

Amiloidosis: Enfermedad Desafiante en su Diagnóstico y Tratamiento

Soledad Pérez S.

Inmunóloga Clínica, Hospital Dr. Víctor Ríos Ruiz. Los Angeles

Resumen

La amiloidosis es una enfermedad sistémica caracterizada por el depósito de fibrillas amiloideas en diversos órganos, lo que lleva a un deterioro y falla progresiva de éstos, afectando sustancialmente la supervivencia del paciente. Se analizaron los registros médicos de 34 pacientes egresados con diagnóstico de amiloidosis del Hospital Clínico de la Universidad de Chile en un período de 15 años. El promedio del tiempo entre la aparición de síntomas y el diagnóstico fue aproximadamente de seis meses. Los compromisos sistémicos de mayor relevancia fueron el renal y cardíaco, influyendo este último notablemente en la supervivencia. El laboratorio inmunológico tuvo un rol fundamental en identificar a los pacientes portadores de una paraproteína y de esta manera apoyar el diagnóstico. Es necesario plantearse este diagnóstico diferencial en todo paciente con compromiso sistémico de causa no clara y más aún cuando está asociado un trastorno mieloproliferativo.

Palabras clave: Amiloidosis, electroforesis de proteínas, inmunofijación.

Summary

Amyloidosis is a systemic disease characterized by the deposition of amyloid fibrils in many organs, leading to a progressive deterioration and failure of these, substantially affecting the survival of the patient. We present 34 medical records of patients that were hospitalized with the diagnosis of amyloidosis in the Hospital of the Universidad de Chile, over a period of fifteen years. The average time between the onset of symptoms and diagnosis was approximately six months. The most important systemic affectations were to the kidney and heart, the latter significantly influencing survival. The immunology laboratory plays a fundamental role in identifying patients with

paraprotein, thus supporting diagnosis. It is necessary to consider this differential diagnosis in all patients with systemic symptoms of no clear cause, especially when it is associated to a myeloproliferative disorder.

Key words: Amyloidosis, protein electrophoresis, immunofixation.

INTRODUCCIÓN

La amiloidosis pertenece a un grupo de enfermedades en donde existe depósito de proteínas en forma de fibrillas insolubles en diversos tejidos. Tiene manifestaciones sistémicas o localizadas, y se clasifica en formas primarias, secundarias y hereditarias.⁽¹⁻³⁾

La amiloidosis primaria (AL) tiene una incidencia estimada de 5-12 casos por millón de habitantes por año, lo que se estima que estaría subdiagnosticada, ya que estudios post mortem realizados en Inglaterra sugieren como causal de muerte por esta enfermedad un caso por cada 1.500 personas.⁽¹⁾

En Chile existe escasa información de la incidencia real de esta enfermedad, la mayoría consistente en reportes de casos aislados o series pequeñas de casos clínicos.

OBJETIVO

Mostrar la experiencia en el diagnóstico de amiloidosis en un grupo de pacientes ingresados al Hospital Clínico de la Universidad de Chile, exponiendo la forma de presentación clínica, de laboratorio y la evolución a largo plazo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo de los registros médicos de los pacientes egresados con diagnóstico de amiloidosis en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile en el período comprendido entre enero de 1991 a diciembre de 2006.

Correspondencia: Dra. Soledad Pérez Saldías
Dirección: Casilla 1718, Los Angeles, Octava Región

Fueron encontrados 34 pacientes, de los cuales se analizaron: sexo, edad al momento del diagnóstico, tiempo de evolución de los síntomas previo al diagnóstico, compromiso de órganos, laboratorio, forma del diagnóstico, tratamientos realizados y evolución.

RESULTADOS

De los 34 pacientes encontrados, la edad promedio fue de 60,3 años (20-93), y la distribución por género fue de 16 mujeres y 18 hombres (M: H = 0,8).

El promedio del tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas hasta el momento del diagnóstico en amiloidosis AL fue de 5,8 meses (1-20 meses).

