



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"

**AMILOIDOSIS RENAL POR FACTOR QUIMIOTACTICO DERIVADO
DE LEUCOCITOS 2 (LECT2): PRIMERA DESCRIPCION EN MEXICO**

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN NEFROLOGIA

PRESENTA

DRA. ROSARIO GUADALUPE HERNANDEZ ORTEGA

Residente de tercer año de Nefrología del INCMNSZ

TUTOR DE TESIS

DR. JUAN MANUEL MEJIA VILET

PROFESOR TITULAR

DR. JOSE RICARDO CORREA ROTTER



Ciudad de México Julio 2019



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.

**AMILOIDOSIS RENAL POR FACTOR QUIMIOTACTICO DERIVADO
DE LEUCOCITOS 2 (LECT2): PRIMERA DESCRIPCION EN MEXICO**



Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza del INCMNSZ



Dr. Ricardo Correa Rotter
Jefe de Depto. de Nefrología y metabolismo mineral INCMNSZ
Profesor titular del curso de Nefrología



Dr. Juan Manuel Mejía Vilet
Médico Adscrito al departamento del Nefrología y metabolismo mineral
INCMNSZ
Tutor de tesis



Dra. Rosario Guadalupe Hernández Ortega
Médico residente de tercer año de Nefrología INCMNSZ

CONTENIDO

Agradecimientos	4
Resumen	5
1.-Introducción	6
2.-Marco Teórico	7
3.- Planteamiento del problema	14
4.-Justificación	15
5.- Objetivos	16
- General	16
- Específicos	16
6.- Metodología	17
- Tipo de estudio	17
- Criterios de inclusión y exclusión	17
- Tamaño de muestra	17
- Variables y escalas de medición	17
- Análisis y métodos estadísticos	20
7.- Resultados	21
8.- Discusión	30
9.- Conclusión	33
10.- Referencias	34

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por todo el apoyo en estos años de residente, la paciencia, tolerancia y ausencia en eventos importantes; sin ustedes no estaría aquí, incluso más de lo que imaginamos.

RESUMEN

La amiloidosis por factor quimiotáctico de leucocitos 2 (ALECT-2) es una forma recientemente descrita en el 2008; en una mujer de 54 años con síndrome nefrótico la cual fue sometida a nefrectomía por sospecha de carcinoma renal. La biopsia demostró depósito de amiloide en los tres compartimentos renales. Posterior a esto se han publicado series de casos; alrededor de 200 en su totalidad con dicho diagnóstico destacando la afección en población hispana de ascendencia mexicana; siendo la tercera causa de amiloidosis renal. Su importancia es la presentación clínica silente y en población añosa; por lo cual el síndrome más frecuentemente documentado es enfermedad renal crónica.

Objetivos: Describir la prevalencia de ALECT-2 en pacientes referidos a un centro de tercer nivel con diagnóstico de amiloidosis renal; así como describir las características demográficas, clínicas e histopatológicas de dichos pacientes.

Resultados: De la totalidad de amiloidosis renal 57 casos entre 2008-2018; 46 riñones nativos (80.7%) y 11 (19.2%) de injerto; se obtuvieron 11 (37.9%) casos de ALECT-2 en riñones nativos y 6 (75%) casos en pacientes trasplantados. En riñones nativos la mediana de edad fue de 68 años, 6 casos en hombres (54.5%) y 5 en mujeres (45.4%). La mediana de creatinina sérica y proteinuria a la presentación 2.0 mg/dL (RIC 0.4-7.7) y 0.2 g/24h (RIC 0-9.7g/24h) respectivamente. El 36% con examen general de orina sin anormalidades. En los casos de injerto renal, la mediana de edad fue de 45 años, 5 (83.3%) hombres y 1 (16.6%) mujer. La mediana de creatinina sérica y proteinuria 1.5 mg/dL (RIC 1.4-1.9) y 0.06 g/24h (RIC 0.00-0.11) respectivamente. En el 83% de éstos pacientes tenían examen general de orina normal. Tanto en riñones nativos como en injerto renal, el 100% tenían afección intersticial en la biopsia renal. Ningún paciente con injerto renal y ALECT-2 requirió terapia de reemplazo renal a diferencia de 3 pacientes con biopsia de riñones nativos; 1 al momento del diagnóstico y los otros 2 pacientes a los 23 y 45 meses de seguimiento. **Conclusiones:** ALECT-2 es un padecimiento raro, con escasas manifestaciones clínicas; el único método de tamizaje es toma de creatinina sérica. En el caso de amiloidosis transmitida por el donador esta no condiciona alteración en el funcionamiento del injerto.

AMILOIDOSIS RENAL POR FACTOR QUIMIOTACTICO DERIVADO DE LEUCOCITOS 2 (LECT-2): PRIMERA DESCRIPCION EN MEXICO

1.- INTRODUCCIÓN

La amiloidosis constituye el depósito extracelular de material proteínáceo conocido como amiloide y estos depósitos pueden ser sistémicos o localizados. Las proteínas solubles que constituyen el material amiloideo se agregan formando depósitos extracelulares de fibrillas en forma de hojas plegadas β en múltiples órganos ^{1,2}. En su forma sistémica causa disfunción progresiva del órgano; finalizando con muerte de quien la presenta ³.

La amiloidosis renal constituye el 2% de las biopsias renales percutáneas en series de la clínica Mayo en los Estados Unidos⁴. El riñón es el órgano más comúnmente afectado en ciertas amiloidosis como AL, AA y la mayoría de las amiloidosis hereditarias, con excepción de la amiloidosis por transtiretina.

En 2008, Benson et al ⁵ describieron una nueva forma de amiloidosis derivada del depósito de la quimiotaxina 2 de células leucocitarias (LECT-2). Este primer reporte describió el caso de una mujer de 54 años con síndrome nefrótico y enfermedad renal crónica terminal. Posteriormente, la amiloidosis LECT2 se incorporó a la clasificación de amiloidosis de la Sociedad Internacional de Amiloidosis ⁶.

Publicaciones posteriores derivadas de series de biopsias renales en los Estados Unidos ^{7,8} mostraron que este tipo de amiloidosis ocupa el tercer lugar en los Estados Unidos. Importantemente, en estas series, más del 80% de los casos correspondieron a pacientes hispanos de origen mexicano. Este hecho motiva el estudio de esta patología en población mexicana.

2.-MARCO TEORICO

Generalidades

El amiloide es producto de un desdoblamiento anormal de una proteína que resulta en formación de depósitos extracelulares de fibrillas en forma de hoja con plegamiento β , la cual es responsable de la afinidad a la tinción rojo Congo ^{1,2}.

Actualmente se conocen más de 37 proteínas capaces de formar depósitos de amiloide ⁶. Si bien muchas proteínas amiloidogénicas tienen el potencial de causar enfermedad renal, los mecanismos son variables e incluyen la producción anormal de la proteína, sobreproducción o disminución de la excreción de proteínas nativas o mutaciones hereditarias ^{9,10}.

La nomenclatura de la fibrilla de amiloide se basa en la identificación química de la proteína que forma el amiloide, por lo cual su clasificación clínica se hace de la misma manera ⁶.

