

# Amiloidosis: Revisión a Propósito de un Caso Clínico

Iván González A., Nicole Jadue A., Cecilia Trejo R., Aurelio Carvallo V.

Depto. de Reumatología, Hospital San Juan de Dios

## Resumen

La amiloidosis constituye un grupo de enfermedades caracterizadas por el depósito extracelular de material proteico autólogo, fibrilar e insoluble. Existe una variedad que se asocia a enfermedades inflamatorias crónicas mal controladas que presentan manifestaciones orientadoras al diagnóstico, lo que es importante de conocer, ya que hace variar el pronóstico de la enfermedad de base.

A continuación se presenta un caso clínico de amiloidosis secundaria a artropatía psoriásica, discutiendo su diagnóstico y posibilidades terapéuticas tanto para la enfermedad de base como para su asociación y complicación por amiloidosis.

**Palabras clave:** Amiloidosis, depósito, diagnóstico.

## Amyloidosis: Review of Clinical Case Purpose

### Summary

Amyloidosis is a group of diseases characterized by the extracellular deposition of protein material autologous fibrillar insoluble. There is a variety that is associated with poorly controlled chronic inflammatory diseases that have manifestations in the diagnosis. Below we present a clinical case of secondary amyloidosis in psoriatic arthropathy and discuss its diagnosis and further management.

**Key words:** Amyloidosis, deposition, diagnosis.

## INTRODUCCIÓN

La amiloidosis constituye un grupo heterogéneo de enfermedades de etiología desconocida, caracterizadas por el depósito de material proteico fibrilar extracelular, patológico, insoluble y resistente a la acción de las enzimas proteolíticas.<sup>(1)</sup> Por esta razón el depósito amiloide sustituye de manera progresiva el tejido parenquimatoso, provocando el mal funcionamiento de los órganos afectados, debido a la pérdida de la estructura normal del tejido.

Rudolf Virchow (1821-1902), en 1853, acuñó el término “amiloide”, del griego *amylon* (almidón), al obser-

var su similitud con la tinción de yodo y ácido sulfúrico.<sup>(1, 2)</sup> Actualmente se han identificado otras características tintoriales específicas del amiloide, como su policromatismo con cristal violeta, el aspecto violáceo con el ácido peryódico de Schiff y la positividad para el rojo Congo.<sup>(1-3)</sup>

El criterio histológico actual más utilizado en el diagnóstico de la enfermedad amiloide es su afinidad por el rojo Congo (congofilia), observándose una birrefringencia verde-manzana característica en el estudio con luz polarizada.<sup>(1-5)</sup>

Es una enfermedad poco frecuente, con una incidencia anual de ocho casos por millón de habitantes y una prevalencia de cinco a 13 casos por millón de habitantes al año en Estados Unidos de Norteamérica.<sup>(1, 4)</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino, de 47 años, con antecedentes de psoriasis cutánea vulgar, de 15 años de evolución, resistencia a la insulina, hipertensión arterial y bocio difuso eutiroideo. En el año 2003 fue evaluado por primera vez en el Depto. de Reumatología del Hospital San Juan de Dios, por historia de artralgiás y artritis de grandes articulaciones de cinco años de evolución, con evidencia de actividad, al momento de la consulta, en codos, tobillo derecho y rodillas. El estudio radiológico mostró erosión en apófisis estiloides de la mano izquierda, signos de entesitis en tobillo derecho y disminución del espacio articular y osteopenia difusa en rodillas. Se diagnostica una artropatía psoriásica oligoarticular activa y se inicia tratamiento con metotrexato 12,5 mg semanales y prednisona 5 mg diarios.

Evoluciona con persistencia de sinovitis de tobillos, derrame articular en ambas rodillas y velocidad de sedimentación (VHS) elevada, por lo que se realiza en forma precoz cambio a metotrexato subcutáneo (sc) 15 mg semanales. Por persistencia de actividad en rodillas, se puncionan en repetidas oportunidades, obteniéndose líquido sinovial inflamatorio, tipo II, realizándose tres veces tratamiento local con corticosteroide de depósito

(acetato de metilprednisolona), con respuesta parcial y limitada en el tiempo.

