

# Amiloidosis por cadenas livianas de inmunoglobulina con compromiso gástrico al debut: revisión de la literatura basada en un caso clínico

Luis Antonio Díaz P.<sup>1</sup>, Gonzalo Pizarro B.<sup>1</sup>, Joaquín Jerez B.<sup>2</sup>, Alex Arenas A.<sup>3</sup>, Gonzalo Méndez O.<sup>4</sup>, Roberto Candia B.<sup>3</sup> y Mauricio Sarmiento M.<sup>5</sup>

## Gastric AL amyloidosis as initial manifestation: literature review from a case report

Systemic amyloidosis comprises a group of diseases characterized by low molecular weight subunit protein deposit in organs, including the gastrointestinal tract. The most frequent clinical manifestations are gastrointestinal bleeding, malabsorption syndrome, protein-losing enteropathy and chronic intestinal dysmotility. The diagnosis is confirmed with gastrointestinal tissue biopsy positive to Congo red stain or recognizing the amyloid fibrils by electron microscopy. The treatment is based in the management of gastrointestinal symptoms and chemotherapeutic drugs, including melphalan and prednisone or cyclophosphamide, bortezomib and prednisone. The bone marrow transplant is reserved for 70-year-old patients or younger without advanced comorbidities. We present a case of a patient with weight loss, anorexia, nausea and early satiety.

**Key words:** Amyloidosis, gastric amyloidosis, light-chain amyloidosis, bone marrow transplantation.

## Resumen

La amiloidosis sistémica a un conjunto de enfermedades caracterizadas por el depósito de subunidades fibrilares proteicas de bajo peso molecular en órganos, incluyendo el sistema digestivo. Sus manifestaciones clínicas más frecuentes son la hemorragia digestiva, síndrome malabsortivo, gastro-enteropatía perdedora de proteínas y dismotilidad gastrointestinal crónica. El diagnóstico se confirma con una biopsia de tejido gastrointestinal positiva a tinción rojo Congo o la visualización de fibrillas de amiloide mediante microscopía electrónica. El tratamiento está basado el manejo de los síntomas gastrointestinales y el oncológico, donde destacan esquemas quimioterapéuticos que incluyen melfalan y prednisona o ciclofosfamida, bortezomib y prednisona. El trasplante de médula ósea está reservado a pacientes menores de 70 años sin comorbilidades avanzadas. Presentamos en este artículo el caso de un paciente con baja de peso, anorexia, náuseas y saciedad precoz.

**Palabras clave:** Amiloidosis, amiloidosis gástrica, amiloidosis de cadenas livianas, trasplante de médula ósea.

## Introducción

### Presentación del caso

Paciente varón chileno de 57 años sin antecedentes mórbidos ni quirúrgicos relevantes, usuario de lansoprazol intermitentemente por dispepsia. Consultó hace un año en forma ambulatoria por pirosis y regurgitación, momento en que se realizó endoscopia digestiva alta (EDA) que evidenció antropatía gástrica severa asociada a *test* de ureasa positivo. Recibió terapia de

erradicación (amoxicilina, claritromicina y lansoprazol) por 10 días sin mayor respuesta. Evolucionó con persistencia de los síntomas, baja de peso de 28 kg en los últimos 8 meses, apetito disminuido, saciedad precoz y náuseas.

Al examen físico se constató afebril, con signos vitales normales, conjuntivas rosadas y sin adenopatías. Al examen segmentario el abdomen era blando e indoloro, sin visceromegalias ni signos de irritación peritoneal. Tampoco presentó hallazgos cardiopul-

<sup>1</sup>Departamento de Medicina Interna, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.

<sup>2</sup>Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.

<sup>3</sup>Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.

<sup>4</sup>Departamento de Anatomía Patológica, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.

<sup>5</sup>Departamento de Hematología y Oncología, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.

Recibido: 2 de septiembre de 2016  
Aceptado: 28 de septiembre de 2016

### Correspondencia a:

Dr. Mauricio Sarmiento Maldonado  
Departamento de Hematología y Oncología, Pontificia Universidad Católica de Chile  
Lira 85, cuarto piso.  
Santiago de Chile.  
Teléfono: [+56 2] 223543092  
mauriciosarmiento@hotmail.com

## Caso Clínico

monares, edema en extremidades, ni alteraciones al examen neurológico.

