

# Amiloidosis secundaria (tipo AA) como causa de deterioro de la función renal

Andrea Sofía Álvarez Muñoz<sup>1</sup>, María Carmen Ramos Tomás<sup>1</sup>, Enrique Vicente Garrigós Almerich<sup>1</sup>, Luis Carlos López Romero<sup>1</sup>, Gema Moreno Abenza<sup>2</sup>, Judith Pérez Rojas<sup>2</sup>, Ana Peris Domingo<sup>1</sup>, Julio Hernández Jaras<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

<sup>2</sup> Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

NefroPlus 2021;13(2):51-55

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

El planteamiento inicial de este caso clínico cerrado y los comentarios de los lectores pueden consultarse en la dirección: <https://www.revistanefrologia.com/es-caso-cerrado-11>

## INTRODUCCIÓN

Amiloidosis hace referencia a un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por el depósito, en los tejidos de diferentes órganos, de un material amorfo, que presenta una estructura fibrilar característica en la microscopía electrónica y un patrón de láminas  $\beta$  plegadas<sup>1</sup>.

Son enfermedades poco frecuentes, pues la incidencia estimada se ha calculado en algunos estudios realizados en varios países: uno de ellos, de largo seguimiento, concluyó que la incidencia de la amiloidosis sistémica es, aproximadamente, 0,8 por 100.000 habitantes. La incidencia de la amiloidosis de cadena ligera (AL) ajustada a la edad se estimó a partir de uno de los estudios más destacados sobre la epidemiología de esta patología, con una tasa de 5,1-12,8 casos por millón persona-años. Sin embargo, al existir casos detectados por autopsia, sugiere que la incidencia podría ser mayor<sup>2-4</sup>.

Se pueden clasificar según la extensión de los depósitos en sistémicas y localizadas, así como también por el tipo de proteína precursora fibrilar causante. Existen 18 tipos de amiloidosis sistémicas y 22 de localizadas. Las más frecuentes son: amiloidosis

sistémica AL, amiloidosis por transtiretina y amiloidosis secundaria amiloide A (AA)<sup>1</sup>.

El riñón es uno de los órganos más frecuentemente afectado en las formas sistémicas y para su diagnóstico es fundamental la realización de una biopsia renal.

La amiloidosis AA, también denominada amiloidosis reactiva, está asociada a procesos inflamatorios crónicos: trastornos del tejido conjuntivo, infecciones crónicas, enfermedad intestinal inflamatoria, síndrome paraneoplásico o alteraciones genéticas, como la fiebre mediterránea familiar. El amiloide precursor es el amiloide A sérico (SAA), una apolipoproteína de alta densidad producida por los hepatocitos bajo la regulación de citocinas proinflamatorias, como interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6), interferón  $\gamma$  y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ); su concentración sérica está asociada con la actividad inflamatoria<sup>5</sup>.

## CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una paciente de 51 años que es remitida desde atención primaria a consultas externas de Nefrología por deterioro de la función renal y proteinuria. Caben destacar los siguientes antecedentes personales:

- Hipertensión arterial de 9 años de evolución en tratamiento con manidipino con buen control.
- Dislipidemia de 9 años de evolución en tratamiento con simvastatina.
- Episodios de infecciones urinarias (3 episodios en un solo año) secundarias a incontinencia urinaria de esfuerzo que se resolvió mediante tratamiento quirúrgico; no volvió a presentar nuevos episodios de infección.

### Correspondencia: Andrea Sofía Álvarez Muñoz

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitari i Politècnic La Fe.

Avda. de Fernando Abril Martorell, 106. 46026 Valencia.

angie\_asam24@hotmail.com

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

- Cuadro de intertrigo candidiásico inguinal crónico con gran extensión en pared abdominal.
- Eccema crónico, pruriginoso y severo confirmado mediante biopsia cutánea y con buena respuesta a tratamiento con corticoides.
- Rinitis alérgica crónica con pruebas cutáneas positivas para polen y controlada con ebastina.
- Quiste de retención maxilar izquierdo como hallazgo casual en tomografía computarizada (TC) dental, valorado por otorrinolaringología y corroborado por TC facial, que no precisó ningún tratamiento (fig. 1).
- Sin antecedentes familiares de patología renal.