Un año después (2004) inicia proteinuria en rango no nefrótico (promedio 0,5 mg/dl) sin otras alteraciones en el examen de orina y en la función renal; los hemogramas se mantienen normales y la VHS, persistentemente elevada.

Entre los años 2004 y 2007 se mantiene con artritis activa, principalmente a nivel de rodillas y tobillos, siendo necesario aumentar la dosis de metotrexato hasta 20 mg sc semanal. Por intolerancia y dificultad para la adquisición del fármaco, en el año 2006 se vuelve a terapia oral, a dosis menor (10 mg semanales).

A partir del año 2007 presenta elevación de creatinina plasmática, hasta 1,6 mg/dl, aumento de la proteinuria hasta 1,34 g/24 h y anemia leve normocítica-normocrómica, persistiendo con artritis activa, por lo que se aumenta progresivamente el metotrexato hasta 20 mg por semana, asociado a 10 mg de prednisona diarios e indometacina 50 a 75 mg diarios. Se agrega al tratamiento enalapril 5 mg cada 12 horas.

En mayo de 2008, en un nuevo control, refiere pérdida de peso de 10 kilos en seis meses con apetito conservado, asociado a epigastralgia; además, se intensifica la anemia, llegando el hematocrito a 34 % con caracteres normocítico-normocrómicos con función hepática normal y manteniendo la creatinina en 1,8 mg/dl. Durante este periodo se pesquisa un bocio difuso eutiroideo.

En noviembre de 2008 se hospitaliza por hematuria microscópica, por lo que se realiza cistoscopia, que demostró petequias inespecíficas de la mucosa. Una tomografía computada multicorte urológica (UroTAC) no muestra alteraciones significativas y el antígeno prostático específico se mantiene en rangos normales. Evaluado por Nefrología, sugieren realizar biopsia renal en caso de repetir hematuria microscópica o de empeoramiento de la función renal, lo cual no sucedió, por lo que no se realizó estudio histológico.

Se mantiene activo desde el punto de vista articular, en especial de rodillas y tobillos, asociado a una mala adherencia al tratamiento con metotrexato por parte del paciente.

Desde comienzos del año 2009 inicia cuadro caracterizado por diarrea líquida, sin elementos patológicos, asociado a baja de peso considerable, de 20 kilos en tres meses, mucha debilidad y atrofia muscular, decaimiento y palidez. Sometido a estudio por estas causas, destacan:

- Ecotomografía abdominal con riñones con signos de nefropatía médica ( $\pm$  7 cm), resto normal.
- Electroforesis de proteínas e Inmunofijación en sangre normales

- Endoscopia digestiva alta: metaplasia pilórica en duodeno, resto normal
- Colonoscopia: normal. Biopsia de colon (sin rojo Congo) normal
- Parasitológico seriado de deposiciones negativo
- Perfil de hierro normal
- VIH negativo
- Hemorragias ocultas negativo
- Anticuerpos antinucleares (-) Antígenos nucleares extractables (-) Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (-) Factor reumatoideo (-) Anticuerpos Antien-domisio (-) Anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (-) Antígeno cáncero embrionario (-).

Es evaluado por Gastroenterología, no encontrándose causa de su síndrome diarreico: se asume una dis-bacteriosis y se inicia tratamiento con metronidazol, con mala respuesta, por lo que se debe manejar en forma sintomática con loperamida.

Por persistencia del cuadro articular se agrega al tratamiento sulfasalazina, sin respuesta clínica ni de laboratorio positiva, por lo que se orienta el estudio a la búsqueda de una probable amiloidosis. Se efectúa tinción con rojo Congo a la biopsia de colon previamente realizada, observándose “a nivel de los vasos sanguíneos de pequeño calibre depósito de material eosinofílico, que se tiñe con tinciones para rojo Congo y cristal violeta, sin atipias, compatible con amiloidosis”. Se complementa con biopsia de grasa subcutánea de pared abdominal, que corrobora el diagnóstico de amiloidosis sistémica.

