

Amiloidosis Sistémica AL: a propósito de un caso.

MAYERITH TORREYES¹, MIGUEL LÓPEZ², FRANCISCO FRANCO², ALEINA BELISARIO²,
MADELEINE MORALES², MARIELA ZAMORA³

Resumen:

La amiloidosis es una enfermedad caracterizada por el depósito de un material extracelular proteico fibrilar e insoluble conocido como amiloide. La incidencia mundial es de 8 a 10 casos por millón, siendo más frecuente en el sexo masculino. Se trata de una paciente que acude a la consulta por presentar, con 5 años de evolución, de placas anaranjadas en la región bpalpebral bilateral, acompañadas de disfonía, disfagia a sólidos y aumento de volumen en región submaxilar y genital.

Palabras Claves: Amiloidosis, cadenas ligeras.

AL systemic amyloidosis: a case report.

Summary:

Amyloidosis is a disease characterized by the deposit of extracellular fibrillar protein, insoluble, and known as amyloid. The world incidence is from 8 to 10 cases per million, being more frequent in the male gender. The case who requested consultation presented, with 5 years of evolution, orange plaques in the bpalpedral bilateral region accompanied by dysphonia, dysphagia to solids, and an increase in the volume of the submaxillary and genitals region.

Key words: Amyloidosis, light-chain.

1. Dermatóloga egresada del Postgrado de Dermatología del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo".
2. Dermatólogo. Docente del Departamento de Dermatología Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo".
3. Dermatopatólogo. Docente Postgrado de Dermatología Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo".

Autor para Correspondencia:
Mayerith Torreyes
Correo electrónico:
mayerith@hotmail.com

Introducción

La amiloidosis es una enfermedad caracterizada por el depósito de proteínas fibrilares insolubles en diversos órganos¹. En el siglo XIX, los padres de la patología moderna Rudolf Virchow (1821-1902) y Carl F. Rokitsky (1804-1878), habían observado en algunas autopsias, la presencia de un proceso infiltrativo en diversos órganos, al conservar dichos órganos en yodo, se comprobó que adquirirían una coloración azul semejante al almidón, fue así como se comenzó a utilizar el término Amilosis o Amiloidosis (del griego Amylon, almidón y Eidos, forma) posteriormente se observó que esta sustancia se encontraba con frecuencia en autopsias de pacientes que habían padecido una enfermedad inflamatoria o infecciosa crónica.

El mecanismo fisiopatológico es la proteotoxicidad sistémica causada por moléculas precursoras aberrantes que forman depósitos intersticiales y fibrilares de amiloide^{2,3}. El tipo más común de la amiloidosis es la de cadenas ligeras (AL) con una incidencia de 8 a 10 casos por 10 millones de personas al año, con una media de edad al momento de diagnóstico de 63 años⁴.

Caso clínico

Paciente femenina de 69 años de edad quien consultó por presentar placas anaranjadas localizadas en la región bipalpebral bilateral, de 5 años de evolución, las cuales fueron aumentando progresivamente de tamaño hasta limitar el cierre ocular.

La exploración funcional reveló la presencia de lagrimeo frecuente, hipoacusia progresiva, otalgia derecha, caída del cabello, aumento de volumen e induración en la región submaxilar, artralgias de ambos hombros, articulaciones interfalángicas de larga data, disfonía y disfagia a sólidos de 6 meses de evolución y aumento de volumen en la región genital. Negaba síntomas respiratorios y cardiacos.

Al examen físico presentó placas anaranjadas en la región bipalpebral bilateral, cierre ocular incompleto, apertura bucal limitada, macroglosia, aumento de volumen e induración en la región submaxilar, púrpura en la región cervical, sin adenopatías. (Figuras 1a, 1b, 1c).



Figura 1a. Placas anaranjadas en la región bipalpebral bilateral, cierre ocular incompleto



Figura 1b. Apertura bucal limitada, macroglosia, aumento de volumen e induración en la región submaxilar



Figura 1c. Púrpura en la región cervical, sin adenopatías

En los exámenes de laboratorio se observaron los siguientes valores: velocidad de sedimentación globular (VSG) 38 mm a la primera hora. Proteínas totales 9,3 mg /dl, los valores de albúmina 3 mg /dl, globulinas 6,3 mg /dl, relación A/G 0,5. Las pruebas inmunológicas ANA, anti DNA, CH50, C3, C4, Anti RNP, RA test, anticuerpo citrulinado P, T3, T4, TSH y anticuerpos tiroideos todos reportados negativos o dentro de límites normales. La citología vaginal fue negativa para malignidad, la mamografía normal y eco abdominal con litiasis vesicular. Se le colocó la prueba intradérmica PPD la cual fue positiva (22mm). La tomografía de cuello mostró aumento difuso en las partes blandas sin adenopatías.

