

Enfermedad inflamatoria intestinal y amiloidosis

M. Iñarrairaegui Bastarrica^a, A. Arín Letamendia^a, J.M. Zozaya Urmeneta^a, C. Rodríguez Gutiérrez^a, B. Castán Martínez^a, I. Amat Villegas^b y R. Beloqui Pérez^b

^aServicio de Aparato Digestivo. Hospital de Navarra. Pamplona. Navarra.

^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

RESUMEN

La amiloidosis sistémica adquirida es una complicación infrecuente pero grave de la enfermedad inflamatoria intestinal de larga evolución, y puede llegar a condicionar el pronóstico del paciente más que la propia enfermedad de base. Si bien cada vez se realiza un diagnóstico más precoz de esta complicación, su tratamiento eficaz sigue siendo un reto para el clínico. A continuación presentamos dos casos clínicos de enfermedad de Crohn complicada al cabo de los años con una amiloidosis secundaria y su curso evolutivo.

INFLAMMATORY BOWEL DISEASE AND AMYLOIDOSIS

Secondary (AA) amyloidosis is a rare but serious complication of longstanding inflammatory bowel disease that can affect the patient's prognosis more than the underlying disease. Although early diagnosis of this complication is becoming more frequent, its effective treatment continues to pose a challenge to the clinician. We present two cases of Crohn's disease complicated by secondary amyloidosis after two years, and describe their outcome.

INTRODUCCIÓN

La amiloidosis secundaria (amiloid A) aparece en el contexto de enfermedades inflamatorias crónicas (reumáticas en su mayoría, y también en la enfermedad inflamatoria intestinal [EII]) e infecciosas como bronquiectasias u osteomielitis. El amiloide se puede depositar en diversos órganos y tejidos, pero la forma de presentación clínica más frecuente es la afección renal en forma de proteinuria o insuficiencia renal. La aparición de esta complicación, por otro lado infrecuente en la EII, ensombrece

claramente el pronóstico de estos pacientes. A continuación, presentamos 2 casos de enfermedad de Crohn de larga evolución complicados con amiloidosis tras 44 y 27 años, respectivamente, de curso clínico.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Caso 1

Paciente de 66 años de edad con antecedentes personales de resección de ileon terminal y hemicolectomía derecha a los 26 años por ileítis de Crohn. No siguió controles posteriores por encontrarse asintomático sin necesidad de tratamiento.

Entre sus antecedentes destaca un adenocarcinoma de próstata tratado con prostatectomía radical con linfadenectomía y radioterapia posterior a los 63 años, en remisión completa a los 3 años.

Ingresa en nuestro servicio debido a que en los últimos 9 meses presenta molestias abdominales difusas, con aumento del número de deposiciones, líquidas, sin productos patológicos, lo que en los 2 últimos meses se acompaña de febrícula vespertina.

A la exploración se aprecia un área empastada y dolorosa en epigastro y región periumbilical, sin signos de irritación peritoneal.

En la analítica al ingreso destaca una ligera alteración de la función renal y discreta hipoalbuminemia (tabla I). En la analítica previa, de unos meses antes, la función renal era rigurosamente normal.

Se realiza colonoscopia, donde se objetiva colitis de Crohn con afectación de la anastomosis ileocecal. Asimismo, el tránsito gastrointestinal muestra afectación de asa intestinal previa a la anastomosis ileocólica, con bordes espiculados y pequeñas ulceraciones. En la tomografía computarizada abdominal se observa afectación de asa intestinal con pared notablemente engrosada correspondiente a ileon terminal anastomosado al colon, sin que se aprecien imágenes de colecciones organizadas. La gastroscopia es normal. Se inicia tratamiento con glucocorticoides en pauta descendente y mesalazina oral con mejoría de la clínica, por lo que el paciente es dado de alta.

Dos meses después reingresa por reaparición de la clínica consistente en dolor en hemiabdomen izquierdo, diarreas y fiebre intermitente. La exploración al ingreso es similar a la del ingreso previo, y en la analítica se objetiva empeoramiento de la función renal, hipoalbuminemia más marcada y proteinuria de 2,5 g/24 h (tabla I). Se realizan pruebas de imagen (ecografía y tomografía computarizada abdominales) que descartan la existencia de complicaciones. Se inicia tratamiento con glucocorticoides, con mejoría de la clínica digestiva, aunque provocan la aparición de una diabetes mellitus insulínica dependiente y de miopatía esteroidea, por lo que se inicia tratamiento con azatioprina a dosis de 1,50 mg/kg/día.

