

Amiloidosis AL: Reporte de Caso Clínico en adulto mayor

MICHELLE ZEPELIN G,^(1,3) BELINDA ALEMANY P,^(2,3) CAROLINA CUEVAS G,^(2,3)

⁽¹⁾Médico Cirujano, Universidad Finis Terrae. Santiago, Chile

⁽²⁾ Interno Medicina, Escuela de Medicina, Universidad Finis Terrae. Santiago, Chile.

⁽³⁾Comunidad de Conocimientos Semiológicos Finis Terrae. Santiago, Chile.

Palabras clave:

Cadenas ligeras
Rojo congo
Amiloidosis

Key words:

Light chains
Red congo
Amyloidosis

RESUMEN

Se presenta el caso clínico de una paciente de 63 años, con indicación de tiroidectomía total, a causa de un bocio multinodular con infiltrado neoplásico folicular. La evolución posquirúrgica fue tórpida y se caracterizó por la presencia de insuficiencia cardíaca aguda, hepatomegalia, neuropatía periférica y equimosis periorbitaria, condiciones clínicas sugerentes de amiloidosis, la que fue confirmada por medio de estudios como amiloidosis de cadenas ligeras (AL).

Amyloidosis AL: Clinical case report in elderly

SUMMARY

We present the clinical case of a 63-year-old patient, with indication of total thyroidectomy, due to a multinodular goiter with a follicular neoplastic infiltrate. Postoperative evolution was torpid and was characterized by the presence of acute heart failure, hepatomegaly, peripheral neuropathy and periorbital ecchymosis, clinical conditions suggestive of amyloidosis, which was confirmed by studies such as amyloidosis of light chains (AL).

Introducción

La amiloidosis es una entidad caracterizada por el depósito de proteínas fibrilares insolubles, que se ordenan en una estructura cuaternaria de hoja β cruzada. Estas se depositan mayoritariamente a nivel de los espacios extracelulares de órganos y tejidos. Con el tiempo, el plegamiento incorrecto de proteínas y la acumulación de amiloide pueden provocar una disfunción orgánica grave. Los agregados de proteínas, o intermediarios anteriores, pueden inducir la

disfunción celular y la muerte, en un proceso denominado proteotoxicidad^(1, 2).

La amiloidosis sistémica puede ser hereditaria o adquirida; Las dos formas más comunes son la amiloidosis de cadena ligera de inmunoglobulina monoclonal (conocida como amiloidosis AL) y amiloidosis de transtiretina de tipo salvaje (conocida como amiloidosis ATTR)⁽¹⁾.

La amiloidosis AL se encuentra frecuentemente en in-

Correspondencia: Dra. Michelle Zeppelin G.
m.zeppelin@gmail.com +56 9 81364366

dividuos con gammapatía monoclonal y es causada por el aumento de la producción de cadenas ligeras de inmunoglobulina; estas cadenas ligeras se agregan a las fibrillas amiloides, lo que produce daño en los órganos ^(1,2).

La prevalencia de la enfermedad aumenta con la edad; se duplica en individuos de más de 65 años, siendo 63 años la edad promedio al momento del diagnóstico, con un leve predominio del sexo masculino estimado en 55%. Los pacientes con amiloidosis AL tienen un mal pronóstico con una supervivencia media estimada que varía de 6 meses a 3 años, según la población de pacientes y los datos utilizados ^(2,3).

Hay dos factores de riesgo conocidos para la amiloidosis AL. La primera es una gammapatía monoclonal preexistente y la segunda es la existencia de polimorfismos de nucleótidos (SNP) particulares. En la actualidad es sabido que en el sitio de empalme de CCND1 (que codifica la ciclina D1), la variante rs9344, que promueve una translocación entre los cromosomas 11 y 14 (t (11; 14)) es una de las más frecuentes ^(1,4,5).

Las manifestaciones clínicas tienen un amplio espectro de presentación multisistémico, que se pueden evidenciar como cardiomiopatía restrictiva, síndrome nefrótico, neuropatía periférica, equimosis periorbitaria, macroglosia, hepatomegalia con elevación de las transaminasas, artropatía simétrica que compromete predominantemente hombros, rodillas, muñecas, metacarpofalángicas e interfalángicas proximales. El signo de la “almohadilla del hombro” es el característico y visible agrandamiento del hombro anterior causado por la sinovitis glenohumeral y/o la infiltración de amiloide tanto en la membrana sinovial como en las estructuras circundantes ^(1,6).

