

ARTÍCULO ORIGINAL

Sobre un caso de amiloidosis primaria asociada a IgM con relación kappa/lambda dentro del rango de referencia

Primary amyloidosis associated with IgM with a kappa/lambda ratio within the reference range. Case report

Alcat, Nahuel¹; Cioffi, Antonela²; Nievez, Luciano David^{3*}

¹Hospital Aeronáutico Central. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

²Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

³Hospital Interzonal General de Agudos Evita. Lanús, Buenos Aires, Argentina.

*Contacto: Nievez, Luciano David; Laboratorio Central. Hospital Interzonal General de Agudos Evita. Lanús, Buenos Aires, Argentina, Río de Janeiro 1910, B 1824 DMT Lanús, Provincia de Buenos Aires, Argentina, lnievez@gmail.com.

Resumen

Introducción: Las amiloidosis son un grupo de enfermedades que se manifiestan como consecuencia del plegamiento incorrecto y la agregación localizada o sistémica de proteínas autólogas que se depositan en los tejidos en forma de fibrillas amiloides. La amiloidosis primaria o de cadenas livianas libres (AL) es la forma más común de amiloidosis sistémica, con una incidencia anual de 0,9 nuevos casos por 100000 habitantes. Materiales y métodos: Se presenta un caso clínico de un paciente diagnosticado con AL asociada a IgM lambda durante su estadía en el Hospital Interzonal General de Agudos Evita de Lanús. Resultados: Durante la internación del paciente, de sexo masculino, de 47 años de edad, con diagnóstico primario de insuficiencia cardíaca, se observó la presencia de un depósito de material eosinófilo amorfo rojo Congo positivo, en el fragmento de tejido fibroconectivo remitido a Anatomía Patológica, lo cual confirmó el diagnóstico de amiloidosis con compromiso renal y cardiológico. No se obtuvieron resultados concluyentes en el análisis del proteinograma electroforético en suero y la cuantificación de las cadenas livianas libres. Luego, se obtuvo mediante el estudio de inmunofijación en suero la presencia de un componente monoclonal de isotipo IgM lambda, que permitió el diagnóstico diferencial de AL. Conclusión: En este paciente el uso del algoritmo: proteinograma electroforético en suero + inmunofijación en suero + cadenas livianas libres en suero permitió arribar a un correcto resultado.

Palabras clave: amiloidosis, amiloidosis primaria, cadenas livianas libres, proteinograma, proteínas.

Abstract

Introduction: Amyloidosis is a group of diseases that result from misfolding and localized or systemic aggregation of autologous proteins that are deposited in tissues in the form of amyloid fibrils. The most common form of systemic amyloidosis is primary or free light chain (AL) amyloidosis, with an annual incidence of 0.9 new cases per 100,000 people. Materials and methods: A clinical case of a patient diagnosed with AL associated with IgM Lambda during his stay at the Hospital Interzonal General de Agudos Evita de Lanús, Buenos Aires, Argentina, was studied. Results: The case was a 47-year-old male patient with a primary diagnosis of heart failure. During hospitalization, deposit of amorphous eosinophilic material, congo red positive in the fragment of fibroconnective tissue, was observed and referred to pathology. Results confirmed the diagnosis of amyloidosis with renal and cardiac involvement. Although the results of the analysis of the electrophoretic proteinogram in serum and the quantification of free light chains were inconclusive, the presence of a monoclonal component of the IgM Lambda isotype, obtained in the immunofixation study in serum, allowed the differential diagnosis of AL. Conclusion: In this patient, the use of the following algorithm: serum electrophoretic proteinogram + serum immunofixation + serum free light chains allowed reaching a correct result.

Keywords: amyloidosis, primary amyloidosis, free light chains, proteinogram, proteins.

Introducción

Las amiloidosis son un grupo de enfermedades que se manifiestan como consecuencia del plegamiento incorrecto y la agregación localizada o sistémica de proteínas autólogas que se depositan en los tejidos en forma de fibrillas amiloides;

estas fibrillas se tiñen con rojo Congo. Se diferencian entre sí por el tipo de proteína precursora de la sustancia amiloide. La amiloidosis primaria o de cadenas livianas libres (AL) es la forma más común de amiloidosis sistémica, con una incidencia anual de 0,9 nuevos casos por 100.000 habitantes. Es causada por un clon de células plasmáticas generalmente pequeño (aproximadamente en el 50 % de los casos la infiltración de la médula ósea es menor que el 10 %). Por inmunofijación, el tipo de componente monoclonal sérico es: IgG (32 %), IgA (10 %), cadenas ligeras (24 %), IgM (5 %), IgD (1 %). El tipo de cadena liviana es, con mayor frecuencia, lambda (3:1). La supervivencia está determinada principalmente por la severidad de la afectación cardíaca.^{1,2,3}