Ante el empeoramiento de la función renal, la hipoalbuminemia y la proteinuria, se sospecha la existencia de una amiloidosis secundaria, por lo que se realiza una biopsia renal que confirma el diagnóstico de amiloidosis (fig. 1).

Un mes después reingresa por deterioro del estado general, con dificultad para la alimentación oral por aftas orales y sensación de parada del alimento. En la analítica se evidencia un nuevo empeoramiento de la función renal.

Se realiza una gastroscopia, en la que se aprecian lesiones aftoides lineales en el tercio medio del esófago compatibles anatomopatológicamente

Correspondencia: Dra. M. Iñarrairaegui Bastarrica.
Tudela 22, 5.º-D. 31008 Pamplona. Navarra. España.
Correo electrónico: pitudoc@yahoo.es

Recibido el 17-9-2003; aceptado para su publicación el 2-12-2003.

TABLA I. Evolución analítica

Determinaciones (valores normales)	1.º ingreso	2.º ingreso	3.º ingreso	Evolución
Hemoglobina, g/dl (13-18)	11	11,4	8	8,4
Hematocrito, % (38-50)	32,3	32,5	23,8	24,6
Leucocitos × 10 ⁹ /l (3.500-10.500)	4.940	8.400	3.650	670
Plaquetas × 10 ⁹ /l (150.000-400.000)	220.600	243.000	320.000	85.000
Urea, mg/dl (10-50)	67	131	59	105
Creatinina, mg/dl (0,6-1,2)	2,6	3,5	6,6	6,1
Albumina, g/dl (3,5-5,2)	3,1	2,6	2,3	1,9
VSG, mm/h (2-15)	112	122	138	
Fibrinógeno, mg/dl (150-450)	626	883	940	
PCR, mg/dl (0,05-0,98)	5,3	11	9,13	18
Proteínas en orina	10 mg/dl	2,5 g/24 h		

PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

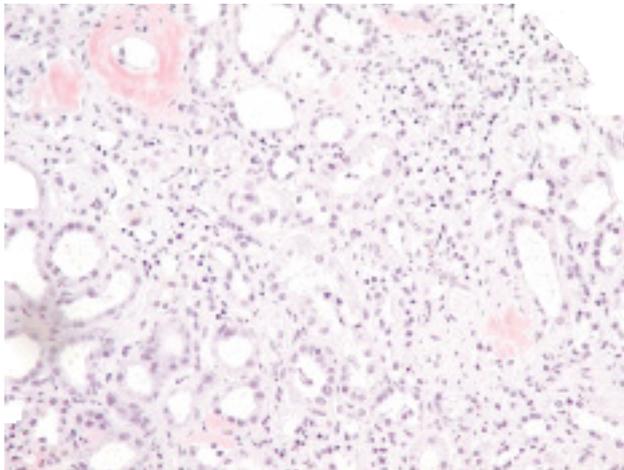


Fig. 1. Tinción rojo congo. Parénquima renal con depósito de amiloide rojo congo positivo en las paredes de los vasos y en el mesangio.

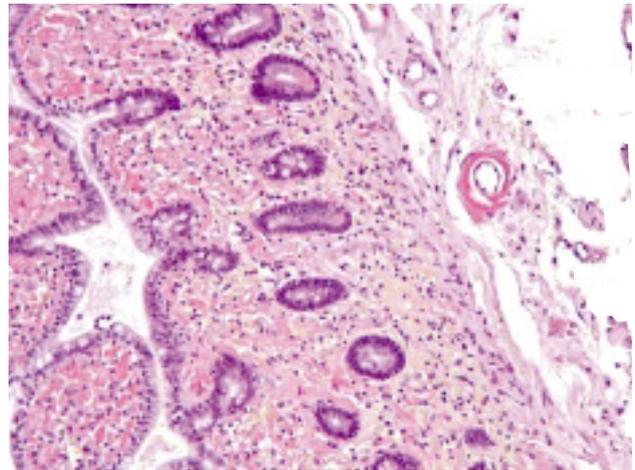


Fig. 2. Tinción rojo congo. Depósito de material rojo congo positivo en la lámina propia y en las paredes de los vasos.

