



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MEXICO**

---



**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
U.M.A.E HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
C.M.N. 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 del 2009 al 2014”**

**TESIS QUE PRESENTA:  
DR. ISMAEL ANTONIO QUINTAL MEDINA**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDADEN  
MEDICINA INTERNA**

**ASESOR:  
DRA. JIMENA RAMIREZ DE AGUILAR FRIAS**

MEXICO, D.F.

FEBRERO 2016



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.



## REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDADES

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

**Autor:**

**Apellido Paterno:** Quintal **Apellido Materno:** Medina **Nombre:** Ismael Antonio

**Matricula:** 98384117 **Especialidad:** Medicina Interna

**Fecha de Graduación:** 29 Febrero 2016 **No de Registro** R-2015-3601-80

**Título de 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 del 2009 al 2014

**Resumen:**

Estudio que reporta las características epidemiológicas, clínicas y analíticas de 10 casos de Amiloidosis Primaria AL diagnosticadas por biopsia en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI durante el periodo de enero del 2009 a diciembre del 2014.

**Palabras Clave:**

- 1) Amiloidosis primaria AL      2) Biopsia periumbilical      3) Tinción rojo Congo  
4) Síndrome amiloideo      5) Cadenas ligeras monoclonales      6) Epidemiología

DELEGACIÓN SURESTE D.F.  
CMN SIGLO XXI  
HOSP. DE ESPECIALIDADES  
REQUERIDO  
31 JUL 2015  
DIV. DE EDUCACION  
EN SALUD



---

DRA. DIANA G. MENEZ DIAZ  
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



---

DR. GUILLERMO FLORES PADILLA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA.  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



---

DRA. JIMENA RAMIREZ DE AGUILAR FRIAS  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios por el don de la vida, porque sus planes hacia mí siempre son perfectos; y a San Judas Tadeo por ser mi fortaleza en momentos difíciles.

A mis padres Arsenio y Rita María por el amor, sus enseñanzas de vida y el apoyo en cada proyecto de mi vida. Papá, eres parte de mis éxitos; tu espíritu y esencia siempre estarán en mi corazón.

A mis hermanos Juan, Wilma, Genny, Manuela, Arsenio, María y Ángel, por estar siempre conmigo, los quiero mucho.

A ti Virgen, por ser el complemento y amor de mi vida.

A ti Maricela y Cesar, por ser las mejores personas que Dios me pudo hacer puesto para acompañarme en esta camino llamado Residencia Médica, esas cualidades humanas admirables, por todas esas vivencias que nos hacen una familia.

A la familia Méndez- Erosa, por adoptarme como miembro de su hermoso núcleo familiar y demostrarme el amor más sincero que reconforta mi alma.

A la Dra. Jimena Ramírez de Aguilar, por el apoyo incondicional en la práctica de la Medicina Interna y en el desarrollo de este proyecto llamado Tesis.

Al Dr. José Malagón por ser mi Maestro de la Medicina Interna, por transmitirme una metodología sólida en el abordaje de los pacientes, por todas sus enseñanzas.

Al Dr. Haiko Nellen por ser un Médico excepcional y por enseñarme el valioso papel del Médico Internista en la sociedad.

A la gran familia del Servicio de Medicina Interna: Dr. Nellen, Dr. Flores, Dr. Malagón, Dra. Galván, Dra. Chong, Dr. Anda, Dra. Ramírez de Aguilar, Dra. Noyola, Dra. Aburto, Dr. Ayala y Dr. Laredo; por sus contribuciones invaluable en mi formación como Médico Internista.

A mis pacientes que son mi motivación para ser mejor cada día como Médico Internista.

## INDICE

<b>RESUMEN ESTRUCTURADO</b> .....	1
<b>DATOS DE LA TESIS</b> .....	2
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	3
- Definición.....	3
- Clasificación.....	4
- Epidemiología.....	6
- Manifestaciones clínicas.....	7
- Diagnóstico.....	9
- Diagnóstico diferencial.....	10
- Pronóstico.....	10
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	11
<b>OBJETIVOS</b> .....	12
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	13
- Diseño del estudio.....	13
- Universo del trabajo.....	13
- Descripción de variables.....	13
- Selección de la muestra.....	17
- Recolección y análisis de datos.....	17
- Análisis estadístico.....	18
<b>CONSIDERACIONES ETICAS</b> .....	19
<b>RECURSOS</b> .....	19
<b>CONFLICTO DE INTERESES Y FINANCIAMIENTO</b> .....	19
<b>RESULTADOS</b> .....	20
- Características demográficas.....	20
- Características clínicas.....	21
- Hallazgos por aparatos y sistemas.....	22
- Estudio de laboratorios iniciales.....	27
<b>DISCUSIÓN</b> .....	28
- Manifestaciones clínicas.....	28
- Afección renal.....	30
- Afección cardíaca.....	31
- Afección hepática.....	33
- Afección gastrointestinal.....	33
- Afección de sistema nervioso periférico.....	34
- Afección de sistema nervioso autónomo.....	34
- Afección pulmonar.....	35
- Afección cutánea.....	36
- Afección tiroidea.....	36
- Afección hematológica.....	37
<b>CONCLUSIONES</b> .....	38
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	40
<b>ANEXO</b> .....	44

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Antecedentes:** La amiloidosis primaria AL es una enfermedad rara, caracterizada por la alteración en el plegamiento de proteínas, asociada a una discrasia de células plasmáticas clonales. La afección sistémica se origina 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.

**Objetivo:** Presentar las características de pacientes con amiloidosis primaria AL diagnosticados por biopsia en el Servicio de Anatomía Patológica de la UMAE Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI del periodo comprendido entre enero del 2009 a diciembre del 2014.

**Diseño del estudio:** Estudio: Observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal. Muestra: Pacientes con expediente clínico y con reporte de biopsia de amiloidosis realizada entre enero de 2009 y diciembre del 2014 por el servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se describieron las características demográficas, clínicas y exámenes de laboratorio y gabinete. Análisis estadístico: la información obtenida se registró y tabuló en una hoja de cálculo; se usó la estadística descriptiva para determinar medidas de tendencia central y los resultados se presentan a través de tablas y gráficas.

**Resultados:** En el periodo de 6 años se identificaron 10 casos de amiloidosis AL; con distribución similar por sexo, edad promedio al diagnóstico de 59.4 años y con presentación clínica inespecífica por ataque al estado general, parestesias de miembros inferiores y pérdida de peso no intencionada. El tiempo promedio para diagnóstico definitivo fue de 19.2 meses. En ningún caso hubo concordancia en el diagnóstico de ingreso con el diagnóstico histopatológico de egreso. El diagnóstico definitivo por biopsia de grasa periumbilical y/o órgano afectado con realización de tinción rojo Congo. A su presentación inicial con afección de tres o más órganos el 70% de los pacientes, lo que los excluye para el tratamiento con trasplante de células madre; siendo los más afectados: el riñón (80%), seguido por el sistema nervioso periférico (60%) y en tercer lugar el hígado (50%) y el corazón (50%); teniendo gran relevancia esta última ya que es el mayor determinante del pronóstico.

**Conclusiones:** La amiloidosis primaria AL es una enfermedad rara diagnosticada en el abordaje del paciente con síndrome amiloideo; siendo la afectación renal la presentación más prevalente en esta serie de casos y tiene un largo tiempo de latencia hasta el diagnóstico; por lo que requiere una difusión de su conocimiento a médicos generales y de todas las especialidades médicas para un diagnóstico temprano y proveer una terapia de soporte de calidad.

## **DATOS DEL ALUMNO**

Apellido Paterno	<b>Quintal</b>
Apellido Materno	<b>Medina</b>
Nombre	<b>Ismael Antonio</b>
Teléfono	<b>5567083513</b>
Universidad	<b>Universidad Nacional Autónoma de México</b>
Facultad	<b>Facultad de Medicina</b>
Carrera	<b>Médico Cirujano</b>
Número de Cuenta	<b>512217743</b>

## **DATOS DE ASESOR**

Apellido Paterno	<b>Ramírez de Aguilar</b>
Apellido Materno	<b>Frías</b>
Nombre	<b>Jimena</b>

## **DATOS DE LA TESIS**

### **Título**

**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 del 2009 al 2014

Número de Páginas	<b>44</b>
Año	<b>Febrero 2016</b>
Número de Registro	<b>R-2015-3601-80</b>

## MARCO TEÓRICO

### INTRODUCCIÓN

La amiloidosis es un trastorno heterogéneo adquirido o heredado 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 <sup>(1)</sup>

En 1854, Rudolf Virchow fue el primero en usar el término de amiloidosis para los cambios amorfos y hialinos en los tejidos debido a una reacción con tinción de yodo similar a la del almidón (amylon: origen griego). Bennhold presentó una tinción Rojo Congo en 1922 como un método útil para identificar amiloide en especímenes de tejidos. En 1927, Divry y Florkin describen las características birrefringencia verde cuando el amiloide teñido de Rojo Congo fue visto bajo luz polarizante.<sup>(2,3)</sup>

La naturaleza fibrilar del material se evidenció en 1959 por Cohen y Calkins a través de la microscopia electrónica; las fibrillas de amiloide son rígidas y no ramificadas, aproximadamente de 10 nm de diámetro, son caracterizadas por una estructura molecular beta plegada, que es usualmente compuesta de péptidos dispuestos en una configuración antiparalelo. Esta estructura de la fibrillas es la responsable de la insolubilidad, resistencia a la proteólisis y afinidad para el colorante Rojo Congo que muestra una birrefringencia cuando es vista bajo luz polarizante.<sup>(4)</sup>

### ESTRUCTURA AMILOIDEA Y PATOGÉNESIS

La amiloidosis es una enfermedad de mal plegamiento de proteínas (se conocen treinta proteínas) en las que partes de las mismas (de 10 a 15 kDa) adquieren una alternativa y un relativamente estado de mal plegamiento con mínima energía y subsecuentemente se agregan en oligómeros y polímeros. <sup>(5)</sup>

Tres mecanismos parecen operar independientemente o en combinación: el precursor de proteína puede tener una propensión intrínseca al mal plegamiento que se hace evidente con el envejecimiento (tipo silvestre de transtiretina) o como niveles elevados en el suero (proteína A amiloidea sérica e inmunoglobulinas libres de cadena ligera); una proteína mutada adquirida hereditariamente (transtiretina); y remodelación proteolítica de un precursor de proteína (proteína precursora beta-amiloide). <sup>(5)</sup>

La interacción con la matriz extracelular también parece ser importante y puede estar relacionado con una disposición preferencial del amiloide en algunos órganos o tejidos. El depósito extracelular de fibrillas de amiloide en órganos y tejidos resulta en infiltración tisular y conduce a una pérdida progresiva de la función

del órgano afectado. Algunos efectos tóxicos se cree son causados por oligómeros tóxicos (amiloides cerebral). Estos oligómeros son agregados intermedios no fibrilares que son formados tempranamente en el proceso de formación fibrilar. Otro constituyente de todas las amiloidosis es el componente P amiloide sérico (SAP), una glicoproteína que pertenece a la familia de la pentraxina y se une a todos los tipos de amiloide en una forma dependiente de calcio. EL SAP está altamente protegida contra la proteólisis y por lo tanto hace que las fibrillas de amiloide resistan a la degradación. Los glucosaminoglicanos (ej. sulfato de heparan) son encontrados en todos los tipos de amiloidosis e interactúan con componentes de la matriz extracelular tales como la laminina, entactina y colágeno IV. Esta interacción probablemente constituye un andamio que facilita la fase inicial de nucleación fibrilar y podría tener un papel en la orientación en la localización de los depósitos de amiloide en tejidos. <sup>(5)</sup>

#### TIPOS DE AMILOIDOSIS

El depósito amiloide puede ser localizado (las fibrillas son producidas y limitadas a un órgano o sitio de cuerpo) o sistémica (depósito fibrilar en varios órganos y tejidos en todo el cuerpo). La clasificación actual de amiloidosis es basada en las características químicas de las proteínas precursoras. <sup>(4,6)</sup>

