

## CASUÍSTICA

### AMILOIDOSIS SECUNDARIA A OSTEOMIELITIS CRÓNICA

Dra. Alejandra Vinokur<sup>1</sup>

#### CASO

Un varón de 55 años de edad con antecedentes de una osteomielitis fistulizante de pie derecho, secundaria a traumatismo que sufriera a los 18 años. Consulta por diarrea de seis meses de evolución y pérdida de peso de aproximadamente 20 kilos.

Refería además fiebre, dolor lumbar, hematuria, astenia, adinamia, hiporexia y náuseas.

Por su cuadro de diarrea se solicitó colon por enema evidenciándose diverticulosis, un estudio cualitativo de grasa en materia fecal fue positiva (estudio cualitativo).

Dado el aspecto que presentaba el pie se solicita cultivo para *Actinomyces* por sospecha de micetoma, los cuales resultaron negativos.

El laboratorio de ingreso mostró creatininemia de 7,16 mg/dl, clearance de creatinina de 5 ml/min, urea de 167 mg/dl, hematocrito de 27% y albúmina de 2,7 g/dl.

Una ecografía abdominal mostró se evidencia riñones de tamaño normal con aumento difuso de la ecogenicidad.

Por alteración del coagulograma no se pudo realizar punción biopsia renal (PBR), optándose por la punción aspirativa de grasa abdominal que fue negativa para amiloidosis, biopsia rectal con igual resultado, para finalmente certificar este diagnóstico con una biopsia duodenal.

Se consideró a esta amiloidosis como secundaria a su cuadro de osteomielitis crónica. Se le planteó al paciente la amputación del pie como tratamiento, conducta que el mismo se negó a cumplirlo.

Se produce su muerte por cuadro de isquemia intestinal de 24 horas de evolución.

#### DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS

La amiloidosis es una enfermedad crónica debido a un trastorno del metabolismo de las proteínas<sup>3,2</sup>.

Se caracteriza por depósito extracelular de un material proteináceo fibrilar en uno o varios órganos



pudiendo alterar su función en forma progresiva y gradual<sup>3,1</sup>.

Cursar con diversas manifestaciones clínicas que incluyen proteinuria masiva no selectiva (usualmente del rango nefrótico), edema, hepatoesplenomegalia, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía restrictiva, síndrome del túnel carpiano, diarrea y malabsorción<sup>1,4</sup>.

La sustancia amiloide está formada por dos elementos: \*uno del tipo fibrilar que es característico de cada tipo de amiloidosis y \* el otro el componente P que corresponde a una subunidad pentagonal, común e idéntico a todas ellas<sup>1</sup>.

Este último corresponde a una glicoproteína de 25 Kd, de síntesis hepática, integrante de la familia de la proteína C reactiva, con propiedad de estimular la fibrilación y estabilización del otro componente fibrilar.

Las fibrillas están compuestas por cadenas de polipéptidos, dispuestas perpendicularmente al eje longitudinal de las mismas en la disposición beta plegada, responsable de la insolubilidad de los depósitos, de la resistencia a la proteólisis y de la birrefringencia verde inducida por el rojo Congo y la tioflavina T<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Privado de Comunidad. Córdoba 4545. (B7602CBM) Mar del Plata. Argentina.  
E-mail: alejandraj29@hotmail.com

## CLASIFICACIÓN

Se han propuesto múltiples clasificaciones<sup>3</sup>. En función de la presencia o no de patología subyacente, de la localización histológica del depósito amiloide, del patrón de distribución por órganos y del tipo de proteínas depositada (tabla).

Atendiendo a la presencia o ausencia de enfermedad subyacente se la define como primaria (amiloidosis AL), asociada o no a discrasia sanguínea (mieloma múltiple (mieloma múltiple o macroglobulinemia de Waldstrom), o secundaria a un proceso crónico (amiloidosis reactiva o del tipo AA), ya sea infeccioso (bronquiectasia, osteomielitis) o inflamatorio (artritis reumatoidea juvenil y del adulto, espondiloartropatías, artritis psoriásica, lupus) o neoplasia (enfermedad de Hodgkin, hipernefroma) o hereditaria (fiebre mediterránea familiar)<sup>3</sup>.

La proteína fibrilar AA (SAA) se sintetiza a nivel hepático, circula unida a lipoproteínas de alta densidad del colesterol (HDL), es degradada por los macrófagos en fragmentos más pequeños y estos se depositan en los tejidos<sup>4</sup>.

La proteína fibrilar AL corresponde a los fragmentos monoclonales de la porción variable de las cadenas livianas, *lambda* o *kappa* (relación 3/1), la más frecuente es la tipo *lambda VI* y *kappa P*.

## PATOGENIA

No está del todo bien aclarada<sup>2</sup>. Por un lado se habla del aumento en la producción del amiloide, ya sea del componente P o fibrilar, y por el otro lado a la inhibición de la proteólisis.

## CLÍNICA

Depende de la localización y extensión del depósito amiloide.

La mayoría presenta proteinuria no selectiva al momento del diagnóstico, siendo un 25% del rango nefrótico, un 40% lo desarrolla durante su evolución y un 35% cursa con grados variables<sup>4</sup>.

La hipercolesterolemia es de menor grado que en otras formas de síndrome nefrótico. El uroanálisis es del tipo inocente, con algunos casos de microhematuria y cilindros celulares.

La hipertensión arterial ocurre entre un 20 a 50% (en aquellos casos con amiloidosis crónica), siendo la hipotensión ortostática más frecuente, ya sea secundaria a neuropatía periférica o por disautonomía o por el mismo síndrome nefrótico.