te con úlcera esofágica inespecífica (tinción rojo congo negativa para amiloidosis) y alguna afta aislada en el bulbo duodenal, con diagnóstico histológico de amiloidosis duodenal (tinción rojo congo positiva). Dado el deterioro progresivo de la función renal, se inicia hemodiálisis. Durante el ingreso persisten los valores bajos de leucocitos con neutropenia y plaquetopenia, en probable relación con la toxicidad hematológica debida a la azatioprina, por lo que se suspende dicho tratamiento. Asimismo se inicia nutrición parenteral. Al mes del ingreso se reinicia el dolor abdominal con signos de irritación peritoneal, febrícula y rectorragias, por lo que se realiza tomografía computarizada urgente que muestra asas de intestino delgado dilatadas con líquido libre peritoneal. Se decide la intervención quirúrgica de urgencia: laparotomía media, en la que se objetiva retracción del meso del íleon que provoca isquemia en unos 50 cm de intestino. Se reseca la zona afectada y se realiza anastomosis ileocólica laterolateral. En el estudio anatomopatológico de la pieza se objetiva depósito de material rojo congo positivo en la lámina propia y en las paredes de los vasos (fig. 2), así como signos de ileítis y colitis isquémica. En el postoperatorio, el paciente presenta episodios de hipotensión con petequias y equimosis en las extremidades inferiores, hematuria, hemoptisis y rectorragias, con progresivo descenso de la cifra de plaquetas, que no revierte tras la administración de plaquetas y gammaglobulina. El paciente fallece por fallo multiorgánico 6 días después de la intervención quirúrgica. No se realiza estudio necrópsico.

Caso 2

Paciente de 47 años de edad, alérgica a la penicilina y al cloranfenicol, con antecedentes personales de carcinoma de mama derecha diagnosticada a los 42 años, tratada con cirugía (tumorectomía con linfadenectomía axilar) y radioterapia posterior. Diagnosticada de pancolitis ulcerosa (con afectación rectal) a los 27 años, durante los 20 años de evolución de la enfermedad la paciente fue tratada con mesalazina de forma continuada y con glucocorticoides orales de forma intermitente. La enfermedad evolucionó hacia una retracción fibrosa

del colon con reducción global de su calibre y longitud, con estenosis infranqueable a nivel de ángulo esplénico, y anemia ferropénica crónica que requirió múltiples transfusiones. Presentaba intolerancia al hierro oral, por lo que precisó tratamiento con hierro por vía intravenosa. Ingresó de forma programada para administración de quinta sesión de hierro por vía intravenosa y realización de colonoscopia de control. La exploración física al ingreso es anodina. En la analítica de ingreso, destaca una hemoglobina de 8,8 g/dl, con un volumen corpuscular medio (VCM) de 70,8 μm³, fibrinógeno de 900 mg/dl, albúmina de 1,8 g/dl (un mes antes, albúmina de 2,8 g/dl), fosfatasa alcalina de 313 U/l (valores normales, < 104) y gamma-glutamil transferasa (GGT) de 76 U/l (valores normales, < 23); el resto del hemograma y de la bioquímica general, incluidas la función renal, la bilirrubina y las transaminasas normales, fue normal. Se realiza colonoscopia, en la que se detecta el recto respetado y, a 25 cm de margen anal, una estenosis de aspecto fibroso que no permite el paso del endoscopio, que presentan en su vecindad una gran úlcera de aspecto serpiginoso y profunda, más sugestiva endoscópicamente de colitis de Crohn que de colitis ulcerosa. Durante el ingreso, la paciente comienza con importantes edemas en extremidades inferiores, detectándose hipoalbuminemia marcada con proteinuria de 2,7 g/24 h y elevación de fosfatasa alcalina y gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) sin hiperbilirubinemia. La ecografía no muestra dilatación de las vías biliares. Ante la sospecha de amiloidosis secundaria a EII, se toman biopsias de recto (mucosa y submucosa) en las que no se detectan depósitos de amiloide. Se plantea la realización de biopsia renal, pero dado que la paciente, debido a la mala evolución de su enfermedad de base, va a ser intervenida para llevar a cabo colectomía total, se decide esperar al resultado de la pieza quirúrgica, así como a la obtención de una biopsia hepática intraoperatoria. La paciente es intervenida y se realiza colectomía total y anastomosis ileocólica, con biopsia hepática intraoperatoria. En el estudio anatomopatológico de la pieza destacan la presencia de fisuras transmurales que afectan a la totalidad de la capa muscular, y positividad de las técnicas de inmunohistoquímica para amiloide A, tanto en la pieza quirúrgica de