Los síntomas predominantes fueron: disnea de esfuerzo (35,2%), edema de extremidades (26,4%), dolores óseos (8,8%), alteraciones neurológicas tales como parestias, alteraciones sensitivas, visuales, del lenguaje, cefalea, desorientación y pérdida del control esfinteriano (26,4%), disminución de peso (20,5%) (Tabla 1).

Los pacientes ingresaron con los siguientes diagnósticos: insuficiencia cardíaca,⁽⁷⁾ mieloma múltiple,⁽⁷⁾ insuficiencia renal crónica,⁽⁴⁾ síndrome nefrótico,⁽²⁾ síndrome edematoso,⁽²⁾ edema pulmonar agudo,⁽¹⁾ tetraparesia flácida,⁽¹⁾ hepatoesplenomegalia en estudio,⁽¹⁾ otros:⁽⁷⁾ hematoma frontoparietal izquierdo, hematoma frontal izquierdo, tumor cerebral, síndrome anémico, síndrome de vena cava inferior, tumor del piso de la boca, osteomielitis crónica de cadera izquierda.

Se planteó el diagnóstico de amiloidosis al momento del ingreso en 11 pacientes que presentaban el antecedente de mieloma múltiple, compromiso renal de etiología no precisada, miocardiopatía restrictiva, hematomas intracerebrales espontáneos, y uno, un proceso infeccioso óseo crónico.

Dentro de los antecedentes mórbidos, dos pacientes presentaban artritis reumatoidea de larga data (20 y 30 años) y ocho pacientes tenían el diagnóstico previo de mieloma múltiple.

Durante la hospitalización se catalogó como amiloidosis AL a 25 pacientes, de los cuales 11 tenían asociado mieloma múltiple, y uno, una gammapatía monoclonal de significado incierto. Tres pacientes tenían una forma localizada (cerebral), dos, amiloidosis AA (secundario a artritis reumatoidea y a osteomielitis crónica) y una forma probablemente hereditaria manifestada como polineuropatía sensitivo-motora axonal distal, desmielinizante. En tres pacientes el diagnóstico de amiloidosis fue dudoso, sin confirmación definitiva.

El compromiso por sistemas en la amiloidosis AL se presentó de la siguiente manera (Tabla 2):

TABLA 1.
SÍNTOMAS DE INGRESO

Síntomas	Frecuencia (%)
Disnea de esfuerzo	35,2%
Edema de extremidades	26,4%
Alteraciones neurológicas	26,4%
Baja de peso	20,5%
Dolores óseos	8,8 %
Diarrea crónica	8,8 %
Síndrome febril	5,8%
Orinas espumosas	5,8%
Aumento de volumen lingual	5,8%
Aumento de volumen submaxilar	2,9%

TABLA 2.
COMPROMISO POR SISTEMAS

Sistema	Frecuencia (%)	Manifestación
Cardíaco	80%	Dolor precordial atípico Arritmias Insuficiencia cardíaca Síndrome edematoso
Gastrointestinal	12%	Hepatoesplenomegalia Dismotilidad intestinal (Diarrea crónica - Constipación)
Muscular	12%	Macroglosia
Renal	48%	Síndrome nefrótico Insuficiencia renal crónica

– **Cardíaco:** Se manifestó clínicamente en siete pacientes (28%) como dolor precordial atípico y alteraciones de la conducción, insuficiencia cardíaca y cuadros edematosos, incluyendo anasarca. Se encontraron alteraciones ecocardiográficas en 20 pacientes (80%), las cuales fueron: patrón infiltrativo con aspecto de “cielo estrellado” del miocardio, aumento de la ecorrefringencia del pericardio parietal, hipertrofia ventricular, engrosamiento valvular, hipokinesia septal o difusa, disfunción sistólica y/o diastólica en grado variable y miocardiopatía restrictiva. Sólo en dos pacientes se solicitó pro-BNP, el cual estaba significativamente alto.