Por convención el tipo de amiloide es designado con la letra A, seguido de la abreviatura de su precursor de amiloide; de esta manera tenemos:

- AL: amiloidosis por inmunoglobulinas ligeras
- AA: amiloidosis secundaria
- AH: amiloidosis por inmunoglobulinas pesadas
- ATTR: amiloidosis derivada de transtiretina
- ALECT-2: amiloidosis derivada de factor quimiotáctico de leucocitos 2

Epidemiología y patogénesis

ALECT-2 es una de las formas más recientemente descritas, la cual exhibe un patrón morfológico con extenso depósito en glomérulo, intersticio y vasos ^{7,8}. El factor quimiotáctico de leucocitos (LECT-2), que da origen a este amiloide, es una citosina descubierta en 1996, tiene un peso de 16 kD, consta de 133 aminoácidos, su gen está localizado en el cromosoma 5q31.1 y es sintetizada por los hepatocitos.

La proteína LECT-2 puede expresarse en adipocitos, células de músculo liso, células endoteliales y células epiteliales, sin embargo, la expresión es débil y altamente variable ^{7,11}. La expresión de LECT-2 se incrementa en situaciones con que producen activación de la vía de señalización Wnt/ β -catenina en el hígado, por lo que se presupone que se aumenta su producción en diversas enfermedades inflamatorias (Figura 1). Las vías reguladoras de la transcripción de LECT-2 aún no han sido caracterizadas, así como sus receptores ¹¹.

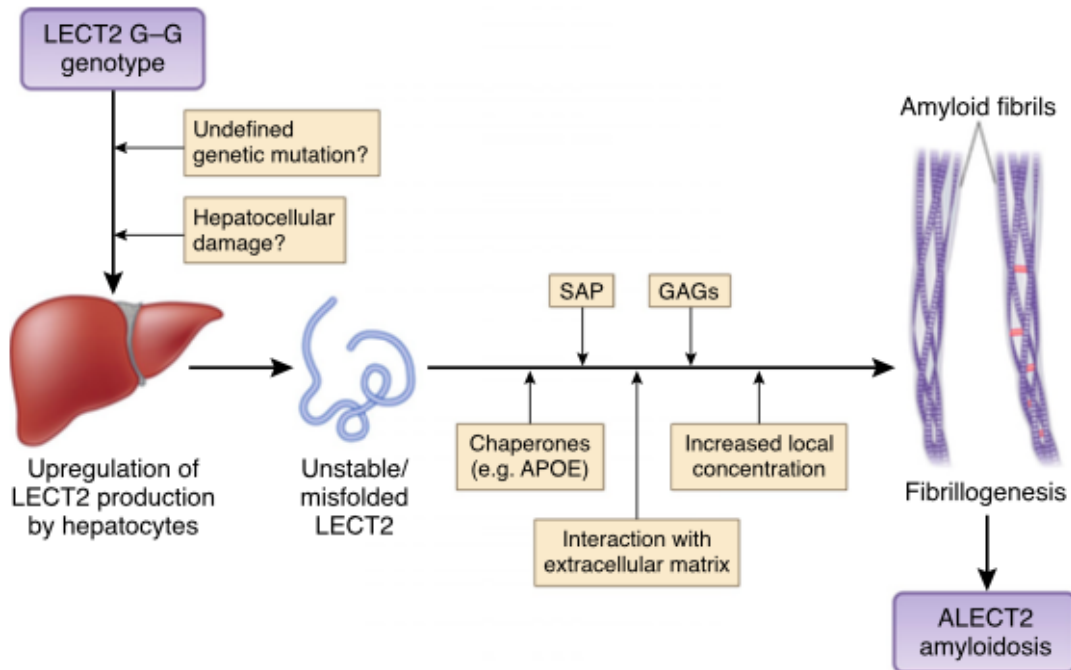


Figura 1. Fisiopatogenia propuesta de la amiloidosis LECT-2. Imagen extraída de Nasr et al ¹¹.

Las concentraciones plasmáticas de LECT-2 en sujetos sanos es de 19.7 ± 3.4 ng/ml y sus niveles están incrementados en enfermedades hepáticas como hígado graso, insuficiencia hepática aguda, carcinoma hepatocelular, obesidad y resistencia a la insulina ¹¹.

Las investigaciones sobre esta citosina demuestran que la misma está implicada en quimiotaxis, proliferación celular, inmunomodulación, procesos de daño-reparación, supresión tumoral, metabolismo de la glucosa, entre otras. Por lo anterior, se encuentra elevada en procesos de sepsis, cáncer, diabetes y como se mencionó previamente, en daño hepático ¹²⁻¹⁴.

En resumen, la patogénesis de ALECT-2 permanece aún desconocida. Como se ha mencionado, es posible que el daño hepatocelular o la inflamación ocasione un aumento en la expresión del gen de LECT-2, con aumento en la proteína local

(como se mencionó previamente los niveles plasmáticos no se modifican) y deposición en los tejidos en forma de amiloide ¹¹.

Características histopatológicas

Histológicamente, ALECT-2 muestra predominantemente involucro del intersticio cortical, lo cual se observa en casi el 100% de los pacientes, respetando el intersticio medular. Otros sitios frecuentemente afectados son la pared de los vasos sanguíneos y con menor frecuencia el mesangio y la membrana basal glomerular. El depósito de amiloide es detectado por su afinidad por la tinción de rojo Congo ^{7,8,11,15,16}.

Similar a otras amiloidosis, por microscopía electrónica las fibrillas tienen un diámetro de 7 a 12 nm sin un orden de depósito. La inmunofluorescencia es típicamente negativa ^{7,8,11}. Finalmente, el diagnóstico específico se realiza mediante inmunohistoquímica o espectrometría de masas, siendo la segunda más sensible y el estándar de oro para el diagnóstico (Kidney Int 2019).

En una serie de casos incluyendo 22,606 biopsias de riñones nativos ⁷, 414 de ellas tuvieron diagnóstico de amiloidosis. Dentro de las amiloidosis, 40 casos correspondieron a amiloidosis LECT2 (10%). En esta serie, el 100% de los casos mostró infiltración del intersticio cortical por amiloide, 80% infiltración glomerular y vascular. Otras series publicadas se detallan en la Tabla 1.

Tabla 1. Series reportadas de amiloidosis LECT2.

