



# *Remisión de síndrome nefrótico por amiloidosis renal secundaria a tuberculosis pulmonar tras tratamiento tuberculostático*

I. Castellano, J. R. Gómez-Martino, M.<sup>a</sup> T. Hernández, R. Novillo y A. Covarsí

Sección de Nefrología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

## RESUMEN

*La amiloidosis secundaria es una complicación frecuente de distintos trastornos inflamatorios e infecciosos crónicos. Aunque inicialmente la patología asociada con mayor frecuencia eran las infecciones crónicas, como la tuberculosis o la sífilis, en la actualidad se presenta más frecuentemente en relación con procesos reumatológicos, fundamentalmente la artritis reumatoide. Presentamos el caso de una mujer de 16 años, diagnosticada de tuberculosis pulmonar con un síndrome nefrótico, y cuya biopsia renal demuestra la presencia de una amiloidosis. El tratamiento de la enfermedad causal llevó a la remisión clínica del cuadro renal dos años más tarde.*

Palabras clave: **Amiloidosis. Síndrome nefrótico. Tuberculosis.**

## CLINICAL REMISSION OF AMYLOIDOTIC NEPHROTIC SYNDROME AFTER ANTITUBERCULOUS THERAPY

## SUMMARY

*Secondary systemic amyloidosis is a frequent complication in several chronic infectious and inflammatory states. Although initially amyloidosis was described in association with long-standing syphilis and tuberculosis, with the introduction of antibiotic and antituberculous therapy, rheumatoid arthritis is now the commonest cause of this illness.*

*We present here the case of a 16 year-old woman, who was diagnosed one month earlier with pulmonary tuberculosis. She developed a nephrotic syndrome and her kidney biopsy confirmed the presence of amyloid. Treatment of the tuberculosis was accompanied by clinical remission of the nephrotic syndrome two years later.*

Key words: **Tuberculosis. Nephrotic syndrome. Amyloidosis.**

Recibido: 2-VI-2000.

En versión definitiva: 24-VII-2000.

Aceptado: 25-VII-2000.

**Correspondencia:** I. Castellano  
Sección de Nefrología  
Hospital San Pedro de Alcántara  
10003 Cáceres

## INTRODUCCIÓN

La amiloidosis sistémica secundaria (amiloidosis AA) es una complicación frecuente de diferentes trastornos crónicos e infecciosos<sup>1</sup>. En las primeras descripciones de esta enfermedad, las patologías asociadas con mayor frecuencia eran las infecciones, sobre todo la tuberculosis, sífilis y osteomielitis<sup>2</sup>. Con la introducción de los antibióticos, la prevalencia de amiloidosis secundaria a tuberculosis y sífilis ha llegado casi a desaparecer en los países desarrollados. En la actualidad, el primer lugar lo ocupan las enfermedades reumatológicas, encabezadas por la artritis reumatoide y seguida de la espondilitis anquilopoyética<sup>3</sup>.

Aunque no existe tratamiento específico para la amiloidosis, y su pronóstico continúa siendo grave, se han descrito casos de remisión clínica e incluso histológica tras curación de la enfermedad causal<sup>4,6-19</sup>. La primera descripción fue realizada por Wald en 1949, realizando luego una revisión de 30 casos consecutivos de amiloidosis secundaria en el curso de una tuberculosis<sup>14</sup> y posteriormente sólo hemos encontrado otros seis casos correspondientes a una enfermedad tuberculosa<sup>12,13,15-17,19</sup>.

Presentamos el caso de una mujer de 16 años que desarrolla un síndrome nefrótico un mes después del diagnóstico de tuberculosis pulmonar. La biopsia renal demuestra la existencia de una amiloidosis. Recibe tratamiento tuberculostático durante 12 meses, y dos años después del inicio se objetiva una remisión del síndrome nefrótico.

