

Original breve

La inhibición de la interleucina-6 como posible diana terapéutica en la amiloidosis AA

Marina Almenara Tejederas*, Fabiola Alonso García,
Wenceslao Adrián Aguilera Morales, Francisco de la Prada Álvarez
y Mercedes Salgueira Lazo

Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 17 de agosto de 2020

Aceptado el 17 de enero de 2021

On-line el 16 de junio de 2021

Palabras clave:

Amiloidosis AA

Interleucina 6

Tocilizumab

R E S U M E N

Introducción: La amiloidosis secundaria (AA) es una complicación grave asociada a enfermedades inflamatorias. Se caracteriza por el depósito sistémico de proteína fibrilar AA, con especial repercusión renal. La participación de la interleucina 6 en su mecanismo patogénico ha supuesto que tocilizumab (TCZ) sea considerado una opción terapéutica en estos pacientes. Varias series publicadas muestran su eficacia en el tratamiento de la amiloidosis AA, permitiendo incluso la regresión de depósitos renales ya presentes.

Material y método: Revisión retrospectiva que incluyó pacientes con diagnóstico histológico de amiloidosis renal AA en tratamiento con TCZ durante los años 2018-2019 en nuestro centro. Registramos variables clínicas y demográficas; evaluamos la función renal mediante filtrado glomerular (FG) calculado por CKD-EPI e índice proteína/creatinina a los 3, 6 y 12 meses de seguimiento. Definimos «respuesta renal» como la disminución >30% de la proteinuria y/o estabilización o mejoría del FG. Consideramos «respuesta antiinflamatoria» la disminución >50% de las cifras de proteína sérica amiloide (PSA) y/o proteína C reactiva (PCR).

Resultados: Presentamos una serie de 3 pacientes (2 varones y una mujer; 55, 74 y 75 años, respectivamente), con un tiempo de seguimiento de 13, 14 y 75 meses, respectivamente. Con la terapia con TCZ, el FG se estabilizó en 2 pacientes; el tercero permaneció en hemodiálisis durante el seguimiento, aunque con excelente control de su enfermedad inflamatoria de base; a los 12 meses recibió un trasplante renal. En los 3 casos se objetivó reducción de proteína PSA y PCR. No se han producido eventos adversos.

Conclusiones: El TCZ es una opción terapéutica eficaz y segura para los pacientes con amiloidosis AA y afectación renal. Nuestros resultados lo posicionan como una opción terapéutica a considerar en estos casos, aunque sería necesario la realización de estudios prospectivos en los que se evalúe el papel global de TCZ en la amiloidosis AA.

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marinaalmenara@hotmail.com (M. Almenara Tejederas).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.01.006>

0211-6995/© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Blockade of interleukin-6 as a possible therapeutic target for AA amyloidosis

ABSTRACT

Keywords:

AA amyloidosis
Interleukin-6
Tocilizumab

Introduction: AA (secondary) amyloidosis is a severe complication of chronic inflammatory disorders. It is characterized by the systemic deposition of an abnormal protein called amyloid, affecting mainly renal function. IL-6 is a cytokine with a relevant role in this disease development. Interleukin-receptor antagonists, like Tocilizumab (TCZ), have become possible treatment choice for AA amyloidosis. In published reports, TCZ has shown good efficacy for AA amyloidosis, being associated with regression of renal amyloid deposits.

Methods: Retrospective review that included patients with histological diagnosis of AA renal amyloidosis under treatment with TCZ during the years 2018-2019 in our center. We have registered clinical and demographic variables. Renal function was measured by means of CKD-EPI equation to estimate the glomerular filtration rate (FG) and protein/creatinine ratio (IPC) at 3, 6 and 12 months. We define renal response as a decrease by at least 30% of proteinuria and/or stabilization or improvement of FG. We consider that an anti-inflammatory response is a decrease of more than 50% in serum amyloid protein (PSA) and/or C-reactive protein (CRP).

Results: We collected 3 cases of patients with histologically proven AA amyloidosis treated with TCZ (2 men; 1 woman; aged 55, 74 and 75 years). The follow-up was 13, 14 and 75 months. FG was stabilized in two patients. The third patient remained on hemodialysis during follow-up, although with excellent control of her underlying inflammatory disease. In all three cases, reduced PSA and CRP were observed. There have been no adverse events.

