

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. ANTONIO FRAGA MOURET"
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

AMILOIDOSIS SISTEMICA: FRECUENCIA, PRESENTACION
CLINICA Y FACTORES ASOCIADOS EN UN DEPARTAMENTO
DE MEDICINA INTERNA DE TERCER NIVEL. UNA REVISION
DE 7 AÑOS

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE LA
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A
DR. JORGE ARTURO MAYA ALVAREZ



ASESOR: DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA

2005

m341507



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

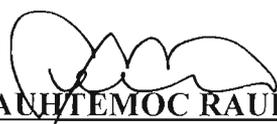
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

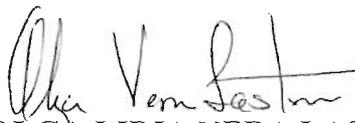
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



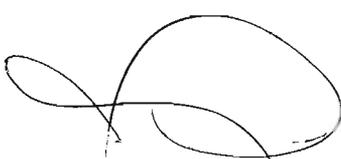
**DR. JESÚS ARENAS OSUNA**  
**JEFE DE EDUCACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN**



**DR. CUAUHTEMOC RAÚL ARIZA ANDRACA**  
**TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO**  
**DE MEDICINA INTERNA**



**DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA**  
**JEFE DEL DEPARTAMENTO**  
**DE MEDICINA INTERNA**



**DR. JORGE ARTURO MAYA ALVAREZ**  
**RESIDENTE DE MEDICINA INTERNA**

## RESUMEN

**TITULO:** Amiloidosis sistémica: frecuencia, presentación clínica y factores asociados en un departamento de medicina interna de tercer nivel.

**OBJETIVO:** Conocer la incidencia, características clínicas al diagnóstico y los factores asociados a amiloidosis sistémica en un departamento de medicina interna de tercer nivel.

**MATERIAL Y METODOS:** Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, ambos géneros, con diagnóstico de amiloidosis sistémica, y quienes acudieron al departamento de medicina interna desde enero de 1998 hasta diciembre del 2004. Se analizaron datos demográficos, afección orgánica y diagnóstico principal asociado, y tratamiento específico de amiloidosis, con énfasis en uso de Melfalan, prednisona y clorambucil. Se catalogó la afección orgánica en renal, cardíaca, articular, digestiva y la presencia neuropatía. Además, se documentó afección cutánea. Se analizaron los datos con el software SPSS v.12

**RESULTADOS:** Se encontró a 10 pacientes, con una incidencia de 1.4 casos por año, con un promedio entre el inicio de síntomas y el diagnóstico de 41 meses. La edad media encontrada fue de  $53.5 \pm 22$  años, con un rango de 34 a 69 años. 6 pacientes (60%) del género masculino y 4 (40%) del femenino. Presentaron falla renal el 80 % (8/10); el 87.5% de ellos asociado a síndrome nefrótico (n= 7/8). Se encontró macroglosia asociada a disfagia en el 60% de casos (n = 6/10), y afección miocárdica con Miocardiopatía restrictiva en 2 casos (20%, n = 2/10). La mitad de cada género, en 3 de los 10 pacientes (30%). Hubo neuropatía en 3 casos, 2 de ellos con síndrome del túnel del carpo, y la presencia de artropatía en 6 de los 10 pacientes. En uno, se documentó liquen amiloide. El manejo fue con melfalán y prednisona, y se encontró a 40% de los pacientes fallecidos al momento de concluir el estudio.

**CONCLUSIONES:** La Amiloidosis sistémica es una entidad rara, que predomina en varones y que tiene un pronóstico malo.

**Palabras clave:** Amiloidosis sistémica, medicina interna, tercer nivel.

## ABSTRACT

**TITLE:** Systemic amyloidosis: Frequency, clinical presentation and associated factors in a tertiary Internal Medicine department.

**OBJETIVE:** To know the incidence, clinical characteristics at diagnosis and associated factors to systemic amyloidosis in a tertiary Internal medicine department.

**MATERIAL AND METHODS:** Older than 18 years, both gender patients with an systemic amyloidosis diagnosis were included and whom was revised in the Internal Medicine department from January 1998 to December 2004. Demographic data, organic affection, and main associated diagnosis was registered, with emphasis on melphalan, prednisone and chlorambucil use. The organic damage was divided into renal, cardiac, articular, digestive and neuropathy affection. Furthermore, cutaneous damage was recorded. The data was analyzed with a SPSS v.12 software

**RESULTS:** The group was comprised of 10 patients, with an incidence of 1.4 cases/ year and a mean between symptoms begin and diagnosis of 41 months. The average age was  $53.5 \pm 22$  years. (range 34 – 69). Six patients (60%) were male and 4 (40%) female. Renal failure occurred in 80% (8/10); and in 87.5% was associated to nephrotic syndrome. Dysphagia associated macroglossia was found in 60% of patients ( $n = 6/10$ ), and a myocardial dysfunction with restrictive cardiomyopathy was detected in 2 cases (20%,  $n = 2/10$ ), 50% of each gender. In three patients (30%), neuropathy was found : with a tunnel of carpo syndrome in two of them; arthropathy was found in 60% of cases (6/10), and one case had an amyloid lichen. The treatment was melphalan/prednisone . and 4/10 patients (40%) were dead at the end of study.

