

CASO CLÍNICO

Seminario

14/11/07

16/06/07

Sme consuntivo de 6 meses de evolución

- ✓ Disminución de 13 Kg.
- ✓ artralgias
- ✓ Astenia
- ✓ calambres en Miembros inf.
- ✓ Mejoría de registros de TA (HTA previa)
- ✓ Intolerancia al frío
- ✓ Edemas en miembros inferiores

- ✓ Epigastralgia
- ✓ Hiporexia
- ✓ distensión abdominal
- ✓ náuseas sin vómitos
- ✓ asco a la carne

Ex físico

- ✓adelgazado
- ✓edemas en miembros inferiores hasta rodillas bilaterales, simétricos, moderado

Antecedentes

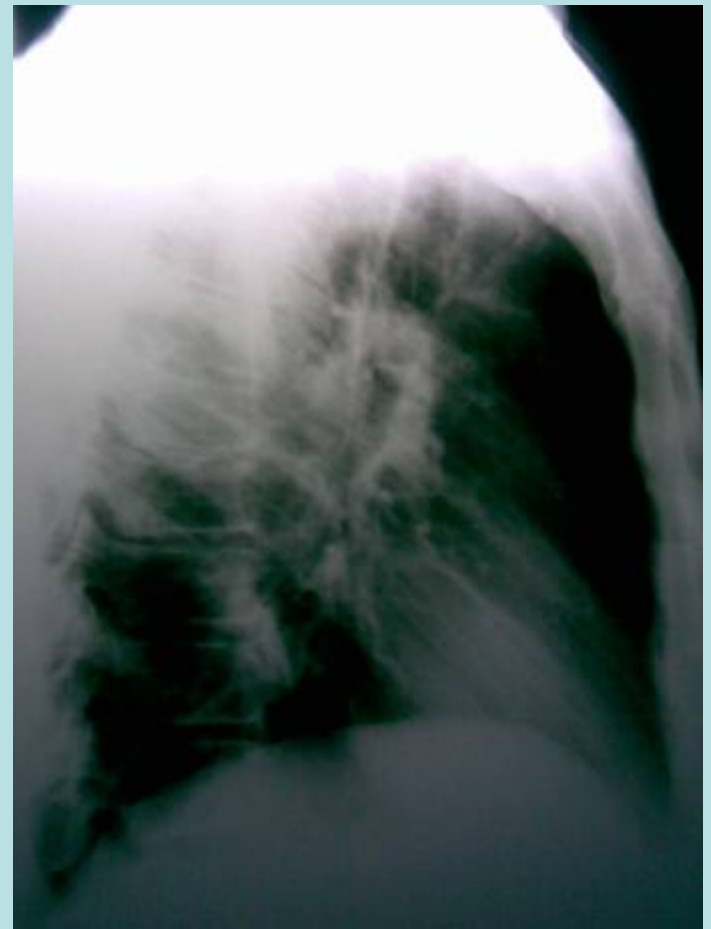
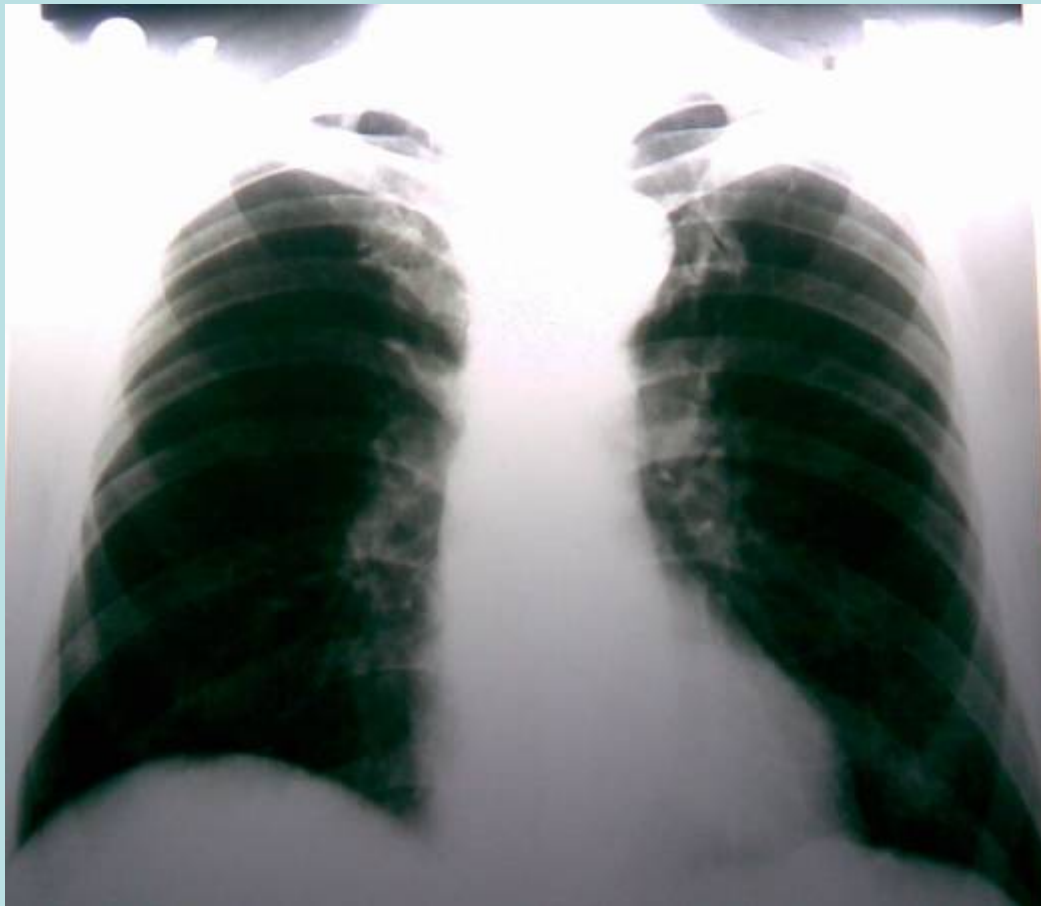
- ✓Episodios recurrentes de Prostatitis desde juventud. Ultimo episodio hace 3 años.
- ✓HTA tto con enalapril. No actualmente.
- ✓Etilismo ½ lt vino por día
- ✓TBQ 4-5 cig /día

Medicación:

- Omeprazol 20 mg/día.
- Simvastatina 10 mg/día (pocos meses)

CASO CLÍNICO

Hombre / 60 años



Estudios previos

DIC /06



C del Uruguay

techo y cuerpo **pliegues gruesos de menor distensibilidad**, mucosa roja hiperémica. Antropíloro congestivo con erosiones. Erosión lineal en esófago.

Bx antro: gastritis crónica antral superficial en actividad. H.P +



2 pólipos < 5 mm en sigma distal. Se extirpan (adenomas tubulares). Hemorroides internas.

(Sanatori o Adventi sta)

CASO CLÍNICO

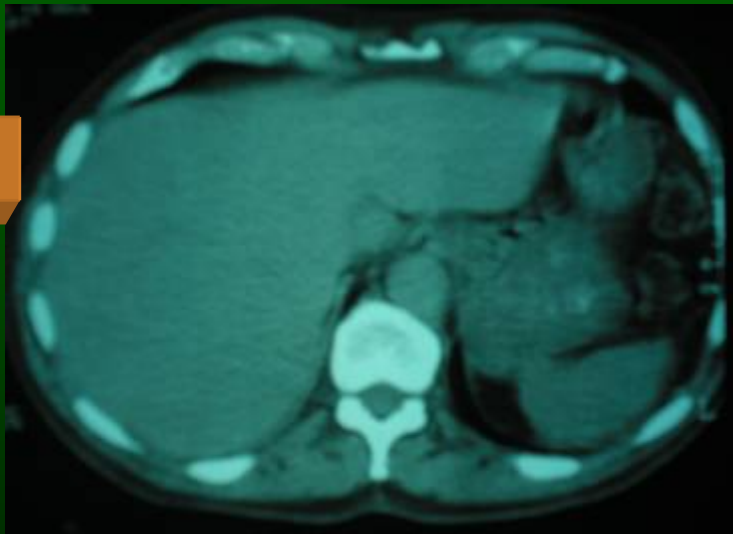
Hombre / 60 años



2 normales.

26/01/07

C del Uruguay



“engrosamientos pleurales focalizados en base pulmonar derecha.

Hígado de volumen aumentado, contornos regulares.

Quiste pequeños renales simples.”

