



Diagnóstico y tratamiento

## Amiloidosis primaria

### Primary amyloidosis

Verónica González de la Calle, Ramón García-Sanz\* y María Victoria Mateos

Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, España



#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 12 de enero de 2016

Aceptado el 10 de febrero de 2016

On-line el 13 de abril de 2016

#### Introducción

Las amiloidosis son un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por un mal plegamiento de las proteínas, depósito amiloide en los tejidos y daño orgánico progresivo<sup>1</sup>. El amiloide es una sustancia extracelular formada por una proteína fibrilar diferente para cada tipo de amiloidosis asociada al componente P (SAP), común a todas las amiloidosis, que impide la reabsorción de la proteína fibrilar. Su patogénesis es compleja y poco conocida<sup>2</sup>.

Según la proteína precursora del amiloide hay distintos tipos de amiloidosis sistémicas (tabla 1). La más frecuente es la amiloidosis primaria (AL) (71%), objeto de esta revisión, siendo el precursor amiloide la cadena ligera *kappa* o *lambda* producida por un clon de células plasmáticas (CP) medulares. Su incidencia se estima en un caso/1.000.000 habitantes-año<sup>3</sup>, con una mediana de edad de 65 años.

#### Diagnóstico

##### Sospecha inicial

La gran variedad de manifestaciones clínicas debidas al depósito de amiloide y la ausencia de marcadores específicos hacen que el diagnóstico de amiloidosis sea difícil, en muchos casos tardío y tras excluir otras enfermedades. Los síntomas más habituales son pérdida de peso inexplicable y astenia. Hay una tríada clínica (insuficiencia cardíaca de etiología desconocida, proteinuria sin diabetes y neuropatía periférica) que debe despertar la sospecha clínica (tabla 2).

##### Proceso diagnóstico

El diagnóstico de amiloidosis es histológico<sup>4</sup>, por lo que ante la sospecha clínica se debe hacer una biopsia para demostrar el depósito de amiloide e identificar la proteína responsable. En el caso de la AL será una cadena ligera Igλ (75%) o Igκ (25%).

**Elección del lugar de biopsia:** el aspirado de grasa abdominal es la técnica de elección. Es rápido, accesible y mínimamente invasivo. Su sensibilidad (88%) y especificidad (97%) no logran que la prueba sea concluyente en todos los casos, debiendo seguirse en algunos de biopsia de médula ósea, glándulas salivales o mucosa rectal. Finalmente, si es preciso hay que biopsiar el órgano afectado, asumiendo un mayor riesgo de hemorragia para aumentar la sensibilidad y la especificidad; se desaconseja la biopsia hepática.

**Identificación del depósito de amiloide:** la tinción estándar es el Rojo Congo<sup>5</sup>. Todas las amiloidosis tienen afinidad por él, presentando una birrefringencia verde manzana al microscopio de luz polarizada. Es una técnica laboriosa y cada amiloide se tiñe con una intensidad variable, débil en AL. La microscopía electrónica permite visualizar las fibrillas con un tamaño característico (7-12 nm).

**Tipificación del amiloide:** hay que hacerla en todos los casos positivos a Rojo Congo. Las técnicas que permiten la tipificación son:

- **Inmunofluorescencia (IF) e inmunohistoquímica (IHQ):** identifican el precursor amiloide con anticuerpos monoclonales (AcMo). Sus limitaciones radican en la escasez de AcMo, la imposibilidad para identificar proteínas nuevas y su difícil aplicación en muestras de grasa abdominal (especificidad del 80%). Así, una sospecha clínica de amiloidosis con resultado negativo no descarta el diagnóstico (> 10% de las AL renales tienen IMF e IHQ negativas).
- **Inmunomicroscopía electrónica (IME):** permite colocalizar la proteína precursora de amiloide marcada con *Ac-oro* en las fibrillas de amiloide. En un estudio con 745 pacientes con sospecha de amiloidosis la IME fue más específica que las técnicas convencionales

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rgarcias@usal.es (R. García-Sanz).

