

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i3.8097

Manifestación atípica de amiloidosis sistémica de cadenas ligeras y mieloma múltiple en un paciente pos-COVID-19

Atypical manifestation of systemic light chain amyloidosis and multiple myeloma in a patient post-COVID-19.

Ana Cecilia González-Galván, Iván Alfonso González-Rosas

Resumen

ANTECEDENTES: La hipótesis del potenciamiento o sobreexpresión de proteína amiloide en presencia de proteínas de la envoltura de virus SARS-CoV-2 se asoció con amiloidosis sistémica como enfermedad secundaria.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 51 años con clínica atípica de amiloidosis sistémica de cadenas ligeras, que progresó a insuficiencia cardíaca con FEVI reducida y mieloma múltiple posterior a infección por SARS-CoV-2.

CONCLUSIONES: Si bien la amiloidosis AL se manifiesta en un 15% con mieloma múltiple y la media de manifestación es a los 6 meses del diagnóstico de mieloma múltiple, en edades avanzadas y de predominio en el sexo masculino, no se descartan las manifestaciones simultáneas en pacientes con infecciones previas por SARS-CoV-2, y con pronóstico adverso en afección cardíaca severa, por lo que el reconocimiento temprano es clave para la supervivencia del paciente.

PALABRAS CLAVE: SARS-CoV-2; amiloidosis; mieloma múltiple; proteína amiloide.

Abstract

BACKGROUND: The hypothesis of amyloid protein enhancement or overexpression in the presence of SARS-CoV-2 virus envelope proteins is associated with systemic amyloidosis as a secondary disease.

CLINICAL CASE: A 51-year-old female patient with atypical symptoms of systemic light chain amyloidosis, which progressed to heart failure with reduced LVEF and multiple myeloma after SARS-CoV-2 infection.

CONCLUSIONS: Although AL amyloidosis manifests in 15% with multiple myeloma, and the average manifestation is 6 months after the diagnosis of multiple myeloma, in advanced ages and predominantly in males, simultaneous manifestations are not ruled out in patients with previous SARS-CoV-2 infections, and with an adverse prognosis in severe heart disease, so early recognition is key to patient survival.

KEYWORDS: SARS-CoV-2; Amyloidosis; Multiple myeloma; Amyloid protein.

Hospital General de Querétaro, Querétaro, México.

Recibido: agosto 2022

Aceptado: octubre 2022

Correspondencia

Ana Cecilia González Galván
gonzalezgalvan.cec@gmail.com

Este artículo debe citarse como: González-Galván AC, González-Rosas IA. Manifestación atípica de amiloidosis sistémica de cadenas ligeras y mieloma múltiple en un paciente pos-COVID-19. Hematol Méx 2022; 23 (3): 230-235.

ANTECEDENTES

La identificación de factores de riesgo que causan complicaciones sistémicas después de padecer infección por COVID-19 es un reto importante actualmente, ya que los pacientes que manifestaron formas severas de infección por SARS-CoV-2 cursan con inflamación sistémica posterior, que, aunque sigue siendo un misterio, se asocia con producción exagerada de citocinas y trombosis que da lugar a enfermedades cerebrales y cardiovasculares.

Por lo que surge la hipótesis del potenciamiento o sobreexpresión de proteína amiloide sérica humana A (SAA) en presencia de proteínas de la envoltura de virus SARS-CoV-2, lo que se asocia con complicaciones a largo plazo, como amiloidosis sistémica como enfermedad secundaria.

Comunicamos el caso de una paciente con manifestación atípica de amiloidosis sistémica de cadenas ligeras, que progresó a insuficiencia cardiaca con FEVI reducida y mieloma múltiple posterior a infección por SARS-CoV-2.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 51 años, previamente sana, con hemotipo B+, alcoholismo social ocasional, antecedente de funduplicatura por esófago de Barrett y apendicectomía, así como alergia a quinolonas y dimenhidrato. Tuvo infección por SARS-CoV-2 en diciembre de 2020 con tratamiento en domicilio y telemedicina. En marzo de 2021 inició con astenia, adinamia, disnea mmrc 1, dolor torácico tipo opresivo, cefalea intensa 10/10, náusea, edema de la extremidad inferior izquierda, con progresión a anasarca y orina espumosa. En abril de 2021, sin mostrar alivio de los síntomas y con exacerbación de la disnea mmrc 3, acudió con un médico internista quien la refirió a cardiología, por datos de insuficiencia cardiaca NYHA II, realizando ecocardiograma

que mostró hipocinesia del ventrículo izquierdo y disfunción sistólica con fracción eyección ventrículo izquierdo (FEVI) del 38%. Inició tratamiento con ramipril, metoprolol, ASA y vitamina D. Se descartan causas de insuficiencia cardiaca, como inmunológicas, metabólicas y reumatólogicas, por lo que se sospechó miopericarditis viral y se solicitó resonancia magnética cardiaca con gadolinio que reportó lesiones sugerentes de amiloidosis cardiaca. **Figura 1**