	09/01/2007	17/01/2007	02/02/2007	15/02/2007	11/04/2007		
Hto/ Hb		45% / 15,5		51% / 15,2			
GB		8500		8400		IgM VHA	negativo
fórmula		39/8/0/34/17		1/62/2/0/34/1		AgHBs	negativo
plaquetas			200000		379000	AntiVHC	negativo
VES	98	100 / PCR 2		26	105	FAN	negativo
glucemia		93				ASMA	negativo
urea				45		AMA	negativo
creatininemia		0,97				urocultivo	negativo
ionograma		145 / 5				Huddlesson	negativo
ASAT	50	36		59	41	PSA	0,33
ALAT	40	28		45	28	Latex AR	negativo
FAL	170	417	582	524	665	HIV	negativo
bilirrubina	0,89	0,34		0,96	normal		
GGT			390				
5´N			67				
TP	85%	74%	77%	85%	69%		
KPTT					37´´		
proteinograma	7,5	6		7,5	6,6		
alb/glob	4,52	2,1		4,4	2,6		
ac. Úrico /LDH		8,5/ 525	/ 280				
colesterol		297/HDL 48/LDL 212		374/ LDL 216	292		
TGR		204		573	230		
calcemia		8,4 / Mg 1,8					
orina		Lc 50-100Ht10-25/cpo					

Ingreso

	16/06/2007	20/06/2007	27/06/2007	05/07/2007
Hto / Hb	45 / 15			46 / 15
GB	7800			8430
fórmula	63/2/0/30/5			62/2/2/1/28/7
plaquetas		217000		425000
VES	72			
glucemia	132 (noAyuno)			125 (noAyuno)
urea	45	43	65	49
creatininemia	1,1	1,3	2,03	1,34
ionograma	138/4	135/4,3	138/5	140/5,6
ASAT	34	35		
ALAT	24	29		
FAL	1397	1430		2158
bilirrubina	0,7/D 0,1	0,8		0,7
GGT	1132			
colinesterasa		13950		
TP		100%		100%
KPTT		30''		
proteinograma	5,4	5,5		
alb/glob	1,8	2 /3,5		
colesterol	525	550		561
calcemia	8			
Ferritina				820

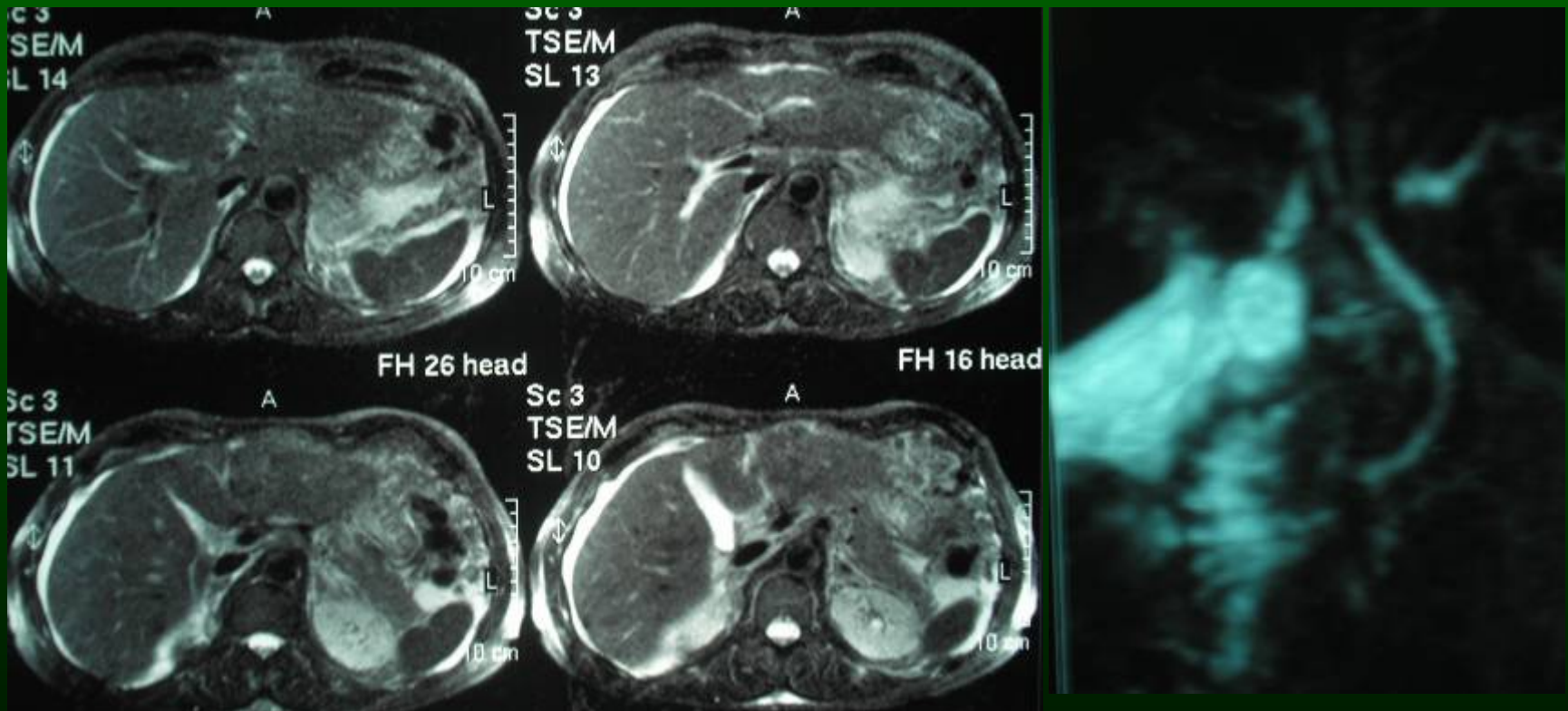
Proteinuria 24hs: 0,52gr

CASO CLÍNICO

Hombre / 60 años



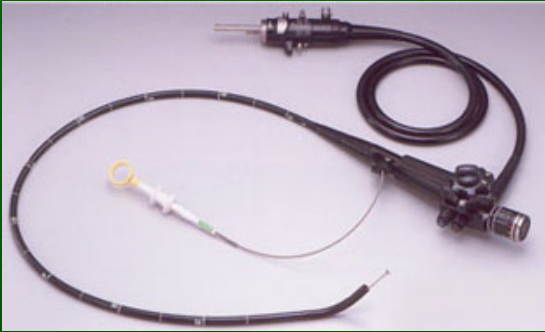
Vía biliar intrahepática levemente dilatada, líquido libre escaso en Morrison y perihepático



“líquido libre laminar de 1 cm perihepático. Signos de hepatopatía crónica leve. Vía biliar normal.”

CASO CLÍNICO

Hombre / 60 años



Fundus gástrico edematoso y congestivo. Antro y Duodeno con pliegues engrosados, edematosos.

A.Pat: signos compatible con gastritis crónica.

Orina 24 hs: 2350cc
Cl creat 72 ml/min
Proteinuria 3.5 gr

TSH	6,17
cortisol 8 hs	14,6 ug/dl
ACTH (N<46)	82 pg/ml
CEA	5,7
CA19-9(N<37)	158

P x E	
totales	6,94
albumina	1,77
alfa 1	0,3
alfa2	1,46
beta	0,95
gamma	2,43

CASO CLÍNICO

Hombre / 60 años

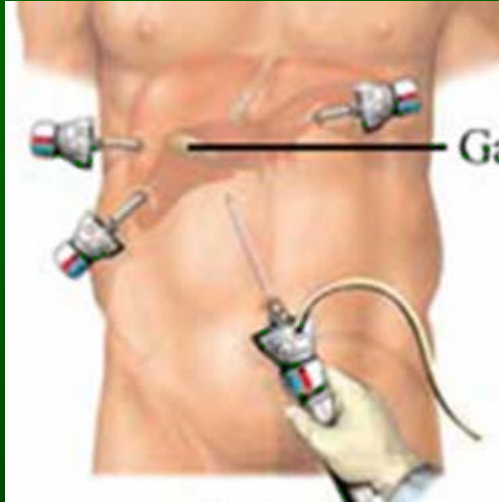


Problemas

- ✓ Sme consuntivo
- ✓ Sme nefrótico (proteinuria, edemas, hipercolesterolemia, hipoalbuminemia)
- ✓ Colestasis
- ✓ Hipergammaglobulinemia

