
Sesión clínico-patológica

Escuela de verano de residentes de

Medicina Interna

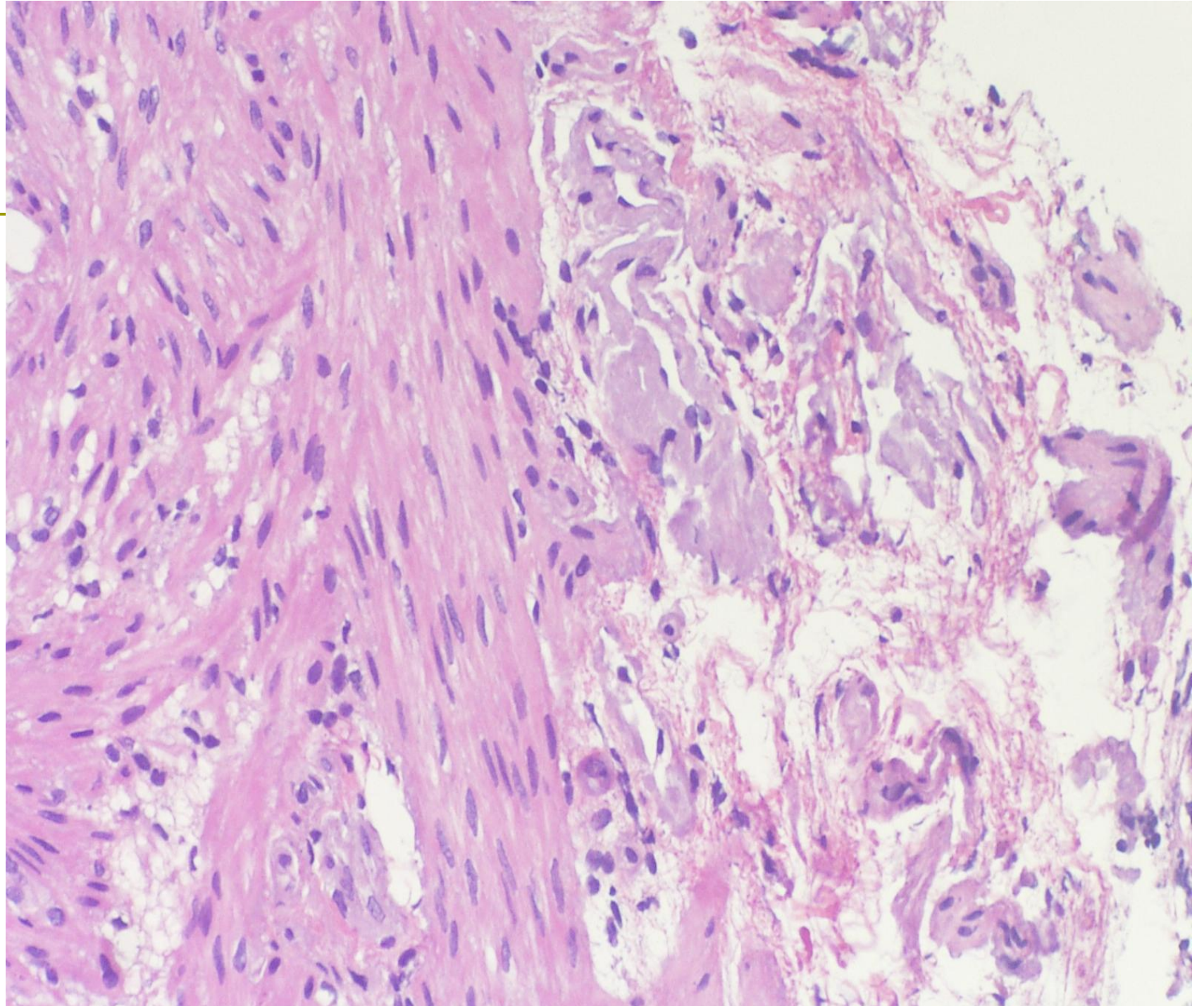
Elisa Huarte Arregui
Complejo Hospitalario de Navarra "B"