Se ha mantenido en tratamiento con metotrexato 20 mg semanales, sulfasalazina 1.500 mg diarios y prednisona 10 mg diarios, con importante actividad inflamatoria articular, requiriendo nuevas infiltraciones con corticoides en ambas rodillas.

## DISCUSIÓN

En el presente caso clínico, de hombre de mediana edad, con una psoriasis de larga evolución, asociado a una artropatía rebelde a tratamiento, destaca la aparición de un compromiso renal progresivo, a lo que siguió un compromiso del estado general y finalmente manifestaciones digestivas incontrolables. El compromiso renal planteado como diagnóstico diferencial el ser secundario a su hipertensión arterial o a una nefropatía por IgA, rara vez descrita en esta afección,<sup>(6)</sup> o lo que es más frecuente en estas condiciones, la presencia de amiloidosis secundaria, más aún con su progresivo compromiso general, parámetros inflamatorios persistentemente elevados y las manifestaciones intestinales sin causa demostrada.<sup>(1, 4 - 6)</sup>

Durante su evolución se pesquisó en forma precoz la

presencia de proteinuria, quizás el primer signo de amiloidosis, que si bien no constituyó un síndrome nefrótico completo, pudo haber sido un elemento de alerta. Posteriormente se inició la fase más avanzada de la enfermedad, expresión de infiltración de diversos órganos, presentando diarrea crónica, por infiltración intestinal de material amiloideo, y siendo probablemente la infiltración renal la causa de su síndrome nefrótico.<sup>(1, 7, 8)</sup> Las biopsias, tanto intestinal como subcutánea, permitieron fundamentar el diagnóstico.

La sustancia amiloide está formada por la proteína fibrilar, que define cada variedad de amiloidosis, y el *componente P del amiloide*, común a todas las variedades.<sup>(3, 4)</sup>

Las manifestaciones clínicas de la amiloidosis sistémica dependerán de la distribución e intensidad de los depósitos amiloideos.

La clasificación de amiloidosis es la propuesta en 1990 por el Nomenclature Committee of The International Society For Amyloidosis (NCISA), donde se indica que los depósitos de amiloide se deben clasificar utilizando la mayúscula A de amiloide, como primera letra de designación, seguida por la denominación de la proteína.<sup>(9)</sup>

La amiloidosis se puede clasificar, entonces, de acuerdo a dos criterios:

- Distribución de los depósitos amiloideos, en formas localizadas o sistémicas
- Proteína fibrilar constituyente, específica de cada variedad.

En la Tabla 1 se presenta la clasificación tomada de NCISA<sup>(9)</sup>

- **Amiloidosis primaria o AL:** Sin signos de enfermedad coexistente, excepto mieloma múltiple u otra discrasia sanguínea; corresponde a la variedad más agresiva de amiloidosis sistémica, afecta principalmente riñón, aparato digestivo, hígado, suprarrenales, corazón, articulaciones, sistema nervioso central y periférico, presentándose en el 85% de las amiloidosis sistémicas en EE.UU.<sup>(7)</sup>
- **Amiloidosis secundaria o AA:** Si bien corresponde a una amiloidosis sistémica, su afectación es más limitada, infiltrando riñón, suprarrenales, hígado y bazo. Es secundaria a patologías inflamatorias crónicas como artritis reumatoidea o enfermedad inflamatoria intestinal y, en algunos ambientes, lepra y TBC.<sup>(7, 10)</sup>
- **Amiloidosis localizada:** Que corresponde al compromiso de un órgano sin signos de enfermedad generalizada.<sup>(7)</sup>
- **Amiloidosis familiar o hereditaria o AF:** Muy poco

frecuente y asociada a una mutación genética de la proteína transtirretina. Sus manifestaciones clínicas varían dependiendo de cada variedad de proteína fibrilar amiloide. La variedad más frecuente es una polineuropatía mixta de predominio sensitivo, con afección cardiaca en forma de trastornos de conducción y/o insuficiencia cardiaca congestiva.<sup>(7)</sup>