Conclusions: The TCZ may be an effective and safe option in treatment of AA amyloidosis with renal involvement. Our results position it as an interesting therapeutic option to consider in these cases, although prospective studies would be necessary to evaluate the global role of TCZ in AA amyloidosis.

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La amiloidosis secundaria (AA) es una complicación grave asociada a enfermedades inflamatorias crónicas, destacando entre las más habituales: artritis reumatoide (AR), fiebre mediterránea familiar e infecciones crónicas. Se caracteriza por el depósito sistémico de la proteína fibrilar AA, con especial repercusión a nivel renal¹. Esta proteína deriva de un precursor plasmático producido por los hepatocitos como reactante de fase aguda ante estímulos inflamatorios persistentes o de necrosis tisular². Su síntesis hepática está regulada por diversas citoquinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1 e IL-6, relacionada esta última con la actividad y la severidad de la enfermedad³.

La base del tratamiento radica en suprimir la inflamación, inhibiendo así la síntesis de proteína fibrilar. En los últimos años, la aparición de agentes biológicos que bloquean citoquinas de forma específica ha revolucionado el tratamiento de algunas enfermedades inflamatorias crónicas⁴. En esta línea destaca el uso de tocilizumab (TCZ), anticuerpo humanizado que bloquea el receptor de la IL-6, ampliamente empleado en AR y que podría ser particularmente útil en la amiloidosis AA.

Varias series de casos han mostrado buena eficacia para el tratamiento de esta enfermedad, permitiendo incluso la regresión de depósitos renales ya presentes³. Nuestro objetivo es

analizar la eficacia y la seguridad del TCZ en la amiloidosis AA con afectación renal en nuestro centro.

Material y método

Selección de pacientes

Estudio monocéntrico retrospectivo que incluyó pacientes con diagnóstico histológico de amiloidosis AA que recibieron tratamiento con TCZ durante los años 2018-2019. Se registraron variables clínicas y demográficas, incluyendo tratamiento inmunosupresor previo, tolerancia y efectos adversos. El seguimiento clínico se realizó desde el diagnóstico de amiloidosis hasta fin de estudio (enero 2020).

Evaluación clínica

Evaluamos la función renal mediante valores de creatinina sérica (mg/dl), filtrado glomerular calculado por fórmula CKD-EPI (FG; ml/min/1,73 m²) e índice proteína/creatinina (IPC; mg/g) a los 3, 6 y 12 meses de seguimiento. Definimos respuesta renal como la reducción >30% de la proteinuria y/o la estabilización o mejoría del filtrado glomerular⁴. La actividad de la amiloidosis y su respuesta al tratamiento ha sido evaluada mediante proteína sérica amiloide (PSA; mg/l) y proteína

Tabla 1 – Características clínicas y demográficas de los pacientes incluidos en el estudio

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Sexo	V	M	V
Edad	55	74	75
Enfermedad de base	Enfisema/fibrosis	Artritis reumatoide	No identificada
Índice Charlson	4	8	5
Duración AA	2 meses	4 meses	62 meses
Tipo de biopsia	Renal	Renal	Renal
FG inicial	HD	HD	18
IS previo	No	ETA, MTX	No
IS concomitante	No	No	No
Glomérulos esclerosados/total	0/24	2/9	1/12
Intersticio renal	Fibrosis focal discreta	Fibrosis moderada (IFTA 45%)	No fibrosis
Dosis de TCZ	162 mg/semana	400 mg/mes	162 mg/semana
Duración TCZ	11 meses	9 meses	13 meses
Tiempo seguimiento	13 meses	14 meses	75 meses
Efectos adversos	No	No	No

Duración AA: tiempo desde el diagnóstico de amiloidosis hasta el inicio de TCZ; ETA: etanercept; HD: hemodiálisis; IS: tratamiento inmunosupresor; M: mujer; MTX: metotrexato; TCZ: tocilizumab; V: varón.

Tabla 2 – Evaluación inicial y final de la función renal

	FG ⁰	Prot/C ⁰	Alb/C ⁰	FG ³	Prot/C ³	Alb/C ³	FG ⁶	Prot/C ⁶	Alb/C ⁶	FG ¹²	Prot/C ¹²	Alb/C ¹²
1	16	184,77	55,30	17	205,04	52,60	19	90,24	—	20	102,52	16
2	17	6.937,76	2.095,44	HD							Tx	
3	18	1.888,48	47,70	25	2.608,50	53,10	39	2.782,00	—	18	10.838	10.614

Alb/C: cociente albúmina/creatinina (mg/g); FG: filtrado glomerular (CKD-EPI; ml/min); HD: hemodiálisis; Prot/C: cociente proteína/creatinina (mg/g); Tx: trasplante renal.