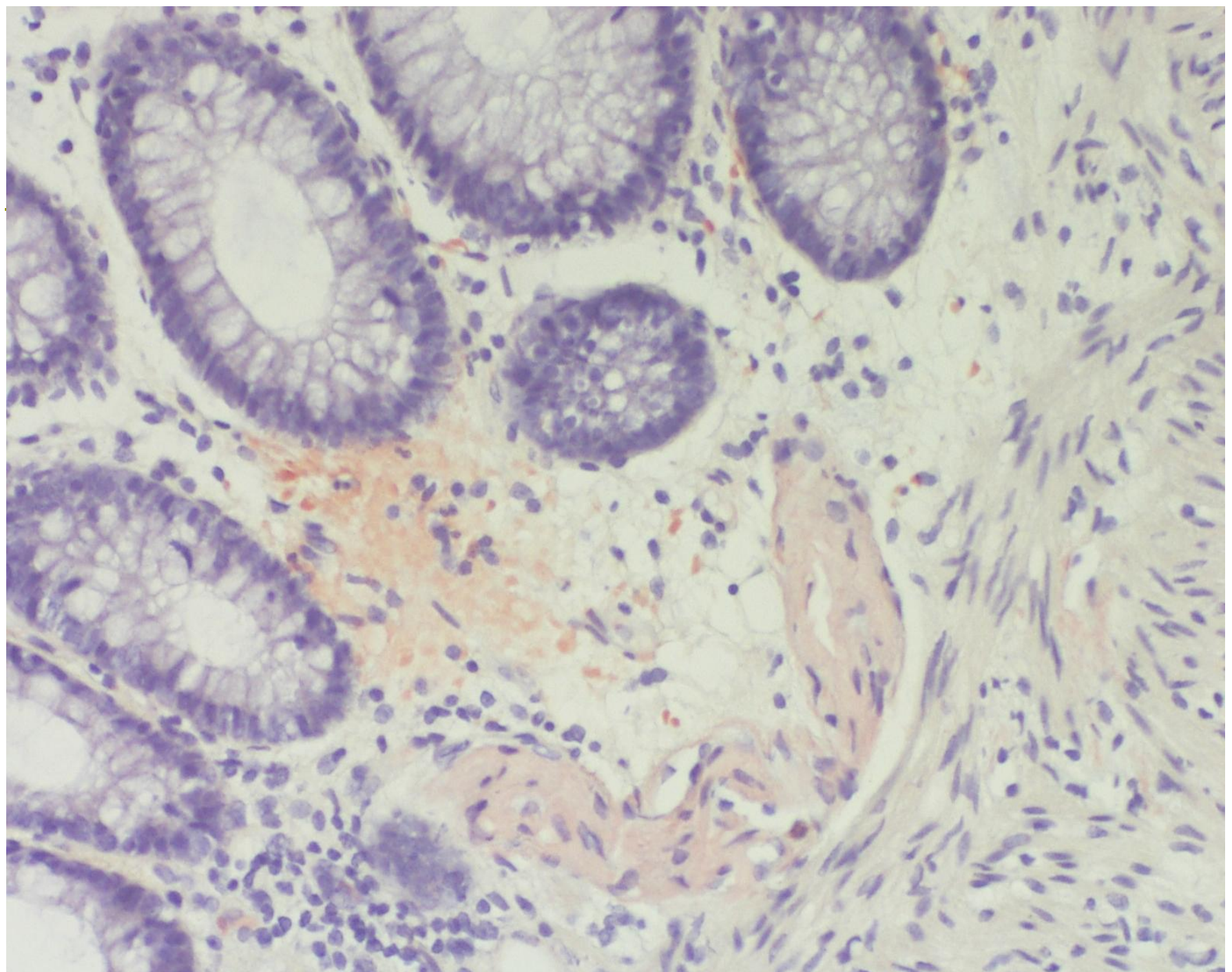
Toledo, 28 de junio 2014

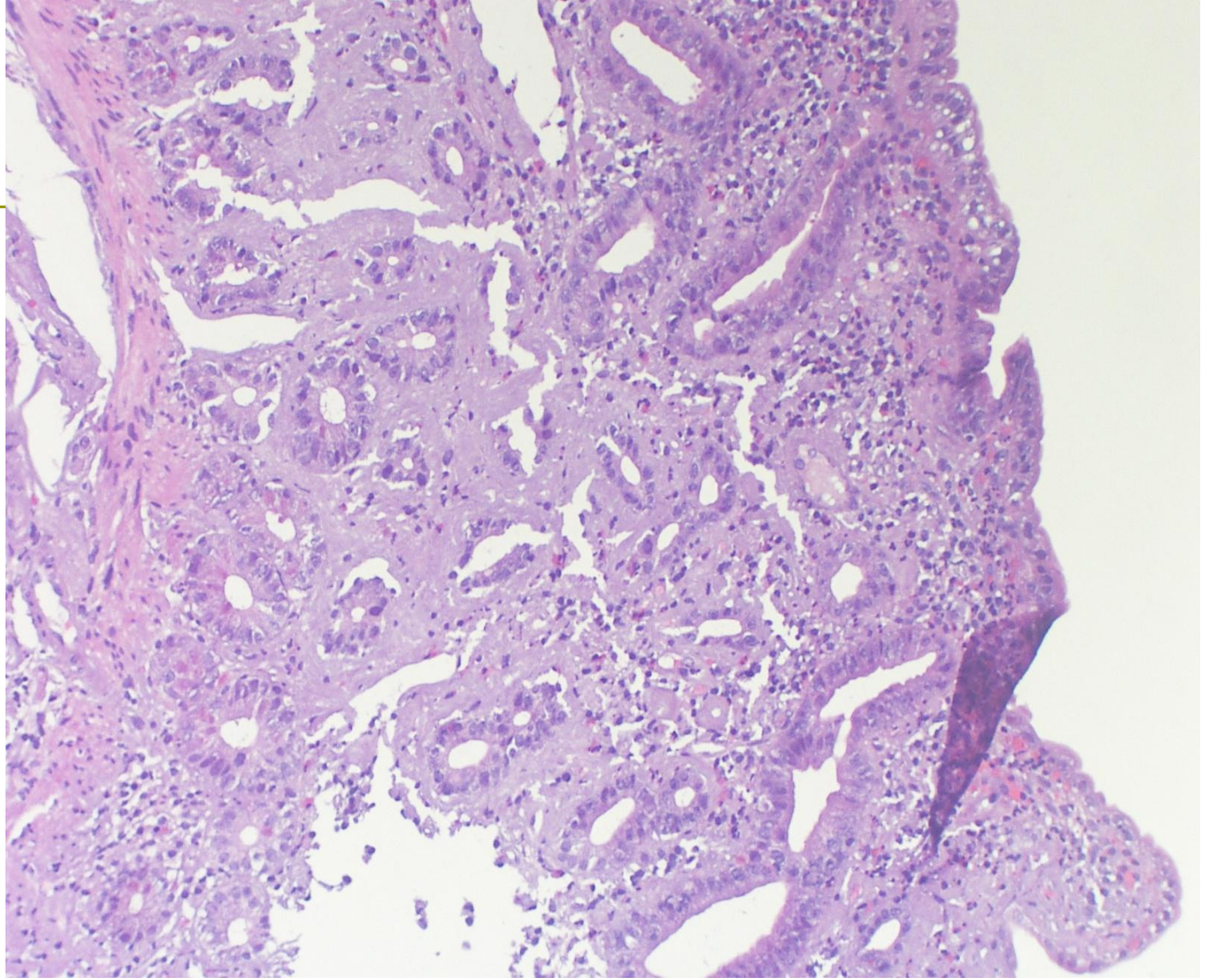
Mujer 73 años

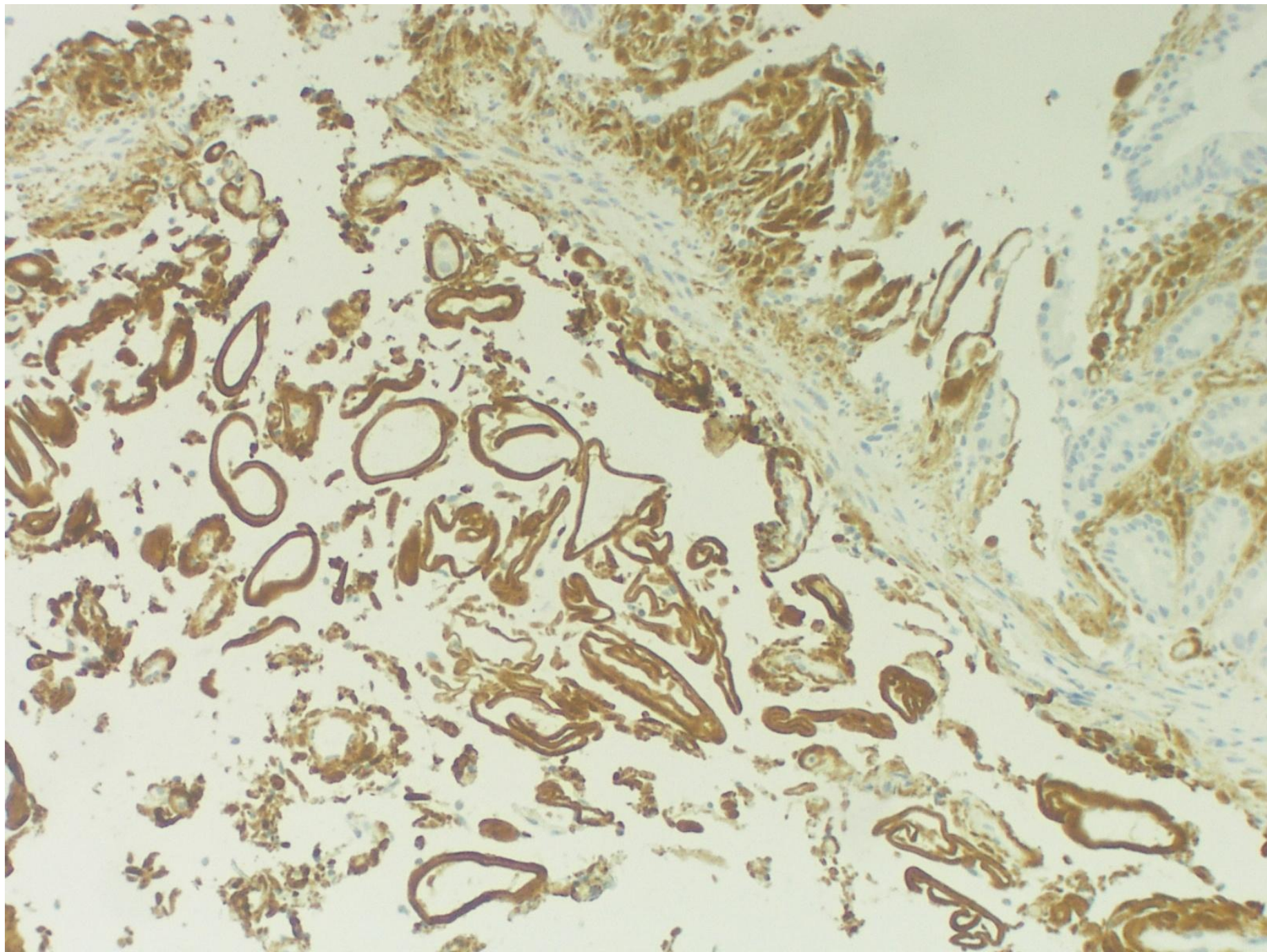
- Cuadro constitucional
- Edemas EEII
- Anemia NN
- Déficit de factor X
- Proteinuria en rango nefrótico con insuficiencia renal
- Colestasis disociada
- Insuficiencia cardíaca

Estudio endoscópico con toma de
biopsia de duodeno y recto









BIOPSIA DUODENAL Y RECTAL:
depósito de amiloide AA
en mucosa, vasos de mucosa y submucosa.

