

Hemorragia digestiva alta no filiada como debut de amiloidosis sistémica

María-Rocío Pacheco-Yepes, Iván Pérez-de-Pedro, Beatriz Rivas-Sánchez, Estibaliz Romero-Masa, Ricardo Gómez-Huelgas
Servicio Medicina Interna. Hospital Regional Universitario. Málaga. España

Recibido: 06/12/2016
Aceptado: 17/02/2017
En línea: 30/04/2017

Citar como: Pacheco-Yepes MR, Pérez-de-Pedro I, Rivas-Sánchez B, Romero-Masa E, Gómez-Huelgas R. Hemorragia digestiva alta no filiada como debut de amiloidosis sistémica. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2017 (Abr); 2(1): 6-8.

Autor para correspondencia: María Rocío Pacheco Yepes. ropaye@gmail.com

Palabras clave

- ▷ Amiloidosis primaria
- ▷ Hemorragia gastrointestinal
- ▷ Depósito amiloide
- ▷ Rojo Congo
- ▷ Mucosa gástrica

Keywords

- ▷ Primary amyloidosis
- ▷ Gastrointestinal haemorrhage
- ▷ Amyloid substance
- ▷ Congo Red
- ▷ Gastric mucosa

Resumen

La amiloidosis AL es un trastorno poco común; el acúmulo de una cantidad suficiente de material amiloide produce deterioro funcional del tejido en que se deposita, por lo que la presentación clínica puede ser muy diversa. Se expone un caso con afectación gastrointestinal como forma de presentación en el seno de la afectación sistémica de esta entidad, demostrando el depósito amiloide en la biopsia gástrica. La afectación gastrointestinal es infrecuente y puede ser la hemorragia digestiva la forma de presentación, ocasionada por lesiones de la mucosa tipo úlcera en contexto de la fragilidad capilar subyacente a esta patología.

Abstract

Amyloidosis AL is a rare disorder; the accumulation of a sufficient amount of amyloid material causes functional deterioration of the tissue in which it is deposited so the clinical presentation can be very diverse. We present a case with gastrointestinal involvement as a form of presentation within the systemic involvement of this entity; Demonstrating the amyloid deposit in the gastric biopsy. Gastrointestinal involvement is infrequent, and digestive haemorrhage may be the form of presentation, occasioned by lesions of the ulcer-like mucosa in the context of the capillary fragility underlying this pathology.

Puntos destacados

- ▷ La amiloidosis gastrointestinal es una causa rara de hemorragia digestiva alta.
- ▷ Los hallazgos endoscópicos son variados; incluyen las lesiones focales en forma de úlceras.
- ▷ A pesar de ser una manifestación rara de la amiloidosis, la tinción para amiloide debería realizarse en biopsias gastrointestinales en pacientes con clínica gastrointestinal crónica sin diagnóstico.

Historia clínica

Varón de 50 años, sin alergias medicamentosas conocidas ni hábitos tóxicos. Antecedentes de insuficiencia renal por glomerulonefritis crónica con proteinuria (biopsia renal con glomerulos esclerosados, creatinina basal 1,3 mg/dl). En estudio por hemorragia digestiva alta hace 7 meses, demostrando en dos endoscopias digestivas altas ulceración gástrica extensa.

Ingresa en Neurología por cuadro agudo de disartria, hemiparesia izquierda de predominio braquial y sensación de "hormigueo" en mano izquierda y se diagnostica de accidente cerebrovascular isquémico (ACV) subagudo de arteria cerebral media derecha (ACM). Durante su ingreso, se realiza una ecocardiografía donde se observa engrosamiento biventricular (patrón granuloso) compatible con cardiopatía restrictiva con dilatación biauricular. En el electrocardiograma se aprecia ritmo sinusal a 90 lpm, eje derecho, QRS de bajo voltaje y pseudo-Q V1-V2 (**Figura 1**). Tras monitorización electrocardiográfica, se evidencian rachas de fibrilación auricular. Los datos de miocardiopatía restrictiva junto a taquiarritmia indican una fuente embolígena causante del ACV.

Introducción

El nombre de amiloidosis agrupa un conjunto de enfermedades caracterizadas por el depósito en los tejidos de proteínas con una estructura fibrilar insoluble denominada amiloide. Estas proteínas, por su configuración, producen como característica común positividad para tinción Rojo Congo (birefringencia verde exclusiva al examen con luz polarizada). Según el tipo de proteína se establece la clasificación de la amiloidosis, así, cuando el componente fibrilar son las cadenas ligeras de inmunoglobulinas (kappa o lambda) se habla de amiloidosis AL, previamente denominada amiloidosis primaria.