## CASO CLÍNICO

En 1991 ingresa en nuestro hospital una mujer de 16 años por edemas en extremidades inferiores y sacro de 36 horas de evolución. Diez meses antes, había presentado un cuadro de malestar general con anorexia, astenia y fiebre, siendo diagnosticada, el mes previo al ingreso, de tuberculosis pulmonar, mediante BAAR y cultivo de esputo y broncoaspirado en medio Lowenstein, e iniciando tratamiento con rifampicina (480 mg/24 horas), pirazinamida (1.200 mg/24 horas) e isoniácida (200 mg/24 horas).

Al ingreso presenta una T<sup>a</sup> de 36 °C, la tensión arterial fue de 85/50 y en la exploración física destacan edemas en miembros inferiores, con fóvea, que llegaban hasta la raíz de miembros, así como crepitantes en la base pulmonar derecha, siendo el resto normal.

Los hallazgos de laboratorio fueron los siguientes; urea de 17 mg/dl, creatinina de 0,5 mg/dl, sodio de 141 mEq/l, potasio de 4,5 mEq/l, calcio de 8,8 mg/dl,

fósforo de 5,3 mg/dl, glucosa de 74 mg/dl, ácido úrico de 6,4 mg/dl, GOT de 33 UI/l, GPT de 25 UI/l,  $\gamma$ GT de 128 UI/l, LDH de 309 UI/l, colesterol de 357 mg/dl triglicéridos de 152 mg/dl. Proteinograma: proteínas totales de 4,9 g/dl (albúmina 21,5%, alfa1-globulinas 4,2%, alfa2-globulinas 29,6%, beta-globulinas 27,2% y gammaglobulinas 17,5%). Inmunoglobulinas: IgA 424 mg/dl, IgG 426 mg/dl, IgM 282 mg/dl. Complemento: C3 189 mg/dl, C4 21 mg/dl; inmunocomplejos circulantes 4,5; ANA, ANCA y anti-DNA negativos. La VSG a la 1.<sup>a</sup> hora fue de 108, los leucocitos de 11.600 con fórmula leucocitaria normal, las plaquetas de 692.000, el hematocrito de 39,3% y la hemoglobina de 12,9 g/dl. La coagulación presentaba valores dentro de la normalidad, salvo el fibrinógeno que fue de 583 mg/dl. La orina mostró una proteinuria de 13,3 g/24 horas y en el sedimento se encontraron 2-3 hematíes/campo.

En la radiografía de tórax se encontraron cavitaciones bilaterales en campos pulmonares superiores e inferiores. La ecografía abdominal mostró unos riñones de tamaño normal, con aumento de la ecogenicidad de forma difusa y una esplenomegalia homogénea. La urografía intravenosa fue normal. El ecocardiograma no mostró alteraciones a nivel valvular ni miocárdico, ni infiltración a ningún nivel.

Inicialmente se sospechó que el síndrome nefrótico podría ser secundario a rifampicina, motivo por el cual se modifica el tratamiento tuberculostático, sustituyéndose ésta por etambutol a dosis de 1.000 mg/24 h. Ante la persistencia de la clínica se realizó una biopsia renal que mostró en la microscopía óptica una afectación difusa de los glomérulos por la presencia de un material homogéneo, débilmente eosinófilo en mesangio y asas capilares, que se tiñe con Rojo Congo y Rioflavina T, y presenta birrefringencia verde manzana bajo microscopio de luz polarizada. Algún vaso presenta la pared desestructurada infiltrada por un material similar al de los glomérulos, con las mismas apetencias tintoriales. Los túbulos y el intersticio son normales. La muestra para inmunofluorescencia no tenía glomérulos.

La biopsia de grasa subcutánea abdominal fue negativa para amiloide.

