



Palacio de Convenciones de La Habana, Cuba
15 al 19 de mayo de 2023

INFILTRACIÓN HEPÁTICA POR DEPÓSITO DE CADENAS LIGERAS KAPPA PRIMARIA. PRIMER REPORTE EN CUBA.

Dr. Jorge E. Muñío Perurena.¹

Dra. Karen Valdés Álvarez²

Dra. Claudia Roche Alberna³

Dr. Carlos L. Pérez Rosales.⁴

Dra. Ibis Karina Pardo Ramírez.⁵

Dra. Kali Cepero Llauger.⁶

¹ Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, La Habana, Cuba, jemunio@infomed.sld.cu

² Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, La Habana, Cuba, karenvaldesalvarez17@gmail.com

³ Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, La Habana, Cuba, claudia.roche@gmail.com

⁴ Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, La Habana, Cuba, carlosp@infomed.sld.cu

⁵ Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, La Habana, Cuba, karinapardo@infomed.sld.cu

⁶ Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, La Habana, Cuba, kalicepero80@gmail.com

RESUMEN.

La Enfermedad por Depósito de Cadenas Ligeras es una gammapatía monoclonal que puede ser secundaria a un proceso de base como el mieloma múltiple o enfermedades linfoproliferativas entre otras; pero cuando no existe esta condición de base se denomina primaria o idiopática.

La forma primaria en general es muy poco frecuente con la mayor incidencia de ocurrencia es en el riñón, siendo mucho menor en otras localizaciones como el hígado, miocardio, etc. y la cadena kappa está presente en más del 68% de los casos.

Su terapéutica está basada en la quimioterapia que ha ido evolucionando desde los agentes alquilantes con esteroides hasta la actualidad que incluye inhibidores del proteosoma (bortezomid), inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida), anticuerpos monoclonales anti CD38 (danatumumab) e incluso el trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo y la diálisis con trasplante renal en aquellos pacientes con severa afectación de este órgano.

Realizamos el primer reporte de infiltración hepática por Enfermedad por Depósito de Cadenas Ligeras Kappa idiopática en Cuba con respuesta y evolución favorables de más de 10 años con ciclos del esquema melfalán / esteroides.

PALABRAS CLAVE.

Hígado; kappa (++); lambda (-); Rojo Congo (-); melfalán / esteroides

INTRODUCCIÓN.

Las gammopatías monoclonales (procedente de un mismo clon de células plasmáticas) son un conjunto de enfermedades que se caracterizan por la producción anómala y secreción a la sangre de una inmunoglobulina monoclonal en su totalidad o un fragmento de la misma (cadenas pesadas o ligeras).⁽¹⁻³⁾

La enfermedad por depósito de cadenas ligeras (EDCL) es una entidad poco frecuente producida por el depósito no amiloide de un solo tipo de cadena ligera kappa (K) o lambda (λ) a nivel de las membranas basales en diferentes órganos con afectación evolutiva variable de su función,^(4,5) siendo las cadenas kappa las de mayor frecuencia⁽³⁻⁵⁾ llegando hasta un 68%⁽³⁾, este depósito puede presentarse en el curso de alguna enfermedad de base como el mieloma múltiple o trastornos linfoproliferativos entre otros y se catalogan como secundarias o pueden diagnosticarse sin la presencia de alguna patología de base y en estos casos se denominan como primarias o idiopáticas.^(2,4)

La presencia de cadenas ligeras puede detectarse en suero u orina⁽⁴⁾, pero el diagnóstico definitivo se realiza al demostrar por inmunofluorescencia o microscopía electrónica la presencia de estos depósitos en biopsia de tejido^(6,7) con características bioquímicas que difieren a las de la sustancia amiloide pues su ultraestructura es granular (no fibrilar) además de ser negativas a la tinción del Rojo Congo.^(1-3,5)

