



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

AMILOIDOSIS PRIMARIA AL EN LA UMAE HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES DE CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.

Informe de casos diagnosticados por biopsia en el servicio de Anatomía
Patológica durante el periodo de 2005-2009.

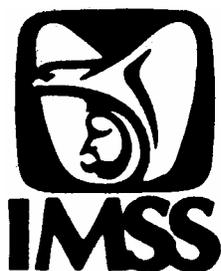
T E S I S

QUE PRESENTA

DRA. JIMENA RAMÍREZ DE AGUILAR FRÍAS
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA

TUTORES:

DR. HAIKO NELLEN HUMMEL
DRA. ROCÍO RAMÍREZ ACEVES



MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2011



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.



IMSS

REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación Sur **Unidad de Adscripción** Hospital de Especialidades
UMAE Centro Médico
Nacional Siglo XXI

Autor

Apellido Paterno Ramírez de Aguilar **Apellido Materno** Frías **Nombre** Jimena
e
Matricula 99386487 **Especialidad** Medicina Interna
Fecha de Graduación. 28 Febrero 2011 **No. de Registro** F-2010-3601-87

Título de la tesis:

AMILOIDOSIS PRIMARIA AL EN LA UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.

Informe de casos diagnosticados por biopsia en el servicio de Anatomía Patológica durante el periodo de 2005-2009.

Resumen:

Estudio que reporta el número de casos de Amiloidosis Primaria AL diagnosticadas por biopsia en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI durante el periodo de enero de 2005 a diciembre de 2009. Se describen las características clínicas y los auxiliares diagnósticos de 6 casos con esta enfermedad.

Palabras Clave:

- 1) Amiloidosis Primaria AL Congo
 - 2) Biopsia periumbilical
 - 3) Tinción Rojo
 - 4) Síndrome amiloideo
 - 5) Cadenas Ligeras Monoclonales
- Pags. 587 Ilus.8

Tipo de Investigación: _____

Tipo de Diseño: _____

Tipo de Estudio: _____

DOCTORA

DIANA G. MENEZ DIAZ.

JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

DOCTOR

HAIKO NELLEN HUMMEL

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA

JEFE DE SERVICIO MEDICINA INTERNA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

DOCTOR

HAIKO NELLEN HUMMEL

ASESOR DE TESIS

JEFE DE SERVICIO MEDICINA INTERNA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

DOCTORA

ROCIO RAMIREZ ACEVES

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ANATOMIA PATOLOGICA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

AGRADECIMIENTOS

A mi madre Amalia Frías Santillán por enseñarme el valor de la vida, la perseverancia, la tenacidad, el poder de las palabras y ese amor infinito e incondicional que siempre me demostró...te extraño pero me educaste a cumplir con lo cometido y seguir adelante.

A Raúl Álvarez San Martín...gracias por estar conmigo y comprenderme, darme siempre lo mejor de ti, ser mi pilar, mi amor eterno, con el que comparto mis sueños y ayudarme a convertirlos en realidad, te amo mucho. Aún nos falta mucho por hacer juntos.

A mi hermana Monse.... por mantenernos unidas en la felicidad y en la adversidad, y continuar juntas luchando por lo que siempre deseamos y nos inculcaron nuestros padres.

A mi padre Emilio Ramírez de Aguilar por darme una vida feliz, hacer de mi lo que soy, fomentar en mí la disciplina, ayudarme a alcanzar mis objetivos y demostrarme que todo es posible con esfuerzo y dedicación.

A Quetita por su gran amor desinteresado, esas tardes llenas de alegría y lindas enseñanzas, gracias.

A la familia San Martín por creer en mí, ayudarme en este proyecto de vida y convertirse en mi familia.

Al Dr. Fernando Laredo por ser mi maestro de clínica, creer en mí, escucharme, mostrarme la belleza de la Medicina Interna, y guiarme en el entendimiento de la naturaleza humana.

Al Dr. Jorge Guevara y Dr. Carlos Timossi que me enseñaron el valor de las ciencias básicas como cimiento de mi formación clínica.

Al Dr. Haiko Nellen por ser un médico excepcional e inspirar mis anhelos. Siempre lo admiraré.

A la Dra. Rocio Ramírez por ser tan comprensiva, ayudarme siempre a conseguir mis objetivos en todo momento, demostrarme que uno debe luchar por sus objetivos, gran parte de esto es posible por usted.

A la Lic. Pazzis Leonel de Cervantes por darme confianza, cariño, valores, disciplina y siempre mostrarse interesada en mi formación integral para poder enfrentar los retos de la vida.

Al Dr. Alberto Lifshitz que ha sido maestro de generaciones de internistas, demostrándome que enseñar es un ejercicio de inmortalidad.

A la familia Deschamps por preocuparse de mi bienestar e ilustración desde mis primeros años de vida, tantos momentos inolvidables y por compartir su gran cultura conmigo.

A Pepe y Alex...por las largas jornadas de alegría y hacer de esos momentos difíciles en historia inolvidables...hijitos cumplimos las metas.

A todos mis amigos por estar a mi lado, Ricardo por crecer conmigo en el camino de la Medicina, Samanta, Benilde, Mauricio, Gaby por tantos recuerdos. A ti Irene por hacer que estos meses lejos de casa fueran más fáciles y felices, escucharme en momentos arduos y ayudar a los pacientes a pesar de la adversidad.

Dr. Ismael Ayala (*Magnanimus*) por mostrarme que nuestra obligación es ser mejores cada día y demostrarnos que nuestro trabajo es una bella labor que enaltece nuestro espíritu.

Dr. José Malagón simplemente gracias por transmitir sus conocimientos y experiencia invaluable .

A todos los médicos que desde mis primeros años participaron en esta larga senda que me apasiona y me llena de dicha.

A mis maestros de Medicina Interna Dra. Galván, Dra. Chong, Dr. Flores, Dr. Mac. Gregor, Dra. Aburto, por ser un gran ejemplo, enseñarme la pasión por el diagnóstico y a luchar siempre por el bienestar de los pacientes.

INDICE

RESUMEN ESTRUCTURADO	1
DATOS DE LA TESIS	2
INTRODUCCION	
- Definición.....	3
- Clasificación.....	3
- Epidemiología.....	6
- Cuadro clínico.....	6
- Diagnóstico.....	9
- Diagnóstico diferencial.....	9
- Pronóstico.....	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
HIPOTESIS	10
OBJETIVO	11
MATERIAL Y METODOS	
- Diseño del estudio.....	11
Universo de trabajo.....	11
- Descripción de variables.....	11
- Selección de la muestra.....	17
- Procedimientos.....	17
- Análisis estadístico.....	18
CONSIDERACIONES ETICAS	18
RECURSOS	19
CRONOGRAMA	19
CONFLICTOS DE INTERES Y FINANCIAMIENTO	19
RESULTADOS	
- Características demográficas.....	20
- Características clínicas.....	21
- Hallazgos por aparatos y sistemas.....	23
- Estudios de laboratorio iniciales.....	28
DISCUSIÓN	
- Manifestaciones clínicas.....	29
- Afección renal.....	33
- Afección cardíaca.....	38
- Afección hepática.....	41
- Afección gastrointestinal.....	42
- Afección de sistema nervioso periférico.....	43
- Afección del sistema nervioso autónomo.....	44
- Afección pulmonar.....	45
- Afección cutánea.....	47
- Afección hematológica.....	49
CONCLUSIONES	50
BIBLIOGRAFIA	52
ANEXO	57

RESUMEN ESTRUCTURADO

Antecedentes: La amiloidosis primaria AL es una enfermedad rara, caracterizada por la modificación de la conformación de las proteínas, asociada a una discrasia de las células plasmáticas clonales. La afección sistémica se origina al depositarse fragmentos de cadenas ligeras de inmunoglobulinas monoclonales en una forma no hidrosoluble, causando alteraciones en los riñones, corazón, hígado y nervios periféricos principalmente. A pesar de que la enfermedad presenta afección multiorgánica generalmente un órgano se encuentra con mayor daño, dato cardinal para realizar el diagnóstico clínico.

Objetivo: Reportar el número de casos de amiloidosis primaria (AL) diagnosticados por biopsia en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional SXXI del periodo comprendido entre enero de 2005 hasta diciembre de 2009.

Diseño de Estudio: Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo. Con el uso de reporte de biopsias realizadas entre enero de 2005 hasta diciembre de 2009 así como el uso de expedientes clínicos. Se obtuvieron los siguientes datos: Edad, género lugar de nacimiento, Tabaquismo, años de diagnóstico con Amiloidosis AL, Sitios de biopsia, Síndrome dominante de inicio de la enfermedad, Nefropatía, Cardiopatía, Hepatopatía, Afección gastrointestinal, Afección Sistema Nervioso Periférico, Afección Sistema Nervioso Autónomo, Afección en el sistema Respiratorio, Afección de Tejidos blandos, piel, músculo, nódulos linfáticos, ataque al estado general, pérdida de peso, fiebre, diaforesis : Prolongación de 4" con respecto a valores máximo en tiempos de coagulación de la vía intrínseca y extrínseca, tipo de proteína monoclonal (IgA, IgG, IgM, cadenas κ , cadenas λ), presencia de beta2-microglobulina. Química sanguínea, Electrolitos séricos, Calcio, fósforo, tiempos de coagulación, Biometría hemática, pruebas de funcionamiento hepático, ácido úrico, Volumen de sedimentación globular, Proteína C Reactiva, Rx de tórax, electrocardiograma, ecocardiograma

Resultados: Se diagnosticaron 6 casos de los cuales el 66% pertenecía al género femenino. La edad promedio fue 50.17 años. El síntoma inicial más frecuentemente fue la disnea de medianos esfuerzos. El tiempo promedio para determinación diagnóstico definitivo fue de 1.59 años. En ningún caso hubo concordancia en el diagnóstico de ingreso con el diagnóstico histopatológico. El diagnóstico sindromático de inicio más frecuente fue el síndrome nefrótico. A todos se les realizó biopsia de grasa periumbilical con tinción de rojo Congo positiva. El síndrome dominante más frecuente al inicio de la enfermedad fue la neuropatía periférica. Todos los casos presentaron un grado de insuficiencia valvular leve. El 100% de los pacientes presentó parestesias indicando neuropatía sensitivo-motora bilateral de predominio en miembros pélvicos. El 66% presentó hipotensión ortostática. El 100% presentaron adelgazamiento ceroso de la piel. En el 83% de los pacientes se realizó biopsia de hueso, sin embargo ninguno presentó células plasmáticas mayores al 20%, indicativa de mieloma múltiple. El 33% presentó hipotiroidismo subclínico.

Conclusiones: La amiloidosis primaria se ha catalogado como una enfermedad rara, sin embargo la difusión de su conocimiento entre los médicos favorece el diagnóstico oportuno y certero de esta patología.

DATOS DEL ALUMNO

Apellido Paterno	Ramírez de Aguilar
Apellido Materno	Frías
Nombre	Jimena
Teléfono	56 74 05 42
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad	Facultad de Medicina
Carrera	Médico Cirujano
Número de Cuenta	401051306

DATOS DE LOS ASESORES

Apellido Paterno	Nellen
Apellido Materno	Hummel
Nombre	Haiko

Apellido Paterno	Ramírez
Apellido Materno	Aceves
Nombre	Rocio

DATOS DE LA TESIS

AMILOIDOSIS PRIMARIA AL EN LA UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.

Informe de casos diagnosticados por biopsia en el servicio de Anatomía Patológica durante el periodo de 2005-2009.

Número de Páginas: 57

Año: Febrero 2011

INTRODUCCION

La amiloidosis es un trastorno heterogéneo adquirido o hereditario en el plegamiento de las proteínas. Se caracteriza por el depósito patológico extracelular de una sustancia fibrilar de origen proteico y una estructura beta plegada insoluble (amiloide) en distintos tejidos, con el resultado de atrofia y necrosis, con pérdida de la estructura normal del tejido condicionando la enfermedad. ¹

El término de amiloidosis fue acuñado en 1854 por Rudolph Virchow, que adoptó esta expresión botánica al observar el depósito “*larde*” en el tejido hepático de las necropsias. En 1922 el depósito amiloideo fue demostrado por Bennhold al unirse a un colorante conocido como Rojo Congo, que producía una tinción roja característica en el microscopio de luz y en 1927 Divry y Florkin observaron a través de la luz polarizada el aspecto birrefringente de color verde-manzana. ¹

La naturaleza fibrilar del material se evidenció en 1959 por Eanes y Glenner a través de la microscopía electrónica; las fibrillas de amiloide son rígidas, no ramificadas, de 7 a 10 nm de ancho, de una longitud variable, insolubles y altamente resistentes a la acción enzimática. Los estudios estructurales utilizando Rayos-X difraccionales comparten una estructura única central- β .

En 1968 Pras realizó la primera purificación del amiloide; en 1970 Glenner efectuó la primera secuencia de la proteína, determinando que es un fragmento N-terminal de las proteínas de cadena ligera. En 1974 Isobe y Osserman determinaron el papel de las proteínas de Bence Jones en la patogénesis de la amiloidosis AL.

CLASIFICACIÓN DE AMILOIDOSIS: DIFERENCIACIÓN DE AMILOIDOSIS SISTÉMICA Y LOCALIZADA

Tipos de amiloidosis:

Los tipos de amiloidosis que se diagnostican más frecuentemente son la primaria (AL) y secundaria (AA). Los fenotipos precisos de amiloide determinan el tropismo tisular.

Amiloidosis AL: La amiloidosis sistémica también conocida como amiloidosis primaria es un trastorno en la conformación de las proteínas asociada a una discrasia de las células plasmáticas clonales ². La afección sistémica se origina al depositarse fragmentos de cadenas ligeras de inmunoglobulinas monoclonales en una forma no hidrosoluble. La acumulación origina afección en los riñones, corazón, hígado y nervios periféricos principalmente. Esta discrasia de células plasmáticas es detectable a través inmunoglobulinas monoclonales en suero o en orina en el 80% de los casos.

La presencia de elevación monoclonal o cadenas ligeras en orina es útil pero no siempre es suficiente para el diagnóstico de amiloidosis sistémica (AL) ³.

Los pacientes requieren de electroforesis con inmunofijación en suero (sensibilidad 71%) y en orina (sensibilidad 84%) con la finalidad de demostrar la presencia de cadenas ligeras monoclonales. ³ La inmunofijación se debe repetir en pacientes con pruebas inicialmente negativas, esto se realiza con antisuero no diluido ³.

