

Hipogammaglobulinemia y Amiloidosis

I. UBEDA ARANDA*, G. LOPEZ ALONSO**, M. CASARES FERNANDEZ-ALVES*, R. MARTINEZ CABRUJA**.

* Servicio de Nefrología.

** Servicio de Anatomía Patológica
Hospital Central de la Cruz Roja. Madrid.

RESUMEN

Se presenta un caso de hipogammaglobulinemia (síndrome variable común de inmunodeficiencia), con amiloidosis permanganato potásico sensible y por lo tanto, presuntamente formada por fibrillas AA como componente mayor del amiloide. Cursa con síndrome nefrótico como única sintomatología, que persiste inalterado tras un tratamiento de prueba con dimetil-sulfóxido (DMSO).

Palabras clave: Hipogammaglobulinemia. Amiloidosis. Permanganato potásico. Dimetilsulfóxido.

SUMMARY

A case of hypogammaglobulinemia (common variable syndrome), associated with permanganate sensitive amyloidosis, is presented. Amyloid deposits were most likely made of fibril protein AA, as major component. Clinical manifestations were solely those of nephrotic syndrome. The latter persisted unchanged despite treatment with dimethylsulfoxide.

Key words: Hypogammaglobulinemia. Amyloidosis. Potassium permanganate. Dimethylsulfoxide.

INTRODUCCION

El síndrome variable común de inmunodeficiencia (SVCI), se caracteriza por ser fundamentalmente una forma de agammaglobulinemia asociada a diversa patología de carácter autoinmune, como anemia hemolítica, perniciosa, vasculitis, artritis reumatoide, etc. Al mismo tiempo, debido al déficit inmunitario, son frecuentes las infecciones virales y bacterianas. Su asociación con amiloidosis está claramente descrita desde 1954¹, pero hasta el momento, en los casos comunicados se han sugerido las dos posibles composiciones de las fibrillas de amiloide: la de origen inmunológico AL y el tipo AA como secundaria a las infecciones, sin que se hayan practicado estudios concluyentes sobre la naturaleza química de estas fibrillas.

Presentamos un caso de hipogammaglobulinemia (SVCI), asociado a amiloidosis con afectación fundamentalmente renal. Utilizando la técnica del permanganato potásico descrita por Wright², intentamos dilucidar el tipo de fibrillas de este amiloide.

CASO CLINICO

Enfermo de 38 años, con antecedente de padre y 2 hermanos (varón y hembra) diagnosticados de hipogammaglobulinemia (SVCI). Tiene otro hermano normal y 2 hijas no afectas. No evidencia de vitiligo ni amiloidosis en ningún familiar.

Con historia de procesos febriles de repetición, en forma de faringitis, otitis, forúnculos y sobre todo procesos de vías respiratorias altas y bajas (3 neumonías), es diagnosticado de hipogammaglobulinemia en Abril de 1976 y desde

Abril de 1980 se controla en el Servicio de Inmunología de la Ciudad Sanitaria La Paz, siguiendo desde entonces tratamiento con gammaglobulina a dosis variables y de forma discontinua. En el estudio inmunológico realizado en ese Centro se aprecia un defecto en los linfocitos B con normalidad de las células T supresoras y facilitadoras, así como de la inmunidad celular y del funcionalismo de los polimorfonucleares; todos los miembros afectados de la familia comparten un haplotipo del sistema HLA. Desde los 18 años, aparición de vitiligo.

En Febrero de 1980 ingresa en este Centro en el curso de su tercera neumonía, con cultivo de esputo positivo a *Neumococo* y *Hemophilus*. A la exploración física destacamos aparte la semiología de la neumonía, vitiligo periorbital, en base de cuello, manos y pies. T.A.: 110/70 y edemas maleolares discretos. Analítica: Hcto: 46 %, Hb, VCM y CHCM normales. Proteínas totales: 4 g% con electroforesis: albúmina 42 %, alfa-1 7 %, alfa-2 22 %, beta 20 %, gamma 9 %. Colesterol: 275 mg %, triglicéridos: 496 mg %, lípidos totales: 1837 mg %. Gasometría, ionograma en sangre y en orina normales. Proteinuria: 6 g/24 h. Sedimento urinario: nada anormal. Clcr: 97 ml/min. con una creatinina sérica de 1,25 mg %. ECG: normal. Electromiograma: poli-neuropatía axonal sensitivo-motora más acusada en miembros inferiores. Dosificación de inmunoglobulinas: IgG menor de 18 mg %, IgA 26 mg %, IgM 279 mg %, IgD menor de 4 mg %. C₃: 145, C₄: 28, C₅: 20,5 mg %. Inmuno-electroforesis en orina: albúmina 79 %, alfa-1 7 %, alfa-2 4 %, beta 8 %, gamma 2 % sin evidencia de proteinuria de Bence-Jones.