Cabe destacar que casi la mitad de los pacientes tienen compromiso renal en el momento del diagnóstico, que es predominantemente una lesión glomerular que produce el síndrome nefrótico ⁽⁶⁾.

Aproximadamente el 25% de los pacientes tienen amiloidosis cardíaca sintomática dominante en el momento del diagnóstico, lo que confiere un pronóstico desfavorable. En la electrocardiografía (ECG) se observan los voltajes QRS que pueden preceder a la insuficiencia cardíaca congestiva clínica. A pesar de la cardiopatía restrictiva, a menudo se constata una silueta cardíaca normal en la radiografía de tórax, y el diagnóstico diferencial clínico puede incluir enfermedad pericárdica o taponamiento cardíaco ⁽⁶⁾.

Un 15% de los pacientes presentan síntomas de neuropatía periférica, generalmente una neuropatía sensorial

simétrica periférica con parestesia, entumecimiento, posiblemente dolor y debilidad muscular, aunque la neuropatía motora es infrecuente ⁽⁶⁾.

Metodología

Se presenta el caso clínico de una paciente femenina de 63 años, con antecedentes quirúrgicos de una histerectomía total por miomatosis y una cirugía de la rama mandibular izquierda secundaria a fractura. El cuadro se inicia hace aproximadamente seis meses y se caracteriza por discreto compromiso del estado general que permite realizar con lentitud actividades cotidianas y baja de peso no cuantificada, con apetito conservado. En el último mes se acentúa la astenia dentro del compromiso del estado general y se agrega macroglosia y un bocio multinodular. En este contexto no refiere haber presentado fiebre, sudoración nocturna, ortopnea, disnea paroxística nocturna, edemas, palpitaciones o dolor torácico.

Al examen físico general se observa una paciente lúcida, con signos vitales sin alteraciones. Resultan hallazgos relevantes la macroglosia y una tiroides aumentada de tamaño a la palpación, con múltiples nódulos. Estos elementos motivan una interconsulta para evaluación por endocrinología.

Resultados

Se solicitó estudio de función tiroidea con TSH se informó con valor de 4.0 UI/mL, la ecografía tiroidea, evidenció nódulos quísticos hipoecogénicos, los que fueron puncionados con aguja fina (PAAF), estas muestras revelaron la existencia de una neoplasia folicular subyacente. Por esta última razón se realizó tiroidectomía total. A 48 hrs de efectuada la cirugía, la paciente presenta disnea progresiva, fatigabilidad, parestesias en miembros inferiores y aparición de lesiones equimóticas periorbitarias. La evaluación de ese momento registra taquipnea, taquicardia, saturación de oxígeno 95% ambiental. Se mantiene equimosis periorbitaria, ingurgitación yugular, murmullo pulmonar disminuidos con crépitos bibasales y matidez en ambos campos pulmonares. A la auscultación cardíaca ritmo regular con un tercer ruido con soplo III/VI de insuficiencia mitral. Al examen abdominal se palpa hepatomegalia de 2 cm bajo el reborde costal, sin otros hallazgos.

Se estudia con radiografía de tórax que muestra ocupación de ambos senos costofrénicos y opacidades de predo-

minio basal con redistribución vascular sugerente de patrón congestivo.

El estudio incluyó un Hemograma con Hemoglobina 12.0 mg/dL, Hematocrito 36% Leucocitos 9700 mm³, sin desviación a izquierda, Recuento absoluto de neutrófilos 5548 mm³, plaquetas 374000 mm³; VHS 42; Enzimas cardíacas negativas; PRO - BNP 1663 pg/mL; Función renal con creatinina 0.5mg/dl y BUN 7.4mg/dl . Proteína en orina de 24 horas 0.11 g/24 horas; Electrolitos Sodio 136.0 mmol/Lt, Potasio 4.1mmol/Lt, Cloro 102 nmol/Lt; Función hepática con GPT 76 U/L, GOT 51 U/L , Gama glutamiltransferasa (GGT) 16 U/L, Fosfatasa alcalina (FA) 67 U/L, Bilirrubina total de 0.6 mg/dL, Bilirrubina directa 0.2 mg/dL, albúmina 3.8 g/dL; proteínas totales 8.4 g/dL Orina completa y urocultivo en rango normal; Ecocardiograma: dilatación leve de aurícula izquierda, VI con aumento de grosor de sus paredes de aspecto granuloso con hipokinesia severa de la pared inferior e inferolateral en sus mitades proximales, con movilidad conservada de los otros segmentos y paredes, FEVI por Simpson 44%. Disfunción diastólica grado III-IV, reflujo mitral leve; Ecografía abdominal: quiste renal izquierdo, sin otros hallazgos; factor reumatoideo negativo; ANA negativo; Complemento C3 131.4 mg/dL, Complemento C4 11.3mg/dL; Virus Hepatitis A,B,C y VIH negativos; Inmunoglobulinas IgA 35.3mg/dL, IgG 2824.0 mg/dL, IgM 10.8mg/dL; Biopsia de grasa subcutánea abdominal identificó el depósito de amiloide; Tinción de rojo congo con birrefringencia verde manzana (positiva) para la muestra tiroidea; Inmunohistoquímica para detección de cadena ligera positiva para lambda mediante test de inmunoperoxidasa; Cadenas ligeras libres en suero donde se obtuvo kappa en suero 16 mg/L, lambda en suero 200 mg/L; biopsia de médula ósea con 5% de células plasmáticas. Con estos resultados a la vista , se diagnostica amiloidosis AL, y se realiza tratamiento para manejo de la insuficiencia cardíaca aguda y posteriormente se realiza tratamiento con prednisona y melfalan en dosis habituales para estas circunstancias, con buena respuesta.