La amiloidosis localizada órgano-específico se puede encontrar en la enfermedad de Alzheimer (beta-proteínas en placas) y la diabetes mellitus (amilina en los islotes de Langerhans). El rol patogénico del depósito amiloide en estas enfermedades es desconocido. La amiloidosis localizada nodular es un hallazgo incidental y puede estar en la piel no sólo nodular, sino también macular y liquenificante), en el párpado, conjuntiva, mama, laringe, árbol bronquial, pulmones y el tracto gastrointestinal. En la mayoría de los casos, un bajo número de células clonales se pueden detectar en las muestras de biopsia. La cirugía es el tratamiento de elección. La recurrencia local es frecuente y de nuevo puede ser tratada quirúrgicamente. La amiloidosis localizada nodular en piel es a veces asociada a enfermedad de Sjogren. <sup>(6)</sup>

La amiloidosis sistémica conduce a serios signos y síntomas causados por la progresión de la enfermedad a órganos y tejidos, exceptuando el cerebro. Hay muchos tipos de amiloidosis sistémica, pero los tipos más frecuentes: amiloidosis AL, AA, ATTR y la A $\beta$  2- microglobulina. <sup>(2)</sup>

**La amiloidosis AL** (amiloidosis primaria) es el tipo más común. Esta enfermedad es causada por una discrasia de células plasmáticas clonales; que a menudo ocurre como enfermedad clonal de bajo grado, a veces como mieloma múltiple y rara vez como Linfoma No-Hodgkin o enfermedad de Waldenström. El precursor de este tipo de amiloidosis es una inmunoglobulina libre de cadena ligera lambda o kappa. Las manifestaciones clínicas son diversas, tales cardiomiopatía, síndrome nefrótico, falla renal, hepatomegalia,

esplenomegalia, hipotensión ortostática, diarrea, pseudoobstrucción intestinal, neuropatía periférica, artropatía, síndrome del túnel del carpo, sangrado, disfunción adrenal, bocio, problemas pulmonares, pérdida de peso, fatiga, malestar y macroglosia. <sup>(7)</sup>

La discrasia de células plasmáticas es detectable a través de 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. 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. La inmunofijación se debe repetir en pacientes con pruebas inicialmente negativas, esto se realiza con antisuero no diluido. Así 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%. <sup>(8)</sup>

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 plasmáticas asociada a amiloidosis no procedente de inmunoglobulinas. Las alteraciones citogenéticas 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. <sup>(8)</sup>

El segundo tipo más común es la **amiloidosis AA**. Esta enfermedad es causada por muchos años de inflamación, tales como en la artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria, infecciones crónicas (ej. tuberculosis, osteomielitis, lepra) y en enfermedad autoinflamatoria hereditaria (ej. fiebre mediterránea familiar). El precursor de este tipo es el amiloide A sérico apolipoproteína asociada a HDL3, un reactante de fase aguda. Signos de enfermedad renal, tales como proteinuria (progresión de síndrome nefrótico) y pérdida de la función renal (progresión de falla renal), son observados más frecuentemente (en cerca de 90% de los casos), seguido a distancia por neuropatía autonómica, involucro intestinal, esplenomegalia, hepatomegalia, bocio y cardiomiopatía. <sup>(9,10)</sup>

El tercer más común es la **amiloidosis ATTR**. La forma familiar de esta enfermedad es causada por herencia autosómica dominante en una mutación puntual de un precursor de transtiretina (TTR). Transtiretina es un acrónimo de una proteína de transporte de hormona tiroidea y proteína de unión a retinol. Cerca de 100 de estas mutaciones TTR han sido descritas, la más común es la mutación TTR-Met 30. Las características clínicas son predominantemente neuropatía periférica o autonómica, así como también cardiomiopatía, falla

renal e involucro ocular (opacidades vítreas) también son frecuentes. También hay una forma adquirida no familiar de amiloidosis ATTR (formalmente llamada amiloidosis sistémica senil), es una enfermedad de hombres ancianos (raramente mujeres), TTR no mutados (tipo silvestre), que puede actuar como precursor amiloide por un mecanismo no conocido. Es caracterizado por una cardiomiopatía lentamente progresiva, frecuentemente asociado a síndrome del túnel del carpo, pero sin otra neuropatía. <sup>(9,10)</sup>

El cuarto tipo es la **amiloidosis A $\beta$  2-microglobulina**. Es causada por enfermedad renal en estadio terminal en el cual hay un incremento sérico de  $\beta$ 2-microglobulina persistentemente por años porque la  $\beta$ 2-microglobulina no es aclarada efectivamente por la diálisis. Esta enfermedad es caracterizada por niveles séricos altos de  $\beta$ 2-microglobulina y modificaciones pos-transducción para el depósito de fibrillas de amiloide en predominantemente tejido osteo-articular. El síndrome del túnel del carpo y el dolor de hombro son las primeras manifestaciones, seguidos de grandes quistes periarticulares y algunas veces por fracturas patológicas o una espondiloartropatía destructiva. Recientemente, la amiloidosis A  $\beta$  2M hereditaria ha sido descrita, caracterizada por neuropatía autónoma y lenta progresión de síntomas gastrointestinales. <sup>(11,12,13)</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

La amiloidosis es una de las 7,000 enfermedades raras que afectan a la población en general.<sup>(14)</sup> La amiloidosis AL es la forma sistémica más frecuente en países desarrollados, con una incidencia en estados Unidos y Francia de 10 casos por millón de habitantes al año y está asociado a la incidencia de mieloma múltiple, Enfermedad No Hodgkin y leucemia mielocítica crónica. En tanto que la epidemiología de la amiloidosis AA es cambiante de un lugar a otro, siendo su prevalencia en países en desarrollo mayor en relación a amiloidosis AL debido a su asociación a enfermedades inflamatorias crónicas e infecciosas subyacentes. <sup>(15,16)</sup>

La media de edad para amiloidosis AL y AA está entre 55 y 60 años. El pronóstico de un paciente no tratado es pobre; la media de supervivencia es de 6 a 12 meses para amiloidosis AL y de 3 a 4 años para amiloidosis AA. En muchos estudios de pacientes con amiloidosis AL, la proporción de hombres es mayor (cerca de 1.1-1.3) que en mujeres. Lo contrario (más mujeres que hombres) es observada en amiloidosis AA debido a una alta proporción de mujeres con artritis reumatoide subyacente. <sup>(17,18)</sup>

En nuestro país se desconoce la prevalencia e incidencia de las amiloidosis sistémicas, habiendo en la bibliografía médica sólo reportes de estudios descriptivos o casos clínicos aislados. <sup>(19)</sup>

## MANIFESTACIONES CLINICAS

La amiloidosis AL es generalmente una enfermedad multisistémica que resulta en un amplio espectro de presentaciones clínicas. En consecuencia, un paciente puede presentarse o se refiere a uno o varios subespecialistas, más comúnmente un nefrólogo, cardiólogo o neurólogo. <sup>(14)</sup>

Aunque la amiloidosis debe haber estado presente durante mucho tiempo (a menudo más de un año, mirando hacia atrás a partir de los primeros síntomas), la enfermedad pasa desapercibida hasta que los síntomas de alarma aparecen relativamente tarde en su curso. Síntomas inespecíficos tales como la fatiga y la pérdida de peso pueden aparecer gradualmente y pueden ser debilitantes, pero a menudo notificados después que la progresión de la enfermedad conduce a signos más específicos, tales como edema, disnea, sangrado o hipotensión arterial. A continuación se presenta una revisión de diversas manifestaciones de los principales tipos de amiloidosis <sup>(2,17)</sup>:

**Enfermedad renal** a menudo se ve en ambos amiloidosis AL y AA (en un 70-90% de los casos) y raramente en la amiloidosis ATTR. A veces la presentación es como proteinuria asintomática, pero a menudo aparece dramáticamente como un síndrome nefrótico franco o falla renal severa. La naturaleza insidiosa de la amiloidosis mantiene la enfermedad desapercibida durante un tiempo hasta que el edema aparece como primer signo de la enfermedad. <sup>(20,21)</sup>

El edema, sin embargo, es también un signo de presentación de **enfermedad cardiaca**. Signos y síntomas de insuficiencia cardiaca derecha (edema, incremento de presión venosa yugular, tercer ruido cardiaco y hepatomegalia), se ven a menudo. El cuadro clínico es de una cardiomiopatía constrictiva, afecta inicialmente la entrada al corazón más que el flujo de salida. La fracción de eyección y el tamaño cardiaco en la radiografía de tórax usualmente permanecen en el rango normal durante largo tiempo. La hipotensión es a menudo una característica prominente. La afección cardiaca rápidamente progresiva es frecuentemente parte del cuadro clínico de la amiloidosis AL (en cerca de 40-60% de los casos), mientras que usualmente se ve en la amiloidosis ATTR. Cardiomiopatía es infrecuente (cerca de 5% de los casos) en Amiloidosis AA. Una característica de patrón de bajo-voltaje y engrosamiento de paredes ventriculares (izquierda y derecha) en la ultrasonografía cardiaca es patognomónico de una cardiomiopatía infiltrativa como la amiloidosis. La acumulación de amiloide en las arterias coronarias puede conducir a una angina (a menudo atípico) o infarto. Taquicardia ventricular es frecuente y una complicación peligrosa de la amiloidosis AL. Alteraciones en la conducción a menudo son vistas en la amiloidosis ATTR y pueden requerir la inserción de marcapasos a largo plazo <sup>(22)</sup>. Incremento en la NT- pro BNP y concentraciones de troponina T pueden revelar afección cardiaca asintomática y pueden ayudar a evaluar los riesgos asociados antes de iniciar cualquier tratamiento.

(23, 24) La proadrenomedulina midregional (MR-proADM) parece ser un nuevo y poderoso pronóstico marcador en la amiloidosis AL, que puede no solo reflejar disfunción cardíaca sino también enfermedad sistémica generalizada, y puede ser combinada con troponina T para detectar riesgo de muerte temprana. (25)

La **hepatomegalia** es rara en la amiloidosis AA y no es vista en amiloidosis ATTR. Es a veces una característica de presentación de amiloidosis AL, y el perfil característico bioquímico de colestasis intrahepática muestra un incremento en la transpeptidasa  $\gamma$ -glutamina seguida por fosfatasa alcalina y de la concentración de bilirrubinas. No siempre es fácil distinguir hepatomegalia amiloidea de crecimiento hepático secundario a insuficiencia cardíaca derecha. La **esplenomegalia** se ve en aproximadamente el 5% de los pacientes con amiloidosis AL e hipoesplenismo (identificado por cuerpos Howell-Jolly o células dianas) está presente en aproximadamente 25%. Malabsorción, pseudoobstrucción, ulceración y sangrado gastrointestinal son infrecuentes pero manifestaciones severas de **afección intestinal**. La gastroparesia, constipación y diarrea son más comunes y parecen ser causadas por **neuropatía autonómica**. A veces el cuadro clínico se agrava por sobrecrecimiento bacteriano. (20,26,27)

**Polineuropatía sensorial periférica**, con síntomas ascendentes de adormecimiento, parestesias y dolor se observan con frecuencia en amiloidosis AL y ATTR pero es extremadamente rara en amiloidosis AA. **Neuropatía autonómica** se observan en todos los tipos de amiloidosis pero es más frecuente y severa en amiloidosis AL y ATTR, que puede conducir a hipotensión ortostática, impotencia, alteraciones miccionales de la vejiga, saciedad temprana, náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento. (28)

Aunque el síndrome del túnel del carpo es una neuropatía del nervio mediano y por lo tanto es parte de una **polineuropatía generalizada**, por lo general es causado por atrapamiento por engrosamiento de la sinovial a través de la amiloide. El síndrome del túnel del carpo puede ser una manifestación de **artropatía amiloidea** (con el característico signo del hombro-almohadilla y pseudoartritis de pequeñas articulaciones de la mano y del carpo) en amiloidosis AL y A $\beta$  2 microglobulina. (2)

Una diversidad de otras manifestaciones pueden estar presentes **en amiloidosis AL** tales como nódulos en piel, hematomas de fácil aparición (fragilidad de pared vascular), púrpura periorbitaria (ojos de mapache), anormalidades en la coagulación por deficiencia de factor X (como resultado de un incremento en la remoción mediante unión al amiloide), macroglosia (en cerca de 20% de los casos), con indentaciones y edema submandibular, uñas distróficas, alteraciones en el gusto, ronquera, claudicación mandibular, miopatía (pseudohipertrofia o distrofia muscular), sangrado de vejiga, linfadenopatía, hipotiroidismo subclínico e hipoadrenalismo. (2)

