

Amiloidosis secundaria en la artritis reumatoide

José Muñoz Gómez

Servicio de Reumatología. ICAI. Hospital Clínic. IDIBAPS. Universidad de Barcelona. España.

La amiloidosis secundaria (reactiva, tipo AA) a enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas, y en especial a la artritis reumatoide (AR), ha pasado a ser en las últimas décadas la causa más frecuente de amiloidosis secundaria, representando en la actualidad más del 60% de las amiloidosis secundarias. Parte de este incremento proporcional se debe a que el mejor tratamiento de las infecciones ha producido una gran disminución de las mismas como causa de este tipo de amiloidosis. La prevalencia actual es variable dependiendo de la metodología diagnóstica, el tipo de población reumatológica estudiada, etc., y se sitúa entre un 2 y un 25% de los pacientes con artritis reumatoide. La prevalencia en estudios sistemáticos de rastreo oscila entre el 5 y el 17%¹.

La proteína precursora es la amiloide sérica A (SAA) que está aumentada cuando existe un estímulo inflamatorio, de manera que sus valores (normales < 10 mg/l) llegan a ser > 1.000 mg/l durante la inflamación, y pueden persistir de manera indefinida. La proteína SAA deriva de los hepatocitos al igual que la PCR, es inducida por citocinas proinflamatorias y se distribuye en zonas ricas en macrófagos. Los corticoides pueden aumentar la síntesis de SAA en los hepatocitos^{2,3} y su concentración refleja la actividad inflamatoria.

Una concentración elevada de SAA no es suficiente para desarrollar una amiloidosis, por lo que se ha valorado si existe una base genética basada en el polimorfismo de la proteína precursora, la cual tiene isotipos determinados genéticamente y codificados en cuatro *locus* diferentes, SAA 1, SAA 2, SAA 3 y SAA 4, existiendo diversas variantes alélicas de SAA 1, SAA 2 y SAA 4. SAA 3 es un pseudogén. Los genes SAA 1 y SAA 2 codifican las proteínas SAA de fase aguda (proteínas SAA 1 y SAA 2), mientras que al gen SAA 4 codifica la proteína SAA expresada constitutivamente.

Algunos estudios japoneses han demostrado que el alelo SAA 1 influye la concentración sérica de SAA, y en población sana los poseedores de SAA 1.5 tenían una concentración de SAA superior a los poseedores de otros alelos frecuentes en la población japonesa (1.1, 1.3 y 1.5). Al estudiar a 315 pacientes con AR y comparar la distribución de SAA 1 en los que tenían amiloide o no, estos autores encontraron una asociación positiva ($p < 0,01$) con el alelo SAA 1.5, mientras que fue negativa con SAA 1.1 y no significativa con SAA 1.3².

Otro estudio japonés que incluía AR con y sin amiloidosis, un grupo control sano y un grupo de población caucásica, encuentra 3 nuevos polimorfismos de nucleótidos en la región 5' de SAA 1: 61 C/G, 13 T/C y 2 G/A. El análisis estadístico demostró que el polimorfismo 13 T/C se asociaba notablemente con amiloidosis. En la población caucásica estudiada se observó una fuerte unión ("linkaje") entre el alelo 13 T y el haplotipo α , mayor que con el haplotipo β , en el exón 3, mientras que en los sujetos japoneses estaba más unido a los haplotipos γ y β ; por ello, estos autores consideran que haplotipos exón 3 diferentes de SAA 1 se asocian con el riesgo de amiloidosis secundaria en diferentes grupos étnicos⁴. En la patogenia del proceso, además de la persistencia del estímulo inflamatorio, se han involucrado los factores ambientales y los estímulos apropiados, el factor activador de la amiloide, la inhibición de la degradación de SAA por el componente P y la interacción con proteínas de membrana.

La clínica de la amiloidosis secundaria se centra básicamente en 3 puntos: riñón, aparato digestivo y corazón, tardando un tiempo variable desde el inicio de la enfermedad causal y el desarrollo de síntomas clínicos de amiloidosis. No se tienen datos acerca del tiempo de evolución de esta fase preclínica o silente de la amiloidosis y los pacientes pueden morir por otras causas, encontrándose amiloide en la necropsia. No está claro si estos pacientes con AR no han tenido tiempo para desarrollar síntomas o signos clínicos sugerentes de afección visceral o tienen una verdadera forma asintomática de amiloidosis AA. Un estudio prospectivo de nuestro grupo, realizado en 313 pacientes con AR de más

Correspondencia: Dr. José Muñoz Gómez.
 Servicio de Reumatología. Hospital Clínic.
 Villarroel, 170. 08036 Barcelona.