Discusión

El término amiloidosis se remonta al siglo XIX, cuando Virchow adoptó el término amiloidosis para describir un material de depósito extracelular anormal encontrado en autopsias hepáticas.

La amiloidosis AL está presente en el 85% de los pacientes con amiloidosis sistémicas y abarca hasta el 90 % de los cuadros con compromiso renal.

En este caso, la paciente no presentó compromiso renal, ya que su cuadro se inició con afección tiroidea a lo que se agregó, posteriormente, compromiso cardíaco, gastrointestinal y neurológico.

En Chile durante el siglo XX el diagnóstico habitualmente se efectuaba en el contexto de necropsias de pacientes con amiloidosis secundaria a tuberculosis. La reciente modificación de este perfil epidemiológico a permitido que en la actualidad el diagnóstico se efectúe por estudio biopsico, evidenciando el predominio de los casos de amiloidosis primaria ⁽⁷⁾.

El diagnóstico actual de amiloidosis AL se realiza por la presencia de cuatro criterios. El primero es la presencia de un síndrome sistémico relacionado con el amiloide (Insuficiencia renal, hígado, corazón, tracto gastrointestinal o nervio periférico); El segundo es la tinción positiva de amiloide por rojo Congo en cualquier tejido (por ejemplo, aspirado de grasa, médula ósea o biopsia de órgano); El tercero es la evidencia de que el amiloide está relacionado con la cadena ligera establecido por el examen directo del amiloide mediante análisis proteómico basado en espectrometría de masas, o inmunoelectromicroscopia; El cuarto es la evidencia de un trastorno proliferativo de células plasmáticas monoclonales (proteína monoclonal en suero u orina, proporción anormal de cadenas ligeras libres o células plasmáticas clonales en la médula ósea)⁽⁸⁾. En el caso, la paciente cumplió con los cuatro criterios, por lo que se confirmó el diagnóstico. Además, en estudios posteriores se descartó mieloma múltiple y macroglobulinemia de Waldstrom.

El sistema de estadificación más utilizado se basa en los biomarcadores NT-proBNP y TnT.

Las etapas de la enfermedad y la relación con el pronóstico son las siguientes: Etapa I: NT-proBNP <39 pmol/L y TnT <0.035 ug / l. Supervivencia mediana 26,4 meses; Etapa II: NT-proBNP > 39 pmol/L o TnT > 0.035 ug /L Supervivencia media 10,5 meses; Etapa III: NT-proBNP > 39 pmol/L y TnT > 0.035 ug /L. Supervivencia media 3,5 meses ⁽⁹⁾.

Posteriormente, se incorporan a los biomarcadores cardíacos, la medición de las cadenas ligeras libres (dFLC), que identifica 4 estadios de pronóstico basados en un sistema de puntuación que otorga un puntaje de 1 por la presencia de cada una de las siguientes tres variables pronósticas (TnT > 0.025 ug / l , NT-proBNP > 213 pmol / ly dFLC > 180 mg / l) ⁽¹⁰⁾.

En cuanto al tratamiento, actualmente se propone el trasplante autólogo de células hematopoyéticas a pacientes seleccionados. Otra alternativa son los regímenes triple de bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona o borte-

zomib, melfalan y dexametasona.