CASO CLÍNICO

Hombre / 60 años



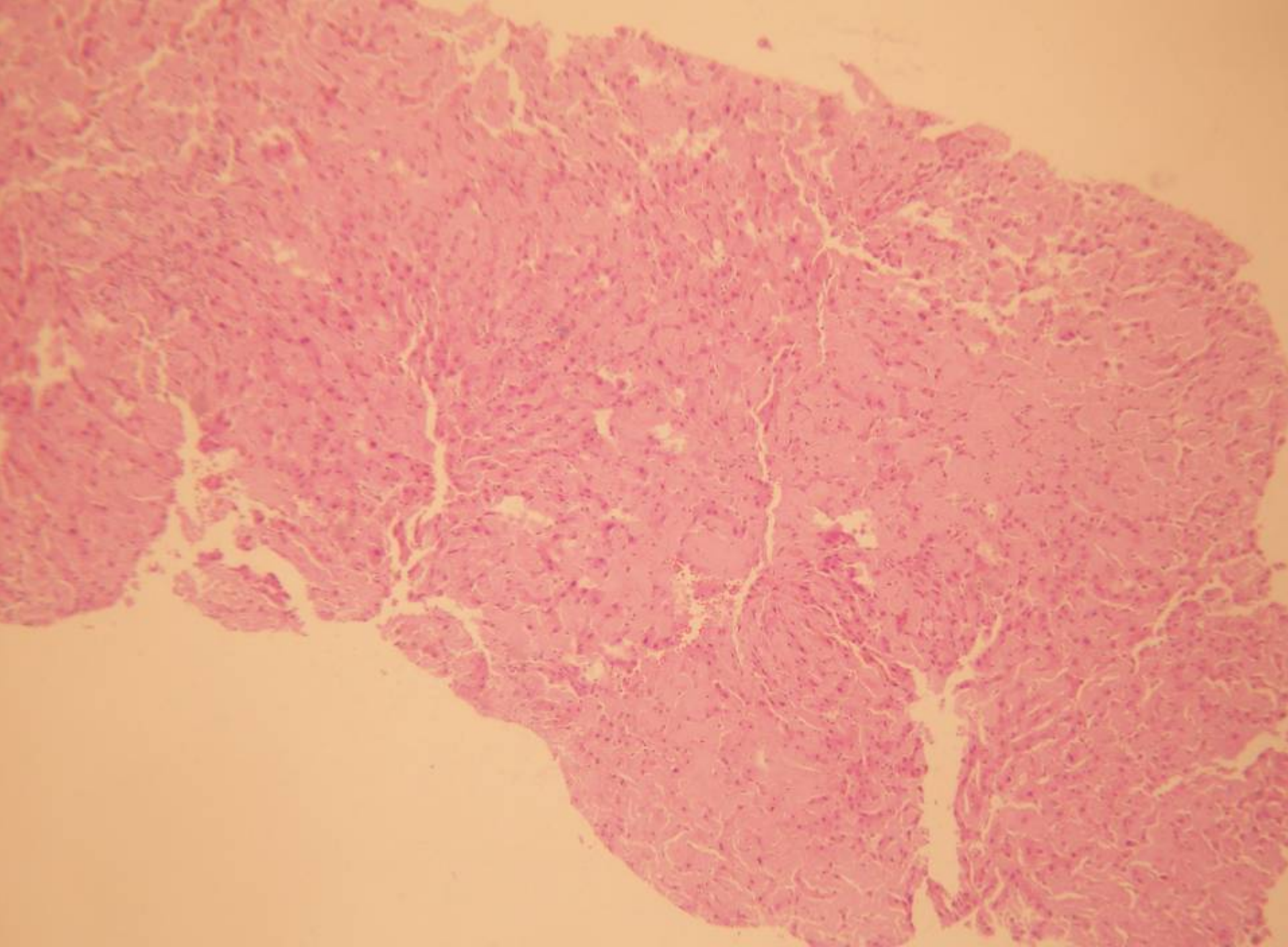
Biopsia hepática

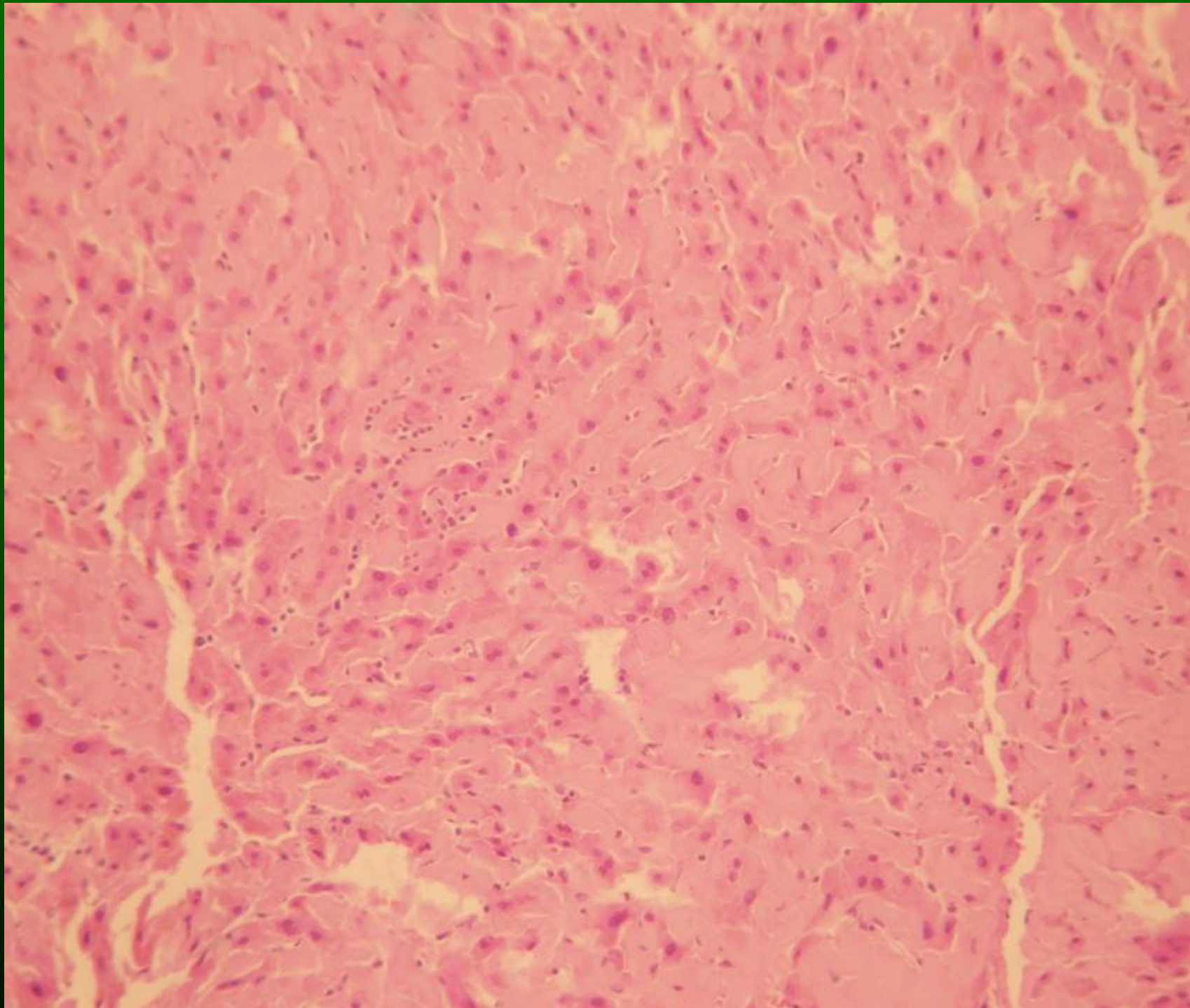
Líquido ascítico

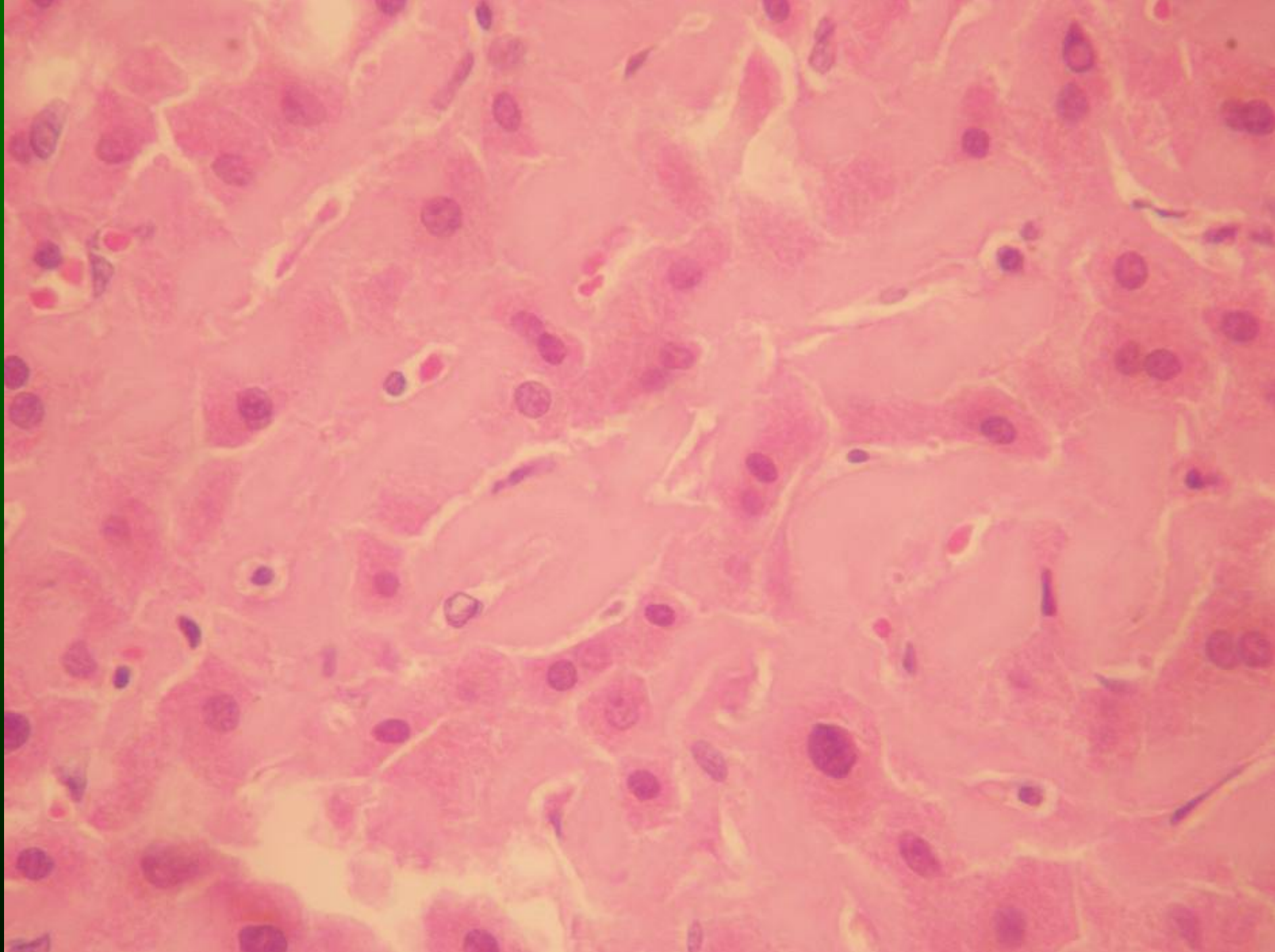
turbio, gris perlado. E: 100
PMN 5%. Mn 25%. Otras 70%.
Prot Totales 0.8gr%. PH 7.2.
glucosa 100 mg.
Cultivo negativo

