

Revisión

Gammopatía Monoclonal de Significado Renal, mejorando pronóstico con un correcto diagnóstico

Leydy Yohana Gil Giraldo ^{1,*}, Diego Alejandro Ávila Londoño ², Nerea Begoña Boldoba ¹, Maria del Pilar Morán Magro ¹, Katia Matilde Pérez del Valle ¹, Gabriel de Arriba de la Fuente ^{1,3}

¹ Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

² Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Cifuentes, Guadalajara, España

³ Universidad de Alcalá, Departamento de Medicina, Especialidades Médicas, Alcalá de Henares

* Autor correspondencia: yohagil@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0001-9032-5498>

DOI: <https://doi.org/10.37536/RIECS.2024.9.2.444>

Resumen: La gammopatía monoclonal de significado renal (GMSR) es una entidad que ha cobrado especial interés en la última década, debido a su implicación como etiología responsable de lesión renal con evidencia de daños a nivel glomerular, tubulointersticial y vascular. Se trata de una enfermedad infradiagnosticada con una prevalencia real aún desconocida debido a la necesidad de demostración anatomopatológica por biopsia renal; siendo fundamental la sospecha y confirmación diagnósticas precoces para conseguir un abordaje oportuno, minimizando las complicaciones y lesiones crónicas irreversibles derivadas del retraso en el tratamiento. El objetivo de esta revisión es transmitir la importancia de la detección temprana de GMSR para iniciar un tratamiento dirigido y eficaz, mejorando el pronóstico renal, la calidad de vida de los pacientes y su supervivencia.

Palabras Clave: Gammopatía Monoclonal de Significado Renal, GMSR, Biopsia, Enfermedad Renal.

Abstract: Monoclonal gammopathy of renal significance (MRSG) has received increased attention in the last decade, due to its identification as an etiology of kidney injury with evidence of glomerular, tubulointerstitial and renal vasculature damage. MRSG is an underdiagnosed disorder, and its prevalence is unknown due to the need for histopathological confirmation by renal biopsy. Early suspicion, diagnostic and confirmation are essential to achieve timely management, minimizing complications and irreversible chronic injury derived from delayed treatment. The objective of this review article is to demonstrate the importance of early detection of MGRS in initiating targeted and effective treatment, which improves the patients' kidney prognosis, enhances their quality of life and increases their survival rate.

Key words: palabras Monoclonal Gammopathy of Renal Significance, MGRS, Biopsy, Kidney Disease.

1. Introducción

La gammopatía monoclonal es definida como la presencia en grandes cantidades de una paraproteína (inmunoglobulina monoclonal) en sangre, orina o ambos, sintetizada por un clon de linfocitos B maduros o células plasmáticas [1,3]. Dentro de esta entidad existen múltiples procesos hematológicos que se clasifican según el tipo y cantidad de componente monoclonal, teniendo indicación de tratamiento a nivel hematológico sólo aquellos con criterios de malignidad (mieloma múltiple sintomático, macroglobulinemia de Waldenström y linfoma linfocítico de célula pequeña) [2,3]. Sin embargo el mayor porcentaje de paraproteinemias (60% aproximadamente) lo engloba la gammopatía monoclonal de significado incierto (GMSI), siendo una entidad que sólo precisa seguimiento dado su bajo porcentaje de progresión (1% anual) con una prevalencia de 0.7% en

población general pero que aumenta significativamente con la edad, llegando a 5% en mayores de 70 años y hasta 8% en mayores de 80 años [4,5,6].

El concepto de GMSI fue descrito por primera vez en 1978, tratándose de una entidad premaligna, caracterizada por la presencia de menos de 30 gr/l de paraproteína sérica y menos de 10% de células plasmáticas en médula ósea en un paciente sin daño orgánico atribuible a esta inmunoglobulina [1,6]; no obstante, adicionalmente al riesgo de transformación neoplásica, se ha observado que estos pacientes tienen entre 3 a 5 veces mayor riesgo de presentar enfermedad renal ⁽⁷⁾ ya que la síntesis y secreción de la proteína monoclonal puede relacionarse con diversos procesos patológicos renales [8], motivo por el cual en 2012 el Grupo Internacional de Investigación sobre Gammapatía Monoclonal y Riñón (IKMG) introdujo el término de gammapatía monoclonal de significado renal (GMSR) [6,9] definiéndolo como “un trastorno proliferativo clonal de células B o células plasmáticas con las siguientes características [6]:

1. Produce una o más lesiones renales relacionadas con la inmunoglobulina monoclonal.
2. El clon de células B o de células plasmáticas no causa complicaciones tumorales ni cumple criterios hematológicos para terapia específica.”