En los estudios de laboratorio destacó una lesión renal aguda AKIN I, creatinina 1.33 mg/dL (basal de 0.95 mg/dL) sin proteinuria (0.6 g/24 h) y se propuso toma de biopsia renal (**Figura 2**), que fue compatible con amiloidosis de cadenas ligeras lambda (AL lambda); se agregó tratamiento con espironolactona, furosemide, prednisona y colchicina.

En julio de 2021 la paciente manifestó equimosis en los glúteos y los miembros pélvicos, artralgiás en los tobillos, las rodillas y los codos, por lo que acudió a hematología donde se realizó toma de biopsia de médula ósea (**Figura 3**), en la que se reportó neoplasia de células plasmáticas.

La paciente ingresó a Urgencias en septiembre de 2021 por padecer dolor abdominal, disnea mmrc, astenia y adinamia hasta la postración; a su ingreso destacó en la exploración física que se encontraba caquética, neurológicamente íntegra, plétora yugular 2 cm, ruidos cardiacos sin alteraciones, ventilatorio hipoventilación bibasal, hepatomegalia 2 cm de reborde costal derecho, extremidades inferiores fovea 1+, estudios de laboratorio con persistencia de elevación de creatinina sérica (**Cuadro 1**); radiografía de tórax con derrame pleural bilateral mínimo, electrocardiograma sugerente de miocardiopatía restrictiva y el ultrasonido hepático evidenció hepatomegalia global con ecogenicidad homogénea, sin lesiones visibles. **Figura 3D**

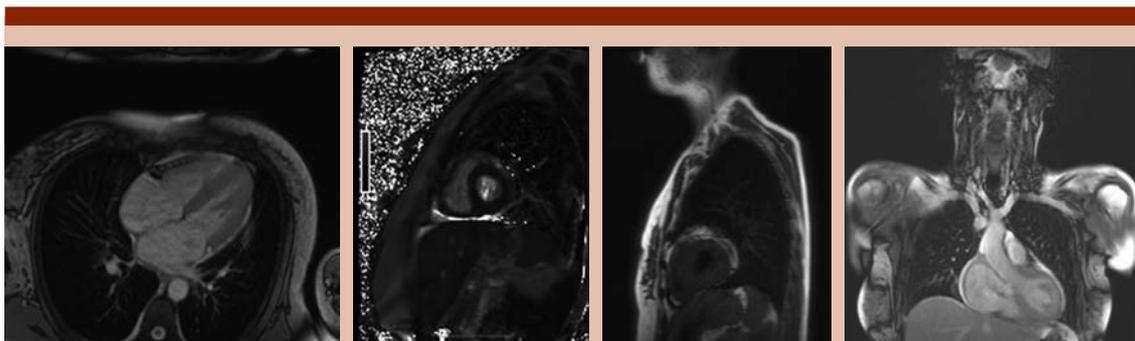


Figura 1. Resonancia magnética cardiaca con gadolinio con zonas heterogéneas y de engrosamiento del ventrículo izquierdo, con realce tardío de gadolinio.

