

Amiloidosis generalizada en perros Sharpei. Comunicación de dos casos

Juan Carlos Pinto-Cárdenas,^{*,**} Diana Chávez-Crisóstomo,^{*} Elizabeth Morales-Salinas,^{*} Gerardo Salas-Garrido,^{*} Ana C Sánchez-Aguilar,^{***} Pedro Valencia-Mayoral^{***}

RESUMEN

La amiloidosis se distingue por el depósito de glucoproteínas fibrilares insolubles, derivadas de diferentes tipos de proteínas precursoras. Clínicamente se clasifica en sistémica, generalizada o local (cuando sólo afecta un órgano). La forma sistémica se subclasifica en amiloidosis primaria, asociada con discrasias de inmunocitos, o amiloidosis secundaria, relacionada con enfermedades crónicas. Se reportan dos casos de amiloidosis generalizada en perros Sharpei de seis y siete años de edad, con daño renal crónico. Las lesiones histológicas renales en ambos casos fueron nefritis intersticial linfoplasmocitaria y depósitos de material proteináceo intratubular e intraglomerular. En ambos casos hubo material amiloide en el hígado, páncreas, pulmones, encéfalo y bazo. Con la técnica de rojo Congo e inmunohistoquímica se confirmó el material proteináceo amiloide. En el caso 1 la amiloidosis generalizada pudo deberse a daño renal crónico, por alguna infección por *Leptospira* sp, mientras que en el caso 2, por enfermedad heredo-familiar.

Palabras clave: raza Sharpei, amiloidosis sistémica, nefropatía crónica.

ABSTRACT

Amyloidosis is characterized by deposits of an insoluble fibrillar glycoproteins derived from different types of precursor proteins; clinically is classified as generalized or local. The systemic form of amyloidosis is sub-classified as primary amyloidosis associated with dyscrasias of immunocytes or secondary amyloidosis related to chronic diseases. We present two cases of systemic amyloidosis in two Sharpei dogs aged 6 and 7 years with chronic renal damage. The histologic renal lesions in both cases showed interstitial nephritis rich in plasmatic cells and extensive deposits of amyloid. In the liver, pancreas, lungs, central nervous system and spleen variable amounts of amyloid deposits were also observed. Generalized amyloidosis was probably secondary to chronic renal damage related to *Leptospira* sp infection in case one, while in case two amyloidosis was perhaps inherited.

Key words: Sharpei dog, systemic amyloidosis, chronic renal damage.

El amiloide es un material inerte, amorfo, eosinofílico, homogéneo y hialino constituido por glucoproteínas fibrilares que se depositan extracelularmente en diversos órganos.^{1,2} Existen dos tipos de amiloidosis: la primera resulta de la

acumulación de un amiloide cuyo componente principal es una glucoproteína denominada componente-P,³ a su vez formada por una proteína de cadena ligera producida por la discrasia de células plasmáticas que origina la enfermedad primaria. La segunda es consecuencia del depósito de la proteína asociada con el amiloide, derivada de una proteína sérica sintetizada en el hígado,² y que causa la amiloidosis secundaria. Esta última se asocia con enfermedades inflamatorias crónicas, autoinmunitarias o neoplasias.⁴⁻⁶

La amiloidosis es más frecuente en caninos que en felinos;⁷ se piensa que existe predisposición hereditaria en los gatos abisinios y en los perros Sharpei,^{4,8} lo que se ha relacionado con una mutación en el cromosoma 18 del gen que codifica para el aminoácido transtirretina, asociado con diversos tipos de amiloidosis heredo-familiar.⁹ Los depósitos de amiloide pueden localizarse en diferentes tejidos, pero comúnmente se encuentran en los glomérulos renales.^{7,10} La enfermedad renal es clínicamente asintomática,¹ pero conforme aumentan los depósitos, se va perdiendo la morfología y función del órgano de manera irreversible.^{1,11}

* Departamento de Patología, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, UNAM.

