



Síndrome Nefrítico como forma de presentación de un Mieloma Múltiple: A propósito de un caso (Nephritic Syndrome as a Presentation of Multiple Myeloma: A Case Report)

Omar Enrique Balza Rojas ¹ , Diana Rodríguez ² , Sergio Ramírez ² , Dulce María Winterdaal C ² ,

¹ Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Mérida, Venezuela.

² Unidad de Nefrología, Diálisis y trasplante del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los andes (IAHULA)
Mérida, Venezuela.

Recibido: 28 de Agosto de 2023.

Aceptado: 7 de Enero de 2024.

Publicado online: 20 de Marzo de 2024.

[CASOCLÍNICO]

PII: S2477-9369(23)12018-CC

Resumen(español)

Las gammopatías monoclonales de significado renal (GMSR) son entidades clínicas que comparten como característica principal una proliferación clonal de linfocitos B o células plasmáticas, las cuales tienen la capacidad de formar un tipo de inmunoglobulina o una parte de ellas (componente monoclonal) produciéndose en cantidades excesivas. Diversos órganos pueden verse afectados por el depósito de estas proteínas monoclonales a través de mecanismos patogénicos complejos, como procesos de fibrogenesis, inflamatorios y autoinmunes(1). La patología renal asociada a las GMSR es diversa y pueden verse afectados los glomérulos, los túbulos renales y el intersticio. El presente caso clínico se trata de un paciente que debutó con Síndrome Nefrítico con proteinuria no nefrótica como manifestación inicial de una gammopatía monoclonal.

Palabrasclave(español)

Mieloma múltiple, riñón del mieloma, gammopatía monoclonal de significado renal, proteína monoclonal, síndrome nefrítico.

Abstract(english)

Monoclonal Gammopathies of Renal Significance (MGRS) are clinical entities characterized by a primary feature of clonal proliferation of B lymphocytes or plasma cells, which have the capacity to produce a specific type of immunoglobulin or a portion thereof (monoclonal component) in excessive quantities. Various organs can be affected by the deposition of these monoclonal proteins through complex pathogenic mechanisms, including fibrogenesis, inflammatory processes, and autoimmune reactions (1). The renal pathology associated with MGRS is diverse and can involve the glomeruli, renal tubules, and interstitium. The present clinical case involves a patient who presented with Nephritic Syndrome with non-nephrotic proteinuria as the initial manifestation of a monoclonal gammopathy.

Keywords(english)

Multiple myeloma, myeloma kidney, monoclonal gammopathy of renal significance, monoclonal protein, nephritic syndrome.

Introducción

Las gammapatías monoclonales (GM) constituyen un grupo de trastornos que se caracterizan por la proliferación anormal de un clon de células plasmáticas que son capaces de producir paraproteína monoclonal (componente M), constituida por moléculas completas y/o fracciones de inmunoglobulina.

En el año 2003 el Grupo Internacional de Trabajo en Mieloma (International Myeloma Working Group) agrupó las GM en 4 formas clínicas de presentación: 1. GM de significado incierto (GMSI): componente monoclonal es <30 g/l, con proliferación de células plasmáticas en médula ósea $<10\%$ y ausencia de evidencia clínica de mieloma, linfoma o amiloidosis. 2. Mieloma asintomático cuyo componente monoclonal ≥ 30 g/l, con proliferación de células plasmáticas en médula ósea $\geq 10\%$, pero sin evidencia de afectación de órganos o tejidos y, más precisamente, ausencia de afectación ósea, hipercalcemia y afectación renal. 3. Mieloma sintomático que requiere la afectación de órganos o tejidos y que también puede presentarse como no secretor (sin componente de secreción de proteínas monoclonales) 4. Plasmocitoma óseo solitario, plasmocitoma extramedular y plasmocitomas solitarios múltiples (1,2).

Entre los órganos más frecuentemente afectados por la GM se encuentra el riñón. Si la lesión renal se debe a la presencia de una GM y no cumple con los criterios tradicionales para pensar en una discrasia sanguínea asociada o la lesión renal se pone en evidencia en ausencia de un evento que determine una Mieloma Múltiple (MM), esa lesión se denomina una Gammapatía Monoclonal de Significado Renal (GMSR).

