



AMILOIDOSIS SISTÉMICA: HALLAZGO EN AUTOPSIA. REPORTE DE DOS CASOS

SYSTEMIC AMYLOIDOSIS: FINDING ON AUTOPSY. REPORT OF TWO CASES

Martínez-Muñoz Elsa¹
Baena-Del Valle Javier¹
Barrios-Barreto Rina¹
Herrera-Lomonaco Sandra²
Redondo-Bermúdez César²
Miranda-Marzola María del Carmen³

Correspondencia: elsamaria26@hotmail.com

Recibido para evaluación: Junio – 25 – 2013. Aceptado para publicación: enero – 20 - 2014

RESUMEN

Introducción: la amiloidosis es la acumulación extracelular de material amiloide, que produce daño en el funcionamiento de órganos y tejidos. Se caracteriza por la presencia de plegamiento de las proteínas, las cuales adquieren la capacidad para auto agregarse, formando configuraciones anormales.

Casos clínicos: se presentan los casos clínicos de dos pacientes femeninas, ambas de 47 años de edad, quienes fallecen sin diagnóstico clínico. Por no ser evidentes las causas de las muertes, se les realizó autopsia clínica. Se encontró presencia masiva de amiloide en diferentes órganos, lo cual fue confirmado con la tinción de Rojo Congo y la evaluación realizada en microscopio con luz polarizada. Se diagnosticó falla multiorgánica secundaria a la presencia de amiloidosis sistémica y en ambos pacientes se consideró como la causa de la muerte.

Conclusión: las manifestaciones clínicas de la amiloidosis son variables e inespecíficas, dependiendo de los depósitos extracelulares y su ubicación en el organismo. Es un reto realizar el diagnóstico. Se recomienda considerar la posibilidad diagnóstica de la amiloidosis en pacientes con síntomas que sugieran daño de la función de un órgano, para lo cual es necesaria la confirmación histológica. **Rev.cienc.biomed. 2014;5(1):123-129**

PALABRAS CLAVES

Amiloide; Precursor de proteína beta-amiloide; Amiloidosis; Autopsia.

¹ Médico. Estudiante de Postgrado. Patología. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

² Médico. Especialista en Patología. Docente del Departamento Diagnóstico. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

³ Estudiante de Medicina. Universidad de Cartagena. Cartagena. Colombia.

SUMMARY

Introduction: amyloidosis is the extracellular accumulation of amyloid material, which causes damage in the functioning of organs and tissues. It is characterized by the presence of protein folding, which acquire the capacity of self-assembly creating unusual configurations.

Case reports: the case reports of two female patients are presented. Both with 47 years of age, who died without clinical diagnosis. Due to not evident cause of the deaths, clinical autopsies were carried out. Massive presence of amyloid in different organs was found, which was confirmed with the Congo red staining method and the assessment in the polarized light microscopy. Multiple organ dysfunction syndromes secondary to the presence of systemic amyloidosis was diagnosed and in both patients was considered as the cause of death.

Conclusion: the clinical symptoms of the amyloidosis are variable and non-specific, depending of the extracellular deposits and its location in the body. It is a challenge to do a diagnosis. It is recommended to consider the diagnostic possibility of the amyloidosis in patients with suggestive symptoms of damage in the function of the organ and it is required the histological confirmation. **Rev. cienc.biomed. 2014;5(1):123-129**

KEYWORDS

Amyloid; Amyloid beta-protein precursor; Amyloidosis; Autopsy.

INTRODUCCIÓN

La amiloidosis se define como la acumulación extracelular de material amiloide en órganos y tejidos (1,2). El material está compuesto principalmente por tres elementos: el amiloide P, las proteínas fibrilares del amiloide y los componentes de la matriz extracelular. Existe trastorno en el plegamiento de las proteínas, las cuales adquieren la capacidad para auto agregarse, formando una configuración fibrilar altamente anormal (1,3). Estos depósitos alteran progresivamente la estructura y funcionabilidad de tejidos y órganos (1,4). El término amiloide fue acuñado por Schleiden en 1838, para describir una sustancia presente en las plantas semejante a la celulosa (1). Posteriormente Rokitansky en 1842, realizó la primera descripción morfológica de la amiloidosis (4).

Es una enfermedad poco frecuente. Estadísticas del Reino Unido estiman que aproximadamente 500 nuevos casos son referidos al Centro Nacional de Amiloidosis cada año y calculan que 0.5 a 1.0 muertes por cada 1.000 personas se deben a la amiloidosis de tipo cadena liviana (1). En los Estados Unidos de Norteamérica, las estadísticas indican incidencia anual de ocho casos por millón de habitantes y prevalencia de cinco a trece casos por millón de habitantes al año (5).