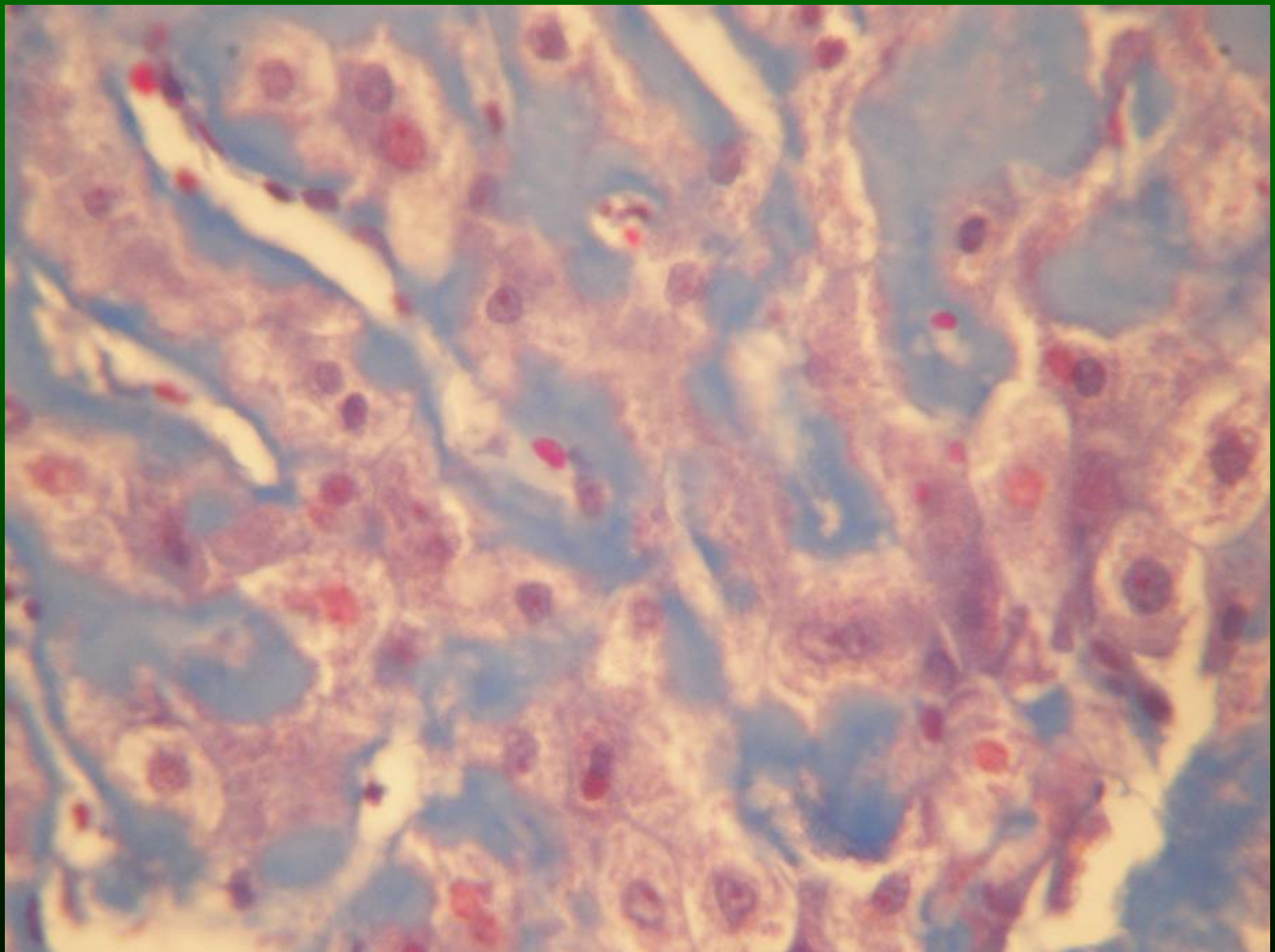
ALTA

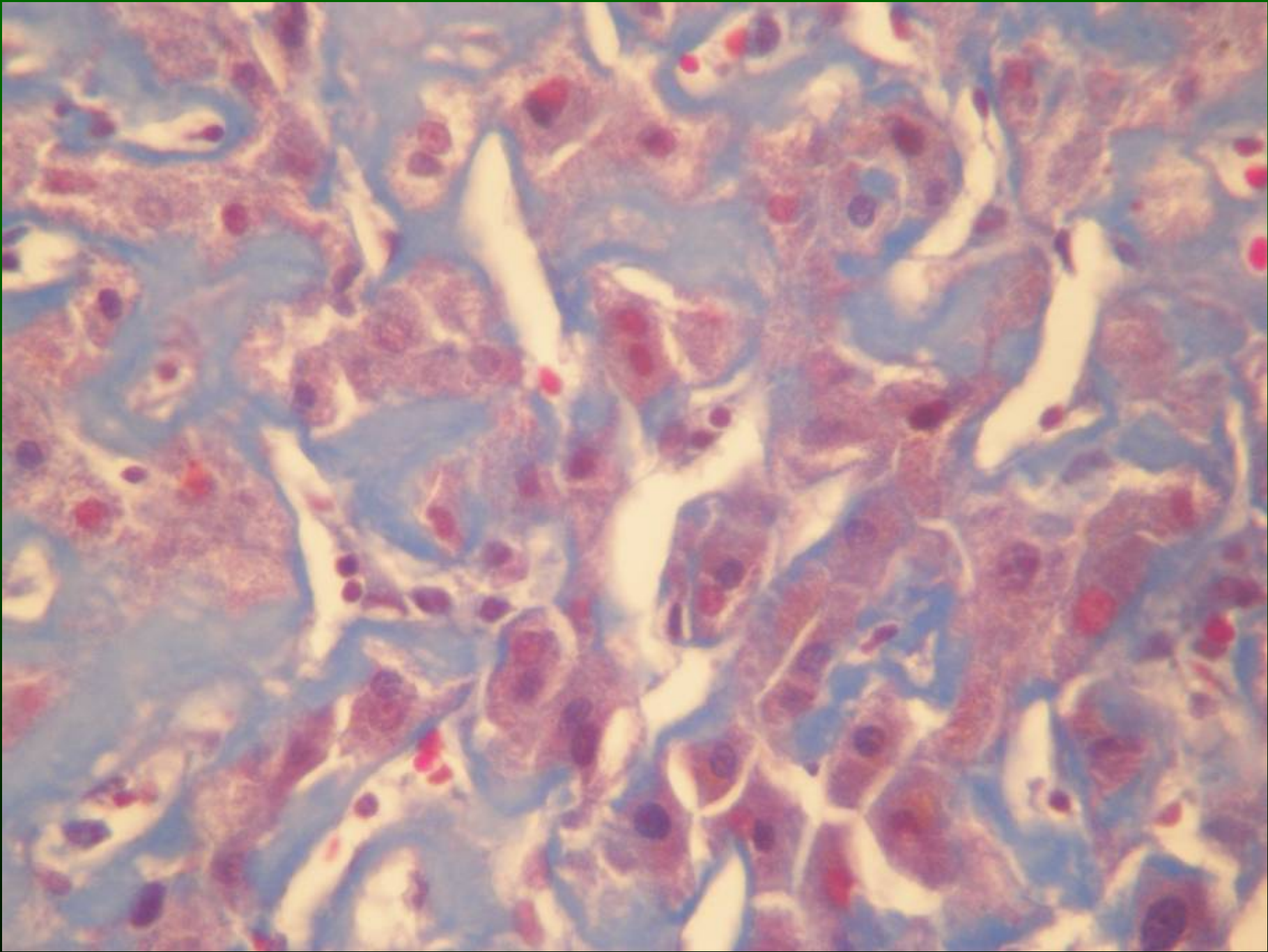
Furosemida 40 mg cada 12 hs
Espironolactona 100 mg /24hs
Omeprazol 20 mg /12 hs











Descripción microscópica

Parénquima hepático que muestra arquitectura trabeculo-lobulillar preservada. Los espacios porta muestran atricción con leve infiltrado inflamatorio crónico e inespecífico. Se observa atrofia de hepatocitos y moderada colestasis. A nivel sinusoidal se observa **depósito de sustancia amorfa hialina que los reviste y oblitera con coloración de Rojo Congo positiva.**

No se observan granulomas ni infiltración neoplásica.

