

AMILOIDOSIS SISTEMICA EN AUTOPSIAS

REVISION DE LA CASUSTICA DEL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS DE BOGOTA, 1954-1984.

C. PANQUEBA, G. RODRIGUEZ

En cerca de 12.000 autopsias practicadas en el Hospital de San Juan de Dios de Bogotá, entre 1954 y 1984, hubo 37 casos de amiloidosis sistémica (0.3%), cinco de la forma primaria o AL y 32 de la secundaria, AA o reactiva. Las enfermedades básicas en las formas secundarias fueron la TBC pulmonar (31%), la lepra lepromatosa y las bronquiectasias (16% cada una). La causa de muerte se relacionó principalmente con insuficiencia renal por los depósitos de amiloide.

INTRODUCCION

Las amiloidosis comprenden un conjunto de entidades caracterizadas por el depósito extracelular, local o sistémico, de proteínas fibrilares no estructurales ni enzimáticas con una configuración especial de sus moléculas en hélices beta, lo cual las hace insolubles (1, 2). Todas tienen propiedades tintoriales y aspecto ultraestructural semejantes, que contrastan con su diferente composición química (Figura 1).

Clasificación

Clásicamente las amiloidosis sistémicas se dividieron en primaria, secundaria a inflamación crónica y a tumores, asociada con mieloma múltiple y familiar. Los avances en la patología molecular de esta entidad en los últimos 10 años han aclarado su patogenia, hecho que se refleja en los cambios en la nomenclatura y en la clasificación (1, 2) que resumimos a continuación:

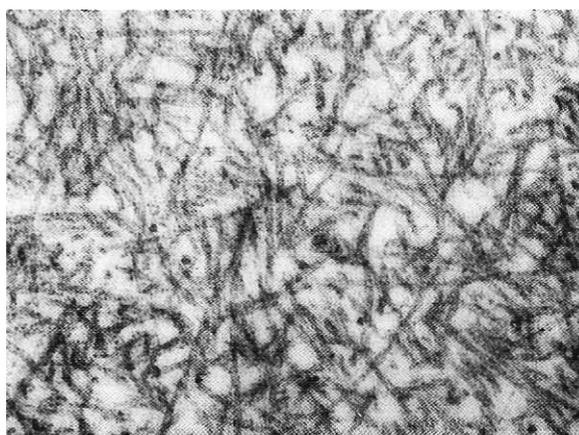


Figura 1. El amiloide de cualquier origen aparece como filamentos de 10 nm de diámetro no ramificados que en algunas incidencias se pueden resolver como dos subunidades principales entrelazadas. 80.000 X.

Amiloidosis AL no inmunológica: Comprende los depósitos de amiloide, localizados o sistémicos, derivados de las cadenas livianas de inmunoglobulinas o de su fracción variable o N terminal. Las cadenas lambda son más amiloidógenas que las kappa (2). Comprende las formas sistémicas clasificadas antes como primaria y asociada con el mieloma múltiple y las formas localizadas pulmonares y del tracto génito-urinario (2, 3).

Amiloidosis AA: Corresponde a la forma secundaria, para la cual se sugiere el nombre de amiloidosis sistémica reactiva (2). El amiloide depositado aquí se deriva de un precursor sérico, la proteína SAA que, al igual que la proteína C reactiva, es una de las sustancias presentes en la fase aguda de la inflamación, de función todavía no conocida y producida probablemente por los hepatocitos (4). La proteína SAA se encuentra elevada en los enfermos con procesos inflamatorios agudos y crónicos (5) y al ser fagocitada, transformada

Dr. César Panqueba: Residente II, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional, Bogotá.
Dr. Gerzaín Rodríguez Toro: Profesor Asociado de Cátedra, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional e Investigador Científico, Grupo de Patología, Instituto Nacional de Salud, Bogotá.

Solicitud de separatas al Dr. Gerzaín Rodríguez.

y secretada por los macrófagos, se deposita en el espacio extracelular bajo la forma de los filamentos característicos del amiloide (4, 5). La presencia de la proteína SAA no indica necesariamente una transformación posterior en amiloide. Los factores que determinan esta transformación se desconocen.