** Universidad de LaSalle. Bogotá, Colombia.

*** Departamento de Patología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, SSA.

Correspondencia: Dra. Elizabeth Morales Salinas. Departamento de Patología Veterinaria de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad Universitaria 3000, Circuito Exterior. CP 04510, México, DF. Correo electrónico: vamp_48@yahoo.com
Recibido: enero, 2008. Aceptado: agosto, 2009.

Este artículo debe citarse como: Pinto-Cárdenas JC, Chávez-Crisóstomo D, Morales-Salinas E, Salas-Garrido G y col. Amiloidosis generalizada en perros Sharpei. Comunicación de dos casos. Patología Rev Latinoam 2009;47(4):341-5.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.nietoeditores.com.mx

El diagnóstico o confirmación de amiloidosis se establece mediante el estudio histológico del riñón, con la tinción de rojo Congo; este material se tiñe de color rojo-anaranjado con luz transmitida y refringe de color verde manzana con luz polarizada.^{5,6}

Este estudio describe dos casos de amiloidosis generalizada en perros de raza Sharpei, relacionados con enfermedad crónica renal.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Canino de raza Sharpei, macho, de seis años de edad, con insuficiencia renal crónica y síndrome nefrótico de un año de evolución. En su última consulta tuvo vómito, diarrea con sangre, poliuria, polidipsia, anorexia, decaimiento y dolor a la palpación abdominal. En la última semana de vida, su tratamiento consistió en dieta, misoprostol, ranitidina, lactulosa, carbonato de calcio, sucralfato y ampicilina.

Las pruebas de laboratorio y complementarias mostraron: hemograma con resultados de anemia moderada no regenerativa por hemorragia y disminución de la producción, y neutrofilia por distribución. Bioquímica sanguínea con hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperfosfatemia e hipoalbuminemia. Urianálisis: isostenuria y proteinuria asociadas.

La ultrasonografía abdominal mostró hiperecoicidad del riñón derecho e hipoecogenicidad del hígado.

La serología resultó positiva para anticuerpos anti-*Leptospira canicola* 1/400.

Con base en la historia clínica, los resultados del hemograma, la bioquímica sanguínea y los estudios ultrasonográficos se estableció el diagnóstico presuntivo de insuficiencia renal crónica, posiblemente asociada con amiloidosis renal.

Caso 2

Canino de raza Sharpei, hembra, de siete años de edad, que acudió a consulta por vómito súbito, agudo, con sangre y anorexia. No contaba con análisis de laboratorio ni diagnóstico presuntivo.

Hallazgos anatomopatológicos

Las necropsias de ambos casos mostraron lesiones similares. Macroscópicamente, los pulmones eran de color rojo,

opacos uniformes; al corte se observó moderada cantidad de líquido serosanguinolento y el aspecto del órgano era carnososo. El hígado del primer caso se encontraba friable, con zonas rojo-oscuro multifocales, y el del segundo caso era marrón, pálido y de bordes redondeados. En ambos casos, los riñones estaban disminuidos de tamaño, su superficie externa era amarilla, rugosa, con múltiples depresiones irregulares y firmes al tacto. Al corte, su superficie era pálida, los rayos corticomedulares prominentes y había dilatación de la pelvis renal (figura 1a).

Los hallazgos microscópicos incluyeron: riñones de ambos perros extensamente afectados. Más de 90% de los glomérulos tenía depósitos amplios de material amiloide. Éste también se encontraba depositado en el intersticio, la pelvis renal (figura 2b) y los túbulos, los cuales tenían, además, tiroidización (figura 1c). El depósito borraba la arquitectura glomerular y se localizaba en el mesangio y las paredes capilares (figura 1d); prácticamente todo el glomérulo tenía cerrada la luz capilar debido al depósito de material amiloide, mismo que se encontró alrededor de la arteria aferente. El amiloide se identificó con las tinciones de cresil violeta y rojo Congo; esta última tomó el característico color rojizo (figura 2a), que al observarse con luz ultravioleta mostró difracción verde brillante (figura 2b). La inmunohistoquímica reveló que dichos depósitos eran positivos para cadenas kappa y negativos para lambda en los glomérulos (figura 2c) y túbulos (figura 2d). En el in-

