



## CASOS CLÍNICOS

# *Afectación renal por amiloidosis AA en paciente con miositis por cuerpos de inclusión*

C. Díaz Rodríguez\*, A. Moreno Fernández\*\* y F. Sacristán\*\*

\*Servicio de Nefrología\*. Servicio de Medicina Interna. F. P. Hospital «Virxe da Xunqueira». Cee (A Coruña). Servicio de Anatomía Patológica\*\*. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña.

### RESUMEN

*La miositis por cuerpos de inclusión (MCI) se considera actualmente una variante de las miopatías inflamatorias del adulto. El curso clínico es insidioso y además de la típica afectación de la musculatura proximal termina involucrando a los músculos distales en el 95% de los casos. La supervivencia media oscila entre los 3-5 años. La primera causa de muerte son las complicaciones infecciosas, debido a la incapacidad a los pocos años de su diagnóstico.*

*La amiloidosis secundaria a enfermedades reumáticas crónicas se ha convertido en el tipo más frecuente de amiloidosis secundaria o tipo AA. Las manifestaciones clínicas de la amiloidosis AA predominan principalmente en riñón.*

*Presentamos el caso de una mujer con MCI y afectación renal por amiloidosis AA. En la bibliografía no hemos encontrado ninguna comunicación relacionando la amiloidosis AA con miopatías inflamatorias idiopáticas del adulto, por lo que nuestra paciente sería el primer caso descrito. Probablemente el sombrío pronóstico de esta entidad sea el motivo por el que no han sido descritos otros casos. Creemos conveniente plantear la realización de biopsia renal en los pacientes con enfermedad reumatológica de larga evolución y deterioro inexplicado de la función renal.*

Palabras clave: **Miositis por cuerpos de inclusión. Amiloidosis AA.**

### RENAL INVOLVEMENT BY AA AMYLOIDOSIS IN INCLUSION BODY MYOSITIS

### SUMMARY

*Inclusion body myositis is currently considered a variant of adult inflammatory myopathies. Clinical course is insidious and besides typical proximal muscles disorder, extension to distal ones is found in up to 95% of cases. Mean survival ranges from 3 to 5 years. Infections are the first death cause, secondary to existing disability a few years after diagnosis.*

---

**Correspondencia:** Cándido Díaz Rodríguez  
Servicio de Nefrología  
F. P. Hospital «Virxe da Xunqueira»  
Paseo Marítimo, s/n  
15270 Cee (A Coruña). España.  
E-mail: candido.diaz.rodriguez@sergas.es

*Chronic rheumatic diseases related amyloidosis has become the most frequent kind of reactive amyloidosis or AA amyloidosis. Clinical manifestations of AA amyloidosis mainly affect the kidney.*

*We present the case of a woman with Inclusion body myositis and renal involvement by AA amyloidosis. In our review of literature we haven't found any article relating AA amyloidosis with idiopathic inflammatory myopathies of the adult, what would turn this case into the first ever reported. We can probably find the reason in the bad prognosis of this entity. So we propose making a renal biopsy to all those patients with a long lasting rheumatologic disease and unexpected impaired renal function.*

Key words: **Inclusion body myositis. AA amyloidosis.**

## INTRODUCCIÓN

La miositis por cuerpos de inclusión, rara entidad descrita por Chou en 1967, se considera actualmente una variante de las miopatías inflamatorias del adulto. Es más común entre individuos de raza blanca, característicamente es dos veces más frecuente en varones, siendo la miopatía inflamatoria más frecuente en los pacientes con 50 o más años de edad, a diferencia de la polimiositis donde la edad de inicio es a partir de los 18 años y de la dermatomiositis que afecta tanto a niños como a adultos. El curso clínico es insidioso en la mayoría de los pacientes, sin dolor; y además de la típica afectación de la musculatura proximal termina involucrando a los músculos distales en el 95% de los casos. En casi todos los casos de MCI se observan debilidad y atrofia de los músculos distales, especialmente de los extensores del pie y de los flexores profundos de los dedos de las manos, lo que constituye un dato importante para establecer el diagnóstico inicial. Otros pacientes presentan debilidad en los músculos pequeños de las manos, especialmente en los flexores de los dedos, con dificultades para sostener algunos objetos o para realizar ciertas tareas. En ocasiones la debilidad y la atrofia acompañantes pueden ser asimétricas. Es frecuente la disfagia, que llega a afectar al 60% de los pacientes con MCI y que puede originar episodios de asfixia. La exploración de la sensibilidad suele ser normal. La supervivencia media oscila entre los 3-5 años, aunque se han descrito casos con evolución superior a los 10 años<sup>1,4,5</sup>. La mayoría de los pacientes necesita algún dispositivo de ayuda, como un bastón, un soporte para caminar o una silla de ruedas. La primera causa de muerte son las complicaciones infecciosas, debido a la incapacidad a los pocos años de su diagnóstico. Los hallazgos histológicos característicos de la MCI consisten en la presencia de inclusiones granulares basófilas en los extremos de las vacuolizaciones de las fibras musculares («rimmed vacuoles»). A la microscopía electrónica se puede observar la presencia de inclusiones filamentosas microtubulares cito-

