

Ictericia colestásica y síndrome constitucional como debut de una amiloidosis sistémica primaria

H.C. Briceño^a, C. Galván^a, M. Segarra^a, J.V. Calduch^a, A. García^a y F. Ribón^b

^aServicio de Medicina Interna. ^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital General de Elda. Alicante. España.

RESUMEN

Presentamos el caso de una paciente de 70 años de edad, ingresada por síndrome constitucional de varios meses de evolución, distensión abdominal y, en los días previos, coloración amarillenta de la piel, de curso rápidamente fatal. La exploración mostró hepatomegalia y ascitis. Los estudios analíticos revelaron una hiperbilirrubinemia con patrón de colestasis. Las restantes exploraciones, ecografía, tránsito baritado, punción de médula ósea, estudio del líquido ascítico y laparoscopia exploradora, no permitieron establecer un diagnóstico; la biopsia hepática, junto a una de grasa abdominal, nos proporcionó el diagnóstico, al mostrar la existencia de sustancia amiloide tipo AL. Tras practicar la necropsia se confirmó que se trataba de una amiloidosis sistémica primaria. Se discute esta forma poco frecuente de presentación de amiloidosis sistémica, así como su mal pronóstico.

CHOLESTATIC JAUNDICE AND CONSTITUTIONAL SYNDROME AS EARLY MANIFESTATIONS OF PRIMARY SYSTEMIC AMYLOIDOSIS

We present the case of a 70-year-old woman who had been suffering from constitutional syndrome for several months, abdominal distension, and yellowish coloration of the skin for the previous few days with a rapidly fatal course. Examination revealed hepatomegaly and ascites. Laboratory investigations revealed hyperbilirubinemia with cholestasis. The remaining investigations (abdominal ultrasound, barium transit evaluation, bone marrow study, analysis of ascitic fluid and laparoscopy) did not establish the diagnosis. This was established by liver and subcutaneous fatty tissue biopsies, which revealed type AL amyloid deposits. Autopsy confirmed that the patient had primary systemic amyloidosis. This infrequent form of presentation of systemic amyloidosis and its poor prognosis are discussed.

Correspondencia: Dr. H.C. Briceño García.
Servicio de Medicina Interna.
Hospital SVS de Elda
Ctra. Elda-Sax, s/n. 03600 Elda. Alicante. España.

Recibido el 22-7-2002; aceptado para su publicación el 11-3-2003.

INTRODUCCIÓN

Descrita en 1842 por Rokitsansky, el término amiloidosis engloba un grupo de entidades clínicas cuya característica común es el depósito de proteínas fibrilares (amiloide) en la matriz extracelular de uno o varios órganos, siendo éstos los que determinan sus manifestaciones clínicas¹.

Aunque la afección hepática es frecuente en la amiloidosis, normalmente se manifiesta como hepatomegalia o leve alteración de la bioquímica hepática, especialmente la fosfatasa alcalina (FALC)², siendo rara otra expresión clínica en esta localización³. Presentamos el caso de una paciente con ictericia colestática y síndrome constitucional como primera manifestación de una amiloidosis sistémica primaria.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Mujer de 70 años de edad, sin antecedentes familiares ni personales de interés, que acude a urgencias por presentar un progresivo deterioro de su estado general desde hacía 5 meses, caracterizado por náuseas con vómitos ocasionales, estreñimiento pertinaz y aumento ostensible del diámetro abdominal. Se acompañaba de astenia y anorexia, con pérdida de unos 6 kg de peso. La semana previa a su ingreso había apreciado una coloración amarillenta de su piel y conjuntivas junto a orinas oscuras, sin cambios evidentes del aspecto de sus heces ni otros síntomas relevantes.

A la exploración física la paciente se hallaba afebril y hemodinámicamente estable. Daba la impresión de enfermedad grave, con mala hidratación e ictericia de la piel y las mucosas, pero sin signos de hepatopatía crónica; su lengua era gruesa y saburral. Se hallaba estuporosa, con hipotonía e hiporreflexia. Los tonos cardíacos eran rítmicos pero apagados. El abdomen estaba distendido, indoloro, con oleada ascítica pero sin circulación colateral; se palpaba una hepatomegalia dura a 5 cm por debajo del reborde costal. Mostraba edemas blandos de piel, especialmente evidente en ambos miembros inferiores.

