

Caso clínico

Amiloidosis, informe de un caso y breve revisión de la literatura

Hugo Mendieta Zerón,* Mónica Rodríguez Rodríguez,** Norma Angélica Razura,*** Fernando E de la Torre Rendón****

RESUMEN

La amiloidosis es un padecimiento que se origina por el depósito de fibrillas de cadenas ligeras de inmunoglobulinas derivadas de una discrasia clonal de células plasmáticas. Esta forma de amiloidosis desencadena insuficiencia orgánica múltiple y muerte concomitante con la diseminación del depósito de amiloide. El diagnóstico se basa en la demostración histopatológica del depósito tisular de amiloide. El tratamiento tradicional es con ciclos de melfalán oral y prednisona. Un tratamiento más agresivo es con altas dosis de melfalán intravenoso seguido de trasplante autólogo de células madre.

Palabras clave: amiloidosis, diagnóstico, tratamiento.

ABSTRACT

AL amyloidosis is caused by deposits of light chains of immunoglobulin's fibrilla derived from clonal plasma cell dyscrasia. This form of amyloidosis leads to progressive multisystem organ failure and death associated with widespread amyloid fibril deposition. Diagnosis of AL amyloidosis is established based on biopsy-proven evidence of amyloid deposits in tissue. The traditional treatment is with cyclic oral melphalan and prednisone. More aggressive treatment of AL amyloidosis is with high-dose intravenous melphalan followed by autologous stem cell transplant (HDM/SCT), and more recently with a new drug called CPHPC.

Key words: amyloidosis, diagnosis, treatment.

En la actualidad, pese al progreso científico en medicina, aún existen muchas enfermedades con opciones terapéuticas limitadas y, en todo caso, con un pronóstico sin cambios significativos en las últimas décadas. La amiloidosis es una enfermedad de diagnóstico excepcional en nuestro medio: por su dificultad y porque no se piensa en ella. En virtud de la carencia de estadísticas confiables en nuestro país, aquí se reporta un caso interesante, por su aspecto familiar y para recordar y hacer notar este padecimiento.

COMUNICACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 50 años de edad, con los siguientes datos de importancia: padre y dos medios hermanos fallecidos a consecuencia de las complicaciones de la amiloidosis. También padecía hipotiroidismo primario, diagnosticado en 1999, miocardiopatía restrictiva, síndrome de mala absorción intestinal y polineuropatía sensitiva simétrica distal.

El padecimiento actual de cuatro semanas de evolución se distinguió por resequedad de piel +++, desprendimiento fácil de cabello, astenia y adinamia moderadas.

A la exploración física: pesó 54 kg, midió: 1.62 m. El IMC fue de 21 kg/m². La tensión arterial de 90/70 mmHg, y la frecuencia cardiaca de 78 latidos por minuto. Palidez de tegumentos, cabello seco, cuello con tiroides apenas palpable, sin adenomegalias. El abdomen se encontró sin visceromegalias y sin disminución del peristaltismo. Las extremidades tenían edema ++ en ambos pies y tobillos; pulsos normales, reflejos osteotendinosos disminuidos. Hipoestesia en la región pretibial de ambas piernas.

* Medicina Interna, Sanatorio Toluca, Toluca, México. UNAM.

** Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Dr. Manuel Velasco Suárez, México, DF.

*** Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, México, DF.

**** Hospital General Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE, México, DF.

Correspondencia: Dr. Hugo Mendieta Z. Felipe Villanueva sur 1209, colonia Rancho Dolores, CP 50170, Toluca, México. Tel.:01-722-2176605. E-mail: mezh_74@yahoo.com

Recibido: junio, 2005. Aceptado: julio, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

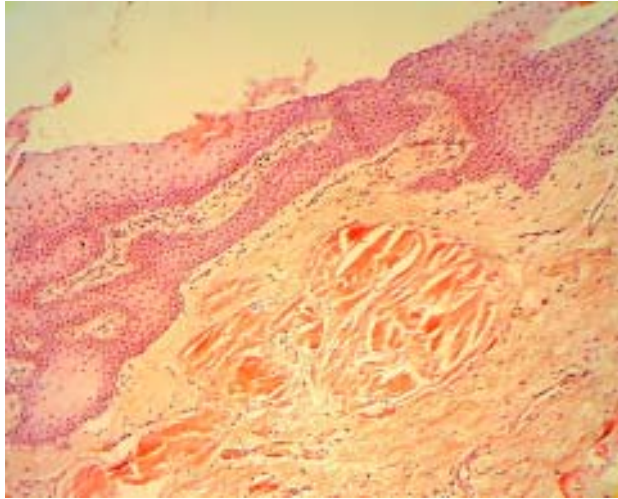


Figura 1. Tinción con rojo congo. Se identifica el epitelio, de características normales, así como el proceso inflamatorio reactivo en el estroma, y en color rojo, el material amorfo, abundante, que corresponde al amiloide. (10 X)