- **Amiloidosis senil:** Que se encuentra como hallazgo localizado en autopsias aparentemente sin significado clínico.<sup>(7)</sup>
- **Amiloidosis de los hemodializados:** En la que el depósito de amiloide está constituido por  $\beta$ 2-microglobulina. Dentro de las manifestaciones clínicas están el síndrome del túnel carpiano, artropatía amiloide, fracturas patológicas (fémur) y roturas tendinosas (tendón de Aquiles), importantes de tener presentes en estos pacientes.<sup>(7, 8)</sup>

En la amiloidosis sistémica, ya sea primaria (AL) o secundaria (AA), el compromiso renal se encuentra sobre el 90% de los casos, llegando a mostrar proteinuria intensa y desarrollo de síndrome nefrótico en la etapa terminal.<sup>(11, 12)</sup> El compromiso cardiaco es frecuente, especialmente en la AL, provocando insuficiencia cardiaca congestiva, cardiomegalia, arritmias, deterioro de la función sistólica y diastólica con un patrón de cardiopatía restrictiva, representando el factor pronóstico más ominoso de la amiloidosis sistémica.<sup>(11, 13)</sup> La macroglosia es de las alteraciones gastrointestinales más características y dificulta la masticación y deglución.<sup>(14)</sup> También se pueden presentar síndromes de malabsorción, diarrea y hemorragia digestiva. Existe también un alto porcentaje de infiltración hepática, la que se localiza en el espacio de Disse y en los vasos portales y sinusoides. Clínicamente, presentan hepatomegalia y elevaciones de fosfatasas alcalinas y gamma glutamil transpeptidasa, produciendo un síndrome colestásico anictérico y hepatomegalia homogénea.<sup>(15)</sup> Puede haber infiltración neurológica, central y periférica, especialmente en las formas hereditarias.<sup>(16)</sup>

En cuanto a su diagnóstico, requiere alta sospecha clínica, en especial en afecciones de evolución crónica, como en el presente caso, debido a que es una enfermedad poco frecuente y poco considerada en los diagnósticos diferenciales. Éste se establece por la clínica, el estudio histológico del órgano afectado por los depósitos de sustancia amiloide, identificándose según sus características tintoriales específicas, y por la inmunoelectroforesis (inmunofijación) en plasma y orina cuando se trata de una amiloidosis primaria.<sup>(3, 17)</sup>

El estudio biopsico debe incluir inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales que permitan realizar el diagnóstico específico de la variedad de amiloidosis, lo

cual no fue posible en nuestro caso por no contar con los recursos para efectuar el estudio señalado.<sup>(17, 18)</sup>

La biopsia renal o hepática es positiva sobre el 90% de los casos. Sin embargo, se han publicado métodos menos invasivos, aunque con menor sensibilidad: punción aspirativa de grasa abdominal (60% a 80%), biopsia rectal (50% a 70%), biopsia de médula ósea (50%-55%), entre otras.<sup>(18-22)</sup> Como se relata en nuestra experiencia, tanto el estudio a través de tinción de la muestra de mucosa intestinal como de grasa subcutánea fueron positivos, lo que permitió inferir que su patología renal también era secundaria a la infiltración amiloidea.

En relación al enfoque terapéutico éste se basa en tres pilares: a) reducir la síntesis de la proteína precursora, b) evitar el depósito y polimerización de la misma, c) tratamiento sintomático de los órganos afectados. No existe un tratamiento curativo para la enfermedad.<sup>(23, 24)</sup>