Amiloidosis localizadas: *Amiloide AS* es la denominación para el amiloide senil que se localiza en el aparato cardiovascular (ASc) y en el cerebro (ASb) principalmente (6, 7); *Amiloide AEt*: corresponde al amiloide endocrino del carcinoma medular del tiroides, cuyo precursor es la tirocalcitonina (8); *Amiloide AEp*: amiloide endocrino de los islotes pancreáticos; su precursor es la insulina o proteínas relacionadas con ella y se demuestra principalmente en diabéticos (9); *Amiloide AD*. es el depósito localizado en la dermis papilar en el liquen amiloide. La proteína precursora principal es la queratina, derivada de queratinocitos apoptóticos que caen a la dermis papilar (10). Esta es la forma más frecuente en Colombia y en otros países tropicales (11-13); *Amiloide AFp*: corresponde a la neuropatía familiar portuguesa; el precursor del amiloide es la prealbúmina sérica (2, 4).

La amiloidosis inmunológica predomina sobre la reactiva o secundaria en los países con mejores condiciones socio-económicas. Kile y Bayr revisaron 236 casos en la clínica Mayo; encontraron 132 casos de primaria, 61 asociados con mieloma y sólo 19 (8%) de secundaria (14).

Como las enfermedades infecciosas agudas y crónicas son muy comunes en Colombia, se puede suponer que la amiloidosis secundaria es más frecuente que la inmunológica. Para probar estas hipótesis revisamos los protocolos de 12.000 autopsias del Hospital San Juan de Dios de Bogotá, de 1954 a 1984.

MATERIALES Y METODOS

Revisamos los protocolos de autopsias del departamento de patología del Hospital San Juan de Dios de Bogotá de 1954 a 1984 (11.994 autopsias). Seleccionamos aquellos protocolos en donde encontramos en el resumen de lesiones alguna forma de amiloidosis.

Estos protocolos se revisaron en su totalidad para conocer datos de la historia como sexo, edad, origen, procedencia, cuadro clínico y exámenes de laboratorio. De los hallazgos de autopsia se estableció el tipo de amiloidosis, los órganos comprometidos por el proceso, la enfermedad básica en los casos de amiloidosis sistémica reactiva, la causa de muerte y las técnicas histoquímicas empleadas para demostrar el amiloide. En los casos de los cuales todavía se guardaban las láminas o los bloques de parafina, se revisaron las primeras o se practicaron nuevos cortes para realizar la técnica del permanganato de potasio que diferencia el amiloide AL del AA (15). La coloración de rojo congo se examinó con luz polarizada para demostrar su birrefringencia verde característica.

RESULTADOS

Encontramos 50 casos con algún tipo de amiloidosis en los protocolos de autopsia. Se descartaron 8 en los cuales el amiloide no se demostró por histoquímica con rojo congo o metil violeta.

De los 42 casos restantes 25 eran hombres (60%) y 17 mujeres (40%). Los hallazgos se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Tipo de amiloidosis encontrada en los casos revisados.

Amiloidosis	n	%
Sistémica: AA (Secundaria)	32	76
AL (Primaria)	5	12
Localizada: AS (Senil)	4	10
Tumor amiloide meníngeo	1	2
Total	42	100

La amiloidosis senil fue siempre un hallazgo localizado, secundario, sin relación con la causa principal de la enfermedad; no la consideramos por eso de importancia mayor. El tumor amiloide localizado en la meninge periespinal desde C 7 hasta D 2 revistió características especialmente graves porque causó un síndrome

de compresión medular, se reprodujo después de varias resecciones y llevó en 4 años a la muerte de una paciente de 54 años.

Como nuestro interés principal estuvo en estudiar los casos de amiloidosis sistémica, los datos mencionados adelante se refieren a los 37 casos que la presentaron.