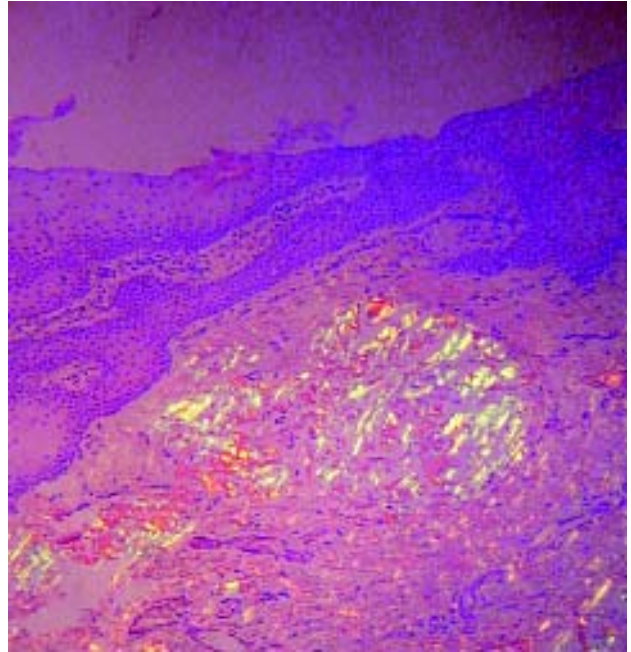


Figura 2. Tinción con rojo congo bajo luz polarizada. Se identifica el amiloide, birrefringente bajo la luz polarizada, con lo cual se corrobora el diagnóstico. (En esta imagen no se aprecian de manera adecuada el epitelio de la mucosa, ni el estroma, ni la reacción inflamatoria, ya que en este caso se utiliza para visualizar el material amiloide.) (10 X)

Los resultados para proteínas kappa y lambda fueron negativos. La biopsia de encía tuvo reporte positivo para tinción de rojo Congo (figuras 1 y 2). Con estos datos se estableció el diagnóstico de amiloidosis. Desafortunadamente, no se cuenta con información precisa en relación con el tratamiento y sus resultados.

REVISIÓN

En el pasado, Rokitansky describió el “hígado lardáceo”, pero fue finalmente Virchow quien propuso el término “amiloidosis”, para describir una sustancia eosinofílica que creyó era un carbohidrato complejo depositado en la matriz extracelular de diferentes tejidos. Este material se identificó con una imagen característica en el microscopio electrónico hasta la segunda mitad del siglo XX.¹

PATOGENIA

La conformación histológica es la de láminas de 7.5 a 10 nm de diámetro, plegadas, antiparalelas β , torcidas sobre su eje longitudinal.² Hay diversas proteínas o sus subunidades que adoptan esa conformación en forma anómala y dan origen a fibrillas resistentes a la proteólisis que se depositan en la matriz extracelular.

Los análisis bioquímicos han permitido la diferenciación de más de 18 proteínas amiloides, y la identificación de precursores fibrinoides, los cuales en la mayor parte de las instancias son derivados de proteínas plasmáticas circulantes.³ El precursor de la amiloidosis es una cadena ligera de inmunoglobulina monoclonal, lambda o kappa, siempre ligada a una proliferación monoclonal de linfocitos B⁴.

Las fibrillas tienden a agregarse lateralmente, unas a otras y forman “placas” que desplazan y destruyen la arquitectura tisular, presentándose como una enfermedad órgano limitada o, bien, como enfermedad sistémica, en ambos casos irreversible e intratable. El componente sérico P de amiloide (SAP, por sus siglas en inglés) pertenece a la familia de las pentraxinas y se encuentra universalmente en todos los casos de amiloidosis; también hay pequeñas cantidades de carbohidratos y mucopolisacáridos.

CLASIFICACIÓN

En 1990, el Comité para la Nomenclatura del Amiloide y Amiloidosis, de la Sociedad Internacional para la Amiloidosis, emitió unas guías para la nomenclatura y clasificación de la amiloidosis,⁵ de las que existen algunas otras publicaciones al respecto.⁶ En el cuadro 1 se enlistan las proteínas amiloides descritas con su precursor y el tipo de amiloidosis que ocasionan.