plasmáticas, las cuales tienen propiedades similares al amiloide y dan birrefringencia verde cuando se tiñen con Rojo Congo. La amiloidosis se define como el depósito en la matriz extracelular de diversos órganos de un material fibrilar de origen proteico de carácter insoluble y fibrilar. Los depósitos de amiloide están formados por fibrillas características de cada tipo de amiloidosis asociadas a un componente no fibrilar, o amiloide P sérico. Las amiloidosis sistémicas constituyen un grupo que pueden tener un origen neoplásico, inflamatorio, genético o iatrogénico, mientras que las amiloidosis localizadas o limitadas a un órgano se observan en el proceso de envejecimiento y en la diabetes, y afectan a órganos aislados, sin signos de afectación generalizada. Las amiloidosis se clasifican según la naturaleza bioquímica de la proteína que forma las fibrillas. La amiloidosis relacionada con cadenas ligeras (AL), se debe a la formación de fibrillas por cadenas ligeras en la amiloidosis primaria y en algunos casos de mieloma múltiple. La amiloidosis AA o secundaria puede desarrollarse debido a cualquier enfermedad infecciosa, inflamatoria o neoplásica<sup>6</sup> que curse con niveles persistentemente altos de precursor amiloide SAA. El depósito familiar de la proteína AA también se observa en algunos grupos de pacientes con fiebre mediterránea familiar (FMF) y la fiebre hiberniana familiar (FHF). Las amiloidosis heredofamiliares diferentes de la forma AA asociada a la FMF y FHF, afectan principalmente al sistema nervioso, su transmisión es autosómica dominante y se pueden subclasificar según los síntomas clínicos y la naturaleza bioquímica de las fibrillas.

La proteinuria suele ser el primer síntoma de la amiloidosis sistémica, especialmente de los tipos AA y AL, en general no selectiva y de rango nefrótico.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 69 años de edad, diagnosticada de miositis por cuerpos de inclusión en el año 1989 en base a

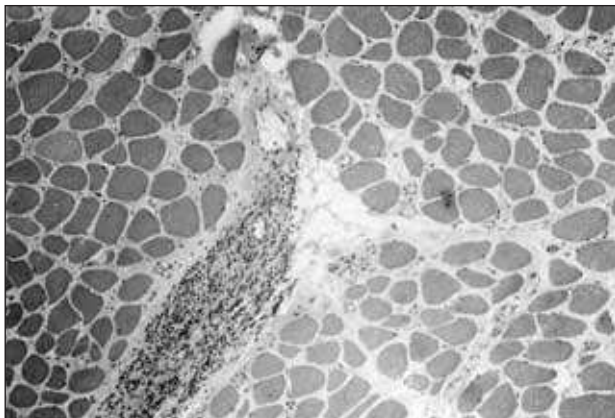


Fig. 1.—Inflamación perivascular y perimisial con infiltración de linfocitos, histiocitos y macrófagos.

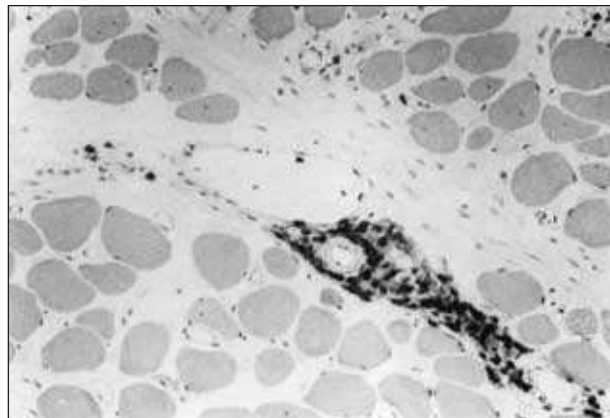


Fig. 2.—Inflamación endomisial.

