

Amiloidosis secundaria. Posible papel de la obesidad y los estados inflamatorios

Manuela Moreno-Ramírez¹, María Teresa Mora Mora¹,
Mery Jazmín de los Santos Beriguete²

¹Unidad de Gestión Clínica de Nefrología. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva

²Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva

NefroPlus 2020;12(1):93-95

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

Presentamos el caso de una mujer de 42 años que ingresa por síndrome nefrótico puro. Se realiza biopsia renal tras la cual se diagnostica amiloidosis secundaria. La paciente evoluciona de forma tórpida y fallece en pocas semanas. La amiloidosis secundaria es una enfermedad secundaria a inflamación de diversas etiologías. En nuestro caso, existían 2 posibles desencadenantes: fibrosis pulmonar intersticial (una enfermedad pulmonar que provoca inflamación crónica si bien no se ha descrito ningún caso secundario a esta patología) y la obesidad (una etiología incipiente de esta patología).

Palabras clave: Amiloidosis secundaria. Obesidad. Inflamación crónica. Neumopatía intersticial usual. Fibrosis pulmonar idiopática.

La inflamación subyacente a la amiloidosis secundaria puede tener múltiples causas, como enfermedades autoinmunes, infecciones, tumores, estados inflamatorios crónicos e, incluso, se han descrito casos idiopáticos en los cuales no se logra identificar el proceso causal. Presentamos un caso clínico abierto, en el cual la rápida y tórpida evolución clínica no permitió filiar con exactitud la etiología de esta enfermedad.

Mujer de 42 años, fumadora en activo, que padecía una fibrosis pulmonar idiopática (FPI) secundaria a neumopatía intersticial usual (NIU) diagnosticada mediante biopsia pulmonar por toracoscopia 5 años atrás en otro hospital. Tratada con pirfenidona sin mejoría, estaba en tratamiento crónico con esteroides con colonizaciones bacterianas e infecciones respiratorias frecuentes (más de 2 ingresos/año). Afectada por varios cólicos nefríticos y por deterioro leve de la función renal con proteinuria alrededor de 1 g/24 horas, fue derivada a nuestra consulta. Además, había sido valorada en endocrinología por pérdida importante de peso (IMC: 18 kg/m²) en 2-3 años, a raíz del empeoramiento de su

problema respiratorio, por lo que estaba en tratamiento con suplementos nutritivos orales.

Ingresa en nuestro servicio por síndrome nefrótico puro con deterioro de la función renal, artromialgias generalizadas y diarrea. En pruebas complementarias tenía creatinina de 3,9 mg/dl, proteinuria de 12 g/24 h, sin pico monoclonal en sangre ni orina, hipoalbuminemia, dislipemia, proteinograma compatible con proceso inflamatorio, inmunidad negativa (anticuerpos antinucleares, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, anticuerpos anticardiolipinas, antipeptido citrulinado y antimembrana basal glomerular), complemento, factor reumatoide y enzima convertidora de la angiotensina normales, serología vírica negativa (VHB, VIH, VHC y *Treponema pallidum*) y cultivo para tuberculosis negativo, con reactantes de fase aguda elevados de forma mantenida. Se realizó biopsia renal diagnóstica de amiloidosis renal secundaria por estudio de inmunohistoquímica (figs. 1 y 2).

Ampliamos el estudio de otras causas de amiloidosis secundaria, con niveles de transtirretina, que fueron normales. No solicitamos estudio genético de fiebre mediterránea familiar por ausencia de episodios febriles, porque no había antecedentes familiares y porque subyacía una enfermedad inflamatoria pulmonar de larga evolución.

La evolución clínica se hizo tórpida y con complicaciones, y destacaron la desnutrición, las infecciones respiratorias recurrentes con capacidad vital respiratoria reducida (lo que limitó ampliar

Correspondencia: Manuela Moreno-Ramírez

Unidad de Gestión Clínica de Nefrología.
Hospital Juan Ramón Jiménez.
Ronda norte, s/n. 21005 Huelva. España.
morenoramirez.manuela@gmail.com