La mayoría correspondieron a amiloidosis secundaria (86%) de los cuales 10 se encontraban entre los 25 y los 44 años, 14 entre los 45 y los 59 años, 7 en 60 o más años y sólo un caso menor de 25 años. Se encontraron 5 casos de amiloidosis primaria (14%), uno entre 25 y 44 años, dos entre 45 y 59 años y dos de 60 o más años.

El diagnóstico *premortem* de amiloidosis sólo se estableció en 4 casos: en 3 de amiloidosis AA secundaria, mediante la clínica y la biopsia rectal, en casos asociados con lepra lepromatosa, bronquiectasias y erisipela recidivante respectivamente, y en un caso de AL primaria, por biopsia de la lengua.

El proceso amiloidótico sistémico se encontró como hallazgo principal de autopsia en 28 casos y como hallazgo secundario en 9 casos: se juzgó en estos 9 casos la amiloidosis como un hallazgo secundario por ser incipiente y sin compromiso masivo de órganos y porque no se encontraron síntomas o signos asociados con la presencia del amiloide.

En la Tabla 2 se muestran los órganos comprometidos por el proceso amiloidótico y discriminados por el tipo AL primario y AA secundario.

Tabla 2. Órganos comprometidos por el proceso amiloide.

Órgano	AL (n= 5)		AA (n= 32)	
	n	%	n	%
Bazo	5	100	29	90.6
Corazón	4	80	—	—
Riñón	4	80	27	84.4
Suprarrenal	3	60	17	53.1
Hígado	3	60	15	46.9
Tubo Digestivo	2	40	5	15.6

En algunos casos el compromiso sistémico fue tan severo que se encontraron depósitos en casi todos los órganos estudiados.

Respecto al cuadro clínico, se encontró insuficiencia renal crónica en 13 casos y síndrome nefrótico en 6 casos, todos de AA. Dos casos de AA y dos de AL habían presentado insuficiencia cardíaca. Un caso de AL y dos de AA habían presentado síndrome de malabsorción y uno de AL tenía macroglosia.

En nueve casos de AA y uno de AL no se pudo establecer sintomatología clínica atribuible al depósito amiloide porque éste era incipiente, o la muerte del paciente se produjo por la gravedad de su enfermedad de base o por causa distinta de la amiloidosis. En algunos casos la muerte ocurrió poco tiempo después del ingreso del paciente al hospital sin lograrse un estudio completo del enfermo.

Los 4 casos de amiloidosis sistémica diagnosticados *premortem* presentaron la siguiente evolución: un caso de AL que consultó por macroglosia murió al año del diagnóstico con macroglosia sangrante y con bronconeumonía. En los otros 3 casos, todos de AA, los pacientes fallecieron antes de los 2 años de establecido el diagnóstico con cuadro de insuficiencia renal.

El principal hallazgo de esta revisión lo constituye el predominio en nuestro medio de la amiloidosis sistémica reactiva AA o secundaria. Las enfermedades básicas asociadas con ésta fueron en su orden diez casos de TBC pulmonar (31%), cinco de lepra lepromatosa (16%), cinco con bronquiectasias (16%), tres con artritis reumatoidea, dos con paraplejia (escaras) y dos con osteomielitis. Además se encontró un caso de ca de cervix, uno de enfermedad de Hodgkin, uno con empiema pleural, uno con erisipela y finalmente otro con cirrosis y peritonitis crónica.

DISCUSION

La frecuencia de amiloidosis sistémica en autopsias en el Hospital San Juan de Dios de Bogotá fue del 0.3%. Esta frecuencia tiene una marcada variación geográfica, atribuida a factores ambientales y genéticos (14, 16-18). Estudios similares al nuestro muestran un porcentaje del 0.2% en Nigeria (16) y de 0.57% en Uganda (17). En este último trabajo se mencionan porcentajes de amiloidosis sistémica en autopsias que confirman la notoria va-

riación geográfica: Japón 0.12%, Africa Occidental 0.3%, Londres 1.06%, India 1.5%. Papua (Nueva Guinea) 7.3% (17). En un grupo aborigen de Malasia, el 8.9% de las autopsias de los mayores de 40 años correspondieron a amiloidosis sistémica (18).