criterios analíticos, electromiográficos y anatomoclínicos (figs. 1 y 2), confirmada con un segunda biopsia en 1997, es seguida durante la evolución de la enfermedad por el Servicio de Reumatología, recibiendo tratamiento con Metotrexate (12,5 mg/semana) y Azatioprina (50 mg/semana). En julio del año 2000 es diagnosticada de HTA e inicia tratamiento con Clortalidona, Espironolactona y Enalapril. En ese mismo mes es valorada por el Servicio de Dermatología por lesiones sangrantes en la mucosa oral, siendo diagnosticada mediante biopsia de mucositis en relación a fármacos (biopsia de labio con tejido de granulación y colonias de *Actinomyces*). En agosto de 2000 ingresa en el Servicio de Hematología por pancitopenia farmacológica, neutropenia febril con probable foco pulmonar e insuficiencia renal aguda prerrenal. Una vez resuelto el cuadro hematológico y febril es dada de alta hospitalaria el 25-8-00 con una cifra de creatinina sérica de 0,78 mg/dl. El 25-9-00 acude a revisión a la Consulta Externa de Reumatología objetivándose en el control analítico un empeoramiento de la función renal con cifras de urea y creatinina séricas de 109 mg/dl y 3,7 mg/dl respectivamente y proteinuria de 0,3 g/l, decidiéndose su ingreso ese mismo día en el Servicio de Nefrología. A su ingreso la paciente está afebril, TA 140/80 mmHg, eupneica. En los parámetros analíticos destacaba: leucocitos  $6820 \times 10^3/\text{mL}$  con fórmula normal, hemoglobina 9 g/dl, hematocrito 30%, urea 146 mg/dl, creatinina 2,55 mg/dl, albúmina 2,78 g/dl, proteínas totales 6,54 g/dl. Proteinuria en orina de 24 horas: 1,67 g/24 horas y aclaramiento de creatinina 17 ml/m. En el sedimento urinario: 2-4 hematíes por campo. GOT, GPT, LDH, G-GT, bilirrubina total, calcio, fósforo, glucosa, colesterol, triglicéridos, CPK, CPK-mb y aldolasa dentro de la normalidad. Estudio férrico: hierro 19 mg/dl, transferrina 145 mg/dl, ferritina 743

ng/ml, índice de saturación de transferrina 10%. El proteinograma en suero: albúmina 2,64 g/dl, alfa-1 0,44 g/dl, alfa-2 0,65 g/dl, beta 0,64 g/dl, gamma 2,16 g/dl. Recuento de inmunoglobulinas en suero: IgG 2120 mg/dl, IgA 169 mg/dl, IgM 327 mg/dl. Inmunolectroforesis en suero: aumento policlonal de IgG. Inmunolectroforesis en orina: pérdida indiscriminada de proteínas. Anti Jo-1 positivo, ANA, factor reumatoide y anticuerpos anti-membrana basal glomerular negativos. Complemento, eje hipófiso-tiroideo, marcadores tumorales (CEA, alfa-fetoproteína, CA-125, CA 15,3) sin alteraciones. Serología: HBs Ag negativo, anti-HB core total positivo, anti-VHC negativo. Urocultivo y BK de orina negativos.

En el estudio electromiográfico se observan signos de polineuropatía de predominio sensitivo axonal desmielinizante, de grado leve, que afecta fundamentalmente a la región más distal de ambas extremidades, apreciándose además rasgos miopáticos de grado leve sin signos de actividad.

El TAC tóraco-abdominal mostró quistes hepáticos múltiples tanto en lóbulo derecho como en el izquierdo, múltiples calcificaciones subcutáneas en ambas regiones glúteas y engrosamiento de paredes del tercio distal del recto que podría corresponder a depósito de amiloide a dicho nivel.

El 29-9-00 se procedió a la realización de biopsia renal percutánea que fue informada con el diagnóstico final de necrosis tubular aguda y amiloidosis AA, y en la que se apreciaba la presencia de glomérulos sin lesiones proliferativas significativas, con ovillo capilar normal, luces capilares permeables y paredes finas; a nivel tubulointerstitial se aprecia edema ligero, de distribución difusa, acompañado de manera muy aislada de ligeros infiltrados inflamatorios linfocitarios; de manera multifocal el epitelio de los túbulos presentan cambios degenerativos, con disminución de la

altura, desaparición del revestimiento epitelial y con la presencia de cilindros granulosos intratubulares; la muestra incluía pequeñas arteriolas y arterias intralobulillares cuya pared muestra un engrosamiento de la capa media y una sustitución de las fibras musculares por una sustancia acelular eosinófila negativa con las técnicas de metenamina plata, y que muestra birrefringencia verde manzana con la técnica de Rojo congo bajo luz polarizada, esta sustancia amiloide desaparece en su totalidad con la técnica del permanganato potásico. Durante su estancia en el Servicio de Nefrología la función renal mejoró progresivamente con el tratamiento instaurado mediante la infusión intravenosa de seroalbúmina 20% y furosemida, siendo dada de alta con unas cifras de urea y creatinina de 97 mg/dl y 1,7 mg/dl respectivamente.

