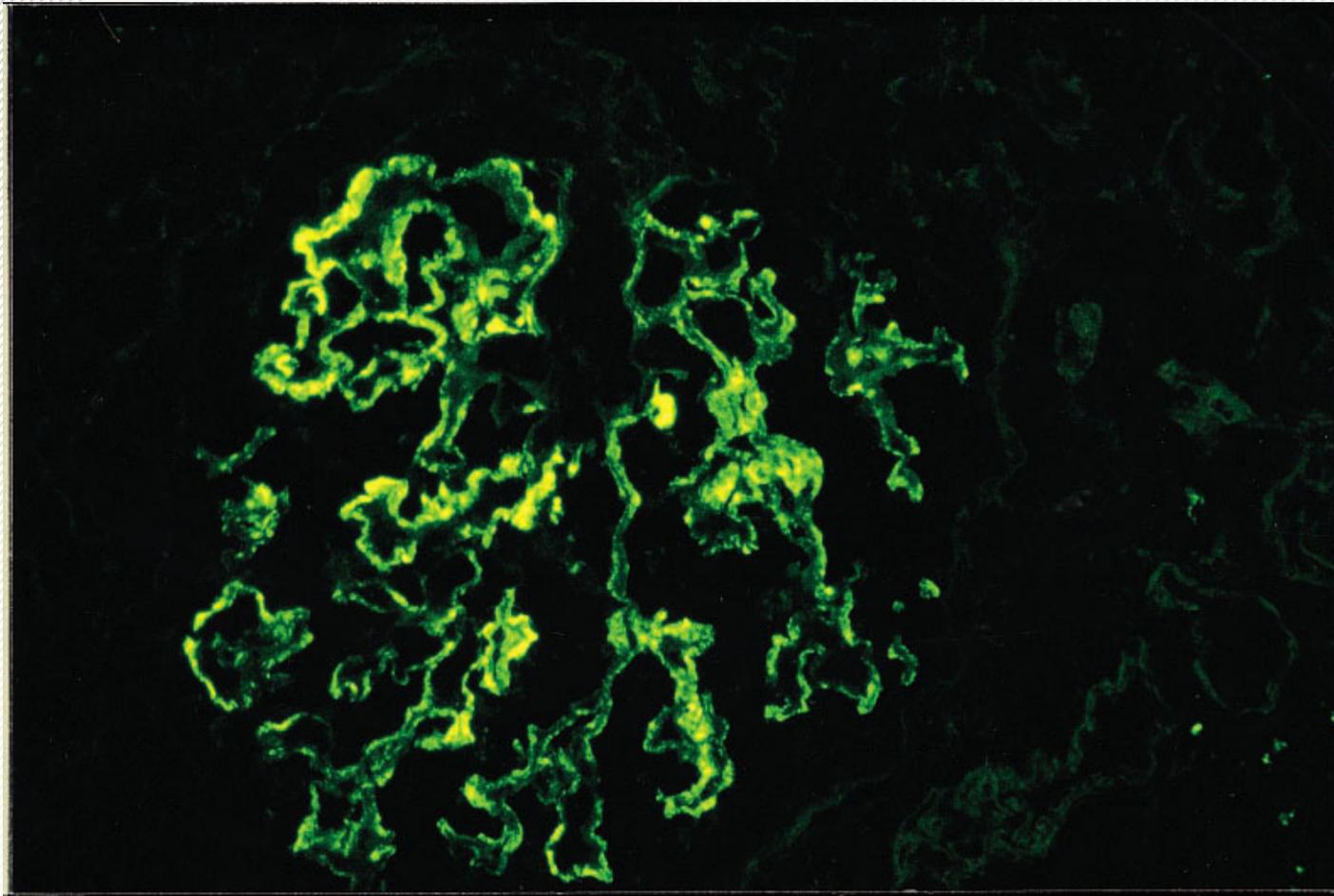
- Los hallazgos histopatológicos no son diagnósticos a la MO, y van desde:
  - proliferación mesangial,
  - expansión mesangial por material amorfo interpuesto símil amiloidosis, Rojo Congo (-)
  - Glomerulonefritis membranosa
  - Glomerulonefritis membranoproliferativa
  - Glomerulonefritis extracapilar