La GMSR involucra la lesión de diferentes compartimientos renales (glomérulos, túbulos, intersticio y la vasculatura). Las manifestaciones clínicas dependerán de la estructura renal afectada. Si la lesión es glomerular las manifestaciones clínicas pueden ser hematuria y proteinuria en grado variable que incluso puede llegar al rango nefrótico, hipertensión arterial y deterioro de la función renal como en el caso de la Glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) asociada a depósitos de cadenas ligeras IgG a nivel mesangial y las paredes de los capilares glomerulares(1).

En otros casos la manifestación es una lesión renal aguda secundaria a una nefropatía por cilindros y se manifiesta como un deterioro abrupto de la función renal con un curso progresivo asociado a la presencia

de un exceso de cadenas ligeras en sangre y orina. Esta forma de presentación es muy frecuente y se asocia al Mieloma Múltiple (MM) sintomático (2,3)

Aproximadamente el 60% de todas las GM se presentan como una GMSR. En ciertos casos, la lesión renal es la primera manifestación del mieloma múltiple, llegando al diagnóstico hematológico a partir de hallazgos obtenidos en el estudio de la Injuria Renal Aguda (IRA)(4).

Existen controversias en relación a los beneficios de una biopsia renal en los pacientes con una lesión renal aguda y asociada a MM. El grupo Internacional de Estudio del MM sugiere que este procedimiento no es necesario cuando la causa de la IRA es una nefropatía por cilindros de cadenas ligeras en pacientes con niveles elevados de cadenas ligeras en sangre y orina(5).

Presentamos el caso de un paciente con hematuria, proteinuria en rango subnefrótico y deterioro de la función renal que ingresó en la Unidad de Nefrología, Diálisis y Trasplante del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (IAHULA) de Mérida, Venezuela.

Caso clínico

Se trata de paciente masculino de 56 años, natural y procedente del Estado Mérida-Venezuela, sin antecedentes de importancia, quien inició su enfermedad actual en el mes de septiembre del año 2022, ocho meses antes de la hospitalización, caracterizada por edemas en miembros superiores e inferiores. Consultó con un médico nefrólogo quien le indicó exámenes de laboratorio que mostraron una proteinuria en rango nefrótico por lo que le indicó tratamiento a base de pulsos de metilprednisolona (500 mg día vía endovenosa) por tres dosis seguido de prednisona 20 mg vía oral con mejoría del cuadro clínico. El paciente abandonó el tratamiento en enero 2023 con reaparición de los edemas que se generalizaron hasta llegar a la anasarca. El día 10/04/23 se asoció a la clínica una tos productiva, alzas térmicas no cuantificadas y pérdida de la fuerza muscular que le imposibilitaba la marcha. En esta oportunidad acude al IAHULA donde ingresa a cargo de la Unidad de Nefrología Diálisis y Trasplante Renal.

El paciente se encontraba en regulares condiciones generales. Al examen funcional el paciente refería aumento de peso, 12 kilos en los últimos 8 meses y orinas espumosas. En el examen físico general tenía un peso de 78,1kgr, la presión arterial era 170/100

mmHg, una frecuencia cardíaca de 90 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 21 respiraciones por minuto, el volumen urinario 1300cc/24 horas. Los hallazgos positivos al examen físico fueron crepitantes finos dispersos en ambos hemitórax y una disminución del murmullo vesicular en ambas bases pulmonares, el abdomen era globoso, con ruidos hidroaéreos presentes, era blando, no doloroso a la palpación superficial ni profunda, onda ascítica positiva. A nivel genitourinario presenta edema escrotal III/IV. Los miembros superiores e inferiores con edema grado III/IV y IV/IV, respectivamente (Ver figura 1a). Se realizó una radiografía de tórax que mostró acentuación de la trabecularidad bronquial en ambos campos pulmonares, con mayor densidad en base pulmonar derecha probablemente secundario a un foco de consolidación neumónica; opacidad completa de hemidiafragma izquierdo, con ocupación en ángulo costodiafragmático izquierdo en relación con un probable derrame pleural, así mismo, se evidenció una mayor densidad basal derecha hacia el ángulo cardiopulmonar que pudiese estar asociado a derrame pleural. En conclusión, la Rx de tórax mostró un proceso bronconeumónico bilateral a predominio de campo pulmonar derecho y base pulmonar derecha. Derrame pleural bilateral con mayor compromiso en base pulmonar izquierda. (Ver figura 1b).