De esta manera es posible brindar un enfoque más activo con el beneficio de un tratamiento dirigido y oportuno.

Es de suma importancia conocer el gran impacto que puede ocasionar la ausencia de tratamiento debido a un diagnóstico incorrecto o la falta de este, llevando a progresión de la enfermedad renal, necesidad de terapia renal sustitutiva (TRS), aumento de comorbilidades y disminución de la supervivencia.

2. Presentación clínica

El cuadro clínico es inespecífico para esta entidad ya que existen múltiples lesiones causadas por la paraproteína que pueden producirse a diferentes niveles por lo cual es posible observar daño renal agudo, subagudo o crónico, así como alteraciones iónicas propias de disfunción tubular o proteinuria asintomática o en el contexto de síndrome nefrótico o nefrítico.

Todos estos hallazgos podrán depender del tipo y cantidad de inmunoglobulina monoclonal; sin embargo, no existe especificidad en ninguna manifestación por lo que se hace imprescindible la confirmación diagnóstica anatomopatológica.

3. Diagnóstico

En pacientes sin evidencia previa de paraproteína monoclonal pero que cursen con deterioro de función renal sin causa que lo justifique, se debe solicitar como parte del estudio inicial, electroforesis de proteínas en suero y orina, lo que proporciona el nivel de proteína total y el componente de proteína globular (inmunoglobulina monoclonal o cadena ligera), en caso de que exista. Estos parámetros son importantes para diagnóstico, pronóstico y evaluación de respuesta al tratamiento. Además, se debe realizar inmunofijación en suero y orina de 24 horas permitiendo identificar y tipificar las inmunoglobulinas monoclonales.

Así mismo, es importante realizar la cuantificación de cadenas ligeras libres (CLL) en suero y solicitar la relación $\kappa:\lambda$. Debido a que éstas son eliminadas por el riñón, el deterioro de la función renal, altera su concentración. La relación $\kappa:\lambda$ suele estar entre 0,26 y 1,65, pudiendo elevarse en pacientes con ERC de 0,34 hasta 3,10 [2].

Tras la detección de la paraproteína en suero u orina es importante la identificación clonal que se realiza mediante un aspirado de médula ósea o biopsia para la demostración del clon por técnicas de citometría de flujo e inmunohistoquímica; además se podrá extender el estudio para descartar plasmocitoma o linfoma mediante una TC toracoabdominal o un PET-TAC 18-FDG, y en caso de objetivar adenopatías o zonas patológicas, es recomendable la obtención de muestra para estudio histológico de las mismas [1,2].

Es primordial excluir entidades que se consideren potencialmente malignas ya que éstas, per se, tienen un tratamiento definido al momento del diagnóstico.

Por todo lo anterior, la colaboración conjunta con el Servicio de Hematología es fundamental para conseguir un diagnóstico completo que permita realizar un abordaje óptimo.

Dado que el principal diagnóstico diferencial es con el mieloma múltiple (MM), en la Tabla I se exponen las características diferenciales de estas entidades [2].

Tabla I Criterios diagnósticos diferenciales de MM y GMSI

	Componente monoclonal	Células plasmáticas en médula ósea (M.O)	Eventos definitorios de Mieloma Múltiple (SLiM-CRAB)
GMSI	<30 g/L ≥30 g/L en suero o	<10%	No
MM quiescente	≥ 0,5 g/24 hrs en orina	≥ 10% y <60%	No
Mieloma sintomático	Cualquier cantidad	≥ 10%	≥ 1 criterio

SLiM-CRAB: Sixty (>60% de plasmáticas en M.O). Ligth Chains (cociente de cadenas ligeras >100). MRI (Resonancia Magnética con evidencia de >1 lesión ósea focal ≥ 5 mm.) Calcium (hipercalcemia >11 mg/dl) Renal insufficiency (Creatinina sérica >2 mg/dl o eFG <40 ml/min/1.73m²) Anemia (Hemoglobina <10 gr/dl o 2 gr/dl por debajo del límite normal bajo) Bone lesions (>1 lesión osteolítica ≥ 5 mm en TC, PET TC o radiografía convencional). Adaptada de Fulladosa S. Nefropatía asociada a Gammopatías Monoclonales En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds) Nefrología al Día.

Aquellos pacientes con diagnóstico previo de GMSI que cursan con deterioro de función renal y/o proteinuria, sin otra causa evidente para estos hallazgos y sin contraindicaciones absolutas para la biopsia renal deben ser sometidos a dicho procedimiento ya que es imprescindible para el diagnóstico de GMSR [1-6].