**Tabla 1.**

Proteína amiloide	Estado clínico	Órgano o tejido afectado
Amiloidosis sistémicas principales	1. AA a) Trastornos inflamatorios crónicos -Infecciosos: TBC, osteomielitis, etc. -No infecciosos: Artritis reumatoidea juvenil; Espondilitis anquilosante; Enfermedad de Crohn, etc. b) Fiebre familiar del Mediterráneo	K, L, S, GI, Sc, H raro N raro
	2. AL Discrasia de células plasmáticas 10% mieloma múltiple/macroglobulinemia 90% idiopática, "primaria"	H, L, S, T, N, GI, Sc. N, H, K, E, GI, Sc.
Amiloidosis circunscriptas importantes	3. ATTR Diversas polineuropatías familiares y cardiomiopatías 4. AB <sub>2</sub> M Diálisis crónica, por lo general de más de ocho años 5. AB a) Enfermedad de Alzheimer b) Síndrome de Down c) Hemorragia cerebral hereditaria, holandesa d) Hemorragia cerebral no traumática en los ancianos	B, Sy, Ts. C, CV
Amiloidosis diversas	6. A Apo AI Polineuropatía familiar, de Iowa 7. A Gel Amiloidosis familiar, finlandesa 8. A Cys Hemorragia cerebral hereditaria, islandesa 9. A Scr Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob 10. A Cal Carcinoma medular de tiroides 11. AANF Amiloide auricular 12. AIAPP Diabetes mellitus, insulinomas	N; K. CN, E, piel C; CV C. TH H P

B: hueso; C: cerebro; CN: pares craneales; CV: vasos cerebrales; E: ojo; GI: gastrointestinal; H: corazón; K: riñón; L: hígado; N: nervio; P: páncreas; S: bazo; Sc: tejido subcutáneo; T: lengua; TH: tiroides; Ts: tenosinovia; Sy: sinovia.

controles y tratamiento. Su estado actual es terminal y, por consiguiente, con una mala perspectiva pronóstica.

En conclusión, hemos considerado de interés dar a conocer el presente caso clínico por la frecuencia con que en el campo reumatológico se presentan las afecciones

El tratamiento para los pacientes que no son candidatos al trasplante es una combinación de melfalán (0,15 mg/kg/día), más prednisona 0,8 mg/kg/día durante siete días, cada seis semanas durante 24 a 36 meses, que destruiría las células plasmáticas responsables de la producción de cadenas livianas,<sup>(23, 24)</sup> pero sólo 30% de los pacientes responde, con una supervivencia de 65% al año. La colchicina sólo es eficaz en los casos de amiloidosis debida a fiebre mediterránea familiar, o para prevenir el deterioro de la función renal. Los casos de amiloidosis secundaria deben recibir tratamiento para su enfermedad de base.<sup>(23, 24)</sup>

En el presente caso, en que se ha agregado una amiloidosis secundaria a su artropatía psoriásica, la situación ha sido especialmente difícil, por la refractariedad al tratamiento habitual desde el inicio. La opción de tratamiento biológico, que habría sido válida en etapas precoces de su enfermedad de fondo, no fue posible realizarlo por razones económicas y falta de adherencia del paciente a sus

inflamatorias crónicas y porque se debe estar atento a sus complicaciones o enfermedades asociadas. Entre éstas se debe considerar a la amiloidosis, que por sus características y dificultad terapéutica constituye un elemento de mal pronóstico. A su vez creemos que un tratamiento precoz y

