

## PRESENTACIÓN DE CASO

### **Amiloidosis sistémica y linfoma no Hodgkin** **Systemic amyloidosis and non-Hodgkin lymphoma**

**Autores:** Dr. Daniel V. Drake Sosa\*, Dra. Odalis R. Peña Pérez\*\*.

\* Especialista de II Grado en Dermatología. Profesor Asistente. Hospital General Docente "Guillermo Domínguez López", Puerto Padre, Las Tunas, Cuba.

\*\* Especialista de I Grado en Anatomía Patológica. Profesor Asistente. Hospital General Docente "Dr. Ernesto Guevara de la Serna", Las Tunas, Cuba.

#### **Correspondencia a:**

Dr. Daniel V. Drake Sosa

Correo electrónico: [drakesosa@ltu.sld.cu](mailto:drakesosa@ltu.sld.cu), [odapatol@ltu.sld.cu](mailto:odapatol@ltu.sld.cu)

#### **RESUMEN**

La amiloidosis sistémica se caracteriza por el depósito extracelular de proteína amiloide en uno o más órganos. Se presenta el caso de un hombre de 62 años de edad, con antecedentes de lesiones papulosas, amarillentas y brillantes, fundamentalmente en el tronco y las extremidades; con formación de placas profundas y dolorosas de más de un año de evolución, así como lesiones papulosas purpúricas en el abdomen y muslos. El paciente también refirió dolores abdominales y articulares. Los exámenes complementarios demostraron anemia, una eritrosedimentación acelerada, eosinofilia y trastornos de la función hepática. El ultrasonido abdominal informó hepatomegalia, mientras que el medulograma reveló una médula ósea infiltrada por linfocitos pequeños, con depresión del sistema eritropoyético y ligero aumento de mielocitos eosinófilos del sistema granulopoyético, sugestivos de un Linfoma No Hodgking. La biopsia cutánea demostró el depósito de sustancia amiloide en la dermis superior y en las paredes vasculares. El paciente fue tratado con prednisona y ciclofosfamida, obteniéndose una mejoría de su cuadro clínico.

**Palabras clave:** AMILOIDOSIS SISTÉMICA; LINFOMA NO HODGKIN; PROTEINA AMILOIDE.

**Descriptores:** AMILOIDOSIS; LINFOMA NO HODGKIN.

#### **ABSTRACT**

Systemic amyloidosis is characterized by the extracellular deposition of amyloid proteins in one or more organs. A 62-year-old man presented with one-year history of brightness and yellowish papular lesions mainly involving the trunk and extremities with the formation of painless and deep plaques, as well as purpuric papules on the abdomen and the thighs. The patient also complained of abdominal pain and arthralgias. The laboratory studies revealed anaemia, elevated erythrocyte sedimentation rate, peripheral eosinophilia and disturbances of liver function tests. The abdominal ultrasound revealed hepatomegaly while a bone marrow biopsy showed an infiltration of little lymphocytes with depression of the erythropoietic system and increased of eosinophil myelocytes of the granulopoeitic system suggestive of non-Hodgkin lymphoma. Skin biopsy showed amyloid depots on the overlying dermis as well as vascular walls. The patient improved his clinical findings after treatment with corticosteroids and cyclophosphamide.

**Key words:** SYSTEMIC AMYLOIDOSIS; NON-HODGKIN LYMPHOMA; AMYLOID PROTEINS.

**Descriptors:** AMYLOIDOSIS; LYMPHOMA, NON-HODGKIN.



## INTRODUCCIÓN

Descrita en 1842 por Rokitansky, el término amiloidosis engloba un grupo de entidades clínicas de etiología no aclarada, cuya característica común es el depósito patológico de proteínas fibrilares (amiloides) en la matriz extracelular, que va sustituyendo el parénquima de uno o varios órganos, siendo éstos los que determinan sus manifestaciones clínicas. Ello trae como resultado la atrofia y necrosis del tejido, con pérdida de la estructura normal, provocando una disfunción en mayor o menor grado, según la cuantía del depósito. (1-3) Puede ser primaria (AL), cuando no hay evidencias de enfermedades previas o coexistentes, y secundaria (AA), cuando se asocia al proceso inflamatorio crónico de base. Así, se ha descrito su asociación en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa). A pesar de su rareza, puede tener un pronóstico infausto, en especial, cuando afecta a los riñones; se presenta generalmente como un síndrome nefrótico y el grupo de pacientes con mayor riesgo de padecer ésta complicación es aquel, que presenta una enfermedad supurativa o fistulosa de larga evolución. (4)