Recibido el 6-2-2002 y aceptado el 13-2-2002.

de 5 años de evolución, halló una amiloidosis clínica en el 5%, preclínica en el 3% (desarrollo de amiloidosis clínica durante el seguimiento) y asintomática, hasta el momento de la redacción del trabajo, en un 11% de los casos, después de un seguimiento de hasta 14 años⁵. El diagnóstico de amiloidosis fue hecho por biopsia-aspiración de grasa abdominal, y al final del mismo el 73% de los pacientes del grupo permanece asintomático.

El pronóstico de amiloidosis secundaria es desfavorable, con una disminución de la supervivencia en especial en pacientes con creatinina > 2 mg, dando lugar a una mortalidad de hasta el 85% en 2 años si hay insuficiencia renal. Se ha considerado que la esperanza de vida disminuye unos 7,7 años⁶.

Siempre se había considerado que el depósito de amiloide era irreversible; sin embargo, algunos pacientes presentan una mejoría clínica muy importante o incluso total, cuando se ha podido detener la enfermedad inflamatoria. Ciertos estudios gammagráficos con el componente P han demostrado la regresión de los depósitos de amiloide en algunos de estos pacientes⁷. Los autores plantean un estudio prospectivo en 80 pacientes con amiloidosis AA (el 70% padecía AR o artritis reumatoide juvenil), con el objetivo de valorar la relación entre la proteína precursora, la carga de amiloidosis (medida gammagráficamente) y el desenlace clínico de la amiloidosis AA. La duración del mismo osciló entre 12 y 17 meses. Los pacientes fueron tratados intensamente para suprimir la actividad inflamatoria. Se encontró una correlación altamente significativa entre los valores de SAA y los cambios en la carga de amiloide. Los depósitos desaparecieron (gammagráficamente) en el 60% de los pacientes con valores de SAA < 10 mg y la función del órgano afectado se estabilizó o mejoró en el 93% del grupo con SAA normal. Aunque el desenlace fue variable entre los pacientes con una SAA superior a 10 mg/l, la carga de amiloide aumentó y la función del órgano afectado se deterioró en la mayoría de los pacientes con SAA persistentemente superior a 50 mg/l. La estimación de supervivencia a los 10 años fue del 90% cuando la media de SAA era < 10 mg/l, y del 40% cuando era superior ($p = 0,0009$).

El tratamiento de la amiloidosis secundaria sigue siendo hasta el momento el de la enfermedad de base, obteniéndose resultados apreciables con clorambucilo, ciclofosfamida, metotrexato, etc., aunque han aparecido nuevas propuestas (todavía en estudio) con fármacos diseñados para competir con los glucosaminoglicanos sulfatados que se fijan de forma natural al precursor de la proteína amiloidogénica inhibiendo el depósito tisular⁸.

Si la AR puede tratarse de forma tan eficaz como las enfermedades infecciosas, deberíamos esperar una disminución drástica de la amiloidosis. ¿Hemos llegado a esta situación? Es evidente que el enfo-

que actual con tratamiento precoz, con nuevos fármacos más potentes e instaurados más pronto, reduce la carga de la proteína SAA y cambie el balance de depósito activo de la proteína precursora por la remoción de la amiloide. También la extirpación de sinovial inflamada durante la colocación de prótesis que se tiende a practicar en fases más precoces, así como el mejor control de enfermedades asociadas (como las infecciones), contribuye a disminuir la cifra basal de SAA y, por tanto, a disminuir potencialmente esta complicación. Se considera que la repercusión del enfoque actual del tratamiento de la AR no dará resultados apreciables sobre la prevalencia de amiloidosis hasta dentro de unos 10 años.

