

## Cartas al Director

# Amiloidosis derivada del factor quimiotáctico de leucocitos 2 (ALECT2): a propósito de un caso

## LECT2-associated renal amyloidosis (ALECT2): A case report

Sr. Director:

Presentamos el caso de una mujer de 69 años de edad, natural de Nicaragua, que acude a nuestro centro en diciembre 2015 con diagnóstico de insuficiencia renal crónica (IRC) estadio IV de etiología no filiada. Como otros antecedentes hipertensión arterial (HTA) bien controlada e hipercolesterolemia. No historia de consumo de nefrotóxicos, ni historia de litiasis.

Padres sin enfermedad renal conocida; 5 hermanos con HTA y 3 hijos sin factores de riesgo cardiovascular.

A la exploración física, tensión arterial 135/78, sin edemas. No clínica asociada.

Analíticamente: hemoglobina 11,2 g/dl; creatinina 2,7 mg/dl; filtrado glomerular (FG) CKD-EPI 18 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Colesterol total 170 mg/dl y albumina 4,6 g/dl.

ANA positivo débil (40,66), p-ANCA atípico positivo, anti-PR3 y anti-MPO negativos.

Inmunofijación en suero con patrón policlonal de IGS. Complemento normal. Serología virus B, C, VIH y sífilis negativa. Marcadores tumorales alfa-fetoproteína, antígeno carcinoembrionario, CA-125, CA 19-9, negativos.

Sedimento de orina sin microhematuria, y proteinuria de 0,28 g/24 h. Ecografía renal con riñones simétricos, de tamaño y morfología normales, buena diferenciación córticomedular y sin datos de uropatía obstructiva.

Posteriormente, deterioro de función renal (FG de 15,32 ml/m) sin nuevos hallazgos. Ante la ausencia de etiología clara de la IRC se decide realizar biopsia renal.

Al examen con microscopía óptica se observan 29 glomérulos, con solo 7 conservados (esclerosis glomerular 75%) mostrando depósitos en mesangio y ocasionalmente en la membrana, visibles con H&E, con tinción negativa con Mason y plata metenamina. Mayor afectación en el intersticio cortical, con focos de inflamación crónica y eosinófilos, destacando un material eosinófilo amorfo, que tiñe con rojo Congo y muestra birrefringencia con luz polarizada tornando a color verde manzana, correspondiente con amiloide. Este ocupa la totalidad del intersticio produciendo atrofia tubular marcada;

observándose también en las paredes de algunos vasos intersticiales y muy focalmente en los glomérulos (fig. 1).

En la inmunofluorescencia directa, se utilizan antisueros IgG, IgA, IgM, C3, C4, C1q y fibrinógeno, sin encontrarse depósitos en glomérulos, túbulos o vasos.

Estudio inmunohistoquímico con anticuerpos amiloide A, cadenas ligeras kappa y lambda, negativos.

La ausencia de expresión de estos anticuerpos y la peculiar distribución de los depósitos de amiloide, con marcada afectación intersticial y escasa glomerular, sumado a la ausencia de síndrome nefrótico, y dado el origen centroamericano de la paciente, hace concluir como diagnóstico más probable amiloidosis renal (AR) ALECT2.