En el momento del alta hospitalaria persiste el síndrome nefrótico, con proteinuria masiva. El tratamiento tuberculostático se sigue hasta completar 12 meses. Durante el seguimiento en la consulta externa la proteinuria se mantiene entre 7-20 g/24 horas, acompañada de hipoproteinemia e hipoalbuminemia severas, hasta que dos años más tarde se objetiva una disminución de la pérdida proteica de 2,6 g/24 horas, con elevación de las proteínas totales y albúmina (fig. 1). La mejoría es progresiva hasta la remisión total del cuadro, que se objetiva 3 años des-

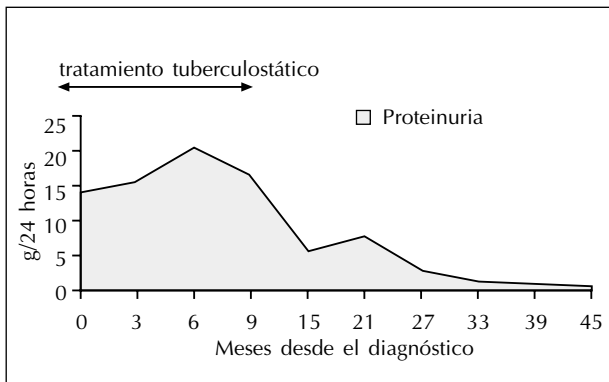


Fig. 1.—Evolución de la proteinuria.

pués. En la actualidad, nueve años más tarde, la paciente se encuentra asintomática, con proteinuria de 0,07 g/24 horas y normalización de todos los parámetros hematológicos.

## DISCUSIÓN

La amiloidosis constituye una enfermedad por depósito extracelular de una sustancia proteica de aspecto fibrilar  $\beta$ plegada e insoluble denominada amiloide unida a otra proteína sérica P, que se deposita en los tejidos de una forma muy estable. Tiene la propiedad de teñirse con el Rojo Congo y la tioflavina T, y con microscopía electrónica se aprecia la característica disposición fibrilar. Se clasifica en diferentes tipos que vienen determinados por la proteína fibrilar constituyente específica de cada variedad. La afectación renal tiene lugar únicamente en las formas sistémicas o generalizadas, a excepción de la amiloidosis asociada a la diálisis o  $\beta_2$ -microglobulina, que se desarrolla exclusivamente en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal y cursa sin afectación renal. Las formas más comunes son la amiloidosis primaria (AL), cuyo depósito tisular se debe a cadenas ligeras monoclonales, y la amiloidosis secundaria (AA) a diversos procesos inflamatorios e infecciosos crónicos como la artritis reumatoide, osteomielitis, tuberculosis, etc.<sup>20</sup>

En las primeras series recogidas de amiloidosis sistémica secundaria (AA) se encontró una estrecha asociación, hasta en un 70-80%, con la tuberculosis u otras infecciones crónicas<sup>2,3</sup>. Después de la introducción de la terapia antibiótica y antituberculosa, el espectro ha cambiado de forma espectacular, hasta el punto de que la mayor frecuencia de amiloidosis secundarias se ve en la actualidad asociada a cuadros reumatológicos como la artritis reumatoide

de y la espondilitis anquilopoyética<sup>3</sup>. A pesar de ello, en esta última década se han publicado series muy amplias de autopsias y biopsias en la India en las cuales la tuberculosis sigue siendo la causa más frecuente de amiloidosis con un 72 y un 79% de los casos<sup>21,22</sup>. Asimismo, en un estudio para valorar la afectación renal en la tuberculosis pulmonar crónica en 50 pacientes, con biopsia renal en 35 de ellos, la nefritis intersticial supone la primera causa de patología renal, con un 28,5%, seguida de la amiloidosis y la glomerulonefritis, ambas con un 17,1%<sup>23</sup>.

La afectación renal de la amiloidosis constituye una manifestación grave del cuadro. Ocurre en el 91% de los pacientes, y se puede manifestar con un espectro que va desde una proteinuria leve a un síndrome nefrótico acompañado o no de insuficiencia renal. El pronóstico de la enfermedad está condicionado por la afectación de la función renal<sup>1,2</sup>. En una serie de amiloidosis secundaria sistémica donde se analiza la respuesta y la supervivencia en 64 pacientes, entre las causas de muerte, la uremia y las complicaciones asociadas a la diálisis ocurrieron en un 68% de los enfermos<sup>3</sup>.