La amiloidosis de tipo cadena liviana es la más frecuente de las amiloidosis sistémicas, con incidencia de nueve casos/millón de habitantes/año en los países desarrollados (5). En América del Sur hay pocos datos estadísticos de la enfermedad. El mayor número de casos están publicados en Chile (6). En México en el 2012, se divulgó un artículo que identificó 23 casos de amiloidosis sistémica de tipo cadena liviana, en un periodo de treinta años y fueron diagnosticados en una institución de referencia para hematología (7).

La amiloidosis se presenta y se diagnóstica en pacientes con edad media de 65 años aproximadamente, donde solo 10% son menores de 50 años de edad (5). No se encuentra reportada variabilidad con relación al sexo. Los síntomas clínicos son inespecíficos y variables, dificultando el diagnóstico de la amiloidosis, que en la mayoría de los casos se realiza tardíamente. Con frecuencia el hallazgo histológico es incidental, al realizar biopsia en un órgano en busca de otra patología (1). El diagnóstico es histológico por medio de tinción con Rojo Congo, prueba específica para identificar la presencia de material amiloide (1,8). El objetivo es presentar dos casos de amiloidosis sistémicas como hallazgo incidental en autopsias clínicas.

CASOS CLÍNICOS

Primer caso. Paciente femenina de 47 años de edad, que fue admitida a urgencias con cuadro clínico de tres días de evolución consistente en oliguria, edema de miembros inferiores, distensión abdominal y sin antecedentes personales de importancia. Fue hospitalizada y dos días después presentó cuadro de ictericia mucocutánea generalizada, anasarca, hepatomegalia de +/- tres centímetros y ascitis, asociado a deterioro significativo del estado general. Fue trasladada a la Unidad de Cuidados Intensivos con diagnóstico de insuficiencia renal aguda e insuficiencia hepática.

A pesar del manejo interdisciplinario, presentó deterioro progresivo del estado general y posterior fallecimiento. Se realizó autopsia clínica en el que los hallazgos macroscópicos coincidían con la evolución clínica del paciente. El estudio microscópico encontró hígado, riñón, bazo, glándulas suprarrenales y páncreas con alteración de la histoarquitectura, caracterizados por el depósito masivo de material eosinofílico de apariencia amiloide que producía compresión y atrofia de las estructuras adyacentes. La presencia de material amiloide fue confirmada con la realización de tinción de Rojo Congo, al evaluar el tejido con microscopio de luz polarizada. La birrefringencia de color verde manzana, indicó la presencia de fibras de amiloide (Figura N°1). Diagnóstico de la causa de muerte: insuficiencia hepatorenal secundaria a amiloidosis sistémica.

Segundo Caso. Paciente femenina de 47 años, encontrada por los familiares en su cama, sin respuesta al llamado y cianosis facial. Fue atendida en urgencias y declarada fallecida y se solicitó autopsia clínica. Tenía antecedentes patológicos de trastorno depresivo mayor en tratamiento farmacológico. Desde hacía dos meses presentaba dificultad respiratoria progresiva y dolor epigástrico con irradiación pectoral, brazo izquierdo y espalda. Un electrocardiograma de esas fechas reportó taquicardia sinusal, necrosis anteroseptal antigua y alteraciones inespecíficas del ST. Una valoración por ecocardiograma doppler transtorácico, mostró miocardiopatía hipertrófica, función ventricular severamente deprimida y dilatación