Valores: 0: previo a TCZ; 3: tercer mes tras TCZ; 6: sexto mes tras TCZ; 12: doceavo mes tras TCZ.

C reactiva (PCR; mg/l). Consideramos respuesta antiinflamatoria la disminución >50% de las cifras de proteína SAA y/o PCR.

Resultados

Características de los pacientes

Identificamos 3 pacientes en tratamiento con TCZ tras diagnóstico de amiloidosis renal AA mediante biopsia renal. Las características clínicas basales de los sujetos se recogen en la [tabla 1](#). Los 3 casos presentaban afectación renal al diagnóstico de amiloidosis, siendo recogidos los parámetros de función renal en la [tabla 2](#). No se han producido eventos adversos atribuibles al uso de TCZ.

Caso 1

Varón de 55 años que comenzó con lesión renal aguda poscontraste con requerimiento de hemodiálisis (HD) en el contexto de tromboembolismo pulmonar masivo. Se administraron bolos de corticoides sin recuperación renal, por lo que finalmente se realizó una biopsia renal. Esta biopsia mostró glomérulos con mínimo ensanchamiento por aumento de celularidad, sin identificar infiltrado inflamatorio, depósitos mesangiales ni necrosis fibrinoide. Los túbulos presentaban edema focal; el intersticio, fibrosis focal discreta con leve infiltrado inflamatorio inespecífico. Se apreció leve aumento del tamaño de la pared vascular a expensas del depósito

de material eosinofílico con birrefringencia, compatible con amiloide. El estudio de inmunofluorescencia fue negativo.

Como antecedentes personales constaban hábito tabáquico de 20 cigarrillos diarios y un síndrome combinado enfisema/fibrosis pulmonar, diagnosticado 2 meses antes de la biopsia y considerada causa subyacente de la amiloidosis AA.

En este caso se optó por la presentación subcutánea de TCZ, iniciándose a dosis de 162 mg semanales como describe la ficha técnica del fármaco. Los niveles de proteinuria bajaron un 44,5% a los 12 meses, con discreto ascenso del FG de 16 a 20 ml/min; a nivel inflamatorio, se objetivó una reducción de PSA y PCR, sin evidenciarse en ningún momento manifestaciones clínicas sistémicas. Ante estos resultados, y hasta la redacción del artículo, se mantuvo la misma dosis de TCZ (11 meses de tratamiento).

Caso 2

Mujer de 74 años diagnosticada de hipertensión arterial en tratamiento con losartán y diabetes mellitus tratada con linaeptina, ambas bien controladas. Como antecedente destaca una artritis reumatoide de 4 años de evolución, para la que había realizado tratamiento con etanercept y metotrexato con adecuado control sintomático. El posterior diagnóstico de leucemia linfática crónica estadio A de Binet obligó a la suspensión de etanercept, manteniendo metotrexato en monoterapia; tras esto, presentó varios episodios de artritis con necesidad de corticoterapia. Diez meses después del diagnóstico de leucemia, ante el deterioro progresivo de la función

renal, se realizó una biopsia renal. Los hallazgos histológicos mostraron un patrón membranoproliferativo con incremento de la sustancia mesangial en glomérulos, imágenes de duplicación de membrana basal y nodularidad con tendencia a la esclerosis. Existía atrofia tubular, fibrosis intersticial (35-45%), discreto infiltrado inflamatorio inespecífico e hiperplasia intimal con arteriolohipertensión y reduplicación de elásticas. Se identificó material amiloide en vasos e intersticio. El estudio de inmunofluorescencia demostró depósitos C3⁺⁺ e IgM⁺.

Al encontrarse en HD, se administró TCZ intravenoso. La dosis, ajustada al peso corporal (8 mg/kg/cada 4 semanas), se mantuvo hasta el trasplante renal (9 meses de tratamiento). La paciente permaneció en HD, realizándose solo sedimentos de orina a los 5 y 7 meses (proteínas 200 mg/dl). Si bien el tratamiento con TCZ no consiguió recuperación en la función renal, permitió una adecuada respuesta antiinflamatoria con reducción de PSA y PCR. Además, durante el periodo de seguimiento la paciente no presentó datos inflamatorios sugerentes de activación de su enfermedad reumatológica.