En poblaciones como la nuestra, con alta prevalencia e incidencia de enfermedades amiloidogénicas como la TBC, la lepra y la osteomielitis crónica, no hay explicación clara para la poca frecuencia de amiloidosis secundaria o reactiva. Los factores que determinan la conversión del precursor sérico SAA en proteína amiloide AA y su depósito en los tejidos se desconocen. Las variaciones genéticas y raciales, la dieta, la edad y el tiempo de evolución de la enfermedad básica son condiciones importantes. En la China, en 103 autopsias de pacientes con lepra, sólo uno murió por insuficiencia renal secundaria a amiloidosis sistémica reactiva severa (19); esta observación concuerda con la baja frecuencia de amiloidosis encontrada en este país: Snapper, en 1941 (citado en la referencia 17) encontró 5 casos de amiloidosis sistémica en 2.046 autopsias de chinos, mientras que en el mismo período observó 4 casos en 240 autopsias de cadáveres de otras razas no chinas. En Singapur se encontraron 2 casos en 10.000 autopsias (17).

El predominio de la amiloidosis secundaria sobre la primaria (86% vs. 14%) en nuestros pacientes, refleja de todas maneras la alta prevalencia de enfermedades inflamatorias crónicas en nuestro medio. Este hallazgo es similar en otros países con deficientes condiciones socio-económicas (17, 18) e inverso a lo visto en países desarrollados (14).

Las enfermedades básicas desencadenantes de la amiloidosis secundaria fueron en primer lugar las micobacteriosis (TBC y lepra lepromatosa) y las bronquiectasias, lo cual difiere de los países desarrollados en donde las principales causas de amiloidosis AA son la artritis reumatoidea, los tumores malignos (especialmente el carcinoma renal), y las enfermedades inflamatorias crónicas del intestino (2, 14, 20, 21). En estos países predominan francamente los tipos de amiloidosis sistémica AL primaria y asociada con el mieloma múltiple (14). Es interesante destacar que entre las 12.000

autopsias revisadas en ninguno de los 15 casos de mieloma múltiple encontrados se demostró amiloidosis sistémica AL.

Los tumores malignos que con mayor frecuencia se asocian con la amiloidosis reactiva son el carcinoma renal (21) y la enfermedad de Hodgkin (20); la frecuencia real de tumores asociados con amiloidosis secundaria en nuestro medio no se ha establecido todavía.

El compromiso de los órganos afectados por el proceso en las formas sistémicas es similar al descrito en los textos (22). El compromiso renal glomerular por el depósito proteínico conduce al daño funcional severo y a la muerte de estos pacientes en un corto plazo. En una revisión de 229 casos la supervivencia promedio fue de 12 meses y menos de una cuarta parte vivía a los 3 años del diagnóstico (23). Si bien la amiloidosis secundaria no es frecuente en nuestro medio, debe pensarse en ésta cuando se traten pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas, puesto que si éstas se corrigen en la fase inicial, la amiloidosis puede ser reversible (24, 25). Es de esperarse que los tratamientos modernos hagan que la entidad secundaria se vea cada vez menos entre nosotros.

SUMMARY

Thirtyseven cases of systemic amyloidosis were found among 11.996 autopsies (0.3%) performed at the Hospital San Juan de Dios of Bogota, Colombia, between 1954 and 1984. Five of these cases were primary or AL amyloidosis and 32 were secondary or reactive. The commonest diseases underlying secondary amyloidosis were pulmonary tuberculosis (31%), lepromatous leprosy (16%) and bronchiectasis (16%). Chronic renal failure due to amyloid deposits was the cause of death in most of these patients.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- COHEN A, et al. Amyloid Proteins, precursors, mediator and enhancer (Editorial). *Lab Invest* 1983; 48 (1): 1-3.
- 2.- GLENNER G. Amyloid deposits and amyloidosis. The B fibrilloses. *New Engl J Med* 1980; 302: 1292.
- 3.- FUJIHARA S, GLENNER G. Primary localized amyloidosis of the genito-urinary tract. *Laboratory Invest* 1981; 44 (1): 55-60.