TABLA 1
Clasificación de la amiloidosis según sus proteínas precursoras

Precursor	Proteína amiloide	Distribución	Tipo	Síndrome o tejidos afectados
Cadenas ligeras inmunoglobulinas	AL	Sistémica	Adquirida	Amiloidosis primaria, asociada a mieloma y GMSI
Cadenas pesadas inmunoglobulinas	AH	Sistémica	Adquirida	Gammopatías monoclonales
Amiloide sérico A	AA	Sistémica	Adquirida	Asociada a inflamación crónica: enfermedades reumáticas, EII, infecciones, tumores y fiebres periódicas hereditarias (FMF, RFNT, SHID, UFF, SMW)
Transtiretina	ATTR	Sistémica	Hereditaria	Prototipo PAF
		Sistémica	Adquirida	Corazón y vasos. Amiloidosis senil
β2-microglobulina	Aβ2M	Sistémica	Adquirida	Asociada a hemodiálisis crónica
Apo AI	AapoAI	Sistémica	Hereditaria	Riñón, hígado, bazo, tracto gastrointestinal, SNP. Más común en EE. UU. y Reino Unido
Apo AII	AapoAII	Sistémica	Hereditaria	Riñón, corazón
Lisozima	ALys	Sistémica	Hereditaria	Riñón, hígado, bazo. Amiloidosis renal británica
Cadena fibrinógeno Aα	Afib	Sistémica	Hereditaria	Riñón, hígado
Gelsolina	Agel	Localizada	Hereditaria	Córnea, SNC y piel. Amiloidosis hereditaria finlandesa
Lactoferrina	ALac	Localizada	Hereditaria	Ojos. Amiloidosis corneal familiar
Queratoepitelina	AKer	Localizada	Hereditaria	Ojos. Amiloidosis corneal familiar
Proteína precursora Aβ	Aβ	Localizada	Adquirida	SNC. Enfermedad de Alzheimer esporádica, amiloidosis cerebral angiopática
		Localizada	Hereditaria	Vasos SNC. Hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis variante holandesa
Proteína precursora prion	AprP	Localizada	Adquirida	SNC. ECJ esporádica
		Localizada	Hereditaria	SNC. ECJ familiar, EGSS, IFF
Cistatina C	Acys	Localizada	Hereditaria	Vasos SNC. Hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis variante islandesa
Proteína precursora Abri	Abri	Localizada	Hereditaria	SNC. Demencia familiar británica
Procalcitonina	Acal	Localizada	Adquirida	Tumor de células C tiroides
Insulina	AIns	Localizada	Adquirida	Insulinoma, DM tipo 2
Prolactina	APro	Localizada	Adquirida	Glándula pituitaria
Amilina	AIAPP	Localizada	Adquirida	Islotes de Lagerhans
Factor natriurético auricular	AANF	Localizada	Adquirida	Corazón
Quetoepitelina	Akep	Localizada	Adquirida	Piel
Lactadherina (Medina)	AMed	Localizada	Adquirida	Aorta, senil

DM: diabetes mellitus; ECJ: enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; EGSS: enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; FMF: fiebre mediterránea familiar; GMSI: gammapatía monoclonal de significado incierto; IFF: insomnio fatal familiar; PAF: polineuropatía amiloidea familiar; SNP: sistema nervioso periférico; RFNT: receptor del factor de necrosis tumoral (síndrome periódico asociado); SHID: síndrome hiperinmunoglobulina D; SMW: síndrome de Muckle-Wells; SNC: sistema nervioso central; UFF: urticaria familiar al frío.

TABLA 2

Enfermedades más comúnmente asociadas a la amiloidosis AA

Enfermedades inflamatorias crónicas

Enfermedades reumáticas

Artritis reumatoide
 Artritis psoriásica
 Espondilitis anquilosante
 Artritis idiopática juvenil
 Enfermedad de Still del adulto
 Artritis reactiva
 Vasculitis sistémicas: ACG, enfermedad de Behcet, otras
 Lupus eritematoso sistémico
 Gota
 Artritis por oxalato
 Sarcoidosis

Síndromes autoinflamatorios

FMF
 TRAPS
 CINCA
 CAPS
 Síndrome de Muckle-Wells
 Síndrome de Hiperinmunoglobulinemia D

Enfermedades inflamatorias intestinales

Enfermedad de Crohn
 Colitis ulcerosa

Infecciones crónicas

TBC, osteomielitis, lepra, bronquiectasias, úlceras cutáneas crónicas y úlceras por presión, enfermedad de Whipple, VIH/sida, endocarditis bacteriana subaguda

Enfermedades neoplásicas

Carcinoma de células renales, carcinomas del tracto gastrointestinal, pulmonar o urogenital, enfermedad de Hodgkin, enfermedad de Castelman, mesotelioma, tumor carcinoide, otras

Otras

Inmunodeficiencia variable común, hipogammaglobulinemia, epidermolisis bullosa, psoriasis, fibrosis quística, mixoma auricular, enfermedad de Rosai-Dorfman, fibrosis idiopática retroperitoneal, otras

ACG: arteritis de células gigantes; CAPS: síndromes asociados a criopirina; CINCA: síndrome articular, cutáneo y neurológico crónico infantil; FMF: fiebre mediterránea familiar; TBC: tuberculosis; TRAPS: síndrome periódico asociado a receptor de factor de necrosis tumoral.