Dx anatomopatológico

Amiloidosis hepática de patrón predominantemente sinusoidal con atrofia de hepatocitos y colestasis

Reingreso

JULIO /07

Episodio sincopal

ECG: Alteraciones 2° de repolarización ventricular



Hipertrofia concéntrica leve de VI.
SVI 13mm.
Diámetro de cavidades normales.
Motilidad parietal de VI y función sistólica conservada (FE 80%).
Dilatación leve de AO (39mm).
Esclerosis valvular aórtica.

Prueba de ortostatismo negativa

Orina 24 hs:
Cl creat 71 ml/min
Proteinuria 5.1 gr

PAMO

Microscopía

Celularidad de un 40% en relación al tejido adiposo, con distribución heterogénea.

Serie roja se dispone en forma irregular, dispersa, con incremento del nº de los progenitores. Los megacariocitos se hallan en forma y tamaño conservados. La trama fibrilar reticular se halla dentro de límites normales. No se observan nódulos o infiltrados linfoides.

Destaca la presencia de un **10% de cél plasmáticas** CD 138 +, maduras y conformando pequeños grupos. La células plasmáticas presentan un **Nº levemente mayor de expresión de cadenas livianas Lambda.**

Dx

MO con cambios reactivos y 10 % de células plasmáticas

Comentario: la población plasmática examinada no es concluyente de discrasia clonal de cél plasmáticas

Prot totales	6,2
albumina	1,7
globulinas	4.5

Banda monoclonal en gama lenta

Ig M	2000 (VN 75-300 mg%)
IgA	231 (VN 90-350 mg%)
IgG	477 (VN 650-1850 mg%)

QT

1° ciclo

- ✓ Talidomida 100 mg/día
- ✓ Ciclofosfamida 500 mg día 1-8-15
- ✓ Dexametasona 40 mg de día 1 a 4 y de día 15 a 18.

Reingreso

Agosto /07

✓Fiebre

Hemocultivo + 1 de 2 *Klebsiella Pneumoniae*
Urocultivo: *E. Coli*



Ascitis. Hepatomegalia parénquima homogéneo, bordes romos.
Riñones leve aumento de tamaño.
Ecogenicidad G II-III.

	18/08/2007	21/08/2007	24/08/2007
Hto / Hb	38 / 12,4	38 / 13	35 / 12
GB	14500	9100	7600
fórmula	6/83/0/0/7/3/ 1	2/74/0/0/16/6/2	6/54/4/0/24/10/2
plaquetas	260000	315000	442000
glucemia	46	72	72
urea	99	89	74
creatininemia	2,03	1,7	1,6
ionograma	130/3,7	132/4,1	136/4,2
ASAT	90	68	41
ALAT	81	69	33
FAL	2163	3928	3034
bilirrubina	normal	0,85/D0,2	
TP	84%		
proteinograma	5,9	5,1	5,3
alb/glob	0,58	1,6	1,35
ac. Úrico		7,8	
LDH	469	683	701
colesterol		406	

Orina 24 Hs

Cl creat 37 ml/min

prot 6,2 gr

Prot Bence Jones: negativa

CASO CLÍNICO

Hombre / 60 años

✓Vómitos porráceos

VEDA



ESTOMAGO: Contenido gástrico con restos hemáticos frescos. Techo y cuerpo con erosiones agudas con aspecto de sangrado reciente. Antro con eritema difuso y algunas erosiones superficiales. Biopsias.



DUODENO: aspecto edematoso difuso, frágil al contacto con endoscopio

14 días ampicilina /sulbactam EV

Alta

AMILOIDOSIS

14/11/07

Definición

- ✦ Es un grupo de enfermedades que se caracterizan por el **depósito extracelular** en múltiples órganos de un **material amorfo proteináceo fibrilar insoluble**



Disfunción orgánica progresiva

Historia

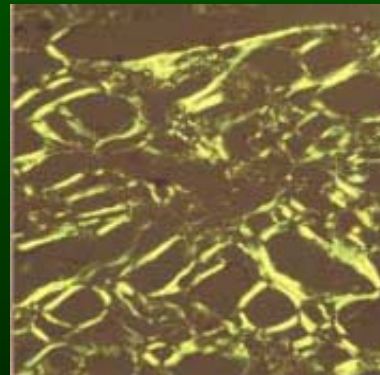
Mediados Siglo XIX

Virchow

“**amiloide**” (almidón o celulosa)

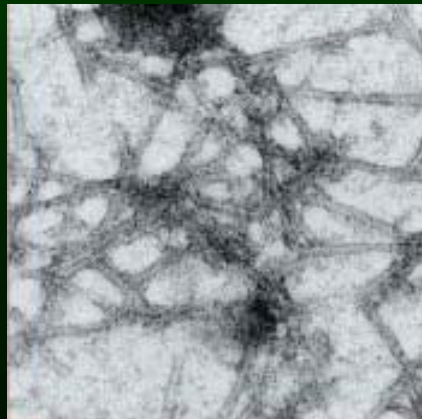
**material extracelular anormal
observado en el hígado en autopsias**

➤ **Tinción con rojo Congo**



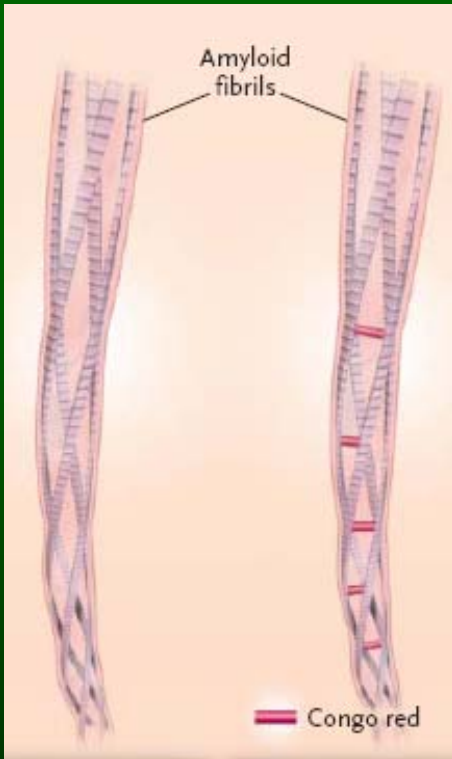
Siglo XX

**Microscopía
Electrónica**

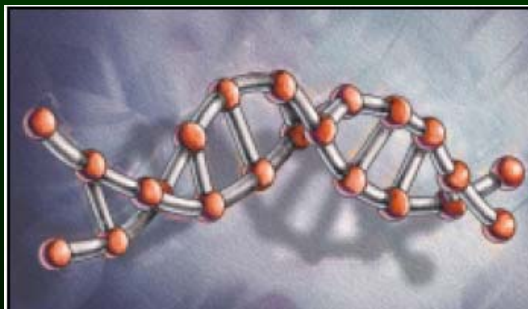


naturaleza fibrilar

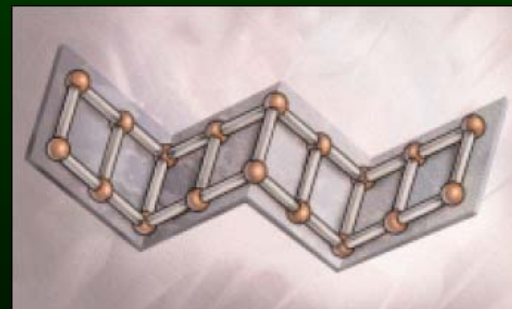
Amiloide



- ✦ material proteináceo autólogo
- ✦ Fibrillas rígidas, lineales, no ramificadas
- ✦ Estructura molecular terciaria en disposición B-plegada
- ✦ Insoluble
- ✦ Resistencia a la digestión proteolítica
- ✦ tóxica



Hélice alfa



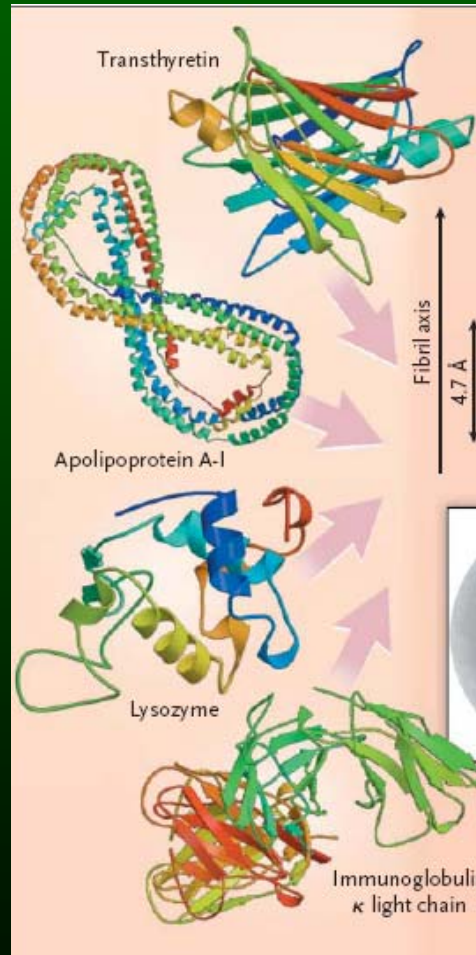
Hoja B-plegada

Amiloide

✓ Deriva de una glicoproteína plasmática de síntesis hepática
(Amiloide P sérico SAP)