Para el rápido diagnóstico, se requiere de un alto índice de sospecha, ya que las demoras dan como resultado que aproximadamente el 30 % de los pacientes tengan afectación irreversible de órganos y mueran a los pocos meses del diagnóstico, a pesar de la correcta implementación del tratamiento. Es fundamental un trabajo interdisciplinario entre diferentes especialidades médicas y no médicas; en estas últimas, el laboratorio de proteínas es uno de los pilares para la caracterización del tipo de proteínas que causa la amiloidosis, mediante la implementación de técnicas como: el proteinograma electroforético en suero (PES), el uroproteinograma, la inmunofijación en suero y en orina (sIFE y uIFE por sus siglas en inglés, respectivamente) y la cuantificación de cadenas livianas libres en suero (sFLC por sus siglas en inglés).

La implementación del correcto algoritmo de estudio en el laboratorio de proteínas es fundamental en la caracterización de la amiloidosis. Esto se debe a que cada técnica presentará su respectiva sensibilidad para el hallazgo del componente monoclonal. De esta manera, la utilización de PES, sIFE + uIFE o PES + sFLC aportará una sensibilidad al correcto diagnóstico de AL del 67,2 %, 94,2 % y 96,2 %, respectivamente.⁴

Materiales y métodos

Se presenta un caso clínico de un paciente diagnosticado con AL asociada a IgM lambda que se estudió de forma retrospectiva durante la internación en el Hospital Interzonal General de Agudos Evita de Lanús, en el período del 14/08/2021 al 24/09/2021). La información fue recopilada de su historia clínica y la base de datos de resultados de laboratorio, durante su estadía en el hospital.

El diagnóstico de amiloidosis se realizó en el Departamento de Anatomía Patológica del mismo nosocomio, con tinción de rojo Congo, a partir de una biopsia de tejido adiposo periumbilical. El diagnóstico diferencial del tipo de amiloidosis se realizó en el laboratorio de proteínas a través de las técnicas: PES en soporte líquido, inmunofijación en suero y orina semiautomatizada en gel de agarosa, uroproteinograma y sFLC.

Resultados

Paciente de sexo masculino, de 47 años de edad, concurrió el 14 de agosto del 2021 a la guardia médica del HIGA Evita de Lanús con un cuadro de disnea, tos, edema y lesiones purpúricas en miembros inferiores de 3 semanas de evolución. No poseía, al momento, antecedentes patológicos de relevancia. Notificó que había recibido la primera dosis de vacuna para COVID-19 (Sputnik V) el 8 de julio del 2021. El laboratorio, al ingreso, arrojó los resultados que se detallan en la tabla I.

Debido al cuadro de disnea característico de la insuficiencia cardíaca, se solicitó un ecocardiograma donde se evidenció una fracción de eyección de moderada a severamente deprimida, y en la determinación de NT-pro-BNP, se obtuvo un resultado de 25000 pg/ml (VR: menor que 125 pg/ml), que confirmó el diagnóstico presuntivo.