A pesar de los indudables progresos en el conocimiento de la bioquímica y clínica de la amiloidosis, aún no existe ningún tratamiento específico eficaz que resuelva los depósitos de amiloide. Hay casos aislados publicados de regresión y mejoría de la función renal al ser tratados con algún agente específico<sup>7,8</sup>. Sí es atractivo el hecho de que cualquier intervención terapéutica que reduzca la formación de los precursores de la proteína fibrilar, puede ir asociada a una reducción y/o regresión de los depósitos de amiloide<sup>4,6</sup>.

Existen varios casos publicados, bien en series o de forma aislada, donde se demuestra la remisión parcial o completa de la proteinuria después del tratamiento de la enfermedad subyacente<sup>3,4,7-17,19</sup>. En algunos de los casos comunicados, asimismo, se observa la regresión del depósito de amiloide<sup>4,10</sup> y en un buen número de ellos la mejoría de la función renal.

Presentamos el caso de una amiloidosis renal descubierta un mes después del diagnóstico de una tuberculosis pulmonar. Tras tratamiento tuberculostático durante doce meses, presenta dos años más tarde una disminución de la proteinuria, entrando en remisión completa a los 36 meses. Desde la primera descripción de síndrome nefrótico secundario a amiloidosis renal por tuberculosis que remite con el tratamiento de la enfermedad causal, realizada por Wald en 1949, y su revisión de 30 casos en 1955<sup>14</sup>, sólo hemos encontrado otros seis casos similares en la literatura<sup>12,13,15-17,19</sup>, aunque en uno de ellos parece que la enfermedad causal puede ser

más una infección pulmonar crónica que una tuberculosis<sup>13</sup>.

El tiempo transcurrido desde el comienzo del tratamiento de la enfermedad subyacente a la desaparición de la proteinuria es muy similar en todos los casos, y oscila entre 12 y 48 meses<sup>3,4,10,11-17,19</sup>, que es el observado también por nosotros. En otros casos, una creatinina plasmática superior a 2 mg/dl y una albúmina sérica inferior a 2 g/dl se asocian a un peor pronóstico<sup>3</sup>.

Parece probado que un tratamiento agresivo de la enfermedad subyacente, que lleve asociada la retirada del estímulo inflamatorio puede resolver el depósito de amiloide y producir un beneficio a los pacientes con amiloidosis. Este hecho también se ha demostrado en animales de experimentación, realizando gammagrafías que utilizan componente P idéntico al que constituye parte de la sustancia amiloide, marcado radiactivamente. Con ello se objetiva la distribución hística del amiloide y, en algunos estudios, se ha demostrado la regresión del mismo<sup>5,6</sup>.

Nuestro caso demuestra la remisión clínica del cuadro. Es posible que asimismo pueda haber desaparecido la sustancia amiloide, aunque este extremo no lo hemos podido demostrar por la negativa de la paciente a realizarse una nueva biopsia renal y puesto que ya hay casos descritos previamente en los cuales el cuadro clínico ha remitido a pesar de la persistencia de los depósitos amiloides en el riñón. De cualquier manera, esta remisión clínica es tardía, y es necesario un seguimiento prolongado para poder observar la desaparición del síndrome nefrótico tras el tratamiento de la enfermedad causal.

