

## Amiloidosis renal asociada a gammopatía monoclonal en paciente diabética de 62 años

Julia Peralta, Franklyn Gutiérrez, Andreína Acevedo, Miguel Sol

Recibido: 1 de Octubre de 2023

Aceptado: 4 de Octubre de 2023

### Resumen

Las amiloidosis son un grupo de enfermedades de etiología diversa y de incidencia infrecuente que se caracterizan por el depósito en los tejidos, de diferentes órganos, de un material amorfo que toma específicamente la tinción Rojo Congo, presentando una estructura fibrilar característica en la microscopía electrónica. Su clasificación se basa en la proteína precursora que forma las fibrillas amiloides y en la distribución de los depósitos amiloide, siendo sistémica o localizada. La amiloidosis tipo AL es la más común y puede encontrarse en todo el organismo a excepción del sistema nervioso central, siendo el órgano más afectado el riñón, con una incidencia de 50 a 80% de los casos reportados. La amiloidosis con daño renal frecuentemente se manifiesta como síndrome nefrótico, deteriorando progresivamente la función renal. Se presenta el caso de una mujer de 62 años de edad, quien ingresó por cursar con disnea de instauración progresiva, que inicia de moderados a leves esfuerzos hasta la ortopnea; concomitantemente edema ascendente simétrico, de predominio vespertino en miembros inferiores, oliguria y luego edema palpebral. La depuración de creatinina en 24 horas fue reportada en rango subnefrótico. La biopsia de tejido periumbilical con la coloración Rojo Congo presentó birefringencia y reportó amiloidosis. La electroforesis de proteína M, fue posi-

tiva, por lo cual se concluye como amiloidosis AL asociada a gammopatía monoclonal.

**Palabras clave:** amiloidosis; gammopatía monoclonal; enfermedad renal crónica; diabetes mellitus tipo 2.

**Abstract:** Renal Amyloidosis associated to monoclonal gammopathy in a diabetic 62-year old patient

Julia Peralta, Franklyn Gutiérrez, Andreína Acevedo, Miguel Sol

Amyloidoses are a group of diseases of diverse etiology and infrequent incidence that are characterized by the deposit in the tissues of different organs of an amorphous material that specifically becomes stained with Congo Red, presenting a characteristic fibrillar structure in electron microscopy. Its classification is based on the precursor protein that forms amyloid fibrils and the distribution of amyloid deposits, being systemic or localized. AL type amyloidosis is the most common and can be found throughout the body except for the central nervous system, with the kidney being the most affected organ, with an incidence of 50 to 80% of reported cases. Amyloidosis with kidney damage frequently manifests as nephrotic syndrome, progressively deteriorating kidney function. The case of a 62-year-old woman is presented, who was admitted due to progressive onset dyspnea; concomitantly symmetrical ascending edema, oliguria and then eyelid edema. Creatinine clearance in 24 hours was reported in the subnephrotic range. The biopsy of periumbilical tissue with Congo Red staining presented birefringence and

\* Servicio de Medicina Interna Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo  
Caracas- Venezuela.

\* Correo: gabyjuliet@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.71035/RSVMI.2023.39.3.9>

*reported amyloidosis. The M protein electrophoresis was positive, which is why it was concluded as AL amyloidosis associated with monoclonal gammopathy.*

**Keywords:** *amyloidosis; monoclonal gammopathy; chronic kidney disease; type 2 diabetes mellitus.*

### Introducción

El término amiloidosis fue acuñado por primera vez por Virchow y etimológicamente procede de las palabras griegas a-myl(o)-: almidón, -eid(és): que tiene aspecto, y -o-sis: proceso patológico, haciendo referencia al aspecto similar al almidón que tiene este agregado proteico, y que comparten la misma avidez por las tinciones yodadas. Hasta el momento, se han identificado 36 proteínas precursoras amiloidogénicas humanas, 14 de ellas con capacidad de afectación sistémica, que de forma natural o debido a mutaciones en su estructura, poseen la capacidad de cambiar su conformación - anormal plegamiento en láminas  $\beta$ -, agregarse y formar fibrillas insolubles en soluciones acuosas, resistentes a la proteólisis, que infiltran extracelularmente los tejidos, y son capaces de alterar gravemente la estructura y función de los órganos afectados e incluso, provocar la muerte.

