

Entendiendo la amiloidosis sistémica

Understanding systemic amyloidosis

COLCIENCIAS TIPO 6. REVISIÓN DE TEMA

RECIBIDO: SEPTIEMBRE 2, 2015; ACEPTADO: SEPTIEMBRE 28, 2015

Nataly Bedoya Trujillo

mdnataly3821@hotmail.com

Javier Camilo Saldaña Campos

azrael257@gmail.com

Universidad Libre, Cali-Colombia

Resumen

La amiloidosis sistémica constituye un grupo de enfermedades originadas por alteraciones en la producción de proteínas amiloides, que generan un depósito de estas en varios tejidos, produciendo una gran cantidad de síndromes clínicos. Para su inicio se conocen varios mecanismos fisiopatológicos responsables en la formación y el depósito de estas proteínas anormales, los signos y síntomas son muy diversos y dependerán del órgano comprometido. En cuanto a su clasificación se describen dos formas fundamentales: la amiloidosis primaria y la amiloidosis secundaria, en las que se incluirían todas aquellas no producidas por secreción anormal de cadenas ligeras por células plasmáticas y se denominarán según el tipo de precursor amiloide. Para su diagnóstico son necesarias: la toma de biopsias, la realización de tinciones especiales, la determinación de péptido natriúretico auricular y la realización de estudios de imágenes complementarios. Una vez realizado el diagnóstico, se debe clasificar correctamente; de acuerdo con el estadio clínico se planteará el tratamiento más adecuado, el cual puede incluir, desde tratamiento con quimioterapia, hasta trasplante hematopoyético. En cuanto a su pronóstico, es una entidad con una alta mortalidad y la mediana de sobrevida es de dos años, los pacientes con coexistencia de mieloma múltiple son los de peor pronóstico. El compromiso cardíaco es la principal determinante de la mortalidad.

Palabras Clave

Amiloidosis; enfermedad de depósito.

Abstract

Systemic amyloidosis is a group of disorders caused by the production of amyloid proteins that generate a deposit of these in various tissues, producing a large number of clinical syndromes diseases. To start several pathophysiological mechanisms responsible are known in the formation and deposition of these abnormal proteins, signs and symptoms are very diverse and depend on the organ involved: primary amyloidosis and secondary amyloidosis, which would include all those not caused by abnormal secretion of light chains by plasma cells and be called by type of amyloid precursor: As for classification describes two basic forms. For diagnosis requires biopsies, performing special stains, determination of atrial natriuretic peptide and studies of complementary images, once made should be classified correctly and according to the clinical stage the most appropriate treatment which may include being raised, chemotherapy, to hematopoietic transplantation. As for his prognosis is an entity with high mortality and median survival is two years, patients with coexisting multiple myeloma are the worst prognosis. Cardiac involvement is the main determinant of mortality.

Keywords

Amyloidosis; deposit disease.

I. INTRODUCCIÓN

La amiloidosis sistémica es un complejo grupo de enfermedades causadas por el depósito tisular de proteínas malformadas, que lleva a la disfunción del órgano en donde se deposite la proteína fibrilar plegada Beta; cuando existe compromiso de uno o más órganos, se denomina amiloidosis sistémica, y cuando existe el compromiso de un solo órgano, amiloidosis localizada.^[1]

La forma más frecuente de amiloidosis es la ocasionada por el depósito de cadenas ligeras producidas por células plasmáticas clonales, esta es la forma de amiloidosis AL.

Debido a que la amiloidosis sistémica tiene una presentación multisistémica es necesario mantener un alto índice de sospecha diagnóstica; debido a la heterogeneidad de sus manifestaciones puede imitar otras entidades. Su manejo, en estadios iniciales, es necesario para disminuir la mortalidad y evitar la evolución hacia falla cardiaca terminal.^[2]

II. AMILOIDE

El término amiloidea fue mencionado por primera vez por Virchow en el siglo XIX, hace referencia al almidón o celulosa, por su gran parecido estructural; posteriormente, la naturaleza fibrilar y la configuración de lámina plegada beta característica de la amiloidosis, se describió cuando se inició la microscopía electrónica en 1959.^[3]