El proceso respiratorio se resuelve con antibioterapia, apreciándose bronquiectasias en el lóbulo inferior izquierdo. Se le practica biopsia renal por punción percutánea: en el cilindro se observan hasta 13 glomérulos en uno de los planos de corte; todos ellos mostraban una afectación generalizada y difusa, constituida por un engrosamiento del mesangio y de las paredes capilares por un depósito de material eosinófilo, homogéneo, que con las técnicas para amiloide era positivo. Dicho depósito se observó también en las paredes vasculares y tubulares. Con la técnica de Wright², desapareció la positividad del rojo Congo (Figs. 1, 2 y 3).

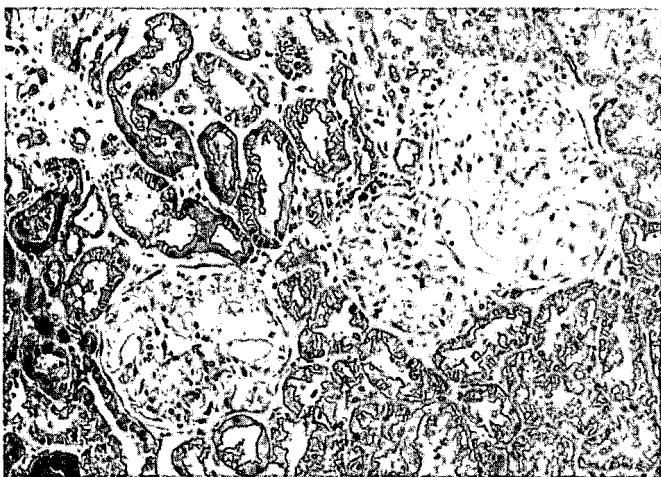


Fig. 1.—Se ven 3 glomérulos con depósitos extensos de material hialino, consistente con amiloide (H. E. x 200).

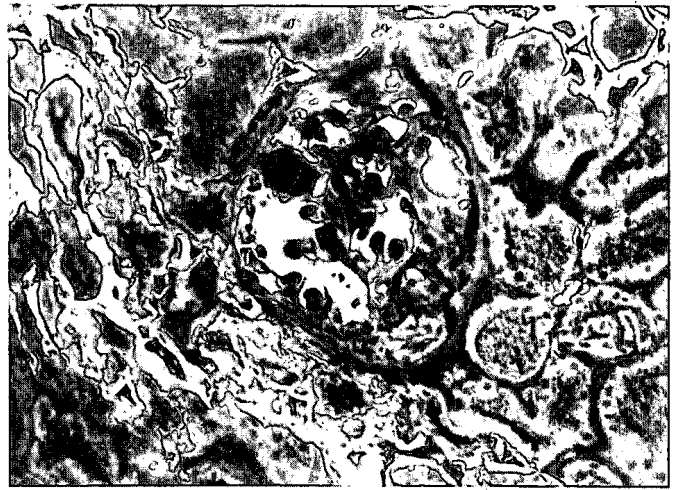


Fig. 2.—Depósitos fluorescentes tanto en glomérulos como en paredes tubulares (Tioflavina-T x 320).

La evolución posterior ha estado marcada por la persistencia del síndrome nefrótico con T. A. y función renal normales. Ocasionalmente ha seguido presentando cuadros respiratorios descendentes febriles, tratados con amoxicilina.

En Mayo de 1981, se inicia terapéutica con dimetilsulfóxido (DMSO) a la dosis de 20 g/día hasta un total de 1.000 g (50 días), suspendiéndose posteriormente. Tras el tratamiento, la analítica permanece inalterada.

DISCUSION

El síndrome variable común es una de las formas de inmunodeficiencia primaria más frecuentes, describiéndose dos tipos: uno hereditario ya sea recesivo o dominante y otro de aparición tardía, esporádico, por lo que se ha pensado sería adquirido. Se trata de una capacidad disminuída de producción de anticuerpos, con descenso de todas o varias de las inmunoglobulinas séricas, a veces asociada a una disminución de la respuesta inmunitaria celular. Además de la asociación con infecciones frecuentes, sobre todo respiratorias, puede acompañarse de otros procesos de origen inmune. No se conoce otro trata-