**Amiloidosis pulmonar** es caracterizado por un patrón reticulonodular en la radiografía de tórax y es raro. **Amiloidosis pleural** puede pasar indetectable, pero comienza a ser visible como derrame pleural de rápida progresión, relativamente grande y resistente a diuréticos, usualmente durante una falla cardiaca concomitante. **Opacidades vítreas** pueden estar presentes, pero sólo en amiloidosis ATTR en algunas de las mutaciones de ATTR. Compromiso de **sistema nervioso central** es inusual. **Amiloidosis meníngea** sólo se ve en algunas mutaciones en la amiloidosis ATTR. La afección de **la glándula pituitaria** es rara <sup>(2)</sup>. **El ictus isquémico** puede ser visto y a menudo es causado por embolismo derivado de afección cardiaca. <sup>(29)</sup>

#### DIAGNÓSTICO DE AMILOIDOSIS: DETECCIÓN Y TIPIFICACIÓN

La detección de amiloide debe iniciar con una sospecha clínica razonable de amiloidosis. La sospecha clínica puede incrementar con hallazgos de signos inexplicables, como la proteinuria, organomegalia (hígado, bazo o lengua), insuficiencia cardiaca derecha y/o biventricular, hipertrofia de paredes cardiacas, hipotensión ortostática, polineuropatía axonal periférica o neuropatía autonómica (especialmente la combinación de las dos) y malabsorción. <sup>(6)</sup>

El diagnóstico de amiloide es basado sobre la detección de su presencia en los tejidos. La presencia de amiloide es demostrada por una muestra de tejido positivo para la tinción de Rojo Congo y la característica coloración manzana verde bajo la luz polarizante birrefringente <sup>(30)</sup>. El tejido adiposo abdominal subcutáneo es de fácil acceso para este propósito, con una sensibilidad hasta del 90% y especificidad casi del 100% para amiloidosis AL, AA y ATTR hereditaria.<sup>(32,33)</sup> La sensibilidad de tejido rectal para estos tipos es del 80% y cerca del 60% para médula ósea en AL. Aunque la biopsia del órgano afectado (ej. riñón, hígado o corazón) tiene la más alta sensibilidad (cerca del 100%); es recomendado iniciar con biopsia de sitios clínicamente no afectados, tales como el tejido graso, recto, médula ósea, glándulas salivales, o encías, para evitar una biopsia de órgano vital y la asociación con un riesgo de sangrado grave. Amiloidosis sistémica es diagnosticado si el amiloide está presente en dos sitios diferentes del cuerpo. Hay consenso que la amiloidosis sistémica también está presente si el amiloide es detectado en un solo sitio del cuerpo en combinación de una característica clásica de amiloidosis en un sitio alternativo. <sup>(34)</sup>

Después de la detección del amiloide, el tipo específico de amiloide debe ser caracterizado. Ya que el pronóstico y las modalidades del tratamiento difieren enormemente entre los 4 tipos principales de amiloidosis sistémica. El método usual para tipificar amiloide es por inmunohistoquímica de la muestra de biopsia usando anticuerpos específicos. En la amiloidosis AA, la técnica será suficiente siempre que sean usados anticuerpos monoclonales sensibles y específicos. Sin embargo, inmunohistoquímica es con

frecuencia inútil para demostrar amiloidosis AL. En estos últimos pacientes, se necesita la evidencia de una discrasia de células plasmáticas monoclonales subyacentes con sobreproducción de cadenas ligeras lambda o kappa, que puede usualmente ser detectados mediante la investigación de la médula ósea (dominancia clonal por inmunofenotipo de células plasmáticas), orina (proteínas de Bence Jones, inmunofijación de orina concentrada) y sangre (proteína M, inmunofijación, y, más importante de todas, por ensayo de cadenas ligeras libres).<sup>(35)</sup> Espectrometría de masas puede confirmar la composición de proteína amiloidea, y es considerada el estándar para tipificación de subunidad de proteínas en depósitos amiloideos. La técnica puede ser aplicada a cualquier origen tisular, incluido nervios y grasa, y puede identificar cadenas pesadas así como amiloidosis de cadenas ligeras<sup>(36,37)</sup>

Las nuevas técnicas de proteómica se han desarrollado para análisis químico de las proteínas componentes de tejidos, ayudaran a distinguir entre amiloidosis AL y ATTR. Sin embargo, actualmente estas técnicas sofisticadas y caras solo están disponibles en centros muy especializados, por lo tanto la inmunohistoquímica sigue siendo el estándar para la tipificación del amiloide.<sup>(38)</sup>

#### 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.<sup>(7)</sup>

#### PRONÓSTICO

En un estudio retrospectivo realizado en 147 pacientes con diagnóstico de amiloidosis los siguientes hallazgos determinaron la sobrevida: células plasmáticas periféricas mayores de 500,000/L, células plasmáticas circulantes >1%, beta 2-microglobulina >2.7 microgramos/mL, células plasmáticas en médula ósea >10%, afección cardíaca.<sup>(39)</sup> Para los individuos con afección de dos, uno o ninguno la sobrevida fue significativamente 13.5, 19 y 54 meses respectivamente.<sup>(39)</sup>

Pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada son pobres candidatos para ensayos clínicos de agentes estándar. Ensayos de troponina cardíaca T de alta sensibilidad a la presentación (media de supervivencia es 0.6 meses si niveles de troponina > 77 ng/L) y cambios en NT- proBNP después de quimioterapia son reportados los mejores predictores de resultados a largo plazo.<sup>(40)</sup>

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La amiloidosis primaria AL es una enfermedad rara, heterogénea y de difícil diagnóstico; que cuando se presenta con daño sistémico condiciona una gran morbilidad y mortalidad. Tiene una incidencia de 8 casos por millón de habitantes a nivel mundial. En nuestro país se desconoce la prevalencia e incidencia de las amiloidosis sistémicas, en la literatura médica sólo se hace referencia a series de casos aislados.

Existe la preocupación de que el menor diagnóstico de la amiloidosis AL sea reflejo de una menor sospecha clínica, debido a la heterogeneidad en la presentación y/o su curso más indolente.

El presente estudio pretende describir una serie de casos de amiloidosis AL del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI; que al ser un hospital de referencia, con la descripción de las características demográficas, clínicas y analíticas de la amiloidosis AL podría reflejar su comportamiento en nuestra población.

El conocimiento generado contribuirá a un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno de la amiloidosis primaria tanto para los derechohabientes del IMSS como para la población en general.

Por lo que se plantea la siguiente pregunta:

¿Cuáles son las características demográficas, clínicas y analíticas de presentación de los pacientes con amiloidosis primaria AL en la UMAE Hospital de Especialidades de CMN Siglo XXI durante el periodo de enero del 2009 a diciembre del 2014?

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Presentar los casos de amiloidosis primaria (AL) diagnosticados por biopsia en el Servicio de Anatomía Patológica de la UMAE Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI del periodo comprendido entre enero del 2009 a diciembre del 2014.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir las características demográficas, clínicas, analíticas y de gabinete iniciales en los pacientes con diagnóstico histopatológico de amiloidosis AL.
- Determinar si el diagnóstico de ingreso coincide con el diagnóstico definitivo de los casos de Amiloidosis AL.
- Identificar cuáles son los órganos más afectados en la amiloidosis AL en la población mexicana en estudio.
- Determinar el intervalo de tiempo entre el inicio de los síntomas y la realización del diagnóstico definitivo.
- Comparar los resultados con series de casos nacionales e internacionales.
- Aportar conocimiento sobre una entidad probablemente subdiagnosticada en México.

## METODOLOGÍA

### ■ 1.-Diseño del estudio:

Observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal.

### ■ 2.- Población y muestra:

Universo: Pacientes que tuvieron un expediente clínico en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Muestra: Pacientes con reporte de biopsia de amiloidosis realizada entre enero de 2009 y diciembre del 2014 por el servicio de Anatomía Patológica de la UMAE Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

### ■ 3.- Variables:

#### **Clasificación de variables en estudio:**

**Variable dependiente:** Amiloidosis primaria AL.

**Variable independiente:** Características demográficas, clínicas y analíticas.

#### **Descripción de las variables:**

##### GENERALES:

- Edad al diagnóstico: Tiempo transcurrido al diagnóstico a partir de la fecha de nacimiento.

Variable cuantitativa discreta.

- Sexo: Según el sexo biológico del paciente (hombre o mujer).

Variable cualitativa nominal dicotómica.

- Lugar de origen: Estado de la República donde nació el paciente.

Variable cualitativa nominal.

##### CLINICAS:

- Tabaquismo. Padecimiento que se cuantifica con el índice tabáquico y se define como el número de años que fumó entre 20 que es el estándar de cigarrillos que contiene una cajetilla.

Variable cuantitativa discreta

- Meses del inicio de síntomas al diagnóstico de Amiloidosis AL. Periodo en meses desde el inicio de síntomas hasta el diagnóstico definitivo por biopsia y tinción de Rojo Congo.

Variable cuantitativa discreta.

- Lugar anatómico de obtención de la muestra. Órgano donde fue tomada la biopsia utilizada para el diagnóstico de amiloidosis AL.

Variable cualitativa nominal.

- Síndrome dominante de inicio de la enfermedad: sitio afectado con el cual inicia las manifestaciones clínicas de amiloidosis: renal, cardíaco, gastrointestinal, hepático, neuropatía autonómica o periférica.

Variable cualitativa nominal.

- Nefropatía:

- Definición conceptual: evidencia clínica o de laboratorio de alteración en la función renal.

- Definición operacional: proteinuria > 0.5 gr en 24 horas, predominantemente albuminuria, o biopsia renal con depósito amiloideo a través de tinción de rojo Congo.

- Tipo de variable:  
Cualitativa nominal dicotómica

- Unidad:  
Si o No

- Cardiopatía:

- Definición conceptual: afección de la función cardíaca.

- Definición operativa: aumento de la pared cardíaca por ecocardiograma  $\geq 12$ 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:  
Cualitativa nominal dicotómica

- Unidad:  
Si o No

- Hepatopatía:

- Definición conceptual: evidencia clínica o de laboratorio de afección en la función hepática.

- Definición operativa: hepatomegalia > 15 cm en ausencia de otras causas de falla cardiaca, fosfatasa alcalina mayor de 1.5 veces el valor superior, biopsia con depósito amiloide a través de tinción de rojo Congo.
- Tipo de variable:  
Cualitativa nominal dicotómica
- Unidad:  
Si o 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:  
Cualitativa nominal dicotómica
  - Unidad:  
Si o No
- Afección de Sistema Nervioso Periférico:
  - Definición conceptual: afección en sistema nervioso periférico.
  - Definición operativa: neuropatía sensitivo-motora periférica bilateral en miembros pélvicos (parestesias), biopsia con depósito de amiloide a través de tinción de rojo Congo.
  - Tipo de variable:  
Cualitativa nominal dicotómica
  - Unidad:  
Si o No
- Afección de Sistema Nervioso autonómico:
  - Definición conceptual: afección en sistema nervioso autónomo.
  - Definición operativa: ortostatismo (disminución de la tensión arterial sistólica por lo menos de 20 mmHg cuando el paciente se mantiene 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 rojo Congo.

