

Amiloidosis Renal: Reporte de un Caso y Revisión de Tema

Renal Amyloidosis: Case Report and Review

Recibido 27 Jun. 2013/Enviado para Modificación 24 Ago. 2013/Aceptado 15 Sep. 2013

Gustavo Aroca Martínez¹
Universidad Simón Bolívar

Raúl García Tolosa²
Universidad del Norte

Andrés Cadena Bonfanti³
Clínica de la Costa

Marco Anaya Taboada⁴
Universidad del Norte

Lucia Mercedes Niño⁵
Universidad de Cartagena

Esther Campo Bautista⁶
Universidad del Norte

Eder Hernández Ruiz⁷
Universidad del Norte

RESUMEN

Se designa con el nombre de amiloidosis a un grupo de enfermedades poco frecuentes, que se caracterizan por el depósito extracelular de un material proteico fibrilar denominado amiloide. La afectación renal en la amiloidosis sistémica es frecuente, por lo que se le asocia un pronóstico desfavorable, al ser la falla renal la segunda causa de muerte en los pacientes que la presentan. El objetivo de este trabajo consistió en presentar el caso de un hombre de 55 años, hipertenso de novo, con cuadro clínico de 7 meses de evolución de edema progresivo asociado a disnea, oliguria y hematuria, documentándose síndrome nefrótico en paraclínicos. El reporte histopatológico reveló acumulación de material eosinofílico rojo congo positiva a nivel glomerular, e inmunofluorescencia positiva para cadenas livianas en patrón mesangial, compatible con amiloidosis renal. La amiloidosis sigue siendo un desafío para los clínicos, en cuanto a su diagnóstico y tratamiento, y el pronóstico empeora a medida que se comprometen más órganos. La principal causa de muerte de los pacientes con amiloidosis obedece a trastornos cardíacos, siendo la segunda causa la falla renal.

Palabras Clave: Amiloidosis, insuficiencia renal, tratamiento. (Fuente: DeCS).

ABSTRACT

A group of rare diseases are called amyloidosis. It is characterized by extracellular fibrillar protein material named amyloid deposit. Renal involvement in systemic amyloidosis is often, giving an unfavorable prognostic, being this one the second death cause in these kind of patients. It aims to show a 55 years old man, hypertensive with a clinical history of 7 months with a progressive edema associated with dyspnea, oliguria and hematuria, reporting nephrotic syndrome in paraclinical patients. The histopathological report reveals accumulation of Congo red coloured material positive in glomerular level and positive immune-fluorescence for light chains in mesangial pattern associated with renal Amyloidosis. Amyloidosis is still a challenge for clinical patients. based on its diagnosis and treatment. The prognosis is even worst as more organs are committed. It should be considered that the main cause of death of an amyloidosis patient is cardiac disorders, being renal failure the second cause of death.

Keywords: Amyloidosis, renal failure, therapeutics (Source: MeSH, NLM).

1 Médico. Nefrólogo. Clínica de la Costa. Grupo de Investigación en Nefrología. Universidad Simón Bolívar. e-mail: garoca1@unisimonbolivar.edu.co

2 Médico. Patólogo. Clínica de la Costa. Universidad del Norte.

3 Médico. Nefrólogo. Clínica de la Costa

4 Médico. Internista. Universidad del Norte.

5 Médico. Patólogo. Universidad de Cartagena.

6 Médico. Residente Medicina Interna 3° año. Universidad del Norte

7 Médico. Residente Medicina Interna 3° año. Universidad del Norte

Introducción

La amiloidosis comprende un grupo diverso de enfermedades locales o sistémicas poco frecuentes, que tienen como característica común el depósito extracelular de una proteína fibrinoide insoluble, llamada amiloide, cuyo grado de compromiso depende de la cantidad de dicho depósito y conlleva a la disfunción del órgano (1, 2). El término "amiloidosis" se utilizó por primera vez por Virchow en el año de 1854, al describir una sustancia depositada en los tejidos, que, como la celulosa, se tiñe de color azul claro con el yodo y el ácido sulfúrico (3).

En 1922, Bennhold introdujo la coloración rojo congo como un método útil para identificar amiloide en especímenes de tejido; y en 1927, Divry y Florin describieron la característica de birrefringencia del amiloide cuando se evalúa bajo luz polarizada con la coloración rojo congo (4). La característica histológica del amiloide es la birrefringencia verde manzana bajo la luz polarizada cuando se usa la tinción rojo congo. Al examen con microscopía electrónica, la sustancia amiloide refleja la configuración beta plegada, responsable de sus propiedades con la tinción (3). Hasta 30 diferentes tipos de proteínas precursoras solubles pueden ser agregadas y depositadas como fibrillas insolubles amiloide.