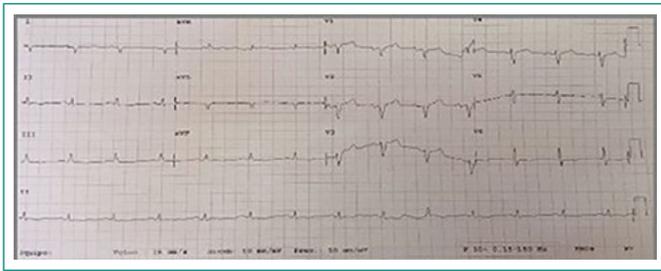


Figura 1. ECG que muestra ritmo sinusal y bajo voltaje en derivaciones de las extremidades con imagen de pseudo-Q en V1-V2

Al rehistoriar al paciente, refería disnea de moderados esfuerzos con ortopnea y edematización de miembros inferiores en los últimos meses junto a facilidad para aparición de hematomas en miembros y periorbitarios. Tras varios días de ingreso, el paciente presenta deterioro clínico con insuficiencia respiratoria aguda.

Exploración física

Regular estado general, taquipneico, afebril, hipotensión (presión arterial 100/60 mmHg), frecuencia cardíaca 110 lpm, Sat O₂ 88-90% con gafas nasales a 4 l/m. Hematomas en antifaz, lesiones petequiales en miembros y pápulas céricas a nivel frontotemporal y escote (**Figura 2**). Ingurgitación yugular a 45 °C. Auscultación cardiopulmonar: rítmico y regular sin soplos con crepitan-tes húmedos bilaterales hasta campos medios. Edematización con fóvea de miembros inferiores. Exploración neurológica: consciente, orientado en las tres esferas, leve disartria. Pupilas isocóricas reactivas. Sin alteración de pares craneales con movimientos oculares externos (MOE) normales. Persiste hemiparesia izquierda con fuerza en miembro superior derecho 3/5 e izquierdo 4/5. Sensibilidad normal. Reflejos osteotendinosos normales en ambos miembros. Reflejo cutáneo plantar (RCP) flexor bilateral.



Figura 2. Lesiones cutáneas características de amiloidosis. **A:** hematoma en antifaz; **B:** lesiones petequiales en escote; **C:** pápulas de aspecto cérico

Pruebas complementarias

- Radiografía tórax: aumento del índice cardior torácico con infiltrado alveolo-intersticial bilateral difuso, compatible con congestión pulmonar.
- Análisis de Urgencias. Hemograma: hemoglobina 11,9 mg/dl (13-15,5), volumen corpuscular medio 84,3 fl (80-100), plaquetas y leucocitos normales. Coagulación: tiempo de protrombina 48% (70-130), INR 1,5 (0,8-1,2), tiempo

parcial tromboplastina activada 21,8 s (25-38). Bioquímica: sodio 133 mEq/l (132-146), potasio 5,33 mEq/l (3,5-5,5), cloro 98 mEq/l (98-109), calcio 8,6 mEq/l (8,6-10), creatinina (2,54 mg/dl, basal 1,3 mg/dl), filtrado glomerular CKD-EPI 28 ml/min/1,73 mm², aspartato transaminasa 199 UI/l (13-40), alanina transaminasa 164 UI/l (7-40), gamma glutamiltransferasa 62 (15-85), bilirrubina total 0,61 mg/dl (0,25-1,5), lactato deshidrogenasa 559 UI/l (87-241), albúmina 2,89 g/dl (3,4-5,4), proteínas totales 5,38 g/dl (5,7-8,2). Perfil lipídico y gasometría sin alteraciones.

- Análisis complementaria en la que destacan inmunoglobulinas: A 77 mg/dl (50-350), G 505 mg/dl (707-1680), M 90 mg/dl (51-250); proteinograma con aumento monoclonal: cadenas ligeras libres de inmunoglobulinas lambda en sangre (evidenciadas por inmunofijación): 29 990 mg/l (5,7-26), cociente kappa/lambda libre 0,01 (0,3-1,56); resto de parámetros sin alteraciones. En orina destaca la detección de cadenas ligeras lambda y proteinuria significativa con sedimento normal: proteínas en orina/24 h 1,330 mg/24 h (< 150); proteínas/creatinina 1,379 mg/g (< 300).
- TC craneal: pérdida de diferenciación del núcleo lenticular derecho junto a borrado de surcos, con mala diferenciación entre la sustancia gris y blanca en la región frontal derecha; hallazgos compatibles con signos precoces de ACV en el territorio de la ACM.
- Angio-RM craneal: infarto agudo/subagudo en territorio lenticuloestriado y territorio distal de ACM derecha.
- RM cardíaca (**Figura 3**): aumento de masa de ventrículos con fracción de eyección conservada y dilatación biauricular con engrosamiento del tabique. Dificultad para hallar tiempo de inversión, lo que indica disfunción diastólica.