Los fragmentos de inmunoglobulinas, sobre todo las cadenas ligeras, son la proteína precursora fibrilar más frecuentemente asociada a las amiloidosis sistémicas en países desarrollados (> 80%), seguida por la amiloidosis por amiloide sérico A (SAA) secundaria a procesos inflamatorios o infecciosos crónicos (5-10%).<sup>1,2</sup>

Más del 90% de las gammopatías monoclonales (GM) generadoras de amiloide AL (cadenas ligeras) o AH (cadenas pesadas) son asintomáticas (GM de significado incierto o renal). Una minoría se asocia a mieloma o linfomas con manifestaciones clínicas floridas.<sup>3</sup> La GM diagnosticada por pruebas serológicas asociada a depósito de amiloide en tejido renal o en otros órganos (Rojo Congo positivo), no debe presuponer causalidad entre ambas mientras no se demuestre por métodos inmunohistoquímicos o proteómicos, que el ami-

loide depositado corresponde a cadenas ligeras o pesadas o ambas (AL o AH). Las GM de significado incierto son frecuentes en mayores de 65 años, y la mayoría de las amiloidosis sistémicas relacionadas o no con cadenas ligeras también se manifiestan en edades avanzadas.<sup>2</sup>

### Presentación del Caso

Paciente femenino de 62 años de edad, quien refiere desde hace cinco meses, disnea de instauración progresiva que inicia de moderados a leves esfuerzos hasta llegar a la ortopnea, concomitantemente aumento de volumen en miembros inferiores de carácter ascendente, simétrico, de predominio vespertino, motivo por el cual acude a centro médico de su localidad donde es evaluada por servicios de nefrología y medicina interna, quienes indican tratamiento con diuréticos de asa y tiazidas, los cuales cumple de forma regular, sin mejoría clínica. Persiste sintomática hasta que 1 semana previa a su ingreso cuando se asocian orinas turbias, fétidas, con disuria y oliguria, acompañados de edema bipalpebral de predominio matutino, motivo por el cual se hospitaliza. Al interrogatorio destacan como antecedentes personales: Diabetes mellitus tipo 2 diagnosticada hace 12 años, en tratamiento con insulina NPH e hipertensión arterial, diagnosticada hace 5 años en tratamiento regular con Losartán potásico + hidroclorotiazida 50/12,5 mg diario.

Al ingreso, paciente con anasarca y palidez cutáneomucosa generalizada con coloración terrosa. PA: 160/90 mmHg PAM: 113 mmHg, FC: 90 lpm FR: 23 rpm, PSat.O2 89 % FiO2: 0.21 y SatO2: 97%, mascarilla simple a razón de 8 L/min. Fascias abotagada, hidratada, afebril, taquipneica, con requerimientos de oxígeno suplementario, Tórax simétrico, hipoexpansible, resonante a la percusión con submatidez en 2/3 inferiores en ambos hemitórax, vibraciones vocales disminuidas en 2/3 inferiores en ambos hemitórax, ruidos respiratorios presentes con agregados crepitantes en tercio medio bilateral, abolidos en ambos 1/3 inferiores; pulso venoso yugular con tope oscilante a 4 cm del ángulo de Louis, ápex no visible, palpable en 5° espacio intercostal izquierdo con línea medio claviclar, sostenido; ruidos cardíacos rítmicos,

---

## AMILOIDOSIS RENAL ASOCIADA A GAMMAPATÍA MONOCLONAL EN PACIENTE DIABÉTICA DE 62 AÑOS

regulares, sin soplos. Abdomen globoso, ruidos hidroaéreos presentes, con edema de pared, signo de oleada positivo, matidez cambiante, signo de fôvea positivo. Sin signos de trombosis venosa profunda. Resto de examen físico sin alteraciones.

El laboratorio de ingreso reveló: hemoglobina: 14 g/dL, leucocitos: 8.400 cel/mm, neutrófilos: 55%, linfocitos: 31%, plaquetas: 280.000 cel/mm<sup>3</sup>. Uroanálisis: aspecto ligeramente turbio, color: amarillo, pH: 5, densidad 1020, proteínas: positivo +++++, hematíes: 40 xpo, leucocitos: 75-80 xpo, mucina: moderadas. El urocultivo reportó *E. coli* BLEE, sensible a meropenem, el cual se indica. El ultrasonido abdominal muestra ascitis, cambios parenquimatosos renales grado II/III y edema en pared abdominal inferior.

En vista del deterioro progresivo de la función renal durante su hospitalización, dado por aumento de azoados con creatinina que alcanza 3,4 mg/dl y urea en 122 mg/dl, deterioro de la tasa de filtrado glomerular con 15,6 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, proteinuria de 2950,14 mg/24 horas y edema refractario a diuréticos a dosis máximas y uso de albúmina humana al 20%, se inicia terapia dialítica y se procede a realizar estudios de extensión para determinar la probable etiología del síndrome nefrótico. Se realiza toma de tejido de grasa periumbilical, la cual se tiñe con Rojo Congo reportando presencia de proteína amiloide, por lo que se realiza electroforesis de proteínas, la cual reporta albúmina 29 g/L, Alfa 1 3 g/L, Alfa 2 10 g/L, Beta 11 g/L, Gamma 2,5 g/L, positivo para AL, planteando así: Síndrome Nefrótico por amiloidosis AL y Gammapatía monoclonal.