El depósito extracelular de fibras de amiloide en órganos y tejidos resulta en infiltración tisular y edema, llevando a la pérdida progresiva de la función del órgano afectado (4). La amiloidosis puede ser localizada o sistémica; la amiloidosis localizada puede ser vista en la enfermedad de Alzheimer (depósitos de betaproteína) y en diabetes mellitus tipo 2 (amilina en islote de langerhans), mientras que a nivel de la piel se han descrito depósitos amiloides nodulares, maculares y líquen amiloide. El rol patogénico de los depósitos amiloides en estas enfermedades aún no está claro.

Los dos principales tipos de amiloidosis sistémica son: la amiloidosis primaria o amiloidosis asociada a mieloma (AL), y la amiloidosis secundaria o amiloidosis reactiva (AA).

La amiloidosis AL es constituida fundamentalmente por fragmentos de cadenas ligeras de inmunoglobulinas, secretadas por discrasia de pequeños clones de células plasmáticas, como ocurre en el mieloma múltiple, y raramente en linfoma no-Hodking o la enfermedad de Waldstrom. Esta clase

de amiloidosis corresponde al 85% de los casos de las amiloidosis sistémicas. Sus fibrillas son cadenas monoclonales livianas lambda o kappa (más frecuentemente lambda que kappa, en una relación 2:1), que se encuentran asociadas a discrasia de células plasmáticas y se puede presentar de manera aislada (primaria), o asociada a mieloma múltiple. La amiloidosis AL puede presentarse en forma localizada y la mayoría de las veces es identificada en la vía respiratoria superior, el tracto urogenital y gastrointestinal, la piel y las órbitas. En tales circunstancias, las cadenas livianas amiloidogénicas se producen por un sutil infiltrado focal de células linfoplasmacitoides clonal, en la zona próxima a los depósitos de amiloide (5). Con frecuencia, este tipo de amiloide es de carácter nodular, pero puede aparecer muy difusamente en el tejido, cuando se asocia a un mayor infiltrado de células clonal.

Por su parte, la amiloidosis AA, constituida por fibrillas de proteína A, que se observan en enfermedades caracterizadas por estados de inflamación prolongada como artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, infecciones crónicas y enfermedades autoinflamatorias hereditarias (fiebre mediterránea familiar) se relaciona con procesos infecciosos e inflamatorios crónicos (3). Su depósito amiloide se encuentra formado por la proteína fibrilar A (proteína amiloide A), que deriva de la porción N terminal de un precursor plasmático denominado amiloide sérico A, el cual es en sí un reactante de fase aguda de síntesis hepática, que presenta un incremento marcado en caso de estímulos inflamatorios adecuados. Suele aparecer en el contexto de enfermedades crónicas de tipo inflamatorio, infeccioso o en neoplasias (tuberculosis, osteomielitis, artritis reumatoide, carcinoma de células renales, entre otras). También es el tipo de amiloidosis que acompaña a la fiebre mediterránea familiar (6).

Con bastante frecuencia se incluyen en este grupo, la amiloidosis TTR-ATTR (transtirretina) de patrón hereditario por una mutación en el precursor de la transtirretina de patrón autosómico dominante y la amiloidosis A beta 2-microglobulina (AB2M), en pacientes con enfermedad renal crónica en estadio final en donde la beta 2-microglobulina no es efectivamente aclarada por la diálisis. La amiloidosis TTR, una proteína mutante de la transtirretina, es la principal causa de la polineuropatías amiloide familiar, enfermedad autosómica dominante, que causa una

severa neuropatía periférica. Por otro lado, la Beta-2 microglobulina amiloide se acumula en los pacientes que reciben hemodiálisis a largo plazo. Estos dos tipos de amiloidosis representan menos del 5% del total de la enfermedad amiloidea. Las glándulas salivales y la biopsia rectal también se utilizan como métodos relativamente no invasivos para demostrar amiloide en el tejido. Y, dado que el riñón se encuentra frecuentemente afectado en la amiloidosis sistémica, la biopsia renal también constituye una opción diagnóstica (7).

En estas formas sistémicas, los órganos principalmente comprometidos son los riñones (en un 90% en AA), el corazón y el tracto gastrointestinal en la AL, la neuropatía autonómica, principalmente en ATTR, y la afección osteoarticular, en AB2M. Generalmente, el pronóstico es pobre y depende de la extensión a ciertos órganos, principalmente corazón y riñones, e incluso empeora en paciente que requieren diálisis. Precisamente, el riñón constituye uno de los órganos más susceptibles de ser afectados por la amiloidosis sistémica, suponiendo un 80-90% de los casos. Con una incidencia de 4,6 casos por millón/año para la forma de amiloidosis primaria (AL) y 12,2 para AA (8). Sin embargo, ya desde 1630, en la autopsia de un hombre joven realizada por Nicolaes Fonteyn, médico y poeta holandés en Amsterdam, se reportaron hallazgos compatibles con amiloidosis sistémica.