**CONCLUSIONS:** The systemic amyloidosis is a rare disease, and predominates in males. They have a bad prognosis.

**Key words:** Systemic amyloidosis, Internal medicine, tertiary department.

## INDICE:

Resumen	3
Abstract	4
Índice	5
Introducción	6
Pacientes y métodos	15
Resultados	16
Discusión	20
Conclusión	21
Anexos	22
Bibliografía	24

## INTRODUCCIÓN

La Amiloidosis no es una entidad nosológica única, sino un termino para enfermedades que comparten una característica común: El depósito patológico extracelular de proteínas fibrilares insolubles en órganos y tejidos.

### I.- Historia:

En 1639, Nicolaus Fontanus, reportó la autopsia de un hombre joven con ascitis, ictericia y epistaxis quien tenía un absceso hepático y un gran bazo con cálculos <sup>(1)</sup>. Esta puede ser la primera descripción de Amiloidosis esplénica. Thomas Bartholin, el descubridor del sistema linfático en humanos, describió también un caso en *Historicarum Anatomicarum Rariorum*. El reportó la autopsia de una mujer cuyo bazo estaba tan rígido, que a penas pudo cortarse con un cuchillo. La incisión del bazo producía un sonido extraño. Ambos casos fueron incluidos entre los 3000 colectados por Theophili Boneti en su *Sepulcheretum sive Anatomia Practica*, publicada en 1679. Wainewright describió en 1772 el caso de un paciente que tenía el cuello con "edema estromoso" por varios años, hepatomegalia y una substancia que teñía color arcilla en el hígado. F.V Raspail, congeló tejidos para investigación microscópica, uso alcohol para reblandecer tejidos y yodo para demostrar almidón. Se le considera el fundador de la histoquímica. Collin y H.F Gaultier reportaron en 1814 que el almidón teñía de azul con Yodo. Sheilden, en 1838, ya se refería a la prueba de Yodo para el almidón. Carl Rokitansky en 1842 describió que los pacientes con tuberculosis ó sífilis tenían aumento del hígado por infiltración de una substancia albumínea gris, también la describió en envenenamiento con mercurio, pero él pensó que era un tipo de hígado graso. George Budd describió un paciente con hepatomegalia y palidez, y concluyó que la infiltración no era grasa, más bien era albumínea: también notó que los riñones mostraban infiltración similar a la hepática. En total recolectó 4 casos similares, quienes tenían tuberculosis ósea. Gairdner en 1854 reportó una "metamorfosis de la estructura glandular hepática hacia una mucho más densa, con material albumínaco".

El término amiloide fue acuñado en 1838 por Matthias Schleiden, un botánico alemán, para describir el componente amiláceo de las plantas. Rudolph Virchow, en 1854, usó el término amiloide debido a la peculiar reacción de los cuerpos amiloides en el sistema nervioso central al contacto con Yodo, se convenció de que eran idénticos en composición al almidón.

Virchow creyó que la palidez de los órganos infiltrados era secundario a isquemia por obstrucción vascular amiloide. anotó que el marasmo era una característica general de los pacientes con enfermedad avanzada y describió casos con afección intestinal completa. También notó que los glomérulos y las arterias aferentes renales reaccionaban al yodo.

Johan Meckel noto que el yodo y el ácido sulfúrico yodado producían un color rojo ó violeta en muchos órganos afectados por amiloide, y enfatizó que también se afectaba la aorta, pared intestinal y arterias en general. En 1859, Carl Friedreich y August Kekule reportaron que la degeneración del bazo no contenía material que correspondiera químicamente a almidón ó a celulosa, más bien era un componente albuminoide. Sin embargo, consideraron que no debía cambiarse el nombre “amiloide”.

La Amiloidosis primaria fue por primera vez reportada como tal por Samuel Wilks en 1856. en un hombre de 52 años con una enfermedad distinta a sífilis, osteomielitis ni tuberculosis. El paciente tenía hidropesía y albuminuria; en la autopsia el corazón estaba hipertrofiado, y el bazo era rígido. Los riñones también estaban endurecidos y blanquecinos. En 1865, Wilks publicó 60 casos de enfermedad amiloide, de los cuales 5 no tenían una enfermedad asociada, consideramos Amiloidosis primaria. Dickinson en 1869, presentó un caso de enfermedad amiloide atribuida a absceso ovárico.

El primer caso de mieloma múltiple asociado a amiloidosis fue reportado por Weber en 1867. Adams, en 1872, describió una mujer de 60 años, con Amiloidosis hepato-esplénica, fracturas patológicas e infiltración plasmocítica medular. Desde esas fechas, ya quedó acuñado el término Amiloidosis.

## II.-Clasificación:

La más moderna clasificación está basada en la naturaleza de la proteína precursora que forma el depósito fibrilar <sup>(2,3,4)</sup>. Esas proteínas son diversas y no relacionadas entre sí, pero todas producen depósito amiloide con una estructura Beta común, listada en la Tabla 1:

Tabla 1: Características de las Amiloidosis sistémicas.

