



Amiloidosis de cadenas ligeras en pediatría. A propósito de un caso

Roberto Ochoa-Nava,^{1,*} Paulina Ballesteros-Ramos,² Gerardo Espinoza-Soto³

¹ Universidad de Guadalajara. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Guadalajara, Jalisco, México; ² Universidad Lamar, Guadalajara, Jalisco, México; ³ Servicio de Pediatría. Hospital Militar Regional de Especialidades, Guadalajara, Jalisco, México.

RESUMEN

La amiloidosis de cadenas ligeras en pacientes pediátricos es excepcional. No existen casos reportados en México. Se presenta un caso de lactante masculino de nueve meses que inició con púrpura periorbitaria e insuficiencia cardíaca y anasarca en extremidades inferiores. Se aborda la historia clínica, hallazgos físicos, datos de laboratorio y métodos diagnósticos enfocados en el abordaje cardíaco e histopatológico. Se hace una revisión de la literatura para conocer la frecuencia de amiloidosis en la población pediátrica así como el patrón de oro diagnóstico de esta entidad. El pronóstico de la amiloidosis depende del tipo de material amiloide, la extensión y daño a los órganos involucrados, por lo que el diagnóstico y la tipificación son cruciales para el paciente.

Palabras clave: Amiloidosis, pediatría, miocardiopatía.

ABSTRACT

Light-chain amyloidosis in pediatric patients is exceptional. Pediatric cases in Mexico have not been reported, so far. We present the case of a 9-month-old male infant who debuted with periorbital and lower extremities purpura, heart failure and anasarca. Clinical history, physical findings, laboratory data and diagnostic methods focused on the cardiac and histopathological approach are discussed. A review of the literature regarding the frequency of amyloidosis in the pediatric population as well as the diagnostic approach of this entity is presented. The prognosis of amyloidosis depends on the type of amyloid material, and extent and damage of the involved organs, so diagnosis and typification is crucial for the patient.

Key words: Amyloidosis, pediatrics, cardiomyopathy.

INTRODUCCIÓN

La amiloidosis constituye un grupo de enfermedades caracterizadas por un depósito extracelular de fibrillas compuestas de subunidades proteicas de bajo peso molecular. Todas las fibras de material amiloide son teñidas con la tinción rojo Congo al examen microscópico y se muestran como una típica birrefringencia verde-manzana bajo la luz polarizada.¹ El sitio de depósito

de las fibrillas depende del tipo de material amiloide, el cual puede ser localizado o sistémico. Se conocen al menos 25 diferentes precursores de material amiloide.² La forma más común de amiloidosis es secundaria a enfermedades inflamatorias en pacientes pediátricos. La principal causa de amiloidosis en la infancia es la fiebre mediterránea familiar y otras enfermedades autoinflamatorias. La amiloidosis de cadenas ligeras o primarias (AL), que se observa principalmente en pacientes adultos, es el tipo más frecuente de amiloidosis en países desarrollados. La AL es causada por el depósito de proteínas derivadas de fragmentos de inmunoglobulinas de cadenas ligeras. La amiloidosis es rara en la infancia, y hasta el momento su incidencia es desconocida; no existen casos pediátricos reportados en México. La mayor parte de los estudios describen

* **Correspondencia:** RON, rob8anv@icloud.com

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no tienen.

Citar como: Ochoa-Nava R, Ballesteros-Ramos P, Espinoza-Soto G. Amiloidosis de cadenas ligeras en pediatría. A propósito de un caso. Rev Mex Pediatr 2017; 84(1):25-29.

[Light-chain amyloidosis in pediatrics. Apropos of a case]

pacientes con un promedio de edad de 57 años y menos de 5% de los pacientes son menores de 40 años. Nuestro objetivo es describir un caso de AL en un lactante que inició con insuficiencia cardiaca, así como una revisión del abordaje diagnóstico, tratamiento y pronóstico de esta patología.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de un lactante masculino de nueve meses de edad nacido a término, producto de la primera gestación materna, sin antecedentes heredofamiliares de importancia que consulta por anasarca y coloración violácea en zona periorbitaria y extremidades inferiores de un mes de evolución.

Es transferido desde otra unidad hospitalaria hipoactivo, con palidez de tegumentos y distensión abdominal. Al ingreso presenta presión arterial de 80/65

mmHg, frecuencia cardiaca de 144 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 32 respiraciones por minuto, temperatura de 36.5 °C y peso de 9.300 kg.

A la exploración física muestra púrpura periorbitaria, lengua abultada, pilares orofaríngeos hiperémicos y edematizados, ruidos cardiacos disminuidos en intensidad, auscultación pulmonar sin estertores ni sibilancias, abdomen distendido, tenso aparentemente por líquido libre, hepatomegalia palpable hasta fosa iliaca derecha, escasa defensa muscular a la exploración, extremidades inferiores con edema y coloración violácea.