### Discusión

La amiloidosis constituye un grupo de enfermedades donde las proteínas se depositan extracelularmente en tejidos como fibrillas insolubles. Su clasificación se basa en la proteína precursora que forma las fibrillas amiloides y en la distribución de los depósitos amiloides de forma sistémica o localizada. El órgano más afectado es el riñón, con incidencia de 50 a 80% de los casos reportados. La amiloidosis con daño renal frecuentemente se

manifiesta como síndrome nefrótico, deteriorando progresivamente la función renal. El riñón amiloide puede ser difícil de reconocer debido a su manifestación sutil y progresión insidiosa. Los tipos más comunes de amiloidosis renal son los derivados de AL asociado a cadenas ligeras (94% de los casos) y la amiloidosis reactiva AA relacionado a enfermedades crónicas (6% de los casos).<sup>2,3</sup>

Es importante analizar cuándo sospechar enfermedad renal no diabética en un paciente diabético. La enfermedad renal diabética ocurre en 30-40% de los pacientes con más de 10 años de duración de la diabetes. Estos pacientes progresan lentamente durante años, desde una etapa inicial de hiperfiltración a microalbuminuria (ahora denominada proteinuria moderadamente aumentada) y macroalbuminuria (ahora denominada proteinuria severamente aumentada) a nefropatía manifiesta y finalmente a insuficiencia renal. Las características histológicas de la enfermedad renal diabética incluyen engrosamiento de la pared capilar glomerular, expansión mesangial, glomeruloesclerosis nodular o difusa, arteriosclerosis hialina y lesiones exudativas como tapones de fibrina, gotas capsulares y trombos hialinos. La mayoría de estas lesiones son irreversibles y las terapias actuales incluyen sólo estrategias para ralentizar la progresión mediante control estricto de los niveles de glucosa en sangre y de la presión arterial.<sup>1,3</sup> Las medidas contra la proteinuria como el uso de bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa (SGLT2) han demostrado su eficacia para reducir la tasa de progresión renal de la enfermedad.

Existen ciertos predictores clínicos comprobados de enfermedad renal no diabética como son: 1. La ausencia de complicaciones microvasculares principalmente retinopatía en pacientes diabéticos, con presencia de proteinuria (>1 g). 2. Pacientes con proteinuria mayor a 1 g o disfunción renal en un periodo dentro de los cinco años del inicio de la diabetes. 3. El inicio repentino de proteinuria en rango nefrótico, con títulos elevados de anticuerpos séricos anti PLA2R (receptor de fosfolipasa A2) siendo este último un biomarcador importante para el diagnóstico de glomerulonefritis membranosa primaria.

4. La disminución anual de la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe)  $>10$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/año en ausencia de proteinuria en un paciente diabético, conociendo que la TFG disminuye aproximadamente 1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/año después de la tercera década de vida. 5. La presencia de control glucémico intensivo asociado a persistente progresión de la proteinuria o disminución rápida de la TFG.<sup>3</sup>

Existen además ciertas condiciones como la glomerulonefritis parainfecciosa común en pacientes diabéticos, la cual cursa con infección (pulmonar o del tracto urinario) por organismos gramnegativos, en la que puede persistir disfunción renal marcada a pesar de la erradicación del germen causal. Estos cuadros infecciosos pueden llevar posteriormente al desarrollo de síndrome nefrítico con hematuria glomerular, acantocitos y/o cilindros de glóbulos rojos y disminución progresiva de los niveles de complemento.<sup>3</sup>

En el paciente con diabetes mellitus es importante sospechar de otras patologías que puedan cursar con disfunción renal; entre ellas destaca la gamapatía monoclonal, especialmente si existe discrepancia entre la tira reactiva de orina y la estimación de proteinuria en 24 horas. Estos predictores clínicos, cuando están presentes en un entorno clínico apropiado, justifican la realización de biopsia renal para determinar la probable causa de una enfermedad renal no diabética y evitar el sesgo en pacientes que tienen como patología de base esta enfermedad.<sup>3</sup>

### Referencias

1. Caravaca F, Alonso M. Amiloidosis Renal. Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre, Madrid (2021), pp. 1-33
2. Olea-Sánchez EG, Sánchez-Moreno EC, Hernández-Salcedo DR, Valencia López R, Luque-Hernández A. Síndrome nefrótico por amiloidosis AL asociado con gammapatía monoclonal de cadenas ligeras lambda. *Med Int Méx.* 2020; 36 (5): 722-726.
3. Elenjickal E, Sanjeet R, Jeethu J, Rizwam A, Santosh V, et al. When to Suspect Non- diabetic Kidney Disease in Diabetic Patient. *Cureus* 14(8):e28091