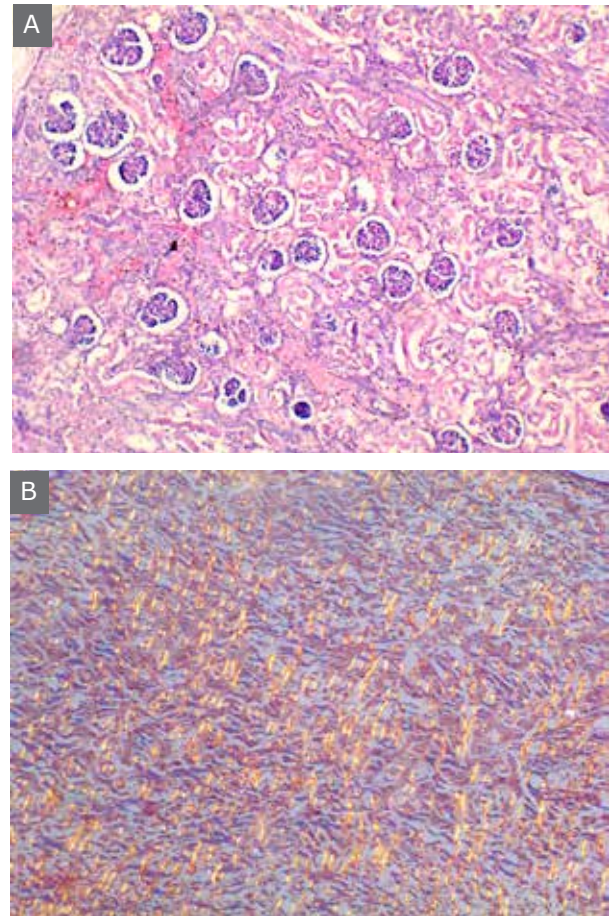


Figura N°1: Cortes histológicos de riñón. (A) Alteración de la arquitectura con depósito de material eosinofílico en el espacio inter asas con compresión de glomerulos. Hematoxilina y eosina, 10x. (B) Birrefringencia de color verde manzana visto bajo luz polarizada, que confirman la presencia de amiloide. Tinción de Rojo Congo.

moderada de aurícula izquierda. Diagnóstico: miocardiopatía por posible amiloidosis.

Los hallazgos macroscópicos relevantes encontrados en la autopsia fueron indicios de edema pulmonar, cardiomegalia, esplenomegalia, hígado congestivo, aterosclerosis aórtica y leiomioma intramural. En el examen microscópico con tinción de Rojo Congo se encontró presencia de material amiloide con extenso compromiso de bazo y corazón (Figura N°2 y N°3). Compromiso focal de pulmones, hígado, riñones, glándulas suprarrenales y páncreas. Diagnósticos: miocardiopatía isquémica aguda y crónica, edema pulmonar y congestión visceral generalizada. Se consideró como causa de muerte shock cardiogénico.

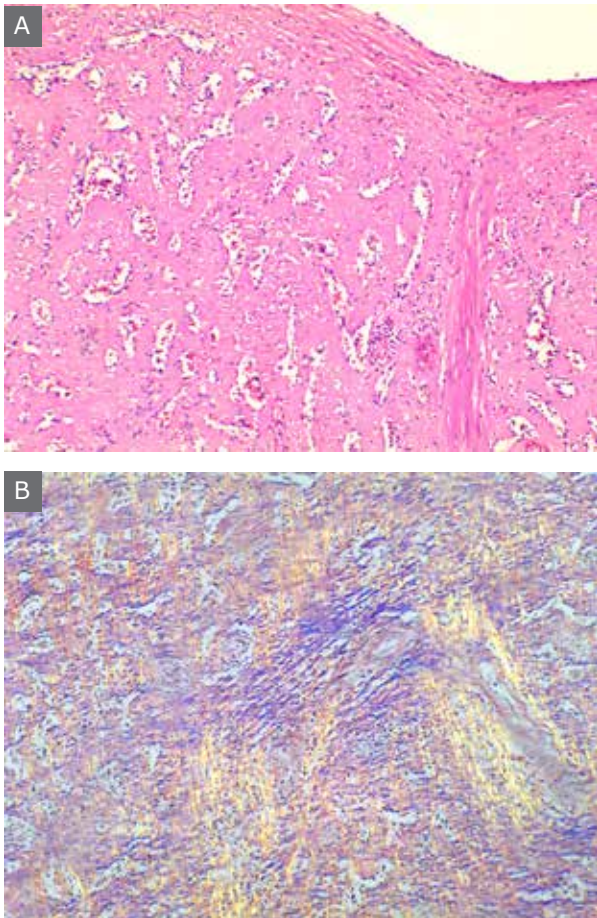


Figura N° 2. Corte histológico del bazo.
(A) Histoarquitectura está remplazada por material eosinofílico. Hematoxilina y eosina, 10x.
(B) Birrefringencia de color verde manzana visto bajo luz polarizada, confirmando la presencia de amiloide. Tinción de Rojo Congo.