En la primera visita de consulta externa de Nefrología se confirman los hallazgos analíticos compatibles con enfermedad renal crónica de estadio IIIa con creatinina de 1,25 mg/dl, filtrado glomerular (FG) de 45 ml/min, iones en rango de normalidad, metabolismo fosfocálcico con paratohormona de 59,00 pg/ml, vitamina D de 28,3 ng/ml, calcio de 9,2 mg/dl y fósforo de 4,3 mg/dl; no presentaba anemia ni déficit de hierro. Sedimento urinario sin hematuria ni leucocituria y en la orina de 24 horas presentaba proteinuria de 0,55 g/24 h. En la ecografía renal, los riñones eran de tamaño normal, con buena diferenciación corticomedular e hipertrofia de la columna de Bertin en el riñón izquierdo, sin dilatación de la vía urinaria.

Durante el seguimiento posterior en consulta externa, la paciente presenta deterioro progresivo de la función renal: creatinina de 2,70 mg/dl, proteinuria en rango subnefrótico con niveles de albúmina normal y sedimento de orina inactivo. En el resto del estudio, la autoinmunidad fue negativa, los niveles de complemento se encontraban en rango de normalidad, la serología vírica fue negativa y la inmunofijación, tanto en suero como en orina, fue normal, con ausencia de banda monoclonal. La exploración física no presentó hallazgos significativos, sin edema

en miembros inferiores y buen control de las cifras tensionales con un solo fármaco.

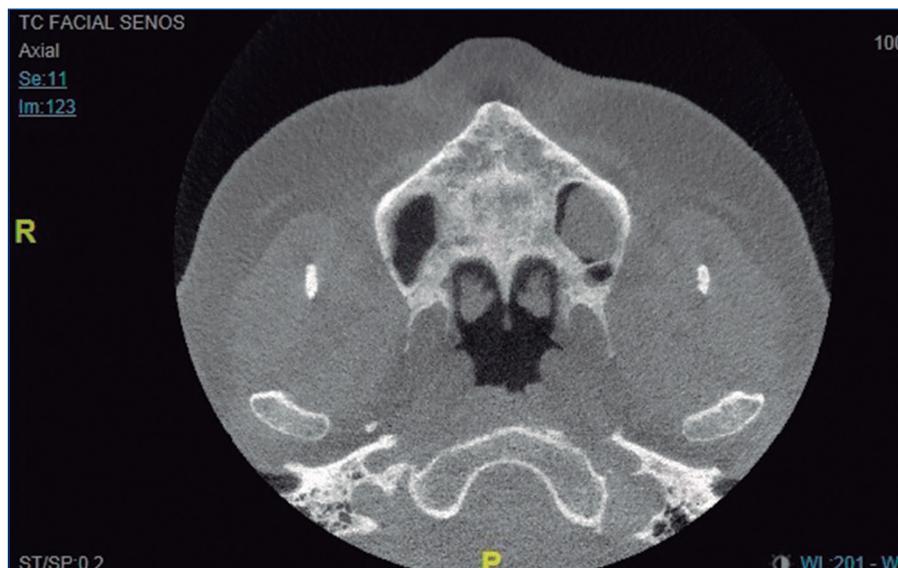
Dados los antecedentes alérgicos, inflamatorios e infecciosos que presentaba, se decide ampliar el estudio y se obtienen niveles elevados de inmunoglobulina E (IgE) > 5.000 kU/l y proteína amiloide sérica A de 19,70 mg/l (rango normal de 0,00-6,99).

Se decide realizar biopsia renal (fig. 2).