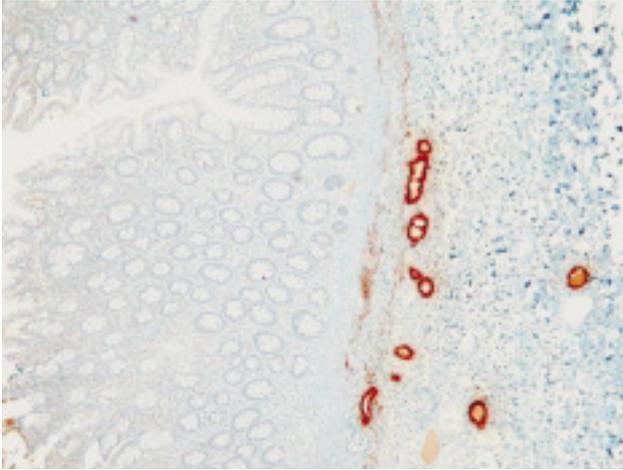


Fig. 3. Amiloide A. Pared de intestino con depósitos de amiloide A en la pared de los vasos y en la lámina propia.

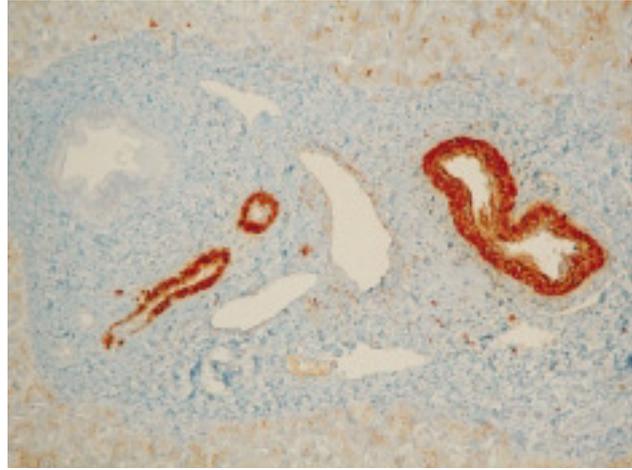


Fig. 4. Amiloide A. Parénquima hepático con depósito de amiloide A en la pared de las arteriolas y en las vénulas de los espacios porta.

colon e íleon distal (fig. 3) como en el parénquima hepático (fig. 4), y depósitos rojo congo positivo en vasos de todos los calibres, que se corresponden con depósitos de amiloide, signos todos ellos compatibles con enfermedad de Crohn y amiloidosis secundaria.

El postoperatorio transcurre sin incidencias. La paciente, 5 meses después de la intervención, se encuentra bien, aunque presenta edemas maleolares que responden a tratamiento diurético. La función renal es rigurosamente normal, si bien sigue presentando proteinuria en rango nefrótico. Ante la posibilidad de una eventual regresión de la amiloidosis tras la resección quirúrgica, se decide seguimiento evolutivo; en caso de empeoramiento, se valorará iniciar tratamiento con colchicina.

DISCUSIÓN

La amiloidosis secundaria es una rara complicación de la EII descrita por primera vez en 1948¹. Posteriormente, otros trabajos publicaron casos aislados, la mayoría de ellos de estudios de autopsias²⁻⁴. En nuestra experiencia figura un caso publicado previamente⁵. En la serie más larga descrita hasta la fecha⁶ la incidencia fue del 0,9% en la enfermedad de Crohn, y mucho menor (0,07%) en la colitis ulcerosa, datos que concuerdan con la bibliografía. De hecho, al revisar posteriormente algunos estudios que presentaban una relativamente elevada incidencia de amiloidosis secundaria a colitis ulcerosa, se ha comprobado que se trataban realmente de enfermedad de Crohn⁷⁻⁹. El tiempo medio de desarrollo desde el diagnóstico de la EII hasta el desarrollo de amiloidosis fue de 15 años (rango entre 1 y 42 años).

En las series publicadas de amiloidosis secundaria a enfermedad de Crohn^{6,10} hay una marcada predilección por el sexo masculino, sin que exista una clara explicación a este hecho. En cuanto al patrón clínico de la enfermedad, la mayoría de los casos ocurren sobre enfermedad de Crohn con patrón fistulizante o con complicaciones supurativas (abscesos), si bien no se puede atribuir invariablemente a una enfermedad supurativa subyacente. Por el contrario, no se ha comprobado que los pacientes con amiloidosis secundaria a EII presenten más manifestaciones extraintestinales que los pacientes con EII sin amiloidosis⁶.