## PRESENTACIÓN DEL CASO

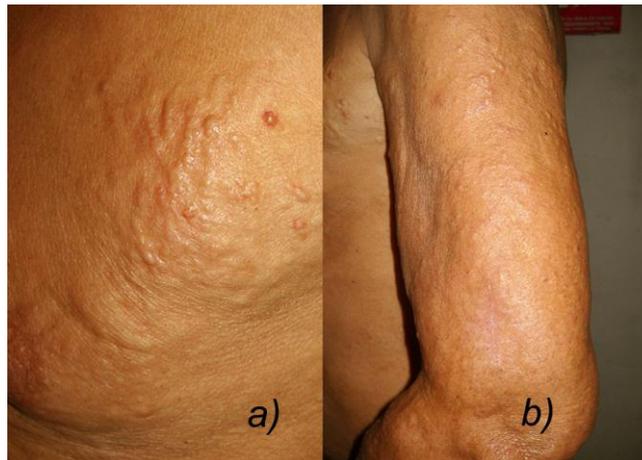
Se presenta el caso de un paciente masculino de 62 años de edad, de procedencia urbana, que fue ingresado en el servicio de medicina interna y remitido a consulta de dermatología por presentar

un cuadro cutáneo generalizado, constituido por lesiones eritematopapulosas y dolores abdominales. Durante el interrogatorio refirió, además, dificultad para ingerir alimentos, náuseas, vómitos y decaimiento, así como dolores articulares a nivel de la rodilla y codos. Al examen dermatológico se constataron lesiones papulosas amarillentas, brillantes, múltiples, confluyendo unas con otras, formando placas nodulares profundas, extensas, endurecidas, localizadas en pabellones auriculares, brazos, antebrazos, abdomen, muslos y piernas (**figura 1**); acompañadas, además de pápulas purpúricas diseminadas, fundamentalmente en abdomen y muslos (**figura 2**). A nivel del paladar duro se encontraron lesiones nodulares y eritemato purpúricas no dolorosas (**figura 3**). No se constataron cadenas ganglionares afectadas.

Durante su ingreso se le realizaron, entre otros complementarios, un hemograma con diferencial: Hb. 10,8g/l, P. 0,84, L. 0,11, Eo. 004, M. 0,01; eritrosedimentación 53 mm/h; TGP 35 U/I; TGO 25 UI; ácido úrico 475 mmol/l; USD abdominal: hepatomegalia de 2 cm que rebasa el RC.

Se interconsultó con el servicio de hematología, donde se realizó un medulograma, cuyo resultado informó médula infiltrada por linfocitos pequeños, depresión del sistema eritropoyético, sistema granulopoyético con ligero aumento de mielocitos eosinófilos, sistema megacariopoyético dismórfico íntegro; datos sugestivos de un linfoma no Hodgking.

**FIGURA 1. Presencia de lesiones papulosas brillantes y amarillentas, con formación de placas profundas en tórax (a) y brazos (b)**



**FIGURA 2. Lesiones papulosas purpúricas en abdomen inferior y muslos**



**FIGURA 3. Lesiones nodulares eritematosas y purpúricas en paladar**

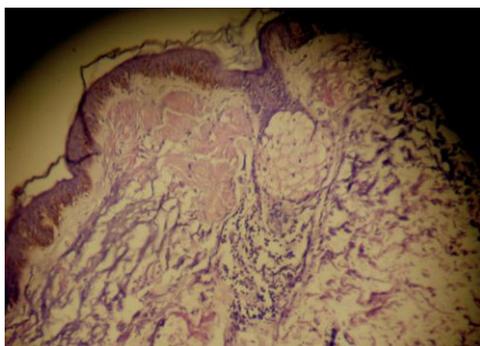


La biopsia de piel inicial no informó resultados concluyentes, por lo que le fue practicada una segunda toma de muestra, para el estudio histopatológico en el Hospital Provincial "Dr. Ernesto Guevara de la Serna" (B-12-1262), donde se informó un depósito de sustancia amiloide en dermis superior, con presencia de masas amorfas, fisuradas (**figura 4**). Al practicar la tinción del rojo congo, se

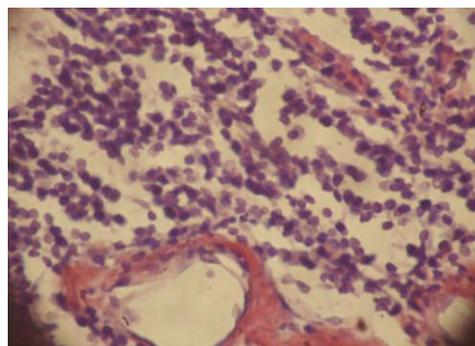
demonstró la presencia de sustancia amiloide, rodeando las paredes de los vasos (**figura 5**).

