

EL SÍNDROME PULMO-RENAL COMO PRESENTACIÓN INICIAL DE UN CASO DE MIELOMA MÚLTIPLE

THE PULMONARY-RENAL SYNDROME AS AN INITIAL PRESENTATION OF MULTIPLE MYELOMA CASE

Arturo Guzmán Freja¹

RESUMEN

La presentación clínica combinada de la insuficiencia renal aguda con hemorragia pulmonar se conoce como síndrome pulmonar-renal. Se describe el caso de una mujer de 78 años de edad que presentó fracaso renal agudo y hemorragia pulmonar desde el inicio de síntomas. La biopsia renal y aspiración de médula ósea mostraron nefropatía por cilindros y un aumento anormal de células plasmáticas, respectivamente. La paciente fue diagnosticada con Mieloma Múltiple y tratada mediante éxito con transfusiones de plasma y corticoides. La presentación del presente caso indica la necesidad de considerar el Mieloma Múltiple como una causa de síndrome pulmonar-renal.

Palabras clave: Mieloma Múltiple, Insuficiencia renal aguda, Hemorragía pulmonar, Síndrome Pulmo-Renal.

ABSTRACT

The combined clinical presentation of acute renal failure with pulmonary hemorrhage is known as pulmonary-renal syndrome. A case of a woman of 78 years olds who presented acute renal failure and pulmonary hemorrhage from the onset of symptoms is described. Renal biopsy and bone marrow aspiration showed nephropathy and an abnormal increase in plasma cells, respectively. The patient was diagnosed with Multiple Myeloma and successfully treated with corticosteroids and plasma transfusions. The presentation of this case indicates the need to consider multiple myeloma as a cause of pulmonary-renal syndrome.

Keywords: Multiple myeloma, Acute renal failure, Pulmonary hemorrhage, Pulmo-Renal Syndrome.

Recibido: Agosto 21 de 2014

Aceptado: Septiembre 28 de 2014

1 Residente de medicina Interna, Universidad Libre Seccional Barranquilla. afgf1967@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El Mieloma Múltiple (MM) es una neoplasia de las células plasmáticas que reemplazan a las células normales de la médula ósea de tal manera que causan destrucción ósea y dan lugar a la formación de una proteína anormal llamada proteína o componente M (monoclonal) Por lo general evoluciona desde un estadio premaligno llamado gammapatía monoclonal de significado intermedio (MGUS, del inglés monoclonal gammopathy of undetermined significance). El MGUS esta presente en el 3% de la población general mayor de 50 años y evoluciona a MM u otra neoplasia relacionada en una tasa del 1% por año (1).

Es posible inferir el cuadro clínico del MM a partir de su fisiopatología; la proteína M que secretan las células plasmáticas poseen algunas propiedades muy importantes como la de precipitarse a temperaturas frías, con lo cual las células se aglutinan entre sí y producen alteración de la circulación sanguínea y probable oclusión vascular (crioglobulinas); otras veces dichas células pueden tener actividad de crioaglutininas en contra de los eritrocitos y producir hemólisis. En ocasiones la proteína M es de gran tamaño (IgM) y/ o forma dímeros o polímeros de IgA ocasionando entonces síndrome de hiperviscosidad caracterizado por hemorragia en mucosas (epistaxis, gingivorragia) retinopatía, vértigo, nistagmos, insuficiencia cardíaca y en casos extremos, convulsiones y coma. También la proteína M forma complejos con otras proteínas y ocasionan inactivación o disfunción de factores de la coagulación (V,VII, VIII, protrombina, fibrinógeno, fibrina y factor de Von Willebrand); puede interactuar con las plaquetas alterando la función y agregación aumentando la tendencia de sangrado. La proteína M puede formar cristales en el suero (cristaloglobulinemia) y precipitarse en los túbulos renales ocasionando la nefropatía túbulo intersticial (1). La producción incontrolada de Inmunoglobulina Monoclonal causa disminución considerable de las inmunoglobulinas normales, lo que predispone a