La forma más común de amiloidosis sistémica es la de cadenas ligeras (AL) cuya causa más relevante es el mieloma múltiple y la idiopática. En esta enfermedad se presenta el depósito de cadenas ligeras de la molécula de inmunoglobulina, en órganos como: la lengua, la piel y las zonas periarticulares; causa también nefropatía y cardiopatía. Posteriormente está la amiloidosis adquirida (AA), que resulta de la precipitación de una proteína de fase aguda SAA. La amiloidosis de la inflamación crónica se asocia cada vez menos con la infección crónica (tuberculosis, lepra, osteomielitis), y más con enfermedades como la artritis reumatoide y algunas neoplasias.

Otra amiloidosis sistémica es la familiar, donde la proteína involucrada es la transtirretina (TTR). Aquí

domina la clínica de neuropatía y miocardiopatía. Las mutaciones descritas de la transtirretina hasta la fecha son 70. La primera conocida fue la TTRV30M, con patrón autosómico dominante y concomitante con polineuropatía familiar. La TTRV 1221 es la más común entre las que causan miocardiopatía.

De acuerdo con una serie turca, la amiloidosis secundaria es la más frecuente de varios tipos de amiloidosis sistémicas, con una prevalencia que varía entre 0.5 y 0.86% en diferentes series. La distribución etiológica fue: fiebre mediterránea familiar 64%, tuberculosis 10%, bronquiectasias y enfermedad pulmonar obstructiva crónica 6%, artritis reumatoide 4%, espondiloartropatía 3%, osteomielitis crónica 2%, miscelánea 4%, desconocida 7%.⁷

En una serie danesa, la artritis reumatoide resultó ser la causa más frecuente de amiloidosis adquirida, seguida de infecciones pulmonares recurrentes, enfermedad de Crohn, espondilitis anquilosante, tuberculosis, osteomielitis, fiebre mediterránea familiar y enfermedad de Hodgkin, sin poder determinar un factor etiológico en 5% de los casos.⁸ Otras formas: asociada a diálisis crónica, relacionada con β_2 microglobulina, a la enfermedad de Alzheimer, síndro-

Cuadro 1. Proteínas que ocasionan amiloidosis y su precursor*

<i>Proteína amiloide</i>	<i>Precursor</i>	<i>Tipo de amiloidosis</i>
AL	inmunoglobulina de cadenas ligeras	primaria/asociada a mieloma
AH	inmunoglobulina de cadenas pesadas	primaria/asociada a mieloma
AA	amiloide sérico A	secundaria
A β_2 microglobulina	β_2 microglobulina	secundaria
ATTR	transtirretina	senil sistémica/familiar
AANF	factor natriurético auricular	atrial localizada
Aapo A-I	apolipoproteína A-I	aórtica/familiar
Aapo A-II	apolipoproteína A-II	familiar
Amed	lactadherina	aórtica
Agel	gelsolina	familiar
Alys	lisozima	familiar
Afib	cadena α de fibrinógeno	familiar
Acys	cistatina C	familiar
A β	precursor proteínico A β	Alzheimer, envejecimiento
AprP	proteína prión	encefalopatías espongiiformes
Abri	precursor proteínico Abri	demencia familiar
Acal	(pro)calcitonina	tumores tiroideos de células C
AIAPP	polipéptido amiloide de islote	islotos de Langerhans, insulinoma
Apro	prolactina	prolactinomas
Ains	insulina	iatrogénica
Akes	kerato-epitelina	familiar/córnea
Alac	lactoferrina	familiar/córnea

me de Down con β proteína, amiloidosis senil limitada al corazón, formas concomitantes con cáncer medular de tiroides y diabetes o insulinoma. La asociación de amiloidosis macroglobulinemia de Waldenstrom y amiloidosis AL-leucemia linfocítica crónica ocurre en 3 y 1% de los casos, respectivamente.

CUADRO CLÍNICO

El 99% de los casos suceden en individuos mayores de 40 años de edad, con signos o síntomas poco específicos, como: fatiga fácil, pérdida ponderal, dolor, púrpura y gingivorragia. Otros hallazgos clínicos se enlistan en el cuadro 2.