El amiloide es un conjunto de proteínas anormales, mutadas y malformadas, con características físicas y químicas propias, que resultan en la formación extensa de hojas beta plegadas, que le da características muy propias de esta entidad, configurando las fibrillas, caracterizadas por una gran estabilidad a la degradación por proteólisis, permitiendo su depósito extracelular en el órgano comprometido^[4]; la habilidad para unir el colorante rojo congo da una aproximación diagnóstica del depósito de amiloidea tisular, y le da la tan característica birrefringencia verde manzana, cuando se observa bajo el microscopio con la luz polarizada.^[5]

III. ETIOLOGÍA DE LA AMILOIDOSIS

La amiloidosis no es más que un grupo múltiple de enfermedades de depósito a nivel extracelular de proteínas fibrilares, que son insolubles en órganos y tejidos múltiples, tales como el corazón, el bazo, el hígado, la piel, el riñón y el sistema nervioso central, entre otros.^[6]

La amiloidogénesis se inicia cuando existe un precursor amiloideo, este puede ser hereditario o adquirido, tales como: el precursor de proteína A-Beta, los priones, el precursor de proteína Abri, la cistatina C, la beta 2 micro globulina, las cadenas ligeras, el amiloide sérico A, la transtiretina, la apolipoproteína A-I y AII, la gelsolina, los lisozimas y la cadena A alfa del fibrinógeno. En la actualidad se han identificado más de 28 precursores amiloideos^[7].

Luego de la aparición de los precursores amiloideos, se desencadena lo que en fisiología se denomina cascada amiloidea, la cual consiste en la interacción de este precursor con el microambiente del órgano blanco en cuestión, permitiendo su adición al componente de la matriz extracelular y al colágeno; evitando la proteólisis, debido a su estabilidad y a su configuración; formando oligómeros cada vez más estables, hasta obtener su producto final, la fibrilla amiloide altamente estable, con una gran afinidad, cada vez mayor, por más amiloideo, que ocasiona, primero, un depósito constante y progresivo, y finalmente la disfunción del órgano comprometido. Existe una afinidad innata de ciertos tejidos por el amiloide, lo cual explica este comportamiento.^[8]

IV. FISIOPATOLOGÍA DE LA AMILOIDOSIS

El estímulo nuclear lleva a la transcripción y finalmente a la síntesis de proteínas a nivel del retículo endoplásmico, de proteínas mutadas, ocasionando el plegamiento beta a nivel intracelular con el posterior producto de una proteína mutada que por las influencias extracelulares de resistencia a la proteólisis, temperatura, PH, metales iónicos y oxidación, tiende a la formación de oligómeros y protofibrillas, como precursor, interaccionado con glucosaminoglucanos, formando la fibrilla amiloideo.

Un paso fundamental en la fisiopatología de esta entidad es la evasión de la apoptosis de esta proteína mutada, la cual se explica por la gran estabilidad y la interacción con múltiples componentes extracelulares.^[9]

Finalmente, esta proteína anormal, resistente a la degradación, bloquea a las chaperonas (Hsp70) y a los componentes de la vía de ubiquitina, impidiendo la activación de la Janus Kinasa y las caspasas, evadiendo la apoptosis. Como consecuencia se inicia el aumento extracelular orgánico a nivel extracelular y la disfunción orgánica.^[10]

V. CLASIFICACIÓN DE LA AMILOIDOSIS

De forma clásica, se describen: la amiloidosis primaria, que es la más común (75%) de todos los casos (AL), y las amiloidosis secundarias (AA), en las que se incluirían todas aquellas no producidas por secreción anormal de cadenas ligeras por células plasmáticas, y se denominarán según el tipo de precursor amiloide hallado.^[11] Es posible también clasificarlas en: amiloidosis sistémica y localizada, para el enfoque del tratamiento, y hereditaria o adquirida.

A. Síndromes clínicos

Entre los síndromes clínicos producidos por la amiloidosis encontramos:

- *Amiloidosis tipo AA*, amiloidosis sistémica asociada con inflamación crónica o amiloidosis reactiva, su precursor amiloide es la proteína sérica amiloide A (amiloidosis AA), secundaria a procesos, infecciosos, séptico, tuberculosis, enfermedades reumatológicas.
- *Amiloidosis tipo AL*, amiloidosis sistémica asociada con mieloma, gamapatía monoclonal, discrasia oculta de células B, formalmente conocida con amiloidosis primaria (Amiloidosis AL), donde la proteína precursora fibrilar son las cadenas ligeras monoclonales.
- *Amiloidosis tipo ATTR*, amiloidosis sistémica senil, con compromiso cardíaco predominante, polineuropatía amiloide familiar, con amiloidosis sistémica y, ocasionalmente, cardiomiopatía amiloide; en esta variedad se encuentra variantes genéticas de la transtiretina, tales como las ATTR, Met 30, Ala 60 y Ile122.
- *Amiloidosis tipo AB2M*, amiloidosis relacionada con diálisis asociada con falla renal y diálisis por largo tiempo, tiene principalmente síntomas musculoesqueléticos, esta es debida a precursores amiloides B2 microglobulina.
- *Amiloidosis tipo AB*, enfermedad de Alzheimer con placa amiloidea cerebrovascular e intracerebral, ocasionada por Beta-proteína o APP.
- *Amiloidosis tipo AapoAI*, amiloidosis sistémica dominante autosómica, caracterizada por compromiso visceral, nefropatía y depósitos que pueden ocurrir, predominantemente, en la aorta; es ocasionada por variantes genéticas de la apoproteína (AapoAI, Arg26, Arg60).

- *Amiloidosis tipo Agel*, amiloidosis sistémica con hemorragia cerebral hereditaria de tipo islándica, ocasionada por la variante genética de gelsolina.
- *Amiloidosis tipo ALAPP*, amiloidosis en los islotes de Langerhans en la diabetes tipo 2 y el insulinoma, donde el recurso es un polipéptido amiloideo de los islotes.^[14]

La amiloidosis más común es la forma AL; se encuentra en los pacientes con mieloma múltiple con una frecuencia que no excede el 10-15 %; en la mayoría de los pacientes con mieloma con amiloidosis, esta es secundaria a la gamapatía monoclonal.^[12]

VI. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la amiloidosis tienen relación con el órgano comprometido, las más comunes son:

- falla cardíaca (60%);
- alteraciones en el sistema nervioso central, compromiso del sistema nervioso periférico y autonómico (15%);
- esplenomegalia, hepatomegalia y hepatopatía colestásica (25%);
- compromiso renal (70%);
- síndrome nefrótico (50%); y
- alteraciones adrenales, anemia, trombocitopenia, coagulopatía debido a la unión de la proteína fibrilar al factor X, síndrome de túnel carpiano, macroglosia y las manifestaciones cutáneas –entre estas las manifestaciones purpúricas y equimosis– (10%).^[13]

Para definir el compromiso orgánico se debe cumplir con los siguientes criterios:

- compromiso renal, proteinuria en 24 horas mayor a 0,5 gramos día, predominantemente albúmina;
- compromiso cardíaco, NT-proBNP mayor a 332 ng/l, en ausencia de falla renal o fibrilación auricular o engrosamiento de la pared cardíaca en más de 12mm;
- compromiso hepático, hepatomegalia mayor a 15cm, en ausencia de falla cardíaca o fosfatasa alcalina mayor a 1,5 veces el límite normal;
- compromiso nervioso, neuropatía periférica sensitiva motora;
- compromiso autonómico, dado por vaciamiento gástrico anormal, pseudo-obstrucción o disfunción en el vaciamiento;

- compromiso gastrointestinal, verificación directa por endoscopia del depósito amiloidea más biopsia;
- compromiso pulmonar, modelo radiográfico intersticial más verificación directa, más biopsia por fibrobroncoscopia; y
- compromiso tisular, macroglosia, artropatía, lesiones cutáneas, miopatía, compromiso nodular y síndrome de túnel carpiano confirmado por biopsia.^[9]

VII. HALLAZGOS DE LABORATORIO

En la amiloidosis AL el pico monoclonal IgG es de poca utilidad, debido a que solo se encuentra en un 40% de los paciente con amiloidosis; es necesario realizar la inmunofijación para identificar las cadenas ligeras Kappa y lambda, la combinación de la inmunofijación en suero y orina alcanza una sensibilidad del 100% para detectar proteínas monoclonales.^[14]

VIII. DIAGNÓSTICO

Se debe tener un alto índice de sospecha diagnóstica para poder llegar a la aproximación; en el paciente con sospecha de amiloidosis es necesario descartar la causa primaria con la tamización para cadenas ligeras monoclonales Ig, es útil la tinción de rojo congo, con un rendimiento diagnóstico variable, dependiendo del órgano tincionado, aumentado el rendimiento cuando se utilizan estrategias combinadas. En médula ósea este es positivo en un 60%. La grasa subcutánea es la que muestra un mayor rendimiento debido a la gran afinidad por el tejido celular subcutáneo de la amiloidea. Aumenta su rendimiento entre mayor sea el componente estudiado; cuando esta es negativa se puede optar por las biopsia de glándulas salivares y la biopsia rectal en caso de no ser fácilmente accesible el órgano comprometido.