**Tabla 1**  
Tipos más frecuentes de amiloidosis sistémicas

Tipo de amiloidosis	Proteína precursora	Clínica			Tratamiento
AL	Cadena ligera monoclonal producida por CP de la médula ósea	Cardíaca	AL λ (%)	AL κ (%)	Quimioterapia Trasplante autólogo Trasplante de órgano sólido
AL λ (52%)		Síndrome nefrótico	67	56	
AL κ (24%)		Polineuropatía periférica/SNA	55	55	
		Tejidos blandos	20	22	
		Fracaso renal	30	24	
		Hepática	22	41	
		Gastrointestinal	11	22	
Amiloidosis senil sistémica (SSA = TTRA tipo salvaje) (1%)	Transtirretina salvaje producida en el hígado	Cardíaca (TIV 15-22 mm) más común en varón > 65 años con FLCs normales (100%) Síndrome del túnel de carpo			Soporte Doxiciclina y diflunisal en investigación
Amiloidosis hereditaria transtirretina (TTRA mutada) (6%)	Transtirretina mutada (> 100 mutaciones, más frecuente met30) Endémica: Mallorca y algunas zonas de Portugal Herencia: AD y penetrancia variable	Cardíaca (80%) SNP/SNA (76%) Afectación vítrea Leptomeninges			Consejo genético y estudio de familiares del individuo afectado En portadores: realizar seguimiento neurológico y/o cardiológico Tafamidis aprobado Doxiciclina más ácido ursodesoxicólico en investigación Trasplante hepático (mutación V30M) si no respuesta a tratamiento médico Tratamiento de la enfermedad inflamatoria de base (cáncer, autoinmunitaria...) Eprodiasate en investigación
Amiloidosis secundaria AA (16%)	Amiloide A sérico producido por el hígado	Síndrome nefrótico (84%) Fracaso renal (78%) Afectación cardíaca (26%) Hepática (7%) Gastrointestinal (6%) SNP/SNA (6%) No descrita afectación de tejidos blandos			Tratamiento de la enfermedad inflamatoria de base (cáncer, autoinmunitaria...) Eprodiasate en investigación
Otras (1%): Apolipoproteína A1 Amiloidosis fibrinógeno	Apolipoproteína Cadena α del fibrinógeno	Renal, hepática, cardíaca y laríngea Renal y hepática			Soporte Trasplante órgano sólido Diálisis/trasplante

AL: amiloidosis primaria; AD: autosómica dominante; CP: células plasmáticas; FLCs: free light chains in serum («cadenas ligeras libres en suero»); SNA: sistema nervioso autónomo; SNP: sistema nervioso periférico; SSA: senile systemic amyloidosis; TIV: tabique interventricular; TRA: transthyretin-related amyloidosis; κ: kappa; λ: lambda; Adaptada de Leung et al.<sup>10</sup> y De Larrea et al.<sup>6</sup>.

**Tabla 2**  
Manifestaciones clínicas de la amiloidosis primaria, estudio de extensión y criterios de afectación orgánica (consenso 2005)

Órgano afectado	Manifestaciones clínicas	Pruebas diagnósticas	Criterio de afectación orgánica
Riñón	Proteinuria Insuficiencia renal progresiva (menos frecuente)	Proteínas en orina de 24 h Creatinina y CICr	Proteinuria > 0,5 g/24 h, predominantemente albúmina
Corazón	Clínica de insuficiencia cardíaca secundaria a miocardiopatía restrictiva de inicio brusco y con rápida evolución	NT-proBNP; cTnT; ecocardiograma; ECG (bajo voltaje) + Holter; RM cardíaca si indicación; gammagrafía 99m-TcDPD	Engrosamiento del TIV > 12 mm sin otras causas
Hígado	Hepatomegalia palpable con FA elevada, si es normal puede ser debida a hígado de estasis.	Pruebas de función hepáticas: enzimas de citólisis, colestasis, albúmina y coagulación TC o ECO abdominal	Hepatomegalia > 15 cm (TC) en ausencia de insuficiencia cardíaca FA > 1,5 veces el límite superior de la normalidad
Sistema nervioso periférico y autónomo	Parestesias/paresia en parte distal de miembros inferiores simétricas y progresivas Inestabilidad o síncope por hipotensión ortostática Impotencia	Estudio de conducción electrofisiológico Test de ortostatismo	Neuropatía periférica axonal simétrica sensitivomotora en extremidades inferiores, gastroparesia, ileo paralítico...
Pulmón	Disnea Tos seca	Rx tórax TACAR pulmonar	Neumopatía intersticial con confirmación histológica
Tracto gastrointestinal	Hemorragia digestiva recidivante Malabsorción secundaria a diarrea crónica Estenosis colónica	Colonoscopia con toma de biopsia	Depósito de amiloide en submucosa intestinal
Tejidos blandos	Voz ronca Sequedad de boca Alteraciones en la deglución Tendencia al sangrado	Biopsia de la localización afectada si procede Coagulación (déficit de factor X)	Macroglosia (patognomónico), síndrome del túnel carpiano, artropatía, equimosis periorbitaria, pseudohipertrofia muscular, adenopatías

CICr: creatinine clearance («aclaramiento de creatinina»); cTnT: cardiac troponin T («troponina T cardíaca»); Gammagrafía 99m-TcDPD: gammagrafía con <sup>99m</sup>Tc-ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico; ECG: electrocardiograma; ECO: ecografía; FA: fosfatasa alcalina; NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide («fracción amino terminal del péptido natriurético cerebral»); RM: resonancia magnética; Rx: radiografía; TACAR: tomografía axial computarizada de alta resolución; TC: tomografía computarizada; TIV: tabique interventricular.

Fuente: Gertz et al.<sup>49</sup>.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3798535>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3798535>

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