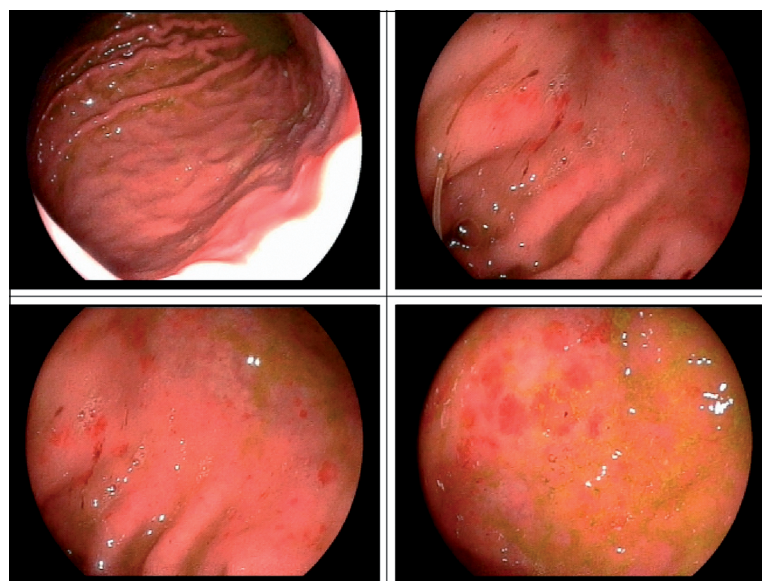
Se realizaron exámenes de laboratorio que mostraron hemoglobina 14 g/dl, leucocitos 5.700/ul, plaquetas 243.000 x uL, VHS 4 mm/s, glicemia 107 mg/dl, creatinina 0,79 mg/dl, BUN 17 mg/dl, calcio 9,7 mg/dl, fósforo 2,9 mg/dl, albúmina 4,4 g/dl, proteínas totales 7 g/dl, LDH 208, TSH 1,9 y niveles vitamina B12 243 UI. Además, se solicitó nueva EDA que fue compatible con gastropatía congestiva segmentaria (Figura 1). Se enviaron muestras de cuerpo distal y antro para biopsia, cuyo análisis demostró depósito extenso en lámina propia, muscular de la mucosa, submucosa y vasos, de material amorfo rojo de Congo positivo y resistente al pretratamiento con permanganato de potasio, compatible con amiloide (Figura 2).

Basados en el diagnóstico de amiloidosis gástrica se complementó estudio con electroforesis de proteínas en sangre y orina, junto con inmunofijación en sangre y orina, las cuales resultan negativas para componente monoclonal.

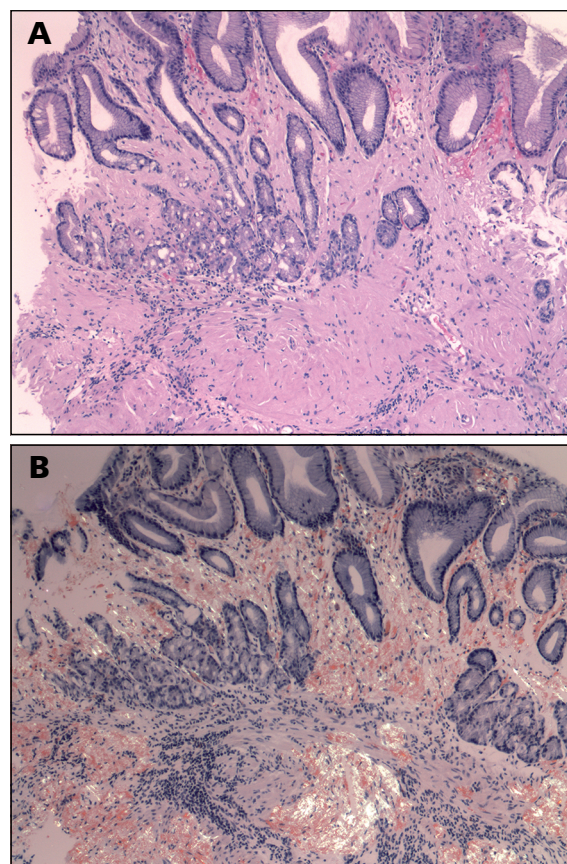
Adicionalmente, se evaluó con ecocardiograma donde se evidenció ventrículo izquierdo de paredes con engrosamiento difuso e intenso, asociado a la presencia de disfunción sistólica global leve y disfunción diastólica tipo III. El ventrículo derecho también presenta paredes engrosadas con función sistólica global adecuada y engrosamiento laxo (aparentemente infiltrativo) de válvulas mitral y tricuspídea con insuficiencia mitral leve.

