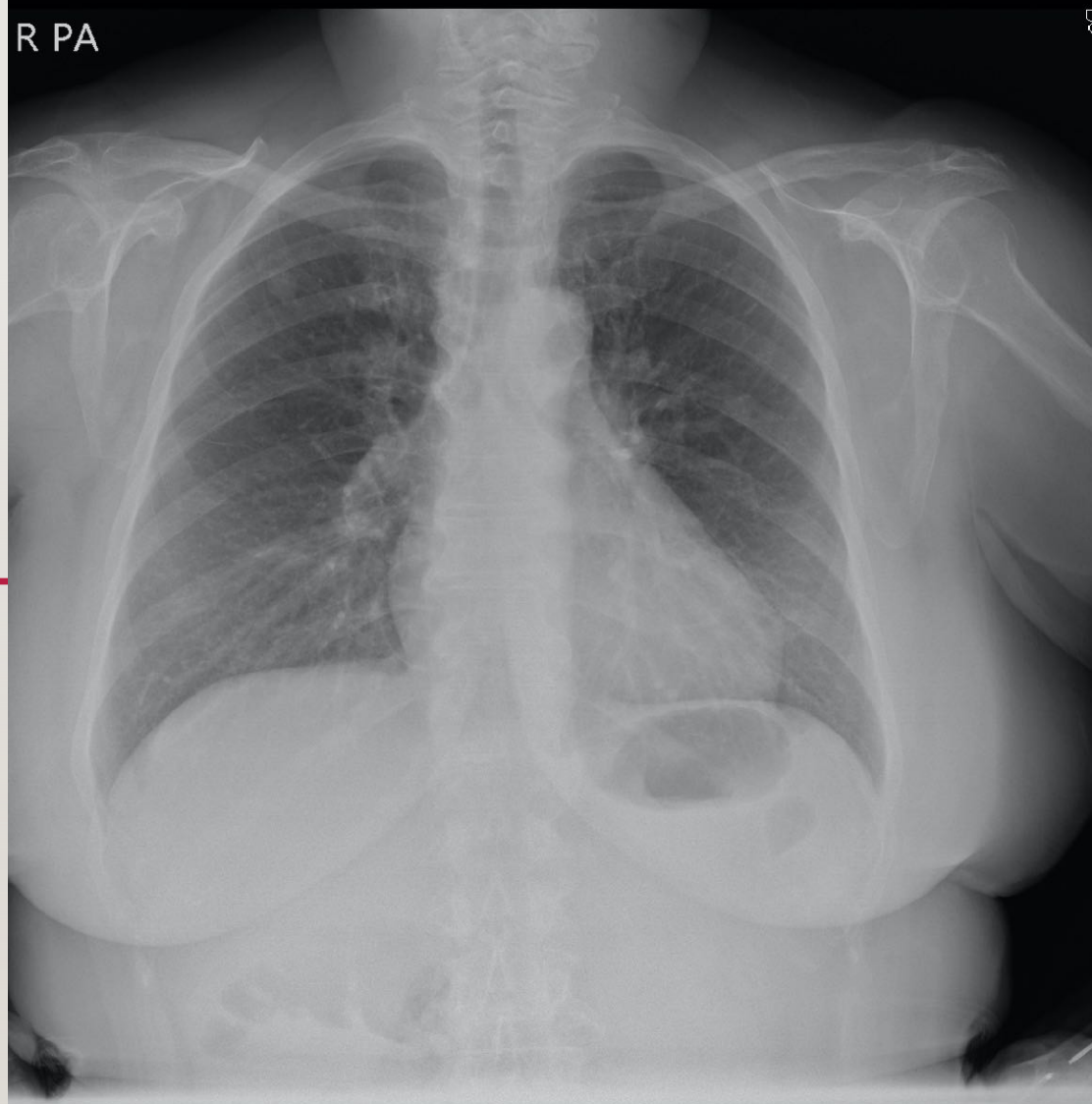


SESIÓN CLÍNICA DE MEDICINA INTERNA 26/05/2021

JAVIER BALAGUER

CARLOS MARTÍNEZ





Rx de tórax PA del caso
clínico



Rx de tórax lateral del caso clínico

Biopsia con aguja gruesa de lesión en cuadrante súpero-interno de mama derecha
Biopsia con aguja gruesa de lesión en cuadrante Ínfero-interno de mama derecha

SE OBSERVAN DEPÓSITOS ESTROMALES Y VASCULARES DE UN MATERIAL ACELULAR ROJO
CONGO POSITIVO QUE BIRREFRINGE EN VERDE MANZANA CON LUZ POLARIZADA. INFILTRADO
LINFOPLASMOCITARIO PERIVASCULAR. CAMBIOS COMPATIBLES CON AMILOIDOSIS.