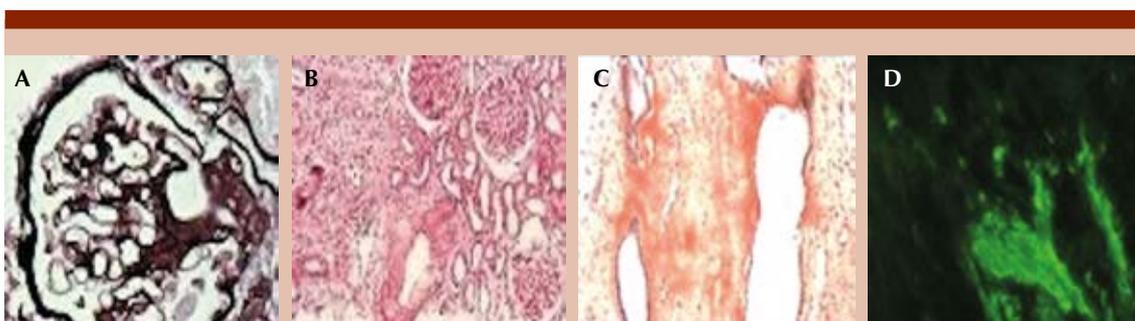


Figura 2. Corteza renal. **A.** Intersticio con fibrosis interna asociado con infiltrado inflamatorio crónico. **B.** Infarto agudo de glomérulos esclerosados. **C.** Médula renal con tinción rojo Congo positivo. **D.** Inmunofluorescencia con tinción de amiloide cadenas ligera lambda positivo.

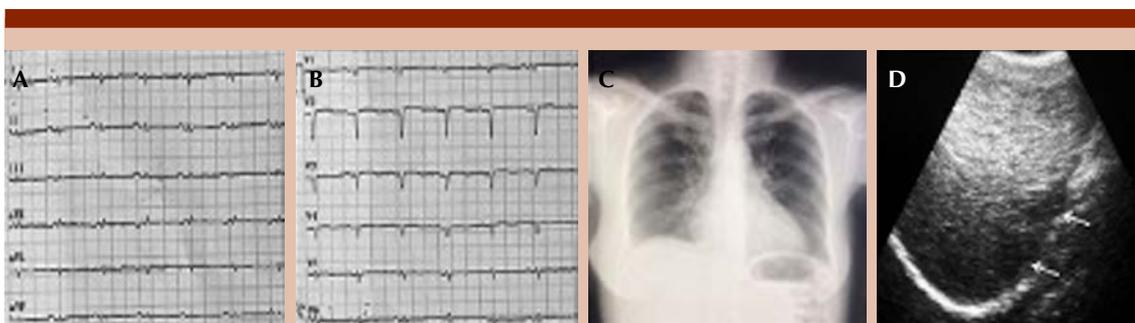


Figura 3. **A y B.** Electrocardiograma con voltaje QRS disminuido, progresión lenta de onda R. **C.** Radiografía de tórax que evidencia borramiento de ángulo costodiafragmático de predominio derecho. **D.** Ultrasonido hepático que muestra hepatomegalia global con ecogenicidad homogénea, sin metástasis.

Cuadro 1. Resultados de laboratorio de la paciente

Hemoglobina	15.2 mg/dL
Hematocrito	44.8%
Plaquetas	229 mil
Leucocitos	7.31
Ácido úrico	8.79 mg/dL
Sodio	138 mmol/mL
Potasio	4.26 mmol/ mL
Fósforo	3.60 mmol/ mL
Cloro	105 mmol/mL
Creatinina	1.29 mg/dL
Examen general de orina	Proteínas: 150 Hemoglobina: 25

Durante su hospitalización se realizaron mediciones de inmunoglobulinas que se encontraban en rangos normales, cadenas ligeras con relación cadenas libres kappa/lambda de 0.18 (0.26-1.65).

En términos clínicos, la paciente se mantenía con tendencia a hipotensión de predominio ortostático, con episodios de bradicardia; el ecocardiograma de control evidenció el ventrículo izquierdo hipertrófico con hipocinesia

generalizada y disfunción sistólica severa (FEVI 22%). **Figura 4**

Se manejó con restricción hídrica, diuréticos y digoxina 0.25 mg IV cada 24 horas con adecuada respuesta; sin embargo, se inició quimioterapia al día 5 de hospitalización con bortezomib a dosis de 0.7 mL vía subcutánea por 2 dosis, talidomida 100 mg/24 horas y terapia de citorreducción con esteroide. La paciente mostró deterioro hemodinámico con bradicardia, hipotensión, deterioro neurológico agudo, lipotimia, edema de las extremidades inferiores 2+ y elevación de creatinina a 1.52 mg/dL, por lo que se inició dosis bajas de dobutamina con mejoría clínica y ecocardiográfica por FEVI al 30% al día 12 y se terminó esquema con bortezomib a completar 4 dosis, egresándose a su domicilio al día 16 de hospitalización.