Así mismo todos los pacientes deberán tener un ensayo inmunofelométrico para determinar inmunoglobulinas de cadenas ligeras. La cuantificación de las cadenas es un complemento útil en la inmunofijación, ya que existe una relación anormal $\kappa:\lambda$ en el 92% de los pacientes. Con los tres ensayos anteriores existe una sensibilidad del 99%.

La presencia de gammapatía monoclonal no debe ser utilizada como única evidencia de amiloidosis AL, porque una pequeña fracción de pacientes con amiloidosis familiar (AF), secundaria (AA) y la amiloidosis senil sistémica (SSA) presentan tanto una gammapatía monoclonal incidental; como la evidencia de discrasia de células plasmática asociada amiloidosis no procedente de inmunoglobulinas.

Las alteraciones citogénicas que comúnmente ocurren en el mieloma múltiple y la gammapatía de significado incierto (MGUS); son la translocación de 14q y la delección 13q, también se encuentran en la amiloidosis AL.³

Puede ocurrir la asociación de amiloidosis AL con mieloma múltiple y menos frecuentemente con macroglobulinemia de Waldenström. La enfermedad por depósito de cadenas ligeras comparte algunas manifestaciones clínicas con otras enfermedades por depósito de cadenas ligeras. Las fibrillas son compuestas por reactantes de fase aguda en el suero de amiloide A₃.

En la amiloidosis sistémica el depósito puede ocurrir en el parénquima de todos los órganos exceptuando en el cerebro.

Amiloidosis AA: es secundaria a un proceso inflamatorio crónico tal como la artritis reumatoide, espondiloartropatía, infecciones crónicas, enfermedad de Castleman y enfermedad de Crohn⁴. Aproximadamente el 60% de los pacientes con amiloidosis AA presentan enfermedad gastrointestinal.

Amiloidosis relacionada a diálisis: Es originada por el depósito de fibras derivadas de la beta-2 microglobulina, la cual se acumula en pacientes con enfermedad renal terminal y han recibido periodos prolongados de diálisis. Este padecimiento tiene predilección por las estructuras osteoarticulares.

Amiloidosis Hereditaria: Diversas mutaciones determinan éstas formas de amiloidosis, dando lugar a un grupo heterogéneo de neuropatías hereditarias o cardiopatías derivadas del depósito de fibrillas, procedentes de la transtiretina también conocida como prealbumina.

Amiloidosis sistémica senil (SSA): Se caracteriza por el depósito de transtiretina (*wild type*) en el corazón⁵. Estos pacientes comparados con los que presentan amiloidosis AL tienen una supervivencia de 75 meses comparados con 11 meses, a pesar de la afección miocárdica. La enfermedad renal es rara y además pueden presentar síndrome de túnel del carpo.

Amiloidosis en órganos específicos: La amiloidosis AL localizada es consecuencia de la producción *in situ* de cadenas ligeras. La mayoría de las formas localizadas de amiloidosis no requiere tratamiento ya que el pronóstico a largo tiempo es bueno con terapias locales.

Puede encontrarse en un solo órgano tal como es la piel, ojos, corazón, páncreas, tracto genitourinario originando síndromes específicos. Las formas localizadas de amiloidosis cutánea con sus diversas variables macular, nodular y liquenificante, se asocian a algunos tipos de neoplasia endocrina múltiples tipo 2 (MEN 2) ^{6,7}.

La forma clínica más importante de amiloidosis en órganos específicos es la que ocurre en pacientes con Enfermedad de Alzheimer que se origina por el depósito de amiloide beta (Ab). Éste último es un polipéptido de 39 a 42 aminoácidos originado de la proteína percursora de amiloide, causante del déficit cognitivo al formar placas neuríticas.

EPIDEMIOLOGÍA

La amiloidosis primaria AL es una enfermedad poco frecuente, con una incidencia anual de 8 casos por millón de habitantes y una prevalencia de 5 a 13 casos por millón de habitantes al año en Estados Unidos de Norteamérica (EE.UU.). Sin embargo en nuestro país se desconoce la incidencia y prevalencia de esta enfermedad.

Hasta la fecha en la bibliografía médica no existe información que precise la incidencia o prevalencia de la amiloidosis primaria en México, y sólo hay reportes de casos clínicos aislados⁸.

CUADRO CLÍNICO

Las presentaciones clínicas más comunes de la amiloidosis AL son: *el síndrome nefrótico con o sin insuficiencia renal, la cardiomiopatía congestiva, la neuropatía periférica o sensitivo motora y la hepatomegalia*. La fatiga y la pérdida de peso son síntomas iniciales comunes, sin embargo la enfermedad no se sospecha hasta que existe hasta que se involucra funcionalmente alguno de los órganos.

A pesar de que la enfermedad presenta afección multiorgánica generalmente un órgano se encuentra con mayor daño, dato cardinal para realizar el diagnóstico clínico. Algunos pacientes presentan síntomas asociados a mieloma múltiple.

Amiloidosis renal: la epidemiología internacional indica que un tercio de los paciente con amiloidosis AL presentan enfermedad renal. Este depósito condiciona daño glomerular que se manifiesta como proteinuria.⁹ La amiloidosis AL rara vez progresa a enfermedad renal terminal. Los síntomas incluyen edema peritibial, astenia, adinamia y fatiga, derrame pleural bilateral, derrame pericárdico. La hipotensión ortostática es secundaria a la depleción de volumen por uso de diuréticos, disfunción autonómica o afección cardiaca.

Amiloidosis cardiaca: Cerca del 20% de los pacientes cursan con síntomas cardiacos al momento del diagnóstico. Las anormalidades en el electrocardiograma se caracterizan por voltajes bajos en las derivaciones precordiales, que anteceden frecuentemente a la falla cardiaca. Los signos clínicos de esta cardiopatía restrictiva habitualmente indican falla cardiaca derecha son ingurgitación yugular, edema periférico y hepatomegalia. Así mismo los pacientes presentan datos de bajo gasto cardiaco en los que se incluye la hipotensión ortostática. Dentro de los trastornos del ritmo se asocia a fibrilación auricular que es un condicionante de falla cardiaca y riesgo alto de tromboembolismo. Este tipo de cardiopatía es restrictiva. Los diagnósticos diferenciales son el tamponade cardiaco o las enfermedades pericárdicas.¹⁰

Neuropatía periférica o autonómica. Más del 20% de los pacientes presentan síntomas de neuropatía periférica como son parestesias, debilidad muscular, neuropatía sensitiva simétrica con daño predominante en extremidades inferiores, doloroso y más raro la neuropatía motora.¹¹ El síndrome del túnel del carpo es común y antecede por años al resto de los síntomas. La neuropatía autonómica es una de las afecciones más serias; ya que condiciona hipotensión ortostática, impotencia, alteraciones en el transito intestinal, alteraciones en el vaciamiento vesical, saciedad temprana y anhidrosis. La hipotensión ortostática se define como el descenso de la presión sistólica de 20 mmHg cuando el paciente se encuentra de pie por 3 a 5 minutos después de haberse mantenido durante 5 minutos en posición supina.

Amiloidosis gastrointestinal y hepática: el daño puede ser focal o difuso. La macroglosia ocurre en el 10% de los pacientes que puede causar obstrucción de la vía aérea, alteraciones en la deglución y apnea del sueño. La macroglosia se considera un signo patognomónico. Otros síntomas incluyen saciedad temprana, diarrea, náusea, malabsorción y pérdida de peso. Así mismo pueden presentar perforación intestinal o sangrado rectal.¹²

La hepatomegalia se presenta en un 25% de los pacientes al momento del diagnóstico asociado a falla cardiaca. Clínicamente es imposible distinguir entre infiltración amiloidea de congestión venosa.

Afección Hematológica: Se afecta el sistema de la coagulación, los mecanismos descritos son deficiencia del factor X debido a su unión con la fibrillas amiloide en el hígado y en el bazo y la disminución de la síntesis de los factores de la coagulación de la vía intrínseca, en pacientes con enfermedad hepática avanzada. Sin embargo algunos pacientes no presentan trastornos en las pruebas de coagulación.¹³

Así mismo en algunos pacientes la infiltración de los vasos sanguíneos causa diátesis hemorrágica. Otras alteraciones hematológicas se relacionan de acuerdo al órgano afectado, como es anemia en caso de mieloma múltiple o enfermedad renal crónica y trombocitopenia por esplenomegalia.

Amiloidosis respiratoria: Las manifestaciones pulmonares incluyen infiltrado traqueobronquial, derrame pleural persistente, nódulos en el parénquima (amiloidomas) y rara vez hipertensión pulmonar. La infiltración traqueobronquial origina ronquera, estridor, obstrucción de la vía aérea y disfagia. El derrame pleural persistente se desarrolla en el 1 a 2% de los pacientes, sin embargo es difícil diferenciar si la etiología es secundaria a falla cardiaca. El derrame pleural persistente se asocia a mal pronóstico y respuesta limitada a tratamiento.¹⁴

Amiloidosis cutánea: Los signos de daño cutáneo incluyen adelgazamiento ceroso de la piel, equimosis fácil, nódulos subcutáneos o placas y púrpura periorbitaria (ojos de mapache) que se presentan con esfuerzo mínimo, siendo éste último una característica clásica de la amiloidosis AL. La infiltración subcutánea de la grasa es un sitio recomendado para la toma de biopsia.^{15,16.}

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de amiloidosis siempre se requiere la confirmación histológica ¹⁷. Los especímenes deben teñirse con rojo Congo y demostrar bajo la luz polarizada birrefringente la coloración verde manzana característica.

La presentación clínica depende del órgano afectado. El diagnóstico de amiloidosis primaria se sospecha ante la presencia de macroglosia, proteinuria en rangos nefróticos, cardiomiopatía restrictiva, proteínas monoclonales en suero y orina ¹⁸. Su confirmación amerita lo siguiente:

1. *Presencia de depósito amiloide en biopsia de grasa periumbilical, médula ósea, mucosa del recto o del órgano afectado.*
2. *Evidencia de un trastorno proliferativo clonal de células plasmáticas que incluyen, proteínas monoclonales en suero y/u orina, células plasmática monoclonales en médula ósea, anormalidades en el índice de cadenas ligeras, evidencia de depósitos de amiloide compuestos por fragmentos de cadenas ligeras a través de inmunofluorescencia o inmunohistoquímica para cadenas ligeras kappa y lambda.*

También los estudios de imagen que utilizan radionúclidos con tecnecio marcado con apronina o amiloide P indinado pueden ser utilizados para detectar los depósitos de amiloide.

^{19,20}

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las posibilidades de las alternativas diagnósticas que deben considerarse en todos los pacientes son: Las formas hereditarias y la amiloidosis AA. No todos los pacientes con amiloidosis AA presentan trastornos inflamatorios y no todas las amiloidosis AL pueden coexistir con gammapatía monoclonal. Otros son la amiloidosis AL localizada y las paraproteinemias que incluyen la neuropatía periférica y las enfermedades por depósito de inmunoglobulinas.²¹

PRONÓSTICO

En un estudio retrospectivo realizado en 147 pacientes con diagnóstico de amiloidosis los siguientes hallazgos determinaron la supervivencia: Células plasmáticas periféricas mayores 500,000/l, células plasmáticas circulantes >1%, beta 2-microglobulina >2.7microg/mL, células plasmáticas en médula ósea >10%, afección cardíaca.²²

Para los individuos con afección de dos, uno o ninguno la supervivencia fue significativamente diferente 13.5, 19 y 54 meses respectivamente.²²

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La amiloidosis primaria es una enfermedad rara, heterogénea y de difícil diagnóstico; que cuando se presenta con daño sistémico condiciona una gran morbilidad y mortalidad.

Ante esto el presente trabajo pretende describir una serie de casos de amiloidosis AL del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional SXXI, con el fin de comprender el comportamiento en nuestra población y así contribuir a la descripción de dicha entidad.

Con esto se pretende también generar conocimiento que contribuya a determinar un diagnóstico temprano y oportuno de amiloidosis primaria.

HIPÓTESIS

La observación retrospectiva de casos diagnosticados por histopatología de amiloidosis AL permitirá describir las formas de presentación más comunes de la enfermedad en la población mexicana de un hospital de concentración nacional.

OBJETIVOS

Objetivo General

- Reportar el número de casos de amiloidosis primaria (AL) diagnosticados por biopsia en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional SXXI del periodo comprendido entre enero de 2005 hasta diciembre de 2009.

Objetivos Particulares

- Describir las características demográficas, clínicas, exámenes de laboratorio y estudios de imagen iniciales en los pacientes con diagnóstico histopatológico de amiloidosis AL.
- Comparar el diagnóstico de ingreso con el diagnóstico definitivo de los casos determinados.
- Determinar cuáles son los órganos más afectados en la población mexicana.
- Determinar el intervalo de tiempo entre el inicio de los síntomas y la realización del diagnóstico definitivo.
- Comparar los resultados obtenidos con series de casos internacionales.
- Aportar conocimiento sobre una entidad probablemente subdiagnosticada en México.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. **Diseño del Estudio:** Observacional, retrospectivo, descriptivo.
2. **Universo de Trabajo:** Reporte de biopsias realizadas entre enero de 2005 hasta diciembre de 2009 por el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI así como el uso de expedientes clínicos.
3. **Descripción de las variables:**

GENERALES:

Edad. **Tiempo** en años transcurrido a partir de la fecha de nacimiento.
Variable cuantitativa discreta.

- Género. Conjunto de normas y convenciones sociales del comportamiento sexual de las personas (femenino o masculino). Variable cualitativa nominal dicotómica
- Lugar de nacimiento: Estado de la República donde nació el paciente

CLÍNICAS

- Tabaquismo. Padecimiento que se cuantifica con el índice tabáquico y se define como el número de cigarrillos fumados al día por el número de años que fumo entre 20 que es el estándar de cigarrillos que contiene una cajetilla. Variable cuantitativa discreta.
- Años de diagnóstico con Amiloidosis AL. Periodo en meses o años desde el diagnóstico inicial por biopsia, manifestaciones clínicas o reporte histopatológico hasta la actualidad. Variable cuantitativa discreta.
- Lugar anatómico de obtención de la muestra. Órgano donde fue tomada la biopsia utilizada para el diagnóstico de amiloidosis AL. Variable cuantitativa discreta
- Síndrome dominante de inicio de la enfermedad: Sitio afectado con el cual inicia las manifestaciones clínicas de amiloidosis; renal, cardiaco, gastrointestinal, hepático, neuropatía autonómica o periférica, variable nominal dicotómica.
- Nefropatía:
 - Definición conceptual: Evidencia clínica o de laboratorio de alteración en la función renal
 - Definición operativa: Proteinuria >0.5 g en 24h, predominantemente albuminuria, creatinina sérica ≥ 2.0 mg/dL o biopsia renal con depósito amiloideo a través de tinción de rojo Congo.

