

Caso clínico

ICTERICIA COLESTÁSICA COMO PRESENTACIÓN DE AMILOIDOSIS PRIMARIA

L.M. Troiteiro-Carrasco¹, P. Rendón-Unceta¹, P.J. Muriel-Cueto², C.S. López-Ramos¹, E. González-Montero¹, J. Pérez-Requena²

¹Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo. ²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

Introducción

La amiloidosis engloba un grupo de entidades clínicas cuya característica común es el depósito de proteínas amiloideas de carácter insoluble y fibrilar, casi siempre en los espacios extracelulares de órganos y tejidos, condicionando alteraciones estructurales y funcionales según la localización e intensidad del depósito. La afectación hepática es frecuente, si bien la alteración de su función suelen ser mínima, como leve alteración de la bioquímica hepática, especialmente elevación de la fosfatasa alcalina, y hepatomegalia.

Presentamos un caso de amiloidosis que debuta como ictericia colestásica secundaria a la infiltración amiloidea hepática, por tratarse de una forma de debut excepcional, asociada a mal pronóstico.

Descripción del caso clínico

Varón de 66 años de edad, con antecedentes personales de hipercolesterolemia en tratamiento higiénico-dietético, e intervenido de hernia inguinal bilateral. Bebedor de 50 gr de alcohol al día y ex-fumador desde hace 5 años. Consulta por presentar astenia progresiva de 20 días de evolución, que se acompaña de anorexia y de pérdida de 3-4 Kg. de peso en ese periodo. En los 10 últimos días desarrolla

ictericia franca y progresiva y orinas colúricas. No refiere dolor abdominal, cambios en el hábito intestinal ni fiebre. Un mes antes presentó un cuadro catarral que cedió tras tratamiento broncodilatador y antibiótico empírico.

A la exploración física el paciente está afebril, estable hemodinámicamente y con aceptable estado general, consciente y orientado sin signos de encefalopatía. Muestra ictericia franca de piel y escleras, sin apreciarse estigmas de hepatopatía crónica. No se palpan adenopatías periféricas. La auscultación cardiopulmonar es normal. El abdomen distendido, blando y depresible, se palpa una hepatomegalia dolorosa y dura de 6 cm del reborde costal, no se palpa bazo. Presenta edemas pretibiales.

Destacan los siguientes datos analíticos: Hemograma y coagulación normales. Glucemia y función renal normales, colesterol 345 mg/dl, GOT 173 U/l, GTP 101 U/l, gammaGT 400 U/l, FA 799 U/l, bilirrubina total 13.8 mg/dl, directa 9.7 y LDH 286 U/l. El proteinograma muestra una banda monoclonal en zona beta. La dosificación de las inmunoglobulinas demuestra una elevación de IgM (2520mg/dl) con niveles de IgG (853mg/dl) e IgA (213mg/dl) normales. Existe una elevación de las cadenas ligeras Kappa en sangre (556 mg/dl) y en orina (58 mg/dl). Los anticuerpos antinucleares, antimitocondriales, anti-músculo liso, anti-LKM y crioglobulinas son negativos. La serología para los virus B y C de la hepatitis, Epstein-Barr, citomegalovirus, herpes, varicela-zoster y coxiela Burnetti es negativa o de infección pasada. Presenta una β 2-microglobulina, CA 19'9, α -1-fetoproteína y CEA dentro de valores normales. Los niveles de Enzima Convertidora de la Angiotensina se encuentran dentro de los valores de referencia. La baciloscopia en orina y un Mantoux resultan negativos.

En la ecografía abdominal se describe hepatomegalia

CORRESPONDENCIA

P. Rendón Unceta
Servicio de Ap. Digestivo (6º planta)
Avda Ana de Viya 21. 11010 Cádiz.

prendonu@ono.com

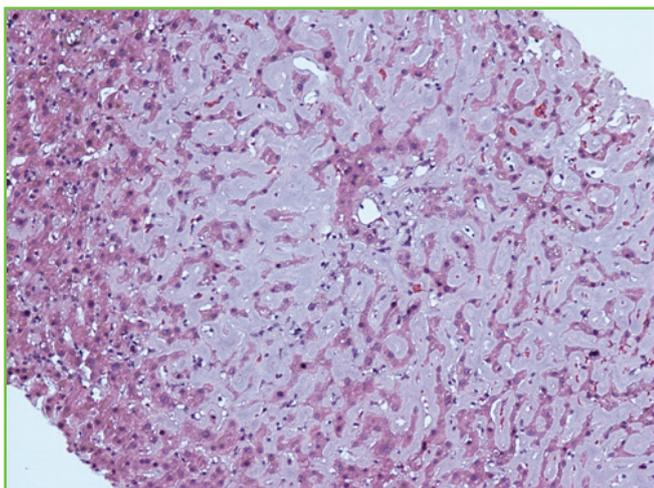


Figura 1

Biopsia hepática. Deposito masivo de material acelular de distribución sinusoidal. (Hematoxilina-Eosina 10x).