La forma de presentación clínica más frecuente es la amiloidosis renal, que se manifiesta como proteinuria o insuficiencia renal, y puede progresar a síndrome nefrótico y fallo renal. El amiloide también se puede depositar en el tracto gastrointestinal, causando una malabsorción desproporcionada al segmento de intestino afecto por la EII o resecado. Con menor frecuencia se puede depositar en el corazón y causar insuficiencia cardíaca congestiva y arritmia, así como en el tiroides, en el hígado y en el bazo. Se trata de una amiloidosis reactiva, cuyo depósito de fibrillas consiste en amiloide A. Aunque la amiloidosis secundaria es una enfermedad sistémica con una amplia distribución en los tejidos, en las series de autopsias y de diagnósticos «en vida», el amiloide tiende a depositarse más en ciertos órganos. Así, hay ocasiones en las que el depósito de amiloide se demuestra en las biopsias renales y no en las intestinales. Por tanto, una biopsia intestinal negativa en presencia de síndrome nefrótico no descarta el diagnóstico de amiloidosis secundaria. Tal es el caso de nuestra paciente del caso 2, en la que la biopsia rectal realizada por la sospecha de amiloidosis resultó negativa, aunque posteriormente, en la pieza quirúrgica, se demostró depósito de amiloide en el intestino resecado.

El mecanismo de producción del amiloide A se debe a un aumento de la síntesis del amiloide sérico A (SAA) en estados inflamatorios crónicos. También puede haber un defecto en el catabolismo, y parece que los macrófagos desempeñan un papel en el procesamiento de SAA a amiloide A.

La amiloidosis está pasando de ser un diagnóstico *post mortem*¹¹ a ser un diagnóstico en vida. Los primeros casos de asociación entre enfermedad de Crohn y amiloidosis estaban basados en estudios de autopsias². Posteriormente, el diagnóstico de amiloidosis pasó a ser un diagnóstico en vida, mediante biopsias preoperatorias o pieza quirúrgica¹². Para intentar hacer el diagnóstico en vida, se debe sospechar la amiloidosis en todo paciente con EII que manifieste proteinuria o insuficiencia renal, así como en aquellos con malabsorción desproporcionada

a la afectación de intestino delgado por su EII *per se* o tras resección quirúrgica.

La necesidad de realizar un diagnóstico precoz radica en la posibilidad de ofrecer a estos pacientes una opción de tratamiento. Hay diversas publicaciones sobre la eficacia de la colchicina en el tratamiento de la amiloidosis secundaria. Los buenos resultados obtenidos con la colchicina en otros tipos de amiloidosis, como la secundaria a la fiebre mediterránea familiar, ha llevado a utilizar este fármaco en el tratamiento de la amiloidosis secundaria a la EII con buenos resultados, con la descripción de una clara reducción en la proteinuria y la estabilización de la función renal, si bien las series son cortas¹³⁻¹⁶. En base a estos resultados, dichos autores recomiendan el empleo de colchicina en fases muy precoces de la enfermedad, incluso antes de detectarse insuficiencia renal.

Asimismo, basado en los buenos resultados del tratamiento con dimetilsulfóxido en amiloidosis secundaria a otras causas distintas de la EII, hay algún caso publicado¹⁷ de tratamiento con dimetilsulfóxido en la amiloidosis secundaria a enfermedad de Crohn, con mejoría del aclaramiento de creatinina y de la proteinuria, con el mantenimiento de dicha mejoría tras finalizar un año de tratamiento.

Otro tema controvertido es el posible papel beneficioso de la resección del intestino afectado en la evolución de la amiloidosis. Hay algunos casos publicados de regresión de la amiloidosis tras resección quirúrgica¹⁸⁻²⁰, pero en otros trabajos los resultados son contradictorios, y la mortalidad operatoria incluso puede aumentar en pacientes con amiloidosis y EII⁶, como en el caso de nuestro paciente del caso 1. Sin embargo, la paciente del caso 2 presentó un postoperatorio sin complicaciones, con el mantenimiento de la función renal estabilizada tras la cirugía.

La diálisis y el trasplante han mejorado claramente el pronóstico de pacientes con amiloidosis que presentan insuficiencia renal avanzada, aunque sigue siendo una enfermedad potencialmente letal²¹, y el nivel sérico de creatinina se considera la variable más fuertemente asociada con la supervivencia¹⁹.