La sustancia amiloide está compuesta por una red de fibrillas, unidas entre sí y dispuestas en antiparalelo (estructura molecular terciaria en disposición beta plegada), que están formadas por diversas proteínas o fragmentos de éstas, y se encuentran dispuestas en dirección opuesta en el extremo N y C terminal (9). Además de su insolubilidad y alta resistencia a la digestión proteolítica, el plegamiento en disposición beta de estas fibrillas es el responsable de las características tintoriales y de las propiedades ópticas que ofrece a la microscopia (1). Las fibrillas de amiloide son rígidas, no ramificadas, presentan de 7 a 10 nm de ancho y su longitud es variable.

La formación de los depósitos amiloides ocurre bajo las siguientes circunstancias: primero, las proteínas pueden tener un tendencia inherente al plegamiento,

que se hace evidente con el envejecimiento, como ocurre con la transtiretina en la amiloidosis sistémica senil o con la alta concentración en suero, debido a la sobreexpresión en la amiloidosis AA o a un defecto en su eliminación de la circulación (β 2-microglobulina en pacientes en hemodiálisis a largo plazo); segundo, ocurren mutaciones que resultan de sustitución de un aminoácido en la proteína precursora, lo que ocasiona desestabilización de la misma, como es el caso de la amiloidosis hereditaria; tercero, se presenta la proteólisis parcial de la proteína precursora circulante, dando como resultado una proteína fibrilar carente de extremo N o C-terminal (proteína precursor de β amiloide en la enfermedad de Alzheimer); y cuarto, hay una pérdida de los mecanismos de supresión del auto-ensamblaje de péptidos amiloidogénicos en presencia de alta concentración local (9-11).

Además, los depósitos de amiloide se caracterizan porque la fibrilla amiloide contiene algunos constituyentes no fibrilares como proteoglicanos y glucosaminoglucanos (heparan y dermatan sulfato). La circulante glicoproteína plasmática amiloide P sérico, un miembro de la familia pentraxin, es otro constituyente universal de los depósitos de amiloide que juega un papel importante en la patogenia (11), dado que puede intervenir mediante la promoción de fibrillogénesis, la estabilización de las fibrillas, la unión a proteínas de la matriz, o afectando el metabolismo y la proteólisis de las fibrillas formadas.

La acumulación del amiloide destruye progresivamente la estructura normal del tejido y, por último, lleva a la disfunción del órgano afectado. Frecuentemente, se encuentran involucrados el corazón, riñón, hígado y el sistema nervioso periférico (2). En 1990, el Comité para la Nomenclatura del Amiloide y Amiloidosis, de la Sociedad Internacional para la Amiloidosis, emitió unas guías para la nomenclatura y clasificación de la amiloidosis (12). Según esto, la amiloidosis se puede clasificar en función de dos criterios: a) por la distribución de los depósitos amiloides: formas localizadas y sistémicas; o b) por la proteína fibrilar específica de cada variedad (13, 14) (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de la amiloidosis

PROTEÍNA AMILOIDE	PRECURSOR:	ENFERMEDAD SISTÉMICA O LOCALIZADA:	SÍNDROME O TEJIDOS ATACADOS
A Lac.(alfa)	Lactoferrina	Localizada	Cornea
AL	Cadena livianas de inmunoglobulina	Sistémica y localizada	Mieloma múltiple, discrasia de células plasmática, amiloidosis primaria
ATTR	Transtiretina	Sistemática	Amiloidosis sistémica senil, polineuropatía familiar
aAPo1	Apolipoproteína a 1	Sistémica	Amiloidosis sistémica, arterioesclerosis
AB2M	B2-microglobulina	Sistémica	Hemodiálisis crónica
AprP	Proteína prion	Localizada	Encefalopatías espongiiformes
AA	Amiloide sérico A	Sistémica	Amiloidosis secundaria. Amiloidosis reactiva.
Acal	(Pro) calcitonina	Localizada	Tumor celular tiroideo
AIAPP	Polipéptido amiloide de islotes	Localizada	Islotes de langerhans insulinomas
AANF	Factor atrial natriurético	Localizada	Síndrome atrial cardiaco
Apro	Prolactina	Localizada	Síndrome pituitaria “vieja”
AlnS	Insulina	Localizada	Iatrogénica

La diferenciación por microscopía electrónica de los distintos tipos de amiloidosis es prácticamente imposible, ya que los hallazgos son semejantes en una u otra. Los métodos utilizados para la diferenciación de la proteína amiloidogénica incluyen la inmunohistoquímica o inmunofluorescencia del tejido afectado con anticuerpos dirigidos contra la proteína amiloidogénica (13). Sin embargo, se han descrito técnicas, como la microdissección láser y el análisis proteínómico basado en espectrometría de masas (LMD y MS por sus siglas en inglés, respectivamente), que han permitido el tipo de amiloide con altas tasas de sensibilidad y especificidad, como el amiloide de quimiocina-2 derivado de leucocitos (LECT-2), cadenas de fibrinógeno alfa, transtiretina (TTR), lisozima y apolipoproteínas, que generalmente se relacionan con amiloidosis de tipo familiar o hereditaria (15).