La biopsia renal en pacientes con sospecha de GMSR debe comprender microscopía óptica (tinción con hematoxilina y eosina, ácido peryódico de Schiff, tricrómico de Masson, plata de metenamina y rojo Congo), estudio de inmunofluorescencia realizados en tejido congelado que incluya tinción para IgG, IgM, IgA, C1q, C3 y cadenas ligeras κ y λ y finalmente intentar realizar microscopía electrónica si está disponible, para detallar más el estudio [1].

Para la realización de la biopsia renal percutánea es imprescindible valorar el riesgo - beneficio del procedimiento y tener en cuenta las contraindicaciones que pueden provocar daños irreversibles.

La biopsia renal transyugular es una opción en pacientes de alto riesgo, siempre y cuando se realice por personal experimentado y no existan contraindicaciones absolutas [6].

Finalmente, si se ha realizado una biopsia renal y el resultado arroja una lesión asociada a GMSR, pero previamente no existían datos que orientarán a la misma, se deberá completar el estudio hematológico rigurosamente incluyendo determinación clonal y análisis citogenético en médula ósea.

A continuación, se plantea un algoritmo para la valoración de biopsia renal en pacientes con sospecha de GMSR.

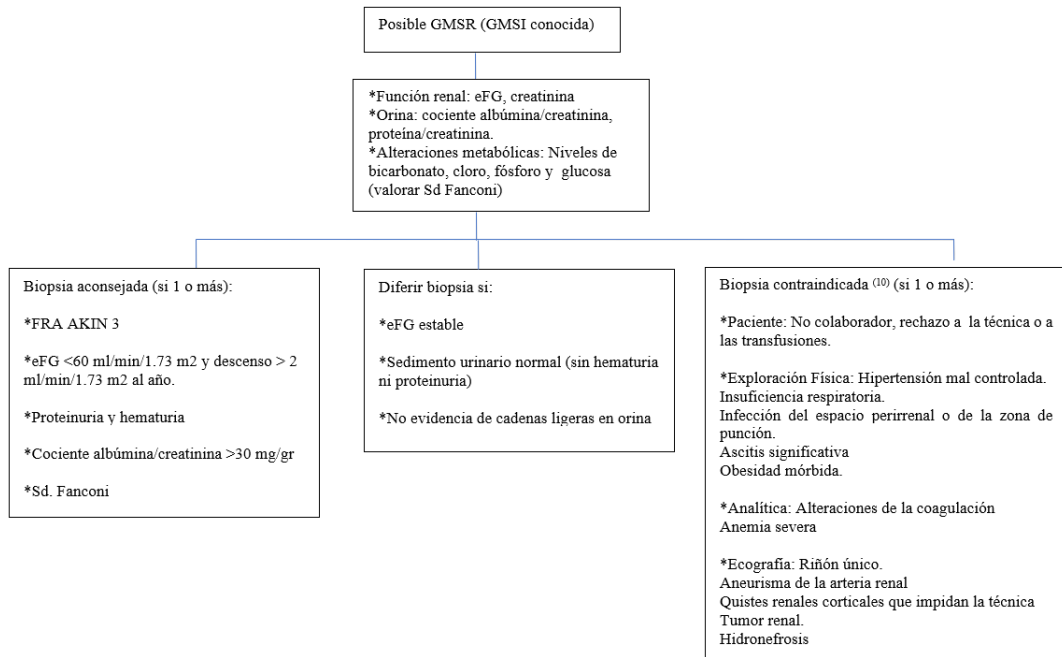


Figura 1. Adaptación de Algoritmo para la evaluación de biopsia renal en pacientes con sospecha de GMSR [6,10]

4. Clasificación

Se han clasificado diferentes lesiones renales asociadas a GMSR, pudiendo afectar a una o más estructuras renales.

La mayoría de las lesiones están causadas por la inmunoglobulina monoclonal completa o un fragmento de la misma, salvo en la glomerulopatía C3 y microrangiopatía trombótica (MAT).

En 2017 el IKGm propuso una clasificación basada en la inmunofluorescencia y la microscopía electrónica (Tabla II); si bien es cierto ésta última no está disponible de manera rutinaria en todos los centros por lo que se sugiere pero no se exige su realización.

La clasificación se basa en la presencia o no de depósitos de inmunoglobulina monoclonal y si éstos a su vez, se encuentran organizados o no.