- Tipo de variable
 - Nominal dicotómica
 - Unidad
 - Si
 - No
-
- Cardiopatía:
 - Definición conceptual: Afección de la función cardíaca
 - Definición operativa: Aumento de la pared cardíaca por ecocardiograma ≥ 12 mm en ausencia de otra causa cardíaca, alteraciones en el electrocardiograma, biopsia con depósito amiloideo a través de tinción de rojo Congo, disnea, edema periférico, disnea paroxística nocturna
 - Tipo de variable
 - Nominal dicotómica
 - Unidad
 - Si
 - No

 - Hepatopatía:
 - Definición conceptual: Evidencia clínica o de laboratorio de afección en la función hepática
 - Definición operativa: hepatomegalia >15 cm en ausencia de otras causa de falla cardíaca, fosfatasa alcalina mayor 1.5 veces el valor superior, biopsia con depósito amiloideo a través de tinción de rojo Congo.
 - Tipo de variable
 - Nominal dicotómica
 - Unidad
 - Si
 - NO

- Afección gastrointestinal:
 - Definición conceptual: afección en la función gastrointestinal
 - Definición operativa: biopsia con depósito de amiloide a través de tinción de rojo Congo, malabsorción intestinal
 - Tipo de variable
 - Nominal dicotómica
 - Unidad
 - Si
 - No

- Afección Sistema Nervioso Periférico:
 - Definición conceptual: afección en sistema nervioso periférico
 - Definición operativa: Neuropatía sensitivo motora periférica bilateral en miembros pélvicos (parestesias), biopsia con depósito amiloide a través de tinción de rojo Congo.
 - Tipo de variable
 - Nominal dicotómica
 - Unidad
 - Si
 - No

Afección Sistema nervioso autónomo:

- Definición conceptual: afección en sistema nervioso autónomo
- Definición operativa: ortostatismo (disminución de la tensión arterial sistólica por los menos de 20 mmHg cuando el paciente se mantiene de pie por 3-5 minutos después de mantenerse al menos 5 minutos en posición supina), alteraciones en el vaciamiento gástrico, pseudo-obstrucción, alteraciones en el vaciamiento vesical, biopsia con depósito amiloide a través de tinción de rojo Congo.

- Tipo de variable
 - Nominal dicotómica
- Unidad
 - Si
 - No

Afección en el sistema Respiratorio:

- Definición conceptual: Afección desde la nariz hasta los alvéolos pulmonares
- Definición operativa: Alteración en Rx tórax (infiltrado reticulonodular, derrame pleural bilateral), nódulos en el parénquima pulmonar (amiloidomas), biopsia con depósito amiloide a través de tinción de rojo Congo.
- Tipo de variable
 - Nominal dicotómica
- Unidad
 - Si
 - No

Tejidos blandos, piel, músculo, nódulos linfáticos:

- Definición conceptual: afección durante la exploración física de tejidos blandos, piel, músculo, nódulos linfáticos
- Definición operativa: evidencia de adelgazamiento ceroso de la piel, equimosis fácil, nódulos subcutáneos o placas, púrpura periorbitaria (ojos de mapache), adenomegalias, síndrome de túnel del carpo, biopsia con depósito amiloide a través de tinción de rojo Congo.
- Tipo de variable
 - Nominal dicotómica
- Unidad
 - Si
 - NO

Síntomas constitucionales

- Definición conceptual: Presencia de ataque al estado general, pérdida de peso, fiebre, diaforesis
- Definición operativa: Pérdida de peso del 10% del peso habitual de manera involuntaria en 6 meses, fiebre mayor a 38.3°C (medida en la axila), diaforesis nocturna (sudoración profusa que humedece al paciente en reposo posterior a las 18.00h), astenia (sensación generalizada de debilidad física y psíquica con duración mayores a 30 días).
- Tipo de variable
 - Nominal dicotómica
- Unidad
 - Si
 - No

Alteraciones hematológicas

- Definición conceptual: Afección en el sistema de la coagulación, líneas celulares y presencia de paraproteínas
- Definición operativa: Prolongación de 4" con respecto a valores máximo en tiempos de coagulación de la vía intrínseca y extrínseca, tipo de proteína monoclonal (IgA, IgG, IgM, cadenas κ , cadenas λ), presencia de beta2-microglobulina. Presencia de anemia y tipo de anemia, presencia de trombocitopenia, presencia y porcentaje de células plasmáticas en sangre periférica o aspirado de médula ósea.

EXAMENES DE LABORATORIO Y GABINETE

Nivel medido en suero del paciente de los siguientes elementos: Hemoglobina, volumen corpuscular medio, hemoglobina corpuscular media, plaquetas, tiempos de coagulación (TP, TPT), glucosa, creatinina, ácido úrico, calcio, fósforo, sodio, cloro, potasio, aspartato aminotransferasa (AST), alanino aminotransferasa (ALT), fosfatas alcalina, Bilirrubina Total, Bilirrubina Directa, Bilirrubina Indirecta, Albumina, volumen de sedimentación globular y proteína C reactiva determinada por medios convencionales del laboratorio clínico del Hospital de Especialidades de CMNSXXI.

Análisis de Rx de tórax (proyección AP o PA), electrocardiograma, ecocardiograma

4. Selección de la muestra:

a. Criterios de selección:

Pacientes con diagnóstico definitivo de amiloidosis primaria

b. Criterios de exclusión:

Pacientes con resultado por biopsia negativo de amiloidosis así como otras formas de amiloidosis secundaria (inflamatoria, neoplasia, hereditarias).

5. Procedimientos.

Revisar los resultados de biopsias realizadas entre enero de 2005 hasta diciembre de 2009 con el diagnóstico de amiloidosis.

Al identificar los pacientes diagnosticados con amiloidosis primaria se recopilan las siguientes variables:

1. Demográficas: edad, género, lugar de nacimiento

2. Características clínicas: tabaquismo. años de diagnóstico con amiloidosis AL, lugar anatómico de obtención de la muestra, síndrome dominante de inicio de la enfermedad, presencia de nefropatía, cardiopatía, hepatopatía, afección gastrointestinal, afección sistema nervioso periférico, afección sistema nervioso autónomo, afección en el sistema respiratorio, afección de tejidos blandos, piel, músculo, nódulos linfáticos, síntomas constitucionales, alteraciones hematológicas
3. Exámenes de laboratorio y gabinete: Química sanguínea, electrolitos séricos, calcio, fósforo, tiempos de coagulación, biometría hemática, pruebas de funcionamiento hepático, ácido úrico, volumen de sedimentación globular, Proteína C Reactiva, Rx de tórax (con toma anteroposterior o posteroanterior), electrocardiograma, ecocardiograma.

6. Análisis estadístico:

La información obtenida, se cuantificará y tabulará por medio de una hoja de cálculo, y de esta manera se demostraron los resultados del análisis.

Las variables demográficas, clínicas, laboratorio y gabinete se les realizarán medidas de tendencia central para determinar las más frecuentes en la población mexicana.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio no implica riesgo para los pacientes.

Se conservará la confidencialidad extraída de los registros de Anatomía Patológica así como la procedente del expediente clínico.

No se requiere de consentimiento informado.

El protocolo será sometido a la evaluación del Comité Local de Investigación.

Los autores de este trabajo no tienen ningún conflicto de interés personal, político o académico. Así mismo esta investigación no se encuentra financiada por ninguna institución.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO.

- *Recursos humanos:* residente del cuarto año de Medicina Interna, Médico Adscrito al servicio de Anatomía Patológica.
- *Recursos materiales:* expedientes clínicos, registros de biopsias del servicio de Anatomía Patológica entre enero de 2005 a diciembre de 2009.
- Recursos financieros: No medibles

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

- Enero-Febrero de 2010: elaboración de protocolo de investigación, solicitar autorización por comité Local de investigación en Salud
- Marzo: revisión de registros y recopilación de datos
- Abril: descripción de datos demográficos, clínicos, estudios de laboratorio/imagenología así como procesamiento de resultados.
- Mayo: elaboración de discusión, revisión y corrección.
- Junio: Impresión y entrega de tesis

CRONOGRAMA	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio
Revisión de la literatura						
Planteamiento del problema						
Desarrollo del protocolo						
Presentación al comité de investigación						
Recolección de datos						
Análisis de resultados						
Redacción del trabajo						
Publicación						

CONFLICTOS DE INTERÉS Y FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Los autores de este trabajo no tienen ningún conflicto de interés personal, político o académico. Así mismo esta investigación no se encuentra financiada por ninguna institución

RESULTADOS

Se revisaron los reportes de biopsias del Servicio de Anatomía Patológica de la UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI en el periodo de enero 2005 a diciembre 2009

Se identificaron 6 casos de amiloidosis primaria AL en periodo de 5 años.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Del total de casos identificados el 66% pertenecía al género femenino. La edad promedio de presentación del grupo estudiado fue 50.17 años con una edad mínima de 34 años y una máxima de 74 años.

De acuerdo al lugar de origen, el 83% de los pacientes eran procedentes del Distrito Federal. La tabla 1 contiene los datos demográficos de los 6 pacientes.

	<i>Edad</i>	<i>Género</i>	<i>Lugar de origen</i>
Caso 1	34	Femenino	DF
Caso 2	53	Femenino	DF
Caso 3	74	Masculino	DF
Caso 4	41	Masculino	Morelos
Caso 5	50	Femenino	DF
Caso 6	49	Femenino	DF

Tabla 1. Datos demográficos de 6 pacientes con amiloidosis AL

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

De los síntomas iniciales evaluados el que más frecuentemente se presentó en los pacientes fue la disnea de medianos esfuerzos en un 66% (4 casos), edema de miembros pélvicos en 50% (3 casos), ataque al estado general en 50% (3 casos), el resto de los síntomas que se presentaron en un 16.6% fueron parestesias, hematuria, disfonía, oclusión intestinal y síncope.

En la figura 1 se muestran los síntomas iniciales de la amiloidosis primaria en los pacientes evaluados.

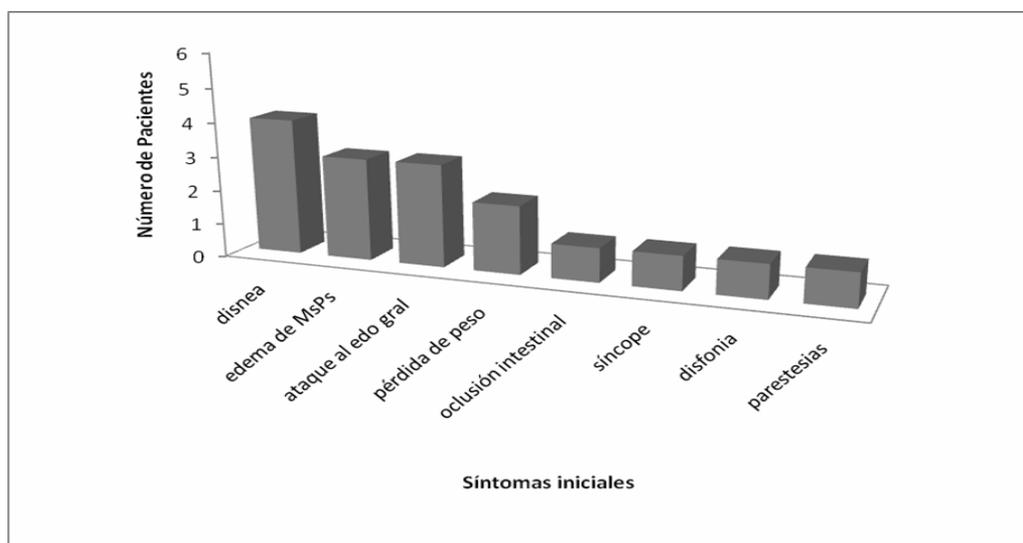


FIGURA 1.

El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la realización del diagnóstico definitivo fue de 1.59 años, el tiempo mínimo de diagnóstico fue 301 días y el tiempo máximo 1117 días.

Todos los pacientes tenían el antecedente de tabaquismo, con un índice tabáquico promedio de 15.2, con un valor mínimo de 2 y un máximo de 56.

En ningún caso hubo concordancia en el diagnóstico de ingreso del servicio tratante con el diagnóstico histopatológico. El diagnóstico sindromático de inicio más frecuente en un 33.3% fue el síndrome nefrótico.

A todos los pacientes se les realizó biopsia de grasa periumbilical con tinción de rojo congo positiva, (6 casos). Además a 5 de los pacientes se les realizó biopsia en otro de los órganos

principalmente afectados, por lo que se diagnosticó amiloidosis renal en un 33.3% (2 casos), amiloidosis cardíaca (pericardio) en 1 caso (16.6%), amiloidosis laríngea (respiratoria) en 1 caso (16.6%) y amiloidosis intestinal (duodeno) en 1 caso (16.6%).

Un paciente presentó daño a 4 órganos al momento de inicio de los síntomas y 2 pacientes en 2 órganos. El 33.3% presentó un síndrome dominante al inicio de la enfermedad.

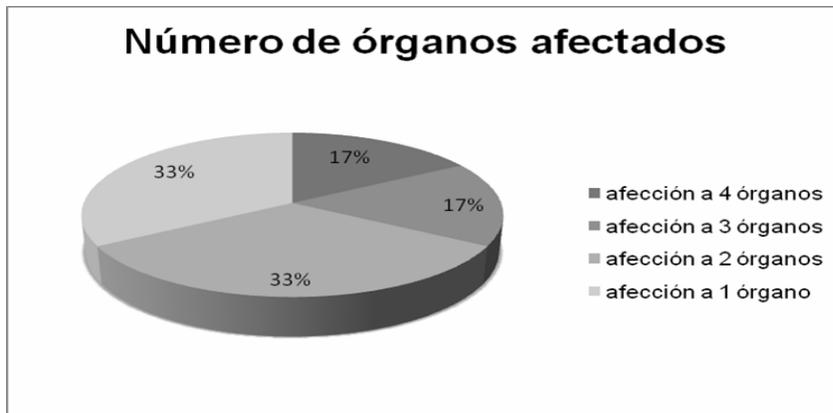


FIGURA 2

El síndrome dominante más frecuente al inicio de la enfermedad fue la neuropatía periférica en el 66.6% (4 casos), siguiendo a éste se encontraron las manifestaciones renales en el 33,3% (2 casos), cardíacas 33.3% (2 casos), gastrointestinales 33.3% (2 casos) y la enfermedad hepática con un 16.6% (1 caso). Además se presentó un caso con neuropatía autonómica.