## DISCUSIÓN

La miositis por cuerpos de inclusión, enfermedad crónica incluida dentro de las miopatías inflamatorias del adulto, característicamente cursa sin dolor, con debilidad muscular distal y a veces también proximal, arreflexia tendinosa, aumento moderado de enzimas musculares, patrón electromiográfico mixto (miógeno y neurógeno), como sucede en nuestro caso, e ineficacia de la corticoterapia. La observación de inclusiones en el núcleo y el citoplasma con microscopio óptico y de filamentos microtubulares en las células musculares con microscopia electrónica confirma su diagnóstico. Se ha observado agragación familiar, a diferencia de otras miopatías inflamatorias y en al menos un 20% asociación a otra enfermedad autoinmunitaria sistémica o del tejido colectivo.

La amiloidosis secundaria a enfermedades reumáticas crónicas se ha convertido en el tipo más frecuente de amiloidosis secundaria tipo AA, en especial la artritis reumatoide; aunque también se ha descrito en espondiloartropatías, LES, artritis crónica juvenil, síndrome de Behçet, etc.<sup>2</sup>. En la bibliografía no hemos encontrado ninguna comunicación relacionando la amiloidosis AA con miopatías inflamatorias idiopáticas del adulto, y concretamente con la MCI, por lo que nuestra paciente sería el primer caso descrito de ami-

loidosis AA secundaria a MCI. Probablemente el sombrío pronóstico de esta entidad, con una supervivencia media entre 3-5 años, sea el motivo por el que no se han descrito otros casos, ya que la amiloidosis suele aparecer tras varios años de evolución de la enfermedad basal, siendo excepcional que lo haga antes de los dos años. Excepcionalmente, al igual que en nuestro caso, se han descrito pacientes con MCI y evolución de hasta 10 años, un curso lo suficientemente prolongado para el desarrollo de amiloidosis AA.

Las manifestaciones clínicas de la amiloidosis AA predominan principalmente en riñón y con menor frecuencia en aparato digestivo y corazón, aunque cualquier órgano puede afectarse<sup>2</sup>. La proteinuria es el dato inicial más habitual, que según las diferentes series puede alcanzar hasta el 70%<sup>3</sup>, mientras que la alteración de la función renal se encuentra en un porcentaje inferior. En esta paciente fue precisamente el deterioro de la función renal el motivo por el que se realizó biopsia renal. Si bien el hallazgo anatomopatológico era consistente con la patología de base, no fue el primer diagnóstico clínico de sospecha, debido a la rareza de la asociación y a la forma de presentación de las manifestaciones renales, con un predominio de la insuficiencia renal sobre la proteinuria. Por lo tanto, creemos conveniente considerar la realización de biopsia renal en los pacientes con enfermedad reumatológica de larga evolución y deterioro inexplicado de la función renal.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Calabrese LH, Chou SM: Inclusión body myositis. *Rheum Dis Clin North Am* 20: 955-972, 1994.
2. Muñoz Gómez J: Amiloidosis secundaria a las enfermedades reumáticas. *Sem Fundación Española Española de Reumatología* 1: 225-231, 2000.
3. Hazenberg BP, Van Ruswijk MH: Clinical and therapeutic aspects of AA amyloidosis. *Balleiere's Clinical Rheumatology* 8: 627-634, 1994.
4. Loptz BP, Engel AG, Nishino H y cols.: Inclusion body myositis: observation in 40 patients. *Brain* 112: 727-747, 1989.
5. Sawchak JA, Kula RW, Sher JH y cols.: Clinicopathologic investigations in patients with inclusion body myositis (IBM). *Neurology* 33 (Supl.): 237, 1983.
6. Yakar S, Livneh A, Kaplan B, Pras M: The molecular basis of reactive amyloidosis. *Sem Art Rheum* 24: 225-61, 1995.