Anatomía patológica del caso clínico

OTROS ESTUDIOS REALIZADOS

- Biopsia de grasa subcutánea: negativa para rojo Congo
- ANA, antiDNA, ENA: negativos.

TAC TORÁCICO Y ABDOMINAL DEL CASO CLÍNICO

- 1º) Se trata de nódulos de naturaleza indeterminada por lo que no se puede descartar metástasis pulmonares. Sin embargo, teniendo en cuenta la ausencia de neoplasia conocida y el diagnóstico de amiloidosis la presencia de calcio en uno de los nódulos, la posibilidad de afectación pulmonar por amiloidosis debe ser considerada.
- 2º) Estabilidad de los múltiples nódulos pulmonares bilaterales, alguno de ellos también parcialmente calcificado, el mayor de ellos de 1,6 cm en segmento anterior de LSD con calcificaciones lineales periféricas (el de mayor metabolismo en PET TC). No se observan nódulos pulmonares de nueva aparición. Nódulos subcutáneos en ambas regiones torácicas anteriores y mamarias sin cambios.

Conclusión: Nódulos pulmonares y subcutáneos bilaterales sin cambios, sugestivos de amiloidosis.



PET DEL CASO CLÍNICO

- Nódulo pulmonar en LSD paramediastínico que destaca por su actividad metabólica (SUVmax 4,80) del resto de los nódulos pulmonares.
- En el contexto clínico de amiloidosis y a pesar de su diferenciación metabólica probablemente sea de la misma etiología, con componente inflamatorio, aunque no se puede descartar proceso infiltrativo; valorar su caracterización A.P.
- El resto de los nódulos subcutáneos y pulmonares son prácticamente ametabólicos, todos ellos de muy similares características, con SUVmax que oscila entre 1.5 y 2, algunos de ellos calcificados.
- En el contexto de la paciente son congruentes con el diagnóstico de amiloidosis sin poder descartar otras etiologías

HEMATOLOGÍA/NEUMOLOGÍA

- Inmunofijación en suero: débil banda monoclonal IgG kappa en beta-gamma.
 - FLC: Kappa 26,28 (N=3,30-19,5); Lambda normal. Ratio 1,89 (N= 1,65)
- Proteinuria de 24 horas: 0.1 gramos.
- Inmunofijación en orina: policlonal y dudosa débil BM de cadena ligera libre kappa
- ...El resto de nódulos son compatibles con amiloidosis limitada, sin afectación de otros órganos (corazón, riñon, SNP) y no precisan tratamiento
- Se solicita valoración de nódulo a Neumología...
- Neumología: 2º TAC sin cambios. Nuevo control de imagen