– **Gastrointestinal:** Un paciente presentó hepatoesplenomegalia (4%). La presencia de dismotilidad intesti-

nal se constató en dos pacientes (8%), que se manifestó como síndrome de malabsorción con diarrea crónica y constipación por hipomotilidad intestinal.

– **Muscular:** Al examen físico se constató la presencia de macroglosia en tres pacientes (12%). No se evidenció compromiso osteoarticular.

– **Renal:** Hubo compromiso renal en 12 pacientes (48%). Se presentó síndrome nefrótico en el 50% de éstos y 83% tuvieron insuficiencia renal de grado variable.

– **Neurológico:** Un paciente tenía el antecedente de síndrome del túnel carpiano operado y a otro se le solicitó estudio con electromiografía, la cual no se concretó.

Los dos pacientes que cursaron con amiloidosis AA presentaron compromiso renal, manifestado como síndrome nefrótico e insuficiencia renal, respectivamente.

En cuanto a la forma localizada de amiloidosis, tres pacientes cursaron con angiopatía amiloidea cerebral, manifestándose por cuadros de presentación brusca, con compromiso de conciencia y alteraciones focales motorsensitivas.

LABORATORIO INMUNOLÓGICO

1. Electroforesis de proteínas en suero: Se realizó a 23 pacientes. Las alteraciones observadas fueron la presencia de un *peak* monoclonal en 10 pacientes (43,4%), los que se distribuyeron en seis en zona gamma, tres en beta y 1 en alfa 2. El resto de los patrones observados fueron hipoproteïnemia con hipoalbuminemia, aumento de alfa 2, hipogammaglobulinemia policlonal y un aumento en región beta (Tabla 3).

2. Electroforesis de proteínas de orina: Se realizó a nueve pacientes, lo que reveló la presencia de *peak* monoclonal en cuatro pacientes (44,4%), de los cuales uno estaba en la zona gamma, uno en la interfase beta-gamma, uno en beta, uno en alfa 2.

3. Inmunofijación en suero: Se realizó en 16 pacientes, dando como resultado la presencia de cadenas Gλ en 4 pacientes (25%), Aλ en tres (18,7%), A en uno (6,2%), Gκ en uno (6,2%), κ libre en dos (12,5%) y λ libre en cuatro (25%). Dos pacientes fueron negativos.

TABLA 3. LABORATORIO INMUNOLÓGICO		
Examen	Resultado	Frecuencia
Electroforesis proteínas en suero	<i>Peak</i> monoclonal	43,4%
	Hipoalbuminemia	30,4%
	Hipogammaglobulinemia policlonal	26%
	Aumento de la región alfa 2	17,3%
	Aumento de la región beta	4,3%
	Normal	17,3%
Electroforesis proteínas en orina	<i>Peak</i> monoclonal	44,4%
Inmunofijación en suero	Cadenas Gλ	25%
	Cadenas Aλ	18,7%
	Cadena A	6,2%
	Cadena Gκ	6,2%
	Cadena κ libre	12,5%
	Cadena λ libre	25%
	Negativo	12,5%
Inmunofijación en orina	Cadenas Gλ	10%
	Cadenas λ libre	60%
	Cadenas κ libre	10%
	Cadenas Aλ	10%
	Negativo	10%

4. Inmunofijación en orina: Se realizó en 10 pacientes, y evidenció cadenas G λ en un paciente (10%), λ libre en seis (60%), κ libre en uno (10%), A λ en uno (10%). Un paciente resultó negativo.

ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO

– Tinción de Rojo Congo:

Se confirmó el diagnóstico en el 82,3% de los pacientes, de los cuales a 14 se les realizó biopsia del órgano afectado (riñón, médula ósea, corazón, colon, cerebro, lengua e hígado) y a 20, en grasa subcutánea abdominal. Sólo un paciente fue negativo en biopsia de órgano (riñón), pero positivo en grasa abdominal y, al contrario, sólo un paciente fue negativo en grasa, pero positivo en biopsia del órgano afectado.