Cuadro 2. Datos clínicos frecuentes en amiloidosis

- Síndrome nefrótico
- Cardiopatía⁹
- Neuropatía periférica o autonómica
- Hepatomegalia¹⁰
- Síndrome de obstrucción intestinal o enteropatía perdedora de proteínas

La amiloidosis conduce a la insuficiencia orgánica múltiple y a la muerte concomitante con diseminación del depósito de amiloide. El cuadro clínico de la amiloidosis adquirida está dominado por la nefropatía. El edema acompaña la proteinuria en 88% de los casos, la hepatomegalia en 17%, y la esplenomegalia en 11%. La historia familiar es positiva en 16%.

Los signos de la amiloidosis mucocutánea, como el liquen y la amiloidosis macular y pigmentada, son completamente diferentes de aquellos de la amiloidosis sistémica por cadenas ligeras (AL).¹¹ En ésta, la afectación dérmica se ve en 29 al 40% de los casos y provee una pista para el diagnóstico oportuno.¹² La macroglosia que ocurre en aproximadamente 20% de los casos¹³ es la manifestación más sugerente. Las lesiones infiltrativas cutáneas (pápulas, nódulos, placas) son muy características y las lesiones bulosas pueden aparecer en la piel o las mucosas.¹⁴

El depósito de amiloide ocurre, frecuentemente, en cualquier sitio de la vía gastrointestinal; se manifiesta con: disfagia, síndrome ulcerativo, anormalidades en la motilidad gastrointestinal o malabsorción.¹⁵ La afectación de las glándulas salivales accesorias es casi

constante. El depósito se localiza en las articulaciones en 16% de los casos y puede llegar a 25% en el túnel del carpo.¹⁶ El depósito extenso en el músculo lleva a miopatía. También hay hemorragias por déficit del factor X.¹⁷

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de amiloidosis se establece con base en la demostración histopatológica del depósito de amiloide en una biopsia y discrasia de células plasmáticas en la médula ósea o existencia de cadenas ligeras monoclonales en suero u orina detectadas por inmunofijación con electroforesis.

En la electroforesis de proteínas, en caso de ser amiloidosis, habrá gamapatía monoclonal, con una relación base-altura mayor de 3; la orina será positiva al ácido salicílico. Las cadenas ligeras de tipo lambda son más frecuentes que las de tipo kappa en los depósitos en amiloidosis.¹⁸ La relación kappa-lambda es aproximadamente de .5, inversa a la que se ve en el mieloma múltiple sin amiloidosis o en las inmunoglobulinas séricas normales.

Se carece de pruebas de laboratorio simples para reconocer proteína amiloide adquirida o formas mutantes de TTR. El amiloide muestra positividad para el ácido peryódico de Shift, metacromasia con cristal violeta, fluorescencia con tioflavina T, pero sobre todo congofilia directamente relacionada con la configuración plegada.¹⁹

La biopsia de un órgano, de médula ósea o por aspiración de grasa de la pared abdominal, muestra el depósito amiloide en cerca del 90% de los casos. En el caso de la amiloidosis adquirida se ha reportado el diagnóstico con la biopsia renal en 89% de los casos y rectal en 11%.⁷

En la amiloidosis sistémica, la biopsia de las lesiones dérmicas revela que los depósitos de amiloide son extracelulares, sobre todo a lo largo de las glándulas sudoríparas, en las fibras de colágena de la dermis y en las paredes de los vasos sanguíneos. Puede encontrarse en la epidermis y también en los adipocitos de la hipodermis. La biopsia de glándulas salivales accesorias es una prueba muy específica y sensible, positiva casi en 100% de los casos.²⁰

Diagnóstico diferencial

La amiloidosis de cadenas ligeras (AL) tiene patrones en común con la enfermedad de depósito de cadenas ligeras (LCDD, por sus siglas en inglés), pero en la segunda las cadenas ligeras se depositan en cuerpos granulares densos.²¹ Pocos pacientes que producen altos niveles de cadenas ligeras llegan a padecer AL y LCDD.

