



# *Amiloidosis secundaria asociada a vasculitis cutánea localizada*

V. Esteve, L. Ribera, E. Ponz, J. Almirall, T. López, J. C. Martínez Ocaña, J. Ibeas, A. Rodríguez Jornet, X. Andreu\* y M. García

Servicio de Nefrología. Servicio de Anatomía Patológica\*. Corporación Sanitaria Parc Taulí. Institut Universitari Parc Taulí (UAB). Sabadell.

## RESUMEN

*Presentamos el caso de un paciente de 49 años de edad, diagnosticado a raíz del hallazgo de proteinuria aislada, de amiloidosis AA asociada a vasculitis de mediano y pequeño calibre con afectación exclusivamente cutánea. Esta asociación es muy poco frecuente y sólo se han descrito dos casos de vasculitis por hipersensibilidad y amiloidosis AA.*

*Comentamos la evolución a lo largo de cuatro años en que ha sido tratado con distintos inmunosupresores, consiguiendo algún período de remisión completa de la enfermedad.*

Palabras clave: **Vasculitis cutánea. Amiloidosis.**

## SECONDARY AMYLOIDOSIS (AA-TYPE) DUE TO LOCALIZED CUTANEOUS VASCULITIS SUMMARY

### SUMMARY

*We report a case of a 49 years old man, diagnosed soon after the outcome of casual proteinuria, of AA-type amyloidosis in relation to small and medium vessel cutaneous vasculitis without systemic involvement. This combination is a rare entity and only two cases of cutaneous hipersensibility vasculitis complicated with AA-type amyloidosis had been reported.*

*We describe the results of the use of several immunosuppressive drugs during four years follow up with temporally total remission of the disease.*

Key words: **Cutaneous vasculitis. Amyloidosis.**

## INTRODUCCIÓN

La amiloidosis AA es una enfermedad sistémica debido al depósito de la proteína fibrilar AA (proteína amiloide A) en distintos órganos y tejidos que se asocia a enfermedades inflamatorias e infecciosas crónicas. La proteína AA deriva de un precursor plasmáti-

co llamado precursor sérico de la proteína amiloide A (SAA). El SAA es un reactante de fase aguda de síntesis hepática, que aumenta ante los estímulos inflamatorios mediados por citoquinas. Las enfermedades inflamatorias reumatológicas crónicas, sobre todo la artritis reumatoide, constituyen actualmente las causas más frecuentes<sup>1</sup>.

Cualquier enfermedad inflamatoria crónica puede complicarse con una amiloidosis AA. La asociación de amiloidosis AA y vasculitis es infrecuente, encontrando casos aislados publicados asociados a vasculitis sistémicas tipo PAN, enfermedad de Behçet, arteritis de Takayasu, arteritis de células gigantes, etc.<sup>2-6</sup>. Reciente-

**Correspondencia:** Vicente Esteve Simo  
Consorci Sanitari de Terrassa  
Ctra. Torrebónica, s/n  
08227 Terrassa. Barcelona  
E-mail: viesi@hotmail.com

mente se han publicado dos casos de amiloidosis AA asociada a vasculitis por hipersensibilidad<sup>7,8</sup>.

Presentamos el caso de una amiloidosis AA asociada a vasculitis de arterias de pequeño y mediano calibre tipo PAN con una afectación exclusivamente cutánea.