TRATAMIENTO

Se trató a 16 pacientes, usando los esquemas habituales de melfalán y prednisona, dexametasona y colchicina como terapia complementaria. Un paciente recibió el esquema VAD (vincristina, doxorubicina, dexametasona) y siete pacientes no se trataron por las malas condiciones basales. A los restantes se les dio tratamiento de soporte para la patología de base.

SOBREVIDA

De los 25 pacientes catalogados como amiloidosis AL, cinco están vivos y en el resto el promedio de sobrevida fue de 34 meses (2-126 meses).

De los pacientes con amiloidosis AA, uno portador de artritis reumatoídea sobrevivió 72 meses, y el paciente portador de osteomielitis crónica, seis meses.

En el paciente con probable amiloidosis hereditaria, basada esta hipótesis principalmente en sus manifestaciones neurológicas, la sobrevida fue de 112 meses.

En la forma localizada presente en tres pacientes y manifestada como accidentes vasculares encefálicos, la sobrevida fue de 77 meses, cinco y un mes. Esta diferencia se debió al grado de secuela posterior a estos eventos que los predispuso a adquirir patologías intercurrentes.

Dentro de las causas de muerte, en un 22% se reportó insuficiencia cardíaca, 22% debido a mieloma múltiple y en un 15% por falla multiorgánica secundario a amiloidosis sistémica.

DISCUSIÓN

En este grupo de pacientes el promedio de edad fue 60,3 años (20-93), lo que es compatible con lo reportado en la literatura.^(4,5) La distribución por género fue 18 hom-

bres y 16 mujeres, lo que da un leve predominio del género masculino, también concordante con otros reportes.⁽⁵⁾

Es una enfermedad poco frecuente, por lo que no se plantea inicialmente como primer diagnóstico. Se vio que el promedio del tiempo de diagnóstico desde que aparecían los síntomas era casi seis meses, con un rango entre uno y 20 meses. Esto claramente repercute en el grado de compromiso sistémico y en el pronóstico del paciente.

Respecto del compromiso sistémico, se encontró un 80% de compromiso cardíaco en los pacientes con amiloidosis AL. De ellos, un tercio reportaba síntomas y el resto se evidenció como hallazgo imagenológico a la ecocardiografía. Esto es concordante con la literatura, la cual reporta un compromiso cardíaco en más del 50% de los pacientes, manifestándose como una enfermedad cardíaca severa.⁽⁶⁾

Los pacientes con amiloidosis AA no tuvieron afectación cardíaca, y los reportes indican que en general tienen un mínimo compromiso cardíaco, y en las formas hereditarias depende de la anormalidad genética específica.⁽⁶⁾

La mitad de los pacientes con compromiso renal tenían además afectación cardíaca. De éstos la sobrevida fue de 20 meses (tres-65), existiendo dos pacientes vivos a la fecha. Diversos estudios han evidenciado que el compromiso cardíaco influencia notoriamente en la sobrevida.^(7,8)

Los datos de sobrevida varían según los tipos de estudios y el grado de compromiso cardíaco-renal. Algunos reportes dan cuenta de una sobrevida de 18 meses.⁽⁶⁾ Este trabajo reporta una sobrevida de 34 meses en amiloidosis AL, que se relaciona con los datos extraídos de la Sociedad Italiana de Amiloidosis. Ellos muestran una sobrevida que va de 34 a 50 meses, dependiendo del grado de compromiso sistémico.⁽⁹⁾

En cuanto al laboratorio inmunológico, de los 16 pacientes a los que se les realizó inmunofijación en suero, el 68,7% tenía cadenas lambda presentes, asociadas a cadenas pesadas o libres y un 80% además estaban presentes en orina. Esto concuerda con la literatura, lo que refleja la amiloidogenicidad inherente de las cadenas lambda.⁽¹⁰⁾

Respecto al estudio histopatológico con la tinción de Rojo Congo, éste resultó positivo en el 82,3% de los pacientes. La mayoría se estudió mediante aspiración de grasa subcutánea abdominal (58,8%). Respecto de esto la literatura reporta que es un método seguro, simple y fácil de realizar. La especificidad de este test, realizado apropiadamente, es de un 100%;^(11,12) la sensibilidad varía entre 52%-88%.^(11,13,14) Este amplio rango se debería a la cantidad de grasa extraída, a las diferentes experiencias en el método de tinción, características del paciente, el tamaño del grupo estudiado y el tipo de amiloidosis sistémica.