Los exámenes de laboratorio realizados días antes del ingreso reportaban Cr 1.5 mg/dl; CC en orina de 24 hrs 36,2 ml/min/1,73m². Proteinuria en orina de 24 horas de 2.57 gr/dl y un examen de orina con una hematuria microscópica que en el contraste de fase mostraba un dimorfismo específico de 52%. A su

ingreso en el IAHULA se solicitaron nuevos exámenes de laboratorio que reportaron: Hb 9.5 gr/dl, Hto 26,6%, Leucocitos 11.100 cel/mm³, Segmentados Neutrófilos 76%, plaquetas 310.000 cel/mm³, glicemia 85,4 mg/dl, urea 74 mg/dl, creatinina 6,01mg/dl, Proteínas totales 4,5 gr/dl, albumina 2 gr/dl, globulinas 2,5 gr/dl, relación albumina/globulina 0,8. El uroanálisis tenía una Densidad de 1010, leucocitos 8-10xc, eritrocitos de 6-8 xc, cilindros granulosos de 0-2 xc, Proteínas ++, Glucosa ++; se repitió el contraste de fase que reportó un dimorfismo del 53%. El ultrasonido abdominal evidenció una enfermedad parenquimatosa hepática difusa con esteatosis grado II, Ascitis, derrame pleural bilateral, riñón derecho de 9.2 cm x 5.1 cm x 5.7 cm y riñón izquierdo 9.6 cm x 4.8 cm x 5.4 cm, ambos de contornos regulares, parénquima homogéneo y ecogenicidad aumentada.

En vista de la edad del paciente, la evolución insidiosa, la anemia y cuadro sugestivo de un síndrome nefrítico con proteinuria no nefrótica se planteó que el paciente cursaba con una Enfermedad Renal Crónica G3b A3 según la clasificación actual de KDIGO secundaria a una Glomerulonefritis aguda de etiología a precisar. El deterioro de la función renal fue progresivo con disminución del volumen urinario y acentuación de la anasarca por lo que fue necesario incorporar al paciente a hemodiálisis para mejorar sus condiciones.

Se solicitaron estudios de extensión que reportaron: β_2 Microglobulina 27,79 $\mu\text{g/ml}$ (VN < 2,0 $\mu\text{g/ml}$), Proteínas Bence-Jones cuyo resultado cualitativo fue negativo, electroforesis de proteínas en sangre que reportó un pico de globulinas beta y gamma



Figura 1. 1a Edema en miembros inferiores. 1b Rx de tórax de ingreso.

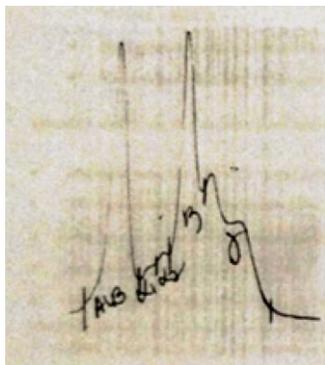


Figura 2. Proteinograma

(Ver Figura 2 y tabla 1); survey óseo sin alteraciones. El servicio de Hematología realizó un frotis de sangre periférica encontrando la serie roja: normocítica, normocrómica, con fenómeno de Rouleaux; serie blanca: cantidad aumentada, morfología conservada; serie plaquetaria: cantidad aumentada, morfología sin alteración.

El servicio de Hematología con los hallazgos de elevación de $\beta 2$ Microglobulina, anemia moderada, alteraciones de la electroforesis de proteínas en sangre y el frotis de sangre periférica planteó el diagnóstico de una Discrasia Sanguínea de Células Plasmáticas: Mieloma múltiple sintomático. Indicaron un aspirado de médula ósea, y se cuantificó las inmunoglobulinas en sangre con los siguientes resultados: IgA 439,7 mg/dL, IgG 10,8 mg/dL, IgM 306,9 mg/dL IgE 178,53 UI/ml y valores de LDH 448 U/L

Se realizó una biopsia por aspirado de médula ósea de la espina ilíaca posterosuperior derecha, que reportó: Serie eritroide: presente disminuida; serie granulocítica: presente disminuida; serie mononuclear: ligeramente aumentada a expensas de plasmocitos, serie megacariocítica: presente (0-4 xc). Conclusión: Médula ósea levemente hiper celular a predominio de plasmocitos compatible con Mieloma Múltiple Estadio IIB según Durie y Salmon/ ISS III.