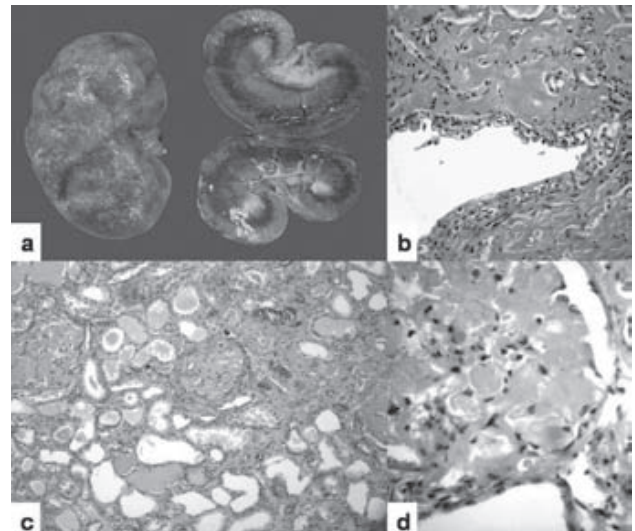


Figura 1. Aspecto macroscópico de los riñones, radiado al corte (a); lesión en la pelvis renal (b), extensión del daño (c) y detalle de la lesión glomerular (d).

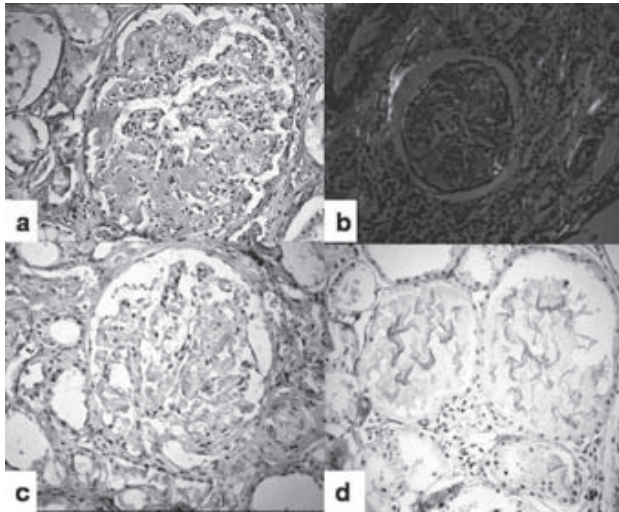


Figura 2. Glomérulo teñido con rojo Congo (a), riñón teñido y observado con luz polarizada (b), glomérulo (c) y túbulo (d) con cadenas kappa.

tersticio había discreto infiltrado inflamatorio, compuesto por linfocitos y células plasmáticas, y material basofílico acelular (calcio) multifocalmente (figura 1c). También había múltiples zonas con fibrosis y algunos túbulo con nefrocalcinosis.

En ambos casos, en el encéfalo alrededor de las arteriolas, en el intersticio de las glándulas paratiroides (figura 3a) y la tiroides (figura 3b), en la médula de los ganglios linfáticos (figura 3d), en el bazo, páncreas y los tejidos blandos se identificó el material amiloide, mediante la tinción de rojo Congo y con la luz polarizada exhibía el característico dicroísmo verde manzana. En los pulmones se observó engrosamiento ligero de la pleura y edema moderado intralveolar; por debajo del epitelio bronquiolar se encontró, también, depósito de material amiloide (figura 3c).