TRATAMIENTO

Los medicamentos más utilizados hasta hace poco tiempo eran el melfalán y la prednisona. Éstos han demostrado prolongar el promedio de supervivencia de 13 a 17 meses después del diagnóstico, en caso de amiloidosis de cadenas ligeras.^{22,23} Con este tratamiento puede haber complicaciones de retención hídrica inducida por los glucocorticoides, que deterioran la función cardíaca en pacientes con daño cardíaco al momento del diagnóstico. En estos casos se sugiere tratamiento con melfalán oral continuo, a baja dosis, de la siguiente manera:²⁴ 4 mg/día por tres semanas, después se retira durante dos semanas y se reinicia con 4 mg/día durante cinco días a la semana. El tratamiento se suspende si se reportan menos de 3,000 leucocitos por mililitro o menos de 50,000 plaquetas por mililitro; sin embargo, el tratamiento se reinicia si hay recuperación hematológica. La intención del tratamiento es llegar a una dosis total de 600 mg en 7 a 8 meses. El tratamiento prolongado con melfalán oral se vincula con el riesgo dosis-dependiente de mielodisplasia o leucemia secundaria.

El tratamiento más agresivo con altas dosis de melfalán intravenoso, seguido de trasplante autólogo de células madre, ha demostrado ser más efectivo en la inducción de remisión hematológica y clínica y en prolongar la supervivencia.²⁵

El tratamiento de la amiloidosis adquirida es con colchicina; sin embargo, desafortunadamente más de la tercera parte evoluciona a insuficiencia renal terminal y deben iniciar tratamiento con diálisis.⁷

PRONÓSTICO

Las manifestaciones renales y cardíacas son las principales determinantes del pronóstico. Con síntomas

cardíacos, sobre todo insuficiencia cardíaca congestiva, que ocurren en 25 al 40% de los casos, la muerte sobreviene en menos de cinco años.^{11,26} El síndrome nefrótico que sucede en 30 al 50% de los casos tiene un pronóstico pobre.^{11,26} Para las formas neuropáticas con frecuencia familiar, la supervivencia es de cinco años.

COMENTARIO FINAL

El diagnóstico no es posible hacerlo con precisión en todos los hospitales, porque no todos cuentan con inmunofluorescencia, la cual es costosa. Aunque los patólogos estén preparados, si no cuentan con los elementos necesarios no pueden ofrecer un diagnóstico de certeza.

El futuro de la medicina, embebida en la biología molecular, logrará cada vez más la detección de genes predisponentes de enfermedades, incluida la amiloidosis, y con el uso de herramientas más refinadas de la medicina molecular, como el microanálisis de ADN²⁷, se dará un paso más en la detección o prevención, lo cual obliga a ampliar el conocimiento de estas nuevas tecnologías, aunque al mismo tiempo se encarezca más el diagnóstico.

La amiloidosis es una enfermedad que siempre debe tenerse en mente para poder llegar al diagnóstico. Esto es muy importante en nuestro país. En relación con el tratamiento, cuando se descubrió un ligando de SAP se sugirió que el bloqueo de dicho ligando podría ser una alternativa terapéutica,²⁸ posteriormente, ratones con el gen de SAP suprimido mostraron una inducción retardada y reducida de amiloidosis sistémica reactiva experimental (tipo AA), lo que confirmó que SAP es un objetivo terapéutico válido²⁹ y después de varios estudios se determinó que un compuesto, conocido como CPHPC ofrece posibilidades terapéuticas al disminuir las concentraciones de SAP con pocos efectos adversos.³⁰ Nuestra paciente sólo fue tratada con un esteroide a baja dosis; no se le administró melfalán debido a que no pudo descartarse que se tratara de un caso de amiloidosis familiar y, en esta situación, el tratamiento no modifica el pronóstico. Este último comentario tiene en cuenta el antecedente de padre y hermano finados, lo que quizá indicaría una enfermedad autosómica dominante, lo que implica una orientación muy importante para sus hijos; sin em-

bargo, en la institución no se contaba con tecnología para hacer estudios más específicos.

En las enfermedades crónico degenerativas actualmente irreversibles, al estudiar profundamente los procesos moleculares involucrados en su patogenia, se pueden detectar alternativas de tratamiento; y esto sólo se consigue cuando se pasa de la fase de erudición a la de investigación.