TIPO	COMPOSICION	PRECURSOR	CARACTERISTICAS CLINICAS
Al (Primaria)	Ig Monoclonal	Cadenas $\lambda$ ó $\kappa$	Cardiomiopatía, hepatomegalia, proteinuria, neuropatía y equimosis
ATTR (Familiar)	Transtiretina	Transtiretina anormal	Edad media de inicio, neuropatía, cardiomiopatía, opacidad vítrea
AA (Secundaria)	Proteína amiloide A	Proteína amiloide A	Proteinuria, Insuficiencia renal, Hepatoesplenomegalia.
Otros tipos familiares:			
A.Apo-I	Apolipoproteína A-I	Apo A-I	Polineuropatía, neuropatía
AGel	Gelsolina	Gelsolina	Distrofia y neuropatía corneal
AFib	Fibrinógeno A $\alpha$	Fibrinógeno A $\alpha$	Neuropatía, hipertensión
ALys	Lisozima	Lisozima	Neuropatía, hepatomegalia
Tomado de: N Engl J Med 1997;337:899 (Referencia No. 2)			

### III.-Epidemiología:

La epidemiología de la Amiloidosis es difícil de precisar, pues el sesgo de reportes por centros terciarios no es evitable. La incidencia, ajustada para la edad, de Amiloidosis relacionada a cadenas ligeras (AL) es de 5.1 a 12.8 casos por millón de personas/año, lo que se traduce en 1275 a 3200 casos nuevos en USA por año<sup>(4,5)</sup>. La incidencia de Amiloidosis asociada a transtiretina (ATTR) es incierta, pero se calcula que sea de sólo el 10 a 20 % de los casos de AL. En cuanto a variaciones entre razas, no hay datos al respecto. En la raza negra, hay descrita una variante de esta entidad que se comporta distinto, y es la amiloidosis asociada a transtiretina con secuencia variante, asociada a amiloidosis cardíaca de inicio tardío, y causada por la sustitución de isoleucina por valina en el codón 122 del gen de transtiretina.

### IV.- Patogénesis:

La vía final en el desarrollo de amiloidosis, es la producción de fibrillas amiloides en la matriz extracelular. El proceso por el cual las proteínas precursoras producen fibrillas, parece multifactorial y difiere entre los distintos tipos de amiloidosis. En la amiloidosis AL, la sustitución de aminoácidos particulares en posiciones específicas de la región variable en la cadena ligera ocurre mucho más frecuentemente que en la amiloidosis no asociada a inmunoglobulinas, lo que hace pensar que dicha sustitución desestabiliza las cadenas ligeras, incrementando la probabilidad de fibrillogénesis.

En la amiloidosis asociada a transtiretina, ocurre algo similar. La transtiretina normal es una proteína tetramérica con cuatro subunidades idénticas; la sustitución de aminoácidos, produce monómeros inherentemente inestables, lo que permite que precipiten ante ciertos estímulos físicos y químicos, tales como: pH local superficies con carga eléctrica, y fuerzas de hidrostáticas en superficies celulares.<sup>(2,5,8)</sup>

Tales estímulos son responsables de el depósito de amiloide tanto en amiloidosis AL, como en ATTR, y también ayudan a explicar la especificidad orgánica de los depósitos amiloides.

La edad juega un papel aun no aclarado, pues es de notar que los pacientes con variantes de transtiretina no tienen enfermedad clínicamente aparente hasta la edad media de la vida, a pesar de siempre haber tenido la transtiretina anormal. Una vez que los síntomas inician, sin embargo, la enfermedad es de progresión rápida, sugiriendo una activación relacionada a la edad. Otra situación en que la edad tiene un papel, es en la amiloidosis cardiaca senil, causada por el depósito de fibrillas de transtiretina normal, la cual solo se presenta en el adulto mayor. También se ha propuesto un papel para el depósito amiloide mediante un proceso llamado siembra: El amiloide se tiende a precipitar más, donde ya hay amiloide, y esto ayuda a explicar porque hay tropismo por ciertos órganos mientras otros son respetados. Los estudios de fibrillogénesis ayudan a explicar la agresividad de la enfermedad con algunos precursores amiloides, y la lenta progresión con otros. Las 3 formas principales de amiloidosis (AL, ATTR y Amiloidosis de proteína A) difieren en su patogénesis<sup>(2,7,8)</sup>. Si bien hay características que se superponen, el cuadro clínico puede sugerir una forma en especial de la enfermedad más que otra.

#### a.-Amiloidosis AL:

En la amiloidosis AL, existe una discrasia sanguínea relacionada a mieloma múltiple, donde una clona de plasmocitos produce inmunoglobulinas amiloidogénicas. En los pacientes afectados, 5-10% de las células plasmáticas en médula ósea tienen dominancia clonal hacia un isotipo de cadena ligera mediante inmunohistoquímica, además de que se encuentran cadenas ligeras libres de el isotipo dominante  $\kappa$  ó  $\lambda$ , excretando usualmente menos de un gramo de proteína diaria, denominada ésta proteinuria como de Bence Jones. Sin embargo, se desconoce porque algunas cadenas ligeras forman amiloide y otras no. Se han aislado más de 50 proteínas monoclonales en orina ó tejidos de pacientes con amiloidosis.