- 4.- KISILEUSKY R. Amyloidosis: A familiar problem in the light of current pathogenetic developments. *Lab Invest* 1983; 49 (4): 381-390.
- 5.- WATANABE S. et al. Amyloid A.A. Protein. Cellular distribution and appearance. *Am J Clin Pathol* 1977; 67: 540-544.
- 6.- CORNWELL G, et al. Frecuencia y distribución del amiloide cardiovascular senil. Correlación clínico-patológica. *Am J Med* 1983; 75: 618-623.
- 7.- CORNWELL G, WESTERMARK P. Senile amyloidosis: Aprotein manifestation of the aging process. *J Clin Pathol* 1980; 33: 1146-1152.
- 8.- SLETTEN K, WESTERMARK P, NATUIG J. Characterization of amyloid fibril proteins from medullary carcinoma of the thyroid. *J Exp Med* 1976; 143: 993.
- 9.- WESTERMARK P. Amyloid of human islets of Langerhans. *Virchows Arch* 1977; 373: 161-166.
- 10.- KOBAYASHI S, HASHIMOTO. Amyloidogenesis in organ limited cutaneous amyloidosis: An antigenic identity between epidermal keratin and skin amyloid. *J Invest Dermatol* 1983; 80: 66-72.
- 11.- CORTES A. Primary cutaneous amyloidosis. *Dermatológica* 1969; 139: 109-114.
- 12.- RUEDA LA, RODRIGUEZ G. Patología de las amiloidosis primitivas cutáneas. *Met Cut ILA* 1978; 2: 89-101.
- 13.- OLLAGUE W, et al. Amiloidosis cutánea primitiva. En: IV Monografía del Colegio Iberoamericano de Dermatología. Guayaquil: Gráficas Seraud Cia Ltda: 1980.
- 14.- KYLE R, BAYRD E. Amyloidosis: Review of 236 Cases. *Medicine* 1975; 54 (4): 271-298.
- 15.- WRIGHT J, CALKINS E, HUMAREY R. Potassium permanganate reaction in amyloidosis. A histologic method to assist in differentiating forms of this disease. *Laboratory Invest* 1977; 36 (3): 274-281.
- 16.- MAC IVER AG, THOMAS SM. Protein AA Amyloidosis in Nigeria. *J Trop Med Hyg* 1982; 85: 209-212.
- 17.- JAMES P, OWAR R. Systemic Amyloidosis in Uganda. An autopsy study. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1975; 69: 480-486.
- 18.- LOOI LM, PRATHAP K. Amyloidosis in Malaysian Aborigines (Orang Asli). *Pathol* 1979; 11: 575-582.
- 19.- TSE-CHUN L, JU-SHI Q. Pathological findings on peripheral nerves, lymph nodes and visceral organs of leprosy. *Int J Lepr* 1984; 52 (3): 377-383.
- 20.- DICTOR MC S. Systemic amyloidosis and non-hematologic malignancy in a large autopsy series. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1981; 89: 411-416.
- 21.- VANATTA E. Renal cell carcinoma and systemic amyloidosis. *Human Pathol* 1983; 14 (3): 195-201.
- 22.- ROBBINS S, KUMAR K. *Pathologic Basis of Disease*. 2nd. ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1979: 352-364.
- 23.- KYLE R, GREIPP P. Amyloidosis: Clinical and Laboratory Features in 229 Cases. *Mayo Clin Proc* 1983; 58: 665-683.
- 24.- DIKMAN K, GRIBETZ C. Resolution of renal amyloidosis. *Am J Med* 1977; 63: 430-433.
- 25.- GISE H. et al. Correlations between the morphological and clinical findings in a patient recovering from secondary generalized amyloidosis with renal involvement. *Virchows Arch* 1978; 379: 119-129.