Cuando no es posible el diagnóstico es absolutamente fundamental la realización de biopsias del órgano en cuestión, sea por biopsia endomiocárdica o laparoscopia, según sea la accesibilidad.^[14,15]

IX. ENFOQUE DE TRATAMIENTO

En todo paciente con amiloidosis es necesario realizar inmunofijación de cadenas libres ligeras en suero y en orina, si estas son positivas se debe obtener biopsia de médula ósea y grasa subcutánea para tinción con rojo congo para examen con microscopia con luz polarizada; finalmente se confirmara el precursor amiloidea.^[17]

Una vez confirmado el diagnóstico se estatifica la enfermedad según el nivel de troponina y la fracción terminal del péptido natri urético auricular (NTproBNP), en tres grupos de riesgo –bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo–, cada uno con un enfoque específico y un pronóstico determinado por el grado de compromiso cardíaco.^[18]

El tratamiento para estadio I o bajo riesgo, paciente con compromiso funcional y orgánico limitado, función renal normal, troponina negativa y NtproBNP < 5000 ng/ml, debe considerar el trasplante de células madres hematopoyéticas con dosis de melfalán 200mg/m² o dosis atenuada de melfalán con trasplante de células madres con bortezomib durante la consolidación.^[18]

El tratamiento estadio II o riesgo intermedio, estado funcional adecuado y NTproBNP < 8500 ng/L, iniciará esquema de quimioterapia combinada con dexametasona zona a altas dosis o ciclofosfamida (protocolo CyBord o BMDex). En casos muy seleccionados, si la respuesta hematológica es completa, se considera la posibilidad de un trasplante de células madre hematopoyéticas.^[14]

El tratamiento del estadio III o alto riesgo, troponina positiva y NT-proBNP > 8500 ng/L, la quimioterapia es controvertida y se debe usar según el ajuste a la función cardíaca.

El uso de esteroides está contraindicado debido al aumento en la mortalidad en este grupo de pacientes; se considera, como última alternativa, someter a estos pacientes a trasplante ortotópico cardíaco, con consolidación con trasplante de células madres hematopoyéticas. De no ser disponible y encontrarse en un estudio clínico en curso, se recomienda incluirlo como última opción de manejo.^[14]

X. TIPOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Respuesta hematológica:

- respuesta completa, inmunofijación negativa en orina y sangre, con una radio kapa y una lambda normal;
- respuesta parcial muy buena, diferencia en la concentración entre cadenas ligeras libres involucradas y no involucradas menor 40 mg/dl; y
- respuesta parcial, diferencia en la concentración entre cadenas ligeras libres involucradas y no involucradas mayor o igual a 50%.

Respuesta a otros órganos:

- respuesta cardíaca, disminución del engrosamiento cardíaco de 2mm, 20% de mejoría de la fracción de eyección, reducción del 30% y más de 300 NG/L del NT-proBNP en paciente con tasa de filtración glomerular > 45 ML/MIN /173 CM2;
- respuesta renal, disminución del 50% de la excreción de proteínas en ausencia de una reducción de TFG > 25% o un incremento de la creatinina sérica de más 0,5 mg/dl; y
- compromiso hepático, disminución del 50% de los niveles de fosfatasa alcalina y disminución de la hepatomegalia de 2 cm.^[14]

XI. PRONÓSTICO

Es una enfermedad con una alta mortalidad, en general la mediana de supervivencia después del diagnóstico es de dos años, los pacientes con coexistencia de mieloma múltiple son los de peor pronóstico.

El compromiso cardíaco es la principal determinante del pronóstico y la causa más común de muerte, a los siete meses con una mortalidad del 75%.