Fue evaluado por equipo de hematología, se realizó biopsia de médula ósea, destacando médula ósea

hematopoyética con plasmocitosis leve y depósito de sustancia amiloidea en pared vascular ( $\lambda$  +). Se diagnosticó amiloidosis por cadenas livianas (AL), e inició tratamiento con ciclos de Melfalan 10 mg al día por 4 días y Dexametasona 40 mg semanal cada 21 días, asociado a profilaxis con Cotrimoxazol y Omeprazol. Completó tres ciclos tolerados apropiadamente con hemogramas normales en cada ciclo. No obstante, se solicitó nueva EDA, destacando candidiasis esofágica y compromiso infiltrativo de cuerpo y ángulo gástrico, compatible con persistencia de amiloidosis. Debido a persistencia de amiloide se decidió adicionar Talidomida. Al completar el quinto ciclo el paciente evolucionó con importante compromiso del estado general y edema de extremidades inferiores. Se inició Furosemida, Metolazona y se solicitaron exámenes, destacando Pro-BNP 8.000 pg/ml (VN: 0-125) y



**Figura 1.** Endoscopia digestiva alta. Se observa en cuerpo distal y antro gástrico máculas eritematosas con patrón moteado.



**Figura 2.** Lámina A: Zona de mucosa corporal gástrica con presencia de depósito intersticial en lámina propia y muscular de la mucosa, de material eosinófilo amorfo débil, distribuido alrededor de glándulas corporales que en partes se observan atróficas (tinción de hematoxilina y eosina; 100x). Lámina B: La misma zona de mucosa corporal de la Figura 1, teñida con Rojo de Congo; se reconoce dicroísmo verde manzana con luz polarizada en las zonas de intersticio con depósitos de amiloide (100x).

Troponina Ultrasensible 0,88 pg/ml (VN < 14), con sospecha de progresión cardíaca. Fue evaluado por cardiología, destacando disnea de reposo, ortopnea y edema importante de extremidades inferiores. Se decidió suspender Metolazona, se inició Carvedilol y se solicitó ecocardiograma trans-esofágico y eventual RNM cardíaca. Dada la evolución, se cambió a esquema CyBorD (Bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona). Luego de 2 ciclos de tratamiento el paciente falleció por falla cardíaca.

## Discusión

La amiloidosis sistémica agrupa a un conjunto de enfermedades caracterizadas por el depósito patológico de subunidades proteicas fibrilares de bajo peso molecular (5-25 kDa) en órganos y tejidos extracelulares. Estas fibrillas tienen una conformación proteica secundaria de hoja plegada  $\beta$ , cuya estructura genera una alta afinidad por la tinción de rojo Congo (con birrefringencia verde a la luz polarizada), y tioflavina T (tinción fluorescente verde-amarillo)<sup>1,2</sup>. Se han descrito al menos 27 proteínas que pueden causar amiloidosis, de las cuales destacan las derivadas de inmunoglobulinas de cadenas livianas (AL), de inmunoglobulinas de cadenas pesadas (AH), amiloide (AA), entre otras<sup>3</sup>. Estas enfermedades pueden generar compromiso sistémico o en un solo órgano, siendo el compromiso renal o cardíaco los más frecuentes.

La amiloidosis es una patología muy infrecuente, por lo que la evidencia disponible es limitada. Un estudio retrospectivo que incluyó 2.334 pacientes con amiloidosis, determinó que sólo 3,2% tenía compromiso gastrointestinal confirmado por biopsia<sup>4</sup>. De éstos, 79% presentaba compromiso sistémico y 83% fue secundario a amiloidosis por cadenas livianas (AL). Otra serie muestra que el estómago es la porción del tracto digestivo más frecuentemente afectada, ya que en 68,9% de los casos ese órgano está comprometido<sup>5</sup>.

La amiloidosis gastrointestinal se puede presentar como uno de cuatro síndromes clínicos<sup>6</sup>:

- 1) Hemorragia digestiva: Entre 20-50% de los casos se presentan como hemorragia digestiva<sup>7</sup>. El origen parece ser multifactorial y ha sido atribuido a isquemia, friabilidad vascular o lesiones mucosas, como erosiones y úlceras<sup>8</sup>.
- 2) Síndrome malabsortivo: Se puede generar por infiltración de la mucosa intestinal, insuficiencia pancreática o sobrecrecimiento bacteriano. Clínicamente se presenta como diarrea crónica, con o sin esteatorrea, y baja de peso<sup>9</sup>.
- 3) Gastroenteropatía perdedora de proteínas: Se presenta como diarrea crónica asociada a síntomas propios de hipoalbuminemia grave, caracterizados por edema, ascitis, derrame pleural, derrame pericárdico o franca anasarca<sup>10</sup>.