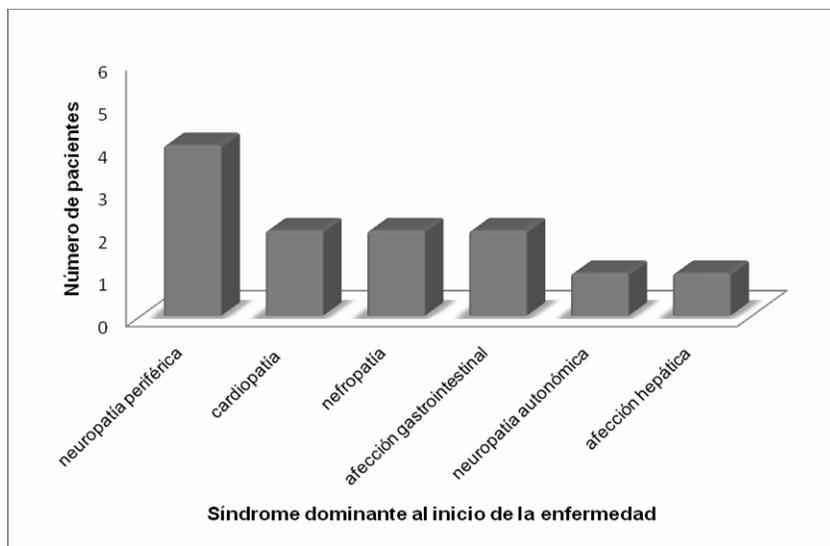


FIGURA 3

HALLAZGOS POR APARATOS Y SISTEMAS

AFECCIÓN RENAL.

En cuanto a la enfermedad renal, dos pacientes presentaron síndrome nefrótico como síntoma inicial. Del total de los pacientes, 33% presentó proteinuria >0.5 g en 24h (albuminuria). Ningún paciente presentó creatinina \geq 2.0 mg/dL, se observó un valor promedio de creatinina de 1.0 mg/dL, con un rango menor de 0.6 mg/dL y un mayor de 1.6 mg/dL.

Se realizó biopsia renal en el 33% de los pacientes y con tinción de rojo congo positivo en el 100% de los casos.

AFECCIÓN CARDIACA.

El 33% de los pacientes tuvieron alteraciones cardíacas como síntoma inicial. Se realizó ecocardiograma en todos los pacientes indicando una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) promedio de 58%, con una FEVI mínima de 37% y una FEVI máxima de 69%.

Todos los casos presentaron algún grado de insuficiencia valvular leve. En el 50% de los casos se afectaron 2 válvulas, encontrando afectación mitro-aórtica en un caso (16.6%) e insuficiencia tricuspídea-mitral en dos casos (33.3%). En la Tabla 2 se aprecia el daño valvular en los pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL en el servicio de Cardiología del Hospital de Especialidades de CMN SXXI, IMSS.

	<i>Insuficiencia mitral leve</i>	<i>Insuficiencia tricúspide leve</i>	<i>Insuficiencia aórtica leve</i>
Caso 1	SI	SI	NO
Caso 2	NO	SI	SI
Caso 3	NO	SI	NO
Caso 4	SI	SI	NO
Caso 5	SI	NO	NO
Caso 6	SI	NO	NO

Tabla 2. Daño valvular en pacientes con Amiloidosis primaria AL

Se realizó electrocardiograma de 12 derivaciones a todos los pacientes, encontrando en 4 pacientes (66.6%) alteraciones electrocardiográficas, caracterizadas por voltajes bajos (4 pacientes) y trastornos del ritmo (fibrilación auricular [2 pacientes], extrasístoles auriculares [1 paciente] y ventriculares [1 paciente]).

Sólo en un paciente presentó síntomas iniciales de falla cardíaca por lo que se practicó biopsia de pericardio la cual fue positiva para amiloidosis.

El 83% presentó edema periférico peritibial asociado a insuficiencia cardíaca y no a enfermedad renal, insuficiencia venosa o hipoalbuminemia. El 50% refería disnea paroxística nocturna. El 66% de los pacientes presentaba una clase funcional de New York Heart Association de II al inicio de los síntomas.

AFECCIÓN HEPÁTICA.

Sólo el 33% presentó hepatomegalia mayor a 15 centímetros no asociada a insuficiencia cardíaca derecha, así mismo solo un paciente presentó elevación de la fosfatasa alcalina mayor de 1.5 veces el valor superior. No se realizó biopsia de hígado en ningún caso.

AFECCIÓN GASTROINTESTINAL.

Sólo el 16% presentó como síntoma inicial oclusión intestinal, se realizó biopsia de intestino delgado (sitio de oclusión) con tinción rojo Congo positiva. Sin embargo ningún paciente cursó con malabsorción o alteraciones en el vaciamiento gástrico.

AFECCIÓN SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO.

El 100% de los pacientes presentó parestesias como síntoma inicial, por tanto se les realizó electromiografía, la cual indicaba neuropatía sensitivo-motora bilateral de predominio en miembros pélvicos. Destaca que el tipo de neuropatía más común fue la segmentaria en el 50% de los casos.

Ningún paciente presentó síndrome del túnel del carpo y únicamente se realizó una biopsia de nervio periférico (nervio sural), la cual fue rojo Congo negativo a pesar de que el paciente presentaba polineuropatía motora en miembros pélvicos y daño mononeuropático para nervio sural y nervio peroneo superficial.

AFECCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO.

El 66.6% (4 pacientes) presentó hipotensión ortostática, que se determinó como el descenso de la presión sistólica de 20 mmHg cuando el paciente se encontraba de pie por 3 a 5 minutos después de haberse mantenido durante 5 minutos en posición supina.

Se encontró que la presión arterial media (PAM) promedio fue de 72.15 mmHg, con una medición mínima de 43.3 mmHg y una máxima de 93.3 mmHg.

En algún momento de la enfermedad los pacientes presentaron con alteraciones del sistema nervioso autónomo manifestadas como en retraso en el vaciamiento gástrico (1 caso), pseudo-obstrucción intestinal (1 caso) o trastornos en el vaciamiento vesical (1 caso).

ALTERACIONES PULMONAR.

A todos los pacientes se les realizó telerradiografía de tórax al inicio, con hallazgos de derrame pleural en un 33% de los casos. El 50% presentó nódulos en el parénquima pulmonar, sin aspecto cálcico. Uno de los casos como síntoma inicial fue disfonía de duración mayor a 6 semanas por lo que se tomó biopsia de laringe la cual resultó rojo Congo positivo.

AFECCIÓN EN TEJIDOS BLANDOS, PIEL, MÚSCULO, NÓDULOS LINFÁTICOS Y TIROIDES

El 100% de los pacientes presentó adelgazamiento ceroso de la piel el cual fue valorado por el servicio de dermatología además de machas hiperpigmentadas de localización principal en tórax anterior (66%), además el 50% de los pacientes referían estas lesiones como pruriginosas.

El 16.6% presentó equimosis fácil. En cuanto a la macroglosia reconocida como patognomónica de amiloidosis se observó en 16.6%, esta fue determinada por el servicio de cirugía máxilofacial.

Ningún paciente presentó púrpura periorbitaria (ojos de mapache), nódulos subcutáneos o adenomegalias.

En el 100% se realizó biopsia de grasa periumbilical la cual fue positiva para rojo congo, este es uno de los sitios recomendados para toma de biopsia en caso sugestivos de amiloidosis.

En cuanto a la enfermedad tiroidea 2 pacientes presentaron hipotiroidismo subclínico y 1 un paciente ameritó tratamiento sustitutivo de la función tiroidea.

SÍNTOMAS CONSTITUCIONALES.

El 50% de los pacientes refirió ataque al estado general que incluye la presencia de astenia, adinamia e hiporexia. El 33.3% cursó con pérdida de peso determinado como disminución $\geq 10\%$ del peso habitual. El promedio de kilogramos descendidos fueron 12.5 kilogramos en 6 meses. Ninguno refirió fiebre en el curso de la enfermedad.

ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS.

El 66.6% presentó prolongación del TP mayor a 3" del valor testigo, con un TP promedio 15.5", con un valor mínimo de 11.1" y uno máximo 21.0", el paciente que presentó equimosis fácil fue el que curso con un TP prolongado 9" con respecto del testigo.

En el 66.6% se determinó la beta-2 microglobulina, la cual sólo se presentó elevada en 16.6% (1 caso) con un valor de 4418 ng/dL.

Ningún paciente curso con trombocitopenia, con un promedio plaquetario de 249,000 con una determinación mínima de 200,000 y una máxima de 249,000.

En el 33.3% cursaron con anemia normocítica normocrómica, la hemoglobina promedio del grupo de pacientes fue 13.6 mg/dL, con una hemoglobina mínima de 10.9 mg/dL y una máxima 15.9 mg/dL

Se midieron a inmunoglobulinas en suero IgA, IgG, IgM con la finalidad de determinar presencia de pico monoclonal los valores observados fueron los siguientes:

IgA promedio de 270 mg/dL (*rango de normalidad 70-400 mg/dL*), con un valor mínimo de 48 mg/dL y un máximo de 603 mg/dL. Valor de IgG promedio fue 1377.3 mg/dL (*rango de normalidad 700-1600 mg/dL*), con un valor mínimo de 247 mg/dL y un máximo de 3864 mg/dL. Con IgM promedio fue 100 mg/dL (*rango de normalidad 40-230 mg/dL*), con un valor mínimo de 33 mg/dL y un máximo de 252 mg/dL. Sólo un paciente presentó cadenas kappa en suero y orina no contamos con la determinación cuantitativa.

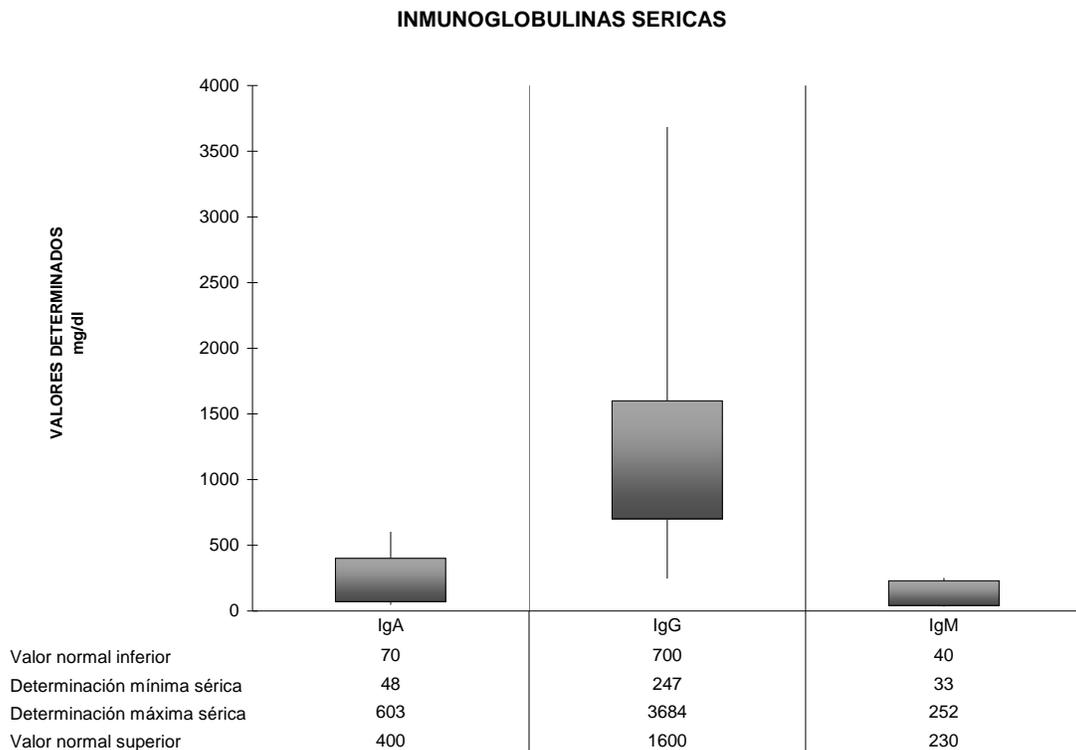


FIGURA 4

En el 83% de los pacientes se realizó biopsia de hueso, sin embargo ninguno presentó células plasmáticas mayores al 20%, indicativa de mieloma múltiple.

ESTUDIOS DE LABORATORIO INICIALES.

Se determinaron los siguientes elementos séricos al inicio de los síntomas; los rangos de normalidad fueron los establecidos por el Laboratorio del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional. En la siguiente tabla se indican el valor mínimo, valor máximo y el valor promedio, los valores que se indican los parámetros con alteraciones.

	REFERENCIA	VALOR MINIMO	VALOR MÁXIMO	VALOR PROMEDIO
Hemoglobina	13-18 mg/dL	10.90	15.90	13.63
Hematocrito	42-53.6 %	30.00	47.00	39.80
Volumen corpuscular medio	80-93 fL	89.00	103.00	94.22
Hemoglobina corpuscular media	27-31 pg	29.00	34.20	31.62
Plaquetas	150-400	200,000	275,000	249,000
Tiempo protrombina	Testigo 12"	11.10	21.00	15.05
Tiempo parcial trombina	Testigo 30"	17.00	31.80	26.82
Glucosa	65-110 mg/dL	80.00	99.00	90.67
Creatinina	0.4-1.2 mg/dL	0.60	1.60	1.00
Acido úrico	3 - 7 mg/dL	4.50	9.20	6.80
Calcio	8.4-10.2 mg/dL	8.10	10.50	9.47
Fósforo	2.7-4.5 mg/dL	3.20	5.00	4.30
Sodio	135-145 mEq	136.00	145.00	139.33
Cloro	95-110 mEq	102.00	111.00	106.00
Potasio	3.5-5.0 mEq	3.70	5.30	4.37
Aspartato aminotransferasa	2-38 U/L	17.00	42.00	28.67
Alanino aminotransferasa	2-41 U/L	16.00	54.00	27.83
Bilirrubinas totales	0.0-1.1 mg/dL	0.20	1.10	0.62
Bilirrubina directa	0.0-0.3 mg/dL	0.10	0.40	0.18
Bilirrubina indirecta	0.0-0.8 mg/dL	0.10	0.70	0.43
Albúmina	3.4-4.8 g/dL	1.60	4.60	3.52
Velocidad de sedimentación globular	0 20 mm/h	0.10	34.00	17.28
Proteína C reactiva	0.0-0.50 mg/dL	0.16	37.00	12.97
Hormona estimulante de tiroides (RIA)	0.270-4.2 µU/ml	1.40	5.40	4.13
T4 libre (RIA)	0.93-1.70 ng/dL	1.10	3.90	1.73

DISCUSION

La amiloidosis primaria es una alteración en la conformación y metabolismo de las proteínas que origina un depósito de fibrillas insolubles causando afección de diversos órganos, lo que conlleva a la muerte del paciente.