La inmunofluorescencia o estudios inmunohistoquímicos son negativos para Ig intacta, complemento, fibrina, pero, en la AL, a menudo se ponen de manifiesto la cadena liviana de Ig. En este caso, la inmunofluorescencia genera una tinción marcada, debido a los fragmentos de la porción ligera de inmunoglobulinas; mientras que en la AA, por lo general, este tipo de tinciones resultan negativas (1).

La electroforesis de proteínas demuestra un pico monoclonal en la mayoría de casos de mieloma, pero no se detecta en casi la mitad de pacientes con amiloidosis AL. En muchos de estos casos, se detecta una proteína monoclonal por inmunoelectroforesis (específica para detectar algunas proteínas como inmunoglobulinas o cadenas ligeras); y en 2/3 de pacientes aparece una proteína monoclonal en orina.

La mediana de supervivencia de los pacientes con AL es inferior a 2 años, y depende en lo fundamental del síndrome asociado. De este modo, en los pacientes con insuficiencia cardíaca, la mediana de supervivencia es inferior a 6 meses; mientras que, cuando el síndrome asociado es una polineuropatía periférica, resulta superior a 5 años (16). La afección cardíaca constituye la causa de muerte en al menos el 50% de los casos, mientras que la supervivencia actual a los 10 años del diagnóstico es ligeramente inferior al 5%. Otros factores asociados a mal pronóstico en estos pacientes, lo constituyen: altas dosis de quimioterapéuticos, falla cardíaca sintomática, falla en más de dos órganos, edad avanzada (>65 años) y aquellos que no son candidatos a trasplante (17).

El tratamiento actual de amiloidosis AA corresponde a la enfermedad inflamatoria subyacente, que reduce la producción del amiloide sérico A. Esto incluye desbridamiento quirúrgico del tejido inflamatorio, terapia antibiótica para control del proceso infeccioso, y medicación antiinflamatoria e inmunosupresora, en los casos de artritis reumatoide y enfermedad inflamatoria intestinal. Estas medidas pueden conducir a la estabilización en la función renal, reducción en la proteinuria y resolución parcial de los depósitos de amiloide (1). Se sugiere un seguimiento con evaluación seriada de valores de proteína A sérica, recomendando aumentar el control estricto de la inflamación si los valores se encuentran por encima de 10 mg/L (18).

El pronóstico de la AA es mejor que la AL si se controla la enfermedad subyacente y el depósito amiloide no compromete muchos órganos (1). En la mayoría de casos, el promedio de supervivencia de pacientes con amiloidosis y falla renal terminal es inferior a 1 año, y no parece haber ninguna ventaja en la supervivencia con el uso de una técnica dialítica específica, como diálisis peritoneal o hemodiálisis (19). Por otra parte, la experiencia con el trasplante renal es amplia en los pacientes con amiloidosis AA, pero limitada en la amiloide AL (20).

El objetivo del presente estudio es reportar el caso de un paciente con síndrome edematoso secundario a síndrome nefrótico, en cuya biopsia renal se encontró material eosinofílico acelular de localización mesangial, con depósito fibrilar perivascular de coloración de rojo congo positiva y birrefringencia a la luz polarizada color verde manzana, además de inmunofluorescencia positiva para cadenas livianas, predominantemente en el mesangio, compatible con amiloidosis renal.

Presentación del Caso

Se presenta un paciente masculino, de 55 años de edad y con antecedentes patológicos de hipertensión arterial de reciente diagnóstico, fumador desde hace más de 30 años, quien consulta por clínica de 7 meses de evolución, por causa de un edema progresivo y ascendente. Este edema aparece desde los miembros inferiores, e inicialmente respondía al tratamiento con diuréticos orales formulado ambulatoriamente, pero en los últimos meses se mantuvo y agravó, asociándose a disnea de mediano esfuerzo, ortopnea, disnea

paroxística nocturna, orina espumosa, oliguria y hematuria, motivo por el cual consultó. Al examen físico, se encontró como dato positivo palidez mucocutánea y edema en la totalidad de los miembros inferiores y escroto, el resto del examen físico fue normal.

Se le practicaron exámenes de laboratorio, así: glicemia, 104 mg/dl; BUN, 27.2 mg/dl; urea, 58.2 mg/dl; creatinina, 1.15 mg/dl; depuración de creatinina, 55.3 ml/min; albúmina baja, en 0.8 gr/dl; globulinas, 2.9 gr/dl; complemento C3 153 y C4 56; hemograma, con leucocitos 8620/mm³, con diferencial de neutrófilos 64%, linfocitos 27%, Hb 13.1 gr/dl, hematocrito 38%, plaquetas 360000/mm³. El perfil lipídico mostró hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Al practicar ecografía renal, se identificaron riñones de tamaño normal. En el examen de orina, se identificó albuminuria importante y hematuria, con proteinuria en 24 hrs de 18gr, en rango nefrótico. Posteriormente, fue valorado por el servicio de nefrología, que solicitó realizar biopsia renal por cuadro de síndrome nefrótico para estudio de etiología.