Se inició tratamiento según el protocolo Len-Dex Velcade: Lenalidomida 25 mg VO, Dexametasona 40 mg VEV y Bortezomib 2.48 mg VSC. Las condiciones clínicas del paciente mejoraron y no requirió continuar

con las sesiones de hemodiálisis. Actualmente el paciente se encuentra en tratamiento por hematología con una recuperación funcional renal parcial por lo que se ha mantenido en hemodiálisis.

Discusión

Las gammapatías monoclonales constituyen un grupo de trastornos que se caracterizan por la proliferación anormal de un clon de células plasmáticas que son capaces de producir una paraproteína monoclonal, constituida por moléculas completas y/o fracciones de inmunoglobulinas. El mieloma múltiple es el prototipo de gammapatía monoclonal maligna. Su incidencia anual es de 4 casos por cada 100.000 habitantes. Sin un predominio de sexo, la edad promedio para el diagnóstico es de 65 años, representando los pacientes de 30 años o menos 0,3%. Es responsable del 1 % de las muertes debidas a cáncer (6).

Las manifestaciones clínicas son debidas al aumento de células plasmáticas a nivel de la médula ósea que producen un descenso del resto de las series celulares y la aparición de lesiones líticas a nivel óseo por desregulación de citoquinas encargadas del balance entre las células plasmáticas y el microambiente medular.

Los síntomas más comunes incluyen dolor óseo, generalmente en la columna y las costillas, así como osteoporosis y fracturas patológicas. Además, alrededor de un tercio de los pacientes tienen anemia, y un 27% experimenta pérdida de peso. Un 10% inicia con síntomas infecciosos, principalmente neumonía neumocócica e infecciones del tracto urinario. Estos signos están englobados en los eventos definitorios CRAB del mieloma (Hipercalcemia, falla renal, anemia y lesiones óseas) y son los más frecuentes cuando se sospecha del mieloma múltiple (7).

Dependiendo de la presentación clínica los síntomas que llevan a la sospecha diagnóstica pudiesen variar. Así ocurre en el caso de la Gammapatía Monoclonal de Significado Renal (GMRS), que son un conjunto de enfermedades que se caracterizan por la proliferación de un clon de linfocitos B o células plasmáticas las cuales sintetizan y segregan una

Tabla 1. Estructura factorial de las variables que determinan la obtención de pacientes.

	(gr/dL)	V.N. (gr/dl)	Resultado %	V.N. %
Proteínas totales	4,5	6,0-8,0		
Albumina	1,4	3,2-5,0	37,7	53,0-63,0
$\alpha 1$ globulinas	0,28	0,1-0,4	4	1,5-4,5
$\alpha 2$ globulinas	0,28	0,6-1,0	6,3	6,0-12,0
β globulinas	1,03	0,6-1,3	22	11,0-17,0
γ globulinas	1,51	0,7-1,5	35	12,0-26,0

inmunoglobulina monoclonal o uno de sus componentes y que presentan una afección renal heterogénea, como consecuencia de la nefrotoxicidad del componente monoclonal (8). Los síntomas de debut en pacientes con gammapatía monoclonal pudiesen ser reflejo del propio daño renal generado, entre los que se encuentran signos como edema, hipertensión arterial, proteinuria u oliguria, por otro lado, alteraciones asociadas a tubulopatía como glucosuria normoglicémica, hipofosfatemia o acidosis tubular proximal (3,9). Estas son presentaciones clínicas poco frecuentes de una gammapatía monoclonal; sin embargo, es posible su aparición, por lo que se debe tomar en cuenta para una impresión diagnóstica como ocurrió en este caso clínico.

La cuantificación de inmunoglobulinas permite identificar el tipo de cadena pesada del componente monoclonal; y así, según su resultado, poder clasificar el mieloma múltiple en IgG (52%) siendo el más frecuente, IgA (21%), IgD (2%), IgM (0,5%) y excepcionalmente IgE (<0,1%)(1,10). Llama la atención en el caso presentado, que el componente monoclonal está representado por la IgM y la IgE, los tipos menos frecuentes de esta enfermedad. Estos tipos de componente monoclonal se asocian generalmente a una Glomerulonefritis membranoproliferativa y el pronóstico es desfavorable con una esperanza de sobrevivida más corta que la de los pacientes con mieloma típico (11).

En conclusión, el mieloma múltiple es una enfermedad hematológica compleja que puede

presentarse con una variedad de manifestaciones clínicas.