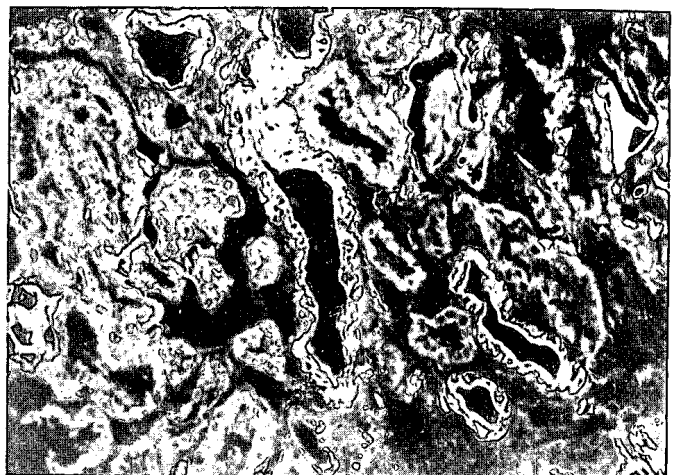


Fig. 3.—Depósitos fluorescentes en vasos (Tioflavina-T x 320).

miento útil que la gammaglobulina a grandes dosis, que conlleva disminución en la frecuencia de infecciones en algunos enfermos.

Nuestro caso presenta algunas particularidades en relación a esta descripción clásica del SVCI, destacando lo raro de ser una forma tardía y sin embargo hereditaria, cuando cabría esperar que fuera esporádica en su aparición. Presenta un descenso en la cifra de todas las inmunoglobulinas menos de la IgM, circunstancia en la que a veces se ve una hipertrofia del tejido linfático: bazo, ganglios y linfáticos intestinales que no se aprecia en el enfermo que presentamos. Como proceso inmunológico asociado encontramos un vitiligo que aunque suele ser de origen hereditario, no lo detectamos en ningún otro miembro de la familia, afecto o no de inmunodeficiencia.

A partir de 1970, basándose en el análisis secuencial de aminoácidos, se introduce ya de forma clara la teoría del doble origen de las fibrillas de amiloide, una de procedencia inmunológica, como fragmentos de cadenas ligeras: AL y otras fibrillas proteicas llamadas AA derivadas de un componente sérico de alto peso molecular: SAA, antigénicamente relacionado con dichas fibrillas³.

Wright en 1977, describe un método simple para distinguir el amiloide con fibrillas AA, de origen generalmente secundario, de otras formas de amiloide, de las cuales el primario con péptidos AL es el más importante². Está basado en que el amiloide AA pierde su afinidad por el rojo Congo tras su incubación con permanganato potásico. Van Rijswijk en 1979⁴ publica un estudio sobre esta técnica, en el que demuestra una clara correlación con la clasificación clínica de amiloidosis secundaria, existiendo una cierta heterogeneidad en la respuesta de la primaria al permanganato. Posteriormente se han presentado otros trabajos utilizando este método histoquímico y demostrando su utilidad en la diferenciación de amiloidosis primaria, secundaria y senil⁵.

La asociación de agammaglobulinemia con amiloidosis ha sido comunicada en diversos artículos, sin que hasta el momento se haya aclarado la patogénesis de este amiloide. En los casos descritos por distintos autores, es constante la presencia de neumonías y/o bronquiectasias que pueden justificar una amiloidosis secundaria del tipo AA. 1, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13. Sin embargo, Pick et al.¹⁴ presenta el único caso que hemos encontrado en la literatura en el que existe agammaglobulinemia, amiloidosis y discrasia de células plasmáticas, con un componente monoclonal sérico IgM-I y proteinuria de Bence-Jones, lo que introduce la posibilidad de tratarse de una amiloidosis primaria con fibrillas AL o de formas mixtas, con ambos tipos de péptidos asociados.

Van Rijswijk⁴ ha publicado un caso de agammaglobulinemia con amiloidosis que, de forma similar

al nuestro es permanganato potásico sensible.

Wright y Calkins⁵, recientemente han presentado una revisión clínica completa de 70 enfermos con amiloidosis. Destacamos la nula incidencia de poli-neuropatía en sus casos de amiloidosis primaria, la alta y similar frecuencia de afectación cardíaca en ambos tipos pero muchas veces asintomática en la secundaria, en la que, asimismo, raramente se encuentra una hepatomegalía masiva; al mismo tiempo, la afectación gastrointestinal es un hecho relevante en la forma primaria. Considerando estos datos, nuestro paciente, del que tenemos evidencia de afectación amiloidea renal y probablemente nerviosa, puede encajar también según criterios clínicos en una forma secundaria.