- Tipo de variable:  
Cualitativa nominal dicotómica
- Unidad:  
Si o No
- Afección en el Sistema Respiratorio:
  - Definición conceptual: afección desde la nariz hasta los alvéolos pulmonares.
  - Definición operativa: alteración en la radiografía de 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:  
Cualitativa nominal dicotómica
  - Unidad:  
Si o No
- Afección de 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:  
Cualitativa nominal dicotómica
  - Unidad:  
Si o No
- Síntomas constitucionales:
  - Definición conceptual: presencia de ataque al estado general, pérdida de peso, fiebre y diaforesis.
  - Definición operativa: pérdida de peso del 10% del peso habitual de manera involuntaria en 6 meses, fiebre mayor a 38.3° (medida en la axila), diaforesis nocturna (sudoración profusa que humedece al paciente en reposo posterior a las

18:00 hrs), astenia ( sensación generalizada de debilidad física y psíquica con duración mayor a 30 días)

- Tipo de variable:  
Nominal dicotómica
- Unidad:  
Si o No
- Alteraciones hematológicas:
  - Definición conceptual: afección en el sistema de la coagulación, líneas celulares y presencia de paraproteínas.
  - Definición operativa: prolongación de 4 segundos con respecto a valores máximo en tiempos de coagulación de la vía intrínseca y extrínseca, tipo de proteína monoclonal ( IgA, IgG, IgM, cadenas k, cadenas l), presencia de beta 2-microglobulina. Presencia de anemia, trombocitopenia y presencia y porcentaje de células plasmáticas en sangre periférica o aspirado de médula ósea.
  - Tipo de variable:  
Nominal dicotómica
  - Unidad:  
Si o No

■ **4.- Selección de la muestra:**

**CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Pacientes con diagnóstico definitivo de amiloidosis primaria AL.

**CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- Pacientes con formas secundarias y seniles de amiloidosis (angiopatía amiloide cerebral o cardiopatía amiloidótica senil), amiloidosis asociada a beta-2 microglobulina o con la amiloidosis localizada nodular.
- Pacientes con un resultado positivo para amiloide en una biopsia de grasa abdominal y que no desarrollaron clínica de amiloidosis documentada en el expediente clínico.

**CRITERIO DE ELIMINACIÓN:**

- Pacientes con expedientes clínicos sin protocolo diagnóstico completo por defunción.

■ **5.- Métodos de selección de la muestra:**

- A) La muestra se obtuvo de manera no probabilística respetando los criterios de inclusión establecidos.

## ■ 6.- Recolección y análisis de datos:

### ○ **Método:** Indirecto

### ○ **Fuentes, técnicas y procedimientos:**

Los datos para la investigación se obtuvieron a partir de la libreta de registros de biopsias del Servicio de Anatomía patológica y del expediente clínico del paciente hospitalizado y/ visto por la consulta externa durante el periodo de enero del 2009 a diciembre del 2014, en la UMAE Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Se identificaron los pacientes con positividad a Rojo Congo independientemente del tejido muestra y con identificación de inmunoglobulina monoclonal de cadena ligera kappa o lambda; se tomaron el nombre y afiliación para rescatar el expediente clínico. A partir de este último se recabaron los siguientes datos:

- Características demográficas: sexo, edad al diagnóstico, lugar de origen.
- Características clínicas: tabaquismo; meses del inicio de síntomas al diagnóstico definitivo de amiloidosis AL; lugar anatómico de obtención de la muestra; síndrome prodominante de inicio de la enfermedad; presencia de nefropatía, cardiopatía, hepatopatía; afección gastrointestinal, sistema nervioso periférico, sistema nervioso autónomo, sistema respiratorio, tejidos blandos, piel, músculo, nódulos linfáticos; síntomas constitucionales y alteraciones hematológicas.
- Exámenes de laboratorio y gabinete: química sanguínea, electrolitos séricos que incluyeron calcio y fósforo, tiempos de coagulación, biometría hemática, pruebas de funcionamiento hepático, ácido úrico, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, radiografía de tórax, electrocardiograma y ecocardiograma.

### ○ **Análisis estadístico:**

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

A las variables demográficas, clínicas, laboratorio y gabinete se les realizaron medidas de tendencia central para determinar las más frecuentes en la población estudiada.

Para la presentación de los resultados se elaboraron en el programa Excel de Microsoft tablas y gráficas.

### **CONSIDERACIONES ÉTICAS.**

El estudio no implicó intervención en el diagnóstico y/o tratamiento para los pacientes. Se conservó la confidencialidad extraída de los registros de Anatomía Patológica así como la procedente del expediente clínico. No se requirió consentimiento informado.

El protocolo fue sometido y aprobado por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en salud 3601, autorizado y con otorgamiento de un número de registro institucional: R-2015-3601-80.

### **RECURSOS PARA EL ESTUDIO**

Recursos humanos: el autor de la tesis en colaboración con personal que labora en Anatomía Patológica y en Archivo Clínico de H.E. CMN Siglo XXI

Recursos financieros: propios del autor de la tesis.

Recursos materiales: Libreta de registro de biopsias del servicio de Anatomía Patológica entre enero del 2009 a diciembre del 2014, expedientes clínicos, hojas en blanco, bolígrafos, laptop, impresora, etc.

### **CONFLICTOS DE INTERÈS Y FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

El autor de este trabajo no tiene ningún conflicto de interés personal o político. 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 del 2009 a diciembre del 2014.

Se identificaron 10 casos de amiloidosis primaria AL en un periodo de 6 años.

### CARACTERISTICAS DEMOGRÁFICAS

El 50% lo de los casos de amiloidosis AL fueron hombres y el otro 50% fueron mujeres. La edad promedio de presentación del grupo estudiado fue 59.4 años, con una edad mínima de 45 años y una máxima de 77 años. De acuerdo al lugar de origen el 70% de los pacientes fueron originarios del Distrito Federal. La tabla 1 contiene los datos demográficos de los 10 pacientes.

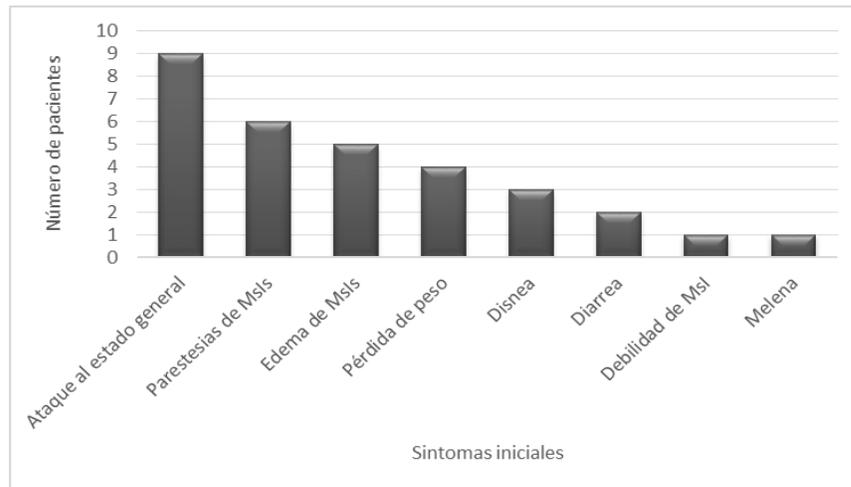
	Edad	Sexo	Lugar de origen
<b>CASO 1</b>	68	Hombre	Querétaro
<b>CASO 2</b>	76	Mujer	D.F.
<b>CASO 3</b>	67	Hombre	D.F.
<b>CASO 4</b>	61	Mujer	D.F.
<b>CASO 5</b>	48	Mujer	D.F.
<b>CASO 6</b>	77	Hombre	Puebla
<b>CASO 7</b>	45	Mujer	D.F.
<b>CASO 8</b>	53	Hombre	D.F.
<b>CASO 9</b>	48	Hombre	Chiapas
<b>CASO 10</b>	51	Mujer	D.F.

**Tabla 1 Datos demográficos de 10 pacientes con Amiloidosis AL**

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

De los síntomas iniciales evaluados se presentaron: el más frecuente el ataque al estado general en 90% (9 casos); seguidos de parestesias en miembros inferiores en 60% (6 casos), edema de miembros inferiores en 50% (5 casos), pérdida de peso de más del 10% en 40% (4 casos), la disnea de medianos esfuerzos en 30% (3 casos), en 20% la diarrea (2 casos) ; y con un 10% la debilidad de miembros inferiores y melena (1 caso).

Figura 1.- Síntomas iniciales de la amiloidosis primaria en los pacientes evaluados.



El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la realización del diagnóstico definitivo fue de 19.2 meses, con un tiempo mínimo de 2 meses y un máximo de 60 meses.

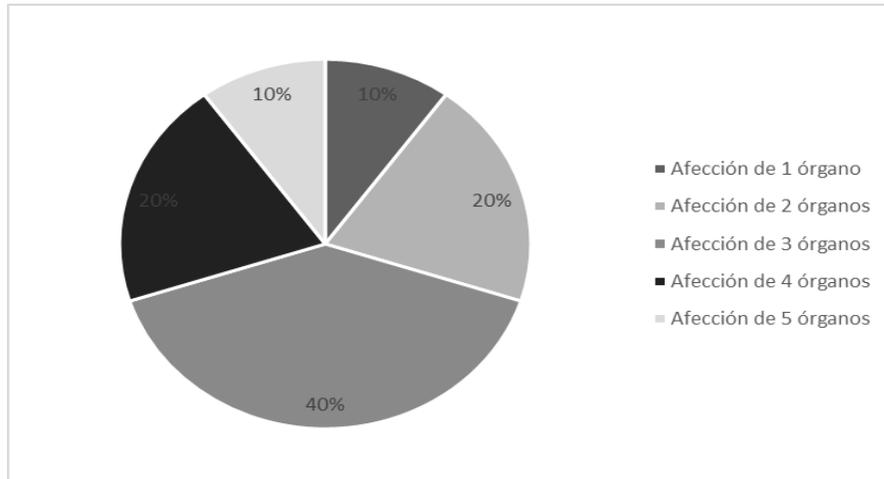
El 30% de los pacientes con amiloidosis AL tuvieron el antecedente de tabaquismo, con un índice tabáquico de 10 paquetes/año, con un valor mínimo de 5 paquetes/año y un máximo de 20 paquetes/año.

En ningún caso hubo concordancia en el diagnóstico de ingreso del servicio tratante con el diagnóstico definitivo histopatológico. El diagnóstico sindromático de inicio más frecuente fue el síndrome nefrótico con un 70% de los casos.

A todos los pacientes se les realizó biopsia de grasa periumbilical con tinción de rojo Congo, siendo positivos en el 80% de los casos. Además a 7 pacientes se les realizó biopsia en otro de los órganos principalmente afectados, por lo que se diagnosticó amiloidosis renal en el 40% (4 casos), amiloidosis hepática en el 20% (2 casos) y en el 10% de los casos con amiloidosis cardíaca (1 caso).

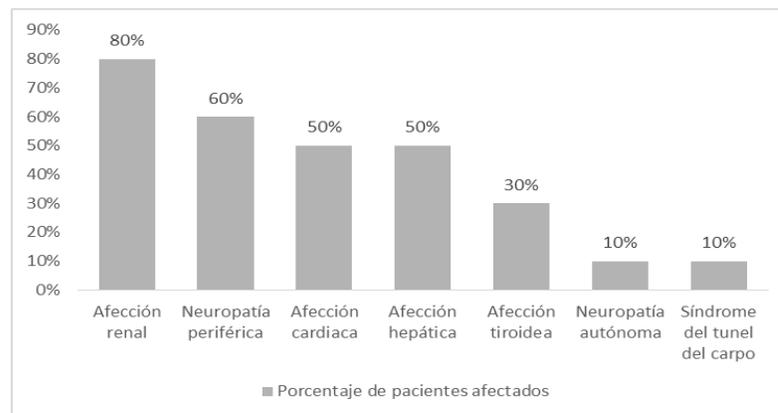
En relación al número de órganos afectados por paciente con amiloidosis AL: el 40% de los pacientes presentó afección de tres órganos; en tanto, afección de un órgano el 10%, afección de 2 órganos el 20 %, afección de 4 órganos el 20% y afección de 5 órganos el 10%.

Figura 2.- Número de órganos afectados en los pacientes con amiloidosis primaria AL.



El órgano afectado más frecuente al diagnóstico de la amiloidosis AL fue el riñón en un 80% de los pacientes, tanto en su forma de síndrome nefrótico como de proteinuria subnefrótica; siguiendo a éste se encontraron la neuropatía periférica en 60%, afección cardíaca en 50%, afección hepática en 50%, afección tiroidea en 30%, neuropatía autónoma en un 10% y síndrome del túnel del carpo en un 10%.

Figura 3.- Afección de órganos al diagnóstico de la Amiloidosis AL.