#### b.-Amiloidosis familiar:

La amiloidosis familiar constituye un grupo de enfermedades autonómico-dominantes en las cuales una proteína mutante forma fibrillas amiloides, iniciando en la vida media. La forma más común es causada por la amiloidosis asociada a transtiretina mutante (ATTR); sin embargo, las mutaciones de apolipoproteína A-I, gelsolina, fibrinógeno A $\alpha$  y lisozima también conducen a amiloidosis.

La transtiretina es un transportador para la tiroxina y la proteína fijadora de retinol; es sintetizada primariamente en el hígado pero también se produce en los plexos coroideos. Hay más de 50 sustituciones distintas de aminoácidos en la ATTR que pueden causar polineuropatía amiloide. La más común de las cuales es la sustitución de metionina por valina en la posición 30 (Met 30). Lo cual ocurre sin distinción de razas, además de la sustitución alanina por treonina en la posición 60 (Ala 60), que se presenta en sujetos de ascendencia inglesa e irlandesa. Se ha descrito recientemente una forma de amiloidosis cardíaca asociada a sustitución isoleucina por valina en la posición 122 (Ile 122).

La cardiomiopatía debida a amiloidosis por Ile 122 se ha descrito en pacientes homocigotos y heterocigotos, y su importancia radica en que se encontró que el 3.9% de la población negra la presenta. Si bien las mutaciones de transtiretina tienen un patrón autosómico dominante, los estudios de Met 30, han mostrado que la edad de inicio varía según el grupo étnico, y que el 10% de los portadores de la alteración nunca presentan síntomas. Esto sugiere que factores ambientales y genéticos tienen un papel en la expresión fenotípica de la enfermedad.

#### c.-Amiloidosis secundaria:

Las amiloidosis secundarias son debidas a depósitos formados a partir de el amiloide sérico A (SAA), una proteína de fase aguda en respuesta a la inflamación. Hay varias proteínas SAA, y en humanos, los depósitos de amiloide AA consisten de fragmentos de al menos 5 diferentes formas moleculares. Con la disminución de las enfermedades infecciosas crónicas como tuberculosis, osteomielitis, y bronquiectasia, la amiloidosis AA se observa con menos frecuencia. Sin embargo, aún ocurre en pacientes con artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal y fiebre familiar del mediterráneo no tratada.

## V.-Cuadro clínico:

### a.-Amiloidosis AL:

Debido a que la amiloidosis AL tiene el más amplio espectro de involucro orgánico, es la que amerita mayor descripción. Los síntomas de un paciente reflejan los órganos involucrados en mayor cuantía, pues el examen histológico muestra afección generalmente en virtualmente todos los órganos, excepto el sistema nervioso central. Los síntomas iniciales son fatiga y pérdida de peso, pero el diagnóstico es raramente hecho hasta que hay signos ó síntomas de afección orgánica específica.

Los órganos más comúnmente involucrados, son los riñones y el corazón, ya sea individualmente ó en conjunto. La amiloidosis renal se manifiesta por proteinuria, que puede llegar al síndrome nefrótico. La proteinuria masiva con edema e hipoalbuminemia puede presentarse sin repercusión en el nivel de azoados, aunque lo más frecuente es que sí haya falla renal leve. La amiloidosis AL raramente se presenta como afección rápidamente progresiva ó con hipertensión sistémica asociada, aún cuando haya elevación importante de creatinina.

El involucro cardíaco es una presentación común<sup>(2,4,5,10)</sup>. La falla cardíaca congestiva, de inicio súbito y progresivo, puede ser precedida por alteraciones electrocardiográficas como complejos de bajo voltaje y un patrón compatible con infarto al miocardio en la ausencia de enfermedad coronaria. Esto es importante, pues algunos pacientes cursan con angina secundaria a la amiloidosis cardíaca. Clínicamente hay presión yugular aumentada, s3, edema periférico y hepatomegalia. La ecocardiografía demuestra un corazón con cavidades normales ó pequeñas; el doppler muestra presiones de llenado izquierdo elevadas (patrón restrictivo), una onda A mitral pequeña ó disminuida, infiltración auricular con restricción al llenado diastólico, trombos auriculares con estasis sanguínea y fibrilación auricular; un dato sutil es el empeoramiento de la falla cardíaca tras iniciar calcio-antagonistas.

En contraste a la ausencia de involucro del sistema nervioso central, la neuropatía autonómica y sensorial es común. El antecedente de síndrome de túnel del carpo puede preceder el diagnóstico de amiloidosis por un año. La polineuropatía motora es rara; la sensorial suele ser simétrica y distal, a veces dolorosa. La disfunción autonómica puede llevar a hipotensión postural, impotencia, y trastornos en la motilidad intestinal por infiltración amiloide. Todo ello contribuye a la pérdida de peso asociada y al edema, agravados por disfunción cardíaca y renal.

La hepatomegalia es común en la amiloidosis AL, que se describe como dura, masiva e irregular a la palpación, acompañada de elevación bioquímica de fosfatasa alcalina. La esplenomegalia es rara y aparece en menos del 5% de los pacientes. El hipoesplenismo con hallazgo de cuerpos de Howell-Jolly en el frotis de sangre periférica es un hallazgo común en hasta 24% de los pacientes.

La infiltración vascular resulta en equimosis y el signo de "ojos de mapache", por púrpura periorbitaria espontánea, ante trauma mínimo como el frotarse los ojos. Si hay hemorragia grave, hay que evaluar inhibidores de trombina ó deficiencia de factor X, pues los factores dependientes de calcio se fijan al amiloide.

