



Amiloidosis cutáneas

P. Modiano

Las amiloidosis se definen por el depósito extracelular de proteínas fibrilares en diferentes tejidos y órganos, con tendencia a invadirlos y a destruirlos. Estos depósitos extracelulares tienen una disposición en hoja plegada, según la configuración espacial beta, y son característicos por su afinidad tintórea al rojo Congo y por su aspecto fibrilar en microscopia electrónica. Pueden ser formas localizadas o generalizadas, lo que explica la multiplicidad de las manifestaciones clínicas observadas. Los diferentes tipos clínicos de amiloidosis se distinguen según la naturaleza de la proteína fibrilar amiloide y el mecanismo patogénico de los depósitos. Esto permite diferenciar las formas sistémicas difusas adquiridas: amiloidosis inmunoglobulínica AL, amiloidosis secundaria o reactiva asociada a amiloide (AA), amiloidosis de los hemodializados beta-2 microglobulina, de las formas cutáneas localizadas: amiloidosis nodular AL, amiloidosis cutánea primitiva, amiloidosis en las dermatosis, y de las formas hereditarias: amiloidosis cutánea familiar aislada, amiloidosis sistémica familiar. La biopsia cutánea es útil para el diagnóstico de las amiloidosis cutáneas localizadas y en las formas sistémicas con afectación cutánea. Por otra parte, ante la sospecha de una amiloidosis sistémica sin expresión cutánea, la biopsia sistemática en piel sana puede facilitar el diagnóstico y evitar intervenciones agresivas.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Todos los derechos reservados.

Palabras clave: Amiloidosis cutáneas; Amiloidosis cutánea nodular primitiva; Amiloidosis papulosa; Amiloidosis maculosa; Amiloidosis cutáneas hereditarias; Amiloidosis cutáneas primitivas; Amiloidosis inmunoglobulínicas

Plan

■ Introducción	1
■ Características de la sustancia amiloide	2
Aspecto macroscópico	2
Microscopia óptica	2
Microscopia electrónica	2
Estudio biofísico	2
Estructura bioquímica	2
■ Diferentes proteínas amiloides	2
Proteína amiloide de cadenas ligeras (AL)	3
Proteína amiloide de cadenas pesadas (AH)	3
Proteína amiloide de transtiretina	3
Proteína A beta-2 microglobulina	3
Proteína transtiretina (TTR)	3
Apolipoproteína A1 (Apo A1)	3
■ Clasificación clínica de las amiloidosis cutáneas	3
■ Manifestaciones anatomoclínicas de las amiloidosis cutáneas	3
Amiloidosis sistémicas difusas adquiridas	3
Amiloidosis cutáneas localizadas	7
Amiloidosis hereditarias	8

■ Tratamiento	8
Amiloidosis inmunoglobulínicas	8
Amiloidosis cutáneas primitivas	8

■ Introducción

Las amiloidosis se definen por el depósito extracelular de proteínas fibrilares en diferentes tejidos y órganos, con tendencia a invadirlos y a destruirlos. Estos depósitos extracelulares tienen una disposición en hoja plegada, según la configuración espacial beta, y son característicos por su afinidad tintórea al rojo Congo y por su aspecto fibrilar en microscopia electrónica. Se han realizado avances en el conocimiento de las características clínicas, bioquímicas y genéticas de las amiloidosis. Estas afecciones, consideradas durante mucho tiempo como simples enfermedades por sobrecarga, están consideradas hoy en día como enfermedades de proteínas mal plegadas. Sin embargo, no se conocen bien los mecanismos íntimos de la formación fibrilar. Por un lado, responden a cambios en la configuración de las proteínas, y, por otro

lado, a interacciones capitales in vivo entre la proteína amiloide y la matriz extracelular. Los diferentes tipos clínicos de amiloidosis se distinguen según la naturaleza de la proteína fibrilar amiloide y el mecanismo patogénico que conduce a la formación de los depósitos, con dos formas principales: las sistémicas y las localizadas. La piel es un órgano diana en las amiloidosis, en las que la aparición de manifestaciones cutáneas [1] permite un diagnóstico precoz. Por otra parte, cuando se sospecha una amiloidosis sistémica, la biopsia sistemática en piel sana puede permitir el diagnóstico, si se detectan depósitos amiloides, y evitar así intervenciones más agresivas. Los progresos en el diagnóstico de la variedad y en los mecanismos patogénicos de la enfermedad han permitido el reciente desarrollo de tratamientos más adaptados y eficaces.

■ Características de la sustancia amiloide

Aspecto macroscópico

Cuando la amiloidosis es discreta, no hay ninguna anomalía visible en los órganos afectados. Si la infiltración amiloide es más importante, las vísceras tienen una consistencia más dura de lo normal, son de color rosa o gris y a menudo están hipertrofiadas, sobre todo el hígado, el bazo y el corazón. Cuando la enfermedad es de larga evolución, los riñones pueden ser pequeños y pálidos. Algunas veces, existen ulceraciones gastroduodenales. Los nervios muestran casi siempre un aspecto normal: rara vez están engrosados o con un aspecto nodular [2].