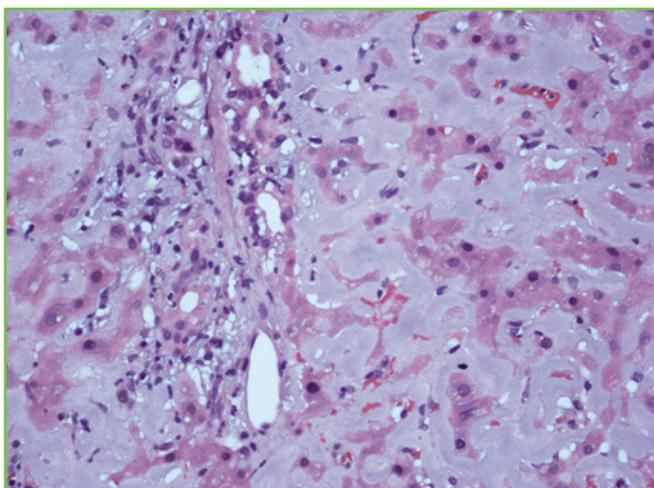


Figura 2

Detalle de la figura 1 a mayor aumento. (Hematoxilina-Eosina 20x).

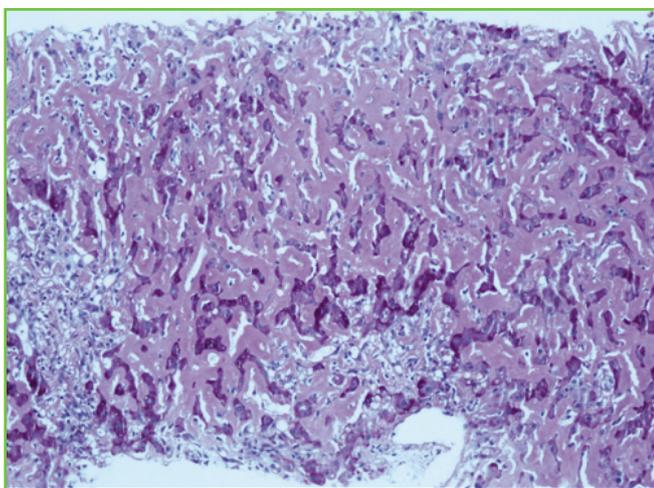


Figura 3

El material acelular mostraba tinción PAS positiva (10x).

y discreta esplenomegalia sin objetivarse lesiones ocupantes de espacio ni datos de hipertensión portal. La vesícula biliar es pequeña, con pared marcadamente engrosada, sin imágenes de litiasis en su interior, no dolorosa y la vía biliar intrahepática y extrahepática son de calibre normal. Escaso líquido libre perihepático, periesplénico y entre asas. En la TAC de abdomen se aprecia hepatomegalia discreta de densidad discretamente disminuida sin lesiones focales. Bazo normal y sin alteraciones del calibre del eje esenoportal, con circulación colateral a nivel de la cadena gástrica e hilio esplénico. Páncreas normal sin dilatación de vías biliares. Glándulas suprarrenales discretamente aumentadas de tamaño. Había adenopatías, algunas mayores de 2 cm, dependientes del tronco celiaco en la rama hepática y de localización peripancreática. Pequeña cantidad de líquido libre en el espacio parietocólico derecho. Divertículos colónicos no complicados. En una Ecoendoscopia se apreciaron adenopatías mediastínicas, subcarinales y paraesofágicas, y en el territorio del tronco celiaco, de 10-15 mm hipoecoicas y ovaladas. El páncreas presentaba ligeros cambios en su ecogenicidad sin masas y sin dilatación de las vías biliares. Bazo ligeramente aumentado de tamaño con un nódulo sólido hipoecoico de 1 cm. Escasa cantidad de ascitis. Se realizó punción con aguja fina de las adenopatías mostrando el estudio citológico células multinucleadas sin poder diferenciar entre proceso linfoproliferativo histiocitario o proceso inflamatorio-infeccioso.