La macroglosia es clásica, y ocurre en 20% de los pacientes, estando caracterizada por aumento de volumen y rigidez lingual. La lengua suele estar marcada por indentaciones, puede haber edema submental y como causa, apnea obstructiva del sueño. La infiltración tisular, ocasiona en el hombro el signo de la Charretera, además de poder causar distrofia ungueal y alopecia. Hay disgeusia y la infiltración de cuerdas bucales puede provocar que la voz se haga mas grave.

La amiloidosis pulmonar pocas veces es sintomática, aunque en necropsias tiene alta prevalencia. Puede causar un infiltrado reticulonodular en la radiografía de tórax, derrame pleural por afección pleural ó trastornos en la difusión del CO<sub>2</sub> en la gasometría. Sin embargo, no aparece derrame pleural a menos que haya afección cardiaca agregada.

#### b).-Amiloidosis Asociada a Transtiretina (ATTR):

El cuadro clínico de la ATTR difiere en que la neuropatía sensorial y motora son la característica principal de los pacientes, y tienen con menor frecuencia afección renal. La macroglosia es rara en ésta entidad. Los síntomas gastrointestinales, caracterizados por diarrea y pérdida de peso, pueden ser graves y reflejar alteración autonómica.

El patrón de involucro cardiaco en la amiloidosis ATTR difiere de la amiloidosis AL en que varía según la mutación asociada<sup>(2,9,11)</sup>. En la variante Met 30, la más común, el ecocardiograma suele ser normal, si bien puede haber trastornos de conducción como bloqueo de rama, disfunción sinusal ó bloqueo aurículo-ventricular pudiendo llegar a requerir marcapasos en su evolución. La variante Ala 60, tienen alteraciones idénticas a las descritas en amiloidosis AL.

c).-Amiloidosis AA (secundaria):

La amiloidosis secundaria, suele debutar con disfunción renal y proteinuria; en la mayoría de pacientes hay hepatomegalia, esplenomegalia ó ambos, ocurriendo esto ultimo en el 10% de pacientes. El involucro cardíaco es raro y, aunque haya alteraciones ecocardiográficas, no suele causar falla cardíaca. La macroglósia tampoco se suele presentar en ésta forma de amiloidosis.

#### **VI.-Diagnóstico:**

El diagnóstico de amiloidosis esta basado en la sospecha clínica, y se establece como definitivo tras una biopsia tisular evidenciando depósitos amiloides. Cuando la sospecha clínica es alta, el procedimiento más simple es obtener una muestra de grasa subcutánea abdominal el cual, teñido con Rojo Congo, será positivo en el 85% de casos para amiloidosis.

La exposición a la microscopía de luz polarizada, revelará una birrefringencia verde-manzana considerada casi patognomónica. Ya con el resultado positivo en la biopsia, puede indagarse el tipo de amiloidosis, teniendo la búsqueda de discrasia en células plasmáticas como primer paso. Se encuentra proteína de Bence-Jones en 90% de pacientes con amiloidosis AL mediante electroforesis con inmunofijación en la orina del paciente. La tinción inmunohistoquímica de médula ósea puede revelar una dominancia clonal, ó el uso de anticuerpos específicos para cadenas ligeras humanas. El antecedente de amiloidosis en un miembro de la familia, hace pensar en amiloidosis ATTR, lo que obligará al uso de pruebas genéticas para hallar el sitio de mutación.

En pacientes con insuficiencia renal, la B-2 microglobulina puede precipitarse y producir depósitos amiloideos secundarios, por lo que la falla renal terminal de larga evolución, con desarrollo posterior de amiloidosis debe hacer considerar esta posibilidad. La presencia de trastornos inflamatorios autoinmunes de larga evolución, también obliga a descartar amiloidosis AA.

La amiloidosis cardíaca senil debida a depósito amiloide de transtiretina normal se caracteriza por amiloidosis cardíaca, con transtiretina normal y sin alteraciones en inmunoglobulinas. La biopsia cardíaca tiñe a anticuerpos contra transtiretina normal en éste caso.

#### **VII.-Tratamiento:**

El tratamiento esta normado por el órgano afectado y el tipo específico de amiloidosis encontrado: El síndrome nefrótico amerita soporte general y diurético, y la falla renal agudizada

puede requerir sustitución de la función renal con terapias dialíticas. Si hay falla cardíaca, deberá evitarse el uso de calcio-antagonistas, beta-bloqueadores y digitálicos, considerando que puede llegar a requerirse un marcapasos ante alteraciones de la conducción cardíaca. El manejo de la afección inflamatoria en la amiloidosis AA, puede revertir parcialmente los síntomas.

En la amiloidosis AL, 2 estudios con el uso de melfalán oral y prednisona han demostrado superioridad contra el uso de colchicina ó placebo: con un incremento de la sobrevida en 6 meses para los que se tratan con quimioterapia<sup>(2,6,9)</sup>. Se requiere más de un ciclo para que se observe mejoría con el uso de melfalán por lo que los pacientes con estado grave por amiloidosis cardíaca pueden quedar fuera de manejo quimioterápico.

