

18 de octubre de 2018

Amiloidosis: diagnóstico y tratamiento.

Caso clínico 1

Mujer de 68 años con antecedentes de HTA, cirugía del túnel carpiano bilateral y canal lumbar estrecho(2017) que comenzó en noviembre 2017 con deterioro clínico, síndrome de repercusión general, debilidad progresiva y edema desde raíz de MMII, dificultad en la marcha y disnea progresiva (CF II a IV). Estudios realizados:

- Laboratorio (02/11/17): Hto 30%, Hb 9.5 g/dl, leucocitos $8.9 \times 10^9/L$, plaquetas $262 \times 10^9/L$, VSG 56 mm/h, proteínas totales 9.2 g/dl.
- Ecocardiograma (02/11/17): dilatación leve de AI, FEy 60%, resto del estudio normal.
- Espirometría (09/1/18): estudio sugestivo de restricción.
- TAC de tórax (30/4/18): Opacidades en vidrio esmerilado de distribución difusa asociado a acentuación interlobulillar presente en ambos campos pulmonares.
- BAL (08/5/18): negativo para procesos infecciosos y neoplásicos.
- Biopsia pulmonar por VATS (06/7/18): parénquima pulmonar severamente distorsionado por la presencia de un depósito amorfo homogéneo eosinófilo que ocupa los espacios alveolares y el intersticio. Rojo Congo positivo.

Derivada a nuestra institución en agosto 2018 para estudio y tratamiento. Al ingreso:

- Examen físico: Hipotensión ortostática. Facie leonina. Macroglosia. Aspecto pseudoatlético. Livedo reticularis en dorso de manos y ambos miembros superiores, púrpura periorbitaria a nivel del ojo izquierdo, deshidrosis en ambas palmas de las manos. Edema desde la raíz de miembros inferiores con signo de Godet +++ bilateral.
- Laboratorio (13/08/18): Hto 31.5%, Hb 10.3 g/dl, leucocitos $8.4 \times 10^9/L$ (N 63%, E 1%, L 32%, M 4%), plaquetas $295 \times 10^9/L$, ERS 36 mm/h. Química sanguínea normal.
- Proteinograma electroforético sérico (13/8/18): proteínas totales 6 g/dL, albúmina 3.03 g/dL, α_1 0.24 g/dL, α_2 0.78 g/dL, β 0.74 g/dL, γ 1.21 g/dL CM positivo en zona β -globulina, no cuantificable. IgA 1188 mg/dL, IgM 39 mg/dL, IgG 43 mg/dL.
- Proteinograma urinario (13/08/18): proteinuria 900 mg/24 hs, glomerular de alta selectividad y mielomatosa. Clearance de creatinina: 50 ml/24 hs.
- Estudio de hemostasia (13/08/18): factor X disminuido.
- Biomarcadores cardíacos (07/09/18): Troponina: 15.6 pg/ml, Pro-BNP: 744 pg/ml.
- RMN cardíaca (02/10/18): hiperintensidad subendocárdica compatible con miocardiopatía amiloidótica.
- Revisión de taco de biopsia de pulmón (24/08/18): parénquima pulmonar con histoarquitectura marcadamente alterada debido a depósitos de material eosinófilo amorfo a nivel intersticial, perivascular y con obliteración de los espacios vasculares. Rojo Congo: birrefringencia verde a nivel de dichos depósitos. Conclusión: amiloidosis.
- Biopsia de médula ósea (13/8/18): celularidad hematopoyética del 60%, infiltración del 15% por células plasmáticas de aspecto maduro dispuestas de manera intersticial y en pequeños agrupados. IHQ: CD138⁺, lambda intracitoplasmática. Conclusión: médula ósea con cambios reactivos y 15% de plasmocitos monotípicos lambda.
- Citometría de flujo de médula ósea (13/8/18): plasmocitos 0.3% patológicos clonales, expresan CD45⁺, CD38⁺⁺, CD138⁺⁺, CD56 y CD117⁺, negativos para CD19, clonales *lambda* citoplasmática.
- Citogenético BMO (13/8/18): 46, XX [16].
- FISH (13/8/18): Tp53 (17p13.1) y rearreglo del IGH (14q32): t (4;14), t (14;16) y t (11;14): negativos.

Con diagnóstico de amiloidosis sistémica se indica tratamiento según esquema CyBorD cada 28 días por un total de 6 ciclos y eventual consolidación con trasplante autólogo de médula ósea.

Caso clínico 2

Varón de 51 años con antecedentes de cirugía del túnel carpiano bilateral(2016), que desde hace un año presenta orina con abundante espuma, agregando a inicios del 2018 edema infrapatelar bilateral y dificultad deglutoria y fonatoria secundaria a macroglosia. Evolucionan con disnea en reposo y ortopnea que motivaron la consulta a médico clínico. Estudios realizados:

- Laboratorio (14/08/18): Hto 40%, Hb 13 g/dl, leucocitos $8.8 \times 10^9/L$, plaquetas $328 \times 10^9/L$. Proteinuria 2935 gr/24 hs. Proteínas totales 5.28 mg/dl. Química sanguínea normal.
- Electrocardiograma (15/08/18): ritmo sinusal, HBAI.
- Ecografía renal (14/8/18): normal.