## CASO CLÍNICO

Varón de 49 años remitido por su médico de cabecera en enero de 1999 por proteinuria de 1,28 g/L con función renal normal. Desde hacía unos tres años presentaba nódulos subcutáneos dolorosos hiperpigmentados en ambas extremidades inferiores junto con astenia, dolor lumbar y artralgias difusas. En la analítica general destacaba proteinuria de 2,32 g/24h, VSG de 99 mm 1ª hora y PCR de 3,35 mg/dL. La función renal y el sedimento urinario eran normales. El estudio inmunológico básico consistente en la determinación de ANA, ANCA, crioglobulinemia, dosificación de inmunoglobulinas, complemento y factor reumatoide resultó completamente negativo. No existían alteraciones en los marcadores tumorales realizados (AFP, CEA, PSA). La biopsia cutánea mostró la presencia de vasculitis de arterias de pequeño y mediano calibre con necrosis fibrinoide, paniculitis lobular y necrosis tisular que afectaba al plexo vascular superficial y profundo de la dermis. La inmunofluorescencia y la tinción de Rojo Congo fueron ambas negativas (fig. 1). Con la sospecha de vasculitis sistémica se realizó una biopsia renal que evidenció depósitos de amiloide en el glomérulo con inmunohistoquímica positiva para Proteína AA, no existiendo lesiones proliferativas glomerulares ni signos de vasculitis extraglomerular (fig. 2). Un electromiograma realizado por debilidad muscular fue normal y una biopsia de músculo cuádriceps descartó la presencia de vasculitis y amiloidosis. Con el diagnóstico de vasculitis cutánea y amiloidosis AA se inició tratamiento con Prednisona a dosis de 30 mg/día sin respuesta. En julio de 1999, el paciente presentó un síndrome nefrótico clínico-biológico con proteinuria de hasta 7,32 g/24 h con persistencia de los parámetros de inflamación (PCR 2,94 mg/dL) por lo que se incrementó la dosis de prednisona a 80 mg/día, se asoció Ciclofosfamida a dosis de 150 mg/día y profilaxis con Cotrimoxazol. Asimismo apareció una lesión en el glande, que correspondió a depósito de amiloide sin vasculitis. El síndrome nefrótico evolucionó lentamente, presentando remisión completa de la proteinuria (inferior a 0,5 g/24 h) durante 3 meses, siendo sustituida la Ciclofosfamida por Azatioprina. En septiembre de 2000 presentó un nuevo brote de lesiones cutáneas y reaparición de la proteinuria, iniciando entonces tratamiento con Micofenolato Mofetil a dosis de 2 g/24 h, siempre manteniendo dosis medias de Prednisona. Tras

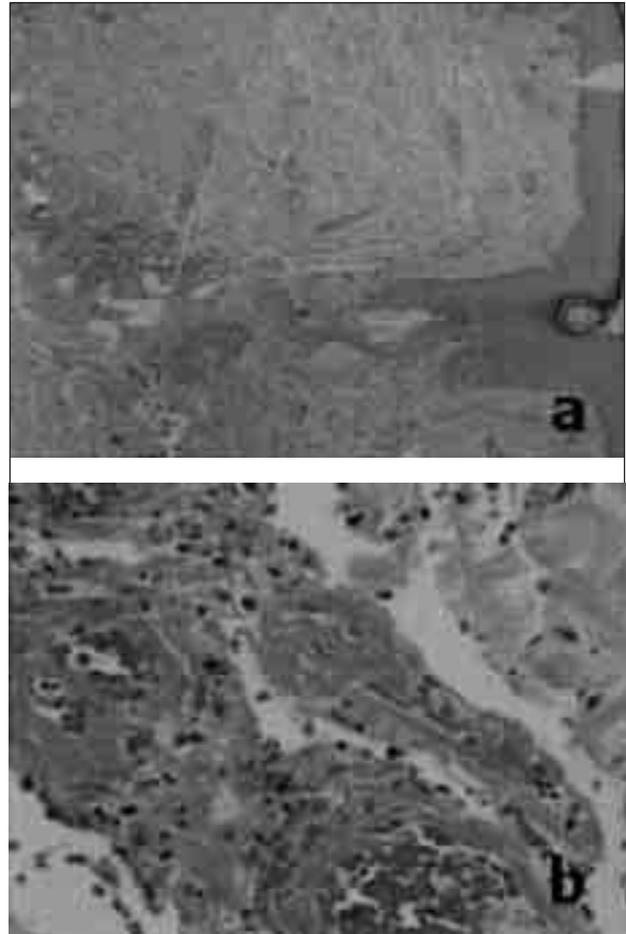


Fig. 1.—Biopsia cutánea: a) HE x 40. Afectación transdérmica. b) HE x 400. Vasos de mediano calibre con necrosis fibrinoide, trombos y cariorrexis (HE: Hematoxilina-eosina).

4 meses de Micofenolato Mofetil presentó un período de 3 meses de remisión parcial de la proteinuria (inferior a 1 g/24 h), seguido de 6 meses de remisión completa. En diciembre de 2001, se decidió incrementar las dosis de Prednisona a 80 mg/día y de Micofenolato Mofetil hasta 3 g/24 h por una nueva agudización de las lesiones cutáneas con recaída del síndrome nefrótico. Durante toda la evolución ha recibido tratamiento sintomático con diuréticos, AAS, IECAS, difosfonatos y estatinas y como complicaciones asociadas ha presentado dos episodios de sobreinfección de las lesiones vasculíticas y un herpes zóster. Desde entonces, aunque las lesiones vasculíticas cutáneas permanecen prácticamente inactivas y los parámetros de inflamación son normales, persiste el síndrome nefrótico, con preservación de la función renal, quedando pendiente a día de hoy de iniciar tratamiento con el anti TNF (Infliximab).