Estudio enfermedad subyacente

❑ Autoinmunidad negativo

- ANA, ANCA
- Crioglobulinas
- Complemento
- Factor reumatoide
- Ac antimitocondriales
- Ac anti LKM
- Ac anti músculo liso
- Alfa 1 antitripsina

✓ Ac antigliadina Ig A: **71.19** (<20), antitransglutaminasa Ig A: **24.38** (<20), Ac Ig A anti endomisio: negativo.

❑ Microbiología

- VHB
- VHC
- VIH
- VEB
- QTF 0.01
- Sífilis
- Coxiella
- Lyme
- Toxoplasma

❑ Marcadores tumorales: **B2 microglobulina: 6412 µg/L (970-2640); Ca 125: 57 U/ml (0-35).**

❑ ECA. Proteinograma; Ig G, A y M.

¿AA idiopática?

**¿Amiloidosis previa a
enfermedad subyacente?**

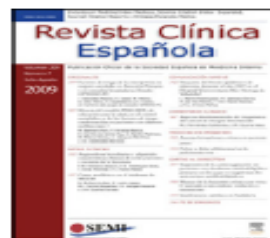
¿Es realmente AA?





Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ORIGINAL

Características clínicas de los pacientes con amiloidosis sistémicas en el periodo 2000 - 2010

D. Real de Asúa*, R. Costa, M.M. Contreras, Á. Gutiérrez, M.T. Filigheddu y M. Armas

Servicio de Medicina Interna, Fundación de Investigación Biomédica, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

Tabla 1 Características clínicas al diagnóstico de 54 pacientes con amiloidosis sistémicas entre el 2000 y el 2010

Características clínicas	Total (n = 54)	AL (n = 24)	AA (n = 30)	Valor de p
Edad (años)	64 ± 13	66 ± 12	62 ± 14	NS
Sexo (% varones)	26 (48)	12 (50)	14 (47)	NS
Afectación clínica				
Renal	36 (67%)	16 (67%)	20 (67%)	NS
Necesitaron diálisis al diagnóstico	11 (20%)	3 (13%)	8 (27%)	NS
Cardíaca	18 (33%)	12 (50%)	6 (20%)	< 0,05
IC al diagnóstico	14 (26%)	9 (38%)	5 (17%)	NS
Grosor septo IV (mm)	15 ± 2	15 ± 2	14 ± 1	NS
Gastrointestinal	11 (20%)	5 (21%)	6 (20%)	NS
Hepática	13 (24%)	5 (21%)	8 (27%)	NS
Neurológica	16 (30%)	10 (42%)	6 (20%)	NS
Polineuropatía	3 (6%)	3 (13%)	0	NS
Síndrome de túnel carpiano	8 (15%)	5 (21%)	3 (10%)	NS
Piel y partes blandas	6 (11%)	5 (21%)	1 (3%)	< 0,01

AA: amiloidosis secundaria; AL: amiloidosis primaria; IC: insuficiencia cardíaca; NS: diferencia estadísticamente no significativa; septo IV: septo interventricular.

Tabla 3 Distribución de las enfermedades basales causantes de amiloidosis sistémicas en 6 series españolas

Tamaño muestral	Actual n = 54 (%)	García Morán et al. ¹¹ (1992) n = 69 (%)	González-García et al. ¹⁰ (1986) n = 44 (%)	De la Sierra et al. ⁹ (1985) n = 60 (%)	Martínez-Vea et al. ⁸ (1983) n = 37 (%)	Castilla et al. ⁷ (1977) n = 29 (%)
<i>Amiloidosis AL</i>	24 (44)	19 (28)	12 (27)	19 (32)	12 (32)	6 (21)
Mieloma múltiple	5 (21)	7 (37)	3 (25)	7 (37)	-	0
<i>Amiloidosis AA</i>	30 (56)	49 (71)	32 (73)	38 (63)	25 (68)	21 (72)
Artritis reumatoide	9 (30)	10 (20)	6 (19)	12 (32)	2 (8)	4 (19)
Espondilitis anquilosante	4 (13)	1 (2)	1 (3)	8 (21)	5 (20)	-
Infecciones crónicas	3 (10)	29 (59)	14 (44)	16 (42)	12 (50)	13 (62)
Enfermedad inflamatoria intestinal	2 (7)	-	-	-	1 (3)	-
Autoinflamatorias	2 (7)	5 (10)	2 (6)	-	-	-
Psoriasis	2 (7)	-	-	4 (11)	1 (3)	-
Otros procesos inflamatorios	2 (7)	3 (7)	4 (12)	1 (3)	3 (12)	-
Tumores	2 (7)	1 (2)	2 (6)	1 (3)	1 (3)	4 (19)
N/S	4 (13)	-	3 (9)	-	-	-

Los resultados se presentan como n (%).