Los análisis y las pruebas complementarias mostraron los siguientes resultados: hemograma normal, VSG 65 mm/h, GOT 80 U/L, GPT 35 U/L, FAL 1.511 U/L, GGT 564 U/L, LDH 782 U/L, bilirrubina total 5,55 mg/dl, (directa 3,16 mg/dl), colesterol 201 mg/dl, triglicéridos 85 mg/dl, urea 65 mg/dl, creatinina 1,53 mg/dl, ácido úrico 9,07 mg/dl, Na 139 mEq/l, K 4,3 mEq/l, proteínas totales 4,73 g/dl, albúmina 1,75 g/dl. El proteinograma reveló los siguientes parámetros: albúmina: 58%, alfa-1 4,9%, alfa-2 13%, beta 24% y gamma 5,5%. Los anticuerpos antinucleares, antimitocondriales, antimúsculo liso, antirreticulina y anti-LKM fueron negativos, al igual que la serología para virus hepáticos y el Mantoux. El índice de Quick era un 45% del valor de control. Los marcadores tumorales no presentaron alteraciones. Las inmunoglobulinas presentaron los siguientes valores: IgG 409 mg/dl, IgA 946 mg/dl, IgM 81,1 mg/dl, con un aumento monoclonal IgA lambda. En el sistemático de orina se encontró una proteinuria de 1,1 g/dl, con negatividad para la proteinuria de Bence-Jones. La radiografía de tórax reveló un índice

cardiorráquico en el límite alto de la normalidad, sin signos de fallo cardíaco ni afección parenquimatosa pulmonar. El ECG mostraba un ritmo sinusal con bajos voltajes y alteraciones difusas de la repolarización. Se practicó una ecografía abdominal en la que se apreció una hepatoesplenomegalia homogénea sin evidencia de lesiones ocupantes de espacio (LOE), con una vía biliar intrahepática y extrahepática de calibre normal, vesícula grande con barro biliar y presencia de ascitis, de la que se obtuvo una muestra para su análisis: 100 células/ul (20 hematíes, 80 leucocitos con 100% PMN), glucosa 75 mg/dl, proteínas 0,4 g/l, LDH 780 U/l, un gradiente de albúmina en sangre/líquido ascítico de 1,3, con cultivos para gérmenes aerobios, anaerobios y micobacterias negativos y citología con presencia de hematíes y células mesoteliales, negativo para células neoplásicas.

Una punción de médula ósea mostró anemia refractaria con mieloblastosis parcial, una médula hiper celular con hiperplasia de células plasmáticas (10%), una serie eritroide con diseritropoyesis y numerosos cuerpos de Howell-Jolly.

Dado que con los estudios practicados no se había alcanzado un diagnóstico preciso y que la paciente mostraba un rápido deterioro tanto hepático como renal, colestasis en aumento y una proteinuria de rango nefrótico con insuficiencia renal, se decidió realizar, el décimo día de su ingreso, una laparoscopia. En ella se apreciaba un hígado de superficie irregular y consistencia media-dura, con un tamaño discretamente aumentado, sin nódulos ni LOE. No había signos de hipertensión portal. La vesícula se encontraba aumentada de tamaño, sin signos de infiltración. Había ascitis en moderada cuantía y el peritoneo no mostraba alteraciones. Se practicó una biopsia hepática y una biopsia de grasa subcutánea ante la sospecha que pudiera tratarse de una amiloidosis. Histológicamente, se observaban depósitos de material amorfo, homogéneo y eosinófilo de distribución difusa, que se identificó como amiloide con la técnica del rojo Congo. En los espacios porta los depósitos se situaban en torno a los vasos sanguíneos y los conductos biliares. En el parénquima hepático la sustancia amiloide englobaba los hepatocitos, atrofiándolos y deformándolos (figs. 1 y 2). En la biopsia de la grasa subcutánea se reconocieron depósitos de amiloide entorno a las paredes de los vasos sanguíneos principalmente.