Estudio	Metodología	Edad de presentación	Cuadro Clínico	Depósitos
Murphy <i>AJKD 2010</i> 15	Renal 10 casos US	68 (58-84)	ERC Proteinuria leve <i>2 casos S. nefrótico</i>	Intersticio cortical 100% Mesangial MBG Arteriolar
Said S <i>Kidney Int</i> <i>2014</i> ⁸	Renal 72 casos US	66 (43-88)	ERC Proteinuria leve <i>7 casos S. nefrótico</i>	Intersticial cortical 100% MBG Vascular
Larsen CP <i>Kidney Int</i> <i>2014</i> ⁷	Renal 40 casos US	70 (52-86)	ERC Proteinuria subnefrótica	Intersticial cortical 100% Glomerular Vascular Medular
Larsen <i>Mod Pathol</i> <i>2016</i> ¹⁷	Renal 36 casos Egipto	59 (30-83)	ERC Proteinuria subnefrótica	Intersticio cortical 100% Glomerular 84% Vascular 76% Medular 56%
Rezk <i>NDT 2016</i> ¹⁶	Renal 24 casos UK	62 (37-75)	ERC Proteinuria subnefrótica	Intersticio cortical 85% MBT 33% Vascular 66% Glomerular 70%

Un dato epidemiológico a resaltar de la amiloidosis LECT-2 es la elevada prevalencia de casos en pacientes de origen Hispano y particularmente, de origen mexicano, que alcanzan el 80 hasta 90% de los casos reportados en las series publicadas de los Estados Unidos^{7,8}.

Diagnóstico

Tipificar el depósito de amiloide por espectrometría de masas es el estándar de oro para el diagnóstico de amiloidosis, incluyendo amiloidosis LECT-2, debido a su

alta sensibilidad y especificidad (Kidney Int 2019). Desafortunadamente esta prueba está disponible en muy pocos centros hospitalarios.

Adicionalmente, la amiloidosis LECT-2 puede diagnosticarse mediante inmunohistoquímica. Diversas publicaciones han mostrado una buena sensibilidad y especificidad del diagnóstico por inmunohistoquímica (Tabla 2), siempre y cuando el procesos de estandarización sea apropiado ^{8,18-20}.

Tabla 2. Desempeño diagnóstico de la inmunohistoquímica para ALECT-2-

Estudio	Órgano	Sensibilidad	Especificidad	Marca comercial
Larsen CP <i>Kidney Int 2014</i> ⁷	Riñón	100	100	Mouse anti-human (R&D Biosystems)
Paueksakon <i>Hum Pathol 2014</i> ²¹	Riñón	100 (1/1)	16 (8/50)	Goat anti-human (Vector Labs CA)
Said <i>Kidney Int 2014</i> ⁸	Riñón	100 (27/27)	NA	Mouse anti-human (R&D Biosystems)

Pronóstico

La supervivencia en general de los pacientes con ALECT-2 es mejor cuando se compara con otros tipos de amiloidosis. Esto es probablemente debido a la ausencia de afectación cardíaca, sin embargo, hasta un 39% de los pacientes con afectación renal progresan a enfermedad crónica terminal ¹¹.

En una serie de casos ⁷, el promedio de caída de tasa de filtrado glomerular (TFG) fue de 0.5 ml/min/1.73m² por mes. Los factores que determinaron un mal pronóstico fueron la comorbilidad de diabetes (HR 7.2), la función renal a la presentación (HR 2.0) y el porcentaje de esclerosis glomerular global en la biopsia renal (HR 1.05).

Tratamiento

Si bien se encuentran en desarrollo terapias con RNA mensajero de interferencia dirigido contra LECT-2, actualmente no hay ninguna terapia específica para ALECT-2. En aquellos casos con progresión a enfermedad renal crónica terminal, el trasplante renal es una opción terapéutica. Si bien aún se desconoce la incidencia real de recaídas, se prevé que aunque en una serie la tasa de recaídas fue de 1 de 5 pacientes⁸, la acumulación de ALECT2 es lenta y posiblemente no condicione la pérdida a corto o mediano plazo de la función del injerto renal²².

3.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La amiloidosis renal es una enfermedad de depósito de proteínas con alteraciones en su plegamiento que origina disfunción de los órganos afectados. En 2008 se describió una variante de amiloidosis condicionada por el factor quimiotáctico de leucocitos tipo 2 (LECT2) la cual afecta principalmente hígado y riñón.

Menos de 200 casos han sido descritos en el mundo, destacando que el 80 a 90% de los casos descritos en las series de los Estados Unidos afectan población hispana de ascendencia mexicana.

El diagnóstico de ALECT2 es complejo. En la mayoría de los centros del país, el diagnóstico de amiloidosis está restringido a amiloidosis tipo AL y amiloidosis tipo AA. El resto de las amiloidosis no son diagnosticadas debido a la necesidad de inmunohistoquímica con anticuerpos específicos dirigidos contra la proteína depositada, o incluso se puede requerir de espectrometría de masas. Por tanto, gran parte de los casos de amiloide son solamente diagnosticados como amiloidosis “no AA no AL”.

Adicionalmente, las manifestaciones clínicas de ALECT2 son sutiles, lo que conlleva a un retraso en el diagnóstico, siendo la mayoría de los casos detectados en fases avanzadas de enfermedad renal crónica.

Dadas las publicaciones previas, es esperable que un gran número de los casos cuyo diagnóstico se clasifica como amiloidosis no AA no AL correspondan a amiloidosis LECT2. La descripción de la prevalencia de la enfermedad generará información importante sobre la relevancia de este padecimiento en México. Adicionalmente, se encuentran en desarrollo estudios para la detección no invasiva de la enfermedad y de tratamientos potenciales para prevenir el depósito de amiloide LECT2.

4.-JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La amiloidosis LECT2 constituye un reto diagnóstico. Dados los reportes previos de la enfermedad, es esperable encontrar una prevalencia elevada de este tipo de amiloidosis en la población mexicana que reside en el país, constituyendo por tanto una causa de enfermedad renal crónica no diagnosticada.

En este estudio se plantea determinar la prevalencia de ALECT2 en el país a partir de una muestra de pacientes atendidos en un centro de referencia.

El conocimiento de la prevalencia y curso clínico de esta enfermedad permitirá facilitar la investigación de potenciales marcadores no invasivos y tratamiento para la enfermedad. Esto podría conllevar a la detección oportuna y prevención de su progresión a enfermedad renal crónica a largo plazo.

5.- OBJETIVOS DEL ESTUDIO

General

- Describir la prevalencia de amiloidosis tipo LECT2 renal en la población con diagnóstico de amiloidosis renal en un centro de tercer nivel.

Específicos

- Describir las características sociodemográficas, presentación clínica e histopatología de la amiloidosis LECT2 en pacientes mexicanos.
- Describir el curso clínico de la enfermedad y el pronóstico renal de amiloidosis LECT2 en pacientes mexicanos.

6.-METODOLOGIA

Diseño de estudio:

- epidemiológico, retrospectivo, descriptivo.

Población de estudio:

- pacientes con diagnóstico de amiloidosis renal

Criterios de selección:

a) Criterios de inclusión

- Hombre o mujer >18 años
- Diagnóstico de amiloidosis renal realizado entre 2008 y 2018
- Bloque de parafina con tejido suficiente para realización de tinciones de inmunohistoquímica
- Información clínica, demográfica e histopatológica completa

b) Criterios de exclusión

- Diagnóstico de amiloidosis no renal.

c) Criterios de eliminación

- Bloque de parafina con tejido insuficiente.
- Exclusión de diagnóstico de amiloidosis tras nueva evaluación histopatológica

Descripción de la maniobra:

Se incluyeron todos los pacientes con bloques de parafina disponibles en el repositorio del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Tras corroborar el diagnóstico histopatológico se obtuvo la información clínica de los expedientes clínicos de los pacientes.