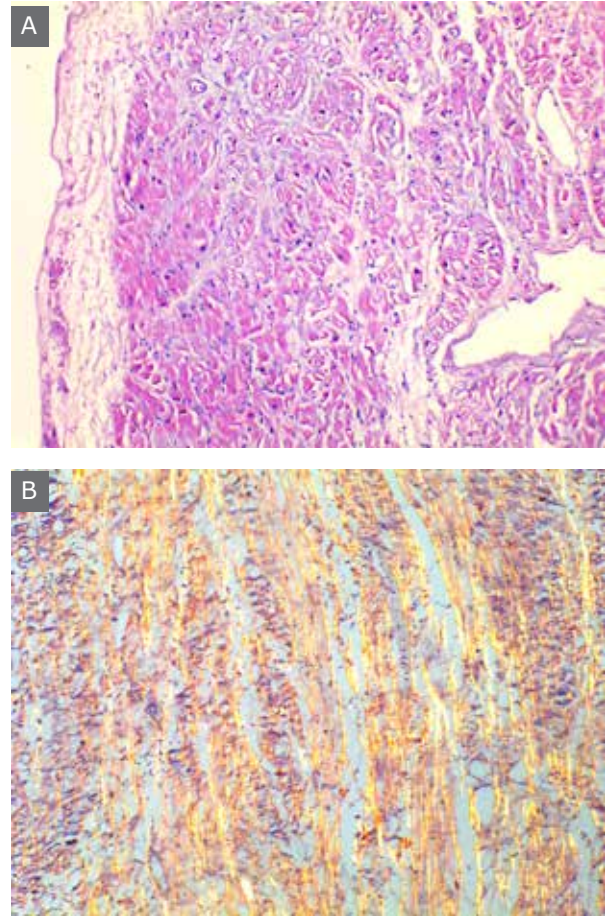


Figura N° 3. Corte histológico de corazón.
(A) Haces de miocitos separados por depósito de material eosinofílico homogéneo. Hematoxilina y eosina, 10x.
(B) Visión bajo luz polarizada con birrefringencia de color verde manzana. Tinción de Rojo Congo.

DISCUSIÓN

La amiloidosis es una enfermedad rara que se define como presencia de depósitos extracelulares de material amiloide en tejido u órganos, produciendo daño en su funcionamiento. Existen varias formas de clasificación de la amiloidosis, teniendo en cuenta la distribución anatómica del material amiloide. Se clasifican en sistémicas y localizadas, según el tipo de proteínas fibrilares afectadas. Se agrupan de la siguiente manera: amiloide sérico A (AA), inmunoglobulinas monoclonal de cadenas ligeras (AL), inmunoglobulinas monoclonales de cadenas pesadas (AH), β_2 Microglobulinas ($A\beta_2M$), ATTR (transtiretina), $A\beta$ (proteína precursora $A\beta$), APrP (proteína prión), ABri

(proteína precursora ABri), ACys (cistatina C), AApoAI (apolipoproteína AI), AApoAII (apolipoproteína AII), AGel (gelsolina), ALys (lisozima), AFib (cadena fibrinógeno A). Las alteraciones estructurales en estas proteínas fibrilares guardan relación con manifestaciones clínicas y diversas entidades (Tabla N°1) que pueden ser hereditarias o adquiridas (1,4,6,9).

La amiloidosis sistémica también se clasifica según la presentación clínica asociada a algunas enfermedades como: discrasia de células plasmáticas (Primaria asociada a mieloma múltiple con alteración en fibras del Tipo AL), enfermedades crónicas secundarias o reactivas (Fibras Tipo AA) como en la artritis reumatoidea, sarcoidosis, tuber-

**TABLA N° 1.
CLASIFICACIÓN DE AMILOIDOSIS SEGÚN TIPO DE PROTEÍNA AFECTADA**

| PROTEÍNA DE AMILOIDE | PRECURSOR | DISTRIBUCIÓN | TIPO | SÍNDROMES O TEJIDOS AFECTADOS |
|----------------------|-------------------------------------|--------------------------|-------------|---|
| Aβ | Proteína precursora Aβ | Localizada | Adquirida | Enfermedad de Alzheimer |
| | | Localizada | Hereditaria | Amiloidosis cerebral angiopática |
| APrP | Proteína prión | Localizada | Adquirida | ECJ esporádica |
| | | Localizada | Hereditaria | ECJ familiar, EGSS, IFF |
| ABri | Proteína precursora ABri | ¿Localizada o sistémica? | Hereditaria | Demencia familiar británica |
| ACys | Cistatina C | Sistémica | Hereditaria | Angiopatía cerebral amiloidótica hereditaria islandesa |
| Aβ2M | B ₂ -microglobulina | Sistémica | Adquirida | Hemodiálisis crónica |
| AL | Cadenas ligeras de inmunoglobulinas | Sistémica o localizada | Adquirida | Amiloidosis primaria asociada a mieloma |
| AA | Amiloide sérico A | Sistémica | Adquirida | Secundaria a infecciones o inflamaciones crónicas o fiebres periódicas hereditarias (FMF, RFNT, SHID, UFF, SMW) |
| ATTR | Transtiretina | Sistémica | Hereditaria | Prototipo PAF |
| | | Sistémica | Adquirida | Corazón senil |
| AApoAI | Apolipoproteína AI | Sistémica | Hereditaria | Hígado, riñón, corazón |
| AApoAII | Apolipoproteína AII | Sistémica | Hereditaria | Riñón, corazón |
| AGel | Gelsolina | Sistémica | Hereditaria | Amiloidosis hereditaria finlandesa |
| ALys | Lisozima | Sistémica | Hereditaria | Riñón, hígado, bazo |
| AFib | Cadena fibrinógeno Aα | Sistémica | Hereditaria | Riñón |