Derivado a esta institución en agosto 2018 para estudio y tratamiento:

- Examen físico: Hipotensión ortostática. Macroglosia con impronta dentaria, lesiones ulceradas y hematomas. Adelgazamiento de los músculos torácicos con leve aumento del tono muscular a nivel de los deltoides sin conformar un claro aspecto pseudoatlético. Ingurgitación yugular 3/3 en decúbito dorsal sin colapso inspiratorio ni reflujo hepatoyugular. Edema en ambos miembros inferiores a nivel perimaleolar con Godet 2/6. Aumento del tamaño y turgencia de ambos gemelos sin clara relación con el grado de actividad física del paciente.
- Laboratorio (27/08/18): Hto 37.6%, Hb 12.8 g/dl, leucocitos $9.6 \times 10^9/L$ (N 77%, E1%, L14%, M8%), plaquetas $343 \times 10^9/L$, ERS 36 mm/h, química sanguínea normal.
- Proteinograma electroforético sérico (27/8/18): proteínas totales 7 g/dL, albúmina 4.14 g/dL, α_1 0.28 g/dL, α_2 0.18 g/dL, β 1.01 g/dL, γ 0.39 g/dL CM 0,18 g/dL. IgA 18 mg/dL, IgM 19 mg/dL, IgG 343 mg/dL, IFs: monoclonal lambda. IFu: monoclonal lambda.
- Proteinograma urinario (27/08/18): proteinuria 2170 mg/24 hs, mielomatosa pura. Filtración de cadenas livianas libres monoclonales. CICr: 71 ml/24 hs.
- FLC (27/08/2018): kappa 1.05 mg/L, lambda 841 mg/L, relación kappa/lambda 0.00125.
- Estudio de hemostasia (17/08/18): factor X normal.
- Biomarcadores cardíacos (17/09/18): Troponina: 110.9 pg/ml. Pro-BNP: 2445 pg/ml.
- Ecocardiograma (31/08/18): dilatación leve de la AD, aumento de los espesores de la pared lateral del VD (10 mm). TAPSE 21 mm, acortamiento fraccional del área del VD de 30%. Deterioro leve FSVD, aumento de los espesores de las paredes del VI de grado severo de forma concéntrica a predominio del septum interventricular. FEy VI conservada sin evidencia de asinergias regionales. Motilidad parietal global y segmentaria y FSVI conservada (56%). Engrosamiento inespecífico de las válvulas aurículo-ventriculares. Insuficiencia mitral leve, insuficiencia tricuspídea moderada, PSAP 44 mmHg (estimada). Resto sin particularidades.
- RMN cardíaca: infiltración miocárdica por tejido amorfo compatible con miocardiopatía amiloidótica.
- Biopsia de médula ósea (27/8/18): celularidad hematopoyética 40%. Infiltración por células plasmáticas del 50%, de aspecto maduro; dispersa y en pequeños acúmulos. Expresan CD138 y cadenas livianas intracitoplasmáticas. Lambda. Celularidad hematopoyética remanente constituida por eritroblastos, levemente incrementados, con dispersión en nidos, serie mielóide que completa maduración hacia elementos en banda y segmentados y aislados megacariocitos con ocasionales rasgos dismórficos. Rojo Congo con focal engrosamiento de pared vascular con presencia de material amorfo vinculable a depósito amiloide. Diagnóstico: médula ósea infiltrada por neoplasia de células plasmáticas y signos histológicos vinculables a amiloidosis.
- Citometría de flujo de médula ósea (27/8/18): plasmocitos clonales 2%, CD45⁺, CD38⁺⁺, CD27⁺, CD56⁺, y B₂M⁺. Negativa para CD19/Cd117. Clonales lambda.
- Citogenético BMO (13/8/18): 46 XY [20].
- FISH (13/8/18): IgVH y delección del 17p negativos.
- Biopsia mucosa yugal (27/08/18): fragmento de mucosa revestida por epitelio escamoso no queratinizante que exhibe a nivel subepitelial depósitos de material hialino amorfo con engrosamiento de la pared de estructuras vasculares y en menor proporción a nivel estromal, con técnica de Rojo Congo se observa birrefringencia verde a nivel de dichos depósitos, hallazgos vinculables a amiloidosis.

Con diagnóstico de mieloma múltiple ISS III con amiloidosis sistémica inicia tratamiento según esquema CyBORD. Dado el extenso compromiso y teniendo en cuenta la edad del paciente se rota esquema a bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRd) con el objetivo de obtener una respuesta rápida y profunda. Eventual TAMO. Seguimiento conjunto con cardiología. Inició tratamiento para ICC con mejoría sintomática.

Motivo de presentación: Amiloidosis: diagnóstico y tratamiento.

Médico residente: Dra. Yamila Salerno.

Médico responsable: Dra. Soledad Zabaljauregui.