La localización más frecuente de estos depósitos de cadenas ligeras es en el riñón por ser el glomérulo el filtro para las mismas, siendo luego reabsorbidas y metabolizadas en su totalidad a nivel de los túbulos, todo lo cual explica que este sea el órgano de mayor frecuencia de afectación en las gammopatías monoclonales, sobretodo cuando en la paraproteína predomina la cadena ligera⁽⁸⁾, aunque también con menor frecuencia pueden depositarse en hígado, miocardio, tractus gastrointestinal y bazo entre otros.^(4,6-10)

La frecuencia de infiltración hepática por cadenas ligeras varía entre un 0-19%^(5,10-12) y en los escasos reportes realizados señalan que los resultados en los parámetros de laboratorio que miden la función hepática son variables pues pueden no presentar alteración alguna⁽¹⁰⁾ o elementos sugestivos de colestasis y hasta asociarse a elevada mortalidad^(13,14), la infiltración hepática de las cadenas ligeras es principalmente perisinusoidal y más del 85% por cadenas kappa, a diferencia de los depósitos amiloides que es a nivel parenquimatoso fundamentalmente y a expensas de cadenas lambda.⁽¹⁴⁾

De forma general se plantea que la EDCL tiene un pronóstico desfavorable relacionado con el grado de afectación del órgano en específico lo cual se ve agravado por un diagnóstico tardío que favorece una mayor disfunción orgánica evolutiva por retardo en el inicio de la terapéutica,^(4,15,16) y se plantea que esto ocurre en la infiltración hepática cuando se presenta con hepatomegalia importante, colestasis severa y signos de hipertensión portal, lo cual no es frecuentes en esta presentación.⁽¹⁷⁾

La terapéutica en general está dirigida a la disminución de la producción de cadenas ligeras y evitar el daño orgánico e incluye la quimioterapia sistémica con diversos medicamentos (vincristina, ciclofosfamida, adriamicina, prednisona talidomida, bortezomib, dexametasona, lenalidomida, entre otros) que puede acompañarse o no con el trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo (TPHa)^(16,18,19), además de la diálisis y el trasplante renal en los casos de EDCL con severa afectación de este órgano^(16,19,20); y en la actualidad está en estudio el beneficio que en estos pacientes puede alcanzarse con la adición del daratumumab (anticuerpo monoclonal anti CD38)^(21,22), pero la mayoría de estos reportes se

basan en los resultados obtenidos en pacientes con depósito a nivel renal.

Exponemos el primer reporte en Cuba de una paciente con Enfermedad de Depósito de Cadenas Ligeras hepática idiopática con su respuesta y evolución favorable a la terapéutica impuesta con ciclos del esquema melfalán / esteroides.

PRESENTACIÓN DEL CASO.

Paciente MPD, blanca, femenina, 59 años de edad, antecedentes de asma bronquial y vitiligo, que en mayo del año 2013 se estudia por astenia, pérdida de peso y fiebre intermitente de 38°C.

Al ingreso presentaba lesiones de vitiligo en piel de la frente, manos, pies y articulaciones, palidez cutáneo-mucosa, hepatomegalia de aproximadamente 10 cms., punta de bazo palpable y sibilantes en ambos campos pulmonares; se constata hemoglobina de 9.6 g/L normocítica-normocrómica y resto del hemograma normal, eritrosedimentación en 135 mm/h, toda la hemoquímica incluyendo la función hepática, calcio y fósforo en rango normal según los parámetros de nuestros laboratorios, prolongación ligera del tiempo del TPT Kaolín, estudios de hepatitis B, C y VIH negativos, electroforesis de proteínas con ligera hipoalbuminemia, aumento policlonal de alfa1, alfa 2 y gamma con inmunofijación negativa, cuantificación de inmunoglobulinas en rango normal, no detección de cadenas ligeras en suero ni orina; imagenológicamente se describe marcada hepato-esplenomegalia con múltiples adenopatías abdominales, riñones simétricos con parénquima ecogénico, no alteraciones óseas; la biopsia de ganglio por “trucut” informa hiperplasia linfoide reactiva no tumoral con abundantes plasmocitos policlonales; en el medulograma con biopsia medular se detectó una médula ligeramente hipocelular con integridad de los sistemas, ligero aumento de plasmocitos, no mielofibrosis, no infiltración tumoral y Azul de Prusia positivo, en el estudio laparoscópico se describe un hígado muy aumentado de tamaño en especial el lóbulo derecho que alcanza la FID, de color rojo algo pálido no uniforme, superficie con múltiples depresiones cicatrizales y formaciones nodulares en cara inferior de ambos lóbulos, borde hepático derecho romo, consistencia aumentada, ligamento redondo y falciforme sin alteraciones, ascitis escasa, no signos de hipertensión portal. Conclusiones: Hepatomegalia de etiología no precisada sin signos de hipertensión portal. Causa infiltrativa ??? y en la biopsia hepática una hepatitis crónica reactiva, fibrosis intersticial severa, cambios degenerativos en cordones hepatocelulares con inmunohistoquímica Kappa (++), Lambda (-) y tinción del Rojo Congo negativa (FIGURAS A,B,C,D), resultado por los cuales se diagnosticó infiltración hepática por Enfermedad por Depósito de Cadenas Ligeras Kappa idiopática.

ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE CADENAS LIGERAS KAPPA. INFILTRACIÓN HEPÁTICA. FIGURAS A,B,C y D.

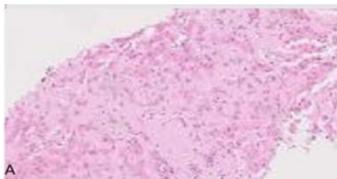


FIGURA A. BIOPSIA HEPÁTICA.
Hepatitis crónica reactiva, fibrosis intersticial severa, cambios degenerativos en cordones hepatocelulares

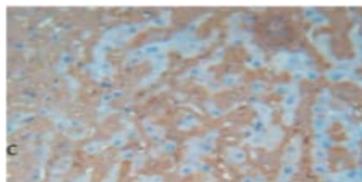


FIGURA C.
Kappa positivo

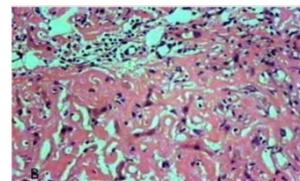


FIGURA B.
Rojo Congo negativo

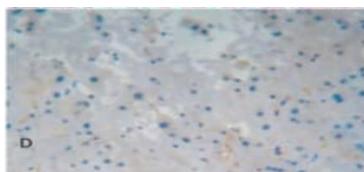


FIGURA D.
Lambda negativo.

Se inició tratamiento con ciclos cada 4-6 semanas del esquema melfalán / dexametasona a razón de: melfalán: 1 mg. x kg. de peso x ciclo + dexametasona: 40 mgs. x m² de SC los días 1 al 5 de cada ciclo.

La hepatomegalia fue disminuyendo paulatinamente con desaparición total en agosto / 2015 y se suspende el tratamiento específico además, la paciente mantuvo en todo momento los parámetros de laboratorio que miden la función hepática dentro del rango normal y no se detectó elemento alguno que hiciera sospechar la presencia de enfermedad a otro nivel.

Desde agosto / 2015 la paciente ha recibido ciclos cortos de este esquema terapéutico, con sustitución de la dexametasona por prednisona, en los años 2016, 2018 y en el 2019 por reaparición de la hepatomegalia, pero siempre manteniendo función hepática normal y desde octubre / 2019, no lo ha requerido hasta su última evaluación en octubre 2022, solo el apoyo con eritropoyetina.

En las ocasiones que la hepatomegalia ha sido detectada, siempre con función hepática normal, se ha incluido la realización de estudios como el medulograma con biopsia medular y algunos otros para detectar progresión o presencia de enfermedad a otro nivel, con resultados negativos en todo momento.

DISCUSIÓN.