El diagnóstico temprano de esta enfermedad se logra con una alta sospecha clínica que permite solicitar los estudios diagnósticos definitivos, como son la realización de biopsias de tejidos afectados con tinciones especiales y la evidencia de un trastorno proliferativo clonal.

En un periodo de cinco años se documentaron seis casos de amiloidosis primaria a través de los resultados de biopsia del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades de CMN SXXI.

La amiloidosis primaria (AL) es una enfermedad rara, se ha estimado una incidencia ajustada a la edad de 5.1 a 12.8 casos por millón de personas anual en Estados Unidos de Norteamérica ². Esto es equivalente aproximadamente a 600 nuevos por año en Reino Unido. Se ha determinado que origina 1 de 1500 muertes en Reino Unido ²³. Sin embargo en nuestro país no existen reportes epidemiológicos sobre la amiloidosis primaria, por lo que su incidencia y prevalencia se desconocen.

El diagnóstico de la amiloidosis primaria constituye un reto, que involucra un abordaje multidisciplinario, que se basa en la capacidad de reconocer características clínicas, radiológicas, de laboratorio e histopatológicas.

Por tanto esta entidad probablemente se encuentra subdiagnosticada en nuestro país, por lo que se debe mejorar el conocimiento de la amiloidosis primaria entre los médicos para lograr diagnósticos tempranos y favorecer el desenlace de los pacientes.

Generalmente el diagnóstico de esta enfermedad es tardío, lo que aumenta la mortalidad y disminuye la sobrevida. En un estudio realizado en la Clínica Mayo, centro que se ha caracterizado por su aportación en el conocimiento de la amiloidosis primaria, determinó que la sobrevida media era cercana a los 2 años después del diagnóstico. ²¹

En esta serie de casos del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional S. XXI fue más frecuente la amiloidosis primaria en el sexo femenino (66.6%), sin embargo según lo reportado en el grupo de la Clínica Mayo (n=281) y grupo italiano (n=209), es más frecuente en hombres, con una proporción 67% y 56% respectivamente.

La edad promedio de presentación en nuestra serie fue de 50.17 años, una década menos que los resultados de la clínica Mayo y el Grupo Italiano con 66.4 y 60.1 años respectivamente. Lo anterior podría ser benéfico en nuestra población, ya que la edad avanzada es una contraindicación para el tratamiento agresivo en AL.²⁴

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

La amiloidosis primaria debe considerarse como diagnóstico diferencial de pacientes evaluados por una variedad de síndromes, particularmente con proteinuria con rango nefrótico (no diabéticos), cardiopatía no isquémica, neuropatía periférica (no diabéticos), hepatomegalia (sin defectos de llenado en imágenes) y mieloma atípico.

Lo anterior puede ser denominado como “síndrome amiloideo”²⁵. La presentación clínica de la amiloidosis depende del número de órganos afectados.

No se sabe con precisión que determina el sitio de depósito de amiloide. En algunos pacientes sólo un órgano se encuentra involucrado, sin embargo generalmente es posible identificar un síndrome dominante.

En nuestro grupo de estudio el síndrome dominante fue la neuropatía periférica, a diferencia de lo reportado en la cohorte de la Clínica Mayo (Rochester, Minnesota, EUA) que presentaron principalmente afección cardíaca en 37.4% (281 pacientes) y en el grupo multicéntrico Italiano (209 pacientes) que predominó la enfermedad renal en un 49.3%, con una $p < 0.01$.²⁶

Los síntomas iniciales en nuestra serie fueron inespecíficos para síndrome amiloideo (ataque al estado general, edema de miembros pélvicos y disnea de medianos esfuerzos). De acuerdo a los reportes internacionales la pérdida de peso y fatiga son los síntomas más frecuentes, sin embargo en raras ocasiones se realiza el diagnóstico con esta sintomatología

23.

La asignación de un órgano dominante generalmente es arbitraria, ya que es difícil distinguir cuales de los órganos son responsables de los síntomas.²³ Los criterios de afección en los diversos órganos utilizados fueron los del 10º Consenso Internacional en Amiloide y Amiloidosis.²⁷

En nuestro grupo se apreció la afección de 2 o más órganos al inicio de la enfermedad en un 66.2% de los pacientes evaluados. En el grupo Italiano demostró afección de 2 o más órganos en un 64% de los pacientes (209 pacientes) y en la cohorte de la Clínica Mayo el 63.7% presentó daño en un órgano²⁶. La afección multiorgánica se ha relacionado con la disminución en la sobrevida al momento del diagnóstico.

El tiempo promedio transcurrido entre la aparición de los síntomas y el establecimiento del diagnóstico en nuestra población fue 17 meses (con un rango de 12 a 37 meses), en contraste con de 10 meses (0-120 meses) en la cohorte de la Clínica Mayo y 6 meses (0-96 meses) en el grupo Italiano²⁶.

Los resultados anteriores probablemente se deban a que tanto en Italia como en Estados Unidos de América se ha hecho un esfuerzo para favorecer el diagnóstico temprano a través de una extensa difusión del conocimiento de esta rara enfermedad, con la finalidad de establecer un diagnóstico oportuno y la referencia eficaz a centros médicos con experiencia en amiloidosis primaria.

Se observó que los pacientes de la Clínica Mayo a su ingreso se encontraban más enfermos y tuvieron peor pronóstico con respecto al grupo Italiano²⁶. Por lo anterior en nuestro país se debe insistir en esta consideración clínica como diagnóstico diferencial y no como diagnóstico de exclusión.

No existió relevancia en el consumo de tabaco, ya que no se ha encontrado hasta ahora en la bibliografía una asociación causal entre tabaquismo y amiloidosis primaria. Además en esta serie por el número de pacientes los resultados no puede determinar un significado estadístico.

En ningún caso hubo concordancia entre el diagnóstico de ingreso del servicio tratante y el diagnóstico histopatológico, por lo que es imperativo continuar con la toma de biopsia de los tejidos afectados para la certeza diagnóstica ante la evidencia de síndrome amiloideo.

En el 100% de los casos se realizó biopsia de grasa periumbilical la cual fue rojo Congo positivo en la población estudiada. Este tejido ha sido ampliamente utilizado alrededor del mundo para el diagnóstico de amiloidosis, desde su primera descripción por Westamark y Stenkyist en 1971. La utilidad y confiabilidad de este método ha sido comprobada en diversos estudios. El método se basa en el involucro de tejido adiposo subcutáneos con amiloide AA, AL. El amiloide se encuentra en las paredes de los pequeños vasos sanguíneos y alrededor de los adipocitos ¹⁶.

En la Clínica Mayo la primera técnica de diagnóstico utilizada en los pacientes con un síndrome amiloideo y presencia de cadenas ligeras monoclonales positivas, es la aspiración de grasa periumbilical combinada con la biopsia de médula ósea ²⁸.

En el hospital de Rochester el aspirado de grasa periumbilical se realiza por el personal de enfermería capacitado, tal técnica posee bajo riesgo y no se han reportado infecciones en el sitio de punción, los resultados se encuentran disponibles generalmente en un lapso de 24 a 48 horas y la técnica tiene una sensibilidad cercana al 80%. Un examen exhaustivo de tres frotis de grasa subcutánea mostró una sensibilidad del 93% y una especificidad del 100% para la prueba. La utilidad clínica de la aspiración de tejido graso fue mayor que la de la biopsia rectal. ²⁹ La biopsia de grasa periumbilical es el método preferido para la detección de amiloidosis, con una sensibilidad del 80% en un abordaje de rutina y el 90% con la evaluación de un experto ²⁹.

La biopsia de médula ósea muestra depósito amiloideo en el 50% de los casos siempre y cuando éste cuente con vasos sanguíneos. En la experiencia de la clínica Mayo el 90% de los pacientes con amiloidosis primaria, presentaron resultados positivos en la grasa subcutánea y biopsia de médula ósea. ³⁰

Además se ha reportado con éxito el uso de biopsia rectal, gingivales y de glándulas salivares menores ³¹. Si las biopsias no invasivas no son concluyentes, la biopsia del órgano afectado se puede realizar con seguridad.

En los pacientes del Hospital de Especialidades de CMN SXXI, se realizó biopsia en otros órganos principalmente afectados, por lo que se diagnosticó amiloidosis renal en un 33.3%, amiloidosis cardíaca en 16.6% (pericardio), amiloidosis laríngea en un 16.6% y amiloidosis intestinal (duodeno) en un 16.6%.

En nuestra serie de casos en el 83.3% se realizó de primera intención la biopsia invasiva y posteriormente la de tejido adiposo subcutáneo con la finalidad de comprobar depósito sistémico del amiloide; por lo que probablemente sea conveniente plantear nuevamente el algoritmo diagnóstico de amiloidosis en los diversos servicios tratantes.

Además se ha demostrado que en el 90% de los pacientes con afección renal, la biopsia de grasa periumbilical resultó positiva, lo que disminuye la necesidad de realizar biopsias invasivas, necesidad de hospitalización, descenso de costos y riesgos para el paciente. Además algunos pacientes presentan diátesis hemorrágica (deficiencia adquirida de factor X), lo que limita la seguridad de biopsias invasivas.

En todos los casos de nuestra serie los diversos tejidos fueron teñidos con rojo Congo fueron positivos. Este tipo de tinción se requiere para el diagnóstico de amiloidosis, sin embargo la realización de ésta no es sencilla.

Se han reportado resultados falsos positivos con la tinción rojo Congo, estos pueden ser debidos a una tinción excesiva del tejido o a que las fibrillas de colágeno y elastina se tiñen con rojo Congo dando la apariencia amiloidea. Se recomienda que en tejido cardiaco se utilice tinción de azul-alcián y en nervio periférico tinción con cristal violeta y posteriormente se realiza la tinción de rojo Congo como confirmatoria.

AFECCIÓN RENAL

El riñón es uno de los órganos principalmente comprometidos en la amiloidosis primaria, las manifestaciones renales constituyen una evidencia temprana de esta entidad. Se manifiesta primordialmente como una lesión glomerular que causa proteinuria, que conlleva en la mayoría de los casos al síndrome nefrótico de evolución variable, con progresión a la enfermedad renal crónica²³.

En pacientes adultos no diabéticos con síndrome nefrótico, el depósito de amiloide se observa en cerca del 12% de las biopsias renales ³².

Por tanto el abordaje diagnóstico de un paciente con síndrome nefrótico debe incluir la determinación en orina de cadenas ligeras libres monoclonales. Estas son de utilidad para establecer el diagnóstico diferencial de la amiloidosis, que incluyen a la crioglobulinemia y al mieloma múltiple ³³.

Se han descrito en los pacientes con amiloidosis AL diversos aspectos sobre proteinuria y cadenas ligeras, que a continuación se mencionan: menos del 5% de los pacientes con AL tienen proteinuria menor a 150 mg/día, dos tercios de los pacientes tienen cadenas ligeras detectables en orina y dos tercios tienen detectables también éstas últimas en suero. Además en los pacientes con proteinuria mayor de 1 g/día, las cadenas ligeras se pueden detectar en cerca de un 86% ⁹. La relación de cadenas ligeras kappa-lambda en los pacientes con síndrome nefrótico es de 1 a 5, y la pérdida de proteínas media en los pacientes con amiloidosis es de 1.1 g/día y de 4.6 g/día con cadenas ligeras kappa y lambda respectivamente. No hay diferencia entre la frecuencia de la insuficiencia renal en la amiloidosis de cadenas ligeras kappa y lambda ⁹.

En nuestra serie sólo el 33% de los pacientes presentaron albuminuria mayor a 0.5g/día, en un caso se realizó detección de cadenas ligeras en orina y suero, indicando gammapatía monoclonal IgG Lambda⁹. A otro paciente se le realizó la electroforesis de proteínas en suero y en orina, reportándose en ambas mediciones con resultado negativo, a pesar de que el paciente tenía una proteinuria de 3.5 g/día. Reflejando con esto que la proteinuria en rangos nefróticos no indicó en éste estudio el tipo de cadena ligera, por lo que fue fundamental realizar la biopsia renal para el diagnóstico ⁹.

Uno de los órganos mayormente afectados en el grupo Italiano fue el riñón en un 49.3% de los pacientes comparado con el 27.7% de la serie de la Clínica Mayo ²⁶. En esta serie de casos el riñón ocupó el segundo órgano más afectado junto con la afección cardíaca y gastrointestinal por igual. (Ver Figura 3).

Se ha reportado que la sobrevivencia de los pacientes con creatinina menor a 1.3 mg/dL es de 25.6 meses y con un valor mayor a 1.3 mg/dL de 15 meses, así mismo, que los pacientes con una excreción de proteínas no tienen una disminución de la sobrevivencia; sin embargo,

tienen menor tiempo para desarrollar enfermedad renal terminal ³⁴. En nuestra serie ningún paciente presentó creatinina mayor o igual a 2.0 mg/dL, se observó un valor promedio de creatinina de 1.0 mg/dL, con un rango menor de 0.6 mg/dL y un mayor de 1.6 mg/dL. No fue posible realizar una estimación de la sobrevida con respecto a la función renal, ya que desconocemos el número de pacientes que han fallecido por amiloidosis primaria en el Hospital de Especialidades de CMN SXXI en el período evaluado.

La sensibilidad de la biopsia renal con una muestra adecuada alcanza el 100%. La biopsia renal es útil para distinguir la amiloidosis AL de la amiloidosis AA y para descartar el involucro de otra enfermedad renal ³⁵.

A través de la microscopia de luz se ha descrito en la amiloidosis AL que existe un depósito glomerular amorfo hialino. Usualmente inicia en el mesangio y se extiende a las paredes capilares. Este material es eosinofílico, débilmente PAS positivo y no argirofílico.

En la tinción de tricrómico, aparece de un color lavanda o azul grisáceo, la afección glomerular aparece hipocelular y puede tener aspecto nodular.

En la periferia de la membrana basal glomerular tiene un depósito amiloideo con proyecciones especuladas, que hace recordar a la glomerulopatía membranosa. La tinción rojo Congo le da un color naranja y bajo la luz polarizada es verde manzana.