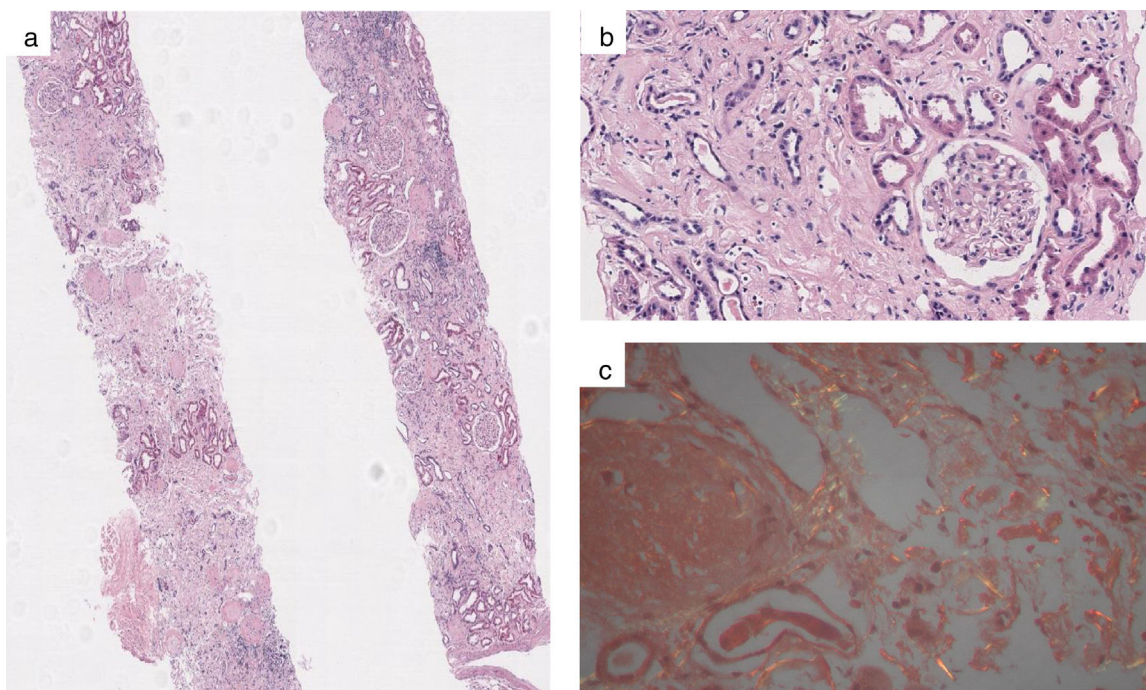
Al no disponerse de más tejido renal no se pudo determinar LECT2 por inmunohistoquímica, ni enviar la muestra para analizar mediante cromatografía líquida/espectrómetro de masas.

Con esta sospecha diagnóstica, y ante la propuesta de esta enfermedad como una posible amiloidosis familiar con predisposición genética se realizó un análisis genético con secuenciación del ADN de la paciente, sus 2 hijos y nieto.

Para conocer el genotipo del polimorfismo de un único nucleótido rs31517 presente en el gen LECT2 se diseñó una pareja de oligonucleótidos para secuenciar un fragmento de DNA de 646 pb, siendo la secuencia de los mismos: 5'-ATATGGTTATTAGCACCTGCGG-3'(sentido) y 5'CCGATAGATATTTTTCTGATCC-3'(antisentido).

Así, concluimos que los 4 sujetos resultaron homocigotos para el nucleótido G en el SNP rs31517, lo cual es característico de dicha enfermedad y confirma la sospecha de la misma.

Presentamos un caso de una variedad poca conocida de amiloidosis, no registrada previamente en España, la denominada ALECT2 o derivada del factor quimiotáctico de leucocitos 2. Descrita por primera vez en 2008 por Benson y James<sup>1</sup>, no se tomaría conciencia de su importancia hasta el año 2013 cuando Said et al.<sup>2</sup> la describen como la tercera causa más frecuente de AR en EE.UU., y la más frecuente en la zona suroeste, con un claro predominio hispano (88%).



**Figura 1** – a) Panorámica de 2 cilindros renales con depósitos hialinos amorfos que ocupan el intersticio (hematoxilina-eosina,  $\times 20$ ); b) Los depósitos hialinos amorfos a nivel glomerular son marcadamente inferiores que en el intersticio (hematoxilina-eosina,  $\times 200$ ), y c) Depósitos de amiloide que a la luz polarizada se tornan color verde manzana (rojo Congo,  $\times 40$ ).

En 2016, Larsen et al. la recogen como el segundo tipo más común de AR entre la población egipcia, haciendo pensar que probablemente esta sea una enfermedad frecuente, aunque poco reconocida, en poblaciones de todo el mundo<sup>3</sup>.