Definición de variables y escalas de medición:

- Síndrome nefrótico: presencia de edema (referido en el expediente), albumina sérica menor a 3.5mg/dL e índice proteinuria-creatinuria (IPC) > 3.5g/g
- Proteinuria nefrótica: IPC > 3.5 g/g sin evidencia de edema y albumina sérica menor de 3.5mg/dL
- Proteinuria subnefrótica: IPC < 3.5 g/g
- Enfermedad renal crónica (ERC): evidencia de TFGe < 60ml/min/1.73m²
- Leucocituria: presencia de > 5 leucocitos por campo en el examen general de orina (EGO).
- Hematuria: Presencia de > 5 eritrocitos por campo en el EGO.
- Proteinuria: presencia de 1+ o más + de proteínas en tira reactiva de EGO
- Índice de masa corporal: se calculó con la fórmula peso (Kg)/talla(m)²
- Ciudad de origen: variable cualitativa nominal
- Edad: variable cuantitativa
- Sexo: variable cualitativa dicotómica
- Nivel socioeconómico: variable cuantitativa nominal

- Fecha de inicio de los síntomas: variable cuantitativa
- Presión sistólica y diastólica: variable cuantitativa
- Valores de laboratorio: variables cuantitativas
- Síndrome nefrológico: variable cualitativa
- Valores del examen general de orina: variables cualitativas
- Comorbilidades: variable cualitativa
- Ecocardiograma y velocidades de conducción nerviosa: variables cualitativas
- Seguimiento: variable cuantitativa
- Datos de la biopsia renal: variables cualitativas
- Fibrosis tubular y atrofia tubular: variables cuantitativas
- Otros diagnósticos en biopsia renal: variable cualitativa

Métodos diagnósticos

Se revisaron todas las biopsias renales registradas como amiloidosis no AA no AL para corroborar el diagnóstico del año 2008 a enero 2019.

Se valoró mediante microscopia de luz todas las biopsias renales incluyendo tinciones de hematoxilina-eosina, tinción de plata de Jones, ácido periódico de Schiff (PAS) y tinción de Masson. La fibrosis intersticial y la atrofia tubular fue evaluada cuantitativamente mediante un patólogo experto.

Tras la revisión de microscopía de luz, y en todos los casos en que hubo tejido disponible, se realizó inmunohistoquímica dirigida contra la proteína LECT-2. Se utilizó el anticuerpo policlonal de R&D systems, el cual ha sido previamente utilizado en otras series, con una sensibilidad y especificidad reportada del 100% cuando se comparó con espectrometría de masas.

Posteriormente con estos datos se revisaron expedientes disponibles en el archivo clínico del INCMNSZ.

Análisis Estadístico

Se utilizó estadística descriptiva en base en frecuencias relativas para variables categóricas, medias \pm desviación estándar o mediana y rango intercuartilar de acuerdo al tipo y distribución de la variable.

Se determinó la prevalencia de acuerdo al número total de casos con diagnóstico de amiloidosis diagnosticados en el periodo de evaluación y se determinaron sus intervalos de confianza al 95%

Para su análisis se utilizaron los programas GraphPad Prism y SPSS 24.0

7.-RESULTADOS

Se identificaron 57 pacientes con diagnóstico histopatológico de amiloidosis renal diagnosticados de enero 2008 a enero 2019: 11 correspondieron a biopsias de injerto renal (19.2%) y 46 a biopsias de riñones nativos (80.7%).

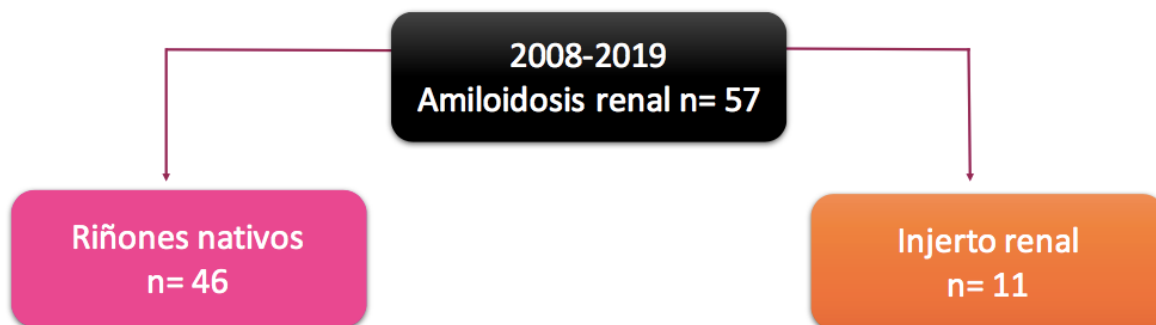


Figura 2. Distribución de amiloidosis renal

Dentro de las biopsias renales de riñones nativos se documentaron 3 casos de amiloidosis AA (6.5%), 13 de amiloidosis AL (28.2%), 1 caso no clasificable (2.1%) y 29 casos de amiloidosis clasificada como no AA no AL (63%). De estos últimos, 11 casos se diagnosticaron como amiloidosis LECT-2 (37.9%). En 14 casos no se tuvo tejido suficiente para realizar inmunohistoquímica (48.2%) y 4 casos analizados fueron negativos para ALECT2 y se clasificaron como otras amiloidosis no AA no AL no ALECT-2 (13.7%).

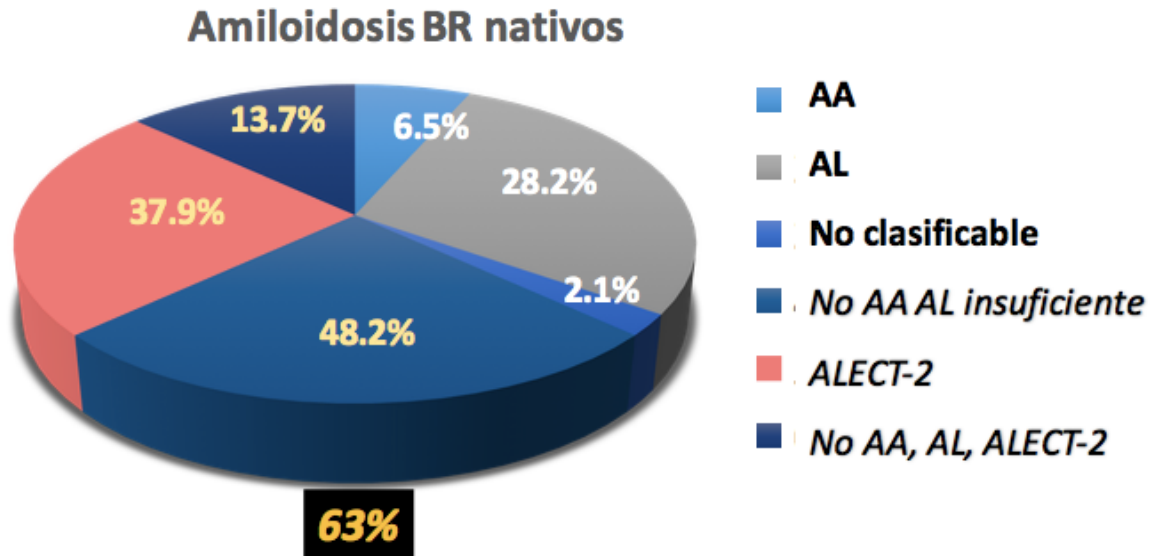


Figura 3. Proporción de amiloidosis en riñones nativos

De las biopsias renales de injerto, se encontró un caso con amiloidosis AL (9.0%), un caso de amiloidosis AA (9%), un caso de amiloidosis no asociada a cadenas ligeras (9%) y 8 casos de amiloidosis no AA no AL (72.7%). De estos últimos, 6 casos fueron diagnosticados como amiloidosis LECT2 (75%) y los otros 2 casos se clasificaron como amiloidosis no AA no AL no ALECT-2 (25%).