Caso 3

Varón de 75 años con hipertensión arterial en tratamiento con amlodipino e hipotiroidismo subclínico. Fue diagnosticado de amiloidosis AA tras un episodio de síndrome nefrótico, sin conseguir registrar enfermedad subyacente. La biopsia renal mostró glomérulos con ligeros ensanchamientos mesangiales acelulares a expensas de material amorfo, eosinofílico con birrefringencia, compatible con amiloide. Se hallaron cilindros hialinos aislados en luces tubulares. En intersticio y paredes arteriales, existían ensanchamientos acelulares intersticiales por material similar al anteriormente descrito.

Se inició tratamiento con TCZ de forma subcutánea a 162 mg/semanales. El FG mejoró progresivamente hasta alcanzar 39 ml/min a los 6 meses, por lo que se decidió reducir la dosis de TCZ a 162 mg subcutáneos quincenales. Siete meses después presentó un descenso brusco del FG en el contexto de síndrome nefrótico, consensuándose de nuevo aumento de la dosis a 162 mg/semanales. Hasta la redacción del artículo, mantuvo parámetros de función renal estables (13 meses de tratamiento). A nivel inflamatorio, se objetivó un descenso en los valores de PSA y PCR, aunque con un discreto repunte de PSA coincidiendo con el deterioro de función renal mencionado. No ha presentado manifestaciones clínicas sistémicas previas al inicio de tratamiento con TCZ ni durante el seguimiento.

Discusión

La IL-6 es una citoquina proinflamatoria con un papel importante en la regulación de la actividad inmune, participando en la mayoría de las respuestas inflamatorias⁵. Uno de los mecanismos a través de los cuales actúa esta citoquina es el estímulo de la síntesis hepática de proteína SAA; de ahí que sea considerada un elemento clave en el desarrollo de amiloidosis.

El TCZ es un anticuerpo humanizado que bloquea el receptor de la IL-6, inhibiendo así este mecanismo de actuación. Es considerado un tratamiento específico efectivo en el

tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas como la AR, aunque se han publicado pocos datos sobre su uso en amiloidosis AA.

Reportamos una serie de 3 casos de pacientes con amiloidosis renal AA tratados con TCZ. En los pacientes 1 y 3 se evidenció un discreto aumento del FG tras el inicio de TCZ, aunque mantuvieron valores de proteinuria similares a los detectados previo al tratamiento. La paciente 2 no presentó mejoría en los parámetros de función renal, si bien conservó diuresis residual hasta el momento del trasplante y mantuvo adecuado control de la AR con el uso de TCZ.

La biopsia renal de esta última paciente mostraba otras lesiones renales además del depósito de amiloide, como un patrón de daño membranoproliferativo, dato de mal pronóstico en la histología. Este hallazgo, sumado al grado de cronicidad, podrían justificar la falta de mejoría del FG. Probablemente, una mayor precocidad en el inicio de TCZ hubiera permitido obtener mejores resultados a nivel renal.

Hemos definido respuesta renal como la reducción > 30% de la proteinuria y/o la estabilización o mejoría del FG⁴. En nuestra serie, el FG se mantuvo estable en los pacientes 1 y 3, obteniendo respuesta renal a efectos de proteinuria en el primero. No obstante, la proteinuria en este paciente no era demasiado elevada al inicio de tratamiento por lo que los resultados podrían estar limitados.

La variabilidad de las características basales de los pacientes, en cuanto a enfermedad inflamatoria, estadio renal y datos histológicos podrían influir en la respuesta al tratamiento con TCZ. Sería interesante realizar nuevos estudios que analicen los posibles factores pronósticos de evolución renal.

Definimos respuesta antiinflamatoria la disminución > 50% de las cifras de proteína SAA y/o PCR. Todos los pacientes experimentan una rápida disminución de los reactantes de fase aguda tras el inicio de TCZ, lo que se traduciría en una reducción del estado de inflamación de estos sujetos. En este sentido, podríamos concluir que la respuesta antiinflamatoria del tratamiento con TCZ en la amiloidosis AA es del 100% en nuestra serie. Lane et al. demostraron que TCZ puede ser efectivo para reducir la inflamación al reducir niveles de proteína SAA en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas y amiloidosis⁵. Uda y Saiki sugieren que el uso de este fármaco no solo baja los niveles de PCR y SAA, sino que además retrasaría el inicio de la HD en pacientes con amiloidosis y enfermedad renal crónica avanzada⁶.