El paciente fue tratado con 70 mg diarios de prednisona, como dosis inicial, y ciclofosfamida a razón de 100 mg diarios, también como dosis inicial, obteniéndose resultados favorables en cuanto a la sintomatología referida, mejorando así su calidad de vida.

**FIGURA 4. Tinción con hematoxilina y eosina. Depósito de sustancia amiloide en dermis superior y la presencia de masas amorfas fisuradas, características de la amiloidosis**



**FIGURA 5. Depósito de sustancia amiloide en vasos sanguíneos (rojo congo positivo)**



El paciente fue remitido al Hospital "Comandante Manuel Fajardo" en Ciudad de la Habana, donde ingresó en el mes de marzo de 2012.

#### **DISCUSIÓN**

Las amiloidosis son un grupo de enfermedades, caracterizadas por el depósito extracelular de un material proteico fibrilar, que va sustituyendo el

parénquima de los órganos afectados, produciendo distintas alteraciones funcionales, según su intensidad y localización. La sustancia amiloide está formada por una proteína fibrilar, que define cada variedad de amiloidosis y por una estructura secundaria (el componente P), común a todas las formas. (3)

La amiloidosis puede clasificarse en términos generales en: amiloidosis primaria o AL, sin signos

de enfermedad coexistente, excepto mieloma múltiple; amiloidosis secundaria o AA, con coexistencia de enfermedades inflamatorias o supurativas crónicas; amiloidosis localizada, que corresponde al compromiso de un órgano sin signos de enfermedad generalizada; amiloidosis familiar o hereditaria, es muy poco frecuente y asociada a una mutación genética de la proteína transtirretina; amiloidosis senil, que se encuentra como hallazgo localizado en autopsias, aparentemente sin significado clínico, y la amiloidosis de los hemodializados, en la que el depósito de amiloide está constituido por  $\beta_2$ -microglobulina. (2)

La amiloidosis AL es la que presenta mayor espectro clínico, siendo los órganos más afectados el riñón (desde proteinuria asintomática a un verdadero síndrome nefrótico) y el corazón (origina un fallo cardiaco congestivo). Las manifestaciones mucocutáneas aparecen aproximadamente en el 30% de los pacientes (entre un 10-44%, según las diferentes series). (3, 5)

Otro hallazgo común es la hepatomegalia (50% de los casos), aunque origina poca alteración funcional, tanto clínica, como analítica. También es frecuente la aparición de un síndrome del túnel carpiano y de una neuropatía sensitiva y/o autonómica, causante de hipotensión ortostática, impotencia y alteraciones gastrointestinales. Con menor frecuencia, la infiltración puede afectar también a otros órganos (tubo digestivo, pulmón, glándulas adrenales, tiroides, bazo, etc.). (3, 4)

La clínica cutánea es, ante esta situación, un elemento clave en el diagnóstico temprano, Las Petequias y equimosis espontáneas o tras traumatismos mínimos son los signos cutáneos más frecuentes (15% de los casos) y son el resultado de la infiltración de las paredes vasculares por la sustancia amiloide. Se localizan fundamentalmente en la región periorbitaria y en los grandes pliegues. Sin embargo, se consideran como las lesiones más características de la amiloidosis AL, unas pápulas, placas y/o nódulos asintomáticos, brillantes, del color de la piel, amarillentos, o purpúricos, según la extensión y duración de la hemorragia local; además de la región periorbitaria y los grandes pliegues, con frecuencia afectan las comisuras bucales y los pulpejos de los dedos de las manos. En ocasiones, lo que aparece es más una infiltración difusa, que origina un endurecimiento cutáneo similar a la esclerodermia, sobre todo en la cara, las manos y los pies. (3)

Mención especial merecen las manifestaciones orales de la amiloidosis AL, especialmente la macroglosia, que aparece en el 12-40% de los pacientes. Se manifiesta como un aumento difuso del tamaño de la lengua, de consistencia firme y con indentaciones dentales en los bordes laterales. La infiltración amiloidea puede ocasionar, además, lesiones purpúricas, pápulas y nódulos, aftas e, incluso, un síndrome seco por afectación de las glándulas salivares. (3-9)

A pesar de las manifestaciones descritas para la amiloidosis AL, presentes muchas de ellas en el caso que se reporta, no se ha descrito, hasta la actualidad, su asociación a Linfoma No Hodgkin en Cuba, lo que constituye un hallazgo novedoso.