El depósito de amiloide se tiñe metacromáticamente con cristal violeta y fluorescencia bajo la luz ultravioleta con la tinción de tioflavina T.

El depósito amiloide puede estar confinado al glomérulo o involucrar otros componentes renales, como las membranas basales tubulares el intersticio y los vasos sanguíneos.

La inmunofluorescencia en la amiloidosis AL da una tinción fuerte con antisuero para cadenas ligeras patológicas, usualmente lambda. Bajo la microscopía electrónica las fibrillas típicas no ramificadas de 8 nm a 12 nm de ancho, están distribuidas de manera aleatoria en el mesangio, a lo largo de la membrana basal glomerular en las localizaciones subepitelial, intramembranosa y subendotelial ³⁶.

Es importante señalar que la glomerulopatía inmunotactoide es un depósito fibrilar renal que puede ser confundido con la amiloidosis primaria. Sin embargo en la microscopía electrónica se han descrito diferencias morfológicas, ya que las fibrillas de la glomerulopatía inmunotactoide es dos veces el ancho de las fibrillas amiloides y no se tiñen con rojo Congo⁴.

Se realizó en esta serie, biopsia renal en el 33% (2 casos) de los pacientes ya que tenían manifestaciones iniciales de síndrome nefrótico, obteniendo con tinción de rojo Congo positivo en ambos. Con base en esto, se estableció el diagnóstico definitivo de amiloidosis AL.

En las microfotografías I-VI se muestran las tinciones especiales concluyentes de amiloidosis AL en un paciente de la serie. También en ambos casos se les practicó inmunofluorescencia en biopsia renal, resultando positivo para cadenas ligeras lambda, con localización glomerular y tubular y negativas para kappa.

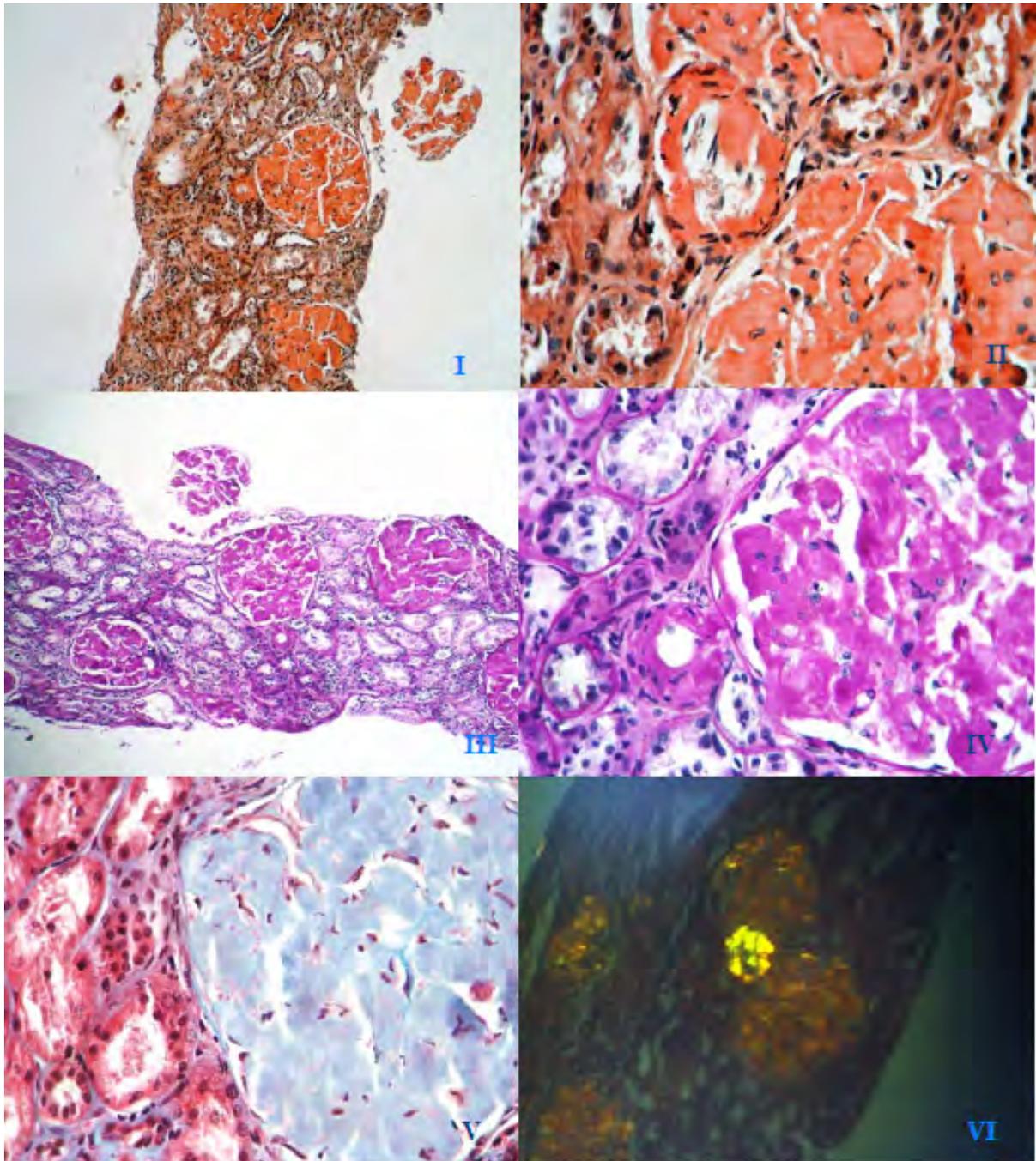


FIGURA 5. I. Biopsia renal con tinción de Rojo Congo 10x. II. Biopsia renal con tinción de Rojo Congo 10x donde se observa depósito de amiloide en vasos de pequeño calibre y en los capilares glomerulares. III. Biopsia renal con tinción PAS con depósitos en las paredes de vasos pequeños (10x). IV. Biopsia renal con tinción PAS con depósitos (40x) y capilares glomerulares. V. Biopsia renal con tinción Tricrómico de Masson, las estructuras que tiñen azul corresponden a un glomérulo esclerosado(10x). VI. Inmunofluorescencia en la que hay depósitos con patrón granular fino en los capilares glomerulares demuestran C3: Positiva 3+ periférica en glomérulos y epitelio tubular positivo Kappa: Negativa, Lambda: Positiva 3+ periférica en glomérulos 3/3 y focal en epitelio tubular.

AFECCIÓN CARDÍACA

La amiloidosis primaria cardíaca debe de sospecharse en los pacientes con falla diastólica cardíaca o miocardiopatía restrictiva, sin evidencia de isquemia.

Se ha observado que la afección cardíaca es el síndrome dominante en los pacientes de la cohorte de la Clínica Mayo con una alta proporción del 37.4%. Además fue la causa principal de muerte tanto en la serie de la clínica Mayo como en el grupo Italiano (63% vs 62% respectivamente) ²⁶.

En este estudio multicéntrico se determinó que el involucro cardíaco sintomático es el mayor factor pronóstico de sobrevida; al manifestarse la falla cardíaca la sobrevida media es de 4 a 6 meses ²⁶.

Las manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca derecha son por la incapacidad para la distensión del ventrículo izquierdo secundaria a la infiltración amiloidea y se denomina como “corazón rígido”. Los pacientes inicialmente tienen disfunción diastólica y no disfunción sistólica. Existen cuatro síndromes cardiovasculares que se sobreponen en la amiloidosis cardíaca, que incluyen la miocardiopatía restrictiva, la falla sistólica, la hipotensión ortostática y las fallas en el sistema de conducción cardíaca ³⁷.

Como resultado del pobre llenado sistólico y una contractilidad normal, la fracción de eyección es normal, sin embargo el volumen sistólico final está disminuido, condicionando un mal llenado, que origina a su vez bajo gasto cardíaco. La infiltración amiloide y las inmunoglobulinas circulantes producen una fisiología clásica restrictiva, dando lugar a una rigidez sistólica aumentada de cámara, con la incapacidad resultante de llenado ventricular. Esto último conlleva a la retención hídrica, edema periférico, hepatomegalia y una presión venosa elevada de la yugular.

A pesar de que la función sistólica puede estar normal en estadios tempranos de la enfermedad, ésta frecuentemente se deteriora en etapas tardías de acuerdo con la cantidad de depósito amiloideo. Este depósito puede originar restricción atrial, aún cuando el nodo sinusal esté completamente funcional. La pérdida de la función atrial, puede contribuir a un empeoramiento de la falla cardíaca, particularmente en la fisiología de la cardiopatía restrictiva ³⁷.

Durante ésta fase en la radiografía de tórax, se puede apreciar cardiomegalia, pero no en aquellos con patrón puramente restrictivo, es decir, se hace presente en estadios avanzados de la enfermedad con disfunción sistólica ³⁷.

De los pacientes estudiados, 2 presentaron como síndrome dominante la afección cardíaca, manifestada por edema de miembros pélvicos, disnea de medianos a pequeños esfuerzos (NYHA II-III) y cardiomegalia global de grado variable en la radiografía de tórax (PA). (Figura 6 y 7)



FIGURA 6. Telerradiografía de Tórax (PA). Placa simple de tórax que muestra cardiomegalia global grado III, cefalización de flujo con desplazamiento traqueal hacia la derecha aorta abombada



FIGURA 7. Telerradiografía de tórax (PA). Placa simple de tórax que muestra cardiomegalia global grado II, cefalización de flujos y calcificación aórtica

En cuanto al ecocardiograma se ha descrito que se puede revelar el engrosamiento en la pared ventricular con pequeñas cámaras intracavitarias, dilatación atrial y engrosamiento del septum interatrial. Las paredes del ventrículo frecuentemente revelan una textura granular y brillante. Las válvulas cardíacas pueden tener una apariencia engrosada pero típicamente tienen una función normal. El derrame pericárdico puede presentarse pero no origina tamponade ³⁷.

Una mayor proporción de los pacientes de la Clínica Mayo tenían un grosor del septum ventricular mayor o igual a 15 mm con respecto de los pacientes italianos se correlacionó con peor pronóstico (Clínica Mayo 47.11 mm vs cohorte italiana 32 mm)²⁶.

Los paciente de nuestra serie con síndrome dominante cardiaco presentaron engrosamiento ventricular mayor a 15mm a través de mediciones ecocardiográfica (valor promedio de 17mm) con sintomatología de falla cardiaca derecha. En un paciente se encontró derrame pericárdico de 600cc sin datos de tamponade cardiaco.

Todos los pacientes de la serie manifestaron insuficiencia valvular leve a través de ecocardiograma Doppler principalmente mitral-aórtica. En los reportes internacionales se ha descrito el engrosamiento de la válvula mitral y tricúspide, manifestada con insuficiencia valvular leve³⁷, lo anterior tiene concordancia con lo identificado en nuestro trabajo.

El promedio de la fracción de eyección se encontró disminuido (58%), sólo una paciente refirió síncope no asociado a ortostatismo. Comparado el valor medio de la FEVI, la serie Italiana posee un 55% y la de la clínica Mayo un 60%, nuestros resultados fueron similares a lo reportado en este estudio multicéntrico ²³.

El electrocardiograma es otra herramienta diagnóstica no invasiva, éste frecuentemente revela bajos voltajes QRS, bloqueo de rama derecha de Haz de His, eje eléctrico anormal. Esta entidad electrocardiográfica puede confundirse de manera frecuente con la cardiopatía isquémica ya que presenta un patrón electrocardiográfico de pseudoinfarto con pérdida de la onda r de V1 a V3. La infiltración atrial puede favorecer la presencia de fibrilación auricular así como fenómenos embólicos ³⁷.

De los paciente evaluados el 66.6% presentó alteraciones electrocardiográficas, caracterizadas por voltajes bajos (4 pacientes) y trastornos del ritmo (fibrilación auricular [2 pacientes], extrasístoles auriculares [1 paciente] y ventriculares [1 paciente]).

Se realizó biopsia pericárdica en un paciente con aplicación de tinciones especiales, las cuales fueron concluyentes de amiloidosis cardiaca. La biopsia endomiocárdica establece el diagnóstico de AL en el 100%, en caso de que al menos se toman tres muestras de biopsia³⁸.

Se demostrado que las troponinas cardiaca y propéptido cerebral natriurético tipo B N-terminal (NT pro-BNP) son factores predictivos independientes de sobrevida en paciente con amiloidosis AL, por lo que puede ser incorporado a los sistema simple de estadificación de la enfermedad^{39,40}.

AFECCIÓN HEPÁTICA

Los síntomas cardinales de la amiloidosis hepática son hepatomegalia inexplicable con concentraciones elevada de fosfatasa alcalina secundaria a infiltración sinusoidal, transaminasas ligeramente elevadas e hipoesplenismo (cuerpos de Howell-Jolly en frotis de sangre periférica)²³.

Esta se presenta en un 16% de los pacientes con amiloidosis primaria, en la cohorte Italiana el segundo órgano más afectado fue el hígado en un 9.6%²⁶.

La hepatomegalia también puede verse asociada a insuficiencia cardiaca. Existe una alta concordancia entre el involucro renal y hepático, y si el hígado se encuentra afectado el siguiente órgano implicado será el riñón y viceversa, tal como se aprecia en el grupo Italianos.²⁶

Sólo 2 pacientes presentaron hepatomegalia mayor a 15 centímetros no asociada a insuficiencia cardiaca derecha, y únicamente un paciente presentó elevación de la fosfatasa alcalina mayor de 1.5 veces el valor superior que se asoció a hepatomegalia. En ningún caso se realizó biopsia renal a pesar que mundialmente se encuentra catalogado con un procedimiento de bajo riesgo en centros experimentados.

AFECCIÓN GASTROINTESTINAL

El compromiso del tracto gastrointestinal por amiloidosis se debe de considerar en todos los individuos de más de 30 años de edad, con diarrea crónica inexplicable, con o sin evidencia de malabsorción, pérdida de peso y disfunción autonómica. Esta afección puede ser focal o difusa y los síntomas relacionados dependen del sitio y de la extensión⁴¹. Menos del 5% de los pacientes con amiloidosis primaria presentan síntomas gastrointestinales²⁶.

Otras características gastrointestinales incluyen saciedad temprana, dispepsia, diarrea, náuseas, cambios en el hábito intestinal como mala absorción, además de pérdida de peso⁴². La amiloidosis gastrointestinal puede también presentarse con perforación intestinal o franco sangrado rectal²¹. Ciertos síntomas como saciedad temprana y diarrea postprandial explosiva a menudo reflejan disturbios de la motilidad gastrointestinal debido a neuropatía autonómica⁴¹.