Componente P
(constante)

Componente
proteico
variable



ATTR

AL

Clasificación

X Distribución

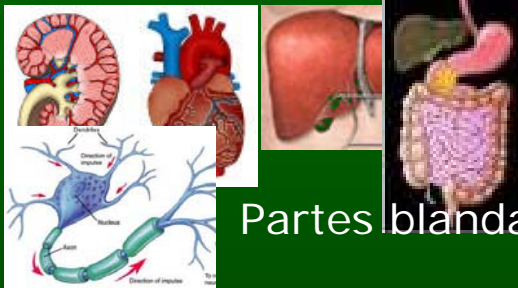

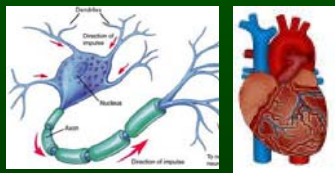

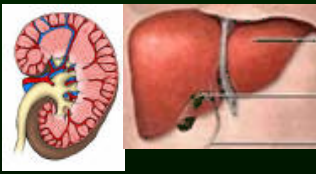
Localizada

- ✓Enf de Alzheimer
- ✓Hemorragia cerebral hereditaria
- ✓Infiltración de un solo órgano (ej tráquea)

Sistémica

X Proteína fibrilar

Clasificación

Tipo de amiloidosis sistémica	Origen	Órganos comprometidos	Características
<p>AL Asociado a cadenas livianas</p>	<p>MO Cél plasmáticas</p>	 <p>Partes blandas</p>	<p>Asociado a MM o no (+frec)</p>
<p>AF o ATTR Asociado a mutación de transtirretina</p>			<ul style="list-style-type: none"> Autosómico dominante Tto trasplante hepático
<p>ASS Amiloidosis sistémica senil</p>	<p>Variante de transtirretina pero sin mutación</p>		<ul style="list-style-type: none"> Hombres >65 MCP restrictiva Tto soporte
<p>AA Amiloide A</p>	<p>Proteínas inflamatorias circulantes</p>		<ul style="list-style-type: none"> Asociado a: ARJ/EA/ Infecciones crónicas/EII Tto enf de base

Incidencia

75%

AL

1/100.000
Hab./año

60%

50 - 70 años

10%

< 50 años

H/M
1/1

5%

AA

<5%

AF

Amiloidosis AL o Primaria

- ✧ Depósito extracelular de **fragmentos de cadenas livianas de Ig monoclonales** sintetizadas de “novo” en forma aberrante
- ✧ predominantemente Lamda (Lamda/Kappa 3-4/1)
- ✧ Una vez desencadenado el proceso, el amiloide “sembrado” jugaría un rol facilitador “capturando” moléculas precursoras, progresando el depósito de amiloide.
- ✧ Puede afectar cualquier órgano (excepto cerebro).
(Relacionado con las diferentes líneas germinales de donde provienen las Inmunoglobulinas)

Etiología

Discrasia de células plasmáticas

Gammapatía monoclonal de significado indeterminado

Mieloma M

(10-15% presentan AL, muchas veces subclínico)

Macroglobulinemia de Waldenström

Otras enf malignas de cel B

Características clínicas

Lo más frecuente al momento del Dx:

Sme nefrótico con o sin insuficiencia renal

Miocardopatía congestiva

Neuropatía periférica sensorio-motora o autonómica

Hepatomegalia

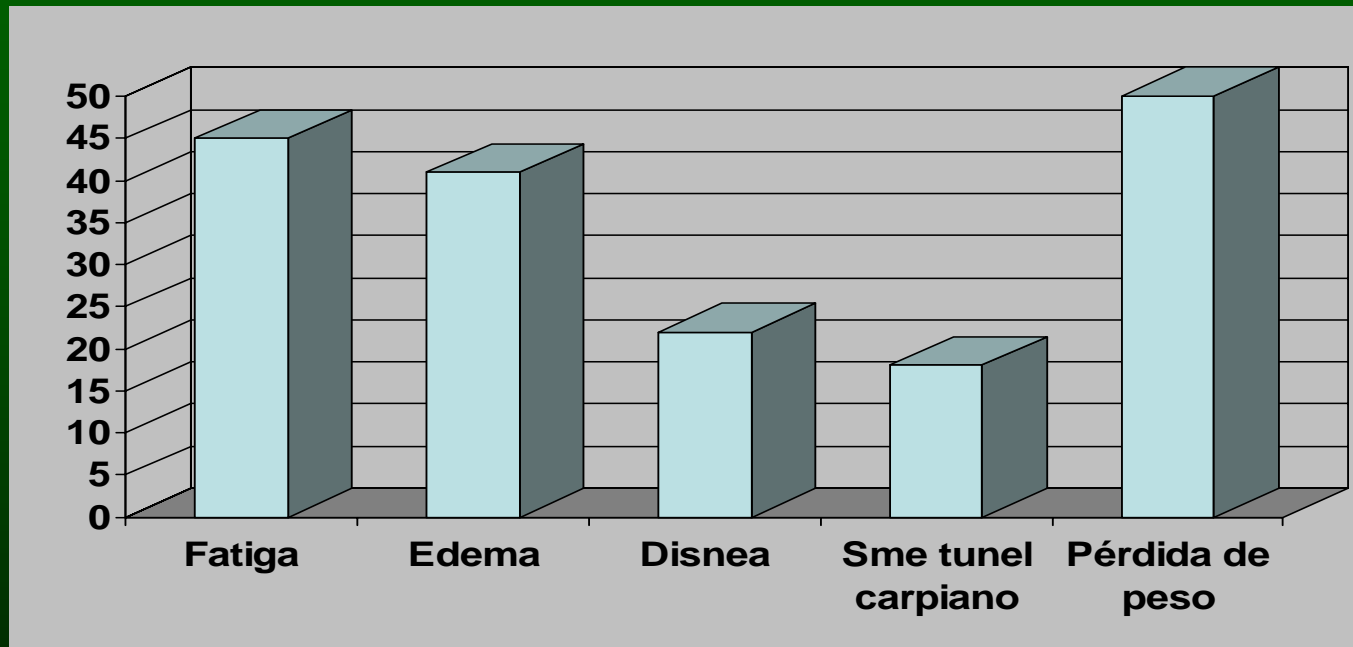
Síntomas constitucionales

Astenia

Pérdida de peso

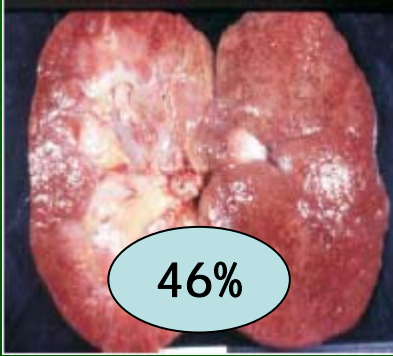
25% se presenta con compromiso de un solo órgano

Síntomas y signos de Amiloidosis (Mayo Clinic)



The Laboratory Diagnosis and Monitoring of Amyloidosis,
vol 27 N° 9, september 2002. Mayo Reference Services

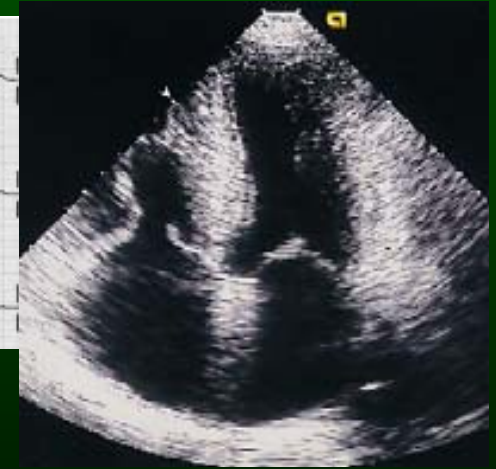
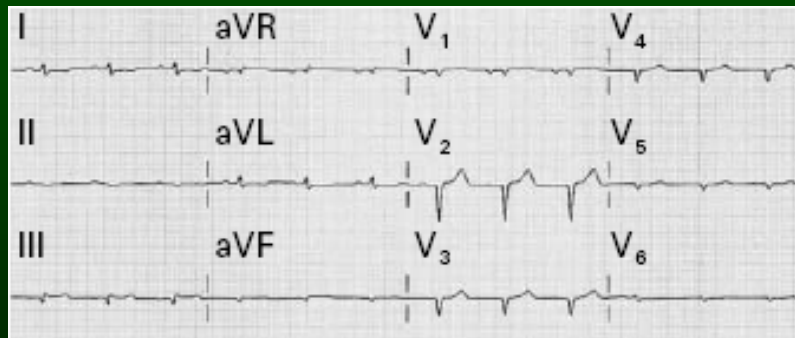
Características clínicas