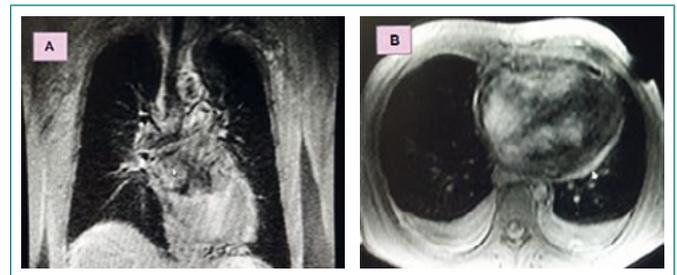


Figura 3. RM de corazón con gadolinio que muestra engrosamiento de ambas cavidades ventriculares de predominio derecho. **A:** corte coronal; **B:** corte transversal

Evolución

Llegados a este punto, considerando la afectación sistémica de varios órganos y la detección en el proteinograma de la producción monoclonal de cadenas ligeras libres (lambda) con una alta sospecha, nos encontramos ante amiloidosis primaria. La tendencia a la diátesis hemorrágica del paciente limitó la realización de biopsia renal por lo que se decidió realización de biopsia de grasa subcutánea que permitió establecer el diagnóstico anatomopatológico con tinción Rojo Congo positivo, e inmunofluorescencia con positividad lambda. Así mismo, se realizó biopsia de médula ósea que mostraba infiltración por células plasmáticas (9%) en mielograma y un 1% de monoclonalidad lambda en citometría de flujo.

El paciente, a pesar del tratamiento de soporte, presentó escasa respuesta y tórpida evolución, tendente a la hipotensión e hipoxemia. Ante la situación de fallo cardíaco franco (NYHA III-IV), deterioro renal y hepático, el paciente no es subsidiario de autotransplante hematopoyético. Una alternativa hubiese sido intentar frenar la producción de cadenas ligeras con tratamiento quimioterápico y corticoideo. Desafortunadamente, el acelerado desenlace fatal impidió el inicio de este tratamiento.

Diagnóstico

Amiloidosis sistémica AL lambda (afectación cutánea, cardíaca, gastrointestinal, renal y cerebral).

Discusión y conclusiones

El paciente de este caso, meses antes del ingreso, había presentado una hemorragia digestiva alta secundaria a una extensa úlcera gástrica. Al revisar la biopsia, la histología reveló el depósito de amiloide usando rojo Congo (Figura 4).

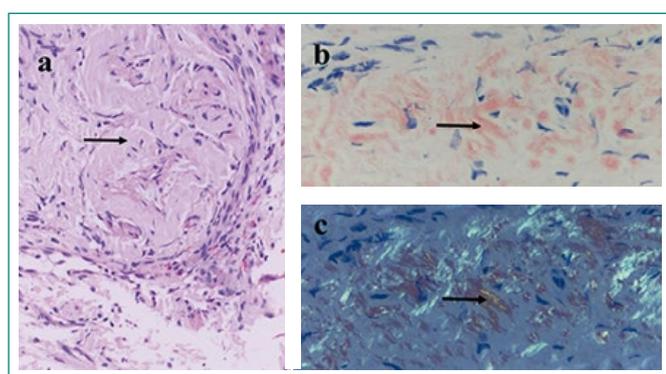


Figura 4. **A:** biopsia gástrica con hematoxilina eosina; se observa depósito acelular alrededor de un vaso; **B:** biopsia gástrica con rojo Congo en la que se objetiva tinción rojo asalmonada; **C:** biopsia gástrica con rojo Congo; al cambiar la dirección de la luz polarizada cambia la tinción a verde manzana

La amiloidosis gastrointestinal se presenta en forma de sangrado en un 25-45% de los pacientes con afectación a este nivel, probablemente en relación con la fragilidad capilar subyacente a esta entidad¹. Aunque lo más frecuente es que se produzca una hemorragia digestiva alta, la amiloidosis a nivel colónico también debe formar parte del diagnóstico diferencial de la hemorragia digestiva baja; el colon descendente y el recto sigma suponen la localización más frecuente². Otras manifestaciones clínicas de la amiloidosis gastrointestinal incluyen dolor abdominal, náuseas, gastroparesia, cuadros pseudooclusivos y diarrea crónica, como manifestación de la alteración a nivel de sistema nervioso autónomo; además de síndromes de malabsorción y sobrecrecimiento bacteriano³.