La combinación de la presentación clínica, los hallazgos paraclínicos y las pruebas diagnósticas definitivas, como la biopsia de médula ósea, son fundamentales para el manejo óptimo del mieloma múltiple. Un enfoque multidisciplinario, con la participación de hematología, nefrología y otros especialistas relevantes, son necesarios para brindar el mejor abordaje al paciente.

En conclusión, este es el caso de un paciente con un Mieloma Múltiple que clínicamente se presentó como un Síndrome Nefrítico con proteinuria no nefrótica por lo que el diagnóstico definitivo es una Enfermedad Renal Crónica grupo 3 secundaria a una Gammapatía Monoclonal de Significado Renal con afectación glomerular.

Conflictos de interés

Los autores declaran no existir conflicto de interés.

Consentimiento informado

El paciente autorizó la creación, emisión y publicación de este artículo.

Referencias

1. Caravaca-Fontán F, Gutiérrez E, Delgado Lillo R, Praga M. Monoclonal gammopathies of renal significance. *Nefrología*. 2017; 37: 465-477 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Sy-Go JPT, Dingli D, Gertz MA, Kapoor P, Buadi FK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Fidler ME, Leung N. Acute Acquired Fanconi Syndrome in Multiple Myeloma After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Kidney Int Rep*. 2020;6: 857-64 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Kundu S, Jha SB, Rivera AP, Flores Monar GV, Islam H, Puttagunta SM, Islam R, Sange I. Multiple Myeloma and Renal Failure: Mechanisms, Diagnosis, and Management. *Cureus*. 2022; 14: e22585. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Stompór T, Zabłocki M, Pankrac K. Renal involvement in multiple myeloma. *Pol Arch Med Wewn*. 2012;122: 443-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Royal V, Leung N, Troyanov S, Nasr SH, Écotière L, LeBlanc R, Adam BA, Angioi A, Alexander MP, Asunis AM, Barreca A, Bianco P, Cohen C, Drosou ME, Fatima H, Fenoglio R, Gougeon F, Goujon JM, Herrera GA, Knebelmann B, Lepori N, Maletta F, Manso R, Motwani SS, Pani A, Rabant M, Renke HG, Rocatello D, Rosenblum F, Sanders PW, Santos A, Soto K, Sis B, Touchard G, Venner CP, Bridoux F. Clinicopathologic predictors of renal outcomes in light chain cast nephropathy: a multicenter retrospective study. *Blood*. 2020; 135:1833-46. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, Rawla P, Vakiti A, Kolhe R, et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Med Sci*. 2021;9: 3. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Rajkumar SV. Multiple myeloma: Every year a new standard? *Hematol Oncol*. 2019; 37 Suppl 1(Suppl 1):62-65. doi: 10.1002/hon.2586. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Gozzetti A, Guarnieri A, Zamagni E, Zakharova E, Coriu D, Bittrich M, Pika T, Tovar N, Schutz N, Ciofini S, Peña C, Rocchi S, Rassner M, Avivi I, Waszczuk-Gajda A, Chhabra S, Usnarska-Zubkiewicz L, González-Calle V, Mateos MV, Boccia M, Bigi F, Füllgraf H, Bhasin-Chhabra B, Gentile M, Davila J, Vesole DH, Cavo M, Thapa B, Crusoe E, Einsele H, Legiec W, Charliński G, Jurczyszyn A. Monoclonal

- gammopathy of renal significance (MGRS): Real-world data on outcomes and prognostic factors. *Am J Hematol.* 2022; 97: 877-84.. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
9. Dimopoulos MA, Kastritis E, Rosinol L, Bladé J, Ludwig H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia.* 2008; 22: 1485-93. doi: 10.1038/leu.2008.131.. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
10. Nafría Jiménez B, Oliveros Conejero R. Mieloma múltiple IgE: detección y seguimiento. *Adv Lab Med.* 2022;3: 85-90. [\[Google Scholar\]](#)
11. Tello Vera S, Sánchez Neira C, Galindo Céspedes A, Tello Vera S, Sánchez Neira C, Galindo Céspedes A. Mieloma múltiple con IgM de superficie precedido por síndrome mielodisplásico en paciente anciana. *Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter.* 2022;38(3). [\[Google Scholar\]](#)

Como citar este artículo: Balza Rojas OE, Rodríguez D, Ramírez S , Winterdaal DM, Síndrome Nefrítico como forma de presentación de un Mieloma Múltiple: A propósito de un caso *Avan Biomed.* 2023; 12: 144-9



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



<https://me-qr.com/5TkVhFj5>