Infrecuentemente se produce acidosis tubular renal distal o diabetes nefrogénica insípida por el depósito amiloideo tubular.

La forma primaria generalmente se presenta en el sexo masculino entre los 59 y 63 años de edad, sintomatología de insuficiencia renal, alteraciones

**Tabla 1.** Clasificación según el tipo de proteína precursora del amiloide:

Tipo de amiloidosis	Proteína precursora	Clínica
AA	SAA	Secundaria Fiebre mediterránea familiar
AL	Cadenas ligeras	Primaria Asociada a mieloma o macroglobulinemia
ATTR	Transtiretina	Polineuropatía amiloidea familiar Sistémica senil.
AB	Proteína beta	Enfermedad de Alzheimer
AB <sub>2</sub> M	B <sub>2</sub> microglobulina	Asociada a diálisis
AS cr	Proteína Scrapie	Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
A cal	Calcitonimia	Carcinoma medular de tiroides
AIAPP	Polipéptido amiloide de los islotes	Diabetes tipo II

cardiovasculares, neuropatía periférica o enfermedad hepática.

Los órganos más frecuentemente afectados son el riñón en 50%, corazón en 40% y nervios periféricos en más de 25%.

La forma secundaria aparece entre la cuarta y séptima década de la vida, tras varios años de evolución de su enfermedad base, con sintomatología inicial inespecífica, como proteinuria asociada o no a insuficiencia renal, hepatomegalia, adenopatías, edemas maleolares, astenia, anorexia, adelgazamiento, disnea, polidipsia, poliuria, fiebre y lipotimia.

Menos frecuentemente se observa un cuadro gastrointestinal (diarrea, vómitos, malabsorción) o cardiovascular (disfunción sistólica, defecto en la conducción, sensibilidad a digital, cardiopatía restrictiva).

## DIAGNÓSTICO

Primero debe ser sospechado clínicamente, para luego realizar la biopsia del órgano afectado<sup>1,3</sup>.

Al microscopio óptico se encuentra depósito de un material amorfo de aspecto nodular acelular-eosinófilo PAS negativo – metanamina plata negati-

vo – triconico de Masson positivo de color azul<sup>2</sup>.

Al microscopio de luz polarizada con la técnica de rojo Congo y tioflavina T se evidencia birrefringencia verde manzana, de localización inicialmente a nivel mesangial para luego extenderse a la pared de los vasos, membrana basal tubular e intersticio<sup>2</sup>.

La inmunofluorescencia es positiva para la forma primaria que corresponde a la porción variable de la cadena liviana con predominio *lambda* del tipo IV con respecto a la *kappa* y es negativa para la forma secundaria<sup>2</sup>.

Al microscopio electrónico se ven fibrillas no ramificadas de 8 a 12 nanómetros, con disposición al azar a nivel mesangial, subepitelial, subendotelial e intramembranoso.

La sensibilidad de la biopsia en porcentaje se muestra en la tabla 2.

Otros métodos no invasivos permiten sospechar la enfermedad pero la confirmación definitiva sigue recayendo en la biopsia. Entre ellos el ecocardiograma bidimensional donde se puede evidenciar el engrosamiento del septo interventricular asimétrico, de las paredes ventriculares, de los músculos papilares y de las válvulas, pero sobre todo la imagen brillante de moteado granular que se considera prácticamente diagnóstico de amiloidosis cardíaca<sup>1</sup>.

La gammagrafía con Tecnecio 99 suele ser positiva y su intensidad depende del grado de infiltración<sup>3</sup>.

La ultrasonografía del hombro y las caderas, diagnóstica una artropatía amiloidea, evidenciándose grosor mayor a 8 mm del manguito rotador y acumulación ecogénica entre los grupos musculares<sup>1</sup>.

La cintigrafía con yodo 123 del componente P sérico, cuantificación es útil para la extensión y respuesta al tratamiento implementado, e incluso puede ser positiva cuando la biopsia es negativa<sup>1,3</sup>.

**Tabla 2.** Porcentaje de sensibilidad de la biopsia.

Renal	90-95%
Rectal	75-85%
Hepática	60-90%
Grasa subcutánea	60-90%
Gingival	50-65%

### PRONÓSTICO

Es sombrío, especialmente en la forma primaria<sup>3</sup>, con una supervivencia menor a dos años y que depende del compromiso cardíaco, del tipo de proteinuria, si tiene o no compromiso renal o si en la biopsia hay fibrosis intersticial<sup>3</sup>.

En la secundaria depende de la causa desencadenante<sup>3</sup>.

La causa de muerte habitualmente es la insuficiencia cardíaca, la insuficiencia renal o la muerte súbita por arritmia<sup>3</sup>.

### TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico<sup>3</sup>. Los principales objetivos es disminuir el estímulo crónico que produce el depósito de amiloide, ya sea inhibiendo la síntesis y la acumulación extracelular o al facilitar la lisis de los depósitos<sup>3</sup>.

En la forma primaria se realizan esquemas con quimioterapia, pero en la secundaria sólo es útil el control del factor desencadenante<sup>3</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Muñoz Gómez J, Rev Esp Reumatol 1996, 23:21-5.
2. Rodney H, Falk RL, Skinner M. N Engl J Med 1997; 337, N° 13.
3. Lado FL, Ferreiro MJ, Regueriro B et al. Servicios de Medicina Interna y Universidad de Santiago. Universidad de Santiago de Compostela, Vol. 36, Num 4, Sep 2000.