N/S: no se encontró el proceso inflamatorio subyacente.

SPECIAL FEATURE

AA Amyloidosis: Mount Sinai Experience, 1997–2012

Daniel Bunker, MD and Peter Gorevic, MD

Mount Sinai Medical Center, New York, NY

Table 4. Previous Case Series

Case Series	Years Covered, Setting	No. of Subjects	% Male	Median Age at Diagnosis (Years)	Median Time From Diagnosis of Underlying Disease to Amyloid (Years)	Underlying Diseases
Gertz, 1991 ⁴⁵	1956–89, US	64	59 (38/64)	51	18.3	RA 48%, chronic infections 17%, IBD 9%, <u>idiopathic 2%</u>
Joss, 2000 ⁴⁶	1985–99, UK	43	63 (27/43)	57.2	Not described	RA 51%, chronic infections 14%, AS 12%, <u>idiopathic 12%</u>
Gillmore, 2001 ³	1989–99, UK	80	Not described	30	12	JRA 48%, RA 23%, <u>FMF 9%</u> , Chronic sepsis 9%, idiopathic 0%
Verine, 2007 ²⁷	1990–2005, France	68	51 (35/68)	Not described (but mean age was 57.6 ± 15.1)	16	Chronic infections 41%, RA 27%, <u>FMF 7%</u> , <u>idiopathic 1%</u>
Lachmann, 2007 ⁴	1990–2005, UK	374	56 (210/374)	50	17	RA 33%, JRA 17%, chronic sepsis 15%, idiopathic 6%
Girnius, 2011 ²	2000–09, US	41	59 (24/41)	Not described	Not described	IBD 17%, chronic infections 10%, RA 12%, <u>idiopathic 29%</u>

Abbreviations: AS, ankylosing spondylitis; FMF, familial Mediterranean fever; IBD, inflammatory bowel disease; JRA, juvenile rheumatoid arthritis; RA, rheumatoid arthritis; UK, United Kingdom; US, United States.

Amiloidosis secundaria??

■ AA

Afectación renal →

Anatomía patológica

- ✓ Clínica actual, antecedentes
- ✓ Estudio de AI
- ✓ Marcadores tumorales
- ✓ Microbiología
- ✓ TC toraco-abdominal

PERO...

No causa subyacente

Déficit F X

Iª cardíaca - HVI

BIOPSIA

¿Nos “creemos” la biopsia?



Caracterización del tipo de amiloide

- ❑ **Inmunohistoquímica** con anticuerpos específicos frente a las proteínas fibrilares precursoras (confirmar o excluir la amiloidosis AA, menos fiable en AL y ATTR).
- ❑ **Microscopía de inmunofluorescencia** muestra el depósito de una cadena ligera monoclonal de tipo λ o κ en la amiloidosis AL (se ha descrito una baja sensibilidad (65%).
- ❑ **Secuenciación de aminoácidos o análisis de ADN**, técnica difícil y poco extendida.
- ❑ **Microdissección con láser y espectrometría de masas** la mejor técnica para identificar el tipo de sustancia amiloide, llegando al 98% de especificidad.



REVIEW

How to diagnose amyloidosis

P. Mollee,^{1,3} P. Renaut,² D. Gottlieb^{4,5} and H. Goodma

¹Haematology Department and ²Anatomical Pathology Department, Pathology Department, University of Queensland, Brisbane, Queensland, ⁴Haematology Department, University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia, and ⁶Haematol

Key words

amyloidosis, diagnosis, immunohistochemistry, genetic testing, proteomics.

Correspondence

Peter Mollee, Haematology Department, Pathology Queensland, Princess Alexandra Hospital, Ipswich Road, Brisbane, Qld 4102, Australia.

Email: peter_mollee@health.qld.gov.au

Received 12 February 2013; accepted 5 September 2013.

doi:10.1111/imj.12288

Abstract

Amyloidosis is a r proteins as aggrega organ function. Hig identification of the in order to avoid assess prognosis, an current evidence on the limitations of v Zealand context, at patients. Recomm what investigation amyloidosis.

Tandem mass spectrometry

In the past decade, new methods have been developed that have enabled the use of FFPE tissues to be used in the study of proteomics by mass spectrometry, the first report being in 2005.⁴¹ Laser capture microdissection has been used to procure the usually small amounts of amyloid deposits and to ensure that the sample is relatively pure, with minimal protein contaminants present from the normal surrounding tissues.⁴² Advances in high-performance liquid chromatography and mass spectrometry technologies have led to greater sensitivity for low-level samples. This is particularly salient to the subtyping of amyloid, as in some biopsy samples, the amyloid deposits may only be present in a few blood vessels. Early reports of the use of laser capture microdissection and tandem mass spectrometry in clinical biopsy specimens suggest that this method will soon become the gold standard for accurate subtyping of amyloidosis.⁴³ The technique can be used to identify any of the amyloid subtypes whether they be acquired or hereditary variants. Currently, tandem mass spectrometry-based techniques are available in the research setting in Australia (contact: Dr Patricia Renaut,