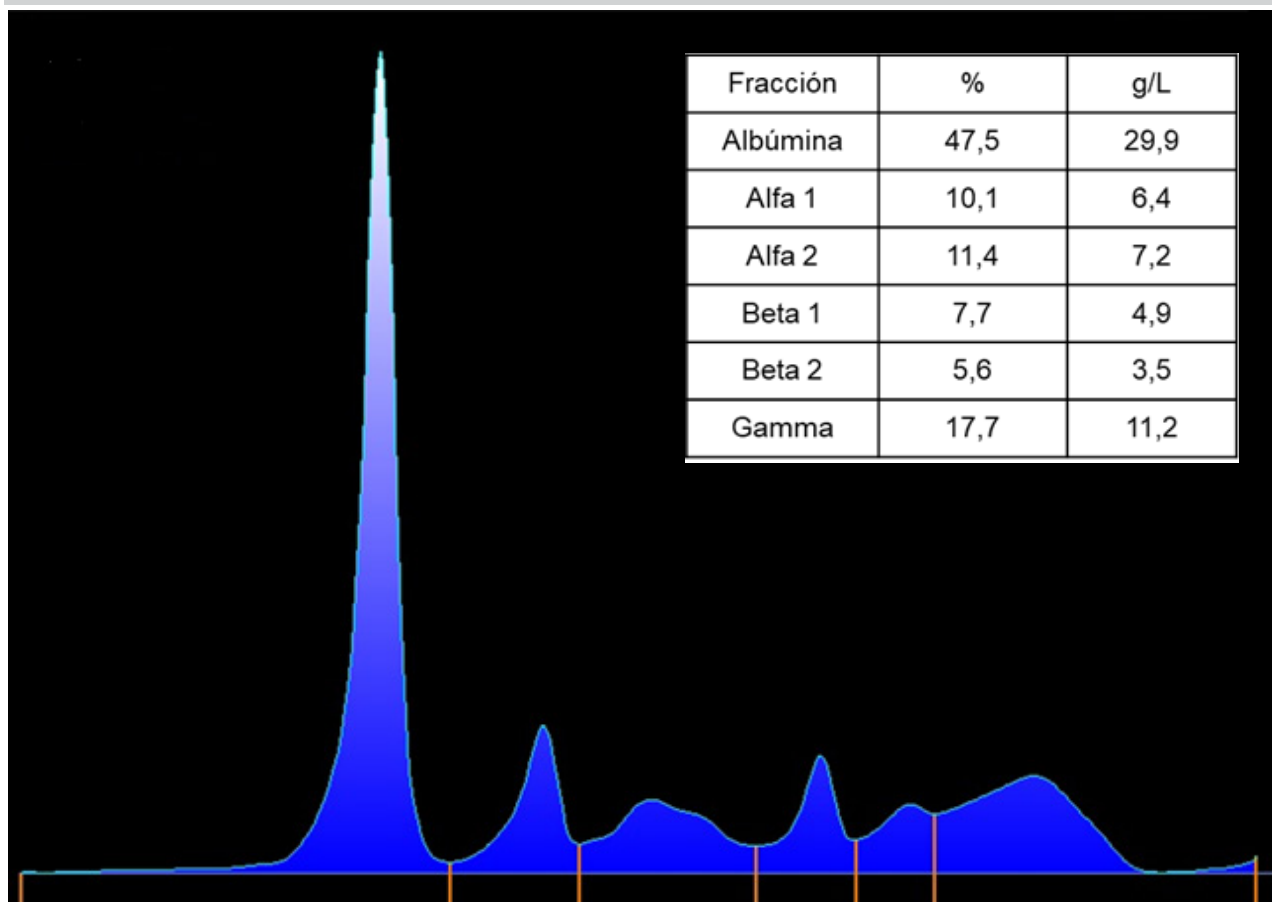
Se realizó una biopsia de las lesiones purpúricas de miembros inferiores a partir de la cual se diagnosticó vasculitis leucocitoclástica y colagenosis perforante. Además, se tomaron muestras para bacteriología que evidenciaron sobreinfección de estas heridas, por lo cual se inició tratamiento antibiótico.

El 17 de agosto se realizó el proteinograma electroforético de suero y se obtuvo como resultado un perfil con patente oligoclonal en zona gamma, sin otras características relevantes, como se observa en la figura 1. En la misma fecha, se realizó el uroproteinograma, que arrojó como resultado un perfil con ausencia de banda homogénea compatible con proteinuria de Bence Jones.

Tabla I. Valores de laboratorio al momento del ingreso.

Determinación	Resultado	Valor de referencia
Urea	289 mg/dL	20 – 45 (mg/dL)
Creatinina	4,5 mg/dL	0,7 – 1,3 (mg/dL)
GB	10,3 10 ⁹ /L	4,5 – 11,0 × 10 ⁹ /L
HTO	36%	38 – 48 %
Hb	13 g/dL	13 – 17 (g/dL)
PLT	150 × 10 ⁹ /L	150 – 400 × 10 ⁹ /L
LDH	527 U/L	135 – 240 (U/L)
Proteinuria	Positivo (+)	Negativo
Bilirrubina total	4,8 mg/dL	0,1 – 1,2 mg/dL
Bilirrubina directa	1,8 mg/dL	Menor a 0,3 mg/dL
ASAT	50 U/L	5 – 34 U/L
ALAT	62 U/L	0 – 55 U/L
FAL	118 mg/dL	40 – 150 U/L

