

METABOLISMO**AMILOIDOSIS**

Eddy F. Tinoco Mendoza*

SUMMARY

Amyloidosis is a systemic disorder caused by tissue deposition of misfolded proteins that results in progressive organ damage. There are several types of amyloidosis, and they are classified to their protein precursor. Each precursor induces a separate spectrum of organ involvement. Early diagnosis and unequivocal identification of the amyloidogenic protein is the key to therapy.

INTRODUCCIÓN

La amiloidosis es un desorden multisistémico caracterizado por

depósito extracelular de material proteico fibrilar conocido como amiloide. El amiloide es una proteína anormal que resulta en conformaciones de hojas extensas plegadas que le proporcionan propiedades como su resistencia a la proteólisis. La amiloidosis afecta virtualmente cada órgano, ocasiona alteraciones estructurales y funcionales que según la localización e intensidad del depósito conllevan a una enfermedad progresiva (10). La amiloidosis puede ser hereditaria o adquirida, localizada o sistémica siendo esta última la presentación más frecuente. El diagnóstico y tratamiento

dependen del diagnóstico patológico e identificación inmunohistoquímica del tipo de depósito amiloide (9).

CLASIFICACIÓN

La amiloidosis se puede clasificar de acuerdo a la distribución de los depósitos amiloides tanto en sus formas localizadas como sistémicas, y por la proteína fibrilar que los constituye, que es específica de cada tipo. (Tabla No.1)

Amiloidosis Primaria (AL): Se debe a una discrasia de células plasmáticas que se caracteriza por un exceso en la producción

* Médico General. Código Médico 11117. Universidad Autónoma de Centroamérica.
Correo electrónico: tinocoeddy@gmail.com

de inmunoglobulina de cadena ligera (6). Esta es la forma más frecuente de amiloidosis, se asocia con trastornos linfoproliferativos y afecta con mayor frecuencia a varones (7).

Amiloidosis Secundaria (AA): Típicamente es secundaria a estados de inflamación crónica e infección prolongada, siendo las enfermedades reumatológicas su causa principal (5). La afectación es principalmente renal, pudiendo afectar hígado y nervios autonómicos en etapas más tardías, la afectación cardiaca no es común (7).

Amiloidosis hereditaria (ATTR): Son trastornos autosómicos dominantes, son causados por la mutación de la proteína transtiretina. Su presentación más frecuente es como un síndrome de polineuropatía y miocardiopatía (2).

Amiloidosis asociada a diálisis (A β 2M): Este tipo de amiloidosis afecta principalmente huesos y articulaciones en pacientes que reciben hemodiálisis por periodos prolongados (5).

MANIFESTACIONES CLINICAS

La clínica está determinada por la subunidad proteica y el órgano afectado. Inicialmente los signos y síntomas son inespecíficos hasta que aparecen las manifestaciones en los órganos afectados. En las formas sistémicas los órganos que se afectan con más frecuencia son riñón, corazón e hígado (9).

Alteraciones renales: Son las más frecuentes (70-80%), se manifiestan principalmente con proteinuria usualmente dentro de límites nefróticos e insuficiencia renal, la cual es en raras ocasiones progresiva (1,3). Cuando hay afectación renal el pronóstico es sombrío y asocia una alta morbilidad (4).

Alteraciones cardiacas: La manifestación predominante es insuficiencia cardiaca debido a infiltración miocárdica. El ecocardiograma es patológico en dos tercios de los casos y el 80% de estos pacientes tienen una fracción de eyección normal al momento del diagnóstico (3,11). Puede haber alteraciones en la conducción cardiaca así como

cuadros anginosos por infiltración de las arterias coronarias (11).

Alteraciones hepáticas: Se manifiestan principalmente por hepatomegalia con o sin esplenomegalia asociada, elevación de la fosfatasa alcalina y transaminasas dentro de límites normales (3,5).

Alteraciones neurológicas: Se manifiestan como neuropatías mixtas (sensitivas y motoras) y/o neuropatías autonómicas. Estas ocasionan manifestaciones como trastornos de la motilidad gastrointestinal, parestesias, hipotensión ortostática y síndrome del túnel carpal (1,3).

Alteraciones respiratorias: La infiltración se da a nivel alveolar, vascular, pleural y en raras ocasiones puede haber infiltración del diafragma; sin embargo aproximadamente un 64% de estos pacientes no presentaran clínica respiratoria significativa. La afectación pulmonar tiene un impacto mínimo en el pronóstico de estos pacientes (2). Otras manifestaciones clínicas poco frecuentes pero típicas en la AL son macroglosia no geográfica, equimosis periorbitaria y distrofia en las uñas de los dedos (1,3).

Tabla 1. Clasificación mayor de la amiloidosis.