Microscopia óptica

El amiloide es una sustancia extracelular homogénea y amorfa, de color rosa cuando se tiñe con hematoxilina-eosina-safranina. La tinción de referencia es el rojo Congo con el que la sustancia amiloide aparece de color amarillo verdoso (dicroísmo) en luz polarizada.

Con la sustancia amiloide, la tioflavina T produce una intensa fluorescencia y la sensibilidad es excelente, pero carece de especificidad. Con el ácido periódico de Schiff (PAS), la sustancia amiloide se tiñe de violeta [3].

Microscopia electrónica

En 1959, Cohen y Calkins demostraron que los depósitos aparecen en microscopia electrónica como finas fibrillas lineales, rígidas y sin ramificaciones [4]. Las fibrillas tienen un diámetro aproximado de 10 nm, pero su longitud es variable. Lejos de las células, suelen estar dispuestas al azar, mientras que cuando están en contacto con éstas, son paralelas o perpendiculares a la membrana plasmática. Se ha podido demostrar la presencia de fibrillas en los macrófagos y en los monocitos. El estudio en microscopia electrónica de las fibrillas aisladas muestra una estructura organizada: cada fibrilla está constituida por dos a cinco protofibrillas de 2,5-3,5 nm de grosor, dispuestas paralelamente al eje de la fibrilla, como una cinta retorcida. Las protofibrillas están formadas a su vez por subprotofibrillas de 1,5 nm de ancho [5]. No se conoce con precisión la disposición de las proteínas amiloides en el seno de estos diferentes filamentos aislados in vitro. Recientemente, una serie de trabajos realizados sobre la amiloidosis experimental asociada a amiloide (AA) ha vuelto a analizar la organización fina de los depósitos amiloides. Estos estudios sugieren que la fibrilla de amiloide de 10 nm, in vivo, está centrada sobre el componente amiloide P, que a su vez está rodeado de glucosaminoglucanos. La proteína amiloide, aquí la proteína AA, formaría una fina red en la cara externa de la fibrilla [6].

Estudio biofísico

La difracción con los rayos X ha mostrado que las fibrillas están formadas de cadenas proteicas antiparalelas, con una disposición en hojas plegadas beta [7]. Este aspecto ha sido considerado específico de la amiloidosis [8,9]. Esta estructura tridimensional de las fibrillas amiloides es la que le proporciona sus propiedades de coloración a la amiloidosis. La resonancia magnética nuclear, en fase sólida, permite realizar un estudio de la estructura espacial fina de las proteínas amiloides naturales y de los pépticos sintéticos, que sugiere que la estructura beta plegada no es la única que puede explicar las imágenes de difracción obtenidas con los rayos X. Es probable, asimismo, que las estructuras espaciales de las proteínas amiloides conocidas sean diferentes [10-12].

Estructura bioquímica

La sustancia amiloide está formada por dos componentes:

- componentes comunes: 20% de la sustancia con, principalmente: el componente P, los glucosaminoglucanos y la apolipoproteína E (Apo E);
- una proteína específica de un tipo de amiloidosis que es la base para la elaboración de una clasificación bioquímica de la enfermedad.

Componente P

Está presente en todos los tipos de amiloidosis [13]. Se trata de una glucoproteína de origen hepático. El componente P de los depósitos amiloides procede del suero por el que circula en estado normal bajo el nombre de componente amiloide P sérico (SAP, *serum amyloid P component*) [14,15]. El componente P está ligado a la fibrilla amiloide, y esta fijación es dependiente del calcio. También existe en las membranas basales glomerulares, sobre las que se fija en el colágeno, y en las microfibrillas de las fibras elásticas de la piel y de los vasos [16]. La degradación del componente P es estrictamente hepática. Su fijación sobre la fibrilla amiloide es dependiente del calcio. El componente P y la proteína C reactiva (CRP) tienen un 51% de aminoácidos idénticos en común. El gen que codifica el componente P ha sido localizado en el brazo largo del cromosoma 1, cerca del gen que codifica la CRP [17].

Glucosaminoglucanos (GAG)

Constituyen, con el componente P, la parte glucídica de la sustancia amiloide. El GAG propiamente dicho es un polisacárido lineal de masa molecular comprendida entre 60-70 kDa; está formado por la repetición de un disacárido característico de una determinada molécula. Los disacáridos están parcialmente sulfoconjugados. Este polisacárido está unido por un tetrasacárido fijo a un núcleo proteico por una serina. El conjunto se denomina proteoglicano [18].

Apolipoproteína E

Es una proteína de 299 aminoácidos, de la que existen tres isoformas principales. La Apo E se sintetiza fundamentalmente en el hígado y en el cerebro. Juega un papel importante en el metabolismo de las lipoproteínas y del colesterol en sangre, particularmente en el sistema nervioso central [19].

■ Diferentes proteínas amiloides

A continuación, se tratarán las proteínas amiloides que intervienen sobre todo en las amiloidosis cutáneas.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3196850>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3196850>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)