El diagnóstico de amiloidosis se establece con el estudio histopatológico de cualquiera de los tejidos afectados. La tinción más empleada es el rojo congo, que produce una tonalidad rojiza al microscopio óptico y una fluorescencia verdosa con la luz polarizada. Dada la frecuencia de amiloidosis AL, es buena idea hacer una electroforesis de proteínas del suero. La biopsia de médula ósea o la biopsia por aspiración de grasa de la pared abdominal, muy seguras, muestran el depósito de amiloide en cerca del 90% de los casos, de modo que se recomiendan como prueba diagnóstica. (6)

Excepto en la amiloidosis asociada a la fiebre periódica del Mediterráneo, donde la colchicina previene la amiloidosis, no hay aún tratamiento efectivo en amiloidosis. El tratamiento actual de elección de la amiloidosis AL es la combinación de melfalán con corticoides a altas dosis o con trasplante autólogo de médula ósea. Sin embargo, a pesar del tratamiento, el pronóstico sigue siendo infausto, ya que la supervivencia media de estos pacientes tras el diagnóstico es tan sólo de 12 meses. (3)

En resumen, la amiloidosis es un reto diagnóstico, requiere de un alto índice de sospecha, de uso juicioso de los medios auxiliares de diagnóstico y de comunicación con los diversos especialistas involucrados; con los recursos actuales que debe ser diagnosticada sin mayor problema en un hospital. Su patogenia es también un reto para la investigación y probablemente el avance en esos conocimientos permita diseñar enfoques de manejo que cambien radicalmente el pronóstico de estas enfermedades.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Picken MM. Amyloidosis-Where are we now and where are we heading? Arch Pathol Lab Med. 2010; 134(4): 545-51.
2. Álvarez-Ruiz SB, García-Río I, Daudén E. Amiloidosis sistémicas. Actas Dermosifiliogr. 2005; 96(2): 69-82.

3. Palma CL, Grünholz D, Osorio G. Amiloidosis, Comunicación de 11 casos y revisión de la literatura. Rev Méd Chile. 2005; 133: 655-61.
4. Báez-García J, Martínez-Hernández Magro P, Iriarte-Gallego G, Báez-Aviña JA. Ruptura esplénica espontánea secundaria a amiloidosis. Cir Cir. 2010; 78: 538-42.
5. Cruz Abascal RE, Roche Albornas C, Ramírez González T. Amiloidosis renal versus nefropatía diabética, a propósito del método clínico. Presentación de una paciente. Acta Médica del Centro [Internet]. 2013 Febrero [Citado 2013 Marzo 10] 2013; 7(1). Disponible en: [http://www.actamedica.sld.cu/r1\\_13/amiloidosis.htm](http://www.actamedica.sld.cu/r1_13/amiloidosis.htm).
6. Vega Gutiérrez J, Martínez Fernández M, Sánchez Sambucety P, Santos Sales J, Valiente A, Rodríguez Prieto MA. Manifestaciones cutáneas de la amiloidosis sistémica asociada a mieloma. Med Cutan Iber Lat Am 2004; 32(5): 211-14.
7. Audard V, Matignon M, Weiss L, Remy P, Pardon A, Haioun C, et al. Successful long-term outcome of the first combined heart and kidney transplant in a patient with systemic AL amyloidosis. Am J Transplant. 2009 Jan;9(1):236-40. Disponible en URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-6143.2008.02469.x/full>. Consultado: 23 de septiembre del 2013.
8. Reyes P A, Sierra Jonson J, Soto M E, Concha L E.  $\beta$  Fibrilosis ("amiloidosis") sistémicas y cardíacas. Un comentario clínico. Arch Cardiol Mex 2003; 73: 95-9.
9. Bestard Matamoros O, Poveda Monje R, Ibernón Vilaró M, Carrera Plans M, Grinyó Boira JM. Amiloidosis secundaria (AA) asociada a tumoraciones benignas. Nefrología 2008; 28(1): 93-8.