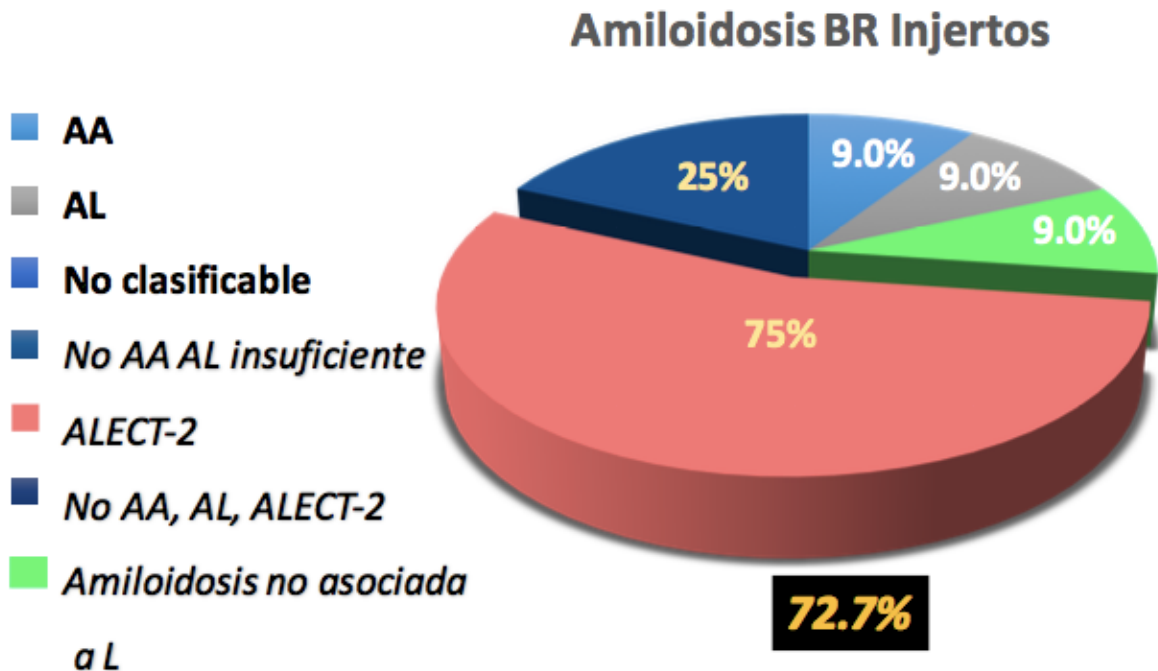


Figura 4. Proporción de amiloidosis en injerto renal

7.1. Perfil demográfico

Para los casos de amiloidosis renal en riñones nativos, la mediana de edad fue de 68 años (rango de 58-80 años). Se observaron 6 casos en hombres (55%) y 5 casos en mujeres (45%).

Los casos de amiloidosis de injerto renal correspondieron a amiloidosis transmitida por el donador en 5 casos (83%) y una posible (no se cuenta con biopsia) de recurrencia de amiloidosis LECT2. En estos casos la mediana de edad fue de 45 años (rango 21-58 años), correspondiendo 5 casos a hombre (83%) y una mujer (17%).

En cuanto a la región de origen de los 17 casos documentados, 9 casos (52.9%) provienen de la Ciudad de México, 4 casos (23.5%) del Estado de México y un caso (5.8%) de los estados de Oaxaca, Coahuila, Durango y Guanajuato.

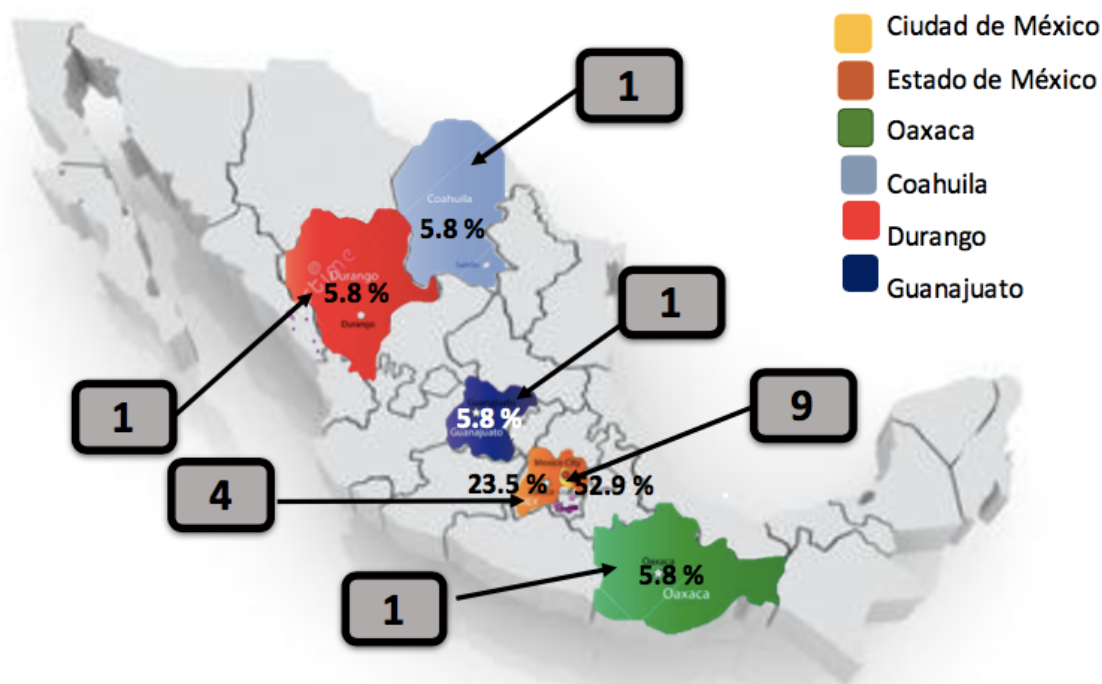


Figura 4. Mapa donde se muestra distribución de ALECT-2 por estados

7.2. Características clínicas

a) Riñones nativos

Las comorbilidades observadas fueron: hipertensión arterial sistémica en 5 casos (45%), diabetes mellitus tipo 2 en 2 casos (18%), hipotiroidismo en 2 casos (18%) y cirrosis secundaria a infección por virus hepatitis C en 2 casos (18%).