Tipo	Subunidad Proteica
Amiloidosis Primaria Sistémica (AL)	Inmunoglobulina Monoclonal (Cadena ligera)
Amiloidosis Secundaria (AA)	Proteína sérica amiloide A
Amiloidosis Hereditaria (ATTR)	Transtiretina
Amiloidosis asociada a diálisis (A β 2M)	Microglobulina β 2

DIAGNÓSTICO

Clínicamente es difícil de identificar un tipo de amiloidosis de otra, por lo que la base para el diagnóstico es un alto índice

de sospecha y la demostración histológica del depósito amiloide en los tejidos afectados (6,9,10).

Tinción rojo Congo: Es el "Gold Standard" para el diagnóstico de amiloidosis. Si Bajo microscopia con luz polarizada se observa en el tejido afectado una birrefringencia verde – manzana se considera diagnóstico de amiloidosis (9,10).

Biopsia de grasa subcutánea: El paso inicial para el diagnóstico es obtener una muestra de grasa abdominal subcutánea la cual es confiable, accesible y en un 90% de los casos se identificará el depósito amiloide (8). De ser esta negativa se procederá a tomar una muestra para biopsia de los órganos involucrados.

Inmunohistoquímica: Una vez hecho el diagnóstico de amiloidosis es necesario tipificar el tipo de amiloide, para esto el método de elección es la realización de un estudio inmunohistoquímico utilizando anticuerpos frente a las subunidades proteicas (10).

TRATAMIENTO

El tratamiento depende del tipo de amiloidosis, en el caso de la AL el tratamiento consiste en suprimir la célula plasmática clonal que está originando la cadena liviana amiloidogénica, el método de elección para realizarlo utilizar altas dosis de metalfán (200mg/m²) seguido de trasplante

autólogo de células madre en pacientes que lo toleren; sin embargo las tasas de mortalidad son elevadas en pacientes con insuficiencia cardíaca y afectación multiorgánica (9). Otro régimen que es mejor tolerado es la asociación de metalfán y prednisona, este tratamiento se utiliza en pacientes con bajo riesgo ya que su eficacia en pacientes con enfermedad progresiva es muy baja debido al alto periodo de respuesta a la terapia (3,9). Regímenes que incluyen dexametasona en lugar de prednisona son aún mejor tolerados y la respuesta hematológica es mejor y es el tratamiento de elección en pacientes que no son candidatos a trasplante autólogo de células madre (3,9). El tratamiento de la AA consiste en mejorar la enfermedad inflamatoria y/o infecciosa subyacente, para esto se han utilizado fármacos que logran suprimir la proteína sérica amiloide A como los antagonistas del factor de necrosis tumoral y el Eprodisato; sin embargo en Estados Unidos no se ha aprobado el uso del Eprodisato. En amiloidosis hereditaria el trasplante ortotópico de hígado es considerado como el tratamiento definitivo de la enfermedad.

RESUMEN

La amiloidosis es un desorden

multisistémico causado por depósito tisular de proteínas de configuración anormal que resultan en daño progresivo a los órganos. Existen varios tipos de amiloidosis y estos se clasifican de acuerdo a su precursor proteico, cada precursor origina un espectro diferente de manifestaciones en los órganos involucrados. Un diagnóstico temprano y la adecuada identificación del precursor proteico son la clave para su terapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Antonia M. S. Müller, Annette Geibel, Hartmut P. H. Neumann, et al. Primary (AL) Amyloidosis in Plasma Cell Disorders. *The Oncologist* 2006; 11:824–30.
2. Berk John L, O' Regan Anthony, Skinner Martha. Pulmonary and tracheobronchial Amyloidosis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2002; 23: 155–63.
3. Cibeira M. ^a Teresa, Bladé Joan. Amiloidosis primaria: diagnóstico, pronóstico y tratamiento. *Haematologica*, edición española 2011; 96 (Extra1) 13–17.
4. Esteve V, Almirall J, et al . Afectación renal en la amiloidosis. Características clínicas, evolución y supervivencia. *Nefrología* 2006; 26: 212-17.
5. Falcón B. Afectación Multiorgánica por Amiloidosis Primaria. A propósito de un Caso. *Medicrit* 2006; 3(2):61–67
6. Gertz Morie A. Classification and Typing of Amyloid Deposits. *Am J Clin Pathol* 2004; 121:787–89.

7. Lachmann HJ, Hawkins PN. Systemic Amyloidosis. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6:214-220.
8. Merlini G, Seldin David C, Gertz Morie A. Amyloidosis: Pathogenesis and New Therapeutic Options. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1–10.
9. Palladini G, Perfetti V, Merlini G. Therapy and management of systemic AL (primary) amyloidosis. *Swiss Med wkly* 2006;136 : 715–20
10. Picken Maria M. Amyloidosis- Where Are We Now and Where Are We Heading. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 545–51.
11. Rodney H. Falk, Simon W. Dubrey. Amyloid Heart Disease. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2010; 52: 347–61.