A partir del duodécimo día de evolución la paciente refería disnea intensa, mostraba signos de insuficiencia cardíaca con oliguria y una pobre respuesta a los diuréticos y esteroides que estaba recibiendo. El decimosexto día de su estancia presentó edematización progresiva con hipotensión arterial y anuria. Desarrolló un bloqueo AV de tercer grado, precisando la implantación de marcapasos provisional. La paciente falleció 2 días más tarde, tras una parada cardiorrespiratoria de la que no se pudo recuperar.

Fue practicada una necropsia con los siguientes hallazgos: depósitos de amiloide generalizados en todos los órganos y sistemas, que se teñían positivamente con rojo Congo y eran resistentes al permanganato potásico. Así, el riñón mostraba amiloide en los glomérulos, los intersticios y los vasos sanguíneos. En el bazo se observaba amiloide en la pulpa blanca y roja. En el hígado, tal como se describía en la biopsia, estaban afectados los espacios porta y el parénquima. En el corazón los depósitos eran subendocárdicos y miocárdicos. Los aparatos gastrointestinal y respiratorio también estaban afectados, así como los órganos endocrinos, las glándulas suprarrenales y el tiroides. Por último, también se observaron depósitos en el sistema nervioso central y periférico.

DISCUSIÓN

Pese que fue probablemente el hígado el primer órgano en el que se detectó la presencia de sustancia amiloide, los órganos más frecuentemente infiltrados en el contexto de una amiloidosis sistémica son los riñones, el corazón y el sistema nervioso periférico^{3,4}.

La importancia clínica de esta afección ha ido variando con el tiempo. En los años veinte, el diagnóstico de amiloide hepática apenas fue establecido en vida de los pacientes. Posteriormente, los estudios necrópsicos han indicado que la afección hepática en la amiloidosis sistémica oscila entre el 55 y el 70% de los casos^{3,5,6}. A pesar de ello, la repercusión clínica de los depósitos de sustancia amiloide hepática suele ser escasa. La hepatomegalia, habitualmente mayor de 5 cm, y la elevación de los valores de fosfatasas alcalinas y de la PCR nos permitirían diferenciar los procesos que presentan o no afección hepática^{2,6}.

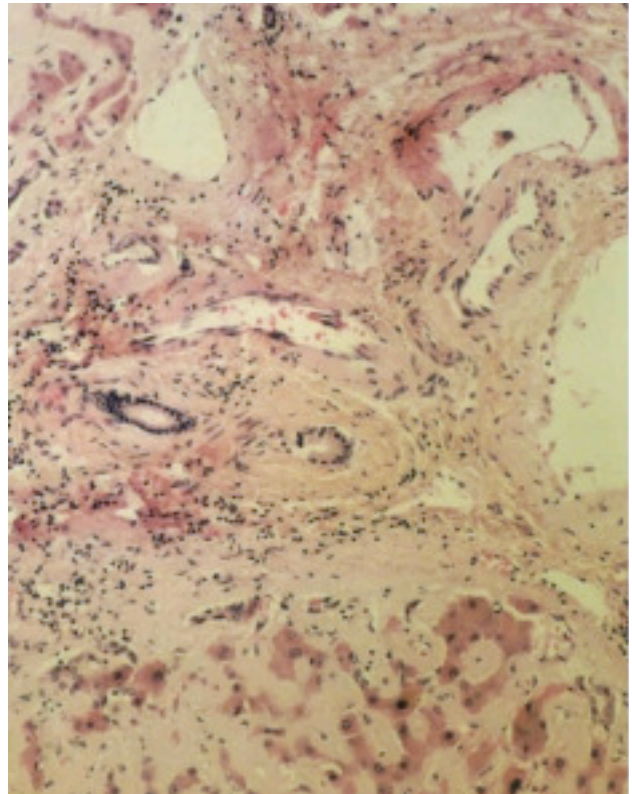


Fig. 1. Amiloide en los espacios porta y en el parénquima hepático, que atrofia y comprime los hepatocitos (HE).