DISCUSIÓN

La amiloidosis es un término colectivo de diversos grupos de enfermedades raras caracterizadas por el mal plegado de precursores de proteínas; el espectro clínico más frecuente de manifestación es mayor en el sexo masculino comparado con el sexo femenino y la mayoría

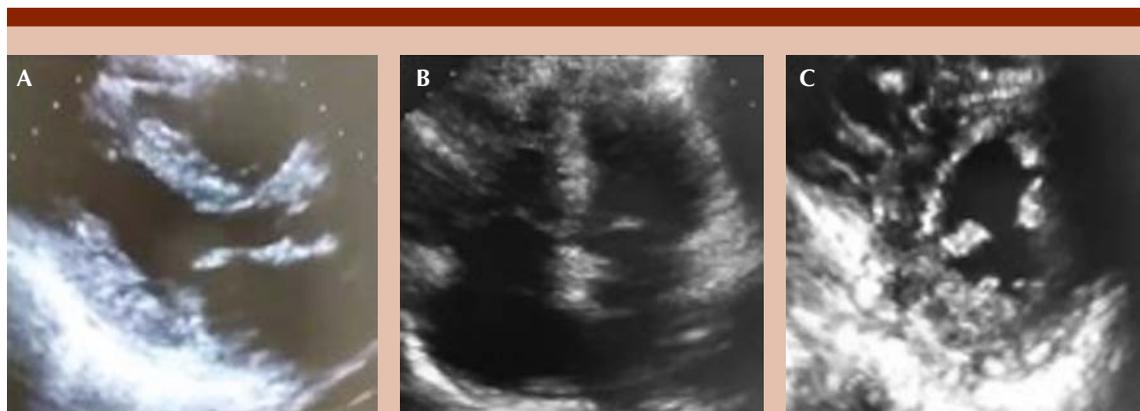


Figura 4. A y C. Ejes largo y corto paraesternal (respectivamente) del ventrículo izquierdo donde se observa engrosamiento e infiltración (puntilleo heterogéneo). B. Vista apical 4 cámaras donde se observa ecogenicidad aumentada en el tabique interventricular.

de los pacientes tienen más de 65 años; algunos estudios reportan inicio desde los 63 años, con aumento de la incidencia a mayor edad.

En este caso se describe la manifestación atípica en una paciente femenina de 51 años, previamente sana, como único antecedente había padecido infección por SARS-CoV-2, resultado de la pandemia de COVID-19 a mediados de diciembre de 2019, con manifestaciones clínicas desde formas leves hasta severas, progresión a SDRA y síndrome multisistémico inflamatorio, que se observa en pacientes que sobrevivieron a COVID-19.

Existe la hipótesis de que la amiloidosis AA fue factor de complicaciones sistémicas posterior a enfermedad por COVID-19, lo que dio lugar a más investigaciones acerca del aumento de riesgo de padecer amiloidosis a través del potenciamiento de la formación de fibrillas de SSA inducido por proteínas de la membrana de SARS-CoV-2 por mecanismos de inestabilidad de hexámeros de SSA al unirse a la proteína SK9 del virus SARS-CoV-2.

Otra manifestación importante es la trombosis microvascular e inflamación resultado de la producción anormal de cadenas ligeras amiloidogénicas monoclonales sobre un fondo de discrasia clonal y depósito amiloide en los vasos sanguíneos; este último mecanismo se ha observado en pacientes con enfermedad crítica por COVID-19 con afección no solo al pulmón, sino también a otros órganos, como el corazón, el hígado y los riñones, misma que se reportó a nivel microscópico en la médula renal, lo que puede explicar la existencia de microtrombosis renal y depósitos de cadenas ligeras en la inmunofluorescencia en la biopsia renal de la paciente, aun sin manifestación renal más común como síndrome nefrótico.

Asimismo los principales órganos afectados son: el corazón, el riñón, el sistema nervioso autó-

no, el aparato gastrointestinal y los tejidos blandos, lo que describe una manifestación clínica heterogénea y difícil de diagnosticar, además de asociarse con manifestaciones simultáneas de amiloidosis de cadenas ligeras con mieloma múltiple; sin embargo, algunos reportes sugieren que solo del 10 al 15% de los pacientes con mieloma múltiple pueden padecer amiloidosis de cadenas ligeras durante el curso de la enfermedad y más del 38% de los pacientes con mieloma múltiple tendrán depósitos ocultos de amiloide de cadenas ligeras. En un estudio prospectivo de 47 pacientes con diagnóstico de amiloidosis de cadenas ligeras 6 meses después de padecer mieloma múltiple, se encontró que la relación de isotipos de cadena ligera de κ a λ en nuestro grupo de estudio ($> 1:2$) es más similar a la observada en la amiloidosis primaria AL (1:3) que en mieloma múltiple (2:1); la paciente tuvo una relación de cadenas libres kappa/lambda de 0.18 (0.26-1.65), lo que respalda la hipótesis de que en los pacientes con mieloma múltiple de cadena ligera o cadena ligera λ el isotipo MM puede implicar mayor riesgo de amiloidosis AL durante el curso de la enfermedad; sin embargo, se desconoce la manifestación primaria o secundaria de amiloidosis de cadenas ligeras.