infecciones. El crecimiento sin control de las células en MM en la médula ósea ocasiona alteración en la hematopoyesis y por ende Leucopenia, anemia y trombocitopenia (1). En la mayoría de los casos, las células plasmáticas malignas producen una paraproteína (una inmunoglobulina monoclonal) que en general es la IgG o la IgA. Así las cosas, en el MM no se encuentra la paraproteína IgM y su presencia sugiere un diagnóstico alternativo, como la macroglobulinemia de Waldenström(1 - 3).

Las células plasmáticas producen también cantidades variables de cadenas livianas monoclonales libres. Las cadenas livianas en la orina, conocidas como proteína de Bence-Jones, se encuentran tanto en el mieloma como en la MGUS. Casi el 20% de los pacientes con mieloma produce solo cadenas livianas en el suero y la orina, mientras que el 2% no produce ni cadenas livianas ni paraproteína; estos pacientes se denominan no-secretores. Las cadenas livianas se filtran en los glomérulos y se reabsorben en los túbulos proximales. Cuando la carga de cadenas livianas supera esta capacidad de reabsorción, las mismas se precipitan como cilindros en el túbulo distal, causando obstrucción tubular e inflamación túbulo-intersticial y daño renal agudo. La nefropatía con cilindros es responsable del 90% de los cuadros de insuficiencia renal relacionada con el MM. Otras causas son la deposición de amiloide, la deshidratación, la hipercalcemia, la hiperviscosidad y los fármacos nefrotóxicos, como los antiinflamatorios no esteroides usados en razón al dolor óseo que algunas veces se produce por lesiones osteolíticas (1,3).

La insuficiencia renal aguda es una característica relativamente común de Mieloma Múltiple, que debe ser considerada como una causa inexplicable de Insuficiencia Renal Aguda (2). Sin embargo, el sangrado es síntoma poco frecuente (3), y la hemorragia pulmonar es extremadamente rara.

A continuación, se describe un paciente con MM complicado por insuficiencia renal aguda

y hemorragia pulmonar sin ninguna evidencia de vasculitis sistémica o amiloidosis. Se puede entender que este es de los primeros casos de Mieloma Múltiple que debuta como un síndrome pulmón-riñón.

Se propone que es de indudable significancia considerar como síntomas prodrómicos o manifestaciones tempranas diferentes presentaciones a las que se esperan encontrar en el MM.

REPORTE DE CASO

Un hombre de 78 años fue admitido en el hospital a causa de la disnea. Se encontró que tenía insuficiencia renal por cifras de función alteradas, con proteinuria, hematuria, anemia, y marcado signos inflamatorios. Un mes antes del ingreso presentó malestar general y una historia de 10 días de tos. Había sido diagnosticado con anemia, 9 años previos al actual evento.

A su ingreso, su presión arterial era de 129/54 mmHg, pulso de 89/min, y temperatura de 36,8°C. La saturación arterial de oxígeno en el aire ambiental fue de 81%. Tenía gruesos crépitos a la auscultación en todos los campos pulmonares. Las pruebas de laboratorio mostraron los siguientes valores: creatinina sérica, 5,3 mg / dl; nitrógeno de urea, 32 mg / dl; calcio, 8,5 mg / dl; leucocitos en sangre, 9.100 (neutrófilos 79,5%, eosinófilos 2,5%, linfocitos 10%, monocitos 4,5%); hemoglobina, 5,4 g / dl; plaquetas, 79.000 / L; proteína C reactiva (CRP), 11,0 mg / dl; tiempo de protrombina, 19,1 seg, tiempo parcial de tromboplastina, 48 seg; proteína total, 5,1 g / dl; albúmina de suero, 2,8 g / dl, suero ; B2-microglobulina, 7,5 mg/l; Immunoglobulin G, 942 mg/dl; inmunoglobulina A, 90 mg/dl; inmunoglobulina M : 8mg/dl; el cociente albumina/creatinina en orina de 2,4.