culosis, siendo esta forma de presentación la más frecuente con el 45% de todos los casos reportados. Puede estar asociada a hemodiálisis heredofamiliares (Tipo 2-microglobulina) (4,5,7,9,10).

Las manifestaciones clínicas de la amiloidosis pueden ser muy variadas, relacionándose con el tipo de fibras que predominan en los depósitos extracelulares y la ubicación de estos en el organismo, lo cual a su vez repercute en el pronóstico y tratamiento (11). Los hallazgos más frecuentes en los pacientes con amiloidosis sistémica son: proteinuria, síndrome del túnel carpiano

bilateral, miocardiopatía, pericarditis, diarrea, estreñimiento, malabsorción intestinal, hipertensión, neuropatía periférica, disfunción autonómica (hipotensión postural e impotencia), artritis especialmente de las articulaciones grandes, esplenomegalia, infiltrados en las glándulas endocrinas, disfagia y otros inespecíficos como: fatiga, cefalea, parestesias, edema y pérdida de peso (1,4,10).

En los casos clínicos presentados se destacan signos y síntomas que indicaban compromiso renal y cardiaco. Este tipo de manifestaciones clínicas está determinado por

la infiltración de los riñones y de las fibras cardíacas de material amiloide de cadena ligera, causando destrucción de los tejidos, posteriormente disfunción y daño irreversible de los mismos. Los órganos más afectados en el tipo de amiloidosis sistémica AL, [tipo más frecuente de las formas adquiridas, seguida en orden de frecuencia de la amiloidosis sistémica A (AA), amiloidosis relacionada con la diálisis (DRA) y la senil sistémica- ATTRwt] son: riñones (74%), corazón (60%), tracto gastrointestinal (10-20%), hígado (27%) y sistema nervioso autónomo (18%) (10).

Menos del 5% de los pacientes con amiloidosis sistémica tipo AL tienen solo compromiso cardíaco (12). El 69% en el momento del diagnóstico presentan afectación de más de un órgano (10). En general, la tasa de supervivencia de los pacientes con amiloidosis sistémica AL es menor a dos años y varía con relación al síndrome clínico con que se asocia (4). La supervivencia de los pacientes sin terapia es de diez a trece meses desde el momento de la evaluación y realización del diagnóstico, este tiempo se acorta a seis meses en el grupo de los pacientes con afección cardíaca (10), mientras en aquellos que solo tienen asociación con síndromes de polineuropatía periférica se incrementa a más de cinco años (4).

La amiloidosis es considerada una enfermedad incurable; sin embargo, la perspectiva viene cambiando con la observación de medicamentos que usados en el manejo del mieloma múltiple, podrían usarse como tratamiento farmacológico. Se incluyen fármacos inmunomoduladores como la talidomida y la lenalidomida. También inhibidores del proteasoma como bortezomib (12,13).

Se ha considerado el trasplante autólogo como tratamiento para AL amiloidosis, exceptuando los pacientes con afección cardíaca en la que se han tenido pobres resultados. Estos se benefician del mane-

jo sintomático de la insuficiencia cardíaca causada por la infiltración de amiloide en la fibra miocárdica, terapia diurética con el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (12,13). Los objetivos de la terapia para la amiloidosis sistémica son reponer y mantener la funcionabilidad de los órganos afectados, eliminación de proteínas fibrilares precursoras, inhibición de la fibrilogenesis y mejoría en la regresión del amiloide, atacando directamente componentes del amiloide P en el suero (14).