- ✓ Afección principalmente **glomerular**
- ✓ Proteinuria marcada- **Sme nefrótico**
(Raro fallo renal progresivo)
- ✓ Raro el compromiso en ATTR



- ✓ ICC Restrictiva principalmente derecha



- ✓ Hipotensión ortostática
- ✓ Arritmias

Invariable en la A senil. Casi nunca en la AA

Características clínicas

Periférica

20%

✓ Sensitiva

Parestesia
entumecimiento
debilidad



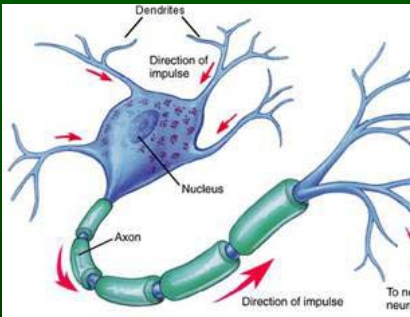
Simétrica, Extremidades inferiores, puede ser dolorosa

✓ Motora (rara)

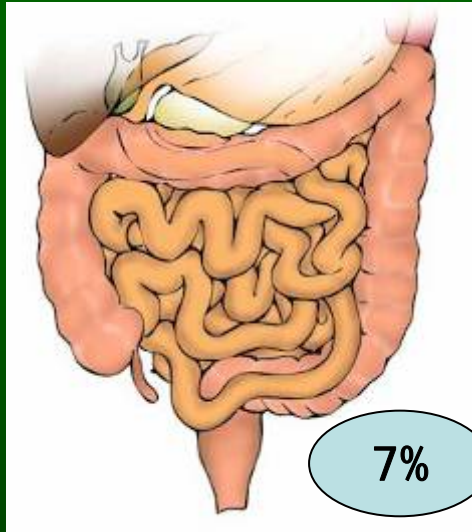
✓ Sme túnel carpiano

Autonómica
(Severa)

Hipotensión postural
Impotencia
Trastornos motores GI



Características clínicas



Focal



patognomónico

10%

Difuso

Saciedad precoz
Diarrea
Náuseas crónicas
Malabsorción
Pérdida de peso



25%

Infiltración
(No en ATTR)

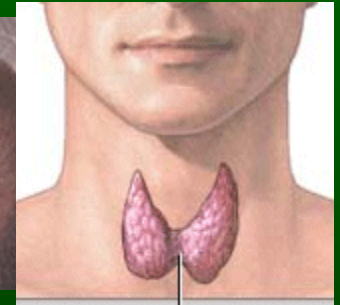
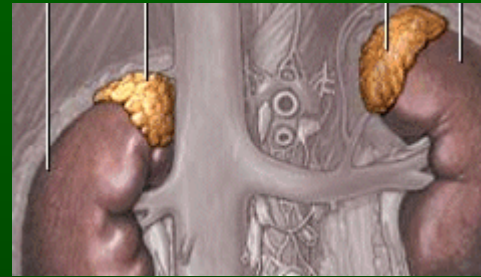
9%

Heptomegalia por ICC

Características clínicas



Púrpura (Fragilidad capilar por depósito de amiloide endotelial)



3%

Otros

- ✓ Artropatía seronegativa dolorosa
- ✓ Afección ósea (si hay lesiones líticas pensar en MM)
- ✓ Infiltración de cuerdas vocales
- ✓ Linfadenopatía
- ✓ Infiltración pulmonar (retículo nodulillar)
- ✓ Claudicación mandibular
- ✓ Alopecia- distrofia ungueal

Diagnóstico

- ✦ Requiere alto índice de sospecha
- ✦ Considerarlo cuando hay afección de órganos mencionados anteriormente
- ✦ Si se sospecha por compromiso de un órgano, buscar evidencia de afectación de otros.
- ✦ No se recomiendan Biopsias múltiples
- ✦ Deben vigilarse los ptes con Mieloma M o Gammapatía monoclonal de origen indeterminado.

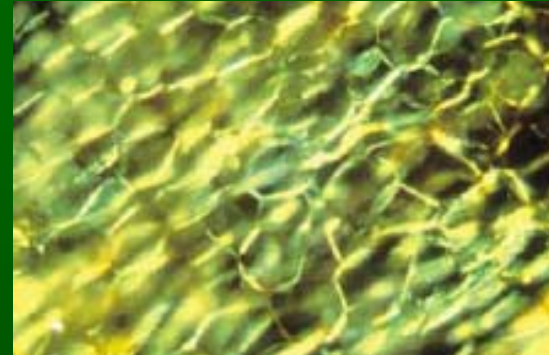
Diagnóstico

- Confirmación de Dx de enfermedad
- Determinación de tipo de amiloide
- Evaluación de afección orgánica

Confirmación de Dx de enfermedad

Histología

Tinción con
rojo congo



✓ Aspiración de grasa abd SC o rectal

✓ Bx de glándulas salivales

✓ Bx de órgano afectado

✓ Bx de M Ósea



El compromiso amiloide es
altamente sugestivo del tipo AL

+ 70-80%

Bx es el gold standard

Diagnóstico

- Confirmación de Dx de enfermedad
- Determinación de tipo de amiloide
- Evaluación de afección orgánica

Determinación de tipo de amiloide

Inmunohistoquímica

- ✓ Ac contra proteínas fibrilares amiloidea
(En AL se determina en < 50%)

Estudios genéticos

- ✓ Distingue forma AL de las hereditarias
(frecuentemente subdiagnosticadas)

Investigar discrasia de células plasmáticas

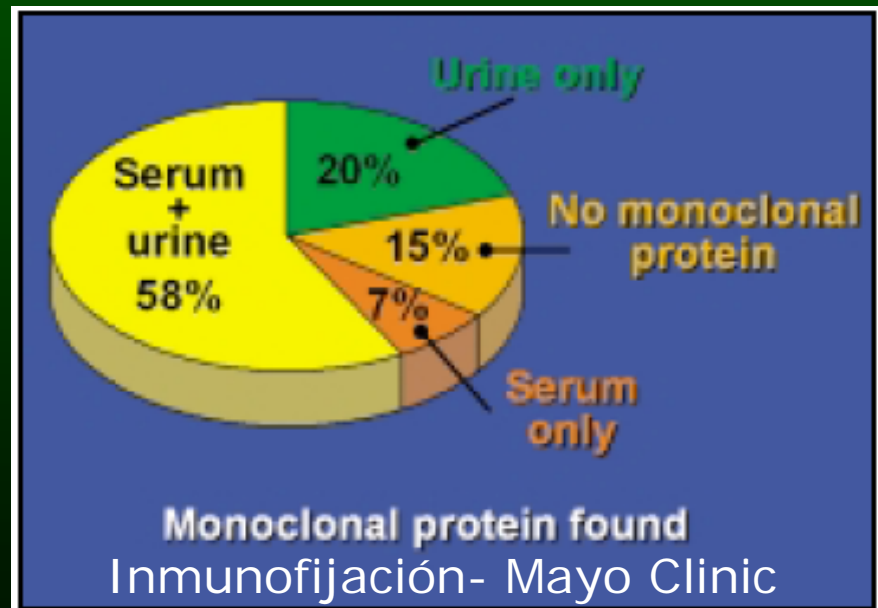
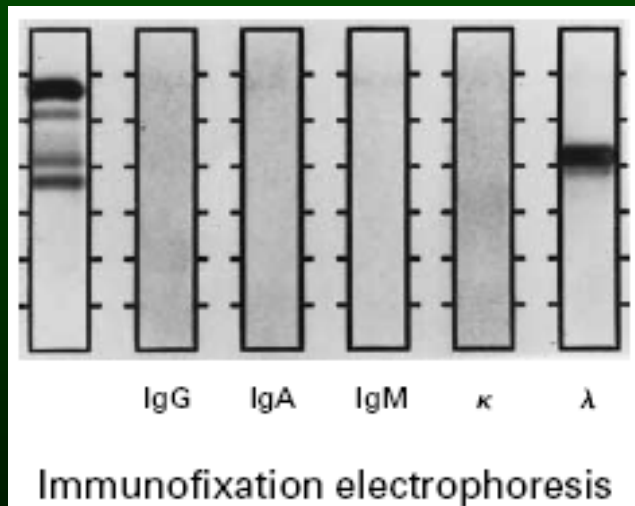
- ✓ Proteinograma x Electroforesis
- ✓ Inmunofijación
- ✓ Estimación de cadenas livianas libres
- ✓ Aspiración de MO

Determinación de tipo de amiloide

Investigar discrasia de células plasmáticas

✓ Proteinograma x Electroforesis (sérica y urinaria)
(< 50% detecta una paraproteína)

✓ Inmunofijación sérica y urinaria



Determinación de tipo de amiloide

Investigar discrasia de células plasmáticas

- ✓ Estimación de cadenas livianas libres en sangre
 - Método por inmunoensayo relativamente nuevo
 - + 98% de AL
 - No específico (+ en MM y GM de significado indeterminado)

- ✓ Aspiración de MO
 - Normal o leve aumento de cél plasmáticas en AL
(5-10% de cél plasmáticas en MO)

Diagnóstico

- Confirmación de Dx de enfermedad
- Determinación de tipo de amiloide
- Evaluación de afección orgánica

Evaluación de afección orgánica

- ✓ **Renal:** proteinuria $> 0.5\text{g/día}$, predominantemente albúmina
- ✓ **Corazón:** engrosamiento de pared $> 12\text{ mm}$ en ecocardiograma, sin otra etiología
- ✓ **Hígado:** $> 15\text{ cm}$ en ausencia de ICC, o FAL > 1.5 veces límite superior normal
- ✓ **Nervio:** neuropatía periférica sensorio motora en miembros inf, trastornos de vaciado gástrico, disfunción pseudobstructiva no relacionada con infiltración orgánica directa.
- ✓ **TGI:** síntomas y verificación por Bx.
- ✓ **Pulmón:** síntomas y verificación por Bx, patrón intersticial en RX
- ✓ **Tejidos blandos:** macroglosia, artropatía, púrpura en piel, miopatía, ganglios linfáticos, Sme túnel carpiano.