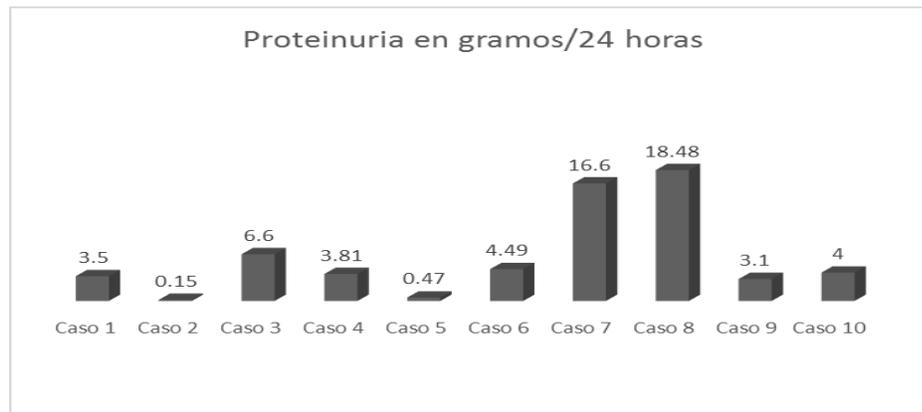
## HALLAZGOS POR APARATOS Y SISTEMAS

### AFECCIÓN RENAL

En cuanto a la enfermedad renal, siete (70%) pacientes presentaron síndrome nefrótico como síntoma inicial. Del total de pacientes, el 80% presentó proteinuria >0.5 gramos en 24 horas, con un promedio

de 6.1 gr/día, un mínimo de 150 mg/día y un máximo de 18.48 gr/día. El 60% presentó deterioro de la función renal con tasa de filtrado glomerular < 30 ml/min, un (10%) paciente ameritó tratamiento sustitutivo de la función renal. El promedio de creatinina fue de 3.01 mg/dl, con un rango menor de 0.7 mg/dl y un mayor de 9.6 mg/dl.

Figura 4.- Proteinuria en 24 horas en pacientes con Amiloidosis AL

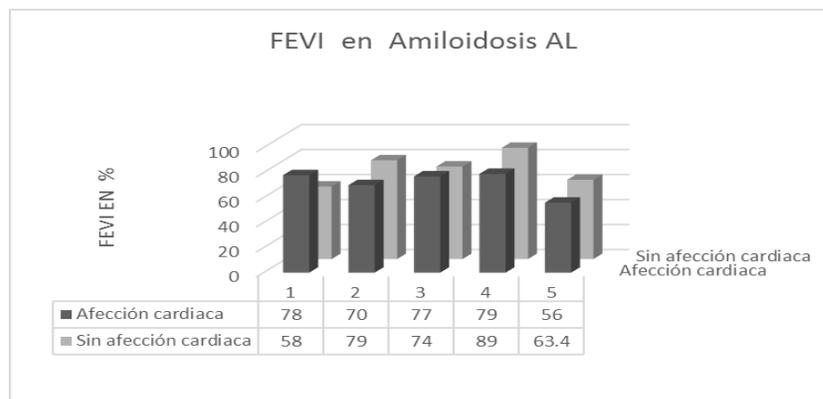


Se realizó biopsia renal en el 40% de los pacientes y con tinción de rojo Congo positivo en el 100% de los casos.

#### AFECCIÓN CARDIACA

Se realizó ecocardiograma transtorácico en todos los pacientes, indicando datos de infiltración miocárdica en el 50% de los casos, presentando una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) promedio de 72.3%, con una FEVI mínima de 56% y una FEVI máxima de 89%. La FEVI promedio en paciente con amiloidosis cardiaca de 72.68% y la FEVI promedio en pacientes con amiloidosis sin afección cardiaca fue del 72%.

Figura 5.- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en pacientes con Amiloidosis AL



Todos los casos presentaron algún grado de insuficiencia valvular leve. En el 60% de los casos se afectaron 2 válvulas, encontrando afección tricuspídea-mitral en cuatro casos (40%) e insuficiencia mitro-aórtico en dos casos (20%).

Se realizó electrocardiograma de 12 derivaciones a todos los pacientes, encontrando 5 pacientes (50%) alteraciones electrocardiográficas, caracterizadas por voltajes bajos (4 pacientes) y trastornos del ritmo por fibrilación auricular (1 paciente).

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

El 30% presentó edema periférico pretibial asociado a insuficiencia cardíaca y no a enfermedad renal, insuficiencia venosa o hipoalbuminemia. El 30% de los pacientes presentó una clase funcional de New York Heart Association de II al inicio de los síntomas y el 10% con disnea paroxística nocturna.

#### AFECCIÓN HEPÁTICA

El 50% presentó afección hepática por colestasis intrahepática con elevación de fosfatasa alcalina mayor a 1.5 veces el valor superior y con una elevación de GGT en promedio de 584 UI/L (8-10 veces el nivel superior normal); el 30% con hepatomegalia mayor a 15 centímetros no asociada a insuficiencia cardíaca derecha.

Se realizó biopsia hepática en el 20% de los pacientes y con tinción de rojo Congo positivo en el 100% de los casos.

#### AFECCIÓN GASTROINTESTINAL

Ningún paciente cursó con malabsorción, alteración en el vaciamiento gástrico ni oclusión intestinal; por lo que no se realizó biopsia del tracto gastrointestinal.

#### AFECCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

El 60% de los pacientes presentó parestesias como síntoma inicial, con electromiografía que indicaba neuropatía sensitivo-motora bilateral de predominio en miembros inferiores; destacando el predominio motor de tipo axonal con grados variables de desmielinización en el 50% de los casos.

Dos pacientes presentaron prolongación de latencias distales motoras y sensitivas del nervio mediano, sugerente de mononeuropatía distal a nivel del carpo; sólo clínicamente un caso con síndrome del túnel del carpo que requirió corrección quirúrgica. No se realizó biopsia de nervio periférico.

#### AFECCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Sólo un paciente 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 80 mmHg, con una medición mínima de 53.3 mmHg y una máxima de 96.6 mmHg.

#### ALTERACIONES PULMONAR

A todos los pacientes se les realizó telerradiografía de tórax al inicio, con hallazgos de derrame pleural bilateral en el 20% de los casos. No se encontró casos con infiltrado retículo-nodular ni nódulos en el parénquima pulmonar. No se realizó biopsia de estructuras del tracto respiratorio superior ni inferior.

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

El 60% de los pacientes presentó adelgazamiento ceroso de la piel, el cual fue valorado por el servicio de dermatología; sin encontrar nódulos ni placas en piel.

El 30% de los pacientes presentó equimosis fácil. En cuanto a la macroglosia reconocida como patognomónica de amiloidosis se observó en el 10%, ésta fue determinada por el servicio de cirugía maxilo-facial. Sólo un paciente presentó púrpura periorbitaria (ojos de mapache).

A todos los pacientes se les realizó biopsia de grasa periumbilical con tinción de rojo Congo, siendo positivos en el 80% de los casos. Siendo el primer sitio recomendado para toma de biopsia por ser menor invasivo, en caso de caso sugestivo de amiloidosis.

#### AFECCIÓN TIROIDEA

El 30% de los pacientes presentó enfermedad tiroidea, el 20% con hipotiroidismo subclínico y el 10% con hipotiroidismo manifiesto que ameritó tratamiento sustitutivo de la función tiroidea con levotiroxina.

#### SÍNTOMAS CONSTITUCIONALES

El 90% de los pacientes presentó ataque al estado general que incluye la presencia de astenia, adinamia e hiporexia. El 40% cursó con pérdida de peso significativa, determinado como disminución  $\geq 10\%$  del peso habitual. El promedio de kilogramos descendidos fueron 12 kilogramos en 6 meses. Ninguno refirió fiebre en el curso de la enfermedad.

## ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS

El 50% de los pacientes con amiloidosis AL el tiempo de protrombina fue mayor al promedio de 13", con un valor mínimo de 11.3" y el valor máximo de 14.8", ninguno de los pacientes presentó equimosis espontánea.

En el 50% de los pacientes estudiados se determinó la beta-2 microglobulina, estando elevado en el 100 % con un valor mínimo de 2.3 ng/dl, un promedio de 9.75 ng/dl y con un máximo de 18.4 ng/dl.

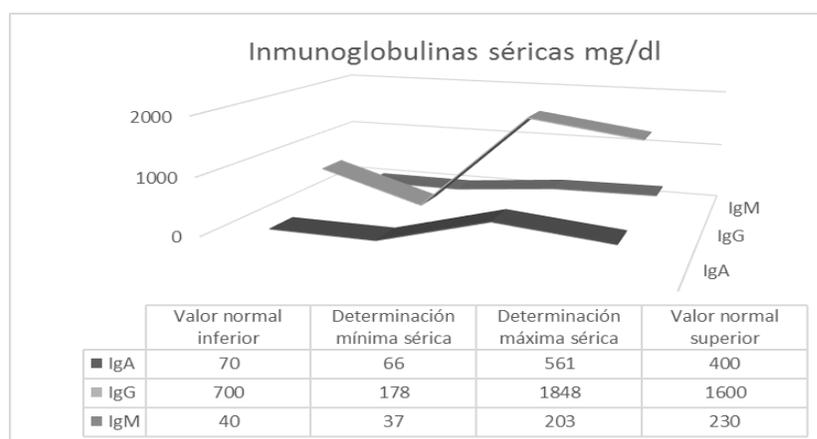
Ningún paciente cursó con trombocitopenia, con un promedio plaquetario de 277.5 mil con una determinación mínima de 231 mil y una máxima de 375 mil.

El 60% de los pacientes cursó con anemia normocítica-normocrómica, la hemoglobina promedio del grupo de pacientes fue 12.72 gr/dl, con una hemoglobina mínima de 8.9 gr/dl y una máxima de 17.1 gr/dl.

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

IgA promedio de 282.9 mg/dl (rango de normalidad 70-400 mg/dl), con un mínimo de 66 mg/dl y un máximo de 561 mg/dl. Valor de IgG promedio 184.8 mg/dl (rango de normalidad 700-1600 mg/dl), con un valor mínimo de 178 mg/dl y un máximo de 1848 mg/dl. Con IgM promedio de 203 mg/dl (rango de normalidad 40-230 mg/dl) con un valor mínimo de 37 mg/dl y un máximo de 1197 mg/dl. A través de electroforesis en suero y orina sin identificar gammapatía monoclonal, sólo en un paciente se realizó inmunohistoquímica en biopsia endomiocárdica, siendo positivo para cadenas ligeras kappa y lambda.

Figura 6.- Determinación de Inmunoglobulinas séricas en pacientes con Amiloidosis AL



En el 80% de los pacientes se realizó biopsia de hueso, sólo en un paciente se encontró más de 10% de células plasmáticas, 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, el valor máximo y el valor promedio.