efectivo con las nuevas posibilidades actuales cambia el pronóstico de estos enfermos cuando no han respondido a la terapia habitual. Sin embargo, existen aún serios problemas en nuestros hospitales públicos para contar con armas terapéuticas que en determinadas circunstancias son necesarias y pueden definir una evolución. Como señala Diego Gracia: “La cuestión no está en limitar o no las prestaciones sanitarias, sino en limitarlas bien”.<sup>(25)</sup>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. J. M. Campistol Plana. Amiloidosis. Farreras Rozman. Medicina Interna. 14ª Edición. Ed. Harcourt, S.A. 2.000; vol II. Sección 7- Parte II. (159):1305-09.
2. Lain Entralgo P. Historia de la Medicina Moderna y Contemporánea. 2ª Edición. Ed. Científico Médica 1963; (2):505-554.
3. Bladè J. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis primaria. 2001: 1-3.
4. Gateau G. Amyloidosis physiopathology. Joint Bone Spine 2000; 3 (67):164-70.
5. Mc Kee P. H. Skin - Pathology of The Clinical Correlation. 2ª Edición. Ed. Mosby. Wolfe 1996: 719-8.
6. Droz D. IgA nephropathy: clinicopathologic correlations. En: Clarkson A.R. (ed): IgA nephropathy. Boston: Nijhoff, 1987: 97-107.
7. Maccagno A, Ramanowicz A. El compromiso sistémico en las enfermedades del tejido colágeno. Ed. Impreso Gráfica 1984; Pulmón: 123 – 222.
8. Alvo M, Vera M, Melfi M. Amiloidosis renal. Estudio anátomo-clínico de 32 casos. Rev Méd Chile 1960; 89:181-6.
9. Husby Get Al. The 1990 guidelines of nomenclature and classification of Amyloid and Amyloidosis. Natving JB, et al. (Eds). Dorrecht. Netherlands Kluwer 1990: 813-16.
10. Dispenzieri A. Amyloid proteins in pathogenesis of AA amyloidosis. Lancet 2001; 358:24-9.
11. Gazmuri O, Ubilla V, Vera M, Aris H. Amiloidosis. Revisión anátomo-clínica de 35 casos. Rev Méd Chile 1961; 88:44-8.
12. Lillo M, Dupommereulle C, Prieur P, Petrover M. Depósito de sustancia amiloide y niveles plasmáticos de B2 microglobulina en pacientes en hemodiálisis crónica. Rev Méd Chile 1987; 5:486-7.
13. Dispenzieri A, Kyle R, Gertz M, Therneau T, Millar W, Chandrasekaran K. Survival in patients with primary systemic amyloidosis and raised serum cardiac troponins. Lancet 2003; 361:1787-9.
14. Moroni A, Benavides A, Retamal Y. Macroglosia y amiloidosis oculta. Rev Méd Chile 2002; 130:209-14.
15. Berríos M, Armas-Merino R, Franco C, Parrochia E, Wolf C. Insuficiencia hepática aguda en amiloidosis hepática asociada a mieloma múltiple. Caso clínico. Rev Méd Chile 2003; 131: 1301-4.
16. Guevara C, Barrientos N, Flores A, Idiáquez J. Polineuropatía amiloidótica familiar tipo I. Rev Méd Chile 2003; 131:1179-82.
17. Muñoz J. Diagnóstico y seguimiento de la amiloidosis. Rev Esp Reumatol 1996; 23:21-5.
18. Marín P, Fardella C, Rosenberg H. Nuevo método para el diagnóstico de amiloidosis: Biopsia por punción del tejido subcutáneo. Rev Méd Chile 1987; 115:760-2.
19. Ansari-Lari MA, Ali SZ. Fine-needle aspiration of abdominal fat pad for amyloid detection: a clinically useful test? Diagn Cytopathol 2004; 30:178-81.
20. Masouye I. Diagnostic screening of systemic amyloidosis by abdominal fat aspiration: an analysis of 100 cases. Am J Dermatopathol 1997; 19:41-5.
21. Arbustini E, Verga L, Concardi M, Palladini G, Obici L, Merlini G. Electron and immuno-electron microscopy of abdominal fat identifies and characterizes amyloid fibrils in suspected cardiac amyloidosis. Amyloid 2002; 9:108-14.
22. Guy CD, Jones CK. Abdominal fat pad aspiration biopsy for tissue confirmation of systemic amyloidosis: specificity, positive predictive value, and diagnostic pitfalls. Diagn Cytopathol 2001; 24:181-5.
23. Skinner M, Sanchorawala V, Seldin D, Dember L, Rodney H, Berk L. High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: An 8 years study. Ann Intern Med 2004; 140:85-93.
24. Gertz M, Lacy M, Lust J, Greipp P, Witzig T, Kyle R. Prospective randomized trial of melphalan and prednisone versus vincristine, carmustine, melphalan cyclophosphamide and prednisone in the treatment of primary systemic amyloidosis. J Clin Oncol 1999; 17:262-7.
25. Gracia D. ¿Limitación de prestaciones sanitarias? En: Profesión médica, investigación y justicia sanitaria. Santa Fe de Bogotá: Ed. El Búho Ltda 1ª Edición; 1998. p. 189