En la evolución clínica el paciente presenta aumento de la ictericia y colestasis, alcanzando la bilirrubina 47 mg/dl, conservando la coagulación normal y sin desarrollar encefalopatía. Se realiza una biopsia hepática percutánea con control ecográfico, sin complicaciones. Microscópicamente presenta un masivo depósito sinusoidal de un material acelular eosinófilo (Figuras 1 y 2) que mostró ligera positividad con PAS (Figura 3). Con la técnica de rojo Congo se observó birrefringencia verde manzana. El estudio inmunohistoquímico resulta negativo para amiloide AA. Se establece el diagnóstico de amiloidosis hepática AL.

El estudio de aspirado medular e inmunofenotipo de sangre periférica demuestra ligera hiperplasia de células B, sin monoclonalidad. La tinción de Rojo Congo en la médula resulta negativa. Clínicamente el paciente presenta empeoramiento paulatino con aumento de la distensión abdominal con instauración de un síndrome pseudooclusivo. Progresa la retención hídrica con edemas generalizados y disnea sin respuesta a diurético. Se inició tratamiento con corticoides y ciclofosfamida, sin respuesta clínica, falleciendo el paciente a las 6 semanas del inicio del cuadro clínico en fallo renal e insuficiencia cardíaca.

Discusión

La amiloidosis es un trastorno del metabolismo de las proteínas que origina un depósito extracelular de material proteináceo insoluble, que se produce por una diversidad de enfermedades y puede afectar a uno o varios órganos. Hoy día tiende a clasificarse en base al reconocimiento de la proteína

fibrilar específica presente en los depósitos de amiloide, siendo las más frecuentes las proteínas AL y AA¹. En la amiloidosis primaria el precursor de la proteína amiloide AL son las cadenas ligeras de inmunoglobulinas y se asocia a discrasia inmunocítica oculta, mieloma múltiple, macroglobulinemia o gammapatía monoclonal. En la amiloidosis secundaria el precursor de la proteína AA es la proteína amiloide A del suero (SAA) y se asocia a enfermedades inflamatorias e infecciosas crónicas y menos frecuente a neoplasias. Formas más inusuales son la amiloidosis asociada a hemodiálisis, hereditaria y senil.

En la amiloidosis generalizada los síntomas más habituales son la fatiga, el adelgazamiento y los edemas, presente en el 40 a 70% de los casos. Son la afectación de los riñones, el corazón y el sistema nervioso periférico los principales responsables de las manifestaciones clínicas como síndrome nefrótico, insuficiencia cardíaca y/o parestesias. Aunque la infiltración hepática es habitual, la norma general es que tenga poca repercusión clínica y que sólo de lugar a hepatomegalia junto a elevación de los valores de fosfatasa alcalina, con bilirrubina y transaminasas normales o poco alteradas². Se describe poca correlación entre el grado de anomalía de la función hepática y la extensión del depósito amiloide hepático. Por otra parte, no todo paciente con amiloidosis y hepatomegalia tienen amiloidosis hepática, otra causa de hepatomegalia puede ser un hígado de estasis en relación con una insuficiencia cardíaca derecha. Pocos son los casos en que el debut de la amiloidosis se manifiesta como una ictericia colestásica intrahepática, en torno al 5%³. En estos casos^{4,9}, destaca la notable colestasis con mínima citolisis, y se puede asociar de ascitis (59%), prurito (40%) y hemorragia digestiva (18%). Tiene un pronóstico ominoso, con supervivencia media de 9 meses². Pese al debut como afectación hepática el fallecimiento suele ser secundario a fallo cardíaco y renal, sin desarrollar insuficiencia hepática.

En la amiloidosis el hígado se afecta de forma habitual (70% en material de necropsia)¹⁰ y, de hecho constituye el asiento inicial de depósito amiloide entre los pacientes con amiloidosis AL primaria. Se han descrito tres patrones básicos de depósito hepático de amiloide: afectación extensa del espacio de Disse y de los sinusoides intralobulillares o del parénquima; afectación vascular y periportal y afectación mixta del parénquima y portal. Inicialmente se relacionó el tipo de patrón, sinusoidal o portal, con el tipo de amiloide, AL ó AA respectivamente¹¹, pero hoy día al patrón de distribución se le reconoce un valor limitado para adscribir la etiología, por ello los esfuerzos deben centrarse en las técnicas de inmunohistoquímica más específicas para averiguar la naturaleza de las proteínas fibrilares amiloides¹².

