



## Caso 1-2019:

### Amiloide sérico A posterior a osteomielitis crónica Serum amyloid A due to chronic osteomyelitis

Recibido: 12/03/2019

Aceptado: 18/11/2019

<sup>1</sup> Guillermo Rodríguez Méndez  
<sup>2</sup> Adriana Velázquez Ramírez  
<sup>3</sup> Carolina Jiménez Martínez  
<sup>4</sup> Jose Pablo Brenes Chaves

<sup>1</sup> Médico Especialista en Medicina Interna y Nefrología, Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia.

Correo: [guillermorzms@gmail.com](mailto:guillermorzms@gmail.com)

<sup>2</sup> Médico residente de Medicina Interna, Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. Correo: [adri\\_velr@hotmail.com](mailto:adri_velr@hotmail.com)

<sup>3</sup> Médico General, Universidad de Costa Rica. Correo: [carolina.jimenezmartinez@ucr.ac.cr](mailto:carolina.jimenezmartinez@ucr.ac.cr)

<sup>4</sup> Médico General, Hospital Monseñor Sanabria. [jpbrenesc@ccss.sa.cr](mailto:jpbrenesc@ccss.sa.cr)

#### Resumen

El concepto amiloidosis engloba una serie de patologías con anomalías en el plegamiento de proteínas, que tienen en común entre ellas la formación de depósitos extracelulares de fibrillas proteicas insolubles en órganos y tejidos blandos. Las fibrillas presentan birrefringencia verde manzana tras ser teñidas con colorante rojo Congo y ser observadas mediante microscopia electrónica. Se han identificado hasta 60 tipos de proteínas en los depósitos de amiloide, por lo que es importante la realización de estudios inmunohistoquímicos para la detección adecuada de la proteína presente en una fibrilla de amiloide. En el caso de la amiloidosis que ocurre en el contexto de enfermedad inflamatoria o infecciosa crónica la proteína implicada es el amiloide A sérico. Se presenta el caso de un paciente con osteomielitis crónica que desarrolló una amiloidosis amiloide A sérico.

#### Palabras claves:

Amiloidosis; osteomielitis.

#### Abstract

The term amyloidosis refers to a series of pathologies with abnormal folding of proteins, that have in common the formation of extracellular deposits of insoluble protein fibrils in organs and soft tissues. The fibrils present green apple birefringence after being dye with red Congo and observed with electronic microscopy. Up to 60 types of proteins have been identified in the amyloid deposits, that is why it is so important to perform immunohistochemical studies to identify the protein present in an amyloid fibril. The amyloidosis that occurs in the context of inflammatory or infectious chronic disease presents a protein called serum amyloid A. The case of a patient with chronic osteomyelitis that presents serum amyloid A amyloidosis is discussed.

#### Key words:

Amyloidosis; osteomyelitis.

## Introducción

El término “amiloides” fue utilizado por primera vez en 1854 por Rudolph Virchow para hacer referencia a depósitos tisulares que se tiñen de la misma forma que la celulosa al exponerse a yodo. En la actualidad, el término amiloidosis engloba un grupo de anomalías en el plegamiento proteico, caracterizadas por depósitos extracelulares de fibras insolubles de bajo peso molecular de polímeros proteicos en los órganos y tejidos. El pliegue inadecuado de las proteínas lleva a una pérdida de su función normal. Una amplia gama de patologías podrían ser secundarias al plegamiento proteico inadecuado<sup>(1-3)</sup>. En el presente artículo se expone el caso de un paciente con amiloidosis secundaria a una osteomielitis crónica.

## Caso clínico:

Paciente masculino de 59 años, conocido diabético tipo dos de larga data, pie diabético derecho con úlcera crónica plantar posterior a perforación por cuerpo extraño y enfermo renal crónico diagnosticado en octubre 2018. Presenta cuadro crónico de 3 meses de evolución de disnea de pequeños esfuerzos, ortopnea y edemas podálicos por lo que es ingresado al servicio de Nefrología tratamiento con hemodiálisis. Durante su hospitalización se realizó ecocardiograma que evidenció cardiopatía hipertrófica restrictiva, fracción de eyección de 25%, y patrón *strain* longitudinal global sugestivo de patología infiltrativa. Se realizó biopsia de tejido blando abdominal identificándose depósitos amorfos que tras ser teñidos con rojo Congo presentaron birrefringencia verde en microscopía polarizada, compatible con amiloidosis. Se realizó electroforesis de proteínas que reportó gamapatía policlonal y aspirado de medula ósea con hiperplasia de células plasmáticas normales sin infiltración neoplásica, por lo que se descartó etiología primaria. La tomografía axial computarizada de pulmón reportó atelectasias bilaterales sin consolidaciones ni infiltrados con derrame plural bilateral, el cual presentó características de tipo trasudado con citología normal. Las serologías autoinmunes fueron negativas, por lo que se descarta etiología reumática. El paciente presentó una velocidad de eritrosedimentación de tres cifras; en busca de causa infecciosa se realizó radiografía de tobillo derecho documentándose osteomielitis crónica del calcáneo (ver Figura 1). Recibió manejo quirúrgico, se realizó amputación infra condílea de esta.