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

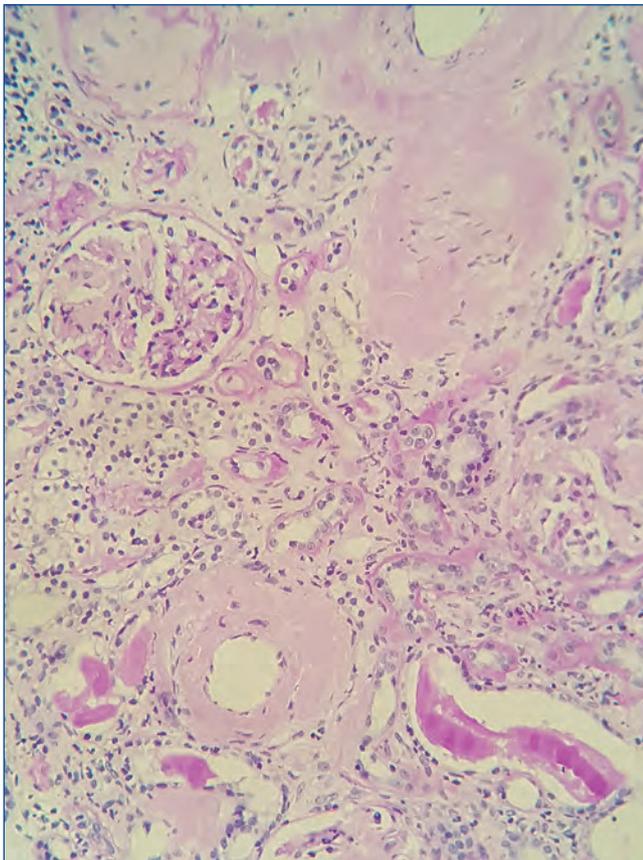


Figura 1. Corteza renal con depósitos de amiloide en intersticio, glomérulo renal y vasos sanguíneos. Tinción PAS (ácido peryódico de Schiff). Mediano aumento.

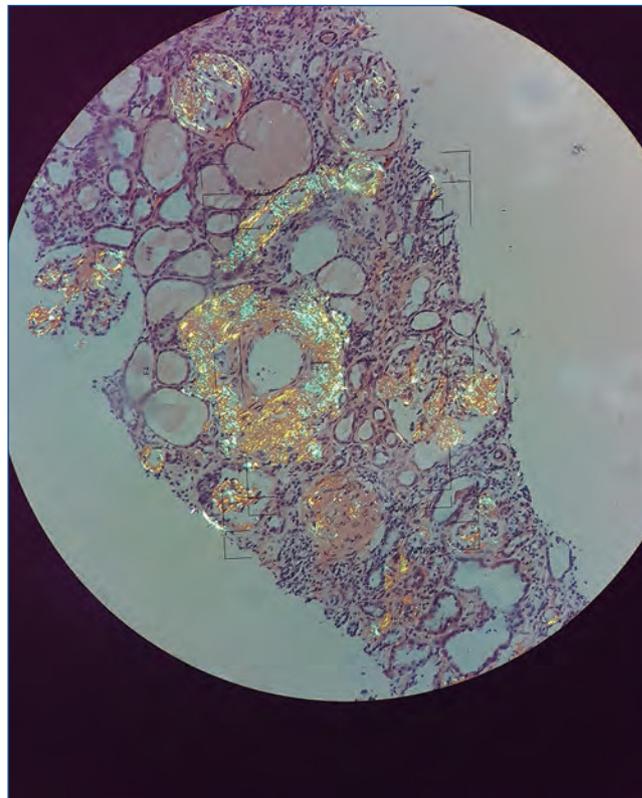


Figura 2. Corteza renal con depósitos de amiloide, donde se demuestra birrefringencia (verde manzana) en intersticio, glomérulo renal y vasos sanguíneos. Tinción con rojo Congo. Microscopio de luz polarizada. Mediano aumento.

el estudio pulmonar), la necesidad de iniciar hemodiálisis y un cuadro de hematuria persistente con coágulos con varias cistoscopias y tomografía computarizada abdominopélvica normales. Finalmente, la paciente falleció tras 1 mes de ingreso.

La FPI pertenece al grupo de las enfermedades pulmonares idiopáticas difusas (EPID), caracterizadas por alteraciones anatomopatológicas que afectan a las estructuras alveolointersticiales. La FIP se manifiesta histológicamente por la NIU. Es una enfermedad rara, más prevalente en varones mayores de 50 años, que se presenta de forma insidiosa con disnea progresiva y tos seca. No se conoce bien su etiología, se piensa que existe una predisposición genética y un desencadenante externo; y, aunque la tomografía axial computarizada de alta resolución muestra alteraciones características en el 90% de los pacientes, el diagnóstico de certeza requiere biopsia pulmonar^{1,2}.