En cuanto al tratamiento, a los pacientes que fueron tratados se les indicaron los esquemas habituales de tratamiento reportados, que consisten en ciclos de melfalán y prednisona o dexametasona. Presentaron una supervivencia promedio de 36,5 meses y cuatro de ellos aún están vivos.

Uno de los grandes problemas encontrados en el análisis de los registros médicos es la ausencia de uniformidad en el estudio, lo que no incluía en algunos pacientes exámenes relevantes, como la evaluación del compromiso cardíaco y la tipificación de las cadenas de inmunoglobulinas involucradas.

Sería necesario que, ante la sospecha de un paciente con amiloidosis sistémica, se elabore una pauta de exámenes que se deberían solicitar, teniendo en cuenta las diversas manifestaciones tanto clínicas como de laboratorio, lo que facilitaría posteriormente los estudios de investigación y el seguimiento de estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lachmann HJ, Hawkins PN. Systemic Amyloidosis. *Curr Opin in Pharmacol* 2006; 6:214-220.
2. Picken MM. New insights into systemic amyloidosis: the importance of diagnosis of specific type. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007; 16:196-203.
3. Dember LM. Amyloidosis-Associated Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:3458-3471.
4. Palladini G, Campana C, Klersy C, Balduini A, Vandaca G, et al. Serum N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Is a Sensitive Marker of Myocardial Dysfunction in AL Amyloidosis. *Circulation* 2003; 107:2440-2445.
5. Bergesio F, Ciciani AM, Manganaro M, Palladini G, Santostefano M, Brugnano R, Di Palma AM, Gallo M, Rosati A, Tosi PL, Salvadori M. Renal involvement in systemic amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:941-951.
6. Mehta SK, Cogan J, Reimold SC, De Lemos JA. Primary Systemic Amyloidosis Presenting with Advanced Heart Failure. *Cardiology in Review* 2003; 11(3):152-155.
7. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995; 32:45-59.
8. Palladini G, Perfetti V, Merlini GP. AL amyloidosis. *Haematologica* 2004; 89:30-36.
9. Palladini G, Perfetti V, Obici L, et al. Coinvolgimento renale nell'amiloidosi AL: Sopravvivenza d'organo. In Abstracts of 43 Congresso Nazionale della SIN. Firenze 22-25 Maggio, 2002 *Giornale Italiano di Nefrologia* 2002; 19: S2.
10. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR, Kumar S. Transplantation for amyloidosis. *Curr Opin Oncol* 2007; 19:136-141.
11. Masouye I. Diagnostic screening of systemic amyloidosis by abdominal fat aspiration: an analysis of 100 cases. *Am J Dermatopath* 1997; 19:41-5.
12. Duston MA, Skinner M, Meenan RF, Cohen AS. Sensitivity, specificity, and predictive value of abdominal fat aspiration for the diagnosis of amyloidosis. *Arthritis Rheum* 1989; 32:82-5.
13. van Gameren II, Hazenberg BP, Bijzet J, van Rijswijk MH. Diagnostic Accuracy of Subcutaneous Abdominal Fat Tissue Aspiration for Detecting Systemic Amyloidosis and Its Utility in Clinical Practice. *Arthritis & Rheumatism* 2006; 54(6): 2015-2021.
14. Kleini PJ, Sorsa S, Happonen RP. Fine-needle aspiration biopsy from subcutaneous fat: an easy way to diagnose secondary amyloidosis. *Scand J Rheumatol* 1987; 16:429-31.