El manejo con melfalán a dosis  $200\text{mg}/\text{m}^2\text{sc}$  más trasplante autólogo de células tallo, puede remitir la discrasia sanguínea subyacente, con desaparición de las cadenas ligeras en orina, y normalización e las células plasmáticas en médula ósea en hasta 65% de pacientes.

En el 10% de los casos, la amiloidosis AL tiene evolución rápida a la muerte, sin que el trasplante cardíaco haya mejorado la sobrevida<sup>(2,10)</sup>.

El propósito de éste estudio fue conocer cuantos casos de Amiloidosis sistémica se han presentado, cual es su incidencia, cuales son las características clínicas al momento del diagnóstico y cuales son los factores asociados a amiloidosis sistémica prevalentes en los últimos 7 años en el departamento de medicina interna del HECMR.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se trató de un estudio observacional, transversal, descriptivo, de prevalencia para determinar el número de casos en los últimos 7 años de Amiloidosis sistémica, su frecuencia, y los datos clínicos más frecuentes al momento del diagnóstico, así como los factores asociados a Amiloidosis en cada caso.

Se obtuvo la información de los pacientes al través de búsqueda manual intencionada en las libretas de ingreso y egreso del Departamento de medicina interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza, buscando como palabra clave Amiloidosis.

Además se entrevistó a todos los médicos Adscritos al Departamento de Medicina Interna en busca de pacientes que se hubieran atendido en el departamento con Amiloidosis, y no hubieran sido consignados en las libretas mencionadas.

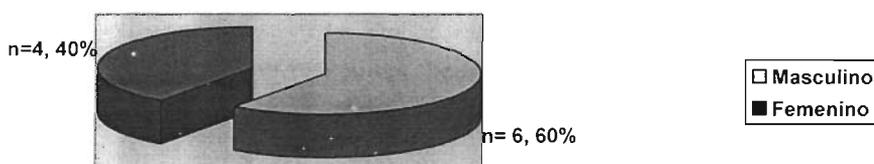
Se recabó y analizó el expediente clínico, buscando confirmación histopatológica de amiloidosis, fecha del diagnóstico, estado clínico al momento del diagnóstico y factores asociados a la presencia de amiloidosis sistémica.

Una vez identificados los pacientes y recabados los datos mencionados, se procedió a su análisis e interpretación. La información se almacenó en una base de datos empleando el programa de computación SPSS versión 12.0, y aplicando para análisis univariado: media, desviación estándar, frecuencias absolutas y relativas.

## RESULTADOS

En el periodo estudiado de 7 años se incluyeron un total de 10 pacientes que se presentaron al departamento de medicina interna con el diagnóstico de Amiloidosis sistémica; con una frecuencia de 1.42 casos por año del estudio. La edad media encontrada fue de  $53.5 \pm 22$  años, con un rango de 34 a 69 años. De éstos pacientes, 6 (60%) correspondieron al género masculino y 4 (40%) al género femenino: **Figura 1**.

**Figura 1: Distribución por género**



Se documentó afección renal, cardíaca, articular, digestiva y neuropatía. En una paciente se documentó además, liquen amiloide. Aquí se puede apreciar la distribución de afección en los pacientes: **Tabla 1**.

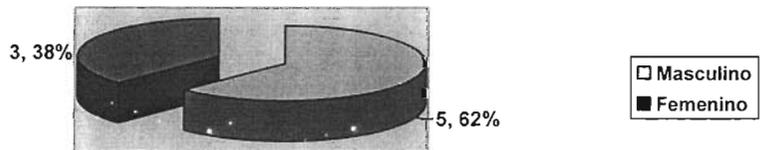
**Tabla 1. Distribución de alteraciones en los casos:**

Afección Caso	Riñón	Corazón	Articulaciones/ tejidos blandos	Aparato digestivo	Neuropatía
Caso 1: M	SN + IRC	No	No	No	No
Caso 2: M	No	No	No	MG + Disfagia	Polineuropatía
Caso 3: F	SN + IRC	No	Artropatía	MG + Disfagia	No
Caso 4: M	SN + IRC	No	Artropatía		No
Caso 5: M	SN + IRC	Miocardopatía ICCV	Artropatía	MG + Disfagia	No
Caso 6: M	SN + IRC	No	Artropatía	MG + Disfagia	No
Caso 7: F	SN + IRC	No	Artropatía	MG + Disfagia	No
Caso 8: M	SN + IRC	No	No	No	No
Caso 9: F	No	No	Artropatía	No	Polineuropatía
Caso 10: F	IRC	Miocardopatía	No	MG + Disfagia	Polineuropatía

\*SN: Síndrome nefrótico, IRC: Insuficiencia Renal Crónica, MG: Macroglosia, ICCV: Insuficiencia Cardíaca Congestiva Venosa, M: Masculino, F: Femenino.

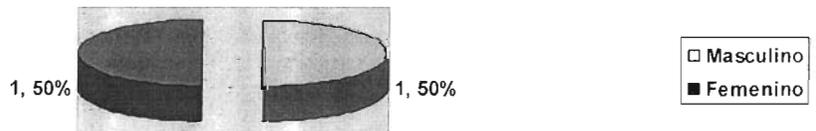
Desglosando las alteraciones presentadas en los pacientes al momento del diagnóstico de Amiloidosis sistémica, encontramos lo siguiente: Presentaron falla renal el 80 % (8/10); el 87.5% de ellos asociado a síndrome nefrótico (n= 7/8). Desglosado por género, correspondió a 62.5 % (n= 5/8) del género masculino y 37.5% (n= 3/8) del género femenino: **Figura 2**.