Dependiendo de la troponina y BNP Y pro BNP se divide en tres estadios:

- Estadio I, biomarcadores bajos, 26.4 meses como media de supervivencia;
- Estadio II, cualquiera de los dos altos, 10.5 meses como media de supervivencia; y
- Estadio III, los dos altos, con 3.5 meses como media de supervivencia.^[16]

XII. CONCLUSIONES

La amiloidosis es una entidad ocasionada por el depósito extracelular de fibrillas altamente estable, con acumulo en órganos específicos que lleva a la disfunción del órgano comprometido; actualmente se dispone de opciones de tratamiento, como trasplante de células madres hematopoyéticas, según el estadio de la enfermedad. Es necesario un diagnóstico oportuno para instaurar estrategias terapéuticas, disminuir la mortalidad y evitar la progresión del compromiso cardíaco.

REFERENCIAS

- [1] Desport E, Bridoux F, Sirac C, Delbes S, Bender S, Fernández B, Abraham. J Amyloidosis AL. *Ayme Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2012; 7:54. doi:2010.1186/1750-1172-7-54
- [2] Merlin G. Amyloidosis: Pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol*. 2011; 29:1924-1933.
- [3] Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med*. 2003; 349:583-596.
- [4] Simms RW, Prout MN, Cohen AS. The epidemiology of AL and AA amyloidosis. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1994; 8:627-634.
- [5] Schonland SO. Current status of hematopoietic cell transplantation in the treatment of systemic amyloid light-chain amyloidosis. *Bone Marrow Transplantation*. 2012; 47:895-905.
- [6] Palladini G, Campana C, Klersy C, Balduini A, Vadacca G, Perfetti V, et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. *Circulation*. 2003; 107:2440-2445.
- [7] Mpfu S. Cytostatic therapy for AA amyloidosis. *Rheumatology*. 2003; 42:362-366.
- [8] CM Dobson, RJ Ellis, AR Fersht. Eds. Discussion meeting issue: "Protein misfolding and disease". *Philos Trans R Soc Lond B*. 2001; 356.
- [9] Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, Fernandez JP, Hazenberg BP, Hwkins 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. *American Journal of Hematology*. 2005; 79(4):319-328.
- [10] Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS, et al. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free k and free l immunoglobulin light chains: Relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chem*. 2002; 48:1437-1444.
- [11] Gillmore J, Hawkins P. Drug insight: Emerging therapies for amyloidosis. *Nature Clinical Practice Nephrology*. 2006; 2(5):263-270. doi:10.1038/ncpneph01692006
- [12] Bird J. Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis. *United Kingdom Myeloma Forum*. 2004; 125: 681-700
- [13] Harrison CJ, Mazzullo H, Ross FM, Cheung KL, Gerrard G, Harewood L, Mehta A, Lachmann HJ, Hawkins PN, Orchard KH. Translocations of 14q32 and deletions of 13q14 are common chromosomal abnormalities in systemic amyloidosis. *British Journal of Hematology*. 2002; 117:427-435.
- [14] Mollee P, Renaut P, Gottlieb D, Goodman H. How to diagnose amyloidosis. *Internal Medicine Journal*. 2014; 44(1):7-17.
- [15] Bartels H, Dikkers FG, van der Wal JE, Lokhorst HM, Hazenberg BP. Laryngeal amyloidosis: Localized versus systemic disease and update on diagnosis and therapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2004; 113:741-748.
- [16] Pasternak S, White VA, Gascoyne RD, Perry SR, Johnson RL, Rootman J. Monoclonal origin of localised orbital amyloidosis detected by molecular analysis. *Ophthalmol*. 1996; 80(11):1013-1017.
- [17] Sancharawala V, Wright DG, Seldin DC, Falk RH, Finn KT, Dember LM, et al. High-dose intravenous melphalan

and autologous stem cell transplantation as initial therapy or following two cycles of oral chemotherapy for the treatment of AL amyloidosis: Results of a prospective randomized trial. *Bone Marrow Transplantation*. 2004; 33(4):381-388.

- [18] Comenzo RL, Santhorawala V, Fisher C, Akpek G, Farhat M, Cerda S, et al. Intermediate-dose intravenous melphalan and blood stem cells mobilized with sequential GM+G-CSF or G-CSF alone to treat AL (amyloid light chain) amyloidosis. *British Journal of Hematology*. 1999; 104(3):553-559.

CURRÍCULOS

Nataly Bedoya Trujillo. Médica (Universidad del Tolima); Especialista en Medicina Interna (Universidad Surcolombiana); Residente en Hematología y Oncología (Universidad libre de Cali).

Javier Camilo Saldaña Campos. Médico (Universidad del Tolima); Especialista en Medicina Interna (Universidad Libre de Cali).