La EDCL es en general poco frecuente y su forma idiopática lo es aún más ^(4,5) teniendo al riñón como el de mayor efectación debido a su función fisiológica de filtración, reabsorción y metabolizar las mismas ⁽⁸⁾ aunque también y con mucha menor frecuencia, esta infiltración puede estar concomitando o no con otros órganos como el hígado, miocardio, etc. ^(4,6-10), como en esta paciente cuyo diagnóstico fue a nivel hepático sin patología alguna de base o afectación a otro nivel. ^(2,4)

La frecuencia de infiltración hepática por cadenas ligeras varía entre un 0-19% ^(5,10-12) y en los escasos reportes realizados señalan que los resultados en los parámetros de laboratorio que miden la función hepática son variables pues pueden no presentar alteración alguna ⁽¹⁰⁾

o presentar elementos sugestivos de colestasis y hasta asociarse a elevada mortalidad ^(13,14), la infiltración hepática de las cadenas ligeras es principalmente perisinusoidal y más del 85% es por cadenas kappa y en esta paciente, cuya única manifestación clínica fue la hepatomegalia sin etiología precisada laparoscópicamente, los valores en rango normal de los parámetros que miden la función hepática, la hipoalbuminemia con médula ósea hipocelular en algunos casos y la presencia demostrada de cadenas ligeras kappa en el tejido hepático con tinción de Rojo Congo negativa se corresponde con criterios que la literatura señala como válidos para realizar este diagnóstico. ^(1-10, 12-14)

Aunque de forma general se plantea que la EDCL tiene un pronóstico desfavorable relacionado con el grado de afectación del órgano en específico, la respuesta terapéutica y evolución de esta paciente al esquema del melfalán como agente alquilante + esteroides ha sido favorable con una sobrevida de más de 10 años sin afectación de otro órgano por la enfermedad, con períodos de tiempo prolongados sin necesidad de terapéutica alguna o la necesidad de pasar a imponer otra medicación o proceder como los utilizados en la actualidad que incluye la quimioterapia sistémica con inhibidores del proteosoma (bortezomid), inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida), anticuerpos monoclonales anti CD38 (danatumumab) e incluso el trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo (TPHa) ^(16,18,19,21-23), aunque la mayoría de estos reportes se basan en los resultados obtenidos en pacientes con depósito a nivel renal, y otro aspecto a considerar es el relacionado que la evolución desfavorable que ocurre en la EDCL con infiltración hepática cuando se presenta con hepatomegalia importante, colestasis severa y signos de hipertensión portal, lo cual no es frecuentes en esta presentación ⁽¹⁷⁾ y no fue así en esta paciente.

CONCLUSIONES.

Presentamos el primer reporte en Cuba de un caso con el diagnóstico de Enfermedad por Depósito de Cadenas Ligeras idiopático hepático.

La clínica y los estudios complementarios corroboraron este diagnóstico.

La respuesta terapéutica favorable y evolución estable por más de 10 años sin extensión ni aparición a otro nivel ha sido alcanzada con ciclos del esquema melfalán + esteroides sin necesidad de otra terapéutica específica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- 1- Glavey SV, Leung N. Monoclonal gammopathy: The good, the bad and the ugly. Vol. 30, Blood Reviews. 2016. p. 223-31.
- 2- Sethi S, Rajkumar SV, D'Agati D. The Complexity and Heterogeneity of Monoclonal Immunoglobulin-Associated Renal Diseases. J Am Soc Nephrol. 2018 Jul;29(7):1810-23. Available from: <https://www.jasn.org/lookup/doi/10.168/ASN.2017121319>
- 3- Rajkuma SV. Pathogenesis of immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis and light and heavy chain deposition diseases. UpToDate 2018. Topic 6668 Version 11.0
- 4- Martín Herrera C, Suñer Poblet M, Díaz Pedrero M, Fernández Alonso J, Cabrera R. Enfermedad por depósito de cadenas ligeras. Experiencia en nuestro medio. Nefrología 2008; 28 (5):475-573.
- 5- Denoroy L, Deret S, Aucouturier P. Overrepresentation of the V kappa IV subgroup in light chain deposition disease. Immunol Lett. 1994 Sept;42(1-2):63-66.
- 6- Sayed RH, Wechalekar AD, Gilberton JA, Bass P, Mahmood S, Sachcithanatham S, et al. Natural history and outcome of light chain deposition disease. Blood. 2015;126(26):2805-10.