**Figura 2: Distribución de Insuficiencia Renal Crónica según el género;  
Total: 8 casos.**



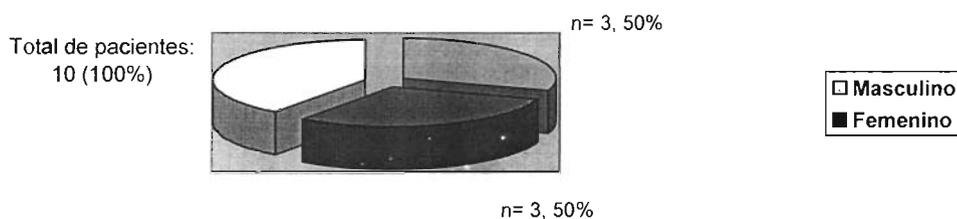
En cuanto a la afección miocárdica, que se comportó como Miocardiopatía restrictiva por infiltración amiloide, documentada mediante ecocardiograma transtorácico, encontramos 2 casos (20%, n = 2/10), uno correspondiente a cada género: **Figura 3**.

**Figura 3: Distribución por género de Miocardiopatía Restrictiva por infiltración amiloide; Total: 2 casos.**



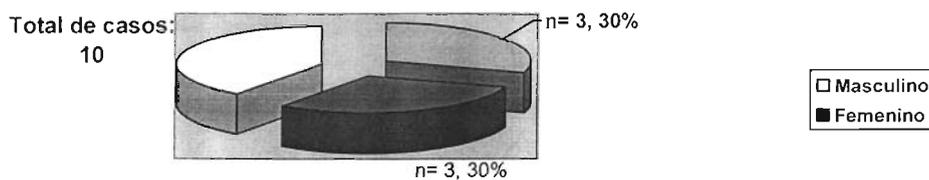
Se documentó afección articular, a la cual se denominó genéricamente “artropatía”, en el 60% de los pacientes ( $n = 6/10$ ), sin diferencia en el género para su presentación: **Figura 4**.

**Figura 4: Distribucion por género de casos con artropatía con respecto al total .**



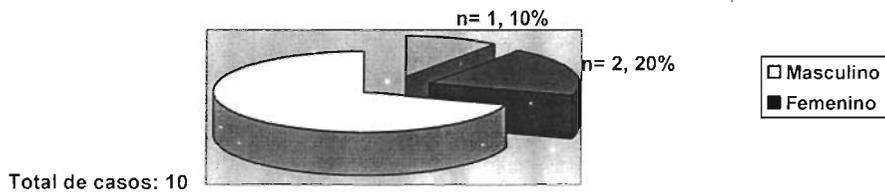
En tubo digestivo, la segunda afección mas prevalente después de el síndrome nefrótico y la insuficiencia renal crónica, fue la presencia de Macroglosia asociada a disfagia, que se encontró en el 60% de casos ( $n = 6/10$ ), la mitad de ellos correspondiendo a cada género: **Figura 5**.

**Figura 5: Presencia de macroglosia y disfagia por género, respecto al total de pacientes.**



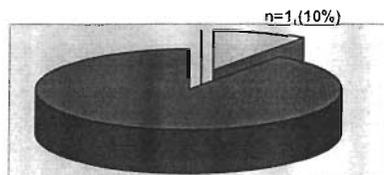
La presencia de neuropatía, documentada mediante estudios electrofisiológicos se halló en 3 de los 10 pacientes (30%), en 2 casos asociado además a síndrome del túnel del carpo. En éste apartado, 2 de los casos (66%,  $n=3$ ) correspondieron al género femenino: **Figura 6**.

**Figura 6: Frecuencia de neuropatía según género, y respecto al total de casos.**



En un paciente del género femenino, se documentó además por clínica e histopatología afección cutánea, con liquen amiloide y depósitos amiloides en hombros, con el denominado “signo de la Charretera”. Su frecuencia respecto al total se anota en la Figura 7:

**Figura 7: Frecuencia de liquen amiloide respecto al total de casos.**



## DISCUSION:

La Amiloidosis sistémica es una entidad rara, que sin embargo se presenta en el departamento de terapia intensiva de nuestro hospital. La afección mas prevalente y de acuerdo con la literatura es la renal, asociada a síndrome nefrótico, según han reportado Kyel, Falk y otros<sup>(1,2,3,5)</sup>. En nuestro estudio, también fué la afección mas frecuentemente encontrada. En segundo lugar, la asociación de Macroglosia y disfagia, seguida por artropatía. Falk y Gertz han descrito las dos primeras, asociando además la presencia de disfonía al cuadro clínico. La Polineuropatía se ha descrito asociada a amiloidosis AA, y en éste estudio también logró documentarse su presencia. Si bien no era el objetivo encontrar el tipo de amiloidosis, es claro que varios casos pudieron ser de amiloidosis secundaria a la luz de éste hallazgo, según se ha descrito en la excelente revisión de Falk et al. Se describe como hallar afección miocárdica por infiltración amiloide, la cual ensombrece el pronóstico de los pacientes, al producir alteraciones a la relajación diastólica ventricular, incrementar el consumo de oxígeno y disminuir la contractilidad miocárdica<sup>(2,5,9,10)</sup>. Se comenta la posibilidad de no iniciar quimioterapia a éste subgrupo de pacientes, dada su pobre sobrevida esperada. En éste estudio hubo 2 pacientes con miocardiopatía por amiloide, y no se les excluyó del manejo.