## DISCUSIÓN

Las vasculitis constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades y según la Conferencia de consenso de Chapel-Hill<sup>9</sup> se clasifican en relación al tamaño de los vasos afectados en vasculitis de pequeño, mediano y gran calibre.

La única manifestación de vasculitis de nuestro enfermo era cutánea y afectaba a vasos de pequeño y mediano calibre localizados tanto en la red superficial vascular y profunda de la piel. La coexistencia de vasculitis en vasos de pequeño y mediano calibre nos sugiere más el diagnóstico de vasculitis tipo panarteritis nodosa (PAN) que de vasculitis por hipersensibilidad, que por definición ocurre sólo en vasos de pequeño tamaño.

La PAN clásica o macroscópica, la enfermedad de Kawasaki y los llamados síndromes poliarteríticos de solapamiento constituirían el grupo de vasculitis de mediano vaso. Las manifestaciones cutáneas de la PAN clásica (lívedo reticularis, nódulos y púrpura) no suelen ser muy frecuentes y destaca sobre todo un cuadro general con fiebre, artromialgias, pérdida de peso y mononeuritis múltiple, siendo la afectación renal en forma de insuficiencia renal e hipertensión arterial. La afectación renal en forma de hematuria, proteinuria y determinación de ANCA positivos son típicos de la PAN microscópica, incluida dentro de las vasculitis de pequeño vaso. La poliarteritis nodosa cutánea, es una entidad rara descrita inicialmente por Lindberg en 1931 que presenta como características diferenciales respecto a la PAN clásica la localización exclusivamente cutánea (afectando a vasos de mediano y pequeño calibre de la dermis profunda y superficial) y el pronóstico más favorable<sup>10</sup>.

Tras cuatro años de evolución, el enfermo no ha desarrollado ninguna otra afectación vasculítica ni deterioro de la función renal, ni alteraciones del sedimento de orina, ni determinaciones positivas de ANCA. La biopsia renal únicamente demostró la existencia de depósitos de sustancia amiloide y una biopsia muscular, muy útil en el diagnóstico de la PAN clásica, no demostró lesiones vasculíticas. En nuestro paciente no se realizó un estudio angiográfico de las arterias renales que descartase una PAN clásica, aunque también se han descrito casos de poliarteritis nodosa cutánea que tras la realización de una angiografía mostraron aneurismas de los vasos renales<sup>11</sup>. Por estas razones, pensamos que el enfermo presenta una forma de vasculitis tipo PAN de manifestación únicamente cutánea y que secundariamente ha desarrollado una amiloidosis AA.

El grupo de vasculitis sistémicas de pequeño vaso, incluye la enfermedad de Behçet, la vasculitis con mayor asociación a amiloidosis AA<sup>12,13</sup>. El cuadro clínico de nuestro enfermo era incompatible, ya que no presentaba aftas bucales recidivantes, imprescindible para el diagnóstico de Behçet. Otras vasculitis secun-