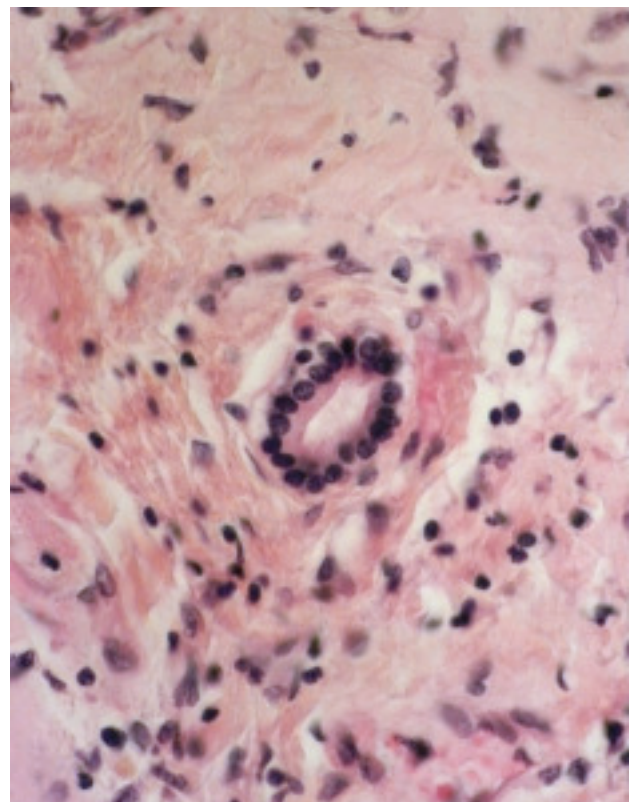


Fig. 2. Detalle a grandes aumentos del depósito de amiloide (HE).

La ictericia colestática es una forma ominosa de presentación de la amiloidosis sistémica⁵⁻¹⁰, con una supervivencia media que no supera los 4 meses desde el diagnóstico. Pese a que la amiloidosis sistémica (primaria o secundaria) se diagnostica cada vez con mayor precisión y frecuencia, no van más allá de unas pocas decenas los casos publicados de ictericia colestática como inicio de una amiloidosis sistémica primaria. Este caso tiene similares características a otros previamente publicados: ictericia, hepatomegalia llamativa, notable colestasis con mínima citólisis y una supervivencia muy corta⁸⁻¹².

La apreciación laparoscópica del depósito de amiloide depende de la cuantía y de su tipo. En la forma primaria puede pasar desapercibido. En la secundaria es más frecuente encontrar cambios macroscópicos; el hígado es extraordinariamente rígido, firme y resistente a cualquier deformación. Al tomar una biopsia, muestra una consistencia similar a la de la goma, y por el orificio de la punción no suele fluir sangre, aunque han sido descritos algunos casos de hemorragia fatal después de practicar la biopsia^{13,14}.

Con un amplio abanico de posibilidades etiológicas de colestasis disociadas donde la amiloidosis era una opción (especialmente por la existencia de una proteinuria nefrótica en una persona de edad avanzada), se buscó inicialmente la existencia de una neoplasia de vías biliares como causa del proceso. Tampoco se hallaron datos para diagnosticarla de amiloidosis secundaria. La ascitis presente se puede explicar por una causa mixta, hipertensión portal sinusoidal (aun en ausencia de datos laparoscópicos) más el síndrome nefrótico, añadiéndose días más tarde la insuficiencia cardíaca desarrollada.

Diferentes grupos han intentado relacionar el patrón de depósito de material amiloide con el tipo de sustancia AA o AL depositada. Así, Chopra et al¹⁵ describieron dos tipos de patrones histológicos de los depósitos de amiloide y observaron que la proteína AA se depositaba casi exclusivamente en torno a los vasos portales y que la AL lo hacía principalmente en los sinusoides. Buck y Koss⁵ observaron la proteína AL asociada a depósitos sinusoidales más frecuentemente, aunque también con otras proteínas. En algunos casos, entre los que se encontraría el nuestro, se ha observado tanto un patrón vascular como sinusoidal, y en algunos espacios porta un patrón estromal¹⁷.

No existe un tratamiento médico generalmente aceptado para la amiloidosis hepática. Se han referido casos aislados en que a los pacientes se les han administrado diversos fármacos (citostáticos, corticoides y colchicina) sin resultados positivos apreciables^{2,3,7}. Se han comunicado casos de supervivencia superior a un año con trasplante hepático¹⁸. La paciente falleció el decimosexto día de ingreso, al desarrollar rápidamente una insuficiencia cardíaca refractaria, complicada por un bloqueo AV completo, lo que ocurre cuando existen depósitos de amiloide subendocárdicos¹⁹, que no respondió a las medidas terapéuticas habituales.