Figura 1 Osteomielitis crónica de calcáneo

## Discusión:

En la amiloidosis, las unidades proteínicas plegadas de forma inadecuada adquieren una configuración antiparalela con  $\beta$ - plegamiento, en forma de zigzag, con la subsiguiente formación de oligómeros y luego de fibrillas que son resistentes a proteólisis y causan estrés oxidativo en los órganos afectados. Las fibrillas poseen un patrón de tinción histoquímico característico. Al teñir el amiloide con colorante rojo Congo, este adquiere birrefringencia verde manzana al ser observado en microscopía polarizada. Al fijar el tejido con paraformaldehído, las fibrillas de 10nm de diámetro, pueden observarse mediante microscopía electrónica. Cuando se encuentren amiloides en la muestra, es necesario determinar el tipo de proteína presente mediante inmunohistoquímica y espectrometría de masa para una tipificación exacta y poder proveer el tratamiento correcto al paciente<sup>(1-4)</sup>.

Las enfermedades amiloides, se clasifican en sistémicas o localizadas; hereditarias o adquiridas; y por su clínica. Se han identificado 60 proteínas involucradas en amiloidosis, y 27 de ellas se asocian directamente con alguna patología. En general la nomenclatura es AX, la A es por amiloidosis y X indica la proteína que está presente en la fibrilla. El amiloide AA, antes conocido como amiloidosis secundaria, se compone de proteínas amiloide A sérico las cuales son reactantes de fase aguda. El amiloide sérico A es una apolipoproteína sintetizada en los hepatocitos; compuesta de lipoproteínas de alta densidad, su producción aumenta con la presencia de citocinas proinflamatorias. Las fibrillas de amiloide se agregan junto otros fragmentos como amiloide sérico P y glicosoaminoglicanos, formando depósitos en tejidos blandos y órganos que alteran la función y estructura de estos<sup>(1,4,5)</sup>.

La amiloidosis AA suele ocurrir en contexto de enfermedades inflamatorias crónicas (por ejemplo, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal) o infecciones crónicas (endocarditis infecciosa, tuberculosis u osteomielitis crónica, como el caso del paciente presentado) donde los niveles de amiloide A sérico pueden alcanzar hasta 2000mg/litro; en una persona sana los niveles son aproximadamente 3mg/L. Se ha demostrado que también tiene asociación con linfomas y carcinoma de células renales. Sin embargo, en 30% de los casos puede presentarse amiloidosis AA sin que el paciente tenga alguna enfermedad de fondo identificable<sup>(1,5)</sup>.

Los avances en los tratamientos antibióticos y antiinflamatorios han logrado que la frecuencia de presentación de la amiloidosis AA sea cada vez menor; reportándose una incidencia de esta en sólo 2% de los pacientes diagnosticados con amiloidosis en Estados Unidos y países europeos<sup>(1)</sup>.

### Patogénesis

Comúnmente, las fibrillas en la amiloidosis AA están formadas por un segmento de 76 aminoácidos de 8kDa de peso en su porción amino-terminal, de una proteína amiloide sérico A precursora de 12kDa. La enfermedad inflamatoria subyacente provoca un aumento crónico en los niveles de amiloide sérico A; incluso años antes de que se dé la formación de fibrillas, la sobreproducción sostenida de amiloide A es un prerrequisito para desarrollar amiloidosis AA.

No obstante, la amiloidosis AA sólo se desarrolla en una porción pequeña de todos los pacientes que tienen alguna enfermedad inflamatoria crónica de fondo. Las infecciones promueven el depósito de amiloide de forma mucho más rápida<sup>(1,5)</sup>.

### Clínica

Los síntomas y signos de AA, no se distinguen fácilmente de otros tipos de amiloidosis sistémica. En la amiloidosis AA, suele existir compromiso de los riñones, corazón y del tracto gastro intestinal. Los riñones suelen ser el primer órgano afectado por la enfermedad, la cual se caracteriza por el depósito de amiloide A sérico a nivel glomerular. Los pacientes podrían permanecer asintomáticos hasta que la enfermedad esté avanzada pero lo más común es la presencia de proteinuria, albuminuria, síndrome nefrótico o falla renal. Es muy infrecuente que no se presente compromiso renal<sup>(1,4-6)</sup>.

Al progresar la amiloidosis, podría presentarse neuropatía del sistema nervioso autónomo, manifestándose como disfunción eréctil en hombres, hipotensión ortostática, diarrea y/o constipación. También produce compromiso gastrointestinal, hepatomegalia, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, y esplenomegalia por depósitos. En etapas avanzadas, aunque es muy raro, podría ocurrir miocardiopatía infiltrativa, siendo la principal causa de muerte en estos pacientes<sup>(1,4-6)</sup>.