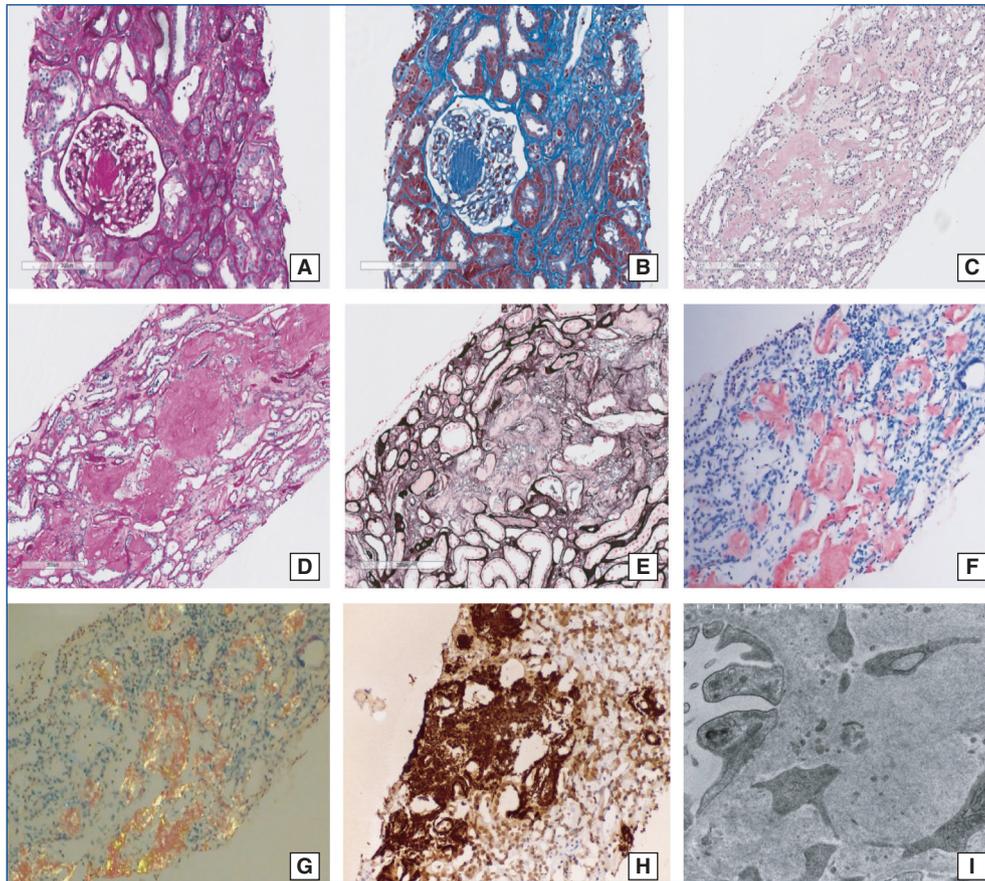
Diagnóstico histológico: nefropatía por amiloidosis AA, con fibras intersticiales de 7-13 nm positivas con tinción Rojo Congo y con inmunohistoquímica para amiloide tipo AA. Patrón de lesión: glomeruloesclerosis mesangial difusa y arteriolar. Moderados signos de lesión tubular aguda, leves signos de atrofia y fibrosis intersticial.

Puesto que la paciente presentaba niveles elevados de IgE, episodio de eccema, candidiasis y hallazgo de quiste de retención maxilar, se decide ampliar el estudio genético para mutaciones relacionadas con el síndrome de hiperinmunoglobulinemia E (hiperIgE): exones y regiones intrónicas flanqueantes de los genes *DOCK8*, *STAT3*, *IKBK*, *IL21R* y *SPINK5*, grandes deleciones y duplicaciones de los genes *DOCK8* y *STAT3*; los resultados fueron negativos.

El síndrome de hiperIgE, inicialmente denominado síndrome de Job, se caracteriza clínicamente por dermatitis e infecciones recurrentes, aunque existe una significativa variación de signos y síntomas interindividual. Las manifestaciones clínicas incluyen: abscesos cutáneos (74%), eccema (58%), otras patologías alérgicas (alergia a medicamentos, 43%; alergia a alimentos, 38%, y alergia ambiental, 18%), retención de quistes dentarios (41%), fracturas (39%), escoliosis (34%) y cáncer



**Figura 1. Quiste de retención en suelo del seno maxilar izquierdo.** Mínimo engrosamiento mucoso del suelo del seno maxilar derecho. Resto de senos paranasales libres.