La malabsorción y la esteatorrea están presentes en menos del 5% de los pacientes con AL y aunque se desconoce el mecanismo etiopatogénico, es probable que sea consecuencia de neuropatía autonómica del sistema nervioso entérico, miopatía secundaria a la infiltración del músculo liso por sustancia amiloide, sobrecrecimiento bacteriano e isquemia por infiltración vascular⁴¹.

El tipo de malabsorción depende de las áreas de intestino delgado comprometidas; no existe un tipo predominante entre los sujetos afectados. La malabsorción de nutrientes es con frecuencia progresiva y habitualmente se requiere de nutrición parenteral.

Los síntomas de amiloidosis intestinal avanzada incluyen a la pseudo-obstrucción, que generalmente es el resultado de una laparotomía exploradora aumentando la morbilidad del paciente⁴¹. En la serie de la clínica Mayo se presentó que el 1% de los pacientes con biopsia de intestino delgado presentaron amiloidosis²¹.

Es importante considerar que también pueden cursar como colitis isquémica ya que el depósito de amiloide obstruye los vasos de la lámina propia, la muscular de la mucosa. Esto causa isquemia sangrado y pérdida del epitelio, siendo los sitios de mayor lesión en el colon descendente y recto sigmoides⁴³.

En la serie de nuestros pacientes, sólo 1 presentó manifestaciones gastrointestinales, caracterizadas por un cuadro de oclusión intestinal que requirió manejo quirúrgico, con toma de biopsia de intestino delgado y hallazgo de amiloidosis. Este paciente tenía también afección renal y cardíaca.

Otro paciente presentó reflujo gastroesofágico, considerado también como un trastorno frecuente en la amiloidosis. Este paciente su sintomatología se acompañó de neuropatía periférica.

Ningún paciente presentó síndrome de mal absorción o colitis isquémica.

También se ha reportado que es útil la biopsia rectal para el diagnóstico de amiloidosis AL ya que se aprecia engrosamiento de la mucosa y depósito de amiloide en los vasos sanguíneos³⁰. En ningún paciente de nuestra serie se realizó éste procedimiento.

AFECCIÓN SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

Los síntomas consistentes con neuropatía periférica por amiloidosis primaria son parestesias, ardor, y dolor lancinante en miembros pélvicos distal; debe considerarse esta posibilidad diagnóstica en pacientes adultos no diabéticos con neuropatía axonal periférica²¹.

La debilidad aparece después de la pérdida sensorial y el déficit sensorial-motor se extiende gradualmente de manera proximal hasta el involucro de los miembros superiores. El dolor y sensación térmica se encuentra más afectadas que la sensibilidad discriminativa⁴⁴.

El síndrome del túnel carpiano se presenta en la mitad de los pacientes varios años antes del inicio de los síntomas⁴⁵, sin embargo en los pacientes mexicanos evaluados ninguno presentó tal sintomatología clásicamente descrita.

Los paciente valorados en la Clínica Mayo presentaron como segundo síndrome dominante más frecuente la polineuropatía periférica, en un 15.3% de los casos con respecto al 5.7% de la cohorte Italiana²⁶. En nuestro trabajo la neuropatía periférica fue el síndrome dominante en el 66.6% de los casos (4 casos).

Las presentaciones inusuales reportadas son neuropatía craneal, enfermedad de la motoneurona, mononeuropatías múltiples y la polineuropatía desmielinizante ^{46,47,48}. Un paciente cursó con mononeuropatía múltiple en nervio peroneo y sural superficial.

La electromiografía indica generalmente una polineuropatía axonal de predominio sensitivo. Las pruebas de función autonómicas no invasivas demuestran alteraciones en la frecuencia cardíaca con la respiración profunda e hipotensión ortostática.¹¹

En estos pacientes de CMN SXXI todos presentaron parestesias como uno de los síntomas iniciales por lo que se les realizó la electromiografía que indicó neuropatía sensitivo-motora bilateral de predominio en miembros pélvicos. Destaca que el tipo de neuropatía más común fue la segmentaria en el 50% de los casos.

Se recomienda la toma de biopsia de nervio sural para diagnóstico definitivo; los hallazgos histopatológicos son depósito amiloideo alrededor de los vasos sanguíneos y en el espacio endoneural, con pérdida severa de las fibras mielinizadas y no mielinizadas además de degeneración axonal activa. El mecanismo patogénico de daño a las fibras nerviosas aún se desconoce. Una biopsia negativa para rojo Congo no excluye el diagnóstico generalmente debe tomar biopsias de diversos nervios superficiales para el diagnóstico de amiloidosis AL.

Se toma biopsia de nervio sural en un caso con diagnóstico de polineuropatía motora en miembros pélvicos y daño mononeuropático múltiple para nervio sural y nervio peroneo superficial, sin embargo la tinción fue negativa para rojo Congo. Lo anterior probablemente sea por el procedimiento en la técnica histológica, ya que se recomienda que nervio periférico se practique primero la tinción con cristal violeta y posteriormente se realiza la tinción de rojo Congo como confirmatoria ¹¹.

AFECCIÓN SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO.

Los síntomas de disautonomía pueden ser prominentes, incluyendo hipotensión postural, saciedad temprana, diarrea, estreñimiento, incontinencia fecal, alteraciones pupilares, la vejiga neurogénica e impotencia ²¹.

La patogénesis de la neuropatía periférica de la amiloidosis primaria AL aún no se conoce con precisión.⁴⁹ Se ha propuesto un proceso patogénico que incluye a la isquemia por obliteración de las arteriolas de los nervios por el depósito amiloideo, la compresión de los nervios periféricos y la infiltración de los ganglios de las raíces dorsales y de los ganglios autonómicos condicionando inflamación y metabolitos tóxicos del estrés oxidativo^{49,50,51}.

La neuropatía periférica puede presentarse como un hallazgo incidental y se presenta en más del 20% de los pacientes con AL. Los sistemas mayormente afectados por la neuropatía autonómica son el cardiovascular el gastrointestinal y el urogenital. La sobrevida promedio de los pacientes con neuropatía autonómica se encuentra en rangos de 13 a 35 meses con una tasa de supervivencia de 3 años del 38% al 50%.

En nuestra serie el 66.6% (4 pacientes) presentó hipotensión ortostática con una presión arterial media (PAM) promedio fue de 72.15 mmHg. Este tipo de disautonomía puede generar gran incapacidad en los pacientes y se ha descrito como uno de los hallazgos clínicos más trascendentes en la amiloidosis primaria (AL).

En algún momento de la enfermedad los pacientes presentaron con alteraciones del sistema nervioso autónomo manifestadas como en retraso en el vaciamiento gástrico (1 caso), pseudo-obstrucción intestinal (1 caso) o trastornos en el vaciamiento vesical (1 caso).

AFECCIÓN PULMONAR

La mayoría de los pacientes con depósito histológico de amiloide pulmonar tienen un curso asintomático. Las manifestaciones pulmonares generalmente se acompañan de involucro cardiaco que frecuente es el síndrome dominante. Si existe depósito amiloide en el alveolo o en el intersticio no existen alteraciones en la oxigenación sanguínea sino hasta estadios avanzados¹⁴.

La forma más frecuente de presentación es la amiloidosis pulmonar es la nodular con una evolución frecuentemente es benigna⁵².

Las radiografías de tórax indican patrón reticulonodular o intersticial con o sin derrame pleural, sin embargo estas no son específicas y pueden ser interpretadas como fibrosis de lóbulo inferior ⁵².

La siguiente telerradiografía de tórax es de uno de los pacientes de la serie con alteraciones pulmonares que fue descrita por el servicio de radiología de nuestro hospital como radio opacidad basal izquierda sugestiva de atelectasia laminar. (Figura 8), además dos de los pacientes presentaron nódulos pulmonares no calcificados.



FIGURA 8

Los pacientes con amiloidosis primaria con pico monoclonal de IgM se asocian a mayor involucro pulmonar. En nuestra serie el paciente con mayor número de manifestaciones del tracto respiratorio (amiloidosis laríngea, nódulos pulmonar en línula) tuvo un pico monoclonal de IgM, el resto de los pacientes con nódulo pulmonar o derrame pleural no tuvieron elevación de IgM.

En cuanto al derrame pleural la infiltración del tejido juega un papel fundamental en la formación y persistencia del mismo. Se ha descrito que el derrame pleural es independiente de la función ventricular o el grado de enfermedad renal ⁵³.

En nuestra serie sólo el 16.6% presentó derrame pleural izquierdo, este paciente presentaba síndrome nefrótico, sin embargo a pesar de la hipoalbuminemia el derrame fue unilateral lo que sugestivo de infiltración pleural por amiloide.

Como complicaciones raras se puede manifestar la hipertensión pulmonar, xerostomía no asociada a síndrome de Sjogrën, infiltración diafragmática condicionante de disnea ^{54,55}.

La broncoscopia con toma de biopsia de diagnóstica y tiene bajo riesgo de sangrado. En este caso se tomo biopsia en laringe por disfonía crónica, la cual fue compatible con amiloidosis.

AFECCIÓN CUTÁNEA

La deposición de amiloide en la piel y tejido subcutáneo puede producir una variedad de lesiones dérmicas diferentes en pacientes con AL.

Se observa afectación de la piel en el 20-40% de los casos, lo cual es una clave para el diagnóstico temprano ²¹. También se producen espontáneamente petequias, placas purpúreas y equimosis con un traumatismo leve ⁵⁶.

Estas lesiones proceden de la fragilidad de los capilares asociada a la infiltración de depósitos de amiloide en las paredes dérmicas y subcutáneas de los vasos sanguíneos. Las lesiones purpúricas se localizan especialmente en los párpados, conocidas como ojos de mapache y en las regiones flexoras, se puede encontrar en etapas tempranas de la enfermedad ²¹. Estas lesiones purpúricas pueden regresar espontáneamente y recurrir unos meses después de la primera observación clínica. En nuestra serie no se observo ningún paciente con púrpura periorbitaria o en pliegues.

La macroglosia es la manifestación más sugerente de amiloidosis y se produce aproximadamente en el 20% de los casos ⁵⁷. La superficie de la lengua puede estar cubierta de pápulas o nódulos. Esta rigidez de la lengua puede tener diversas implicaciones clínicas como son alteraciones en el habla, alteración para masticar, incapacidad para el cierre oral condicionando sialorrea, síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) y disfagia. Con los datos antes mencionados frecuentemente se indica intervención quirúrgica

⁵⁷. También pueden existir en alguna parte de la lengua pápulas céreas, nódulos hemorrágicos, petequias y equimosis. En nuestros pacientes sólo en un caso se encontró la presencia de macroglosia la cual tuvo un manejo conservador.

Las lesiones infiltrativas cutáneas son muy características: pápulas, nódulos o placas con aspecto céreo, lisas y no pruriginosas. Generalmente poseen aspecto hemorrágico ²¹. La topografía habitual de las lesiones es en regiones flexoras, como párpados, región retroauricular, cuello, axilas, ombligo, y en la región inguinal y anogenital. Pueden coalescer formando áreas tumefactas grandes y dar una aparición facial leonina. Las lesiones nodulares en la piel perianal o en la mucosa vulvar pueden parecerse al condiloma.

En nuestra serie todos los pacientes presentaron adelgazamiento ceroso de la piel el cual fue valorado por el servicio de dermatología así como machas hiperpigmentadas de localización principal en tórax anterior (66%), además el 50% de los pacientes referían estas lesiones como pruriginosas. Esta localización de la dermatosis en los pacientes del Hospital de Especialidades de CMN SXXI, es diferente a lo habitualmente reportado, por lo que hubiera sido importante la toma de biopsia de piel para determinar presencia de fibrillas de amiloide en toda la dermis, incluidas las paredes vasculares ²¹.

Pueden producirse lesiones bullosas en la piel o membranas mucosas, que proceden de depósitos en la dermis y que se asemejan a la porfiria cutánea tarda. También pueden observarse paquidermia de la piel cabelluda, alopecia, estrías subungueales, anoniquia y a veces son la única alteración dermatológica

La infiltración del tejido celular subcutáneo en la amiloidosis generalmente es invariable, por lo que la toma de biopsia sigue siendo un método invasivo de fácil realización y bajo riesgo, con gran valor diagnóstico, tal como se ha reportado en la bibliografía médica y los hallazgos encontrados en esta serie ¹⁶.

Por tanto las enfermedades cutáneas son uno de los datos pivotes tempranos de las enfermedades sistémicas y el aprendizaje de las alteraciones dermatológicas pueden ser muy orientadoras en el abordaje de las enfermedades raras tal como la amiloidosis primaria.

AFECCIÓN HEMATOLÓGICA

El sangrado es una de las complicaciones de amiloidosis primarias. Estas afecciones hemostáticas pueden ser por deficiencias de factores de coagulación principalmente el factor X, hiperfibrinólisis, disfunción plaquetaria y aumento en la fragilidad capilar ⁵⁹. La manifestación hematológica más común de esta discrasia sanguínea es la púrpura no palpable.

El tiempo de trombina es alteración más frecuente *in Vitro*, esto es por la presencia de hipoalbuminemia en los pacientes con amiloidosis ⁵⁹.

En nuestros pacientes el 66.6% presentó prolongación del TP mayor a 3" del valor testigo, con un TP promedio 15.5", el paciente que presentó equimosis fácil fue el que curso con un TP prolongado 9" con respecto del testigo. Sin embargo no se realizaron pruebas de coagulación especial o determinación de factores de la coagulación para establecer que discrasia fue la más frecuente. Los sangrados que pongan en peligro la vida rara vez se han reportado en pacientes con AL, excepto en aquellos con deficiencia severa de factor X o en la colitis isquémica. La deficiencia de factor X se asocia afección hepática y esplénica ⁶⁰. Lo anterior debe siempre considerarse al planear la toma de biopsia de sitios tales como el riñón y el hígado.

Se ha visto que dependiendo de la comorbilidad de los pacientes la presencia de fibrilación auricular, obesidad, síndrome nefrótico, tabaquismo predisponen a la presencia de eventos trombóticos. Por lo que en paciente con amiloidosis AL es importante la modificación de factores protrombóticos y en caso de alto riesgo procoagulante valorar el uso de profilaxis antitrombótica.

Desafortunadamente por carencias en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional SXXI no fue posible realizar en todos los casos los estudios paraclínicos que amerita el estudio de las paraproteinemias como son aspirado de médula ósea, proteínas monoclonales en suero y/u orina, células plasmáticas monoclonales en médula ósea, anomalías en el índice de cadenas ligeras, evidencia de depósitos de amiloide por compuestos por fragmentos de cadenas ligeras a través de inmunofluorescencia o inmunohistoquímica para cadenas ligeras kappa y lambda.