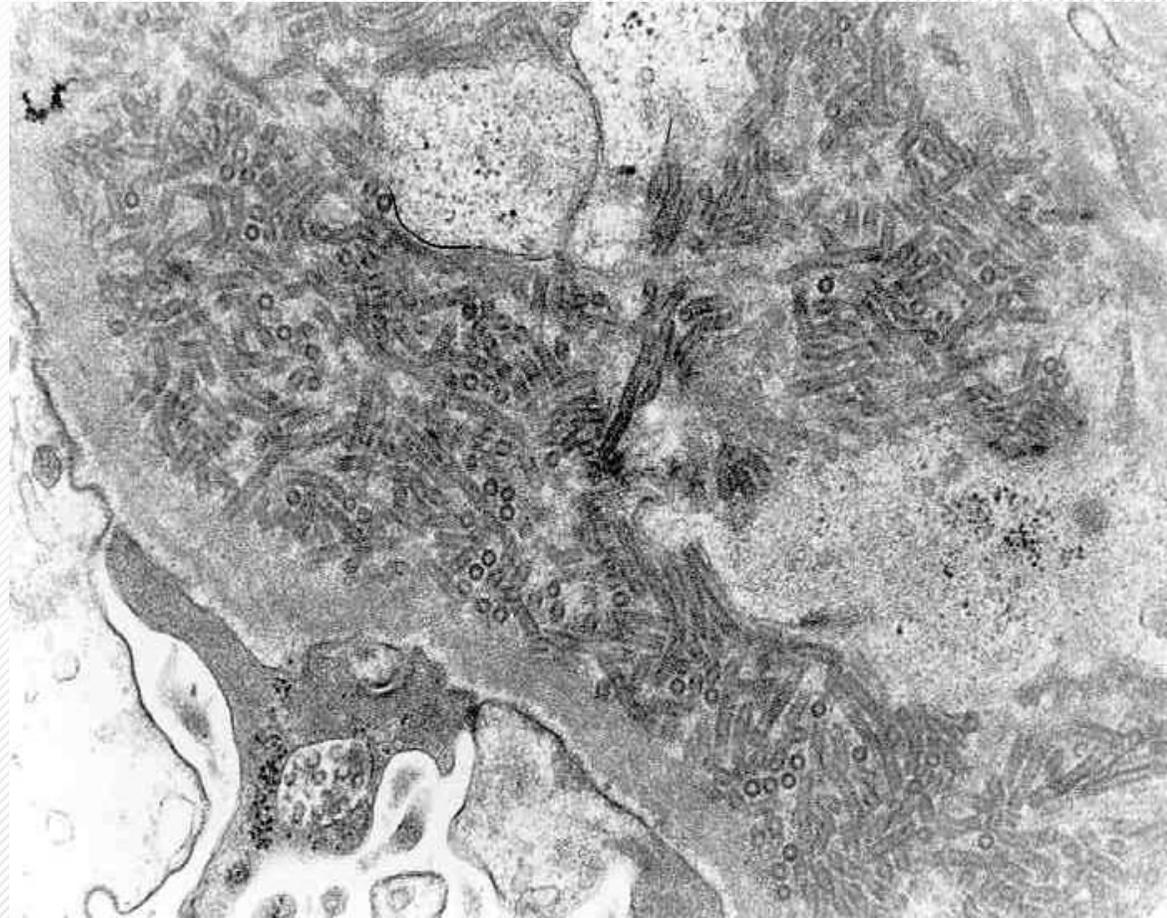


- IF: positiva para IgG, C3, y cadenas kappa y lambda
- ME: Hace diagnóstico. Fibrillas al azar, en patrón desordenado con diámetros entre 30-50 nm, compuestas por microtúbulos.



Atypical membranous glomerulonephritis with segmental mesangial proliferation and matrix accumulation (silver stain, 312 x).  
Immunoenzymatic staining of the deposits with anti-\* and anti-\* antibodies (312 x).







- Si bien no hay un tratamiento efectivo para la GNIT, muchos eligen el patrón histológico para basar su terapéutica e ignoran la presencia de fibrillas.
- Los corticoides, la ciclofosfamida y la colchicina no han sido de utilidad en estos pacientes, excepto en aquéllos con semilunas, en los que se han reportado resultados positivos.
- La diálisis y el transplante tienen sus lugar, pero la recidiva de la GNIT se reportó en hasta el 50% de los pacientes.



## Bibliografía consultada

- Brenner & Rector's The Kidney. Sixth Edition. 2000  
Edited by Barry Brenner. Saunders, Philadelphia USA.
- NephSap, Nephrology Self Assessment Program. A Supplement to the Journal of the American Society of Nephrology. Edited by Richard Glassock. Volume 1, number 1, July 2002; Volume 4, number 3, May 2005; Volume 5, number 6, November 2006.



- Primer on Kidney Diseases, National Kidney Foundation. Second Edition. 1998. Edited by Arthur Greenberg. Academic Press, San Diego USA.
- Renal and Electrolyte Disorders. Fourth Edition. Edited by Robert Schrier, 1992. Little Brown Boston USA.
- Trimarchi et al. Disodium Pamidronate for treating severe hypercalcemia in a hemodialysis patient. Nature Clinical Practice Nephrology 2006; 2: 459-463
- [www.pathology.vcu.edu](http://www.pathology.vcu.edu)
- [www.pathguy.com/lectures/kidney.htm](http://www.pathguy.com/lectures/kidney.htm)
- [www.ndt/educational.org/images/amyloidosis](http://www.ndt/educational.org/images/amyloidosis)