**Figura 2. Imágenes del estudio histológico y ultraestructural de la biopsia renal.** **A)** Tinción de ácido periódico de Schiff (PAS), con el objetivo de 20x, en la cual observamos depósitos de material positivo para PAS en los glomérulos. **B)** Tricrómico de Masson, a 20x, en que se observan depósitos de material acelular en los glomérulos, que se tiñe de coloración azulada mediante esta tinción. **C)** Hematoxilina-eosina, a 10x del intersticio renal. Se observan depósitos de material eosinofílico acelular distribuidos de manera intersticial entre los túbulos colectores medulares. **D)** Tinción de PAS, a 15x. Se observa ausencia de tinción de los depósitos anteriormente descritos. **E)** Tinción de Jones, a 15x. Se identifica ausencia de tinción del material acelular estudiado. **F)** Tinción de Rojo Congo, a 15x. Se observa tinción rojo congófila en los depósitos acelulares intersticiales. **G)** Luz polarizada del Rojo Congo, en la que se observa positividad verde manzana de los depósitos congófilos. **H)** Tinción inmunohistoquímica con el anticuerpo amiloide AA, en la que observamos cómo los depósitos intersticiales y perivasculares vistos en la tinción con hematoxilina muestran inmunorreactividad frente a este anticuerpo, siendo, por tanto, depósitos renales de una amiloidosis AA. **I)** Microscopía electrónica, en la que se identifican fibrillas intersticiales entre 7 y 13 nm en la membrana basal glomerular.

(7%). Los pacientes casi siempre tienen niveles séricos elevados de IgE, generalmente en un rango desde 1.000 hasta más de 50.000 unidades/ml<sup>6</sup>.

El diagnóstico de síndrome de hiperIgE se basa en los hallazgos clínicos y de laboratorio, con la confirmación diagnóstica del estudio molecular, en que se identifica alguna mutación como en el gen *STAT3*.

La mayoría de los pacientes con síndrome de hiperIgE autosómico dominante tienen un defecto genético en la vía de señalización y activación de la transcripción 3 (*STAT3*), la cual está codificada en el cromosoma 17q21 (MIM n.º 147060). Variantes patogénicas que causan trastornos similares a hiperIgE han sido

identificadas hasta ahora en ocho genes, gen de la tirosina cinasa 2 (*TYK2*), gen de la citocinesis (*DOCK8*), gen transductor de señalización de interleucina 6 (*IL6ST*) o deficiencia del receptor de interleucina 6 (*IL6R*), entre otros. Los defectos de *STAT3* producen disfunción de los linfocitos Th17. En los pacientes que no tienen variantes patogénicas detectables de *STAT3*, también se puede encontrar diferenciación y función defectuosa de linfocitos Th17<sup>7,8</sup>.

Los pacientes con síndrome de hiperIgE o trastornos similares a hiperIgE que no tienen ningún defecto genético identificado podrían tener defectos en los elementos reguladores de *STAT3*, *DOCK8*, *TYK2* o un defecto genético nuevo más allá de las vías de señalización<sup>7,8</sup>.

## DISCUSIÓN

La incidencia de amiloidosis estimada en la clínica es baja, pero en realidad es una patología infradiagnosticada que produce afectación renal en un porcentaje considerable: 70% de los casos de amiloidosis AL y más del 95% de los casos de amiloidosis AA.

Las manifestaciones clínicas de la amiloidosis son muy variadas, dependen del subtipo de proteína, del patrón y de la severidad del depósito en cada órgano afectado. El diagnóstico muchas veces se retrasa por la inespecificidad y variabilidad de la clínica<sup>9</sup>.