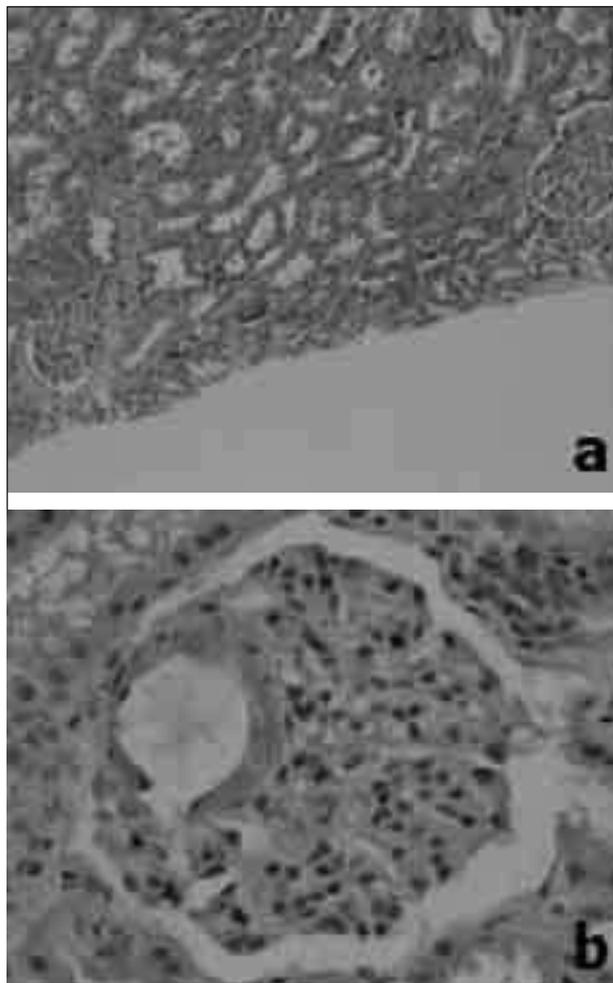


Fig. 2.—Biopsia renal: a) HE x 100. Fragmento cortical con escasa repercusión parenquimatosa. b) Rojo Congo x 400. Depósitos de amiloide a nivel glomerular (HE: Hematoxilina-eosina).

darias a fármacos, neoplasias, enfermedades autoinmunes e infecciosas así como la vasculitis urticariforme, pueden también descartarse.

Otras patologías cutáneas que podrían considerarse dentro del diagnóstico diferencial incluirían la paniculitis lobulillar idiopática o enfermedad de Weber-Christian, en la que también hallamos asociaciones a amiloidosis<sup>14</sup>, cuyo hallazgo anatomopatológico predominante es la necrosis grasa del tejido subcutáneo con alguna lesión vasculítica. En nuestro caso la lesión predominante era la vasculitis y secundariamente había alguna zona de necrosis grasa e inflamación, por lo que descartamos este diagnóstico. Aunque no se han descrito casos de amiloidosis AA en estas patologías, deberían considerarse las formas de vasculitis exclusivamente cutáneas, como el eritemo nodoso, el síndrome de Sweet y la papulosis atrófica

maligna o enfermedad de Degos, cuyas características anatomopatológicas aparte de la lesión vasculítica, constituyen la propia definición de la enfermedad como la existencia de infiltrados polimorfocelulares en el caso del síndrome de Sweet<sup>15</sup>.

Se han descrito casos de amiloidosis que cursan con afectación vasculítica de forma secundaria, atribuidas a la gran cantidad de sustancia amiloide en las fibras elásticas arteriales, generando un proceso inflamatorio local<sup>16</sup>. Existen casos de amiloidosis cerebral con arteritis<sup>17</sup> y de amiloidosis AA por artritis reumatoide con lesiones renales de glomerulonefritis necrotizante<sup>18</sup>. Para considerar esta etiopatogenia la lesiones vasculíticas cutáneas deberían estar repletas de sustancia amiloide y en este caso, las tinciones de Rojo Congo de la piel siempre fueron negativas.

El tratamiento de las vasculitis incluye el uso de corticoides e inmunosupresores y el de la amiloidosis AA el de la enfermedad de base. El enfermo ha estado recibiendo durante cuatro años distintos tratamientos inmunosupresores, consiguiendo en alguna ocasión y durante meses la remisión total de la enfermedad, considerada ésta ante la práctica desaparición de la proteinuria. La amiloidosis AA es una enfermedad sistémica, con afectación segmentaria y el control clínico de realizarse valorando la evolución funcional de los órganos afectados, en este caso el riñón, la proteinuria y el síndrome nefrótico. Se han comunicado casos de confirmación de la remisión total de amiloidosis AA secundaria a enfermedades reumatológicas inflamatorias mediante la captación gammagráfica con componente P (común a todas las formas de amiloidosis) marcado con I<sup>123</sup><sup>19</sup>. Dentro del espectro de tratamientos inmunosupresores a utilizar debe considerarse el uso de bloqueantes TNF-alfa. El anti-TNF alfa, Infliximab, se ha demostrado particularmente útil en el tratamiento de pacientes con amiloidosis AA secundarias artritis reumatoide resistente, así como en pacientes con vasculitis sistémicas que no respondían a tratamientos convencionales<sup>20,21</sup>.

En conclusión, una vasculitis tipo PAN con afectación exclusivamente cutánea, es la causa etiológica de la amiloidosis AA en nuestro paciente. El tratamiento combinado de distintos inmunosupresores ha conseguido de manera intermitente la remisión total de la enfermedad y la conservación de la función renal.