Systemic Light-Chain Amyloidosis: Advances in Diagnosis, Prognosis, and Therapy

Adam D. Cohen¹ and Raymond L. Comenzo²

¹Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, PA; ²Tufts Medical Center, Boston, MA

Systemic light-chain amyloidosis (AL) is caused by misfolded immunoglobulin light-chain proteins that aggregate and deposit as unique fibrils, ultimately leading to organ failure and death. Recent developments that have significantly aided the management of patients with AL include diagnostic techniques for definitive typing of amyloid deposits by use of laser microdissection with mass spectrometry and customized protein bioinformatics, and validated staging and response-scoring systems that improve clinical trial design. The widespread use of cardiac biomarker staging and serum-free light-chain levels to evaluate response to therapy has also improved care. Standard therapies such as oral melphalan and dexamethasone or autologous stem cell transplant continue to be important options, while thalidomide and its analogs, lenalidomide and pomalidomide, and the proteasome-inhibitor bortezomib have activity in AL and have expanded our armamentarium. Continued improvement in outcomes, however, will require the commitment and cooperation of pharmaceutical companies, regulatory agencies, academic investigators, and cooperative groups/consortia. This effort will involve the conduct of well-designed clinical trials of new agents and combinations within a modern framework that categorizes the study populations of patients with AL, defines the end points appropriate to those populations and to the different phases of clinical trials, employs the newly available staging and response criteria, and standardizes adverse event reporting.

Amiloidosis primaria: diagnóstico, pronóstico y tratamiento

M.^a TERESA CIBEIRA, JOAN BLADÉ

Institut de Malalties Hemato-Oncològiques. Servei d'Hematologia.

Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Hospital Clínic. Barcelona

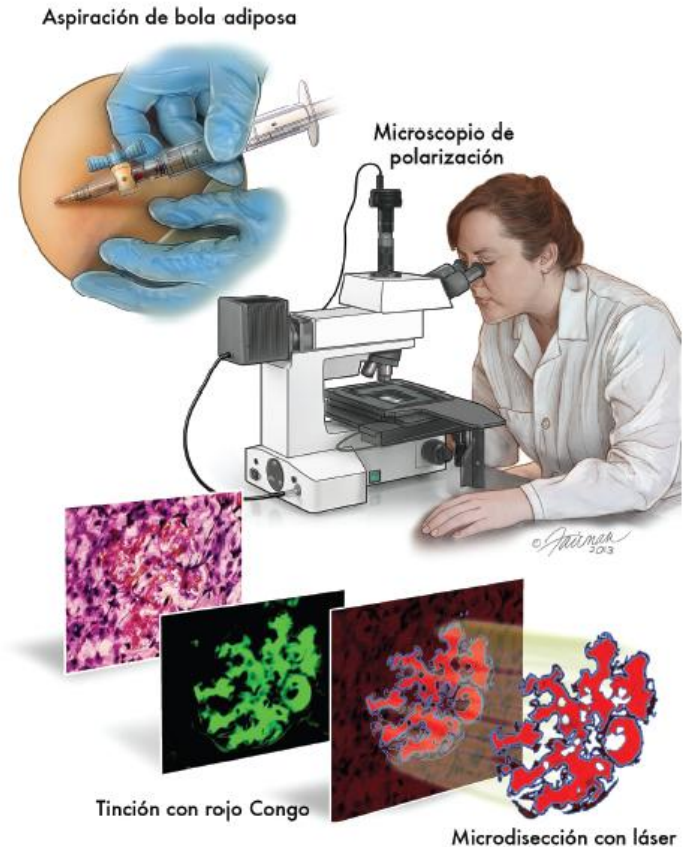
dos cadenas ligeras de las inmunoglobulinas. Por último, señalar que recientemente se ha postulado que la microdissección con laser y espectrometría de masas constituye la mejor técnica para identificar el tipo de sustancia amiloide^(5,6). Dicha técnica estaría especialmente indicada en los casos en que dos proteínas precursoras amiloides pueden potencialmente estar presentes en el mismo paciente. Una vez se ha establecido el diagnóstico de AL, debe determinarse la extensión de la afectación orgánica (ver Tabla 1).

Laser microdissection-mass spectrometry (LMD-MS)

Principal técnica en la tipificación de amiloidosis.

- ✓ Cualquier muestra de tejidos
- ✓ Especificidad 100 %
- ✓ Identifica todas las proteínas amiloideas
- ✓ Capacidad para caracterizar nuevas
- ✓ No se necesita conocimiento clínico previo

- Se disecan muestras rojo congo positivas
- División en péptidos
- Análisis: espectrometría de masas en tándem con electroaspersión de cromatografía de líquidos.