La radiografía de tórax y tomografía computarizada de torax simple (TAC), evidenciaron infiltrados pulmonares difusos bilaterales (Fig. 1 y 2). La fibro-broncoscopia reveló hemorragia grave, y el

lavado broncoalveolar (LBA) mostró macrófagos llenos de hemosiderina. No hubo evidencia de infección pulmonar o infiltración de células plasmáticas en pulmón.

Inicialmente se sospechó síndrome pulmo-renal debido a vasculitis sistémica. Por lo tanto, se iniciaron transfusiones con plasma fresco congelado cada 8 horas y control de TP y TPT; pulsos de 3 días de metilprednisolona IV (1.000 mg / día), seguido de prednisolona oral a 40 mg / día; y se iniciaron sesiones de plasmaféresis diarias, durante 4 días. El paciente también fue tratado con hemodiálisis por anuria durante 5 días.

Después de iniciado el tratamiento, la hemorragia pulmonar disminuyó rápidamente y la función renal se tornó normal. Los autoanticuerpos, incluyendo el anticuerpo antinuclear, el anticuerpo anti-citoplasma de neutrófilos y los anticuerpos contra la membrana basal glomerular fueron negativos; no se detectaron crioglobulinas, y ni la anemia ni la trombocitopenia mejoraron. La biopsia renal realizada al día 10 de su ingreso mostró cilindros presentes en algunos pocos túbulos. Los compartimentos glomerulares estaban normales en su apariencia, aunque se encontró esclerosis global en solo 2 glomérulos de un total de 20 (Fig. 3). La inmunofluorescencia directa y microscopía electrónica no mostró ningún depósito de inmunoglobulinas. Estos hallazgos fueron compatibles con nefropatía por Mieloma Múltiple.

Las células plasmáticas con morfología anormal se incrementaron en muestras de frotis de la médula ósea del aspirado (más del 11 por ciento del total células nucleadas). La proteína de Bence Jones (tipo K) fue detectada por electroforesis de proteínas en el suero y en la orina. No hubo evidencia de amiloidosis en ningún tejido incluyendo el riñón, grasa subcutánea, el duodeno o el recto, con tinción de rojo congo. Sobre la base de los hallazgos anteriores, se le diagnosticó: MM de cadenas ligeras (tipo K), en estadio IIIB (según clasificación Durie /

Salmon), o estadía III del sistema de estaficación Internacional (ISS).

tanto de la anemia como de la trombocitopenia. La función renal y respiratoria mejoraron, y fue dado de alta el día 23.

Se dio inicio a tratamiento con melfalán y prednisona al día 15 de hospitalización, llevando a una mejora

Figura 1 . Rx Torax.Se aprecia un infiltrado difuso alveolar



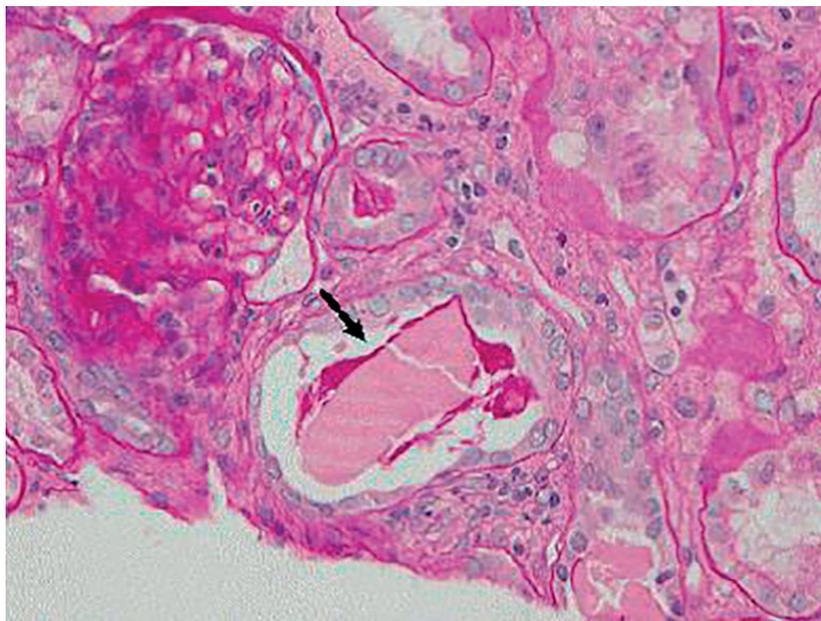
Fuente: archivos clínicos de los autores