- 4) Dismotilidad gastrointestinal crónica: Es la forma de presentación menos frecuente. Clínicamente se manifiesta por constipación, náuseas, vómitos, dolor abdominal y/o pseudo-obstrucción intestinal crónica<sup>11</sup>. A su vez, la dismotilidad puede generar también diarrea, independiente del desarrollo de malabsorción o enteropatía perdedora de proteínas<sup>12</sup>.

Por lo tanto, el diagnóstico de amiloidosis gastrointestinal requiere un alto índice de sospecha, ya que los síntomas son inespecíficos. El diagnóstico es planteable en pacientes con hemorragia digestiva, diarrea crónica, hipoalbuminemia y/o baja de peso y que además presenten condiciones que se asocian a amiloidosis, por ejemplo, mieloma múltiple y otras discrasias de células plasmáticas, enfermedad inflamatoria crónica, enfermedad renal crónica, entre otras. También se debe sospechar cuando los síntomas digestivos ya mencionados se acompañan de compromisos típicos relacionados con amiloidosis, como síndrome nefrótico, hepatomegalia y elevación de fosfatasas alcalinas, miocardiopatía restrictiva, síndrome del túnel carpiano, macroglosia, entre otras.

El diagnóstico de amiloidosis se confirma con una biopsia de tejido gastrointestinal positiva a la tinción rojo Congo o con la visualización de fibrillas de amiloide en la microscopia electrónica. Los hallazgos endoscópicos de amiloidosis gastrointestinal no son específicos, aunque pueden presentar un aspecto granular fino, protrusiones polipoideas, erosiones, ulceraciones, friabilidad vascular, y engrosamiento de la pared<sup>13</sup>. Una presentación muy rara de amiloidosis gastrointestinal son los amiloidomas, tumores de depósito de fibrina amiloide<sup>14</sup>.

Respecto al tratamiento farmacológico de la amiloidosis gástrica esta comprende 2 aristas: el manejo de los síntomas gastrointestinales, y el tratamiento de la amiloidosis propiamente. Desde el punto de vista sintomático, en aquellos pacientes que cursan con náuseas, vómitos y saciedad precoz secundaria a dismotilidad gástrica, el manejo implica modificación de la dieta más el uso de fármacos proquinéticos y antieméticos. En relación a la dieta, la recomendación es ingerir una dieta fraccionada, con pequeños volúmenes de alimentos en cada merienda. En general, los líquidos son mejor tolerados que los alimentos sólidos. En aquellos pacientes en que la dismotilidad gástrica impide la ingesta calórica adecuada, a pesar de terapia farmacológica, es planteable la nutrición enteral<sup>15</sup>. En casos de diarrea crónica el uso de loperamida es una buena alternativa. Cuando la diarrea se asocia a hipoalbuminemia en contexto de enteropatía perdedora de proteínas, el uso de corticoides y octotride ha sido reportado como una alternativa que permite la resolución del cuadro<sup>16</sup>. Si los síntomas son secundarios a sobrecrecimiento bacteriano intestinal

## Caso Clínico

nuestra sugerencia es usar un esquema antibiótico similar al que se utiliza en sobrecrecimiento bacteriano idiopático o en pacientes diabéticos. Para los pacientes que desarrollan hemorragia digestiva alta (HDA), tanto el manejo general como el tratamiento endoscópico, son similares a los protocolos utilizados en otras etiologías de HDA.

El tratamiento de la causa directa de la amiloidosis se ha asociado a disminución del compromiso gastrointestinal en el caso de la amiloidosis secundaria<sup>17,18</sup>. En el caso de la amiloidosis primaria (AL) la elección de tratamiento inicial depende si el paciente es candidato para trasplante de células hematopoyéticas. Ahora bien, un porcentaje no mayor al 20% de los casos corresponde a pacientes candidatos para recibir

melfalán en altas dosis y posteriormente trasplante autólogo de células hematopoyéticas, debido a que la mayoría de los pacientes tiene alguna condición que los excluye de esta posibilidad: mayores de 70 años, insuficiencia cardíaca avanzada, insuficiencia renal o falla multiorgánica<sup>19</sup>. Para la mayoría de los casos, en los cuales no se puede realizar trasplante, los esquemas más utilizados en la actualidad corresponden a melfalán más dexametasona o esquemas basados en el uso de bortezomib, como CyBorD (bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona). Para los casos en los cuales ocurre recaída o existe refractariedad a la terapia, se plantea como opciones talidomida, lenalidomida o esquemas en base a bortezomib si no fueron estos últimos utilizados como primera línea<sup>20</sup>.