En la biopsia renal se encontró un cilindro tisular que contenía 4 glomérulos con glomerulomegalia y esclerosis global; observándose en los preparados histopatológicos, según los protocolos del laboratorio de nefropatología, material eosinofílico acelular en nódulos lobulados de localización mesangial (Imagen 1), con coloración de rojo congo positiva (Imagen 2), que mostraba birrefringencia a la luz polarizada color verde manzana (Imagen 4). Además, se observaron membranas basales colapsadas y rechazadas por los nódulos descritos.

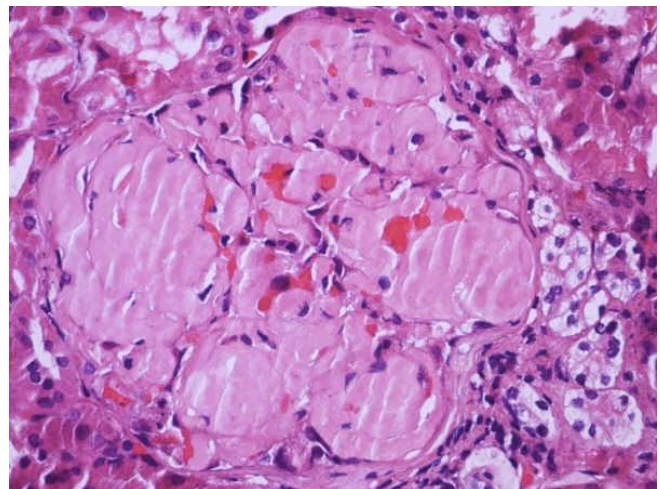


Imagen 1. Microscopía óptica que muestra depósitos glomerulares de material eosinófilo amorfo, dispuestos en nódulos ubicados a nivel mesangial, con disminución del espacio de Bowman. (HE x40)

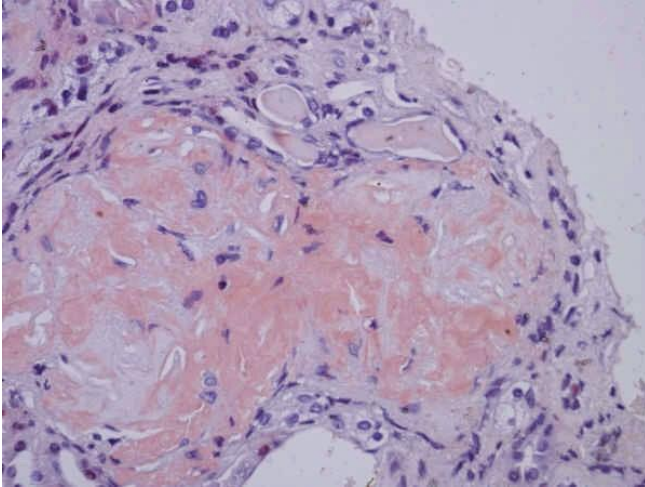


Imagen 2. Microscopía óptica. Depósitos amiloides glomerular Rojo Congo positivos (Rojo Congo x40)

En los vasos sanguíneos, se apreciaron depósitos de amiloide perivascular focalmente demostrados a la coloración de rojo congo (Imagen 3). La inmunofluorescencia fue positiva para cadenas livianas, predominantemente en el mesangio (Imagen 4). Por todo lo anterior, se estableció diagnóstico de amiloidosis renal.

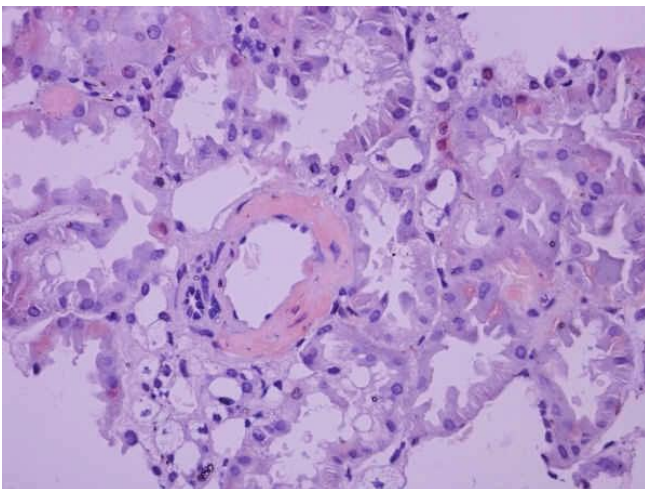


Imagen 3. Microscopía óptica. Depósitos amiloides perivascularares Rojo Congo positivos (Rojo Congo 40x)