Recientemente se ha publicado un trabajo²² sobre el efecto del tratamiento con antifactor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF- α) en la amiloidosis secundaria a artritis inflamatoria, con mejoría de la proteinuria en algunos pacientes y estabilización de la función renal en otros. Puesto que el empleo de algunos medicamentos en el tratamiento de la amiloidosis secundaria a EII viene de la mano del empleo de dichos fármacos para otros tipos de amiloidosis secundaria, puede que en un futuro el empleo de anti-TNF- α sea útil en el tratamiento de la amiloidosis secundaria a enfermedad de Crohn.

BIBLIOGRAFÍA

1. Olsan ES, Sussman ML. Nonspecific enterocolitis. Am J Roentgenol 1948;60:471-85.
2. Wether JL, Schapira A, Rubinstein O, Janowitz HD. Amyloidosis in regional enteritis. Am J Med 1960;29:416-26.
3. Chapin LE, Scudamore HH, Baggenstoss AH, Barga JA. Regional enteritis. Associated visceral changes. Gastroenterology 1956;30:404-15.
4. Mir-Madjlessi SH, Brown CH, Hawk WA. Amyloidosis associated with Crohn's disease. Am J Gastroenterol 1972;58:563-77.
5. Borda F, Arteaga J, Tuñón T, Vidán JR. Amiloidosis y enfermedad de Crohn. Gastroenterol Hepatol 1989;12:71-2.
6. Greenstein AJ, Sachar DB, Aditya K, Panday N, Dikman SH, Meyers S, et al. Amyloidosis and inflammatory bowel disease: A 50-year experience with 25 patients. Medicine 1992; 71:261-7.
7. Mandelbaum I, Bryk D. Idiopathic chronic ulcerative colitis and amyloidosis. J Mt Sinai Hosp 1955;22:24-33.
8. Rand JA, Brandt LJ, Becker NH, Lynch J. Ulcerative colitis complicated by amyloidosis. Am J Gastroenterol 1980;74: 185-7.
9. Shorvon PJ. Amyloidosis and inflammatory bowel disease. Am J Dig Dis 1977;22:209-13.
10. Rashid H, Blake D, Gokal R, Gooptu D, Kerr DNS. The association of renal amyloidosis with regional enteritis (Crohn's disease). Report of two cases and review of the literature. Clinical Nephrol 1980;14:154-7.
11. Cohen H, Fishman AP. Regional enteritis and amyloidosis. Gastroenterology 1949;12:502-8.
12. Fausa O, Nygaard K, Elgio K. Amyloidosis in Crohn's disease. Scand J Gastroenterol 1977;12:657-62.
13. Meyers S, Janowitz HD, Gumaste VV, Abramson RG, Berman LJ, Venkateshan VS, et al. Colchicine therapy of the renal amyloidosis of ulcerative colitis. Gastroenterology 1988; 94:1503-7.
14. Efstratiadis G, Mainas A, Leontsini M. Renal amyloidosis complicating Chron's disease: case report and review of the literature. J Clin Gastroenterol 1996;22:308-10.
15. Larvol L, Cervoni JP, Besnier M, Duponet L, Beaufils H, Clauvel JP, et al. Reversible nephrotic syndrome in Crohn's disease complicated with renal amyloidosis. Gastroenterol Clin Biol 1998;22:639-41.
16. Garrido Serrano A, Guerrero Igea FJ, Hierro Guilmain C, Ruiz Lupiañez E, Palomo Gilá S. Respuesta favorable a colchicina en la amiloidosis secundaria a la enfermedad inflamatoria intestinal. Gastroenterol Hepatol 2001;24:196-8.
17. Iwakiri R, Sakemi T, Fujimoto K. DMSO for renal dysfunction caused by systemic amyloidosis complicating Crohn's disease. Gastroenterology 1999;117:1031-2.
18. Mandelstam P, Simmons DE, Mitchell B. Regression of amyloid in Crohn's disease after bowel resection. J Clin Gastroenterol 1989;11:324.
19. Gertz MA, Kyle LA. Secondary systemic amyloidosis: Response and survival in 64 patients. Medicine 1991;70:246.
20. Fitch JH. Amyloidosis and granulomatous ileocolitis: regression after surgical removal of the involved bowel. N Engl J Med 1975;292:352-3.
21. Shorvon PJ. Amyloidosis and inflammatory bowel disease. Am J Dig Dis 1977;22:209-13.
22. Gottenberg JE, Merle-Vincent F, Bentaberry F, Allanore Y, Berenbaum F, Fautrel B, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: a followup report of tolerability and efficacy. Arthritis Rheum 2003;48:2019-24.