**Tabla 2. Estudio de laboratorio iniciales en los pacientes con Amiloidosis AL**

	REFERENCIA	VALOS MINIMO	VALOR	VALOR
Hemoglobina	13-18 mg/dl	8.9	17.1	12.72
Hematocrito	42-53.6%	26.7	51.3	36.8
Volumen corpuscular	80-93 fL	88	102	93
Hemoglobina corpuscular	27-31 pg	29	33.2	31
Plaquetas	150-400 mil/mmc	231	375	277.5
Tiempo protrombina	Testigo 12"	11.3	14.8	13.02
Tiempo parcial trombina	Testigo 30"	25.1	43.1	31.51
Glucosa	65-110 mg/dl	77	99	89
Creatinina	0.4-1.2 mg/dL	0.71	9.66	3.03
Ácido úrico	3-7 mg/dL	4.0	9.5	6.7
Calcio	8.4-10.2 mg/dL	7.4	10.1	9.05
Fósforo	2.7-4.5 mg/dL	3.0	5.1	4.2
Sodio	135-145 mEq	126	144	136.6
Cloro	95-110 mEq	90	110	104
Potasio	3.5 – 5.0 mEq	3.48	6.31	4.75
Aspartato	2-38 UI/L	14	38	27.8
Alanino aminotransferasa	2-41 UI/L	13	42	29.6
Bilirrubinas totales	0.0-1.1 mg/dL	0.18	2.20	0.60
Bilirrubina directa	0.0-0.03 mg/dL	0.09	1.50	0.40
Bilirrubina indirecta	0.0-0.08 mg/dL	0.09	0.70	0.20
Fosfatasa alcalina	40-124 UI/L	55	523	216.8
Gamma-glutamil-	10-71 UI/L	29	651	335
Albúmina	3.4-4.8 gr/dL	1.4	4.3	2.66
Velocidad de	0-20 mm/hora	10	40	18
Proteína C reactiva	0.0-0.50 mg/dL	0.10	1.75	0.44
Hormona estimulante de	0.270-4.2 $\square$ U/ml	1.74	100	13.34
T4 Libre	0.93-1.70 ng/dL	0.24	1.7	1.17

## DISCUSIÓN

La organización Nacional de Enfermedades Raras, clasifica a la amiloidosis sistémica AL como una enfermedad rara.<sup>(4)</sup> La información sobre la epidemiología de amiloidosis sistémica es escasa; el mejor comprendido ha sido un estudio realizado por la Clínica Mayo en la población general de la ciudad de Olmstead, E.U.A; siendo la incidencia anual ajustado por sexo y edad de 8.9 casos por millón de personas año; extrapolando que aproximadamente 2225 nuevos casos pueden ocurrir anualmente en Estados Unidos de Norteamérica.<sup>(16)</sup> Sin embargo en nuestro país no existen reportes epidemiológicos sobre la amiloidosis primaria AL, sólo reporte de casos; destacando el reporte de una serie de 23 pacientes con amiloidosis AL de un grupo de 1,388 pacientes con neoplasias hematológicas malignas en un hospital de tercer nivel en el Estado de Puebla en un periodo de 30 años.<sup>(19)</sup>

El pronóstico de la amiloidosis sistémica AL en pacientes no tratados es pobre, siendo la supervivencia media de 6 a 12 meses, según la Clínica Mayo.<sup>(17)</sup> Por lo que es una enfermedad progresiva y usualmente fatal, se ha estimado causa alrededor de 0.5 a 1.0 por 1000 personas muertas en el Reino Unido.<sup>(18)</sup>

En esta serie de casos de amiloidosis AL del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI la proporción fue igual por sexo (50%); siendo en muchos estudios la proporción de hombres mayor que de mujeres (cerca de 1.1-1.3), el reporte en el grupo de la Clínica Mayo (n: 281) y el grupo italiano (n: 209) fue para hombres de 67% y 56% respectivamente.<sup>(41)</sup>

La edad promedio de presentación en esta serie fue de 59.4 años, menor para lo reportado por la Clínica Mayo y similar a los reportado por el grupo Italiano, siendo 66.4 y 60.1 años respectivamente.<sup>(41)</sup>

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La amiloidosis primaria no se identifica hasta que síntomas de alarma aparecen relativamente tardío en el curso de la enfermedad. Síntomas no específicos como fatiga y pérdida de peso aparecen gradualmente y pueden ser debilitantes, pero son notificados solo después que la progresión de la enfermedad conduce signos más específicos, tales el edema, disnea, sangrado o hipotensión ortostática.

Los síntomas iniciales en esta serie de casos de amiloide AL fueron inespecíficos para el síndrome amiloideo por ataque al estado general en 90% de los casos, parestesias en miembros inferiores en 60% , edema de miembros inferiores en el 50% y pérdida de peso de más de 10% en el 40%. Coincidiendo con los reportes internacionales, en relación a la pérdida de peso y fatiga son los síntomas más frecuentes, sin embargo en raras ocasiones se realiza el diagnóstico con esta sintomatología.

En este grupo de estudio la afección renal fue la presentación más frecuente con un 80% de los casos; lo que concuerda con lo reportado en el grupo multicéntrico Italiano (209 pacientes), siendo la afección renal el 49.3% y a diferencia de lo reportado en la cohorte de la Clínica Mayo (Rochester, Minnesota, E.U.A) que presentaron principalmente afección cardiaca en 37.4% (281 pacientes), con una  $p < 0.001$ .<sup>(41)</sup>

Los criterios de afección en los diversos órganos utilizados fueron los del 10º Consenso Internacional en Amiloide y Amiloidosis.<sup>(20)</sup>

En este grupo de estudio de Amiloidosis AL se identificó la afección de 2 o más órganos al inicio de la enfermedad en un 90% de los pacientes. En el grupo Italiano demostró afección de 2 o más órganos en el 64% de los pacientes (209 pacientes) y en la cohorte de la Clínica Mayo el 67.3% presentó daño a un órgano.<sup>(41)</sup> Lo cual puede estar en relación a la búsqueda intencionada así como a lo tardío de la enfermedad al momento del diagnóstico. La afección multiorgánica se ha relacionado con la disminución de la supervivencia al momento del diagnóstico, siendo la afección de más de 2 órganos criterios para excluir del tratamiento con trasplante de células madres.<sup>(43)</sup>

El tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y el establecimiento del diagnóstico en esta serie de casos fue de 19.2 meses (con un rango de 2 a 60 meses), en contraste con 10 meses (0 – 120 meses) en la cohorte de la Clínica Mayo y 6 meses (0- 96 meses) en el grupo italiano.<sup>(41)</sup> Los resultados probablemente a que tanto en Italia como en Estados Unidos de América se hicieron un esfuerzo para difundir información sobre la Amiloidosis AL y capacitar a sus Médicos en el diagnóstico temprano y tratamiento oportuno.

El antecedente de tabaquismo en la serie de casos fue del 30%, no encontrando hasta el momento en la bibliografía médica una asociación entre tabaquismo y amiloidosis primaria.

En ningún caso hubo concordancia entre el diagnóstico de ingreso en el servicio tratante y el diagnóstico histopatológico final, por lo que es imperativo sospechar la enfermedad ante un síndrome amiloideo y toma de biopsia de grasa periumbilical y/o órgano afectado ante persistencia de sospecha.

En la experiencia de la Clínica Mayo, la biopsia de médula ósea de cresta iliaca combinado con aspiración de grasa subcutánea abdominal puede identificar depósitos de amiloide en el 85% de los pacientes con amiloidosis. Cuando la grasa periumbilical y la médula ósea son negativas para tinción Rojo Congo; hasta el 15% de estos pacientes tiene amiloidosis y si el índice de sospecha es alta debe realizarse biopsia del órgano afectado.<sup>(43)</sup> Como se demostró en esta serie de casos de Amiloidosis AL, en el 100% de los casos se realizó biopsia de grasa periumbilical y realización de tinción Rojo Congo, con positividad en el 80%; en el 20% restante se realizó una biopsia hepática y otra endomiocárdica, diagnosticando amiloidosis hepática y cardíaca respectivamente.

En esta serie de casos de Amiloidosis AL en el 60% 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 es conveniente dar a conocer el algoritmo diagnóstico de amiloide en los diversos servicios tratantes. Aunque la biopsia de los órganos afectados (riñón, hígado o corazón) tienen una alta sensibilidad (aproximadamente 100%), es recomendado iniciar con biopsia de un sitio clínicamente no involucrado, tales: grasa periumbilical, recto, médula ósea, glándula salival o gingival, para evitar biopsia de un órgano vital y la asociación del riesgo de sangrado grave.

#### AFECCIÓN RENAL

El riñón es uno de los órganos más frecuentemente afectado en la amiloidosis primaria. Las manifestaciones renales constituyen una evidencia temprana de esta entidad, 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 enfermedad renal terminal.

Según el Consenso del 10º Simposio Internacional de Amiloide y Amiloidosis, involucro renal se define como una proteinuria en 24 horas > 0.5 gr/día; representando en esta serie de casos de amiloidosis AL el 80% de los pacientes; en un caso se detectó cadenas ligeras en orina y suero, indicando gammapatía

monoclonal IgA Lambda. Se realizó biopsia renal en el 40% de los pacientes, con tinción de rojo Congo e inmunohistoquímica positiva para cadenas ligeras IgG Lambda en el 100% de los casos, en el otro 40% de los pacientes fue suficiente la biopsia de grasa periumbilical para confirmar el diagnóstico

Por lo que el riñón fue el órgano principalmente afectado en esta serie de estudio, coincidiendo con lo reportado a una serie de 23 casos de amiloidosis AL por Hernández Reyes en un centro hospitalario de Tercer nivel en Puebla con un 61% de pacientes con síndrome nefrótico. <sup>(19)</sup> También el riñón fue el órgano mayor afectado en el grupo Italiano con un 49.3% de los pacientes comparado con el 27.7% de la serie de la Clínica Mayo. <sup>(41)</sup>

Se ha reportado que la sobrevida 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; de tal manera que la creatinina <1.7 mg/dl es uno de los criterios de inclusión para Trasplante de Células Madres; en tanto que los pacientes con una excreción de proteínas no tiene una disminución en la sobrevida, sin embargo tienen menor tiempo para desarrollar enfermedad renal terminal. <sup>(43)</sup> En esta serie de casos de Amiloidosis AL siete pacientes presentaron creatinina mayor de 1.3 mg/dl, con un promedio de creatinina de 3.01 mg/dl, con un rango menor de 0.7 mg/dl y un mayor de 9.6 mg/dl. No fue posible realizar una estimación de la sobrevida con respecto a la función renal, ya que se desconoce el número de pacientes que han fallecido por amiloidosis primaria en el Hospital de Especialidades de CMN Siglo XXI en el periodo evaluado.

#### AFECCIÓN CARDIACA

La amiloidosis AL está asociado con involucro cardiaco clínico en cerca de la mitad de los casos, aunque afección subclínica puede ser determinada en la mayoría de las autopsias o en biopsia endomiocárdica. Se sospecha de amiloidosis primaria cardiaca en los pacientes con insuficiencia diastólica o miocardiopatía restrictiva sin evidencia de isquemia. <sup>(44)</sup> El ecocardiograma es el método más exacto para la investigación en sospecha de enfermedad cardiaca; sustituyendo la definición de involucro cardiaco en relación a falla cardiaca con cardiomegalia, derrame pleural y líneas B de Kerley en la radiografía de tórax. <sup>(47)</sup>

Según el Consenso del 10º Simposio Internacional de Amiloide y Amiloidosis, involucro cardiaco se define como un engrosamiento de la pared ventricular mayor de 12 mm, sin otra causa cardiaca; en esta serie de casos de amiloidosis AL, a través de ecocardiograma transtorácico se determinó infiltración miocárdica con

una pared ventricular promedio de 17 mm en el 50% de los pacientes, siendo el segundo órgano más afectado por detrás del riñón. En la cohorte de la Clínica Mayo la afección cardíaca fue el síndrome dominante con un porcentaje de 37.4% contra 27.8% en el grupo Italiano con una  $p < 0.03$ ; reportando en el primer grupo un grosor del septum ventricular de 47.11 mm versus 32 mm en la cohorte Italiana. <sup>(41)</sup>

En esta serie de casos de amiloidosis AL, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) promedio fue 72.3 %, con una FEVI mínima de 56% y una FEVI máxima de 89%; FEVI conservada como lo reportado en la cohorte de la Clínica Mayo y de la serie Italiana con FEVI de 60 y 55% respectivamente. <sup>(41)</sup>

Todos los pacientes de la serie de amiloidosis AL manifestaron insuficiencia valvular leve a través de ecocardiograma Doppler principalmente tricuspídea-mitral en un 40% de los casos; lo cual concuerda con los reportes internacionales que describen engrosamiento de las válvulas mitral y tricúspide, manifestada como insuficiencia leve.

El electrocardiograma revela en la mayoría de los casos bajos voltajes del complejo QRS, bloqueo de rama derecha de Haz de His y eje eléctrico normal. Además la infiltración atrial puede favorecer la presencia de fibrilación auricular así como fenómenos embólicos. <sup>(48)</sup> Hallazgos reportados en esta serie de estudio por presentar un 40% de los pacientes voltajes bajos (4 pacientes) y un 10% con trastornos del ritmo por fibrilación auricular (1 paciente).