La posibilidad de que esté disminuyendo su frecuencia es un planteamiento actual⁹. Hay trabajos que señalan su disminución basándose en que su prevalencia en pacientes fallecidos con AR es inferior a la previa⁶, en la disminución del número de biopsias positivas¹⁰ y en el hecho de que en un grupo de pacientes seguidos entre 8 y 14 años, y tratados precozmente, ninguno falleció por amiloidosis¹¹; estos hallazgos han de contrarrestarse con otros estudios que señalan un mantenimiento de la cifra de biopsias renales positivas¹². Es evidente que la posibilidad de conseguir una remisión total de la enfermedad causal no está todavía en nuestras manos y que los pacientes mantienen un cierto grado de inflamación (remisión parcial) que hará que la amiloidosis aparezca más tarde cuando lleven más años de evolución, tal como se está observando en algunos estudios⁹. Estamos ante un desarrollo más lento, una fase preclínica más larga y, presumiblemente, la aparición de síntomas hasta ahora no relacionados clásicamente con la amiloidosis, como microalbuminuria, cambios mínimos de la función renal, esplenopatías (que aumentan el riesgo de infecciones graves), etc. Los síntomas clásicos de la amiloidosis secundaria son proteinuria e insuficiencia renal, otros menos familiares relacionados con amiloidosis como infecciones, hemorragias y perforaciones intestinales pueden también poner en peligro la vida dado que un porcentaje elevado de pacientes mueren por causas no renales.

El médico ha de estar alerta acerca de este posible cambio de presentación de la amiloidosis secundaria, con la aparición de signos y síntomas clínicos de manera más insidiosa y con manifestaciones menos habituales.

La punción-aspiración de grasa abdominal^{5,13} es un buen método para identificar a pacientes con amiloidosis preclínica o silente (como los mencionados), es de ejecución fácil y ambulatoria y puede repetirse de forma regular. Los pacientes con amiloide positiva por este método deben considerarse de riesgo para el desarrollo de complicaciones relacionadas con amiloidosis, en especial cuando la

respuesta de fase aguda se incrementa por razones distintas a la actividad de su enfermedad reumática, como infecciones intercurrentes o cirugía mayor, y en los mismos se ha de valorar con más cuidado la aparición de síntomas diferentes a los clásicos.

Bibliografía

- Muñoz Gómez J. Amiloidosis secundaria a enfermedades reumáticas. *Sem Reumatol* 2000;1:225-31.
- Yamada T, Okuda Takasugi K, Itoh K, Igari J. Relative serum amyloid A (SAA) values: the influence of SAA1 genotype and corticosteroid treatment in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:124-7.
- Koseki Y, Terai CH, Kaneko H, Kajiyama H, Naouyuki K. Effect of corticosteroid and immunosuppressant on serum level and hepatic synthesis of serum amyloid A. *ACR 64th Meeting*. San Francisco, 2001.
- Moriguchi M, Terai Ch, Kaneko H, Koseki Y, Kajiyama H, Usesato M, et al. A novel single-nucleotide polymorphism at the 5'-flanking region of SAA1 associated with risk of type AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1266-72.
- Gómez-Casnovas E, Sanmartí R, Solé M, Cañete JD, Muñoz Gómez J. The clinical significance of amyloid fat deposits in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:66-72.
- Myllykangas R, Aho K, Kautiainen H, Hakala M. Amyloidosis in a nationwide series of 1666 subjects with rheumatoid arthritis who died during 1989 in Finland. *Rheumatology* 1999;38:499-503.
- Gilmore JD, Lovat LB, Persey MR, Pepys MB, Hawkins PN. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet* 2001;358:24-9.
- Levengle B, Scanameo A, Ding W, Fillit H. Binding of heparin sulfate glycosaminoglycan to β -amyloid peptide: inhibition by potentially therapeutic polysulfated compounds. *Neuro Report* 1994;5:1389-92.
- Hazenber BPC, Van Rijswijk MH. Where has secondary amyloid gone? *Ann Rheum Dis* 2000;59:577-9.
- Laiho K, Tiitinen S, Kaarela K, Helin H, Isomäki H. Secondary amyloidosis has decreased in patients with inflammatory joint diseases in Finland. *Clin Rheumatol* 1999;18:122-3.
- Sokka T, Möttönen T, Hannonen P. Mortality in early "saw-tooth" treated rheumatoid arthritis patients during the first 8-14 years. *Scand J Rheumatol* 1999;28:282-7.
- Nakano M, Ueno M, Nishi S, Shimada H, Hasegawa H, Watanabe T, et al. Analysis of renal pathology and drug history in 158 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Nephrol* 1998;50:154-60.
- Hazenber BPC, Limburg PC, Bijzet J, Van Risswisk MH. A quantitative method for detecting deposits of amyloid A protein in aspirated fat tissue of patients with arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999;58:96-102.