La biopsia hepática ofrece un alto rendimiento diagnóstico en la amiloidosis generalizada, pero se describe un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas¹³, aconsejándose la vía transyugular o percutánea con taponamiento del trayecto¹⁴. Por ello, ante la sospecha de amiloidosis, la biopsia endoscópica de estómago o recto representan una alternativa recomendable. Sin embargo, con frecuencia, como en nuestro caso, la biopsia hepática es indicada para estudio de una

hepatomegalia y/o alteración de las enzimas hepática, sin la sospecha clínica de amiloidosis². En estos casos su realización vía percutánea puede estar indicada si las pruebas de coagulación son normales y el paciente no muestra signos de diátesis hemorrágica. En nuestro caso fue la prueba que permitió el diagnóstico de amiloidosis primaria al demostrar la presencia de depósito de amiloide con características inmunohistoquímicas compatibles con amiloide tipo AL.

Ante este tipo de amiloidosis, debe descartarse la asociación de una neoplasia hematológica, principalmente un mieloma múltiple. Aunque la mayoría, como nuestro paciente, no lo tienen, prácticamente en todos los casos hay una gammapatía monoclonal, que indica la existencia de una discrasia de células B subyacente en la cual la producción de proteínas anormales, y no la proliferación de células tumorales, es la manifestación predominante. Para su tratamiento se ha ensayado quimioterapia similar a la empleada para el mieloma múltiple, pero con escasos resultados¹⁵.

Ante una colestasis y hepatomegalia se abre un amplio abanico de causas, entre las que hay que incluir la amiloidosis. Debe hacernos pensar en ella la asociación de pérdida de peso, proteinuria y la existencia de una gammapatía monoclonal. La afectación hepática suele manifestarse como hepatomegalia y/o elevación de la fosfatasa alcalina y en algunos casos como ictericia, con un pronóstico sombrío. Ante esta sospecha la confirmación diagnóstica se puede obtener mediante la biopsia, que permite demostrar la presencia de material amiloide y de que tipo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jaim R, Thile D. Manifestaciones digestivas y hepáticas de las enfermedades generales. En: Sleisenger y Fordtran. Enfermedades digestivas y hepáticas. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento, 8ª edición. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ eds, Elsevier España, SA. 2008: 705-755.
2. Park MA, Mueller PS, Kyle RA, Larson DR, Plevak MF, Gertz MA. Primary (AL) hepatic amyloidosis. Clinical feature and natural history in 98 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 291-98.
3. Ebert E.C, Nagar M. Gastrointestinal manifestations of amyloidosis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:776-87.
4. Ubiña Aznar E, Fernández Moreno N, Rivera Irigoien R, Moreno Mejías P, Fernández Pérez F, Vera Ribero F et al. Amiloidosis hepática masiva con fallo hepático fulminante. *Rev Esp Enferm Digest* 2006;98:551-2
5. De Rivas Otero B, Gil Martínez P. Colestasis intrahepática debidas a amiloidosis. *Medicina Clínica (Barcelona)* 2002; 119: 677-9.
6. Briceño H.C, Galván C, Segarra M, Calduch J.V, García A, Ribón F. Ictericia y síndrome constitucional como debut de una amiloidosis sistémica primaria. *Gastroenterol Hepatol* 2003;26:424-6
7. Goenka, M. K., Bhasin, D. K., Vasisth, R. K, Dhawan, S. Hepatic amyloidosis presenting with severe intrahepatic cholestasis. *J Clin Gastroenterol* 1996; 23: 134-6.
8. Mainenti PP, Petrelli G., Lamanda R., Amalfi G., Castiglione F. Primary systemic amyloidosis with giant hepatomegaly and a swiftly progressive course. *J Clin Gastroenterol* 1997; 24: 173-5.

9. Lucero Pizones JA, Villaverde Barón S, Salman Monte Z, Moreno Encabo I. Colestasis intrahepática grave. Presentación atípica y de mal pronóstico de la amiloidosis primaria. *Med Clin (Barc)* 2009; 132: 159-60.
10. Buck FS, Koss MN. Hepatic amyloidosis: morphologic differences between systemic AL and AA types. *Hum Pathol*. 1991;22:904-7
11. Chopra S, Rubinow A, Koff RS, Cohen AS. Hepatic amyloidosis. A histological analysis of primary (AL) and secondary (AA) forms. *Am J Pathol* 1984;115:186-93.
12. Buck FS, Koss MN. Hepatic amyloidosis: morphologic differences between systemic AL and AA types. *Hum Pathol* 1991;22:904-7.
13. Lovat LB, Persey MR, Madhoo S, Pepys MB, Hawkins PN. The liver in systemic amyloidosis: insights from 123I serum amyloid P component scintigraphy in 484 patients. *Gut* 1998;42:727-34.
14. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology* 2009; 49:1017-1044.
15. Falk RH. , Comenzo RL., Skinner M. The systemic amyloidoses. *New England J Med* 1997; 337:898-908.