Las fibrillas de amiloide pueden ser disueltas por dimetilsulfóxido (DMSO), tanto in vitro como in vivo^{16, 17}. En 1979, Van Rijswijk¹⁵, siguiendo trabajos previos experimentales y algún ensayo clínico aislado^{18, 19}, presenta 3 casos de artritis reumatoide con amiloidosis secundaria permanganato sensible, tratados con DMSO durante tiempo prolongado, con mejoría de la función renal evidenciada a los tres meses de tratamiento en el caso más precoz. Al mismo tiempo presenta 3 casos con amiloidosis primaria AA permanganato sensible con niveles séricos elevados de SAA, sin respuesta clínica al DMSO. De ello se desprende la posible utilidad del producto en la amiloidosis secundaria. En nuestro paciente no hay evidencia de mejoría a los 50 días de tratamiento, período demasiado corto para ser valorado.

BIBLIOGRAFIA

- GRAS, J.; LATORRE, J.; GAMISSANS, J. M. A.: «Hypogammaglobulinemie bei einem fall von Amyloidose». *Klin. Wochenschr.* 32: 968-971, 1954.
- WRIGHT, J. R.; CLAKINS, E.; HUMPHREY, R. E.: «Potassium permanganate reaction in amyloidosis: a histologic method to assist in differentiating forms of this disease». *Lab. Invest.* 36: 274-281, 1977.
- GLENNER, G. G.: «Amyloid deposits and amyloidosis». *N. Engl. J. Med.* 302: 1283-1292, 1333-1343, 1980.
- VAN RIJSWIJK, M. H.; VAN HEUSDEN, C.; W. G. J.: «The Potassium permanganate method». *Am. J. Pathol.* 97: 43-54, 1979.
- WRIGHT, J. R.; CALKINS, E.: «Clinical-pathologic differentiation of common myloid syndromes». *Medicine.* 60, 429-448, 1981.
- TEILUM G.: «Amyloidosis secondary to agammaglobulinaemia». *J. Pathol. Bacteriol.* 88: 317-320, 1964.
- FORSSMAN, O.; HERNER, B.: «Acquired agammaglobulinaemia and malabsorption». *Acta Med. Scand.* 176: 779-786, 1964.
- Clinicopathological conference: «A case of primary acquired hypogammaglobulinaemia with pernicious anemia and amyloidosis». *Br. Med. J.* 1: 35-38, 1965.
- CONN, H. O.; QUINTILIANI, S.: «Severe diarrhea controlled by gamma globulin in a patient with agammaglobulinemia, amyloidosis and thyrona». *Ann. Intern. Med.* 65: 528-541, 1966.
- MURRAY, W. D.; COOK, I. A.: «Primary 'acquired' hypogammaglobulinaemia and amyloidosis». *J. Clin. Pathol.* 21: 32-34, 1968.
- MAWAS, C.; SORS, C.; BERNIER, J. J.: «Amyloidosis associated with primary agammaglobulinaemia, severe diarrhea and familial hypogammaglobulinaemia». *Am. J. Med.* 46: 624-634, 1969.
- ZIEGLES, J. B.; PENNY, R.: «Fatal ECHO virus infection and amyloidosis in X-linked hypogammaglobulinemia». *Clin. Immunol. Immunopathol.* 3: 347-352, 1975.
- GAFFENY, E. F.; LEE, J. C. K.: «Systemic amyloidosis and hypogammaglobulinaemia». *Arch. Pathol. Lab. Med.* 102: 558-559, 1978.

14. PICK, A. I.; VERSANO, I.; SCHREIBMAN, S.; BEN-BASSAT, M.: «Shoefeld Y. Agammaglobulinemia, plasma cell dyscrasia and amyloidosis in a 12 year old child». *Am. J. Dis. Child.* 131: 682-686, 1977.
15. VAN RIJSWIJK, M. H.; DONKER, A. J. M.; RUIJNEN, L.; MARRINK, J.: «Treatment of renal amyloidosis with dimethylsulphoxide (DMSO). *Proc. EDTA.* 16: 500-505, 1979.
16. ISOBE, T.; OSSERMAN, E. F.: «Effects of dimethylsulfoxide (DMSO) on Bence-Jones protein, amyloid fibrils and casein-induced amyloidosis». *Amyloidosis 1975, editado por Wegelius O.; Pasternack A.; London & New York, Academic Press.* 247, 1976.
17. KEDAR, I.; GREENWALD, M.; RAVID, M.: «Treatment of experimental amyloidosis with dimethylsulfoxide». *Eur. J. Clin. Invest.* 7: 149-150, 1977.
18. OSSERMAN, E. F.; ISOBE, T.; FAHANGI, M.: «Effect of dimethylsulfoxide (DMSO) in the treatment of amyloidosis». *Amyloidosis 1974, editado por Wegelius O.; Pasternack, A. London & New York, Academic Press.* 553-564, 1976.
19. RAVID, M.; KEDAR, I.; SOHAR, E.: «Effect of a single dose of dimethylsulfoxide on renal amyloidosis». *Lancet* 1: 730-731, 1977.