### Diagnóstico

Para el diagnóstico es necesario demostrar el depósito de amiloide, la identificación del tipo de fibrilla, buscar la patología de base y evaluar la extensión y severidad de la enfermedad. Hay combinaciones de síntomas que deben levantar sospecha diagnóstica de amiloidosis como la presencia de síndrome nefrótico, insuficiencia cardíaca hipertrófica y neuropatía autonómica<sup>(6)</sup>.

El método de oro para diagnóstico de amiloidosis es la demostración de birrefringencia verde manzana al observar la biopsia con microscopía electrónica, tras aplicar rojo Congo en esta; lo que confirma la presencia de amiloide. Como en las formas de amiloidosis sistémica los depósitos de amiloide suelen estar presentes en diversos tejidos blandos, lo más común es tomar una biopsia del tejido blando abdominal y evaluar la presencia de amiloide en esta zona. La biopsia

del órgano afectado se considera sólo si no se logra demostrar depósitos de amiloide por otros métodos. Posteriormente es necesario demostrar que tipo de proteína está presente en la fibrilla, esto se logra mediante inmunohistoquímica<sup>(6)</sup>.

La escintigrafía es la única técnica de imágenes disponible para evaluar el compromiso en hígado, riñón, bazo, glándulas suprarrenales, huesos y otros sitios; utilizando sustancias que atan al amiloide. Brinda información sobre la cantidad de amiloide presente en cada órgano, y ha demostrado que los niveles no están en relación proporcional con el grado de disfunción orgánica<sup>(6)</sup>.

La realización de un ecocardiograma es importante para demostrar compromiso cardiaco. En amiloidosis se observa un engrosamiento de todo el corazón, hipertrofia de la pared libre de ambos ventrículos, septo ventricular, septo atrial y válvulas cardíacas. La resonancia magnética cardíaca suele ser más específica para el diagnóstico<sup>(6)</sup>.

Son factores de mal pronóstico una edad avanzada, enfermedad renal en etapa terminal al momento del diagnóstico, hipoalbuminemia sérica y la persistencia de niveles elevados de amiloide A sérico tras iniciar el tratamiento<sup>(5)</sup>.

### Tratamiento

El pilar básico del tratamiento en la amiloidosis AA es tratar la enfermedad subyacente que posea el paciente, como el uso de antimicrobianos en enfermedades infecciosas, o colchicina en pacientes que posean fiebre Mediterránea. (La colchicina sólo es útil en ese caso específico). Los antagonistas de interleucina 1 e inhibidores del factor de necrosis tumoral son útiles en la elevación de citocinas en pacientes con enfermedades reumáticas de fondo. Algunos pacientes con AA, en los cuales no se logró determinar una enfermedad inflamatoria de base, podrían beneficiarse de fármacos inhibidores de la interleucina-1 o de la interleucina-6. Cuando se disminuye la inflamación o se elimina la infección, también disminuyen los niveles de amiloide A sérico y la subsecuente formación de fibrillas proteicas. La meta es lograr un nivel de amiloide A sérico menor a 4mg/L<sup>(1, 6)</sup>.

Se han desarrollado fármacos para evitar la formación de fibrillas de amiloide A sérico, como eprodisate, sin embargo, estos nunca se comercializaron debido a que fallaron en la fase III de los ensayos clínicos al presentar riesgo de disminución del aclaramiento de creatinina<sup>(1, 6)</sup>.

### Conclusiones

La amiloidosis AA es una enfermedad que ha venido disminuyendo en frecuencia por el desarrollo y avance en las terapias antiinflamatorias y antimicrobianas. Puede presentar compromiso renal de manera inicial, manifestándose desde proteinuria hasta enfermedad renal en etapa terminal. El compromiso cardiaco es raro, pero es la principal causa de mortalidad en esta enfermedad. El tratamiento se basa en tratar la enfermedad de fondo y la meta es alcanzar una concentración de amiloide A sérico menor a 4mg/L.

### Referencia bibliográfica

1. Berk JL Sanchorawala V. *Amiloidosis*. En: Longo D Kasper D Jameson L Fauci A Hauser S Loscalzo J, editores. *Harrison Principios de Medicina Interna*. Nueva York: McGrawHill; 2018. Cap. 108
2. Salinas C Castillón OM Tena ML Hernández ME Matamoros JL Hernández R. *Amiloidosis*. En: Valencia PF Ancer J, editores. *Patología*. Madrid: McGrawHill Interamericana de España; 2014. Cap.11
3. Merlini G Bellotti V. *Amiloidosis*. *New England Journal of Medicine*. 2003; 349(6): 583-596.
4. Baker KR Rice L. *The Amyloidoses: Clinical Features, Diagnosis and Treatment*. *Houston Methodist DeBaKey Cardiovascular Journal*. 2012; 8(3): 3-7.
5. Lachmann HJ Goodman HJB Gilbertson JA *et al*. *Natural History and Outcome in Systemic AA Amyloidosis*. *New England Journal of Medicine*. 2007; 356(27): 2361-2371.
6. Wechalekar AD Gillmore JD Hawkins PN. *Systemic amyloidosis*. *The Lancet*. 2016; 10038(387): 2641-2654