Pese a la afección hepática inicial, el fallecimiento se debió al fallo renal y cardíaco secundario a una infiltración de sustancia amiloide (evidenciada en la necropsia) más que a una insuficiencia hepática. Para concluir, cabe resaltar que la amiloidosis es un diagnóstico que debe ser considerado ante una colestasis intrahepática de causa incierta.

BIBLIOGRAFÍA

- Husby G, Araki S, Benditt E, Benson MD, Cohen AS, Frangione B, et al. The 1990 Guidelines for nomenclature and classification of amyloid and amyloidosis. En: Jacob N, editor. *Amyloid and amyloidosis*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1991; p. 711-5.
- Jiménez Saenz M, Martín Guerrero J, Rebollo J, Piñar AL, Gómez Campora R, Herreras Gutierrez JM. Amiloidosis hepática masiva: un caso de fallo hepático y pancreatitis hemorrágica de evolución fatal. *An Med Interna (Madr)* 1998;15:316-8.
- Gertz MA, Kyle RA. Hepatic amyloidosis (primary (AL), immunoglobulin light chain): the natural history in 80 patients. *Am J Med* 1988;85:73-80.
- Greipp PR. Amyloidosis (AL). An approach to early diagnosis. *Arch Intern Med* 1984;144:2145-6.
- Buck FS, Koss MN. Hepatic amyloidosis: Morphologic differences between systemic AL and AA types. *Human Pathol* 1991; 22:904-7.
- Gertz MA, Kyle RA. Hepatic amyloidosis: clinical appraisal in 77 patients. *Hepatology* 1997;25:118-21.
- Peters RA, Koukoulis G, Gimson A, Portmann B, Westaby D, Williams R. Primary amyloidosis and severe intrahepatic cholestatic jaundice. *Gut* 1994;35:1322-5.
- Conde Martel A, Suárez Ortega S, Redondo E, Guerra C. Ictericia colestásica. Infrecuente manifestación inicial de amiloidosis primaria. *Med Clin (Barc)* 1995;104:557.
- Mainenti PP, Petrelli G, Lamanda R, Amalfi G, Castiglione F. Primary systemic amyloidosis with giant hepatomegaly and a swiftly progressive course. *J Clin Gastroenterol* 1997;24:173-5.
- Konikoff F, Mor C, Stern S, Shaklai M, Halevy J, Theodor E. Cholestasis and liver failure with lambda-AL amyloidosis. *Gut* 1987;28:903-6.
- Jorquera Plaza F, Fernández Gundin MJ, Espinel Díez J, Muñoz Díez F, Herrera Abian A, García Lagarto E, et al. Ictericia colestásica como forma de presentación de una amiloidosis sistémica. *Rev Esp Enferm Dig* 1997;89:859-61.
- McDonald P, Osborne C, Playfer JR. A case of intrahepatic cholestasis due to amyloidosis. *Int J Clin Pract* 1998;52:201-2.
- Solis-Herruzo JA. Atlas de diagnóstico diferencial laparoscópico. Madrid: Paz Montalvo, 1975; p. 136-7.
- Stauffer MH, Geoss Jb, Foulk WT, Dahlin DC. Amyloidosis. Diagnostic with a needle biopsy of the liver in 18 patients. *Gastroenterology* 1961;41:92-6.
- Chopra S, Rubinow A, Koff RS, Cohen AS. Hepatic amyloidosis. A histological analysis of primary (AL) and secondary (AA) forms. *Am J Pathol* 1984;115:186-93.
- Iwai M, Ishii Y, Mori T, Harada Y, Kitagawa Y, Kashiwadani M, et al. Cholestatic jaundice in two patients with primary amyloidosis: ultrastructural findings of the liver. *J Clin Gastroenterol* 1999;28:162-6.
- Nowak G, Westermarck P, Wernerson A, Herlenius G, Sletten K, Ericzon BG. Liver transplantation as rescue treatment in patient with primary AL kappa amyloidosis. *Transpl Int* 2000; 13:92-7.
- Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidosis. *N Engl J Med* 1997;337:898-908.