## BIBLIOGRAFÍA

- Gertz MA, Kyle RA: Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. *Medicine* (Baltimore) 70: 246-56, 1991.
- Espinosa M, Rodríguez M, Martín Malo A, Pérez R, Moreno E, Gómez JM, Blanco Molina A, Aljama P: A case of Takayasu's arteritis, nephrotic syndrome and systemic amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant* 9: 1486-8, 1994.
- Monteagudo M, Vidal G, Andreu J, Oristrell J, Tolosa C, Larrosa M, Casanovas A, Almirall J: Giant cell (temporal) arteritis and secondary renal amyloidosis: report of 2 cases. *J Rheumatol* 24: 605-7, 1997.
- Yorioka N, Taniguchi Y, Okushin S, Amimoto D, Kataoka K, Taguchi T: Classic polyarteritis nodosa associated with renal amyloidosis. *Nephron* 82: 93-4, 1999.
- Escriba A, Morales E, Albizua E, Herrero JC, Ortuño T, Carreño A, Domínguez Gil B, Praga M: Secondary (AA-type) amyloidosis in patients with polymyalgia rheumatica. *AM J Kidney Dis* 35: 137-40, 2000.
- Komatsuda A, Kimura H, Ichikawa Y, Ohtani H, Wakui H, Imai H: Nephrotic syndrome in a patient with renal amyloidosis due to polyangiitis overlap syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 17: 669-71, 2002.
- Hiramatsu K, Kaneko S, Shirota Y, Matsuda M, Kaji K, Kitano Y, Ikeda N, Terasaki S, Kawai H, Shimoda A, Yokoyama H, Matsushita E, Urabe T, Kobayashi K: Gastrointestinal amyloidosis secondary to hypersensitivity vasculitis presenting with intestinal pseudoobstruction. *Dig Dis Sci* 43: 1824-30, 1998.
- Nagai Y, Ohta M, Yokoyama H, Takamura T, Kobayashi KI: Amyloid goiter presented as a subacute thyroiditis-like symptom in a patient with hypersensitivity vasculitis. *Endocr J* 45: 421-5, 1998.
- Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K y cols.: Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an International Consensus Conference. *Arthritis Rheum* 37: 187-92, 1994.
- Quintana G, Matteson EL, Fernandez A, Restrepo JF, Iglesias A: Localized nodular vasculitis: a new variant of localized cutaneous polyarteritis nodosa. *Clin Exp Rheumatol* 22: S31-34, 2004.
- Orton DI, Whittaker SJ: Renal angiogram abnormalities in a case of cutaneous polyarteritis nodosa. *Clin Exp Dermatol* 25: 33-5.
- Akpolat T, Akpolat I, Kandemir B: Behçet's disease and AA-type amyloidosis. *Am J Nephrol* 20: 68-70, 2000.
- Melikoglu M, Altıparmak MR, Fresko I, Tunc R, Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazici H: A reappraisal of amyloidosis in Behçet's syndrome. *Rheumatology* (Oxford) 40: 212-5, 2001.
- Pallares R, Sancho S, Nogues R, Romero R, Siso C: Amyloidosis (AA-type) associated with nodular non suppurative panniculitis. *An Intern Med* 99: 488-9, 1983.
- Mendoza H, Acha V, Vives R, Sánchez J, Berasategui JJ, Acero S: Sweet's syndrome. Presentation of six cases and review of the literature. *An Med Interna* 14: 244-6, 1997.
- García García M, Mourad G, Durfort M, García Valero J, Argiles A: Vascular involvement and cell damage in experimental AA and clinical beta-2 microglobulin amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant* 17: 1450-6, 2002.
- Fountain NB, Eberhard DA: Primary angiitis of the central nervous system associated with cerebral amyloid angiopathy: report of two cases and review of the literature. *Neurology* 46: 190-7, 1996.
- Andreu FJ, Almirall J, Jurado I, Larrosa M, Carreras M, Rey M: Renal failure in a patient with two renal diseases: renal amyloidosis and rapidly progressive glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 12: 341-3, 1997.
- Mpofu S, Teh LS, Smith PJ, Moots RJ, Hawkins PN: Cytostatic therapy for AA amyloidosis complicating psoriatic spondyloarthropathy. *Rheumatology* (Oxford) 42: 362-6, 2003.
- Elkayam O, Hawkins PN, Lachmann H, Yaron M, Caspi D: Rapid and complete resolution of proteinuria due to renal amyloidosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *Arthritis Rheum* 46: 2571-3, 2002.
- Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P, Mahr A, Godmer P, Le Hello C, Guillemin L: Efficacy of the anti-TNF-alpha antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. *Rheumatology* 41: 1126-1132, 2002.