Sólo un paciente presentó síntomas iniciales de falla cardíaca por lo que se practicó biopsia de endomiocardio, la cual fue positiva para amiloidosis. Reportándose en la literatura: la biopsia endomiocárdica establece el diagnóstico de amiloidosis AL en el 100%, en caso de que al menos se toman tres muestras de biopsia. <sup>(44)</sup>

El mayor determinante del pronóstico en amiloidosis AL es el involucro cardíaco; asociado a hallazgos ecocardiográficos en relación a rigidez de pared, apariencia granular, anormalidades en la relajación diastólica, disfunción ventricular derecha con engrosamiento valvular. <sup>(49)</sup> Altos niveles de troponina T y terminal N de pro-péptido natriurético cerebral (NT pro-BNP) ( $> 0.025$  ng/mL y  $> 1800$  pg/mL, respectivamente) son predictivos de mortalidad en trasplante de células madre y son usadas como criterio de exclusión para dicha terapia. <sup>(50)</sup> En la cohorte de la Clínica Mayo se describe como la afección cardíaca la

principal causa de muerte así como en el grupo Italiano 63 % versus 62 %, respectivamente); encontrando una sobrevivencia media de 4 a 6 meses al manifestarse la falla cardíaca.<sup>(41)</sup> Con limitaciones en esta serie de casos de Amiloidosis AL ya que no se determina en el hospital Troponina T ni NT- proBNP y se desconoce el número de pacientes que han fallecido por amiloidosis primaria en el Hospital de Especialidades de CMN Siglo XXI en el periodo evaluado.

#### AFECCIÓN HEPÁTICA

La hepatomegalia a veces es una característica de presentación de la Amiloidosis AL, y perfil bioquímico característico de colestasis intrahepático muestra un incremento en la gamma-glatamil transpeptidasa (GGT), seguida por fosfatasa alcalina y las concentraciones de bilirrubinas. No siempre es fácil distinguir hepatomegalia amiloidea de crecimiento hepático secundario a falla cardíaca derecha. <sup>(2)</sup>

Según el Consenso del 10º Simposio Internacional de Amiloide y Amiloidosis, involucro hepático se define como una hepatomegalia mayor de 15 cm en ausencia de falla cardíaca o fosfatasa alcalina >1.5 el valor superior normal. En esta serie de pacientes con Amiloidosis AL el 50% de pacientes presentó afección hepática por colestasis intrahepática con elevación de fosfatasa alcalina mayor a 1.5 veces el valor superior y con una elevación de GGT en promedio de 584 UI/L (8-10 veces el nivel superior normal); en tanto, el 30% con hepatomegalia mayor a 15 centímetros no asociada a insuficiencia cardíaca derecha. Se realizó biopsia hepática en el 20% de los pacientes y con tinción de rojo Congo positivo en el 100% de los casos. Menor porcentaje reportado en el grupo italiano, reportando el segundo órgano más afectado con un 9.6%. <sup>(41)</sup>

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 visceversa, tal como se aprecia en el grupo Italiano. En cambio en esta serie de casos, posterior a la afección renal estuvo la afección al sistema nervioso periférico y en tercer lugar la afección cardíaca y hepática.

#### AFECCIÓN GASTROINTESTINAL

El compromiso del tracto gastrointestinal por amiloidosis AL se debe considerar en todos los individuos de más de 30 años, con diarrea crónica inexplicable; siendo la malabsorción, psuedoobstrucción, ulceración, y sangrado gastrointestinal infrecuentes pero manifestaciones severas de involucro gastrointestinal. Algunas de las características clínicas son deterioradas por sobrecrecimiento bacteriano. <sup>(2)</sup>

En esta serie de casos de amiloidosis AL ningún paciente cursó con diarrea crónica, malabsorción, alteración en el vaciamiento gástrico ni oclusión intestinal; por lo que no se realizó biopsia del tracto gastrointestinal. Sin embargo en la cohorte de la Clínica Mayo se reportó 1% con amiloidosis por biopsia de intestino delgado por presentar un cuadro de pseudo-obstrucción. Siendo el reporte a nivel Internacional de menos del 5% de los pacientes con amiloidosis primaria presentan síntomas gastrointestinales. <sup>(41)</sup>

#### AFECCIÓN SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

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

Según el Consenso del 10º Simposio Internacional de Amiloide y Amiloidosis, involucro de sistema nervioso periférico se define como una neuropatía sensitiva motora bilateral en miembros pélvicos. <sup>(20)</sup> En esta serie de casos de Amiloidosis AL el 60 % de los pacientes presentó parestesias como síntoma inicial, por lo tanto se les realizó electromiografía, la cual indicaba neuropatía sensitivo-motora bilateral de predominio en miembros inferiores; destacando el predominio motor de tipo axonal con grados variables de desmielinización en el 50% de los casos. Este porcentaje de afección es mayor a lo reportado a nivel internacional; en la Clínica Mayo se presentó como el segundo síndrome dominante la neuropatía periférica, en un 15.3% de los casos con respecto al 5.7% de la cohorte Italiana. <sup>(41)</sup>

El síndrome del túnel carpiano se presenta en la mitad de los pacientes varios años antes del inicio de los síntomas; sin embargo en esta serie de casos de Amiloidosis AL dos pacientes presentaron prolongación de latencias distales motoras y sensitivas del nervio mediano, sugerente de mononeuropatía distal a nivel del carpo; sólo clínicamente un caso con síndrome del túnel del carpo que requirió corrección quirúrgica. No se realizó biopsia de nervio periférico.

#### AFECCIÓN SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO

La neuropatía autonómica es visto en todos los tipos de amiloidosis, pero más frecuentemente y severa en amiloidosis AL; pudiendo conducir a hipotensión ortostática, impotencia sexual, alteración en vaciamiento vesical, saciedad precoz, náuseas, diarrea y constipación. <sup>(2)</sup>

Según el Consenso del 10º Simposio Internacional de Amiloide y Amiloidosis, involucro de sistema nervioso autónoma se define como ortostatismo, alteraciones en el vaciamiento gástrico, pseudoobstrucción y alteraciones en el vaciamiento vesical. <sup>(20)</sup> Reportándose en la literatura internacional en menos de 20% de los pacientes con amiloidosis AL, coincidiendo lo reportado en esta serie de estudio: solo un paciente presentó hipotensión ortostática; se encontró que la presión arterial media (PAM) promedio fue de 80 mmHg, con una medición mínima de 53.3 mmHg y una máxima de 96.6 mmHg. En algún momento de la enfermedad los pacientes presentaron con alteraciones del sistema nervioso autónomo manifestadas como el retraso en el vaciamiento gástrico (1 caso) o trastorno del vaciamiento vesical (1 caso).

La sobrevida promedio de los pacientes con neuropatía se encuentra en rangos de 13 a 35 meses con una tasa de supervivencia de 3 años del 38 al 50%. No pudiendo determinarse en esta serie de pacientes, ya que se desconoce el número de pacientes que han fallecido por amiloidosis primaria en el Hospital de Especialidades de CMN Siglo XXI en el periodo evaluado.

#### AFECCIÓN PULMONAR

La mayoría de los pacientes con depósito histológico de amiloide pulmonar tiene un curso asintomático. La forma más frecuente de presentación en la amiloidosis pulmonar es la nodular con una evolución frecuentemente benigna. <sup>(2,53)</sup>

Según el Consenso del 10º Simposio Internacional de Amiloide y Amiloidosis, involucro pulmonar se define como alteración en la radiografía de tórax (infiltrado reticulonodular, derrame pleural bilateral) y nódulos en el parénquima pulmonar (amiloidomas). <sup>(20)</sup> En esta serie de casos de amiloidosis AL, a todos los pacientes se les realizó telerradiografía de tórax al inicio, con hallazgos de derrame pleural bilateral en el 20% de los casos, sin asociarse a síndrome nefrótico ni a falla cardíaca, aunque en presencia de descompensación de esta última el derrame pleural fue mayor. No se encontró casos con infiltrado retículo-nodular ni nódulos en el parénquima pulmonar. No se realizó broncoscopia ni toma de biopsia de estructuras del tracto respiratorio superior ni inferior.

## AFECCIÓN CUTANEA

El depósito de amiloide en la piel y tejido subcutáneo puede producir una variedad de lesiones dérmicas en pacientes con amiloidosis AL, describiéndose desde piel cética y nódulos de piel, equimosis fácil (fragilidad de pared vascular), púrpura periorbitario (ojos de mapache), uñas distróficas, etc. Se observa afección en la piel en el 20-40% de los casos, lo cual es clave para el diagnóstico temprano. <sup>(2,7)</sup>

En esta serie de casos de Amiloidosis AL, el 60% de los pacientes presentó adelgazamiento ceroso de la piel, el cual fue valorado por el servicio de dermatología; sin encontrar nódulos ni placas en piel; en tanto que el 30% de los pacientes presentó equimosis fácil, sólo un paciente presentó púrpura periorbitaria (ojos de mapache).

La prevalencia de la macroglosia reconocida como patognomónica de amiloidosis es reportada en el 20%, porcentaje similar encontrando en esta serie de casos de amiloidosis AL observándola en el 10%, determinada por el servicio de cirugía maxilo-facial. La superficie de la lengua puede estar cubierta de pápulas o nódulos; esta rigidez de la lengua puede tener implicaciones clínicas como son alteraciones en el habla, alteración para masticar, incapacidad para el cierre oral condicionando sialorrea, síndrome de apnea hipoapnea obstructiva del suelo (SAHOS) y disfagia. Con los datos antes mencionados frecuentemente se indica intervención quirúrgica. <sup>(54)</sup> En el caso reportado en esta serie se otorgó tratamiento conservador.

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 un gran valor diagnóstico, tal como se ha reportado en la bibliografía médica y los hallazgos encontrados en esta serie. Por lo tanto las enfermedades cutáneas son uno de los datos pivote 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 TIROIDEA

Entre las manifestaciones de la amiloidosis AL se reporta el hipotiroidismo subclínico, no habiendo reporte en la literatura internacional para comparar con el 30% de los casos presentados en esta serie de casos de Amiloidosis AL, el 20% con hipotiroidismo subclínico y el 10% con hipotiroidismo manifiesto que ameritó tratamiento sustitutivo de la función tiroidea con levotiroxina. <sup>(2)</sup>

## AFECCIÓN HEMATOLÓGICA

El sangrado es una de las complicaciones de la amiloidosis primaria. Estas afecciones hemostáticas pueden ser por deficiencias de factores de coagulación principalmente el factor X (como resultado de incremento de remoción por unión al amiloide), hiperfibrinólisis, disfunción plaquetaria y aumento en la fragilidad capilar. La manifestación hematológica más común de esta discrasia sanguínea es la púrpura no palpable. <sup>(55)</sup>

En esta serie de casos de Amiloidosis AL el 50% de los pacientes presentaron prolongación del tiempo de protrombina (TP) mayor a 2 segundos del valor testigo, con un TP promedio de 13 segundos, con un valor mínimo de 11.3" y el valor máximo de 14.8", ninguno de los pacientes presentó equimosis espontánea. 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 ponen en peligro la vida rara vez se han reportado en pacientes con amiloidosis AL, excepto en aquellos con deficiencia severa del factor X o en la colitis isquémica. La deficiencia del factor X se asocia a afección hepática y esplénica. Lo anterior debe siempre considerarse al plantear la toma de biopsia de sitios tales: el riñón y el hígado.

Desafortunadamente por carencias en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI no fue posible 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 AL es una enfermedad rara y poco sospechada, con una discordancia total entre el diagnóstico de ingreso al del egreso hospitalario, una latencia promedio de 19.2 meses para el diagnóstico definitivo a partir del inicio de los síntomas, y por un diagnóstico tardío reflejada en que menos del 10% de los pacientes cumple criterios de inclusión para el trasplante de células madres.

En el periodo de 6 años se identificaron 10 casos de Amiloidosis AL con características similares a lo reportado en series internacionales en distribución por sexo, edad promedio al diagnóstico de 59.4 años y presentación clínica inespecífica por ataque al estado general, parestesias de miembros inferiores y pérdida de peso no intencionada. Se diagnosticaron con afección de tres o más órganos al 70% de los pacientes, lo que los excluye para el tratamiento con trasplante de células madre; siendo los más afectados: el riñón, seguido por el sistema nervioso periférico y en tercer lugar el hígado y el corazón; teniendo gran relevancia esta última ya que es el mayor determinante del pronóstico. El hematoma periorbitario, púrpura de tórax y cuello; y macroglosia, aunque específicos de Amiloidosis AL son relativamente raros.