El diagnóstico de la amiloidosis continua siendo por la visualización del material amiloide bajo luz polarizada con tinción Rojo Congo, produciendo la clásica birrefringencia color verde manzana, debido a la alineación de las moléculas de colorante en las fibras de proteínas (14). La inmunohistoquímica (IHC) se ha usado ampliamente como método para la tipificación del material amiloide. Se realiza un panel de anticuerpos contra diversas proteínas de fibrillas de amiloide lo cual permite la caracterización individual con tasa de éxito entre 38 y 100%, utilizando anticuerpos como kappa, lambda, amyloid A, transthyretin y amyloid P component (15).

CONCLUSION

La amiloidosis es un desafío diagnóstico, debido a las manifestaciones clínicas inespecíficas. En la mayoría de los casos no se identifica la enfermedad y el diagnóstico, se realiza en etapa avanzada. En algunos casos, como los reportados, son hallazgos incidentales de autopsias clínicas.

CONFLICTOS DE INTERESES: ninguno que declarar.

FINANCIACIÓN: recursos propios de los autores. Costos médicos asistenciales, estudios paraclínicos e inherentes a las autopsias así como los honorarios profesionales fueron cubiertos dentro de las actividades asistenciales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pinney J, Hawkins P. Amyloidosis. *Ann Clin Biochem.* 2012;49:229-241.
2. Falcón B. Afectación multiorgánica por amiloidosis primaria. A propósito de un caso.

- MEDICRIT. 2006;3(2):61-67.
- Lee H, Han KH, Jung YH, Kang HG, Moon KC, Ha IS, Choi Y, Cheong HI. A case of systemic amyloidosis associated with cyclic neutropenia. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(4):625-9.
 - Álvarez-Ruiz S, García-Río I, Daudén E. Amiloidosis sistémicas. *Actas Dermosifiliogr.* 2005;96(2):69-82.
 - Desport E, Bridoux F, Sirac C, Delbes S, Bender S, Fernández B, et al. AL amyloidosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;21(7):54-59.
 - Palma C, Grünholz D, Osorio G. Amiloidosis. Comunicación de 11 casos y revisión de la literatura. Clinical features of patients with the pathological diagnosis of amyloidosis. *Rev Méd Chile.* 2005;133:655-661.
 - Hernández-Reyes J, Galo-Hooker E, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. Systemic immunoglobulin light-chain amyloidosis (AL) in México: a single institution, 30-year experience. *RIC.* 2012;64(6):604-608.
 - Cengiz M, Wang H, Yıldız L. Oral involvement in a case of AA amyloidosis: a case report. *J of Medical Case Reports [Internet].* 2010 [citado octubre 2013]; 4:200. Disponible en: <http://www.jmedicalcasereports.com/content/4/1/200>.
 - Merlini G, Bellotti V. Molecular Mechanisms of Amyloidosis. *N Engl J Med.* 2003;349:583-596.
 - Rysavá R. AL amyloidosis with renal involvement. *Kidney Blood Press Res.* 2007;30:359-364.
 - Ishii W, Kishida D, Suzuki A, Shimojima Y, Matsuda M, Hoshii Y, et al. A case with rheumatoid arthritis and systemic reactive AA amyloidosis showing rapid regression of amyloid deposition on gastroduodenal mucosa after a combined therapy of corticosteroid and etanercept. *Rheumatol Int.* 2011;31(2):247-250.
 - Duque M, Velásquez J, Marín J, Aristizabal J, Astudillo V, González E, et al. Amiloidosis cardíaca. *Rev Colomb Cardiol.* 2009;16:118-127.
 - Rice L, Baker K. Amyloidosis: Changing approaches and outcome. *Methodist Debaque Cardiovasc J.* 2012;8(3):2.
 - Pepys M. Pathogenesis, diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B.* 2001;356: 203-211.
 - Jang B, Koh Y, Seo J. Immunohistochemical classification of amyloid deposits in surgical pathology. *Basic and Applied Pathology.* 2009;2:1-8.



**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE POSTGRADO**

Realiza convocatorias anuales para admitir estudiantes en sus programas de especializaciones Médico - Quirúrgicas.

ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN
CIRUGÍA GENERAL
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
MEDICINA INTERNA
NEUROCIRUGÍA
ORTOPEDIA Y TRAUMATOLOGÍA

OTORRINOLARINGOLOGÍA
PATOLOGÍA
PEDIATRÍA
RADIOLOGÍA
PSIQUIATRÍA
UROLOGÍA

Observar fechas de inscripciones, fases del proceso y reglamentación, en:
www.unicartagena.edu.co