El pronóstico de los pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras depende de la extensión y afección cardíaca, ya que cuando se manifiesta con disfunción cardíaca se ha encontrado una media de supervivencia de alrededor de 6 meses; en la paciente destacó la progresión rápida con insuficiencia cardíaca global, disminución de la clase funcional y fracción de eyección disminuida en menos de 6 meses desde el inicio de los síntomas, lo que subraya la importancia del reconocimiento temprano y sospecha en pacientes pos-COVID-19.

CONCLUSIONES

Si bien la amiloidosis AL se manifiesta en un 15% con mieloma múltiple, y la media de ma-

nifestación es a los 6 meses del diagnóstico de mieloma múltiple, en edades avanzadas y de predominio en el sexo masculino, no se descartan las manifestaciones simultáneas en pacientes con infecciones previas por SARS-CoV-2, y con pronóstico adverso en afección cardiaca severa, por lo que el reconocimiento temprano es clave para la supervivencia del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jana AK, Greenwood AB, Hansmann UE. Presence of a SARS-CoV-2 protein enhances amyloid formation of serum amyloid A. *bioRxiv* 2021; 2021.05.18.444723. doi: 10.1101/2021.05.18.444723.
2. Galkin A. Hypothesis: AA amyloidosis is a factor causing systemic complications after coronavirus disease. *Prion* 2021; 15 (1): 53-55. doi: 10.1080/19336896.2021.1910468.
3. Quock TP. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Adv* 2018; 2 (10): 1046-1053. doi: 10.1182/bloodadvances.2018016402.
4. Law S, Fontana M, Gillmore JD. Advances in diagnosis and treatment of cardiac and renal amyloidosis. *Cardiol Clin* 2021; 39 (3): 389-402. doi: 10.1016/j.ccl.2021.04.010.
5. Stern LK, Kittleson MM. Updates in cardiac amyloidosis diagnosis and treatment. *Current Oncology Rep* 2021; 23 (4). doi:10.1007/s11912-021-01028-8
6. Fotiou D, Dimopoulos MA, Kastritis E. Systemic AL amyloidosis: Current approaches to diagnosis and management. *HemaSphere* 2020; 4 (4): e454. doi:10.1097/hs9.0000000000000454.
7. Madan S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Buadi F, Hayman SR, Zeldenrust SR, et al. Clinical features and treatment response of light chain (AL) amyloidosis diagnosed in patients with previous diagnosis of multiple myeloma. *Mayo Clinic Proceedings* 2010; 85 (3): 232-238. doi:10.4065/mcp.2009.0547.
8. Semerdzhiev SA, Fakhree MAA, Segers-Nolten I, Blum C, Claessens MMAE. Interactions between SARS-CoV-2 N protein and synuclein accelerate amyloid formation. *bioRxiv* 2021; 2021.04.12.439549. DOI: 10.1101/2021.04.12.439549.
9. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2020 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol* 2020. doi:10.1002/ajh.25819
10. Tomberli B, Cappelli F, Perfetto F, Olivetto I. Abrupt onset of refractory heart failure associated with light-chain amyloidosis in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA Cardiol* 2017; 2 (1): 94. doi:10.1001/jamacardio.2016.389.
11. Lee H, Tay J, Duggan P, McCulloch S, Neri P, Bahlis NJ, Jimenez-Zepeda VH. The impact of COVID-19 in the management of AL amyloidosis and immunoglobulin deposition disease: A single-center experience. *Eur J Haematol* 2020; 106 (3): 340-345. doi:10.1111/ejh.13552.
12. Rajkumar SV, Gertz MA, Kyle RA. Primary systemic amyloidosis with delayed progression to multiple myeloma. *Cancer* 1998; 82 (8): 1501-1505.