No se observaron casos de obesidad, observándose una mediana de índice de masa corporal de 26.5kg/m² (rango 23.0-29.7). La presión arterial sistólica a la presentación fue de 120mmHg (rango 90 a 140) y la presión arterial diastólica fue de 80mmHg (rango 50 a 90).

La mediana de creatinina sérica al diagnóstico fue de 2.0 mg/dl (rango 0.4 a 7.7), con valores de nitrógeno ureico de 44mg/dl (rango 13 a 71). La proteinuria de 24 horas fue de 0.2 g/24h (rango 0.0 a 9.7g/24h). Cabe resaltar que se observaron dos casos con proteinuria en rangos nefróticos, sin embargo, en estos casos, la amiloidosis LECT2 coincidió con un diagnóstico concomitante de riñón de mieloma (proteinuria no albuminuria) y otro de podocitopatía consistente con enfermedad de cambios mínimos.

Solamente 3 casos (27%) se presentaron con hipoalbuminemia (un caso con enfermedad renal crónica terminal y los casos con diagnósticos concomitantes mencionados previamente).

En el examen general de orina no se encontraron anomalías en 4 casos (36%), mientras que 2 (18%), 3 (27%) y 5 (45%) de los pacientes presentaron leucocituria, hematuria y positividad de la tira reactiva para proteinuria respectivamente.

Los síndromes nefrológicos de presentación fueron anomalías urinarias asintomáticas en 4 casos (36%), enfermedad renal crónica en 5 casos (45%), síndrome nefrótico en 1 caso (9%, con podocitopatía concomitante) y proteinuria nefrótica no albuminuria en 1 caso (9%, con riñón mieloma concomitante).

b) Injerto renal

Como se mencionó previamente, en 5 de los casos la amiloidosis ALECT2 fue transmitida por el donador mientras que en 1 caso se cree que se trató de recurrencia.

De los 5 casos de ALECT2 transmitida por el donador, 4 correspondieron a donador fallecido (dos pares de riñones donados) y uno a donación por parte de un familiar directo (padre) quien al buscarle conocimos que falleció recientemente pero de causa no conocida. En todos estos casos el amiloide se observó desde el momento de la biopsia "cero" o desde la primer biopsia protocolizada.

Uno de los casos se considera como posible recurrencia de ALECT2 en el injerto renal. Se trata de una mujer trasplantada en 2001 cuyo donante fue su esposo. En 2018 se realizó una biopsia por sospecha de rechazo en la cual se documentó la ALECT2. Su marido fue citado para evaluación encontrándose sin alteraciones en la función renal y sin proteinuria. No es posible concluir con total seguridad que se trate de una recurrencia dado que no se cuenta con biopsia "cero".

Las causas de enfermedad renal crónica terminal que llevó a éstos pacientes a requerir trasplante renal inicialmente fueron: diabetes mellitus tipo 2 en 2 casos (33%), enfermedad renal poliquística del adulto en 1 caso (17%) y etiología desconocida en 3 casos (50%), uno de ellos la posible ALECT2 previamente referida.

La mediana de edad de estos pacientes fue de 45 años (rango 21 a 58 años), 5 (83%) hombres y una mujer. El índice de masa corporal fue de 25kg/m² (rango 21 a 36).

La mediana de creatinina sérica al diagnóstico fue de 1.5 mg/dl (rango 1.4 a 1.9), con proteinuria de 24 horas de 0.06 g/24h (rango 0.00-0.11) y mediana de albúmina sérica de 4.2 mg/dl (rango 1.6-4.8). El examen general de orina fue normal en 5 casos (83%) y en un caso mostró proteinuria en la tira reactiva.

La razón para la realización de la biopsia renal en estos pacientes fue biopsia protocolizada en 3 casos (50%), biopsia por función retardada del injerto en 1 caso (17%) y biopsia por sospecha de rechazo en 2 casos (34%).

7.3 Características histológicas

a) Riñones nativos

La mediana de glomérulos obtenidos para diagnóstico fue de 14 (rango 7 a 47). En la microscopía de luz, todos los casos tiñeron positivamente para rojo congo con birrefringencia verde manzana positiva bajo la luz polarizada. Mediante la tinción de Masson, se observó una mediana de fibrosis intersticial de 40% (rango 10 a 70%) y una mediana de atrofia tubular de 50% (rango 15 a 70).

La amiloidosis LECT2 se diagnosticó por inmunohistoquímica con el anticuerpo específico. La distribución de compartimientos afectados fue glomerular en 7 casos (64%), intersticio cortical en todos los casos y vascular en 9 casos (82%). La deposición de amiloide se comprobó mediante microscopía electrónica en solamente 3 casos (27%).

Se encontraron diagnósticos concomitantes en la biopsia renal en 4 casos: un caso de nefritis tubulointersticial aguda, un caso de riñón mieloma y dos casos de nefropatía diabética.

b) Injerto renal

La mediana de glomérulos obtenidos fue de 16 (rango 9 a 22). Todas las muestras fueron positivas para la tinción rojo congo con birrefringencia verde manzana positiva bajo la luz polarizada. La mediana de fibrosis intersticial fue de 18% (rango 10 a 70) y la mediana de atrofia tubular fue de 18% (rango 10 a 50).

En cuanto a la distribución de amiloide se encontró en el compartimiento glomerular en 2 casos (34%), intersticial en todos los casos y vascular en 5 casos (83%).

Se encontraron diagnósticos concomitantes en 2 casos correspondientes a un rechazo celular y a un rechazo mediado por anticuerpos.

7.4 Pronóstico

a) Riñones nativos

La mediana de seguimiento para estos pacientes fue de 43 meses, con un rango de 1 mes a 116 meses. Tres pacientes progresaron a enfermedad renal crónica terminal desde el diagnóstico, a los 23 y 45 meses del procedimiento de biopsia renal percutánea (Figura 5). Una cuarta paciente continúa seguimiento con tasa de filtración glomerular menor de 15ml/min/m² tras casi 10 años de seguimiento.

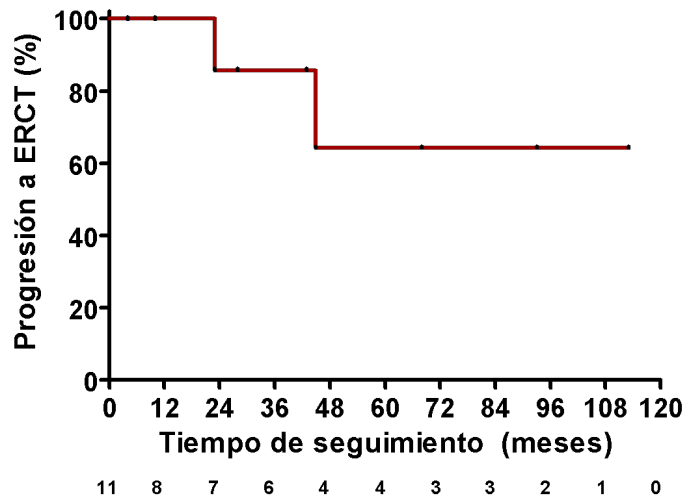


Figura 5. Supervivencia renal de los pacientes con ALECT2 de riñones nativos.