La etiología actualmente es desconocida. El fuerte predominio étnico y evidencia de participación familiar, sugieren una etiología genética. No se han detectado mutaciones en el gen *LECT2*, pero todos los pacientes estudiados resultaron homocigotos para el nucleótido G en un SNP no sinónimo en la posición 172. Este polimorfismo es más frecuente en ascendencia mexicana, por lo que se le ha relacionado con el origen hispano y no con la patogénesis de la enfermedad, considerándose condición necesaria pero no suficiente para causar la enfermedad<sup>4</sup>.

ALECT2 se caracteriza por una presentación atípica respecto al resto de amiloidosis, cursando con IRC progresiva de aparición tardía (70 años de media), siendo el síndrome nefrótico completo raro. El sedimento de orina suele ser anodino, con proteinuria ausente hasta en 1/3 de los pacientes y una media de 0,9 g/24 h; lo cual supone su infradiagnóstico, al no indicarse la biopsia renal que es el único método diagnóstico.

Histológicamente afecta predominantemente al intersticio cortical, en contraste con otras formas de amiloidosis<sup>6</sup>.

No existe tratamiento específico, con evolución de un 30% de los pacientes a insuficiencia renal terminal. La supervivencia es mayor que en otros tipos de amiloidosis por ausencia de afectación cardíaca<sup>7</sup>.

El trasplante renal es una buena opción, pero están descritos casos de recidiva de la enfermedad<sup>5</sup>.

Consideramos que es importante conocer esta enfermedad e incluirla en el diagnóstico diferencial de IRC en nuestra práctica habitual, dada la alta frecuencia descrita en los últimos años.

## Referencias no citadas

6,7.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Benson MD, James S. Leukocyte chemotactic factor 2: A novel renal amyloid protein. *Kidney Int.* 2008;74:218–22.
2. Said SM, Sethi S, Valeri AM, Leung N, Cornell LD, Fidler ME. Renal amyloidosis: Origin and clinicopathologic correlations of 474 recent cases. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:1515–23.
3. Larsen CP, Ismail W, Kurtin PJ, Vrana JA, Dasari S, Nasr SH. Leukocyte chemotactic factor 2 amyloidosis (ALECT2) is a common form of renal amyloidosis among Egyptians. *Mod Pathol.* 2016;29:416–20.
4. Larsen CP, Kossmann RJ. Clinical, morphologic, and genetic features of renal leukocyte chemotactic factor 2 amyloidosis. *Kidney Int.* 2014;86:378–82.
5. Said SM, Sethi S. Characterization and outcomes of renal leukocyte chemotactic factor 2-associated amyloidosis. *Kidney Int.* 2014;86:370–7.
6. Nasr SH, Dogan A, Larsen CP. Leukocyte Cell-Derived Chemotaxin 2-Associated Amyloidosis: A Recently Recognized Disease with Distinct Clinicopathologic Characteristics. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10:2084–93.

7. Larsen CP, Beggs ML. Prevalence and organ distribution of ALECT2 among decedents in New Mexico. *Amyloid*. 2016;23:119-23.

Esther Ortega Junco<sup>a,\*</sup>, Carmen Sánchez González<sup>a</sup>, Rosario Serrano Pardo<sup>b</sup>, Amalia Lamana Dominguez<sup>c</sup>, Begoña Santos Sánchez<sup>a</sup>, Marta Sanz Sainz<sup>a</sup>, Yamila Saharai Catala<sup>a</sup> y José Antonio Sánchez Tomero<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Inmunología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [esther.3000@hotmail.com](mailto:esther.3000@hotmail.com) (E. Ortega Junco).

0211-6995/© 2017 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/>).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.11.007>

## Prevalencia de síntomas en enfermedad renal crónica avanzada

### Prevalence of symptoms in advanced chronic kidney disease

Sr. Director:

Los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) presentan una amplia variedad de síntomas con un elevado coste en atención<sup>1</sup>. Desde los estadios iniciales de la ERCA, los síntomas son muy variables y afectan negativamente a la calidad de vida<sup>1</sup>. Los síntomas no controlados en esta población contribuyen a un mayor sufrimiento, y el manejo sintomático es una prioridad<sup>2</sup>. La escasez de estudios realizados en España impide comparar la sintomatología entre los diferentes grupos de tratamiento.