Las manifestaciones a nivel renal están relacionadas con la localización: glomerular, intersticial o vascular, y el grado de infiltración amiloidea. Es frecuente la proteinuria, síndrome nefrótico y la evolución a enfermedad renal crónica<sup>10</sup>:

- Si existen depósitos a nivel glomerular suele expresarse como proteinuria en rango nefrótico, sedimento urinario generalmente inactivo, creatinina normal o moderadamente elevada.
- Si existen depósitos a nivel vascular y tubular es común el desarrollo de enfermedad renal crónica lentamente progresiva con mínima o nula proteinuria.

Otras manifestaciones son:

- Nefropatía por depósitos de cilindros de amiloide intratubulares: muy poco frecuente, se presenta como fracaso renal agudo.
- Glomerulonefritis con semilunas: muy rara; casi todos los casos están notificados en pacientes con amiloidosis AA debido a artritis reumatoide o sus variantes.

Los factores pronósticos para el desarrollo de enfermedad renal crónica son el grado de disfunción renal en el momento del diagnóstico y el grado de proteinuria. Una vez desarrollada, la supervivencia se reduce. Por lo comentado previamente, destaca la importancia de considerar esta patología como diagnóstico diferencial del deterioro de la función renal<sup>11</sup>.

El diagnóstico definitivo se realiza mediante la biopsia renal, en que se demuestra la presencia de depósitos de amiloide: infiltrados positivos para Rojo Congo, mediante inmunohistoquímica y/o técnicas de proteómica.

En nuestra paciente, el deterioro de la función renal, la presencia de proteinuria con sedimento inactivo, el estudio inmunológico de patología glomerular negativo, la inmunofijación en suero y en orina negativa, junto con los antecedentes infecciosos, inflamatorios y alérgicos con aumento de proteína C-reactiva y proteína amiloide A, nos llevó a realizar la biopsia renal que confirmó el diagnóstico de amiloidosis AA.

En el tratamiento de la amiloidosis AA, el control de la patología causante subyacente inflamatoria, infecciosa o tumoral es fun-

damental para reducir o suprimir la producción de la proteína amiloide A. Por ejemplo, la colchicina es el tratamiento estándar en caso de amiloidosis secundaria a fiebre mediterránea familiar (FMF); agentes activos contra citocinas proinflamatorias (IL-1  $\beta$ , TNF- $\alpha$  e IL-6) han demostrado eficacia en algunos casos de amiloidosis AA secundaria a patologías reumáticas y a enfermedades hereditarias autoinflamatorias. Por ejemplo, anakinra (anti-IL-1) se usa para pacientes con FMF que no han respondido a colchicina.

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante que inhibe la actividad biológica mediada por IL-6 en las células. Varios reportes de casos (en algunos están incluidos pacientes con amiloidosis AA de causa no filiada), un estudio retrospectivo comparativo y el primer estudio nacional de pacientes con amiloidosis AA en Japón han mostrado que tocilizumab disminuye los niveles de la proteína amiloide A, mejora los síntomas y produce una regresión del depósito de proteína amiloide<sup>12,14</sup>.

Okuda et al. compararon la eficacia del tratamiento con anti-TNF- $\alpha$  y tocilizumab en 42 pacientes con artritis reumatoide con amiloidosis AA. Con tocilizumab, la media de niveles de proteína AA fue menor después del tratamiento, el filtrado glomerular aumentó en el 73% de los pacientes y la remisión o menor actividad de la artritis reumatoide fue más frecuente<sup>13</sup>.

Por otro lado, el eprosodato, un mimético de glucosaminoglucanos que fue desarrollado para interferir con la formación de amiloidosis AA, fue retirado tras la fase 3 de estudio por no mostrar ningún beneficio.

Para nuestra paciente se planteó iniciar tratamiento con tocilizumab (anti-IL-6) tras realizar radiografía de tórax, cuantiferón, serología vírica y ecocardiograma con resultados normales, y se remitió a medicina preventiva para vacunación. El tratamiento ha sido bien tolerado, con mejoría evidente de parámetros de inflamación: ha normalizado la proteína C-reactiva y el descenso de proteína sérica amiloide A; además, ha habido mejoría de la función renal con creatinina (2,21 mg/dl), FG (25 ml/min) y reducción de proteinuria (0,47 g), manteniendo el sedimento de orina inactivo.