## Referencias

- Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. *N Engl J Med* 1997; 337: 898-909.
- Nordling E, Abraham-Nordling M. Colonic amyloidosis, computational analysis of the major amyloidogenic species, Serum Amyloid A. *Comput Biol Chem* 2012; 39: 29-34.
- Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda S, Merlini G, Saraiva MJ, et al. Amyloid fibril protein nomenclature: 2010 recommendations from the nomenclature committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid* 2010; 17: 101-4.
- Cowan AJ, Skinner M, Seldin DC, Berk JL, Lichtenstein DR, O'Hara CJ, et al. Amyloidosis of the gastrointestinal tract: a 13-year, single-center, referral experience. *Haematologica* 2013; 98: 141-6.
- Freudenthaler S, Hegenbart U, Schönland S, Behrens H-M, Krüger S, Röcken C. Amyloid in biopsies of the gastrointestinal tract—a retrospective observational study on 542 patients. *Virchows Archiv* 2016; 468: 569-77.
- Menke DM, Kyle RA, Fleming CR, Wolfe JT 3rd, Kurtin PJ, Oldenburg WA. Symptomatic gastric amyloidosis in patients with primary systemic amyloidosis. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 763-7.
- Brandt K, Cathcart ES, Cohen AS. A clinical analysis of the course and prognosis of forty-two patients with amyloidosis. *Am J Med* 1968; 44: 955-69.
- James DG, Zuckerman GR, Sayuk GS, Wang HL, Prakash C. Clinical recognition of AL type amyloidosis of the luminal gastrointestinal tract. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 582-8.
- Hayman SR, Lacy MQ, Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: a cause of malabsorption syndrome. *Am J Med* 2001; 111: 535-40.
- Suzuki C, Higaki S, Nishiaki M, Mitani N, Yanai H, Tada M, et al. 99mTc-HSA-D scintigraphy in the diagnosis of protein-losing gastroenteropathy due to secondary amyloidosis. *J Gastroenterol* 1997; 32: 78-82.
- Battle WM, Ruben MR, Cohen S, Snape WJ Jr. Gastrointestinal-motility dysfunction in amyloidosis. *N Engl J Med* 1979; 301: 24-5.
- Guirl MJ, Högenauer C, Santa Ana CA, Porter JL, Little KH, Stone MJ, et al. Rapid intestinal transit as a primary cause of severe chronic diarrhea in patients with amyloidosis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2219-25.
- Tada S, Iida M, Iwashita A, Matsui T, Fuchigami T, Yamamoto T, et al. Endoscopic and biopsy findings of the upper digestive tract in patients with amyloidosis. *Gastrointest Endosc* 1990; 36: 10-4.
- Kahi CJ, Vakili S, Liepnieks JJ, Benson M. Amyloidoma of the esophagus. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 910-1.
- Tada S, Iida M, Yao T, Kitamoto T, Yao T, Fujishima M. Intestinal pseudo-obstruction in patients with amyloidosis: clinicopathologic differences between chemical types of amyloid protein. *Gut* 1993; 34: 1412-7.
- Fushimi T, Takahashi Y, Kashima Y, Fukushima K, Ishii W, Kaneko K, et al. Severe protein losing enteropathy with intractable diarrhea due to systemic AA amyloidosis, successfully treated with corticosteroid and octreotide. *Amyloid* 2005; 12: 48-53.
- Okuda Y, Takasugi K. Successful use of a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, to treat amyloid A amyloidosis complicating juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2997-3000.
- Dainaka K, Isozaki Y, Kunieda K, Takayama S, Mukai R, Yamada N, et al. A case of gastrointestinal amyloidosis and hypoproteinemia improved by tocilizumab. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 2016; 113: 245-53.
- Dispenzieri A, Seenithamby K, Lacy MQ, Kumar SK, Buadi FK, Hayman SR, et al. Patients with immunoglobulin light chain amyloidosis undergoing autologous stem cell transplantation have superior outcomes compared with patients with multiple myeloma: a retrospective review from a tertiary referral center. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48: 1302-7.
- Reece DE, Sancharawala V, Hegenbart U, Merlini G, Palladini G, Fermand JP, et al. Weekly and twice-weekly bortezomib in patients with systemic AL amyloidosis: results of a phase I dose-escalation study. *Blood* 2009; 114: 1489-97.