Se tomaron biopsias en la piel palpebral y cervical observándose una acumulación de material eosinofílico en la dermis papilar, dermis reticular y tejido celular subcutáneo asociado a la presencia de histiocitos intersticiales (figura 2). Se practicó tinción con rojo congo evidenciando anillos amiloideos alrededor de las células adiposas y birrefringencia verde manzana a la luz polarizada (figura 3).

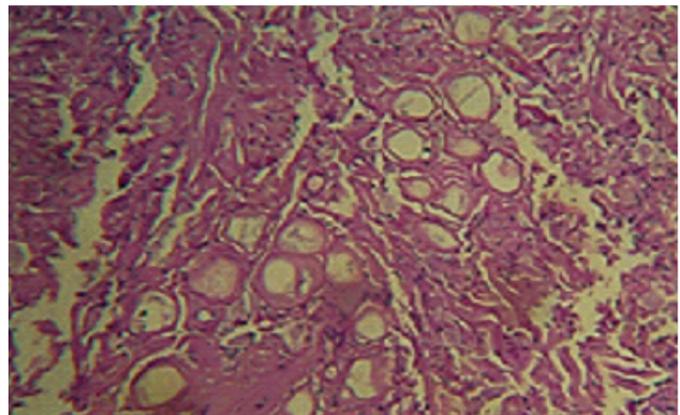


Figura 2. Biopsia de piel región cervical (H-E) 10X. Se observa la presencia de material eosinofílico intersticial

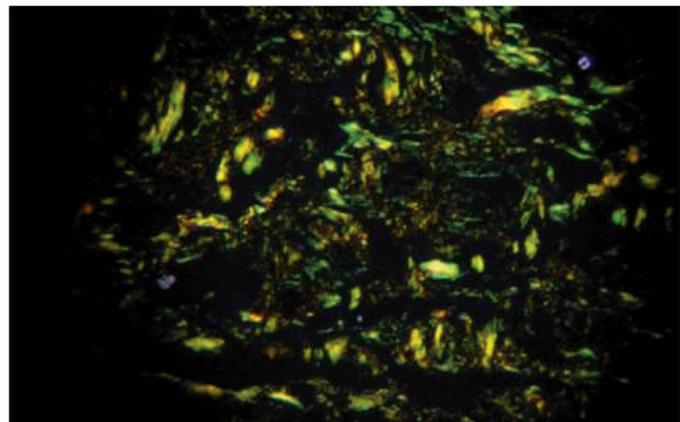


Figura 3. Birrefringencia verde manzana con luz polarizada en el material examinado.

Se solicitaron las cadenas ligeras libres en suero, confirmándose la existencia de un patrón de predominio de las cadenas Kappa 350,64 mg/L (VN 3,30 -19,40 mg/L) y un índice Kappa / Lambda aumentado 29,56. La electroforesis de proteínas en orina y suero evidenció dos picos, el primero en la fracción beta con 53,7% y el segundo en la fracción alfa 2 con un 9,8 %.

La nasolaringoscopia mostró la epiglotis edematizada con proyección de la mucosa hacia la luz glótica, comprometiendo progresivamente la vía aérea (figura 4).



Figura 4. Se observa edema de la epiglotis y estrechez de la luz glótica.

La espirometría reflejó perturbación de la ventilación de tipo restrictivo y de carácter moderado. En el electrocardiograma se observaron trastornos inespecíficos de la repolarización ventricular en la cara inferior y lateral. El ecocardiograma mostró disfunción diastólica moderada e hipertensión arterial de la pulmonar en 40 mmHg.

En la hematología especial se reportó leucopenia 3000 xmm³, linfocitosis 62%. En el aspirado de médula ósea se observaron pocas células plasmáticas y el inmunofenotipaje mostró la presencia del antígeno CD45 en un 98%. Positividad del antígeno citoplasmático kappa, y menos de 0,5% de células plasmáticas anormales.