- 7- Gavriatopoulou M, Musto P, Caers J, Merlini G, Kastritis E, van de Donk N, et al. European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cells dyscrasias. *Leukemia*.2018;32(9):1883-98.
- 8- Fulladosa X. Nefropatía asociada a gammapatía monoclonales. *Nefrología al día*. ISSN: 2659-2606. Disponible en:<https://www.nefrologíaaldía.org/381>.
- 9- Ronco P, Plaisier E, Mougenot B, Aucouturier P. Immunoglobulin light (heavy)-chain deposition disease: from molecular medicine to pathophysiology-driven therapy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006 Nov;1(6):1342-50.
- 10- Tsushima T, Susuki T, Terao T, Miura D, Kentaro N, Masami T, et al. Light chain disease involving kidney and liver in a patient with IgD myeloma. *BMC Nephrol* 22, 40 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02246-9>.
- 11- Joly F, Cohen C, Javaugue V, Bender S, Belmouaz M, Arnulf B, et al. Randall-type monoclonal immunoglobulin deposition disease: novel insights from a nationwide cohort study. *Blood*. 2019;133(6):576-87.
- 12- Mohan M, Buros A, Mathur P, Gokden N, Singh M, Susanibar S, et al. Clinical characteristics and prognostic factors in multiple myeloma patients with light chain deposition disease. *A J Hematol*. 2017;92(8):739-45.
- 13- Samanez C, Domingo A, Cibeira MT, Miquel R, Soler M, Bade J. Development of rapidly progressive liver light chain deposition under VAD chemotherapy in multiple myeloma. *Eur J Haematol*.2006;761(1):83-85.
- 14- Cristino A, País C, Silva R, Carrola P. Light-chain deposition disease with prominent hepatic involvement. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2017;4(3):000545.
- 15- Merlini G, Palladini G. Enlightening light chain deposition disease. *Blood* 2015;126:2770-71.
- 16- Masood A, Ehsan H, Iqbal Q, Salman A, Hashmi H. Treatment of light chain deposition disease: A systematic review. *Journal of Hematology*. Vol 11, Number 4, 2022, 123-30. doi:<https://doi.org/10.14740/jh1038>.
- 17- Kumar P, Sandhya V, Venkatakrishnan L, Krishnaveni J, Mohanakrishnan A, Nirmala V. Light chain deposition disease presenting as cholestatic jaundice: a case report. *Oman Med J* 2012;27:56-9.
- 18- Lorenz EC, Gertz MA, Fervenza FC, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR et al. Long-term outcome of autologous stem cell transplantation in light deposition disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(6):2052-57.
- 19- Weichman K, Dember LM, Prokaeva T, Wright DG, Quillen K, Rosenzweig M, et al. Clinical and molecular characteristics of patients with non-amyloid light chain deposition disorders, and outcome following treatment with high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2006;38(5):339-43.
- 20- Leung N, Lager DJ, Gertz MA, Wilson K, Kanakiriya S, Fervenza FC. Long-term outcome of renal transplantation in light-chain deposition disease. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(1):147-53.
- 21- Milani P, Basset M, Curci P, Foli A, Rizzi R, Nuvolone M. et al. Daratumumab in light chain deposition disease: rapid and profound hematological response preserve kidney function. *Blood Adv*. 2020;4(7):1321-24.
- 22- Kastritis E, Roukasis P, Kostopoulos IV, Gavriatopoulou M, Theodorakakou F, Fotiou D, et al. Consolidation with a short course of daratumumab in patients with AL

amyloidosis or light chain deposition disease. *Amyloid* 2021;28(4):259-66.

23- Pozzi C, Locatelli F. Kidney and liver involvement in monoclonal light chain disorders. *Semin Nephrol*, 2002, vol 22 4 pp 319-30.