Tabla II Clasificación de GMSR [1,6]

GMSR	Presencia de depósitos de inmunoglobulina monoclonal	Organizados	Fibrilar	Amiloidosis relacionada con Inmunoglobulina (cadenas pesadas: AH, cadenas ligeras: AL y cadenas pesadas y ligeras: AHL)
				Glomerulonefritis fibrilar
			Microtubular	Glomerulonefritis inmunotactoide
				Glomerulonefritis crioglobulinémica de tipo I y tipo II
			Cristales o inclusiones	Tubulopatía proximal de cadenas ligeras
				Histiocitosis con depósito de cristales
	No organizados	Enfermedad por depósitos monoclonales de Ig (cadenas ligeras, pesadas o mixtas)		
		Glomerulonefritis proliferativa con depósitos monoclonales de Ig		
		Miscelanea		
	Ausencia de depósitos de inmunoglobulina monoclonal	Glomerulopatía C3		
Microangiopatía Trombótica				

5. Tratamiento

Tras el diagnóstico de GMSR, es necesario realizar una evaluación completa para iniciar de manera precoz una terapia dirigida que permita preservar la función renal, con vigilancia activa para evitar la posible aparición de efectos tóxicos del tratamiento.

Idealmente se busca la eliminación de la paraproteína aunque se ha descrito que una buena respuesta hematológica parcial podría ser definida como una diferencia entre la cadena ligera libre afectada y la no afectada <4 mg/dl o descenso mayor del 90% de la cadena ligera libre afectada [1,12,13].

En pacientes con enfermedad renal crónica avanzada, el esfuerzo va dirigido a reducir el riesgo de recurrencia de GMSR tras el trasplante renal [1,6,14] ya que es poco probable que se recupere la función renal y en aquellos no candidatos a trasplante, sólo se debe iniciar el tratamiento si presenta afectación extrarrenal y/o transformación a proceso maligno.

El tratamiento se monitoriza con la evolución de los valores de función renal (creatinina sérica) y proteinuria; si no hubiese un cambio favorable después de dos o tres ciclos, se debe valorar cambiar la terapia [1]

Actualmente existen varias opciones de tratamiento y muchas de ellas se administran conjuntamente para producir sinergia sobre células B y células plasmáticas [6,15,16]. Entre las principales alternativas se encuentran bortezomib [17], ciclofosfamida y dexametasona, bendamustina, rituximab, talidomida o lenalidomida [15].

La decisión del tratamiento se basa en sintomatología, tipo de clon, tipo lesión asociada a GMSR y grado de ERC.

6. Pronóstico

Tras la caracterización de las lesiones asociadas a GMSR, el pronóstico ha mejorado debido a el inicio precoz del tratamiento ya que con éste se consigue evitar la progresión de la enfermedad renal [18] y las complicaciones derivadas de la misma; sin embargo en pacientes con ERC avanzada el panorama no es tan alentador ya que presentan lesiones irreversibles por lo que en este caso es importante la necesidad de controlar adecuadamente la enfermedad para poder optar a trasplante renal [19] ya que existen altas tasas de recurrencia lo que ensombrece el pronóstico en este grupo de pacientes.

Finalmente es muy importante mantener un seguimiento estrecho ya que los pacientes con esta entidad tienen mayor riesgo de progresión a la neoplasia hematológica correspondiente.

7. Conclusiones

La GMSR es una entidad caracterizada por la presencia de elevadas cantidades de inmunoglobulina monoclonal nefrotóxica que puede generar daño a diferentes niveles de la arquitectura renal, por lo que cursa con manifestaciones clínicas muy inespecíficas, siendo necesaria la confirmación diagnóstica mediante biopsia renal que debe incluir microscopia óptica, inmunofluorescencia y microscopia electrónica para una correcta clasificación que pueda ayudar en el enfoque terapéutico.

Es fundamental un diagnóstico hematológico, bioquímico e histológico completo para determinar el tipo de lesión asociada la GMSR y el tratamiento más idóneo.

La detección de la inmunoglobulina monoclonal tiene valor diagnóstico, pronóstico y en la respuesta al tratamiento por lo que su determinación tiene un papel esencial en esta entidad.

La elección del tratamiento debe realizarse según la naturaleza del clon celular (linfocítico y plasmocítico), la función renal y la presencia o no de afectación extrarrenal. La rápida supresión de la inmunoglobulina monoclonal nefrotóxica ha demostrado resultados satisfactorios sobre la función renal y la supervivencia del paciente en varias formas de GMSR.

Aunque la mortalidad de los pacientes con GMSR es inferior a la del MM u otras formas neoplásicas, la probabilidad de ERC avanzada es elevada.

Es necesario establecer protocolos diagnósticos y terapéuticos con una colaboración estrecha entre Hematólogos y Nefrólogos que permitan optimizar los tiempos e iniciar las terapias de manera precoz para mejorar el pronóstico de los pacientes con esta patología.