En la bibliografía revisada, hasta la fecha actual no se ha descrito ningún caso de amiloidosis secundaria a este proceso, pero se cree que el estado de inflamación crónica en la paciente pudo contribuir al desarrollo de la amiloidosis. En cambio, se han descrito casos de amiloidosis pulmonar como responsables de la EPID²; extrapolado a nuestro caso, en la biopsia pulmonar no había datos de enfermedad por depósitos.

Asimismo, algunos estudios han sugerido que existe una relación entre obesidad e inflamación crónica e, incluso, se han descrito algunas series de casos³⁻⁵ de amiloidosis idiopática cuyo desencadenante podría ser la obesidad. En modelos animales, dicha asociación está mejor estudiada. Los adipocitos producen células inflamatorias, principalmente, factor de necrosis tumoral α , interleucina 6 y leptinas, pero también amiloide A sérico, lo que prolonga el estado de inflamación crónica asociado con la obesidad, por lo que se ha observado que en el tejido graso de ratones de peso normal existe el 10-15% de macrófagos antiinflamatorios, mientras que, en ratones obesos, este contiene el 45-60% de macrófagos proinflamatorios^{6,7}. Por todo ello, planteamos que la obesidad previa que padecía la paciente hubiese podido contribuir al desarrollo de la enfermedad.

Respecto a la hematuria macroscópica que no se llegó ailiar por la ausencia de lesiones en las pruebas de diagnóstico por la imagen y en las cistoscopias, sospechamos que fue una afectación más del depósito amiloide a nivel vesical que contribuyó a un desenlace mortal. También podemos comunicar varios casos descritos^{8,9}.

Finalmente concluimos que la amiloidosis es una enfermedad grave de elevada morbimortalidad y con múltiples causas, que en ocasiones plantea todo un reto para el profesional clínico,

por lo que nos gustaría destacar el papel de la obesidad como causa emergente por su prevalencia en nuestro medio.

En cuanto a las opciones terapéuticas, han sido escasas y el pronóstico, sombrío. Sin embargo, cabe hacer mención a los resultados esperanzadores que ofrece tocilizumab, anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de la interleucina 6, con más experiencia de uso en la amiloidosis secundaria a procesos reumatológicos¹⁰.

Financiación

Las autoras declaran que no han recibido financiación para la realización de este artículo.

Conflicto de intereses

Las autoras declaran que no existe conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Martinez FJ, Collard HR, Pardo A, Raghu G, Richeldi L, Selman M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat Publ Gr.* 2017;3:1-20.
- Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Sueiro A. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. *Arch Bronconeumol.* 2003;39:580-600.
- Alsina E, Martin M, Panadés M, Fernández E. Renal AA amyloidosis secondary to morbid obesity? *Clin Nephrol.* 2009;72:312-4.
- Heijden RA van der, Bijzet J, Meijers WC, Yakala GK. Obesity-induced chronic inflammation in high fat diet challenged C57BL/6J mice is associated with acceleration of age-dependent renal amyloidosis. *Nat Publ Gr.* 2015;(November):1-15.
- Stankovic Stojanovic K, Georgin-Lavialle S, Poitou C, Buob D, Amselem S, Grateau G, et al. AA amyloidosis is an emerging cause of nephropathy in obese patients. *Eur J Intern Med.* 2017;39:e18-20.
- Blank N, Hegenbart U, Dietrich S, Brune M, Beimler J, Röcken C, et al. Obesity is a significant susceptibility factor for idiopathic AA amyloidosis. *Amyloid.* 2018;25:37-45.
- Naeser P, Westermark P. Amyloidosis in ageing obese-hyperglycemic mice and their lean litter-mates. A morphological study. *Acta Pathol Microbiol Scand A.* 1977;85:761-7.
- Nesbitt AL, Khan M, Hoag N, Lokan J. Primary bladder amyloidosis as a cause of haematuria. *BMJ Case Rep.* 2018;2018:bcr2018225414.
- García-Escudero LA, Arruza EA, Leunda SJ, Infante RR, Padilla NJ, Ortiz BE. [Secondary amyloidosis of the bladder and massive hematuria]. *Actas Urológicas Españolas (English Ed).* 2010;34:111-5.
- Miyagawa I, Nakayamada S, Saito K, Hanami K, Nawata M, Sawamukai N, et al. Study on the safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, in patients with rheumatoid arthritis complicated with AA amyloidosis. *Mod Rheumatol.* 2014;24:405-9.