Se le realiza hemograma completo, pruebas funcionales hepáticas, alfa glucosidasa ácida, proteína C reactiva, cadenas kappa y lambda séricas y de orina (*Cuadros 1 a 3*). Se comienza a tratar con prednisona a 1 mg/kg/día durante tres días, mejorando parcialmente. Días después comienza con dificultad respiratoria

Cuadro 1. Resultado de los exámenes de laboratorio, realizados durante la estancia hospitalaria.

Estudio	03 sep. 14	06 sep. 14	09 sep. 14	Valor de referencia
Hemoglobina	13.6 g/dL	15.6 g/dL	12.55 g/dL	11-14.8 g/dL
Hematocrito	46.1%	50.9%	40.93%	34-42%
Leucocitos	16.1 × 1,000/uL	14.7 × 1,000/uL	15.8 × 1,000/uL	6.0-16-0 × 1,000/uL
Linfocitos	12-47%	8%	86%	20-55%
Plaquetas	269 × 1,000/uL	137 × 1,000/uL	98.06 × 1,000/uL	150-400 × 1,000/uL
Tiempo de protrombina	31.2 seg.			10.5-14 seg.
INR	3			0.94
AST/TGO	80 u/L			10-38 u/L
ALT/TGP	70 u/L			10-41 u/L
BT	2.2 mg/dL			0.2-1.0 mg/dL
BI	1.3 mg/dL			0.0-0.2 mg/dL
BD	0.9 mg/dL			0.0-1.0 mg/dL
Fosfatasa alcalina	436 u/L			20-315 u/L
Creatinina	0.47 mg/dL			0.30-0.40 mg/dL
Ac. úrico	7.5 mg/dL			2.0-5.5 mg/dL
GGT	163 u/L			8-78 u/L

Cuadro 2. Resultado del análisis de cadenas ligeras en orina.

Cadenas ligeras kappa/lambda en orina	11 sep. 14
Kappa	0.73 (0.0-1.85)
Lambda	0.35 (0.0-5.0)
Relación kappa/lambda	2.05 (0.0-0.37)

Cuadro 3. Resultado del análisis de cadenas ligeras en sangre.

Cadenas kappa/lambda séricas	9 sep. 14
Kappa	108 mg/dL (170-370)
Lambda	115 mg/dL (90-210)
Relación kappa/lambda	0.94 (0.9-1.5)

y persiste la anasarca. Se practica ecocardiograma transtorácico que revela patrón de miocardiopatía restrictiva, derrame pericárdico posterior sin evidencia de taponamiento cardiaco, insuficiencia tricuspídea y mitral de leve a moderada, dilatación de la vena cava inferior y suprahepáticas (*Figuras 1 y 2*).

La tomografía axial computarizada (TAC) toracoabdominal muestra dilatación auricular, congestión hepática y ascitis de cantidad considerable así como derrame pericárdico (*Figura 3*).

Se realiza biopsia de piel y grasa periumbilical, apreciándose en la dermis papilar y reticular material



Figura 1. Ecocardiograma transtorácico. Se observa derrame pericárdico de cantidad moderada sin evidencia de taponamiento cardiaco.

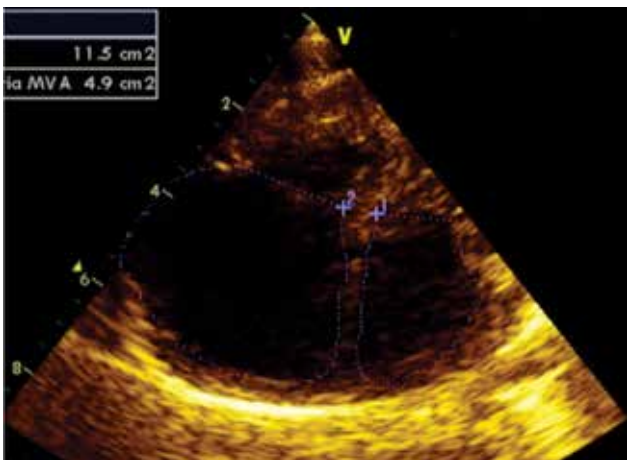


Figura 2. Ecocardiograma transtorácico. Se observa disparidad de cámaras cardíacas. Engrosamiento del septum interventricular. Datos sugestivos de miocardiopatía restrictiva.

eosinófilo que, con la tinción de rojo Congo bajo luz polarizada, resultó positivo para depósito de material amiloide (*Figura 4*). Estudio inmunohistoquímico reporta clasificación de amiloide positivo para cadenas ligeras. Se concluye que la etiología de la miocardiopatía restrictiva es por amiloidosis de cadenas ligeras. Se continuó tratamiento a base de esteroides con leve mejoría; sin embargo, dos meses después fallece el lactante.