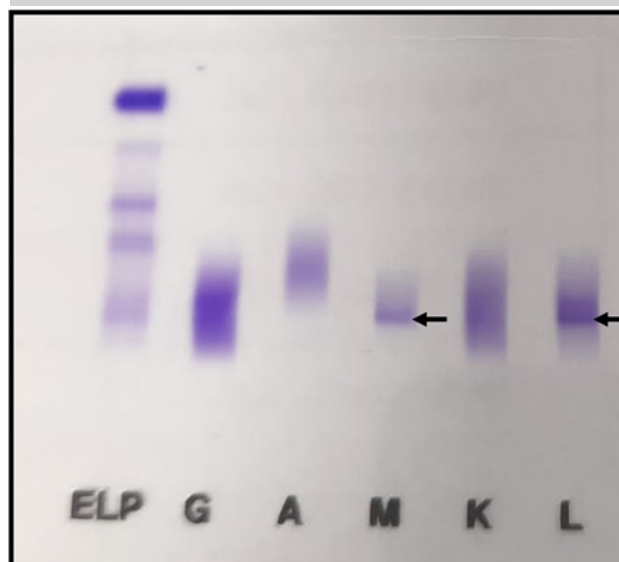
► GB, Glóbulos blancos; HTO, Hematocrito; Hb, Hemoglobina; PLT, Plaquetas; LDH, Lactato deshidrogenasa; ASAT, aspartato aminotransferasa; ALAT, alanina aminotransferasa; FAL, Fosfatasa alcalina.

Figura 1. Proteinograma electroforético en suero.

Debido al compromiso multisistémico: renal, hepático y cardiológico, se incluyó amiloidosis como diagnóstico presuntivo. Consecuentemente, el 9 de septiembre se realizó una biopsia de tejido adiposo periumbilical para ser estudiado por Anatomía Patológica. El informe constató la presencia de un depósito de material eosinófilo amorfo, rojo Congo positivo en el fragmento de tejido fibroconectivo remitido por lo cual se confirmó el diagnóstico de amiloidosis con compromiso renal y cardiológico. Para establecer el diagnóstico diferencial de AL, se realizó la determinación de sIFE, sFLC y citometría de flujo de biopsia de médula ósea.

Mediante sIFE se determinó la presencia de un componente monoclonal de isotipo IgM lambda, como se observa en la figura 2. Simultáneamente, se evaluó sFLC. Los resultados se observan en la tabla II, con un valor absoluto de las cadenas livianas libres por encima del valor de referencia para ambos isotipos, pero con una relación dentro del rango.

Posteriormente, se realizó una biopsia de médula ósea que arrojó la presencia de un 7 % de plasmocitos con disposición en grupos en el medulograma (valor de referencia: menor que 1 %). Por citometría de flujo realizada en el Hospital El Cruce, se obtuvieron los siguientes resultados: linfocitos T CD3+: 9 %; NK: 0,93 %; LB: 2,2 %; plasmocitos: 0,37 % (policlonales con fenotipo conservado); monocitos: 4 %; neutrófilos:

Figura 2. Inmunofijación en suero.

► ELP, fijador para la totalidad de las fracciones del proteinograma electroforético; G, suero anti cadenas pesadas gamma; A, suero anti cadenas pesadas alfa; M, suero anti cadenas pesadas mu; K, suero anti cadenas pesadas kappa; L, suero anti cadena pesadas lambda. Se observa componente monoclonal del isotipo IgM Lambda.

Tabla II. Determinación cuantitativa de los valores de cadenas livianas libres en suero.

	Resultado	Intervalo de referencia
FLC kappa	84,9 mg/dL	(3,3 - 19,4) mg/dL
FLC lambda	93,2 mg/dL	(5,7 - 26,3) mg/dL
kappa/lambda	0,91	0,26 - 1,65

77 %; eosinófilos: 1,1 %; basófilos: 0,1 %; eritroides: 4,3 %. No se detectaron plasmocitos patológicos ni evidencia de linfoma no Hodgkin.