El abordaje diagnóstico por síndrome amiloideo incluye a todas las subespecialidades de la Medicina Interna: (Nefrología) proteinuria tanto en rango subnefrótico como nefrótico en paciente no diabético, (Cardiología) cardiomiopatía no isquémica con o sin falla cardiaca, (Gastroenterología-Hepatología) hepatomegalia con datos de colestasis intrahepática, (Neurología) neuropatía periférica axonal sin antecedente de diabetes mellitus y neuropatía autonómica asociada a hipotensión ortostática; y (Hematología) alteraciones en la coagulación.

El diagnóstico de Amiloidosis AL requiere demostrar el amiloide en dos sitios diferentes del cuerpo o detectar el amiloide en un sitio del cuerpo en combinación de una característica de afección a otro órgano definido por el Consenso del 10º Simposio Internacional sobre Amiloide y Amiloidosis; por lo que se requiere de un equipo multidisciplinario en un centro hospitalario que cuente con servicio de patología anatómica y pruebas especialidades para identificar proteínas monoclonales de cadenas ligeras e inmunohistoquímica y/o espectrometría de masas. Por lo que es necesario difundir el conocimiento de la enfermedad a médicos generales y de todas las especialidades médicas para crear redes de trabajo y realizar oportunamente referencia a Hospitales de Tercer nivel para un diagnóstico temprano y proveer una terapia de soporte de calidad.

Para mejorar el conocimiento de la Amiloidosis en nuestra población mexicana y contribuir a la literatura médica internacional es necesario realizar estudios multicéntricos y/o crear un Centro Nacional de Amiloidosis que otorgue servicio clínico para todos estos pacientes y concentre información epidemiológica, clínica y analítica estadísticamente significativa.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Pepys M, Hawkins P. Amyloidosis. In: Warrell DA, et al., editors, Oxford textbook of medicina. Oxford: Oxford University Press; 2003. p 162-73.
- 2.- Hazenberg B. Amyloidosis: A Clinical Overview. *Rheum Dis Clin N Am* 2013; 39:323-45.
- 3.- Kyle RA. Amyloidosis: a convoluted story. *Br J Haematol* 2001;114:529-39.
- 4.- Sipe J, Benson M, Buxbaum J, et al Amyloid fibril protein nomenclature: 2012 recommendations from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid* 2012;19:167-70.
- 5.- Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003;349:583-96.
- 6.- Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidosis. *N Engl J Med* 1997;337:898-909.
- 7.- Kyle RA, Gertz MA. Primary Systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995;32:45-59.
- 8.-Sezer O, Eucker J, Jakob C, Possinger K. Diagnosis and treatment of AL amyloidosis. *Clin Nephrol* 2000; 53:417-23.
- 9.-Connors L, Lim A, Prokaeva T, et al. Tabulation of human transthyretin (ATTR) variants, 2003. *Amyloid* 2003;10:160-84.
- 10.- Dzung J, Anderson L, Whelan C, et al. Cardiac transthyretin amyloidosis. *Heart* 2012;98:1546-54
- 11.- Drueke TB, Massy ZA. Beta2-microglobulin. *Semin Dial* 2009;22:378-80.
- 12.- Heegaard N. Beta 2-mircoglobulin: from physiology to amyloidosis. *Amyloid* 2009;16:151-73.
- 13.-Valleix S, Gillmore JD, Bridoux F, et al. Hereditary systemic amyloidosis due to Asp76Asn variant  $\beta$ 2-microglobulin. *N Engl J Med* 2012;366:2276-83.
- 14.-The National Organization for Rare Disorders. Physician's Guide to Amyloidosis. Available: [www.rarediseases.org](http://www.rarediseases.org).
- 15.- Stankovic K, Colombat M, Grateau G. Amiloidosis. *EMC Tratado de medicina* 2012;16 (2):1-6.
- 16.- Kyle RA, Linos A, Beard CM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Bood* 1992;79:1817-22.
- 17.- Janssen S, Van Rijswijk Mh, Meijer S, et al. Systemic amyloidosis: a clinical survey of 144 cases. *Neth J Med* 1986;29:376-85.
- 18.- Pepys MB. Pathogenesis, diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001;356:203-10.
- 19.- Hernandez-Reyes J, Galo-Hooker E, Ruiz-Delgado G, Ruiz-Arguelles G. Systemic immunoglobulin light-

chain amyloidosis (AL) in Mexico: a single institution, 30 year experience. *Rev Invest Clin* 2012; 64 (6):604-8.

20.- Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, Fermand JP, Hezenberg BP, Hawkins PN, 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. Tuour, france, 18-22 April 2004. *Am J hematol* 2005;79:319-28.

21.- Varizi ND. Molecular mechanism of lipid disorders in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2003;79:319-18.

22.- Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation* 2005;112:2047-60.

23.- Palladini G, Campana C, Kleysy C, Balduini A, vadacca G, Perfetti V, et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive mark of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. *Circulation* 2003;107:2440-5.

24.- Dispenzieri A, Getz MA, Kyle RA, lacy MQ, Burrit MF, therneau TM, et al. Prognostication of survival using cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Lood* 2004;104:1881-7.

25.- Dispenzieri A, Getz M, Kyle R, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 2004;22:3751-

26.- Lachmann HJ, goodman HJ, Gibertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Eng J Med* 2007;356:2361-71.

27.- Tada S, Lida M, Yao T, Kitamoro T, Yao T, Fujihima M. Intestinal pseudo-obstruction in patients with amyloidosis: clinic-pathologic differences between chemical types of amyloid protein. *Gut* 1993;34:1412-7.

28.- England JD, Gronseth GS, franklin G, et al. Practice parameter: The evaluation of distal symmetric polyneuropathy: The role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy. Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *PMR* 2009;1:14-22.

29.- Zubkov AY, rabinstein AA, Dispenzeiri A, et al. primary systemic amyloidosis with ischemic stroke as a presenting complication. *Neurology* 2007;69:1136-41.

30.- Bijzet J, Van Gameren II, Hazenberg BP. Fat tissue analysis in the management of patiente with systemic amyloidosis. In: Piken MM, Dogan A, Herrea GA, editors. *Amyloid and related disorders: surgical pathology and clinical correlations*. New York: Humana Press; 2012, 191-207.

32.- Westermark P. Subcutaneous adipose tissues biopsy for amyloid protein studies. *Methods Mol Biol* 2012;849:363-71.

33.- Van Gameren II, hazenberg BP, Bijzet, et al. Diagnostic accuracy of subcutaneous abdominal fat tissue

aspiration for detecting systemic amyloidosis and its utility in clinical practice. *Arthritis Rheum* 2006;54:2015-21

34.- Ikeda S, Sekijima Y, Tojo K, et al. Diagnostic value of abdominal wall fat pad biopsy in senile systemic amyloidosis. *Amyloid* 2011;18:211-5

35.- Keibel A, Rocken C. Immunohistochemical classification of amyloid in surgical pathology revisited. *Am J Surg Pathol* 2006;30:673-83.

36.- Nilsson KP, Ikenberg K, Aslund A, et al. Structural typing of systemic amyloidosis by luminescent-conjugated polymer spectroscopy. *Am J Pathol* 2010;176:563-74.

37.- Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, et al. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood* 2009;114:4957-59.

38.- Lavatelli F, Vrana JA. Proteomic typing of amyloid deposits in systemic amyloidosis. *Amyloid* 2011;18:177-82.

39.- Pardanani A, Witzing T, Schoroder G, et al. Circulating peripheral blood plasma cells as a prognostic indicator in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood* 2003;10:827-30.

40.- Palladini G, Merlini G. Uniform risk-stratification and response criteria are paving the way to evidence-based treatment of amyloidosis. *Oncology (Williston Park)* 2011;25:633, 637-8.

41.- Palladini G, Kyle RA, Larson DR, et al. Multicentre vs single centre approach to rare disease: The model of systemic light chain amyloidosis. *Amyloid* 2005;12:120.

42.- Petterson T, Kontinen Y. Amyloidosis- Recent Developments. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 39:356-68.

43.- Gertz M. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2014 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol* 2014;89:1133-40.

44.- Getz M, Rajkumar S. *Amyloidosis, Contemporary Hematology*. Springer Science, 2010.

45.- Bellotti V, Merlini G. Current concepts on the pathogenesis of systemic amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11 :53.

46.- Shafique S, Wetmore J, Almekhi A. Primary amyloidosis of the kidney. *M V Med J* 2010;106:22-4.

47.- Desai H, Aronow W, Peterson S, Frishman W. Cardiac amyloidosis: Approaches to diagnosis and management. *Cardiol Rev* 2010;18:1-11

48.- Rapezzi C, Merlini C, Candia C, et al. Systemic cardiac Amyloidosis Disease Profiles and Clinical Courses of the 3 main Types. *Circulation* 2009;120:1203-12.

49.- Koyama J, Falk R. Prognostic significance of strain Doppler imaging in light chain amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:333-42.

50.- Kumar S, Dispenzieri A, Lacy M, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis

- incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol* 2012;30:989-95.
- 51.- Kwan JY. Paraproteinemic neuropathy. *Neurol Clin* 2007;25:47-59.
- 52.- Ando Y, Suhr O, Shally M. Oxidative stress and amyloidosis. *Histol Histopathol* 1998;13:845-50.
- 53.- Utz JP, Swensen SJ, Getz MA. Pulmonary Amyloidosis. The Mayo Clinic experience from 1980-1993. *Ann Intern Med* 1996;124:407-13.
- 54.- Manduger L, roberg GC, Taicher S. Surgical management of macroglossia due to primary amyloidosis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1999:129-131.
- 55.- Gastineau DA, Getz MA, Daniels TM, et al: Inhibitor of the thrombin time in systemic amyloidosis: A common coagulation abnormality. *Bood* 1991;77-2637.
- 56.- Ramirez de Aguilar Frías, Jimena. Amiloidosis primaria AL en la UMAE Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI. Tesis de especialidad médica. Universidad Nacional Autónoma de México, Distrito Federal,2011. Impresa.
- 57.- Real de Asúa D, Acosta R, Contreras M, Gutiérrez A, Filighedu M, Armas M. Características clínicas de los pacientes con amiloidosis sistémicas en el periodo 2000-2010. *Rev Clin Esp* 2013; 213:186-93.
- 58.- Palladini G, Merlini G. Systemic amyloidoses: What an internist should know. *European Journal of Internal Medicine* 2013; 24:729-39.

**ANEXO**

<b>DEFINICIÓN DEL INVOLUCRO DE ÓRGANOS EN LA AMILOIDOSIS PRIMARIA (AL)</b>	
<b>RENAL</b>	Proteínas en orina de 24 horas >0.5 gr/día, predominantemente albumina.
<b>CARDIACA</b>	Ecocardiograma: Engrosamiento de la pared ventricular >12mm, sin otra causa cardiaca.
<b>HEPÁTICA</b>	Hepatomegalia >15 cm en ausencia de falla cardiaca o fosfatasa alcalina >1.5 el valor superior normal.
<b>NEUROLÓGICO</b>	SNP: Neuropatía sensitiva-motora periférica bilateral en miembros pélvicos. SNA: Ortostatismo (disminución de la tensión arterial sistólica por lo menos de 20 mmHg cuando el paciente se mantiene de pie por 3 a 5 minutos después de mantenerse al menos 5 minutos en posición supina), alteraciones en el vaciamiento gástrico, pseudoobstrucción, alteraciones en el vaciamiento vesical no relacionados a infiltración directa del órgano.
<b>TRACTO GASTROINTESTINAL</b>	Verificación por biopsia directa con síntomas.
<b>PULMONAR</b>	Alteraciones en la radiografía de tórax (infiltrado reticulonodular, derrame pleural bilateral), nódulos en el parénquima pulmonar (amiloidomas).
<b>PIEL Y TEJIDOS BLANDOS</b>	Adelgazamiento ceroso de la piel, equimosis fácil, nódulos subcutáneos o placas, púrpura periorbitaria (ojos de mapache), adenomegalias, macroglosia, artropatía, síndrome del túnel del carpo.

Tomado: Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, Fermand JP, Hezenberg BP, Hawkins PN, 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 hematomol 2005;79:319-28.