DISCUSIÓN

La prevalencia de amiloidosis en México es desconocida y la edad de presentación del caso descrito es inusual.

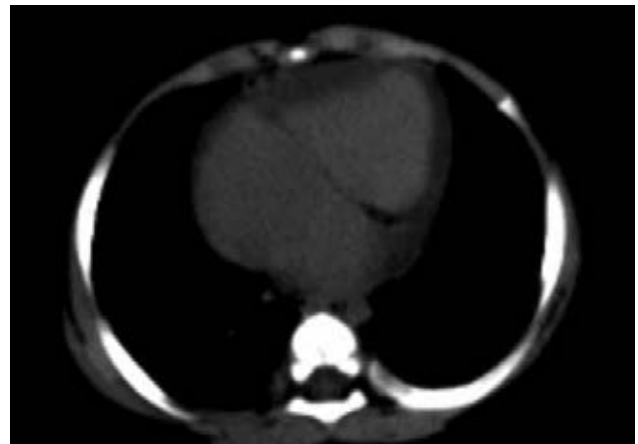


Figura 3. TAC de tórax. Se confirma derrame pericárdico.

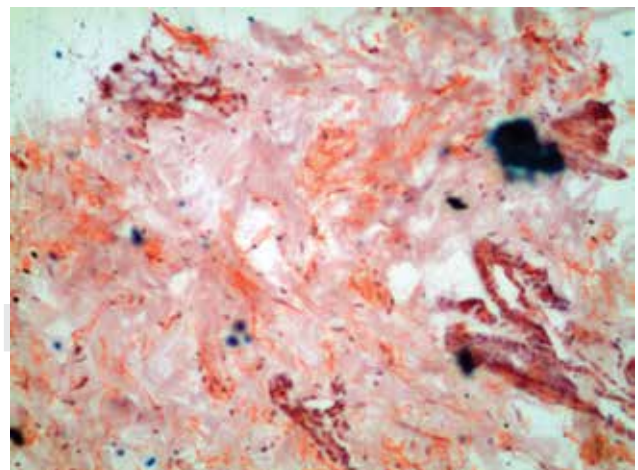


Figura 4. Tinción de rojo Congo bajo luz polarizada de dermis, con depósito de material amiloide.

Aunque la AL debe considerarse en cualquier paciente que muestre datos de miocardiopatía restrictiva con función sistólica preservada, hepatomegalia, esplenomegalia y neuropatía periférica, es esencial la edad de su aparición al momento del diagnóstico.³

En México se ha analizado la prevalencia de la enfermedad y algunas de sus características más destacadas en pacientes adultos, concluyendo que la AL es 14 veces menos frecuente en México que en poblaciones caucásicas y representa 15% de todas las gammopatías monoclonales. La media de edad al diagnóstico es de 57 años, con un rango de 39 a 98 años.⁴ No existen estudios sobre la prevalencia de la enfermedad en población pediátrica. La amiloidosis en la infancia tiende a presentarse como una variante secundaria a otras enfermedades como tuberculosis, artritis reumatoide juvenil, fiebre mediterránea familiar, entre otras.⁵ En más de la mitad de los casos se observa hepatomegalia y esplenomegalia al momento del diagnóstico, siendo rara la falla hepática. Como en nuestro caso la macroglosia (considerada como patognomónica de AL) aparece en 10% de los pacientes. La afección a piel en forma de púrpuras espontáneas es bastante común, siendo un signo típico la púrpura periorbitaria.⁶ Un hallazgo de laboratorio clásico de AL en pacientes pediátricos es la proteinuria, la aparición de ésta en un niño con una enfermedad crónica inflamatoria debe hacer pensar en la posibilidad de amiloidosis. Las anormalidades en las pruebas de funcionamiento hepático más usuales son la elevación de la fosfatasa alcalina, la albúmina sérica suele mantenerse en niveles normales y la concentración de globulina aumenta, disminuyendo la relación albúmina/globulina. La relación de las cadenas ligeras kappa y lambda suele ser 1:3, cercano a lo observado en mieloma múltiple.⁷