Es de notar que la Amiloidosis primaria se encontró en la mitad de los casos, siendo en los demás secundaria a alteraciones como mieloma y la enfermedad de Reiter.

El tratamiento incluyo en todos los casos un esquema combinado melfalan/prednisona, que es el mas aconsejado en la literatura, según demostró el estudio de Kylie et al. y sólo en 2 de ellos se agregó clorambucil. Al momento del estudio, 4 de los pacientes ya han fallecido (40%), 2 de ellos por insuficiencia respiratoria secundaria a obstrucción de la vía aérea por infiltración amiloide, y 2 más por la insuficiencia renal crónica asociada. La sobrevida promedio reportada por Robert A Kyle et al en 1997<sup>(6)</sup> a partir del diagnostico de amiloidosis e instituir manejo con melfalán-predisona, es de 18 meses, lo que parece estar de acuerdo con los pacientes fallecidos en nuestro departamento al momento.

El tiempo promedio entre el inicio de las manifestaciones y el diagnóstico de Amiloidosis fue de 41 meses, lo que traduce la complejidad del diagnóstico más que retraso en el estudio, pues los pacientes debutaron indistintamente con varias de las alteraciones recreadas en la tabla I.

**CONCLUSIONES:**

La Amiloidosis sistémica es una entidad rara, que predomina en varones y que tiene un pronóstico malo. Se desconoce si un diagnóstico temprano permitiría mejorar el pronóstico de los pacientes.

## ANEXO

## HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre: \_\_\_\_\_

Cédula : \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_

Genero: F \_\_\_\_ M \_\_\_\_

Escolaridad: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_

Talla: \_\_\_\_\_

IMC: \_\_\_\_\_

Inicio de síntomas (mes y año) \_\_\_\_\_

Fecha del Diagnóstico \_\_\_\_\_

Sobrevida desde el diagnóstico en meses \_\_\_\_\_

Servicio: \_\_\_\_\_

Laboratorio	Fecha	Fecha	Fecha	Fecha
Glucosa				
Proteínas totales				
Albúmina				
Globulinas				
TGO				
TGP				
DHL				
FA				
GGT				
Colesterol Total				
Triglicéridos				
Colesterol HDL				
Colesterol LDL				
Dep. Creatinina				
Pico monoclonal				
Proteinuria				

Sx. Nefrótico				
Bence Jones				
Hb				
Hcto				
Gabinete:				
<b>Datos clínicos</b>				
Disnea				
Disfagia				
Patron intestinal anormal				
Afección a órganos mayores por amiloide				
Macroglosia				
Sx. Nefrotico				
Cardiomiopatía				
Artropatía				
Neuropatía periférica				

Tratamiento establecido	Fecha de inicio	Dosificación	Fecha de término	Notas
Melfalan				
Prednisona				
Clorambucil				
<b>Patologías previas:</b>	<b>Tiempo de diagnóstico</b>		<b>Tratamiento recibido</b>	
Diabetes Mellitus				
Hipertensión arterial				
<b>Dislipidemia:</b>		Hipetrigliceridemia	Hipercolesterolemia	
Otros:				

**BIBLIOGRAFIA:**

- 1.- Kyle RA. *Amyloidosis: A convoluted story* B J Haematol 2001;114:529-38.
- 2.-Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. *The systemic amyloidoses* N Engl J Med 1997;337:898-909
- 3.-Kyle RA. *Amyloidosis* Circulation 1995;91:1269-71.
- 4.-Gertz MA, Lacy MQ, Dispenxieri A. *Amyloidosis: Recognition, prognosis and therapy* Mayo Clin Proc 1999;74:490.
- 5.-Gertz MA. *Diagnosing primary Amyloidosis* Mayo Clin Proc 2002;77:1278-79.
- 6.-Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR. 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;336:1202-07.
- 7.-Lobat LB, Persey MR, Madhoo SP. *The liver in systemic amyloidosis: insights from<sup>123</sup>I serum amyloid P component scintigraphy in 484 patients* Gut 1998;42:727-34.
- 8.-Booth DR, Sunde M Bellotti V et al. *Instability, unfolding and aggregation of human lysozyme variants underlying amyloid fibrillogenesis* Nature 1997;385:787-93.
- 9.- Gillmore JD, Hawkins PM, Pepys MB. *Amyloidosis: A Review of Recent Diagnostic and Therapeutic Developments* B J Haematol 1997;99:245.
- 10.-Rahman JE, Helou EF, Gelzer-Bell R. *Noninvasive diagnosis of biopsy-proven cardiac amyloidosis* JACC 2004;43:410-5.
- 11.-Merlini G, Bellotti V. *Molecular mechanisms of amyloidosis* N Engl J Med 2003;349:583-96.