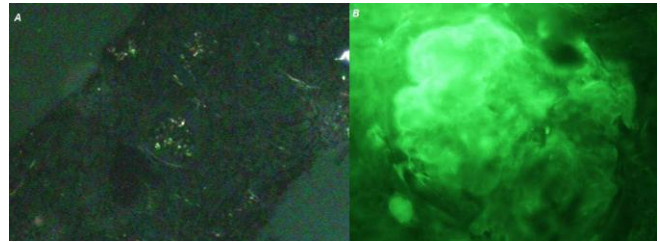


Imagen 4. A. Microscopía óptica. Los mismos depósitos glomerulares mostrando birrefringencia con dicroísmo en verde bajo luz polarizada (40x). B. Inmunofluorescencia positiva para cadenas livianas predominantemente en el mesangio

Para la realización del diagnóstico de amiloidosis, se requiere como primera medida un alto índice de sospecha; pero el diagnóstico definitivo se basa en la demostración, en el estudio histológico del órgano afectado, que evidencie la presencia de depósitos de sustancia amiloide que se identifican por sus características tintoriales específicas, como es la afinidad por el rojo congo. El amiloide teñido con rojo congo tiene una apariencia rojo-anaranjada en el microscopio de luz y birrefringencia verde-manzana, en el examen con luz polarizada (13).

Sin embargo, la coloración rojo congo puede ser falsamente positiva si la muestra del tejido es menor de 5um en grosor (21). Para el estudio histológico, se recurre inicialmente a la aspiración de grasa abdominal en lugar de una biopsia más invasiva (9). La sensibilidad de de la grasa abdominal con la tinción rojo congo es de aproximadamente 80 a 90% en la amiloidosis AL y de 65 a 75%, en la amiloidosis AA.

Discusión

La amiloidosis constituye un grupo de enfermedades poco frecuente que se caracterizan por el depósito extracelular de una sustancia proteica fibrilar e insoluble llamada amiloide. Datos provenientes de una serie de autopsias muestran que la incidencia de la amiloidosis sistémica comprende entre un 0,5-0,86%, pero existen importantes variaciones según la bibliografía estudiada (8).

Cursa con proteinuria variable desde rango subnefrótico a proteinuria intensa de 20 a 30 gr/día (13). La proteinuria de Bence Jones es característica de la amiloidosis AL; aunque se ha descrito que los pacientes muestran riñones de mayor tamaño en el

estudio ecográfico. Sin embargo, esta circunstancia no se observa en muchos pacientes con amiloidosis renal, especialmente cuando se encuentran en fases muy avanzadas de la enfermedad (1).

La evaluación de la extensión de los depósitos de amiloide es importante para establecer el pronóstico de la enfermedad, dado que predice el riesgo incrementado de mortalidad (22) y tiene una correlación significativamente negativa en los valores de creatinina y tasa de filtración glomerular (23). Se realiza mediante estudios centellográficos con pirofosfato de tecnecio, tecnecio-apoprotinina, iodo 123 y componente P del amiloide sérico (24, 25).

Cuando la biopsia renal es realizada en pacientes con compromiso renal, se identifica depósito amiloide de cadena liviana en más del 80% de los casos (21). En estos casos, el material amiloide se puede encontrar en cualquier zona del riñón, pero predomina en el glomérulo y en el mesangio (26). Bajo la microscopia de luz, los depósitos se observan como material amorfo en el mesangio y en las asas capilares, que en casos más evolucionados obliteran la luz capilar y forman masas o nódulos confluentes (13). En la biopsia renal, también es frecuente la afección vascular, y suele acompañar a la afección glomerular. Generalmente, el proceso evoluciona hacia la insuficiencia renal progresiva y, finalmente, a la insuficiencia renal terminal (6).

Cuando el depósito es primordialmente vascular, los pacientes pueden sufrir deterioro de la función renal con proteinuria mínima; pero es poco común que la hematuria aislada se deba a amiloidosis renal y más bien aparece acompañada de la proteinuria. La amiloidosis también puede infiltrar las vías urinarias y manifestarse como hematuria macroscópica. En algunos casos, los depósitos de sustancia amiloide predominan en el túbulo renal, ocasionando síndromes tubulares tipo Fanconi o acidosis tubular renal (13, 6). La hipertensión arterial se presenta aproximadamente en el 20%-30% de pacientes con nefropatía amiloidea. Los depósitos amiloides tubulointersticiales producen atrofia tubular y fibrosis intersticial. Independientemente de la distribución de los depósitos amiloides, la tinción con rojo congo produce la birrefringencia verde manzana bajo la luz polarizada. El material de depósito se observa eosinófilico y presenta una reacción débil con la tinción peryódica de Schiff (PAS) (1).