Todos los pacientes sobrevivieron hasta la fecha de último seguimiento, aunque tres pacientes perdieron seguimiento en menos de 12 meses (Figura 6).

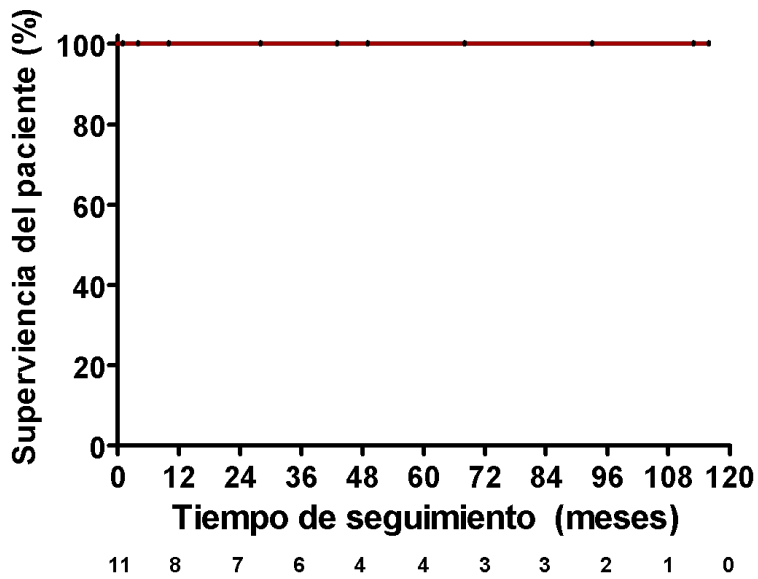


Figura 6. Supervivencia de los pacientes con ALECT2 de riñones nativos.

b) Injerto renal

De los pacientes con ALECT2 en injerto renal, se observó una pérdida de injerto a los 8 años de trasplante por etiología de rechazo mediado por anticuerpos y una muerte secundaria a choque séptico en un paciente diabético con injerto funcional.

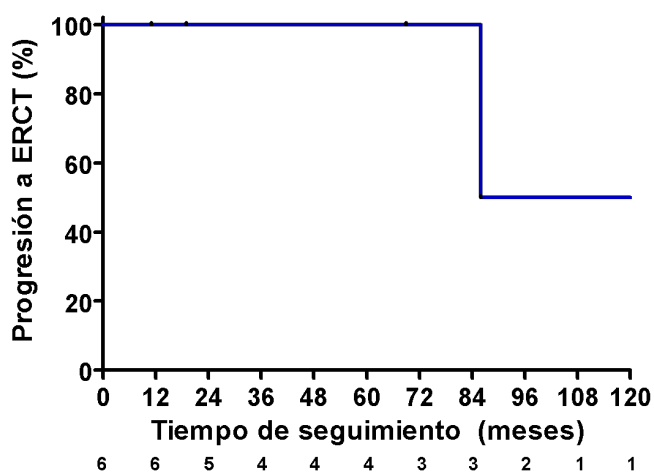


Figura 7. Supervivencia renal de los pacientes con ALECT2 de riñones nativos.

En ninguno de los casos se observó progresión del depósito de ALECT2 en las biopsias repetidas como tampoco se observó regresión de los depósitos originales.

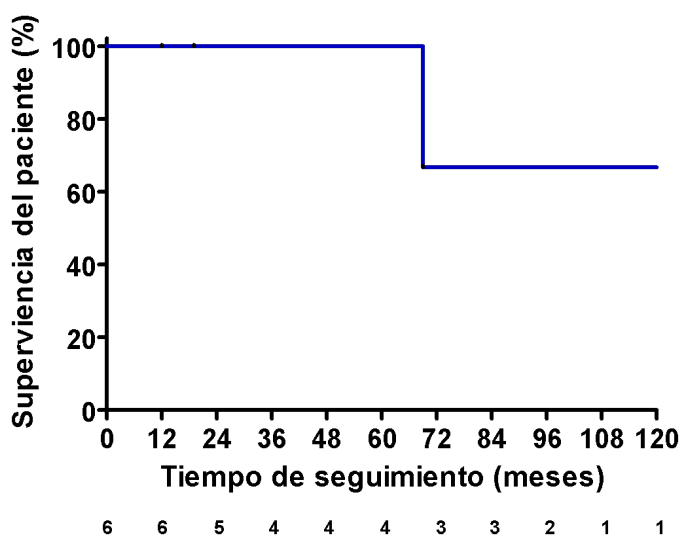


Figura 8. Supervivencia de los pacientes con ALECT2 de riñones nativos

8.-DISCUSION

En el presente estudio describimos una serie de casos con amiloidosis LECT-2 renal en pacientes mexicanos. Los casos fueron encontrados tanto en biopsias renales de riñones nativos como en biopsias renales de injertos. Por tanto, los primeros corresponden a enfermedad del paciente, mientras que en 5 de las 6 biopsias renales de injertos la amiloidosis corresponde a enfermedad del donador renal.

a) Riñones nativos

En las biopsias de los 11 casos, como se reporta en otras series de casos la edad de presentación es consistente con personas de la 6^a a 8^a décadas de la vida con un predominio en hombres. En nuestros casos el predominio de región de la ciudad de México y estado de México pudiera explicarse por la cercanía de nuestro centro, sin embargo son muy poco casos para encontrar algún factor epidemiológico que explicara si hay relación de ambiente con la enfermedad que en otras series no se ha documentado al respecto.

En nuestro estudio, el índice de masa corporal promedio fue de 26.5 y no hubo ni un solo paciente obeso. Lo anterior, difiere de lo descrito en la literatura y consideramos que el peso no fue un factor de consideración en ésta población.

La presentación en cuanto a presión arterial tanto sistólica como diastólica se encontró en rangos normales, consistente con las manifestaciones subclínicas de la enfermedad sin condicionar síndromes glomerulares.

La presentación en cuanto a función renal fue altamente variable, con paciente con enfermedad renal crónica avanzada ya en diálisis y otros mas con función renal y proteinuria de grado variable. Si bien se observaron cifras importantes de

proteinuria en dos pacientes, estas manifestaciones obedecieron a la coexistencia de otras enfermedades renales. Esto contrasta con el reporte original de Benson et al, de un caso de síndrome nefrótico, sin embargo, diversas series han demostrado que la presentación con síndrome nefrótico ocurre en menos del 10% de los casos.

El examen general de orina (EGO) en más de un tercio se encuentra normal o con anormalidades inespecíficas, de la misma manera que en otras series de casos.

Las comorbilidades asociadas que predominaron fueron diabetes e infección por virus de hepatitis C. Este hallazgo es interesante dado que se puede hipotetizar que la inflamación producida por estas patologías puede ser el desencadenante para la producción hepática acelerada de la proteína LECT2 y su posterior depósito como amiloide.