## BIBLIOGRAFÍA

- Kyle RA, Bayrd ED: Amiloidosis: review of 235 cases. *Medicine* 54: 271-299, 1975.
- Adler SG, Cohen AH, Glasscock RJ: Secondary glomerular diseases: In: *The Kidney*. Editorial Saunders, edited by BM Brenner, 5.ª Ed. 1498-1596, 1996.
- Gertz MA, Kyle RA: Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. *Medicine* (Baltimore) 70: 246-256, 1991.
- Dikman SH, Kahn T, Gribetz D, Churg J: Resolution of renal amyloidosis. *Am J Med* 63: 430-433, 1977.
- Hawkins PN, Richarson S, Vigushin DM, David J, Kelsey CR, Gray RES, Hall MA, Woo P, Lavender JP, Pepys MB: Serum amyloid P component scintigraphy and turnover studies for diagnosis and quantitative monitoring of AA amyloidosis in juvenile rheumatoid arthritis. *S Arthritis Rheum* 36: 842-851, 1993.
- Hawkins PN, Richarson S, McSweeney JE, King AD, Vigushin DM, Lavender JP, Pepys MB: Scintigraphic quantification and serial monitoring of human visceral amyloid deposits provide evidence for turnover and regression. *Q J Med* 86: 365-374, 1993.
- Robles NR, Roncero F, Arrobas M, Álvarez Vega JL, Sánchez Casado E: Tratamiento con clorambucilo de la amiloidosis renal secundaria a artritis reumatoide. Estudio de 6 casos. *Medicina Clínica* (Barcelona) 113: 456-458, 1999.
- Iwakiri R, Sakemi J, Fujimoto K: Dimethylsulfoxide for renal dysfunction caused by systemic amyloidosis complicating Chron's disease. *Gastroenterology* 117 (4): 1031-1032, 1999 (letter).
- Larvol L, Cervoni J-P, Besnier M, Dupouet L, Beaufile H, Clauvel J-P, Levecq H: Syndrome néphrotique réversible au cours d'une maladie de Chron compliquée d'amylose rénale. *Gastroenterologie Clin Biol* 22: 639-641, 1998.
- Komatsuda A, Morita K, Ohtani H, Yamaguchi A, Miura AB: Remission of the nephrotic syndrome in a patient with renal amyloidosis due to rheumatoid arthritis treated with prednisolone and methotrexate. *Am J Kidney Dis* 32 (5): E7, 1998.
- Maezawa A, Hironura K, Mitsuhashi H, Tsukada Y, Yano S, Naruse T: Combined treatment with cyclophosphamide and prednisolone can induce remission of nephrotic syndrome in a patient with renal amyloidosis, associated with rheumatoid arthritis. *Clin Nephrol* 42 (1): 30-32, 1994.
- Sunga MN, Reyes CV, Zvetina J, Kim TW: Resolution of secondary amyloidosis 14 years adequate chemotherapy for skeletal tuberculosis. *South Med J* 82: 92-93, 1989.
- Lowenstein J, Gallo G: Remission of the nephrotic syndrome in renal amyloidosis. *N Engl J Med* 282 (3): 128-132, 1970.
- Wald MH: Clinical studies of secondary amyloidosis in tuberculosis. *Ann Intern Med* 43: 383-385, 1955.
- Bernard H, Justin-Besacon L, Pequignot H, Dormont J: Rémision prolongée au cours d'une amyloïdose tuberculeuse. *Presse Méd* 67: 1883-1885, 1959.
- Lemenager J, Porin J: Amylose rénale d'évolution favorable chez une tuberculeux pulmonaire. *Ouest Méd* 10: 782-785, 1957.
- Milliez P, Laroche C, Walfromm R, Samrcq P, Lagrue G: Étude clinique biologique et anatomique de 31 cas d'amylose rénale. *J Urol Nephrol* 64: 544-551, 1958.
- Waldenström H: On the formation and disappearance of amyloid in man. *Acta Med Scand* 63: 479-530, 1928.
- Lemaure V, Bariéty J, Druet Ph, Dryll A: Syndrome néphrotique régressif au decours d'une amylose rénale d'évolution prolongée. Étude d'un cas observé chez d'une polyarthrite rhumatoïde avec revue de la littérature. *Ann Méd Interne* 123: 259-263, 1972.
- Tan SY, Pepys MB, Hawkins PN: Treatment of amyloidosis. *Am J Kidney Dis* 26: 267-285, 1995.
- Mehta HJ, Talwalkar NC, Merchant MR, Mittal BV, Suratkal LH, Almeida AF, Acharya VN: Pattern of renal amyloidosis in western India. A study of 104 cases. *J Assoc Physicians India* 38 (6): 407-410, 1990.
- Shah VB, Phatak AM, Shah BS, Kandalkar BM, Haldankar AR, Raganathan S: Renal amyloidosis. A clinicopathologic study. *Indian J Pathol Microbiol* 29 (3): 179-185, 1996.
- Somvanshi PP, Patni PD, Khan MA: Renal involvement in chronic tuberculosis. *Indian Journal of Medical Sciences* 43: 55-58, 1989.