Discusión

En el presente reporte, se describe el diagnóstico de un caso de amiloidosis primaria de cadenas livianas, asociada a un componente monoclonal de isotipo IgM lambda. Al mismo, se arribó debido a la fuerte sospecha clínica en la cual el síndrome sistémico se vinculó al depósito amiloide, y se demostró su presencia a través de la tinción de rojo Congo, a la vez que se evidenció una gammapatía monoclonal en los estudios anteriormente presentados, de acuerdo con los criterios diagnósticos del International Myeloma Working Group definidos por la SAH.²

En lo que respecta a la presentación clínica, hallamos ciertas diferencias con respecto a la literatura consultada. Según Palladini y col., los órganos afectados con mayor frecuencia en amiloidosis AL IgM son el pulmón y los nódulos linfáticos, en tanto que la afectación cardíaca es menos severa, con valores de NT-proBNP y troponina ligeramente aumentados respecto del valor de referencia.⁵ El paciente descrito no presentó daño pulmonar ni presencia de nódulos linfáticos, pero sí, un severo daño cardíaco, que es de mal pronóstico. De forma contraria, la edad de presentación fue menor que la media reportada de 67 años y tuvo un impacto positivo en la supervivencia del paciente.

El estudio de médula ósea obtuvo resultados acordes con recientes reportes cuyas punciones suelen arrojar resultados normales o ser no concluyentes en un 26 a 33 % de los casos. En aquellos con resultados patológicos, la infiltración más común es la linfocítica o linfoplasmocítica, que se halla en un 13 a 21% de los pacientes.⁶

Por otro lado, se destaca que el componente monoclonal de isotipo IgM lambda que se halló no es frecuente y coincide con datos locales de reciente publicación.⁷

En un estudio retrospectivo llevado a cabo por Sachchithanatham y col., los pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL IgM presentan un componente monoclonal IgM significativo de 10 g/L, mayor frecuencia de cadena liviana libre lambda y una relación kappa/lambda alterada en un 75 % de los casos. En el caso de nuestro paciente, el componente monoclonal no fue detectado en el proteinograma sérico y ambos isotipos de cadenas livianas se hallaron aumentados haciendo que la relación kappa/lambda se encontrara dentro del intervalo de referencia.⁸

Se concluye que es de enorme importancia la interacción in-

terdisciplinaria para poder arribar al diagnóstico de amiloidosis y aumentar la sobrevida del paciente. Evaluando los resultados obtenidos al momento del diagnóstico diferencial, recomendamos en estos casos hacer uso del siguiente algoritmo para arribar a un correcto resultado: PES + sIFE + sFLC, con el objetivo de aumentar la sensibilidad diagnóstica.

Es importante que esta patología sea tenida en cuenta en el diagnóstico diferencial de pacientes con afectación multisistémica y se debe continuar su estudio hasta lograr poder definir el diagnóstico para instaurar el tratamiento correcto a fin de evitar la progresión de los daños.

Agradecimientos

Se agradece a los servicios de Clínica Médica y Hematología Clínica del Hospital Interzonal General de Agudos "Évita" de Lanús por la colaboración y el trabajo en conjunto en pos de la salud de los pacientes. También se agradece a las colegas bioquímicas, María Soledad Sáez, Silvina Ema Cocucci y Nonthué Ucceli, por los aportes brindados.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Referencias bibliográficas

- Kyle RA, Linos A, Beard CM, Linke RP, Gertz MA, O'Fallon WM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood*. 1992;79(7):1817-22.
- Arriola J, Duarte P, Fantl D, Garate G, Lopresti S, Ochoa P, et al. Sociedad Argentina de Hematología. Guías de Diagnóstico y Tratamiento. 2019; 131-176. [Internet]. [Consultados 01 abr 2022]. Disponible en: http://www.sah.org.ar/docs/2019/Gammapatias_Monoclonales.pdf
- Cibeira MT, Bladé J. Amiloidosis primaria: diagnóstico, pronóstico y tratamiento. *Haematologica*. 2011; 96(1):13-18.
- Katzmann JA, Kyle RA, Benson J, Larson DR, Snyder MR, Lust JA, et al. Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. *Clin Chem*. 2009;55(8):1517-22.
- Palladini G, Russo P, Bosoni T, Sarais G, Lavatelli F, Foli A, et al. AL amyloidosis associated with IgM monoclonal protein: a distinct clinical entity. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009; 9(1):80-3.
- Milani P, Merlini G. Monoclonal IgM-related AL amyloidosis. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2016; 29(2):241-248.
- Julieta Antonella Rocca et al. Un caso de amiloidosis AL. *Rev. Hosp. Ital. B.Aires* 2017; 37(3): 98-100.
- Sachchithanatham S, Rousset M, Palladini G, Klersy C, Mahmood S, Venner CP, et al. European Collaborative Study Defining Clinical Profile Outcomes and Novel Prognostic Criteria in Monoclonal Immunoglobulin M-Related Light Chain Amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2016; 34(17):2037-45.