En cuanto a los hallazgos histopatológicos, todos los casos reportados en esta serie tuvieron involucro intersticial, un gran porcentaje vascular y solamente pocos glomerular (mesangial). Esto es consistente con otras series publicadas en que el predominio de afectación es en el intersticio cortical. Adicionalmente, y como era esperable, se encontraron grados avanzados de fibrosis intersticial y atrofia tubular.

En cuanto al pronóstico renal, este dependió de lo temprano del diagnóstico, encontrándose un caso con daño renal avanzado quien inmediatamente inició terapia sustitutiva, mientras que en otros dos casos la progresión fue lenta con requerimiento de terapia sustitutiva hasta 10 años posterior al diagnóstico. Por otra parte, los casos diagnosticados con creatinina sérica menores de 2mg/dl, permanecen en seguimiento con función renal adecuada.

b) Injerto renal

Si bien en una serie previa se reportaron algunos casos de pacientes con ALECT2 que fueron trasplantados tras progresar a enfermedad renal terminal, no se cuenta con series publicadas de ALECT2 transmitida por el donador para la comparación con el presente trabajo.

Es importante notar también que solamente uno de los pacientes perdió el injerto renal en el seguimiento, y esto fue debido a un rechazo por anticuerpos y no a la amiloidosis LECT2. En todos los casos, el amiloide persistió en la biopsias repetidas sin aumentar o disminuir significativamente.

Al igual que en los casos de amiloidosis renal en riñones nativos, el compartimiento más afectado fue el intersticio, seguido del compartimiento vascular y con poca afectación del glomérulo.

c) Limitaciones del estudio

El presente estudio constituye una serie de casos de un centro de referencia que podría no ser representativo de lo que ocurre en el resto del país. Por el número de pacientes y las pérdidas de algunos pacientes en el seguimiento no es posible obtener valores duros sobre el pronóstico a largo plazo.

A pesar de ello, se conoce que se trata de un padecimiento muy raro y esta es la primera descripción de casos en el país.

9.-CONCLUSIONES

La amiloidosis LECT2 es un padecimiento raro y de difícil diagnóstico se presenta en la mayoría de los casos como una enfermedad renal crónica de progresión lenta y pocas manifestaciones clínicas. La presencia de proteinuria importante debe hacer sospechar la presencia de otras patologías asociadas. Dadas las pobres manifestaciones clínicas, el tamizaje para esta enfermedad puede realizarse únicamente con la medición de creatinina sérica.

En el caso de amiloidosis transmitida por el donador en pacientes trasplantados renales, los depósitos de amiloide persisten en el tiempo y posiblemente no condicionan alteración en el funcionamiento del injerto. Se puede inferir que un injerto renal que se valore adecuado para trasplantarse, puede hacerse aún en presencia de grados menores de infiltración por ALECT2.

10.- REFERENCIAS

1. Dember LM. Amyloidosis-Associated Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(12):3458-3471
2. Merlini G, Bellotti V. Molecular Mechanisms of Amyloidosis. *N Engl J Med.* 2003;349(6):583-596
3. Picken MM. Alect2 amyloidosis: primum non nocere (first, do no harm). *Kidney Int.* 2014;86(2):229-232
4. Said SM, Sethi S, Valeri AM, et al. Renal amyloidosis: origin and clinicopathologic correlations of 474 recent cases. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(9):1515-1523
5. Benson MD, James S, Scott K, Liepnieks JJ, Kluve-Beckerman B. Leukocyte chemotactic factor 2: A novel renal amyloid protein. *Kidney Int.* 2008;74(2):218-222
6. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid.* 2016;23(4):209-213
7. Larsen CP, Kossmann RJ, Beggs ML, Solomon A, Walker PD. Clinical, morphologic, and genetic features of renal leukocyte chemotactic factor 2 amyloidosis. *Kidney Int.* 2014;86(2):378-382
8. Said SM, Sethi S, Valeri AM, et al. Characterization and outcomes of renal leukocyte chemotactic factor 2-associated amyloidosis. *Kidney Int.* 2014;86(2):370-377
9. Bergesio F, Ciciani AM, Santostefano M, et al. Renal involvement in systemic amyloidosis--an Italian retrospective study on epidemiological and clinical data at diagnosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(6):1608-1618
10. Picken MM. New insights into systemic amyloidosis: the importance of diagnosis of specific type. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2007;16(3):196-203
11. Nasr SH, Dogan A, Larsen CP. Leukocyte Cell-Derived Chemotaxin 2-Associated Amyloidosis: A Recently Recognized Disease with Distinct Clinicopathologic Characteristics. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(11):2084-

2093

12. Nagai H, Hamada T, Uchida T, Yamagoe S, Suzuki K. Systemic expression of a newly recognized protein, LECT2, in the human body. *Pathol Int.* 1998;48(11):882-886
13. Okumura A, Saito T, Otani I, et al. Suppressive role of leukocyte cell-derived chemotaxin 2 in mouse anti-type II collagen antibody-induced arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(2):413-421
14. Pons-Estel GJ, Cervera R. Renal Involvement in Antiphospholipid Syndrome. Jia Z, ed. *Curr Rheumatol Rep.* 2014;16(2):397
15. Murphy CL, Wang S, Kestler D, et al. Leukocyte Chemotactic Factor 2 (LECT2)-Associated Renal Amyloidosis: A Case Series. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(6):1100-1107
16. Rezk T, Gilbertson JA, Rowczenio D, et al. Diagnosis, pathogenesis and outcome in leucocyte chemotactic factor 2 (ALECT2) amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;33(2):gfw375. doi:10.1093/ndt/gfw375
17. Larsen CP, Ismail W, Kurtin PJ, Vrana JA, Dasari S, Nasr SH. Leukocyte chemotactic factor 2 amyloidosis (ALECT2) is a common form of renal amyloidosis among Egyptians. *Mod Pathol.* 2016;29(4):416-420
18. Comenzo RL. LECT2 makes the amyloid list. *Blood.* 2014;123(10):1436-1437
19. Chandan VS, Shah SS, Lam-Himlin DM, et al. Globular Hepatic Amyloid Is Highly Sensitive and Specific for LECT2 Amyloidosis. *Am J Surg Pathol.* 2015;39(4):558-564
20. Larsen C. Leukocyte chemotactic factor 2 amyloidosis can be reliably diagnosed by immunohistochemical staining. *Hum Pathol.* 2014;45(10):2179
21. Paueksakon P, Fogo AB, Sethi S. Leukocyte chemotactic factor 2 amyloidosis cannot be reliably diagnosed by immunohistochemical staining—reply. *Hum Pathol.* 2014;45(10):2179-2180
22. Mejia-Vilet JM, Cárdenas-Mastrascusa LR, Palacios-Cebreros EJ, et al. LECT2 Amyloidosis in Kidney Transplantation: A Report of 5 Cases. *Am J Kidney Dis.* May 2019. doi:10.1053/j.ajkd.2018.10.016