Se inició tratamiento con talidomida, Melfalan, dexametasona e ibandronato de sodio. La paciente fallece a los 8 meses después del diagnóstico por obstrucción de la vía aérea.

Discusión

La amiloidosis presenta manifestaciones sistémicas o localizadas, dependiendo del órgano involucrado. Se clasifican en formas primarias, secundarias y hereditarias y según la naturaleza bioquímica de las proteínas que forman las fibrillas (tabla 1).

Así surge la amiloidosis AL a partir de las cadenas ligeras de inmunoglobulinas, y está relacionada con la variedad primaria. Los depósitos en este tipo de amiloidosis suelen localizarse en nasofaringe, aparato urinario y en la piel⁵. Entre los hallazgos al examen tenemos:

- ❖ Púrpura periorbitaria
- ❖ Depósitos intradérmicos de amiloide
- ❖ Alopecia
- ❖ Distrofia ungueal
- ❖ Alteraciones neuropáticas
- ❖ Macroglosia
- ❖ Linfadenopatías importantes
- ❖ Nefropatía
- ❖ Miocardiopatía restrictiva infiltrativa hasta en 30% de los casos
- ❖ Artropatía amiloide (ShoulderPadSign)

La amiloidosis tipo AH resulta del depósito de cadenas pesadas de inmunoglobulinas. La amiloidosis tipo AA expresa las proteínas Apo AA en la variedad secundaria reactiva o adquirida, observada en artritis reumatoidea, algunas neoplasias, lupus eritematoso sistémico, cuadros infecciosos crónicos (tuberculosis enfermedad de Hansen, osteomielitis crónica, bronquiectasias) siendo los órganos más afectados el hígado, bazo, riñón, el tracto gastrointestinal y el corazón (tabla 1).

La amiloidosis ATTR surge a partir de la expresión de la proteína transtirretina y está relacionada con la variedad familiar. La amiloidosis relacionada con la B2 microglobulina se presenta en pacientes sometidos a hemodiálisis.

Tabla 1. Tipos de Amiloidosis Sistémicas* y Órganos Involucrados

Tipos de Amiloidosis	Cardiaca	Renal	Hepática/TGI	SNP	TCS
AL	X	X	X	X	X
ATTRm	X	(X)		X	
ATTRwt	X		(X)	(X)	(X)
Afila	X	X	X		
AApoAT	X	X	X		
Alys		X	X		(X)
AGel		(X)		X	X

X Órgano frecuentemente involucrado

(X) Órgano menos involucrado

*Nomenclatura de amiloidosis basada en la naturaleza de la proteína.

El procedimiento diagnóstico inicial consiste en una punción de la grasa subcutánea abdominal positiva en el 80% de los casos, seguido de la biopsia rectal en 70%⁶. De ser negativo se pasa a realizar biopsia del órgano afectado y se basa en la demostración de la sustancia amiloide en los tejidos. Todas las formas de amiloidosis son rojo congo positivos, mientras que la tinción con cristal violeta puede resultar negativa hasta en un 20% de los casos ^{7,8}.

El análisis de las cadenas ligeras libres séricas se desarrolló a principios del siglo XX para detectar epítopes de cadenas ligeras. La prueba cuantifica las cadenas ligeras libres (κ y λ) y se han constituido como pruebas rutinarias en el diagnóstico y manejo de gammopatías monoclonales. Las alteraciones de su concentración y sobretodo del cociente K/L se observan en la proliferación incontrolada de un clon de células plasmáticas, en las que hay una gran producción de cadenas ligeras libres, pero sólo del tipo secretado por el clon proliferante ya sea κ o λ .

El pronóstico de la amiloidosis primaria es malo, siendo la causa de muerte habitualmente la insuficiencia cardíaca y renal o la muerte súbita por arritmias cardíacas. La supervivencia media al momento del diagnóstico es de 15 meses. La insuficiencia cardíaca congestiva es un factor pronóstico malo y en muchos casos el diagnóstico precoz amplía las posibilidades terapéuticas⁹.