Figura 2. TAC Torax simple. Infiltrado difuso pulmonar bilateral.



Fuente: archivos clínicos de los autores

Figura 3. Microfotografía electrónica que muestra un túbulo ocupado por cilindro fracturado compuesto proteínas de cadenas ligeras tipo K (Bence-Jones)



Fuente: archivos clínicos de los autores

DISCUSIÓN

Se describe aquí un paciente con mieloma múltiple que debuta de forma inesperada con insuficiencia renal aguda y hemorragia pulmonar casi fatal en su presentación inicial. Estas presentaciones clínicas por lo general han sido clasificadas como Síndrome Pulmo-Renal. Las causas conocidas de este síndrome son vasculitis sistémica y enfermedades autoinmunes tales como poliangeítis microscópica, granulomatosis de Wegener, síndrome de Good Pasture y lupus eritematoso sistémico. Sin embargo, no hay evidencia en paciente para considerar dichas patologías.

El MM en sí, es una causa etiológica muy rara de hemorragia pulmonar. Se informó que el sangrado sintomático estuvo presente en el 0% de los 1.027 pacientes con diagnóstico reciente de MM (3). Una de las posibles causas de hemorragia pulmonar en el MM es que sea secundario a amiloidosis. La biopsia debe tomarse de un órgano que se sospecha

que está siendo infiltrado con material amiloide. Si en un tejido u órgano sospechoso o relevante la muestra no se puede obtener por cualquier razón se recomienda una biopsia rectal o la aspiración abdominal de grasa subcutánea (2).

Sin embargo, no había pruebas de material amiloide en el tejido, las muestras de grasa subcutánea o del recto del paciente. La hemorragia pulmonar sin insuficiencia renal ha sido reportada como un signo de presentación para el MM en un solo de otros dos casos (4-5). La biopsia de pulmón realizada por fibro-broncoscopia y con indicación clara en estos casos no evidenció la acumulación de material amiloide. Otra causa de hemorragia pulmonar en el mieloma múltiple es la infección pulmonar (6), pero no había evidencia de infección en el líquido de BAL del paciente. En casos poco frecuentes de MM complicado por sangrado severo, paraproteínas (auto-anticuerpos) con especificidad para trombina y el factor VIII han sido reportados (7). Por lo tanto, las anomalías hemostáticas relacionadas con paraproteínas podrían causar una diátesis

hemorrágica en el pulmón de nuestro paciente con mieloma. Aunque no se determinaron los niveles de factores de la coagulación por el rápido y urgente abordaje con plasma fresco, tampoco fueron demostrados inhibidores para factor VIII durante su estancia.