En el hígado se observó acentuada disociación de los cordones hepáticos, sinusoides dilatados (figura 4a), hemorragias perivasculares y material proteínico, eosinofílico, acelular, alrededor de las arteriolas portales (figura 4b), desde depósitos leves hasta nódulos calcificados. Este depósito se encontraba en diversas formas: áreas laxas y fibrilares, densas y otras calcificadas; el amiloide delineaba también a las placas de hepatocitos, a los cuales atrapaba y atrofiaba; se localizaba en el espacio de Disse (figura 4c) y ocasionalmente era de aspecto nodular. También se observó la tinción de rojo Congo en los diferentes órganos,

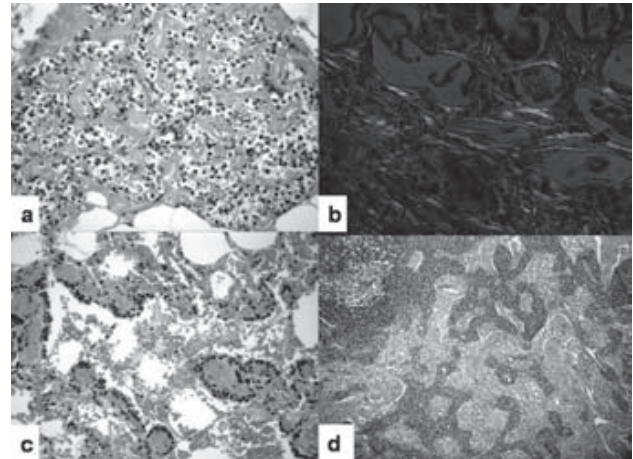


Figura 3. Paratiroides teñidos con H y E (a), tiroides con rojo Congo y luz polarizada (b), bronquiolos (c) y ganglio linfático (d).

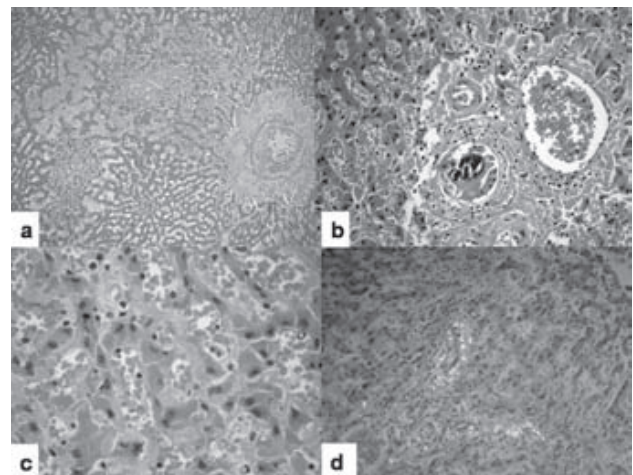


Figura 4. Imagen panorámica del hígado (a), calcificación de una arteria portal (b), atrofia de hepatocitos por depósitos en el espacio de Disse (c), espacio porta con rojo Congo y su dicroísmo característico con luz polarizada (d).

con su característico dicroísmo (figura 4d), positiva sólo para cadenas kappa.

DISCUSIÓN

La amiloidosis se describió por primera vez en el siglo XIX por Rudolf Virchow y Carl F Rokitsansky, principalmente en autopsia de pacientes que habían cursado con enfermedades crónicas inflamatorias o infecciosas. Diferentes órganos estaban infiltrados por una sustancia amorfa similar a la manteca, por lo que denominaron a este proceso “degeneración lardácea (del latín, *Lariddum*)”;

posteriormente, la conservación de los órganos se hacía en yodo, con lo que adquirirían una coloración azul, semejante al almidón, por lo que se le designó “amiloidosis,” del griego *amylon*.^{12,13}

La amiloidosis es una enfermedad cuya etiopatogenia no es clara aún. Se distingue por el depósito de una sustancia proteínica, fibrilar, insoluble, con estructura molecular terciaria, en disposición β plegada y resistente a la digestión proteolítica, localizada en el espacio extracelular de diversos órganos y tejidos, en los que produce alteraciones de su estructura y función.