Las manifestaciones clínicas de la amiloidosis son diversas, variadas y dependen de la distribución e intensidad de los depósitos de amiloide. La amiloidosis AL representa la variedad más agresiva de amiloidosis sistémica, y afecta típicamente: riñón, aparato digestivo, hígado, suprarrenales, corazón, articulaciones y sistema nervioso central y periférico. La amiloidosis AA ocasiona signos de enfermedad renal, como proteinuria y pérdida de la función renal, en el 90% de los casos, seguido de afección en nervios autonómicos, intestino, esplenomegalia, hepatomegalia, bocio y cardiomiopatía. Las manifestaciones clínicas de la amiloidosis ATTR son predominantemente la neuropatía autonómica y la periférica, pero también son frecuentemente observadas: cardiomiopatía, falla renal y compromiso ocular (opacidades vitreas). Finalmente, los depósitos amiloides por B2 microglobulina predominan en tejido osteoarticular, manifestándose por dolores articulares, seguidos de quistes grandes periarticulares y, algunas veces, por fracturas patológicas o espondiloartrpatías destructivas (4).

En un estudio realizado en 186 pacientes que presentaban amiloidosis AL con compromiso renal, se evaluó la relación entre los hallazgos patológicos (extensión del depósito del material amiloide en el glomérulo, vasos sanguíneos e intersticio) y las características clínicas de los pacientes, observándose que el porcentaje de extensión de los depósitos se asoció positivamente con el grado de proteinuria de estos pacientes; de igual modo altos niveles de proteinuria, se asociaron con hallazgos de depósitos combinados de inmunocomplejos (IC) y material amiloide. De acuerdo con la ubicación del depósito amiloide, se observó, además, que el compromiso glomerular avanzado fue un factor independiente, pero asociado a insuficiencia renal al momento del diagnóstico y a nivel de la zona vascular. El grado de depósito se correlacionó con compromiso cardíaco y hepático por amiloidosis. La amiloidosis kappa mostró más alta prevalencia que la lambda por compromiso hepático e infiltración renal vascular (22).

En la amiloidosis AL, el objetivo del tratamiento consiste en reducir rápidamente el suministro de las fibras amiloidogénicas, con el fin de restablecer la función del órgano afectado y prolongar la supervivencia (9, 27); y la mayoría de las estrategias de tratamiento utilizadas en amiloidosis AL, se derivan de los regímenes terapéuticos del mieloma múltiple.

El trasplante de órganos (trasplante secuencial de órganos sólidos y de células madre autólogas) se puede ofrecer a los pacientes que alcanzan remisión clínica y presentan daño irreversible de órganos, pero también puede representar una opción para pacientes con daño terminal de órganos con fallo a altas dosis de quimioterapia. El trasplante de células madres autólogas, cuando es realizado con altas dosis de melfalán, concede alta tasa de respuesta hematológica, que se asocian con una mejor supervivencia y calidad de vida (28).

Se ha demostrado que los pacientes con amiloidosis AL que reciben melfalán más prednisona sobrevivieron más tiempo que los pacientes que no fueron expuestos a la quimioterapia. Sin embargo, la tasa de respuesta es aproximadamente del 30%. La sustitución de prednisona, por pulsos de altas dosis de dexametasona, produce una mayor tasa de respuesta y remisiones más duraderas (24). En asociación con la dexametasona, la talidomida fue probada como tratamiento de segunda línea e induce una respuesta clonal en el 48% de los pacientes.

Una serie de trasplantes en amiloidosis incluyó 45 pacientes (42 con amiloidosis AA), encontrándose una baja supervivencia de los pacientes, especialmente en el periodo temprano del post trasplante de los pacientes de edad avanzada, así como en pacientes con enfermedades infecciosas subyacentes y con complicaciones cardiovasculares (20).

En definitiva, la amiloidosis sigue siendo un desafío para los clínicos, en cuanto a su diagnóstico y tratamiento. El pronóstico empeora a medida que se comprometen más órganos y es más sombrío en pacientes con AL que en los que padecen AA. Se debe considerar, además, que la principal causa de muerte de los pacientes por amiloidosis obedece a trastornos cardíacos, siendo la falla renal la segunda.

El autotrasplante de células progenitoras hematopoyéticas debe ser considerado en la actualidad como manejo de la amiloidosis AL, debido a que las terapias convencionales no han arrojado buenos resultados. Se espera que pronto se disponga de mayor evidencia científica en cuanto a ésta práctica y, de esta manera, obtener mejores resultados en cuanto a pronóstico.