La insuficiencia renal es un problema relativamente común en pacientes con MM. La insuficiencia renal aguda en estos casos es típicamente multifactorial; el riñón de mieloma (nefropatía por MM) se produce con mayor frecuencia en los pacientes con altos índices de producción y excreción de cadenas libres ligeras de inmunoglobulina que son tóxicos para los túbulos y puede formar obstrucción con cilindros tubulares. Son la insuficiencia renal aguda y la hemorragia pulmonar (con TP y TPT prolongados) como presentación típica de un Síndrome pulmo-renal, las razones por la que se inician las transfusiones de plasma fresco congelado, la terapia con corticosteroides y la plasmaféresis lo que resulta finalmente en la recuperación exitosa de la función renal y la hemorragia pulmonar. La eficacia de la plasmaféresis en el tratamiento de los pacientes que presentan insuficiencia renal aguda con MM sigue siendo muy controversial. La plasmaféresis se ha utilizado para reducir rápidamente la concentración plasmática de cadenas ligeras en pacientes con insuficiencia renal (8). Dos pequeños estudios prospectivos informaron sobre la mejoría de la función renal (9-10) después de la plasmaféresis. Por otra parte, los resultados de un gran ensayo prospectivo, aleatorizado de plasmaféresis en el tratamiento de la insuficiencia renal aguda en casi 100 pacientes con MM recién diagnosticado demostró que en el 30% de los que requieren diálisis desde el inicio no presentaron ningún beneficio (11). Se ha evidenciado que el barrido de proteínas/ anticuerpos mediante sesiones repetidas de plasmaféresis es quizás la piedra angular del manejo agudo de la insuficiencia renal aguda causada por el MM; pues su barrido permite disminuir la probabilidad de aumento de obstrucción tubular por las cadenas ligeras de proteínas de Bence-Jones (12)

CONCLUSIÓN

En conclusión, se presenta un caso de Mieloma Múltiple que debuta con hemorragia pulmonar y con insuficiencia renal aguda considerándose de los pocos casos reportados de Síndrome Pulmo-Renal como presentación Inicial de Mieloma Múltiple. Se considera que este caso se debería tomar como referencia para que el Mieloma Múltiple sea incluido como etiología probable de casos de Síndrome Pulmo-Renal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García M, Vela J, Mieloma Múltiple . Epidemiología, diagnóstico y tratamiento . Hematología, la sangre y sus enfermedades. tercera edición. México: Mc Graw Hill; 2012.
2. Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implications. Arch Intern Med. 1990; 150: 1693-95.
3. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Clin Proc. 2003; 78: 21- 33.
4. Bolaman Z, Yavasoglu I, Unubol M, Kadikoylu G. Hemoptysis as a presenting sign of multiple myeloma. Respir Med. 2008; 102: 1672- 73.
5. Russi E, Odermatt B, Joller-Jemelka HI, Spycher MA. Alveolar haemorrhage as a presenting feature of myeloma. Eur Respir J. 1993; 6: 267-70.
6. Kintzer JS, Rosenow EC, Kyle RA. Thoracic and pulmonary abnormalities in multiple myeloma. A review of 958 cases. Arch Intern Med. 1978; 138: 727-30.
7. Eby CS. Bleeding and thrombosis risks in plasma cell dyscrasias. Hematology Am Soc Hematol Educ Program; 2007.

8. El-Achkar TM, Sharfuddin AA, Dominguez J. Approach to acute renal failure with multiple myeloma: role of plasmapheresis. *Ther Apher Dial.* 2005; 9: 417-22.
9. Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA, O'Brien PC, Holley KE. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis, and chemotherapy. *Arch Intern Med.* 1990; 150: 863-69.
10. Zucchelli P, Pasquali S, Cagnoli L, Ferrari G. Controlled plasma exchange trial in acute renal failure due to multiple myeloma. *Kidney Int.* 1988; 33: 1175-80.
11. Clark WF, Stewart AK, Rock GA, Sternbach M, Sutton DM, Barrett BJ, et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2005; 143: 777-84.
12. Borrego J, Pérez MP, Biechy M, García E, Sánchez M, García MJ, et al. Treatment by long haemodialysis sessions with high cut-off filters in myeloma cast nephropathy: our experience. *Nefrología.* 2013; 33(4):515-23.