Un grupo heterogéneo de proteínas, incluidas las hormonas, proteínas acarreadoras, lipoproteínas, inmunoglobulinas o proteínas asociadas con membranas celulares, origina estas proteínas fibrilares.^{14,15} El mecanismo de conversión de proteínas precursoras de amiloide a fibras amiloides es variado y complejo; sin embargo, se ha descrito que ciertos factores facilitan su transformación (cuadro 1).¹⁵

Cuadro 1. Factores que intervienen en la conversión de algunas proteínas a amiloide

1. La proteína debe tener una estructura terciaria con plegamiento beta
2. Procesamiento enzimático de proteínas alterado, de tal manera que promueva la unión de fragmentos incompletos de proteínas precursoras de amiloide
3. Mutación de las proteínas con sustitución de aminoácidos que faciliten su agregación
4. Concentración anormal de proteínas precursoras de amiloide, que facilite su “autoagregación”

El componente P se deriva de una glucoproteína plasmática sintetizada en el hígado; forma parte de la familia de las pentraxinas y de un componente proteico variable que constituye la base para la clasificación patogénica de la amiloidosis. Se encuentran tres tipos principales: el primero tiene secuencia n-terminal homóloga para una parte de la región variable de una cadena ligera de inmunoglobulina; se denomina AL y se encuentra en la amiloidosis primaria y en la asociada con mieloma múltiple, por lo que se vincula con la producción de cadenas livianas de inmunoglobulinas, sobre todo de Lambda y Kappa (proporción 2:1), con tendencia para formar estructuras fibrilares con distribución β -plegada.

La amiloidosis secundaria (reactiva o adquirida) suele observarse como complicación de alguna enfermedad crónica de base, de orden infeccioso o inflamatorio. El

componente proteínico se designa AA. Se trata de una proteína fibrilar con estructura no inmunoglobulínica, compuesta por 76 aminoácidos, con peso molecular de 8,500 kDa, derivada de un precursor de síntesis hepática denominado “precursor sérico de la proteína amiloide A”, que circula en el plasma unido a la lipoproteína HDL3. Este precursor es un reactante de fase aguda, que en caso de estímulos inflamatorios o necrosis tisular es mediada por las citocinas IL-1 y el TNF- β .^{12,13}

La amiloidosis familiar se relaciona con una prealbúmina que, en condiciones normales, funciona como transportadora de tiroxina y proteína fijadora de retinol (transtirretina). Es el mayor constituyente de depósitos de amiloide en los nervios periféricos, que clínicamente se manifiesta como polineuropatía amiloidea familiar.^{12,13}

Algunos autores sugieren que la clasificación anatómopatológica de la amiloidosis se realice con base en la naturaleza química de la proteína amiloide y no en su manifestación clínico-patológica.¹²

De acuerdo con la anamnesis y los hallazgos histopatológicos, el primer caso padeció daño renal crónico, anemia no regenerativa, neutrofilia, isostenuria, proteinuria, hiperazotemia renal, hipercolesterolemia, hiperfosfatemia e hipoalbuminemia, datos semejantes a los reportados por otros autores.^{1,2} Es importante mencionar que la evolución clínica y los hallazgos histopatológicos son semejantes a los encontrados en la amiloidosis humana, así como la naturaleza del material amiloide.

En el paciente del caso 1, la amiloidosis pudo desencadenarse por leptospirosis recurrente, lo que a su vez resultó en síndrome nefrótico.¹⁶ Las lesiones histológicas renales en ambos casos fueron nefritis intersticial linfoplasmocitaria y depósitos de material proteináceo intratubular e intraglomerular; también se observó material amiloide en otros tejidos (hígado, páncreas, pulmón, encéfalo y bazo), identificado con la técnica de rojo Congo, donde el material proteináceo fue positivo^{5,6} y mostraba el dicroísmo característico con luz polarizada.