Tanto la eficacia como la seguridad del TCZ en pacientes con enfermedad renal ha sido reportada en distintas publicaciones, incluyendo incluso pacientes en HD^{7,8}. En el estudio de Mori et al.⁹, no se evidenciaron diferencias en cuanto a seguridad en el grupo de pacientes con enfermedad renal crónica en comparación con aquellos sin esta complicación, objetivando mejoras significativas en los índices de actividad clínica en todos los grupos. En nuestra serie, el TCZ ha sido administrado con buena tolerancia y no se han registrado efectos adversos durante el seguimiento.

Por tanto, el uso de TCZ en los pacientes con amiloidosis renal AA parece ser eficaz y seguro, incluso en situaciones de daño renal progresivo. Su administración ha demostrado utilidad en la estabilización o mejoría del FG y la reducción de los

marcadores de inflamación, por lo que parece razonable su indicación en pacientes que no respondan a otros tratamientos o incluso considerarse como primera opción terapéutica, a falta de estudios prospectivos aleatorizados.

Nuestro estudio contiene algunas limitaciones. Se trata de una revisión monocéntrica, con número pequeño de sujetos, lo que dificulta la obtención de resultados significativos, así como su extrapolación a la población. La naturaleza retrospectiva del estudio, aunque prácticamente inevitable al tratarse de una enfermedad poco frecuente, limita el adecuado registro de las variables inicialmente planteadas. Serían necesarios nuevos estudios, aleatorizados, de carácter prospectivo y con valoración de la evaluación clínica a largo plazo.

Conclusiones

La IL-6 desempeña un papel importante en la fisiopatología de la amiloidosis AA, por lo que TCZ podría representar una opción terapéutica a considerar en estos pacientes. Nuestros resultados muestran su eficacia tanto a nivel renal como en el control de la enfermedad de base, especialmente en pacientes con alto componente inflamatorio en los que se inicia de forma precoz. La ausencia de efectos adversos asociados a TCZ en nuestra serie, como en estudios previos, avala la seguridad de este fármaco en pacientes con enfermedad renal. El TCZ debería considerarse dentro del arsenal terapéutico para el tratamiento de la amiloidosis renal AA, pudiendo mejorar el pronóstico a largo plazo de estos pacientes.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med*. 2003;349:583-96.
2. Bestard Matamorosa O, Poveda Monjea P, Ibernon Vilaró M. Amiloidosis secundaria (AA) asociada a tumoraciones benignas. *Nefrologia*. 2008;28:93-8.
3. Courties A, Grateau G, Philippe P, Flipo RM, Astudillo L, Aubry-Rozier B, et al. AA amyloidosis treated with tocilizumab: Case series and updated literature. *Amyloid*. 2015;22:84-92.
4. Palladini G, Hegenbart U, Milani P, Kimmich C, Folli A, Ho AH, et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood*. 2014;124:2325-32.
5. Lane T, Gillmore JD, Wechalekar AD, Hawkins PN, Lachmann HJ. Therapeutic blockade of interleukin-6 by tocilizumab in the management of AA amyloidosis and chronic inflammatory disorders: A case series and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33:S46-53.
6. Uda H, Saiki O. Tocilizumab postpones the start of hemodialysis compared to conventional oral treatment in amyloid A amyloidosis patients with advanced insufficiency by suppressing serum SAA levels. *Amyloid*. 2017;24:62-3.
7. Iwamoto M, Honma S, Asano Y, Minota S. Effective and safe administration of tocilizumab to a patient with rheumatoid arthritis on haemodialysis. *Rheumatol Int*. 2011;31:559-60.
8. Nagai K, Ueda A, Yamagata K. Successful use of tocilizumab in a case of multicentric Castleman's disease and end-stage renal disease. *Ther Apher Dial*. 2014;18:210-1.
9. Mori S, Yoshitama T, Hidaka T. Effectiveness and safety of tocilizumab therapy for patients with rheumatoid arthritis and renal insufficiency: A real-life registry study in Japan (the ACTRA-RI study). *Ann Rheum Dis*. 2015;74:627-30.