El tratamiento está destinado a disminuir la producción y el depósito de amiloide así como la lisis de los depósitos. Entre las combinaciones terapéuticas se incluyen los corticosteroides, talidomida, lenalidomida, bortezomib, colchicina, ciclosporina y trasplante de células madres, así como nuevos agentes de investigación, de tal manera que el pronóstico de estos pacientes continúa mejorando⁹⁻¹⁹. Las medidas de sostén incluyen el tratamiento sintomático del deterioro orgánico, como los diuréticos para la insuficiencia cardíaca, o la hemodiálisis para la insuficiencia renal⁶. En los casos en los que existe amiloidosis pulmonar o compromiso respiratorio, el manejo está dirigido a garantizar la permeabilidad de la vía aérea, siendo incluso necesaria la traqueotomía en los casos más graves.

Los tratamientos futuros incluyen terapias diseñadas contra los depósitos de amiloide de forma directa, entre ellos los anticuerpos antiamiloides que se encuentran en desarrollo y con un gran potencial terapéutico⁹ ●

Referencias

1. Chaulagain CP, Comenzo RL. New Insights and Modern Treatment of AL Amyloidosis. *Curr hematol Malig Rep* 2013;8:291-8

2. Merlini G, Belotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003; 349:583-96

3. Chavarría E, Gonzales M, Hernanz J, Lecona M. Amiloidosis cutánea nodular primaria asociada a Síndrome de Sjogren: Presentación de un caso. *Actas Dermosifilogr* 2005; 96(7):446-9

4. Cohen A, Comenzo R. Systemic Light-Chain Amyloidosis: Advances in Diagnosis, Prognosis, and Therapy. *Hematology*. 2010 Ed 30

5. Muñoz J. Manual SER de enfermedades Reumáticas 4ta Edición Cap. 79. Pág 434-439

6. Lichtman M, Beutler E, Kipps T, Williams W. Manual de Hematología 2005. Cap 65. Pag 383-386

7. Hashimoto K, Ito K, Kumakiri M, Hedington J, Nylon B. Macular Amyloidosis. *Arch Dermatology* 1987; 123:633-637

8. Yanagey H, Merigan AH. Staining of amyloid with Cotton dyes. *Arch Dermatol*. 1984; 120:1184-5.

9. Zumbo G, Sadeghi A, Hawkins Pn, Fontana N. New developing therapies for AL Amyloidosis. *Expert Opin Pharmacoter* 2017;18:139-49

10. Gibbs SDJ, Gillmore JD, Sattianayagam PT et al. CTD versus Mel-Dex as upfront treatment in AL amyloidosis: a matched case-control study. *Amyloid*. 2010;17.

11. Santhorawala V, Finn KT, Fennessey S, et al. Durable haematologic complete responses can be achieved with lenalidomide in AL amyloidosis [abstract] *Amyloid*. 2010;17(s1):84.

12. Hegenbart U, Bochtler T, Dietrich S, Ho AD, Schonland S. Treatment of light chain amyloidosis patients with lenalidomide and dexamethasone after failure of melphalan-containing chemotherapies. *Amyloid*. 2010; 17(s1):184.

13. Morea P, Jaccard A, Benboubker L, et al. Lenalidomide in combination with melphalan and dexamethasone in patients with newly diagnosed light-chain (AL)-amyloidosis: a multicentre phase I/II escalation study. *Amyloid*. 2010;17(s1):87.

14. Tong PL, Walker WA, Glancy RJ, et al. Primary localized cutaneous nodular amyloidosis successfully treated with cyclophosphamide. *Australas J Dermatol*. 2013; 54(1):e12-5. doi:10.1111/j.1440-0960.2011.00770.x.

15. Dispenzieri A, Gertz MA, Hayman SR, et al. Pomalidomide and dexamethasone for previously treated AL: a phase 2 study. *Amyloid*. 2010;17(s1):87.

16. Comenzo RL, Hegenbart U, Santhorawala V, et al. High rate of overall and complete haematologic response in a prospective phase 1/2 study of weekly and twice-weekly bortezomib in relapsed AL amyloidosis. *Amyloid*. 2010; 17(s1):83.

17. Kastiris E, Wechalekar AD, Dimopoulos MA, et al. Bortezomib with or without dexamethasone in primary systemic (light chain) amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2010; 28:1031-1037.

18. Zonder J, Santhorawala V, Snyder R, et al. Rapid haematologic and organ responses in patients with AL amyloid treated with bortezomib plus melphalan and dexamethasone. *Amyloid*. 2010; 17(s1):86.

19. Weidner T, Illing T, Elsner P. Primary localized cutaneous Amyloidosis: A systematic Treatment Review. *Am J Clin Dermatol* 2017. DOI 10.1007/s40257-017-0278-9