En el caso 2 no había antecedente de daño renal crónico o recurrente, lo que coincide con algunos autores,¹⁸ quienes señalan que en ocasiones no se detecta enfermedad inflamatoria o neoplásica en la mayoría de los perros con amiloidosis reactiva;¹⁷ esto sugiere que la manifestación de amiloidosis pudo ser de tipo hereditario.^{2,10}

De ambos casos se desconocen sus antecedentes o pedigrí, por lo que es difícil asegurar o descartar un origen

hereditario de amiloidosis; sin embargo, en esta raza de perros se ha descrito que la enfermedad heredofamiliar es común,⁴ lo que se apoya, además, por el depósito de cadenas kappa en todos los órganos estudiados. Para establecer el diagnóstico de amiloidosis deben efectuarse pruebas moleculares complementarias, con la finalidad de detectar alguna mutación en la secuencia de nucleótidos del gen de la transtirretina.¹⁸

Durante el estudio de insuficiencia renal crónica, en sus fases iniciales, no es común considerar el depósito de material amiloide un factor etiopatogénico de la enfermedad; en estos casos, debe tomarse en cuenta la alteración como diagnóstico diferencial.

REFERENCIAS

1. Osborn, CA, Johnson KH, Perman V, Fangmann GM, Riis RS. Clinicopathologic progression of renal amyloidosis in a dog. *J Anim Vet Med Assoc* 1970;157:203-19.
2. DiBartola SP, Tarr MJ, Webb DM, Giger U. Familial renal amyloidosis in Chinese Sharpei dogs. *J Anim Vet Med Assoc* 1990;197:483-7.
3. Vanda CB. Alteraciones celulares y titulares. *Patología general veterinaria*. 2ª ed México: Trigo Editores, 2004;pp:93-96.
4. Rivas AL, Tintle L, Meyers-Wallen V, Scarlett JM, et al. Inheritance of renal amyloidosis in Chinese Sharpei dogs. *J Hered* 1993;84:438-42.
5. Hargis A, Moore M, Riggs C, Prieur DJ. Severe secondary amyloidosis in a dog with dermatomyositis. *J Comp Pathol* 1989;100:427-33.
6. Loeven KO. Hepatic amyloidosis in two chineses Sharpei dogs. *J Anim Vet Med Assoc* 1994;204:1212-6.
7. Jubb KVF, Kennedy PC, Palmer N. *Pathology of domestic animals*, 4ª ed. San Diego: Academic Press, 1993;pp:484-6.
8. Donald MM, Carlton WW, Zachary JF. *Special veterinary pathology*. 2ª ed. St. Louis: Mosby, 2001.
9. Tani Y, Uchida K, Uetsuka K, Nakamura S, et al. Amyloid deposits in the gastrointestinal tract of aging dogs. *Vet Pathol* 1997;34:415-20.
10. Bowles MH, Mosier DA. Renal amyloidosis in a family of Beagles. *J Anim Vet Med Assoc* 1992;201:569-74.
11. Mason NJ, Day MJ. Renal amyloidosis in related English foxhounds. *J Small Anim Pract* 1996;37:255-60.
12. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*. 7ª ed. Madrid: Elsevier, 2005;pp:262-8.
13. Pardo MFJ. *Anatomía patológica*. 1ª ed. Barcelona: Mosby 1997;pp:269-78.
14. Gruys E, Sijens, RJ, Biewenga WJ. Dubious effect of dimethylsulphoxide (DMOSO) therapy on amyloid deposits and amyloidosis. *Vet Res* 1981;(Comm. 5):21-32.
15. Fairbrother A, Locke NL, Hoff GL. *Noninfectious diseases of wildlife*. 2ª ed. Iowa: State University Press, Ames, 1996;pp:194-02.
16. Clements CA, Rogers KS, Green RA, Loy J. Splenic vein thrombosis resulting in acute anemia: An unusual manifestation of nephrotic syndrome in a Chinese Shar Pei with reactive amyloidosis. *J Am Anim Hosp Assoc* 1995;31:411-5.
17. Pasquel AH, Aguilar JB. Amiloidosis renal en el Shar Pei como causa de hipoproteinemia. Reporte de un caso. *Asoc Mex Med Vet Esp Peq Espec* 2006;17:227-30.
18. Cheng-tei C, Cheng-Cheng L, Deh-Ming C, Buxbaum J, Jacobson D. Familial amyloidosis in one Chinese family: clinical, immunological and molecular genetic analysis. *J Int Med* 1997;241:327-31.