Evaluación de afección orgánica

Centellografía SAP

- ✓ Componente P amiloide marcado con yodo 123
- ✓ Localiza depósito de amiloide (excepto cardíaco)
- ✓ Cuantitativo
- ✓ Útil para evaluar extensión y distribución, y respuesta a tto.
- ✓ No ampliamente disponible



Laboratorio

- Proteinuria(90%), aumento FAL y colesterol
- Anemia (No frec excepto si hay MM, sangrado o Insuf renal)
- Coagulopatía (prolongación de TP)

Pronóstico

✓Pobre sin tratamiento (sobrevida media 1-2 años)

Peor

- ✓Afectación cardíaca sintomática o evidenciada x Eco (6 meses)
- ✓Centellografía con alta carga total
- ✓Neuropatía autonómica
- ✓Afectación hepática con hiperbilirrubinemia
- ✓Falta de respuesta a tratamiento
- ✓Asociada a MM

Mejor

- ✓Proteinuria o neuropatía periférica (no autonómica) como clínica principal
- ✓Respuesta a tratamiento
- ✓Regresión de depósitos en centellografía

Tratamiento

Objetivos

- 1 ~~Discrasia de células plasmáticas~~

↓

Cadenas livianas

↪

Regresión de amiloidosis

↪

Beneficio en meses
- 2 Soporte y preservación de la función de órganos afectados

Tratamiento

Drogas QT

Dosis bajas

- ✓ Melphalan
- ✓ Ciclofosfamida
- ✓ otras

Escaso beneficio

Dosis intermedia

- ✓ Melphalan
- ✓ otras

Dosis altas

- ✓ Melphalan IV 100-200 mg/m²
- + trasplante autólogo de cel madres

Otras drogas

- ✓ Pulsos de Dexametasona altas dosis
- ✓ talidomida

Tratamiento

Melphalan + trasplante autólogo de cel hematopoyéticas

Mejores
candidatos

- ✓ 2 o < órganos sistémicos comprometidos
- ✓ Sin compromiso cardíaco
- ✓ CI creat > 51ml/min

✓ **Respuesta clínica de hasta el 60 %**

✓ **Alta tasa de mortalidad relacionada al trasplante
(14-39%)**

Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis, 2004 United Kingdom Myeloma Forum

Tratamiento

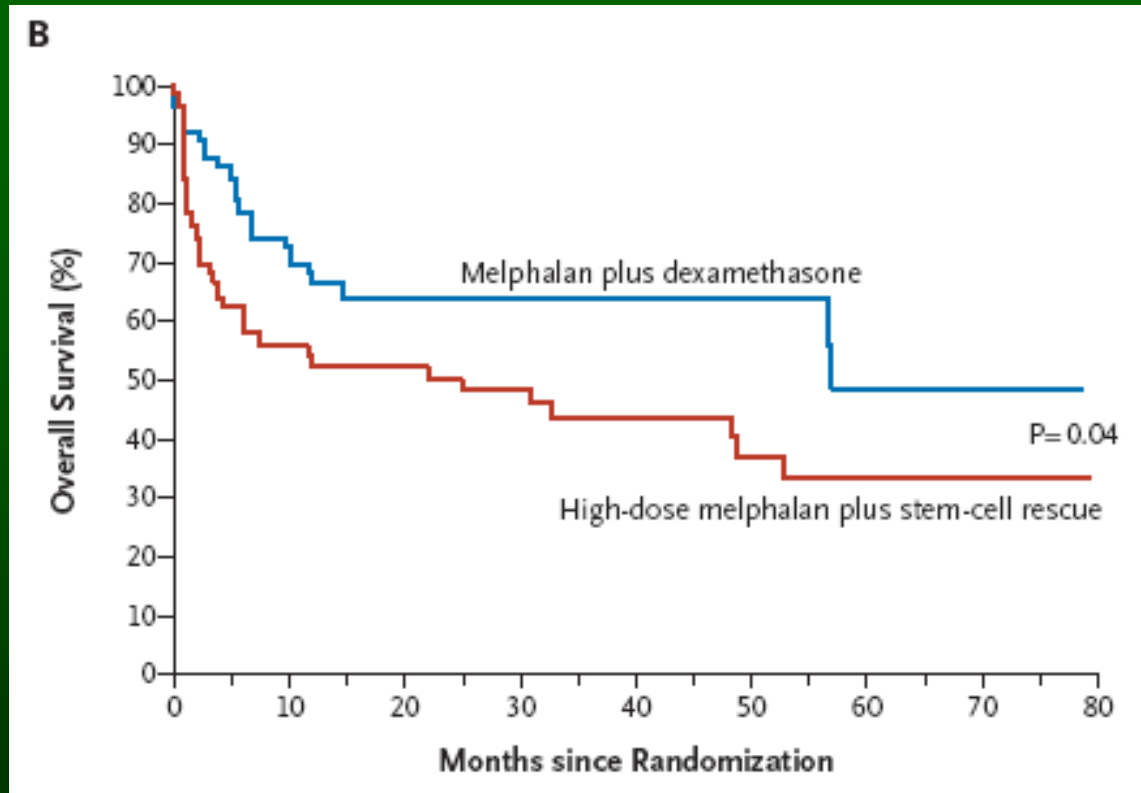
SEPTEMBER 13, 2007

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

High-Dose Melphalan versus Melphalan plus Dexamethasone for AL Amyloidosis

Arnaud Jaccard, M.D., Philippe Moreau, M.D., Veronique Leblond, M.D., Xavier Leleu, M.D., Lotfi Benboubker, M.D., Ph.D., Olivier Hermine, M.D., Ph.D., Christian Recher, M.D., Bouchra Asli, M.D., Bruno Lioure, M.D., Bruno Royer, M.D., Fabrice Jardin, M.D., Ph.D., Frank Bridoux, M.D., Ph.D., Bernard Grosbois, M.D., Jérôme Jaubert, M.D., Jean-Charles Piette, M.D., Pierre Ronco, M.D., Ph.D., Fabrice Quet, M.Sc., Michel Cogne, M.D., Ph.D., and Jean-Paul Fermand, M.D., for the Myélome Autogreffe (MAG) and Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) Intergroup*

Tratamiento



Sobrevida
media

- ✓ Melphalan + Dexametasona 56.9 meses
- ✓ Melphalan + Trasplante 22.2 meses

No hubo diferencias significativas en la tasa de respuesta

Bibliografía

- High-Dose Melphalan versus Melphalan plus Dexamethasone for AL Amyloidosis, *nejm* 357;11 september 13, 2007
- Molecular Mechanisms of Amyloidosis, *N Engl J Med* 2003; 349:583-96.
- THE SYSTEMIC AMYLOIDOSES, *nejm* September 25, 1997
- **THE PHYSICIAN'S GUIDE TO AMYLOIDOSIS**, THE NATIONAL ORGANIZATION FOR RARE DISORDERS (NORD), 2006
- **MISDIAGNOSIS OF HEREDITARY AMYLOIDOSIS AS AL (PRIMARY) AMYLOIDOSIS**, *N Engl J Med*, Vol. 346, No. 23 June 6, 2002
- **Miocardopatía restrictiva. Amiloidosis. Algoritmo diagnóstico**, *Rev Fed Arg Cardiol* 2006; **35: 88-91**
- Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis, *BLOOD*, 15 JUNE 2002 VOLUME 99, NUMBER 12
- ***The Laboratory Diagnosis and Monitoring of Amyloidosis***, Mayo Reference Services, September 2002, vol 27, N° 9
- Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis, 2004 United Kingdom Myeloma Forum
- **Amiloidosis secundaria. Características clínicas**. *Rev Med Hered* 10 (2), 1999
- Natural History and Outcome in Systemic AA Amyloidosis, *nejm* 356;23 june 7, 2007
- J. FERNÁNDEZ-YÁÑEZ ET AL.– REPERCUSIÓN CARDÍACA DE LA AMILOIDOSIS Y DE LA HEMOCROMATOSIS, (*Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 790-801)
- AMILOIDOSIS *Ramón Nicasio Herrera* VOL. 6 - N° 1 - REVISTA DE LA FACULTAD DE MEDICINA (2005)