Se han utilizado como tratamiento para pacientes de bajo riesgo altamente seleccionados la combinación de melfalán intravenoso en altas dosis seguido de trasplante autólogo de células madre de sangre periférica. El riesgo de complicaciones mayores, incluida la muerte, durante la movilización y recolección de células madre es de 15%, y la mortalidad temprana relacionada con el tratamiento es 2%-15% después del trasplante ^(11,12).

En pacientes de riesgo intermedio, el tratamiento con bortezomib más dexametasona solo o en combinación con ciclofosfamida se prefiere en pacientes con contraindicaciones potencialmente reversibles para el trasplante autólogo de células madre, ya que estos tratamientos no destruirán las células madre del paciente, y en pacientes con insuficiencia renal que requerían ajustar dosis de melfalán. Los pacientes de riesgo intermedio en los que el bortezomib está contraindicado debido a una neuropatía periférica preexistente se pueden tratar con dexametasona o combinaciones de fármacos inmunomoduladores, mientras que los pacientes sin una neuropatía periférica sustancial pueden recibir una combinación de ciclofosfamida, talidomida y dexametasona. En pacientes de alto riesgo, pueden tratarse con combinaciones de dosis bajas de los medicamentos utilizados en sujetos de riesgo intermedio, con un aumento de dosis semanal sobre la base de la tolerabilidad con un seguimiento estricto ^(12, 13).

Conclusiones

La amiloidosis AL se debe distinguir de otras formas de amiloidosis, de la amiloidosis localizada y de otros tipos de enfermedades de depósito de inmunoglobulina monoclonal (MIDD) porque el curso clínico y la terapia son diferentes ⁽¹¹⁾. Otras formas de amiloidosis demostrarán tinción con rojo Congo (una característica del amiloide), pero el examen directo del material amiloide no revelará cadenas ligeras de inmunoglobulina (como se observa en la amiloidosis AL). Otras formas de MIDD tendrán evidencia de un trastorno proliferativo de células plasmáticas monoclonales y muchas demostrarán cadenas ligeras en el suero. Sin embargo, la amiloidosis AL es la única MIDD que demostrará tinción con rojo Congo ⁽⁸⁾.

En suma la paciente presentó una manifestación inicial atípica de la enfermedad, la evolución con el compromiso sistémico permitió la confirmación diagnóstica y el adecuado manejo. Actualmente ella se encuentra en seguimiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Merlini G, Dispenzieri A, Santhorawala V, Schönland S, Palladini G, Hawkins P, et al. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Nature Reviews Disease Primers* 2018; 38(4): 1-19.
2. Quock TP, Yan T, Chang E, et al. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Adv* 2018; 2:1046-7.
3. Kyle R, Linos A, Beard C, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood* 1992; 79(7):1817.
4. Harrison C, Mazzullo H, Ross F, et al. Translocations of 14q32 and deletions of 13q14 are common chromosomal abnormalities in systemic amyloidosis. *Br J Haematol* 2002; 117(2):427-35.
5. Perfetti V, Coluccia A, Intini D, Malgeri U, Vignarelli M, Casarini S, et al. Translocation t (4; 14) (p16.3; q32) is a recurrent genetic lesion in primary amyloidosis. *Am J Pathol* 2001; 158(5), 1599-603.
6. Gillmore J, Wechalekar A, Bird J, Cavenagh J, Hawkins S, Kazmi, M. Guidelines on the diagnosis and investigation of AL amyloidosis. *British Journal of Haematology* 2014; 168(2), 207-18.
7. Palma R Carmen Luz, Grünholz G Daniela, Osorio S Guido. Amiloidosis, Comunicación de 11 casos y revisión de la literatura. *Rev. méd. Chile* 2005; 133(6): 655-61.
8. Guidelines Working Group of UK Myeloma Forum, British Committee for Standards in Haematology, British Society for Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2004; 125(6):681-700.
9. Dispenzieri A, Gertz M, Kyle R, Lacy M, Burritt M, Therneau T, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Oncol* 2004; 22(18):3751-7.
10. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy M, Hayman S, Buadi F, Colby C, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30(9): 989-95.
11. Gertz MA. How to manage primary amyloidosis. *Leukemia* 2012; 26(2):191-8.
12. Kastiris E, Leleu X, Arnulf B, et al. A randomized phase III trial of melphalan and dexamethasone versus bortezomib, melphalan, and dexamethasone for untreated patients with AL amyloidosis (abstract). *Blood* 2016; 128(22):646.
13. Palladini G, Perfetti V, Obici L, et al. Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation. *Blood* 2004; 103(8):2936-8.