CONCLUSIONES

La amiloidosis primaria se ha catalogado como una enfermedad rara, sin embargo la difusión de su conocimiento entre los médicos favorece el diagnóstico oportuno y certero de esta patología.

Existen datos clínicos que pueden conformar al “*síndrome amiloideo*”, que puede comprender uno más de los siguientes: cardiomiopatía no isquémica con o sin falla cardíaca, proteinuria en rangos nefrótico con o sin insuficiencia renal en pacientes no diabéticos, hepatomegalia con elevación de la fosfatasa alcalina, neuropatía periférica axonal sin antecedente de diabetes mellitus, neuropatía autonómica asocia a hipotensión ortostática, alteraciones de la coagulación.

Estas entidades clínicas en conjunto pueden utilizarse en el abordaje diagnóstico de las amiloidosis primaria otorgando orientación diagnóstica.

En el síndrome amiloideo es imperativo y de suma importancia tener acceso a la toma de biopsia y realización de tinciones especiales, para confirmar el diagnóstico clínico y poder afirmar que se trata efectivamente de una amiloidosis.

Es importante mencionar que es recomendable realizar primero durante el proceso diagnóstico biopsias de menor riesgo (*vgr.* periumbilical), que aquellas que representan mayor riesgo (*vgr.* renal, cardíaca, hepática) para el paciente, pues se puede obtener un diagnóstico con las primeras y mantienen otras ventajas como la menor necesidad de recursos, menor disponibilidad de personal altamente entrenado para realizarlas y menor tasa de complicaciones.

La amiloidosis primaria tiene una alta mortalidad sino se diagnostica y tratan en las etapas iniciales.

El diagnóstico de amiloidosis primaria desafortunadamente no es posible realizarlo con precisión en todos los hospitales de nuestro país, ya que no todos cuentan con inmunofluorescencia y análisis de proteínas monoclonales de cadenas ligeras. Por lo anterior, se debe insistir ante la sospecha de ésta enfermedad, en la referencia de

pacientes a centros altamente especializados que cuenten con los recursos terapéuticos y diagnósticos necesarios.

En ninguno de los casos estudiados en esta serie, existió concordancia entre el diagnóstico de ingreso y el diagnóstico definitivo. Este panorama nos muestra que la amiloidosis puede estar subdiagnosticada en nuestro medio, por lo que se sugiere que debe ser considerada como diagnóstico diferencial y no de exclusión.

En la población de éste estudio se encontraron algunas diferencias con respecto de otras series reportadas; como son una edad más joven (una década) de presentación, siendo éste factor un signo de buen pronóstico para el tratamiento agresivo, dentro de las manifestaciones clínicas iniciales predominaron el edema de miembros pélvicos y la disnea; el síndrome dominante fue la polineuropatía periférica segmentaria. En ninguno se presentó síndrome del túnel del carpo. En nuestra serie no se observaron los signos descritos como patognomónicos de amiloidosis por la literatura mundial como son macroglosia, púrpura periorbitaria y síndrome del túnel del carpo bilateral, lo que probablemente dificulte el diagnóstico en nuestro medio.

Es necesario que en nuestro país se realicen estudios multicéntricos, con la finalidad de obtener datos clínicos estadísticamente significativos y crear una base de datos que nos permita fundamentar el conocimiento, incidencia y prevalencia en México.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pepys MB, Hawkins PN. Amyloidosis. In: Warrell DA, et al., editors, Oxford textbook of medicine. Oxford: Oxford University Press; 2003. p. 162–73.
2. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The Systemic Amyloidosis. *N Engl J Med* 1997;337:898-909.
3. Sezer O, Eucker J, Jakob C, Possinger K. Diagnosis and treatment of AL amyloidosis. *Clin Nephrol* 2000;53:417–423.
4. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 356:2361
5. Westermark P, Bergstrom J, Solomon A, et al. Transthyretin-derived senile systemic amyloidosis: clinicopathologic and structural considerations. *Amyloid* 2003; 10 Suppl 1:48.
6. Tanaka A, Arita K, Lai-Cheong JE, et al. New insight into mechanisms of pruritus from molecular studies on familial primary localized cutaneous amyloidosis. *Br J Dermatol* 2009; 19: 416–423.
7. Verga U, Fugazzola L, Cambiaghi S, et al. Frequent association between MEN 2A and cutaneous lichen amyloidosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59:156.
8. Crabtree B, Halabe J, et al. Varón de 44 años de edad con edema periférico, ascitis y fatiga. *Gac. Méd. Méx* 2004, vol.140, n.1, pp. 77-79.
9. Shafique S, Wetmore J, Almeghi A. Primary amyloidosis of the kidney. *W V Med J*. 2010;106(1):22-4.
10. Halwani O, Delgado DH. Cardiac amyloidosis: an approach to diagnosis and management. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010 Jul;8(7):1007-13.
11. Kwan JY. Paraproteinemic neuropathy. *Neurol Clin* 2007;(25):47-69.
12. Sattianayagam P, Hawkins P, Gilmore J. Amyloid and the GI tract. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009;3(6):615-630.
13. Choufani EB; Sanchorawala V; Ernst T; et al. Acquired factor X deficiency in patients with amyloid light-chain amyloidosis: incidence, bleeding manifestations, and response to high-dose chemotherapy. *Blood* 2001 Mar 15;97(6):1885-7.
14. Utz JP, Swensen SJ, Gertz MA. Pulmonary Amyloidosis. The Mayo Clinic experience from 1980-1993. *Ann Intern Med* 1996; 124:407-413.

15. Schreml S, Szeimies RM, Vogt T, et al. Cutaneous amyloidoses and systemic amyloidoses with cutaneous involvement. *Eur J Dermatol.* 2010; 20(2):152-60.
16. Westmark P, Davey E, Lindbom C, Subcutaneous fat tissue for diagnosis and studies of systemic amyloidosis. *Acta histochemica* 2006 (108):209—213.
17. Sipe JD, Cohen AS. Review: history of the amyloid fibril. *J Struct Biol* 2000;130:88–98.
18. Buxbaum, JN, Chuba, JV, Hellman, GC, et al. Monoclonal immunoglobulin deposition disease: Light chain and light and heavy chain deposition diseases and their relation to light chain amyloidosis. Clinical features, immunopathology, and molecular analysis. *Ann Intern Med* 1990; 112:455.
19. Hawkins PN, Aprile C, Capri G, et al. Scintigraphic imaging and turnover studies with iodine-131 labelled serum amyloid P component in systemic amyloidosis. *Eur J Nucl Med* 1998;25:701–708.
20. Hawkins PN. Serum amyloid P component scintigraphy for diagnosis and monitoring amyloidosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11:649–655
21. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: Clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995;32:45–59.
22. Pardanani A; Witzig TE; Schroeder G; et al Circulating peripheral blood plasma cells as a prognostic indicator in patients with primary systemic amyloidosis *Blood.* 2003;101(3):827-30.
23. 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 Jun;125(6):681-700.
24. Gillmore JD, Hawkins PN, Pepys MB. Amyloidosis: A review of recent diagnostic and therapeutic developments. *Br J Haematol* 1997;99:245–256.
25. Pettersson T, Konttinen YT. Amyloidosis—Recent Developments *Semin Arthritis Rheum* 2010;39:356-368.
26. Palladini G, Kyle RA, Larson DR, et al: Multicentre versus single centre approach for systemic amyloidosis: The model of systemic light chain amyloidosis. *Amyloid* 2005; 12:120.

27. Gertz M, Comenzo R, Falk R, et al. Definition of Organ Involvement and Treatment Response in Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis (AL): A Consensus Opinion From the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis. *Am J Hematol.* 2005 Aug;79(4):319-28.
28. Duston MA, Skinner M, Meenan RF, et al: Sensitivity, specificity, and predictive value of abdominal fat aspiration for the diagnosis of amyloidosis. *Arthritis Rheum* 1989; 32:82.
29. Van Gameren II, Hazenberg BP, Bijzet J, et al: Diagnostic accuracy of subcutaneous abdominal fat tissue aspiration for detecting systemic amyloidosis and its utility in clinical practice. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2015.
30. Kyle RA, Spencer RJ, Dahlin DC: Value of rectal biopsy in the diagnosis of primary systemic amyloidosis. *Am J Med Sci* 1966; 251:501.
31. Lechapt-Zalcman E, Authier FJ, Creange A, et al: Labial salivary gland biopsy for diagnosis of amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1999; 22:105.
32. Bellotti V, Merlini G. Current concepts on the pathogenesis of systemic amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(Suppl 9):53.
33. Germain MJ, Anderson RW, Keane WF. Renal disease in cryoglobulinemia type II: response therapy. A case report of the literature. *Am J Nephrol* 1982;2:221.
34. Gertz MA, Kyle RA. Prognosis value of urinary protein in primary systemic amyloidosis (AL). *Am J Clin Oathol* 1990;94:313.
35. Gertz Ma, Lacy MQ, Dispenzier A. Immunoglobulin light chain amyloidosis and the kidney. *Kidney Int* 2002;61:1-9.
36. Piken MM, Pelton K, Frangioni B et al. Primary amyloidosis: Immunohistochemical and biochemical characterization. *Am J Pathol* 1987;129:536.
37. Rapezzi, C, Merlini, C, Candida C, et al. Systemic Cardiac Amyloidoses Disease Profiles and Clinical Courses of the 3 Main Types. *Circulation.*2009;120:1203-1212.
38. Pellikka PA, Holmes Jr DR, Edwards WD et al. Endomyocardial bopsy in 30 patients with primary amiloidosis and suspected cardiac ionvolvement. *Arch Intern Med* 1988;148:662.
39. Palladini G, Campana C, Klersy C, et al. Serum N-Terminal Pro–Brain Natriuretic Peptide Is a Sensitive Marker of Myocardial Dysfunction in AL Amyloidosis *Circulation.* 2003;107:2440-2445.

40. Dispenzieri A, Getz MA, Kyle RA. Prognostication of survival using cardiac troponins and N-terminal pro brain natriuretic peptide in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral stem cell transplantation. *Blood* 2004;104:1881-1887.
41. Hayman SR, Lacy MQ, et al. Primary Systemic Amyloidosis: A Cause of Malabsorption Syndrome *Am J Med* 2001;111:535-540.
42. Ebert EC, Nagar M. Gastrointestinal manifestation of amyloidosis. *Am J Gastroenterol* 2008;103(3):76-87.
43. Levy DJ, Franklin GO, Rosenthal WS. Gastrointestinal bleeding and amyloidosis. *Am J Gastroenterol* 1982;77:422.
44. Kelly JJ, Kyle RA, O'Brien PC, et al. The natural history of peripheral neuropathy in primary systemic amyloidosis. *Ann Neurol* 1979;6:1-7.
45. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A. Amyloidosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999;13: 1211-33.
46. Vucic S, Chong PS, Cros D. Atypical presentations of primary amyloid neuropathy. *Muscle Nerve* 2003;28:696-702.
47. Traynor AE, Gertz MA, Kyle RA. Cranial neuropathy associated with primary amyloidosis. *Ann Neurol* 1991;29:451-454.
48. Abarbanci JM, Frisher S, Osimani A. Primary amyloidosis with peripheral neuropathy and signs of motor neuron disease. *Neurology* 1986;36:1125-7.
49. Freeman R. Autonomic peripheral neuropathy. *Neurol Clin* 2007;(25):277-301.
50. Ando Y, Nyhlin N, Suhr O et al. Oxidative stress is found in amyloid deposits in systemic amyloidosis. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;232(2):497-502.
51. Ando Y, Suhr O, El Shally M. Oxidative stress and amyloidosis. *Histol Histopathol* 1998;13(3):845-850.
52. Matsumoto K, Ueno M, Matsuo Y, et al: Primary solitary amyloidoma of the lung: Findings on CT and MRI. *Eur Radiol* 1997; 7:586.
53. Berk J, Keane K. Persistent pleural effusion in Primary Systemic Amyloidosis. *Chest* 2003;124:969-977.
54. Dingli D, Utz JP, Gertz MA: Pulmonary hypertension in patients with amyloidosis. *Chest* 2001; 120:1735.
55. Streeten EA, de la Monte SM, Kennedy TP: Amyloid infiltration of the diaphragm as a cause of respiratory failure. *Chest* 1986; 89:760
56. Breathnach SM. Amyloid and amyloidosis. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 1-16.

57. Mardinger L, Rotenberg GC, Taicher S. Surgical management of macroglossia due to primary amyloidosis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1999;129-131.
58. Sucker C, Hetzel GR, Grabensee B, et al: Amyloidosis and bleeding: Pathophysiology, diagnosis, and therapy. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:947
59. Gastineau DA, Gertz MA, Daniels TM, et al: Inhibitor of the thrombin time in systemic amyloidosis: A common coagulation abnormality. *Blood* 1991; 77:2637
60. Emori Y, Sakugawa M, Niiya K, et al: Life-threatening bleeding and acquired factor V deficiency associated with primary systemic amyloidosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002; 13:555.

ANEXO

DEFINICION DEL INVOLUCRO DE ORGANOS EN LA AMILOIDOSIS PRIMARIA (AL)

RENAL	Proteínas en orina de 24h 0.5 g/día predominantemente albumina
CARDIACA	Engrosamiento de la pared ventricular >12mm, sin otra causa cardiaca
HEPATICA	Hepatomegalia > 15cm en ausencia de falla cardíaca o fosfatasa alcalina >1.5 el valor superior normal
NEUROLOGICO	SNP: Neuropatía sensitiva motora periférica bilateral en miembros pélvicos. SNA: ortostatismo (disminución de la tensión arterial sistólica por los menos de 20 mmHg cuando el paciente se mantiene de pie por 3-5minutos después de mantenerse al menos 5 minutos en posición supina), alteraciones en el vaciamiento gástrico, pseudo-obstrucción, alteraciones en el vaciamiento vesical.
PULMONAR	Alteración en Rx tórax (infiltrado reticulonodular, derrame pleural bilateral), nódulos en el parénquima pulmonar (amiloidomas),
PIEL Y TEJIDOS BLANDOS	Adelgazamiento ceroso de la piel, equimosis fácil, nódulos subcutáneos o placas, púrpura periorbitaria (ojos de mapache), adenomegalias, síndrome de túnel del carpo

Tomado de: Gertz M, Comenzo R, Falk R, et al. Definition of Organ Involvement and Treatment Response in Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis (AL):A Consensus Opinion From the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis. [Am J Hematol](#). 2005 Aug;79(4):319-28.