Los hallazgos endoscópicos en la amiloidosis gastrointestinal pueden ser muy diversos, desde lesiones focales en forma de ulceraciones extensas hasta afectación difusa con engrosamiento de la mucosa y disminución de las vellosidades intestinales, aparición de hematomas submucosos o lesiones nodulares con patrón granular junto a formaciones polipoides, etc.; resultando en ocasiones la endoscopia sin hallazgos relevantes^{4,5}.

Como se ha mencionado, la implicación clínica de la afectación gastrointestinal de la amiloidosis es inusual, y se encuentra además en relación con el tipo

de amiloidosis. Mientras que la amiloidosis reactiva puede presentar clínica gastrointestinal hasta en el 60% de las ocasiones, ésta es mucho menos habitual (en torno a un 8%) en la amiloidosis AL, como es nuestro caso. La clínica a este nivel puede aparecer cuando la enfermedad todavía no está establecida a otros niveles, como ocurre en el caso de nuestro paciente, que aún no había desarrollado franca insuficiencia cardíaca ni renal cuando debutó con el sangrado gastrointestinal secundario a la úlcera gástrica⁶.

Raramente la amiloidosis AL se presenta como una hemorragia gastrointestinal sin afectación sistémica a otro nivel, y son únicamente casos aislados de afectación gastrointestinal exclusiva los que se encuentran en la literatura⁷.

En este caso, el paciente tenía una glomerulopatía con proteinuria no bien filiada histológicamente, proceso que, valorado retrospectivamente, con alta probabilidad era debido al depósito glomerular de proteína amiloide. Además, la clínica cardinal que el paciente aquejaba en los meses previos era compatible con insuficiencia cardíaca, lo que traducía el fracaso diastólico secundario a la miocardiopatía restrictiva por depósito de amiloide. La evidencia clínica de la afectación cardíaca en pacientes con alteración gastrointestinal es de hasta un 90% en caso de amiloidosis AL.

La peculiaridad del caso presentado se encuentra en lo inusual de la afectación gastrointestinal de la amiloidosis AL, además del debut clínico del paciente con sintomatología a este nivel, previamente al desarrollo de patología sistémica grave cardíaca y renal. Con ello, se incide en la necesidad de sospechar amiloidosis dentro una de las causas raras de sangrado intestinal y buscar el depósito de amiloide en las muestras histológicas para confirmar el diagnóstico. Ello puede traducirse en un abordaje precoz del proceso y la posibilidad de plantear un tratamiento con la administración de quimioterapia y/o el trasplante autólogo de células madre que mejore la supervivencia de estos enfermos⁸.

Bibliografía

1. Cowan AJ, Skinner M, Seldin DC, Berk JL, Lichtenstein DR, O'Hara CJ, et al. Amyloidosis of the gastrointestinal tract: a 13-year, singlecenter, referral experience. *Haematologica*. 2013; 98:141.
2. Waleed M, Ali AM, Saraj O, Babu S, Morgan R. A rare cause of lower GI bleeding. *BMJ Case Reports*. 2012; 10.1136/bcr.2012.6086.
3. James DG, Zuckerman GR, Sayuk GS, et al. Clinical recognition of AL type amyloidosis of the luminal gastrointestinal tract. *Clinic Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5: 582-588.
4. Ko CW, Chow WK, Chang CS, et al. Endoscopic appearance of amyloidosis with gastrointestinal tract involvement after biopsy. *Gastrointest Endosc*. 1997; 46: 284-286.
5. Pramod KG, Vivek N. Iyer: An Usual Case of Lower Gastrointestinal bleeding. *Am J Case Rep*. 2016; 17: 170-172.
6. Madsen IG, Gimsing P, Schodt FV. Primary (AL) amyloidosis with gastrointestinal involvement. *Scand J Gastroenterol*. 2009; 44: 708-711.
7. Ali MF, Patel A, Muller S, Friedel D. Rare presentation of primary (AL) amyloidosis as gastrointestinal hemorrhage without systemic involvement. *World J Gastrointest Endosc*. 2014; 6: 144-147.
8. Wechalekar AD, Schonland SO, Kastiris E, Gillmore JD, Dimopoulos MA, Lane T, et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. *Blood*. 2013; 121: 3420-3427.