En cuanto al abordaje cardiaco, la afección cardiaca es un determinante importante en el pronóstico de los pacientes, presentándose en 74% de ellos y de éstos, 30% evolucionará a insuficiencia cardiaca congestiva. La ecocardiografía juega un papel importante durante el curso de la enfermedad; hallazgos como dilatación biauricular, engrosamiento de la pared del ventrículo izquierdo y del septum interventricular y derrame pericárdico suelen presentarse en AL. El diagnóstico se basa en la presencia de un patrón restrictivo por ecocardiografía, aunado a hallazgos de depósitos de material amiloide en una biopsia de tejido cardiaco o extracardiaco. Se requiere confirmación histopatológica, pueden identificarse los depósitos de material amiloide en el órgano afectado (corazón, riñón, entre otros) o puede hacerse escrutinio a través de biopsia de tejido celular subcutáneo rectal o abdominal cuando se tiene una fuerte sospecha clínica;

por lo tanto si se sospecha amiloidosis, debe efectuarse una biopsia. Cuando se considera amiloidosis cardiaca, la biopsia endomiocárdica debe llevarse a cabo por un experto.⁸ Por motivos de seguridad, la biopsia extracardiaca debe ser el primer paso a realizar; la positividad de ésta aunada a hallazgos típicos en imagen por resonancia magnética cardiaca o ecocardiografía, específicamente el engrosamiento inexplicable de las paredes del ventrículo izquierdo, hacen casi certero el diagnóstico de amiloidosis cardiaca, no siendo necesaria la biopsia endomiocárdica. El estudio inmunohistoquímico determina el tipo de material amiloide.⁹ Es difícil predecir la evolución de la amiloidosis, la cual depende del daño y extensión a órganos. La supervivencia estimada es de aproximadamente 20 meses, siendo las causas principales de muerte el daño renal, cardiaco e infecciones adicionales.¹⁰ Cuando los pacientes inician con insuficiencia cardiaca, la sobrevida va de los cuatro a los seis meses.¹¹ El tratamiento actual en adultos es con triple terapia a base de bortezomib, inmunomoduladores como thalidomida, lenalidomida y corticosteroides; aún no hay estudios que demuestren efectividad ni efectos adversos en pacientes pediátricos.¹²

CONCLUSIÓN

La amiloidosis cardiaca, aunque inusual, puede ocurrir en la infancia, ya sea coexistiendo con alguna enfermedad inflamatoria, autoinmune o en su variante primaria. Ante un paciente pediátrico con púrpura periorbitaria, macroglosia, hepatomegalia, datos clínicos y ecocardiográficos de miocardiopatía restrictiva aunado a pruebas de funcionamiento hepático elevadas y proteinuria, el médico debe alertarse en la posibilidad de amiloidosis. El estudio diagnóstico confirmatorio es histopatológico, mediante biopsia de tejido celular subcutáneo rectal o abdominal la cual debe ser positiva a la tinción rojo Congo. Aunque sólo hay estudios en pacientes adultos, se ha observado que a menor edad el pronóstico es más desfavorable.

REFERENCIAS

1. Strauss RG, Schubert WK, McAdams JA. Amyloidosis in childhood. *J Pediatrics*. 1969; 74(2): 272-282.
2. Fikrle M, Palecek T, Kuchynka P, Němečeka E, Bauerová L, Straubd J et al. Cardiac amyloidosis: a comprehensive review. *Cor et Vasa*. 2013; 55: 60-75.
3. Reddy CR, Sulochana G, Rao GP. Amyloidosis in children. *The Indian Journal of Pediatrics*. 1970; 37(2): 63-65.
4. Hernández-Reyes J, Galo-Hooker E, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. Systemic immunoglobulin light-chain amyloidosis (AL) in Mexico: a single institution, 30-year experience. *Rev Invest Clin*. 2012; 64(6 Pt 2): 604-608.

5. Bilginer Y, Tekin A, Ozen S. Renal amyloidosis in children. *Pediatr Nephrol* 2011; 26(8): 1215-1227.
6. Gillmore JD, Helen LJ. *Amyloidosis*. In: Harber M. *Practical nephrology*. London: Springer. 2014, pp. 311-322.
7. Meiorin SM, Espada G. Enfermedades autoinflamatorias en pediatría. *Arch Argent Pediatr*. 2013; 111(3): 237-243.
8. Dörler J, Pölzl G. Cardiac amyloidosis. *Magazine of European Medical Oncology*. 2012; 5: 4-10.
9. Manoli I, Kwan JY, Wang Q, Rushing EJ, Tsokos M, Arai AE et al. Chronic myopathy due to immunoglobulin light chain amyloidosis. *Mol Genet Metab*. 2013; 108: 249-254.
10. Nicasio HR. Amiloidosis. *Revista de la Facultad de Medicina*. 2005; 6(1): 3-7.
11. Rajkumar V. Prognosis and treatment of immunoflobulin light chain amyloidosis and light and heavy chain deposition diseases. 2016; *UpToDate*. Recuperado el 13 de Oct de 2016, de Wolters Kluwer: <https://www.uptodate.com/contents/prognosis-and-treatment-of-immunoglobulin-light-chain-al-amyloidosis-and-light-and-heavy-chain-deposition-diseases/>
12. Chari A, Barley K, Jagannath S, Osman K. Safety and efficacy of triplet regimens in newly diagnosed light chain amyloidosis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013; 13(1): 55-61.