## CONCLUSIONES

El diagnóstico etiológico del deterioro de la función renal implica un reto significativo, especialmente cuando nos enfrentamos a patologías con clínica tanto inespecífica como variada, y sobre todo poco comunes como la amiloidosis. Esta enfermedad puede implicar un pronóstico desfavorable de la función renal, así como en la supervivencia del paciente; precisamente por esa razón hay que destacar la importancia de considerar su existencia y probabilidad de que esté presente en el paciente que tenemos frente a nosotros, y así instaurar el tratamiento respectivo.

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal anti-IL-6 capaz de suprimir los niveles de proteína amiloide AA, producir una

regresión de los depósitos de esta proteína y generar mejoría clínica de los síntomas de la amiloidosis secundaria, convirtiéndose en una estrategia terapéutica importante de esta patología.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses potencial relacionado con los contenidos de este artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 2018;25:215-9.
- Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, Lachmann HJ, Venner CP, Gibbs SD, et al. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br J Haematol*. 2013;161:525-32. doi: 10.1111/bjh.12286.
- Kyle RA, Linos A, Beard CM, Linke RP, Gertz MA, O'Fallon WM, et al. Incidence and Natural History of Primary Systemic Amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 Through 1989. *Blood*. 1992;79:1817-22.
- Panizo N, Rivera F, López-Gómez JM; Spanish Registry of Glomerulonephritis. Decreasing incidence of AA amyloidosis in Spain. *Eur J Clin Invest*. 2013;43:767-73. doi: 10.1111/eci.12097.
- Papa R, Lachmann HJ. Secondary, AA, Amyloidosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018;44:585-603. doi: 10.1016/j.rdc.2018.06.004.
- Gernez Y, Freeman AF, Holland SM, Garabedian E, Patel NC, Puck JM, et al. Autosomal Dominant Hyper-IgE Syndrome in the USID-NET Registry. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:996-1001. doi: 10.1016/j.jaip.2017.06.041.
- Woellner C, Gertz EM, Schäffer AA, Lagos M, Perro M, Glocker EO, et al. Mutations in STAT3 and diagnostic guidelines for hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:424-32.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.059.
- Kumánovics A, Wittwer CT, Pryor RJ, Augustine NH, Leppert MF, Carey JC, et al. Rapid molecular analysis of the STAT3 gene in Job syndrome of hyper-IgE and recurrent infectious diseases. *J Mol Diagn*. 2010;12:213-9. doi: 10.2353/jmoldx.2010.090080.
- D'Aguanno V, Ralli M, Artico M, et al. Systemic Amyloidosis: A Contemporary Overview. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2020;59:304-22.
- Gupta N, Kaur H, Wajid S. Renal amyloidosis: an update on diagnosis and pathogenesis. *Protoplasma*. 2020;257:1259-76. doi: 10.1007/s00709-020-01513-0.
- Uda H, Yokota A, Kobayashi K, Miyake T, Fushimi H, Maeda A, et al. Two distinct clinical courses of renal involvement in rheumatoid patients with AA amyloidosis. *J Rheumatol*. 2006;33:1482-7.
- Courties A, Grateau G, Philippe P, Flipo RM, Astudillo L, Aubry-Rozier B, et al; Club Rhumatismes Inflammation and the REGATE Registry. AA amyloidosis treated with tocilizumab: case series and updated literature review. *Amyloid*. 2015;22:84-92. doi: 10.3109/13506129.2014.1002031.
- Okuda Y. AA amyloidosis - Benefits and prospects of IL-6 inhibitors. *Mod Rheumatol*. 2019;29:268-74. doi: 10.1080/14397595.2018.1515145.
- Okuda Y. AA amyloidosis – Benefits and prospects of IL-6 inhibitors. *Mod Rheumatol*. 2019;29:268-74.