El objetivo de este estudio fue describir la prevalencia y la severidad de los síntomas en pacientes con ERC estadios 4 y 5 en diálisis y prediálisis, y comparar la sintomatología en ambos grupos.

En este estudio de observación transversal, se realizó un análisis descriptivo de la prevalencia e intensidad de síntomas de los pacientes con ERCA, tanto en diálisis como en prediálisis. Los datos del estudio fueron recogidos entre los meses de abril y septiembre de 2015.

Los criterios de inclusión fueron: (1) pacientes adultos con ERC estadios 4-5 en prediálisis o diálisis desde hace más de 3 meses; y (2) pacientes hispanoparlantes. Se excluyeron los pacientes con deterioro cognitivo y aquellos menores de 18 años.

Se recogieron datos sociodemográficos y clínicos durante las entrevistas que tuvieron lugar en la consulta ERCA y en la sala de diálisis. Se incluyeron variables de interés como la sintomatología medida con la versión española modificada de la *Palliative Care Outcome Scale-Symptoms Renal* (POS-S Renal), filtrado glomerular estimado mediante CKD-EPI y la comorbilidad estimada mediante el índice de comorbilidad de Charlson modificado (ICM)<sup>3-5</sup>.

Un total de 180 pacientes con ERC estadios 4 y 5 fueron incluidos en este estudio, de los cuales 124 pacientes estaban

en prediálisis y 56 en diálisis (44 hemodiálisis y 12 diálisis peritoneal). Los resultados se muestran en la [tabla 1](#). Las principales comorbilidades fueron: diabetes, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica y neoplasias.

Los síntomas más frecuentes fueron: debilidad (68,7% [IC: 22-76%]), dolor (53,1% [IC: 45-61%]), depresión (45% [IC: 36-51%]) y dificultad para dormir (44,4% [IC: 37-53%]). Se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de síntomas, entre prediálisis y diálisis, para debilidad ( $p=0,027$ ), poca movilidad ( $p=0,018$ ), somnolencia ( $p=0,03$ ), estreñimiento ( $p=0,015$ ) y piernas inquietas ( $p < 0,01$ ). La comparación de la prevalencia de síntomas entre prediálisis y diálisis se muestra en la [figura 1](#). Los síntomas más intensos fueron: debilidad (18,8%), dolor (14,6%) y prurito (11,8%).

Existen varios factores como la insuficiencia renal, la comorbilidad asociada o el tratamiento renal sustitutivo (TRS) que pueden influir en la sintomatología de estos pacientes<sup>6</sup>.

Más del 44% de los pacientes presentaron debilidad, dolor, depresión y dificultad para dormir. Estos síntomas son consistentes en la mayoría de estudios y se asocian con una peor calidad de vida<sup>1</sup>. Síntomas como debilidad, poca movilidad, somnolencia, estreñimiento y piernas inquietas presentaron una diferencia significativa en ambos grupos, siendo más frecuentes en pacientes en diálisis (excepto el estreñimiento).

La debilidad es un síntoma muy frecuente en ERCA. Varios factores, como los trastornos del sueño, la depresión, la anemia y el TRS, pueden influir en la aparición de este síntoma<sup>1</sup>. La debilidad fue el síntoma más prevalente y de mayor intensidad, siendo mayor su prevalencia en diálisis ( $p=0,02$ ).

La poca movilidad está relacionada con la debilidad, la comorbilidad y el TRS. El deterioro de la movilidad tras iniciar TRS está asociado con la mortalidad a corto plazo en pacientes con edad avanzada<sup>7</sup>. En este estudio la poca movilidad fue más frecuente en pacientes con TRS ( $p=0,01$ ).