Referencias

1. Brenner B. Brenner & Rector's The Kidney. 8th edition 2007. Elsevier
2. Palma RC, Grunholz GD, Osorio SG. Amiloidosis, Comunicación de 11 casos y revisión de la literatura. Rev. Méd. Chile. 2005; 133 (6): 655-661.
3. Lam SK, Ngian GS, Travers RK, Lim KT. Amyloidosis: a rheumatological perspective on diagnosis, further investigation and treatment. International Journal of Rheumatic Diseases. 2008; 11 (1): 55-60.
4. Hazenberg B. Amyloidosis: A Clinical Overview. Rheum Dis Clin North Am. 2013; 39 (2):323-345.
5. Guidelines Working Group of UK Myeloma Forum, British Committee for Standards in Haematology, British Society for Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis. Br J Haematol. 2004; 125(6):681-700.
6. Sanmartí R, Muñoz J. Amiloidosis. Medicine. 2001; 8 (33): 1709- 1714.
7. Novak L, Cook WJ, Herrera GA. Sanders PW. AL-amyloidosis is underdiagnosed in renal biopsies. Nephrol Dial Transplant. 2004; 19 (12): 3050-3053.
8. Esteve V, Almirall J, Ponz E, García N, Ribera L, Larrosa M, et al. Afectacion renal en amiloidosis características clinicas, evolucion y supervivencia. Nefrología. 2006; 26 (2):212-217.
9. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. N Engl J Med. 2003; 349 (6): 583-596.
10. Brunt EM, Tiniakos DG. Metabolic storage diseases: amyloidosis. Clin Liver Dis. 2004; 8 (4): 915- 930.
11. Gillmore D, Hawkins PN. Drug Insight: emerging therapies for amyloidosis. Nat Clin Pract Nephrol. 2006; 2 (5): 263-270.
12. Husby G. The 1990 guidelines for nomenclature and classification of amyloid and amyloidosis, in Amyloid and Amyloidosis. JB Natvig et al (eds). Netherlands: Dordrecht, 1990; pp: 813-16.
13. Dember, LM. Amyloidosis-associated kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2006; 17 (12): 3458-3471.
14. Westermark P, Benson M, Buxbaum J, Cohen AS, Frangione B, Ikeda S, et al. Amyloid: toward terminology clarification. Report from the Nomenclature Committee of the International

- Society of Amyloidosis. *Amyloid*. 2005; 12 (1): 1-4.
15. Sethi S, Vrana J, Theis J, Leung N, Sethi A, Nasr S, et al. Laser microdissection and mass spectrometry-based proteomics aids the diagnosis and typing of renal amyloidosis. *Kidney Int*. 2012; 82 (2):226-234.
 16. Blade J. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la Amiloidosis Primaria. VIII curso de Hematología. Hospital Clínico. Barcelona. 2001. p23-24
 17. Suzuki K. Diagnosis and treatment of multiple myeloma and AL amyloidosis with focus on improvement of renal lesion. *Clin Exp Nephrol*. 2012; 16 (5):659-671.
 18. Obici L, Merlini G. AA amyloidosis: basic knowledge, unmet needs and future treatments. *Swiss Med Wkly*. 2012; 142:w13580.
 19. Moroni G, Banfi G, Montoli A, Bucci A, Bertani T, Ravelli M, et al. Chronic dialysis in patients with systemic amyloidosis: The experience in northern Italy. *Clin Nephrol*. 1992; 38(2):81-85.
 20. Pasternack A, Ahonen J, Kuhlback B: Renal transplantation in 45 patients with amyloidosis. *Transplantation*. 1986; 42(6): 598-601.
 21. Desport E, Bridoux F, Sirac C, Delbes S, Bender S, Fernandez B, et al. AL Amyloidosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2012; 7 (54): 1-13.
 22. Yao Y, Wang SX, Zhang YK, Qu Z, Liu G, Zou WZ. A clinicopathological analysis in a large cohort of Chinese patients with renal amyloid light-chain amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28(3): 689-697.
 23. Kuroda T, Tanabe N, Kobayashi D, Wada Y, Murakami S, Nakano M, et al. Significant association between renal function and amyloid-positive area in renal biopsy specimens in AL amyloidosis. *BMC Nephrol*. 2012; 13 (118): 1-12.
 24. Sipe JD, Cohen AS. Amyloidosis. In: Braunwald E, Fauci A, editors. *Harrison's principles of internal medicine*, 2005. 16th edition. New York: McGraw Hill; 2005. p. 1974-9.
 25. Lachmann, HJ. Paraprotein-related renal disease and amyloid. *Medicine*. 2007; 35 (9): 512-515.
 26. Aster J.C. 2005a. Disorders of the Immune System, p.619-659. In: Kumar V., Abbas A.K. & Fausto N. (ed.) *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 7th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia.
 27. Rajkumar, SV. Gertz, MA. Advances in the treatment of amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007; 356:2413-2415.
 28. Skinner M, Sancharawala V, Seldin DC, Dember LM, Falk RH, Berk JL, et al. High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: an 8-year study. *Ann Intern Med*. 2004; 140 (2): 85-93.