REFERENCIAS

1. Reyes PA, Sierra Johnson J, Soto ME, Concha LE. β fibrilosis ("amiloidosis") sistémicas y cardíacas. Un comentario clínico. *Arch Cardiol Mex* 2003;73:95-97.
2. Glenner GG. Amyloid deposits and amyloidosis. The (beta)-fibrilloses. *N Engl J Med* 1980;302:1283-92.
3. Westermark P, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril protein nomenclature—2002. *Amyloid* 2002;9:197-200.
4. Perfetti V, Bellotti V, Garini P, Zorzoli I, et al. AL amyloidosis. Characterization of amyloidogenic cells by anti-idiotypic monoclonal antibodies. *Lab Invest* 1994;71:853-61.
5. Husby G. The 1990 guidelines for nomenclature and classification of amyloid and amyloidosis, in *Amyloid and Amyloidosis*. JB Natvig et al (eds). Netherlands: Dordrecht, 1990;pp:813-16.
6. Husby G. Nomenclature and classification of amyloid and amyloidosis. *J Intern Med* 1992;232:511-12.
7. Tuglular S, Yalcinkaya F, Paydas S, Oner A, et al. A retrospective analysis for aetiology and clinical findings of 287 secondary amyloidosis cases in Turkey. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2002;17:2003-5.
8. Simms RW, Prout MN, Cohen AS. The epidemiology of AL and AA amyloidosis. *Clin Baillieres Rheumatol* 1994;8:627-34.
9. Koyama J, Ray-Sequin P, Falk RH. Longitudinal myocardial function assessed by tissue velocity, strain, and strain rate tissue doppler echocardiography in patients with AL (Primary) cardiac amyloidosis. *Circulation* 2003;107:2446-52.
10. Stone MJ. Amyloidosis: a final common pathway for protein deposition in tissues. *Blood* 1990;75:531-45.
11. Steciuk A, Domp Martin A, Troussard X, Verneuil L, et al. Cutaneous amyloidosis and possible association with systemic amyloidosis. *Int J Dermatol* 2002;41:127-32.
12. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis. Clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995;32:45-59.
13. Reinish EI, Raviv M, Srolovitz H, Gornitsky M. Tongue, primary amyloidosis, and multiple myeloma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994;77:121-25.
14. Johnson TM, Rapini RP, Hebert AA, Lowe L, Verani R, Evanoff G. Bullous amyloidosis. *Cutis* 1989;43:346-52.
15. Cohen S. Primary (AL) amyloidosis. *Ren Fail* 1993;15:429-33.
16. Breathnach SM. Amyloid and amyloidosis. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:1-16.
17. Pascali E. Diagnosis and treatment of primary amyloidosis. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995;19:149-81.
18. Miida T, Yamada T, Yamadera T, Ozaki K, et al. Serum amyloid A protein generates pre beta 1 high-density lipoprotein from alpha-migrating high-density lipoprotein. *Biochemistry* 1999;38:16958-62.
19. Kyle RA, Gertz MA. Systemic amyloidosis. *Crit Rev Oncol Hematol* 1990;10:49-87.
20. Delgado WA, Mosqueda A. A highly sensitive method for diagnosis of secondary amyloidosis by labial salivary gland biopsy. *J Oral Pathol Med* 1989;18:310-14.
21. Skinner M, Anderson J, Simms R, Falk R, Wang M, Libbey C, et al. Treatment of 100 patients with primary amyloidosis: a randomized trial of melphalan, prednisone, and colchicine versus colchicine only. *Am J Med* 1996;100:290-98.
22. Helms LR, Wetzel R. Specificity of abnormal assembly in immunoglobulin light chain deposition disease and amyloidosis. *J Mol Biol* 1996;257:77-86.
23. Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, Witzig T, et al. A trial of three regimens for primary amyloidosis: colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone and colchicine. *N Engl J Med* 1997;336:1202-7.
24. Vaishali S, Wright DG, Seldin DC, Falk RH, et al. Low-dose continuous oral melphalan for the treatment of primary systemic (AL) amyloidosis. *Br J Haematol* 2002;117:886-89.
25. Sancharawala V, Wright D, Seldin D, Dember L, et al. An overview of the use of high-dose melphalan with autologous stem cell transplantation for the treatment of AL amyloidosis. *Bone Marrow Transplantation* 2001;28:637-42.
26. Gertz MA, Kyle RA. Primary Systemic amyloidosis: a diagnostic primer. *May Clin Proc* 1989;64:1505-19.
27. Hind CRK, Collins PM, Caspi D, Baltz ML, Pepys MB. Specific chemical dissociation of fibrillar and non-fibrillar components of amyloid deposits. *Lancet* 1984;376-78.
28. Friend SH, Stoughton RB. The magic of microarrays. *Sci Am* 2002; 286: 44-9.
29. Pepys MB, Blundell TL. Screening assays to identify therapeutic agents for amyloidosis. US patent 6126918 (2000).
30. Pepys MB, Herbert J, Hutchinson WL, Tennent GA, Lachmann HJ, Gallimore JR, et al. Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amyloidosis. *Nature* 2002;417:254-59.