Conflictos de Intereses: Los autores de este artículo de revisión no declaran existencia de ningún conflicto de intereses.

Abreviaturas

Las siguientes abreviaturas son usadas en este manuscrito:

GMSR: Gamapatía monoclonal de significado renal.

GMSI: Gammapatía monoclonal significado incierto.

IKMG: Grupo Internacional de Investigación sobre Gammapatía Monoclonal y Riñón.

MM: Mieloma múltiple.

FRA: Fracaso renal agudo.

ERC: Enfermedad renal crónica.

TRS: Terapia renal sustitutiva.

EFG: Estimación de filtrado glomerular

TC: Tomografía computarizada.

CLL: Cadenas ligeras libres.

Referencias Bibliográficas

1. Leung N, Bridoux F, Nasr SH. Monoclonal Gammopathy of Renal Significance. *N Engl J Med.* 2021 May 20;384(20):1931-1941. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1810907>
2. Fulladosa S. Nefropatía asociada a Gammopatías Monoclonales En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds) *Nefrología al Día.* ISSN:2659-2606. Disponible en: <http://www.nefrologiaaldia.org/381>
3. Glavey SV, Leung N. Monoclonal gammopathy: The good, the bad and the ugly. *Blood Rev.* 2016;30(3):223-31. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2015.12.001>
4. Bladé J, Rosiñol L, Cibeira MT, de Larrea CF. Pathogenesis and progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Leukemia.* 2008; 22(9):1651-7.
5. R.A. Kyle, B.G. Durie, S.V. Rajkumar, O. Landgren, J. Blade, G. Merlini, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia.* 2010; 24(6):1121-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/leu.2010.60>
6. Leung, N., Bridoux, F., Batuman, V. 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(1):45-59. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0077-4>
7. Kristinsson SY, Björkholm M, Andersson TM, et al. Patterns of survival and causes of death following a diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study. *Haematologica.* 2009;94(12):1714-20. Disponible en: <https://doi.org/10.3324/haematol.2009.010066>
8. Caravaca-Fontán F, Gutiérrez E, Delgado Lillo R, Praga M. Monoclonal gammopathies of renal significance. *Nefrología.* 2017;37(5):465-477.
9. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, et al. International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood.* 2012;120(22):4292-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2012-07-445304>
10. Rivera Hernández, F. Biopsia renal. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds) *Nefrología al Día.* ISSN:2659-2606. Disponible en: <http://www.nefrologiaaldia.org/234>
11. Kaur J, Valisekka SS, Hameed M, Bandi PS, Varma S, et al. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: A Comprehensive Review. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2023; 23(5):e195-e212. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clml.2023.02.004>
12. Kourelis TV, Nasr SH, Dispenzieri A, et al. Outcomes of patients with renal monoclonal immunoglobulin deposition disease. *Am J Hematol* 2016;91:1123-8.
13. Feraud J-P, Bridoux F, Dispenzieri A, et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood* 2018;132: 1478-85. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-04-839480>
14. Angel-Korman A, Stern L, Angel Y, et al. The role of kidney transplantation in monoclonal Ig deposition disease. *Kidney Int Rep* 2020; 5:485-93. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.01.011>
15. Feraud JP, Bridoux F, Kyle RA, et al; International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood.* 2013;122(22):3583-90. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-495929>
16. Hogan JJ, Weiss BM. Bridging the Divide: An Onco-Nephrologic Approach to the Monoclonal Gammopathies of Renal Significance. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(9):1681-1691.
17. Cohen C, Royer B, Javaugue V, et al. Bortezomib produces high hematological response rates with prolonged renal survival in monoclonal immunoglobulin deposition disease. *Kidney Int* 2015;88: 1135-43. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ki.2015.201>
18. Ramos R, Poveda R, Bernís C, Ara J, et al. Afectación renal en las gammopatías monoclonales benignas: ¿una entidad infradiagnosticada? *Nefrología.* 2008;28(5):525-9.
19. Angel-Korman A, Stern L, Angel Y, et al. The role of kidney transplantation in monoclonal Ig deposition disease. *Kidney Int Rep* 2020;5:485-93. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.01.011>
20. Kourelis TV, Nasr SH, Dispenzieri A, et al. Outcomes of patients with renal monoclonal immunoglobulin deposition disease. *Am J Hematol* 2016;91:1123-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajh.24528>.



© 2024 por los autores; Esta obra está sujeta a la licencia de Reconocimiento 4.0 Internacional de Creative Commons. Para ver una copia de esta licencia, visite <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.