Diagnóstico final

Amiloidosis AL
por cadenas ligeras
tipo kappa

Conclusiones

- ❑ La importancia de:
 - Sospechar amiloidosis, gran variabilidad de síntomas y signos
 - “Buscar” el diagnóstico
 - Adecuada tipificación del amiloide
 - Estudio de extensión

- ❑ Tratamiento, del proceso subyacente o de la enfermedad primaria

Bibliografía

- C. Magro Checa; J. L. Rosales Alexander; J. Salvatierra; E. Raya Álvarez. *Amiloidosis*. **Medicine** **2013; 11 (34): 2065-75**.
- D. Real de Asúa , R. Costa, M.M. Contreras, Á. Gutiérrez, M.T. Filigghedu, M. Armas. *Características clínicas de los pacientes con amiloidosis sistémicas en el periodo 2000 – 2010*. **Rev Clin Esp.2013;213:186-93 - Vol. 213 Núm.4 DOI: 10.1016/j.rce.2012.09.001**
- Daniel bunker, Peter Gorevic. *AA Amyloidosis: Mount Sinai Experience, 1997-2012*. **Mount Sinai Journal of Medicine; 79: 749-756, 2012**.
- P. Mollee, P. Renaut, D. Gottlieb and H. Goodman. *How to diagnosis amyloidosis*. **Internal Medicine Journal 44 (2014)**.
- Adam D. Cohen and Raymond L. Comenzo. *Systemic Light-Chain Amyloidosis: Advances in Diagnosis, Prognosis, and Therapy*.
- Bouke P C Bazenberg; Martin H Van Rijswijk. *Leader Where has secondary amyloid gone?* **Ann Rheum Dis 2000;59:577-579 doi: 10.1136/ard. 59. 8.577**
- E. Torregrosa, J. Hernández-Jaras, C. Calvo, A. Ríus, H. García-Pérez, F. Maduell y J. M. Vera. *Amiloidosis secundaria (AA) y afectación renal*. **Nefrología. Vol. XXIII. Número 4. 2003**
- J. Rojas-Rivera, A. Barat, J. Egido. *Glomerulopatías secundarias a enfermedades sistémicas*. **Medicine 2011 ; 10 (82): 5560-80**



MUCHAS GRACIAS

Julio Sánchez Álvarez
jsanchea@cfnavarra.es

649830187

Table 2 More common clinical scenarios where amyloidosis should be suspected

Nephrotic range proteinuria

Cardiac failure with left ventricular hypertrophy in the absence of hypertension or aortic valve disease

Sensorimotor peripheral neuropathy without obvious cause

Hepatomegaly with a normal appearance on ultrasound or computed tomography imaging

Autonomic neuropathy

Glomerulonefritis primarias

- ☐ Nefropatía de cambios mínimos
- ☐ Glomerulonefritis esclerosante y focal
- ☐ Glomerulonefritis membranosa
- ☐ Glomerulonefritis mesangiocapilar
- ☐ Otras lesiones glomerulares primarias

Enfermedades glomerulares secundarias

Enfermedades sistémicas

- Lupus eritematoso sistémico**
- Artritis reumatoide
- Púrpura de Schönlein-Henoch
- Glomerulonefritis inmunotactoide
- Dermatomiositis
- Síndrome de Goodpasture
- Vasculitis sistémicas

Enfermedades metabólicas y heredofamiliares

- Diabetes mellitus**
- Síndrome de Alport
- Enfermedades de células falciformes
- Amiloidosis**
- Enfermedad de Fabry
- Síndrome nefrótico congénito

Enfermedades infecciosas

- Bacterianas (glomerulonefritis postestreptocócicas, endocarditis infecciosas, nefritis por cortocircuito, sífilis, tuberculosis, pielonefritis crónica)
- Viricas (VHB, VIH, CMV, VEB, herpes zoster)
- Otros (paludismo, toxoplasmosis, filariasis, tripanosomiasis)

Neoplasias

- Tumores sólidos (carcinomas y sarcomas)**
- Linfomas y leucemias

Farmacos

- Mercurio**
- Sales de oro**
- Penicilamina**
- Captopril**
- AINE**
- Litio
- Rifampicina
- Interferón alfa
- Inmunizaciones

Miscelánea

- Preeclampsia
- Nefroangiosclerosis
- Obesidad mórbida
- Nefropatía crónica de rechazo**
- Nefropatía por reflujo

Diagnóstico

Requiere confirmación histológica

- Grasa subcutánea: S 57-88%, E 100% (AL, AA, ATTR)
 - Médula ósea: 50%
 - Mucosa labial o rectal: 60-70%
 - Hepática y renal: 90%
-
- Biopsia grasa: baja sensibilidad con afectación de un solo órgano

Amyloidosis tongue enlargement



Physical examination showed an enlarged tongue protruding outside the mouth and showing scalloping of the lateral borders due to teeth indentations.

Reproduced from: Guijarro-Martinez R, Miragall Alba L, Villar Puchades R, et al. Rational management of macroglossia due to acquired systemic amyloidosis: does surgery play a role? J Oral Maxillofac Surg 2009; 67:2013. Illustration used with the permission of Elsevier Inc. All rights reserved.

Figure 1 Organ involvement in common subtypes of amyloidosis (++++, 50–100%; +++, 25–50%; ++, 10–25%; +, <10%). Illustration modified from Anatomica, the complete home medical reference⁴⁴ and used with permission from Global Book Publishing. AFib, amyloid derived from fibrinogen; AL, amyloid derived from immunoglobulin light chain; ATTR, amyloid derived from transthyretin.

Localised Amyloid Sites

- Periorbital +
- Nasopharyngeal/larynx ++
- Lungs/bronchi +
- Lymph nodes +
- Skin +
- Gastrointestinal tract +
- Urinary tract +