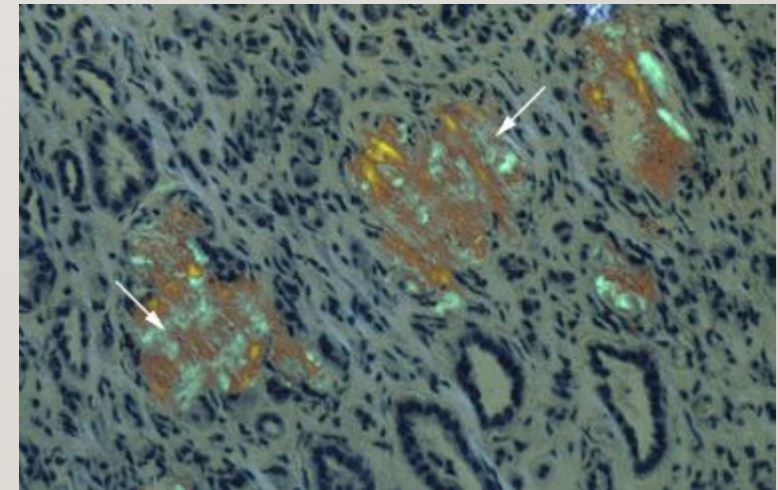
Causes of solitary pulmonary nodules

Malignant	Benign
Bronchogenic carcinoma	Infectious granuloma
Adenocarcinoma	Histoplasmosis
Squamous cell carcinoma	Coccidioidomycosis
Large cell carcinoma	Tuberculosis
Small cell carcinoma	Atypical mycobacteria
Metastatic lesions	Cryptococcosis
Breast	Blastomycosis
Head and neck	Other infections
Melanoma	Bacterial abscess
Colon	Dirofilaria immitis
Kidney	Echinococcus cyst
Sarcoma	Ascariasis
Germ cell tumor	Pneumocystis jirovecii
Others	Aspergillus
Pulmonary carcinoid	Benign neoplasms
Extranodal lymphoma	Hamartoma
Miscellaneous	Lipoma
Plasmacytoma	Fibroma
Schwannoma	Neurofibroma
	Leiomyoma
	Angioma
	Vascular
	Arteriovenous malformation
	Pulmonary varix
	Hematoma
	Pulmonary infarct
	Developmental
	Bronchogenic cyst
	Inflammatory
	Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's)
	Rheumatoid nodule
	Sarcoidosis
	Other
	Amyloidoma
	Rounded atelectasis
	Intrapulmonary lymph nodes
	Pseudotumor (loculated fluid)
	Mucoid impaction



AMILOIDOSIS

- DEPÓSITO DE FIBRILLAS INSOLUBLES DE AMILOIDE
 - CONFIGURACIÓN DE HOJA PLEGADA BETA PREDOMINANTEMENTE ANTIPARALELA
 - EN LOS ESPACIOS EXTRACELULARES DE DIVERSOS ÓRGANOS Y TEJIDOS
 - DE FORMA CIRCUNSCRITA O EXTENDIDA A VARIOS ÓRGANOS Y APARATOS
 - BIRREFRINGENCIA VERDE CON MICROSCOPIA DE LUZ POLARIZADA
-



CLASIFICACIÓN DE LAS AMILOIDOSIS

SEGÚN LA NATURALEZA BIOQUÍMICA DE LA PROTEÍNA QUE FORMA LAS FIBRILLAS:

- Precedida por la letra A y...
- ...seguida por el precursor proteico

Protein precursor of amyloid deposits

Protein class	Precursor protein (abbreviation)	Amyloid type	Clinical type
High-density apolipoproteins	{Apo} serum AA	AA	Associated with amyloid-complicating chronic infections or inflammatory diseases, and some heredofamilial periodic fever syndromes such as familial Mediterranean fever.
	Apolipoprotein A-I (ApoAI)	AApoAI	Age-related amyloid occurring in the aortic intima, and some hereditary neuropathic or cardiopathic amyloidoses ^[1-2] . May deposit in heart, liver, or kidney; C-terminal variants deposit in larynx and skin.
	Apolipoprotein A-II (ApoAII)	AApoAII	Some hereditary nephropathic amyloidoses ^[3] .
	Apolipoprotein A-IV (ApoAIV)	AApoAIV	Renal (medullary) amyloidosis.
	Apolipoprotein C-II (ApoCII)	AApoCII	Some hereditary nephropathic amyloidoses ^[4] .
	Apolipoprotein C-III (ApoCIII)	AApoCIII	Some hereditary nephropathic amyloidoses ^[5] .
Immunoglobulin (Ig) gene superfamily	Ig L chain/Ig H chains (IgL/IgH)	AL/AH	Primary and myeloma-associated amyloidosis.
	Beta-2 microglobulin	Abeta2m	Dialysis amyloidosis. Variant molecule has been described in a family affected by gastrointestinal disease, autonomic neuropathy, and sicca syndrome due to amyloid ^[6] .
Neuroendocrine	(Pro)Calcitonin	ACal	Amyloid complicating C-cell thyroid tumors.
	Islet amyloid	AIAPP	Islet cell amyloid in insulinomas, type II diabetes mellitus, and aging ^[7] .
	Atrial natriuretic peptide	AANF	Isolated atrial amyloidosis of aging.
	Prolactin/Apro	APro	Prolactinomas/aging.
Cytoskeleton-related	Insulin	AIns	Local amyloid complicating use of the insulin pump.
	Gelsolin	AGel	Hereditary neuropathic amyloid associated with corneal lattice dystrophy and cutis laxa (Meretoja syndrome) ^[8] .
	Keratin	Does not yet have nomenclature designated	Cutaneous amyloid.
Transport protein	Keratoepithelin	AKer	Hereditary granular, lattice, and Avellino corneal dystrophies ^[9] .
	Transthyretin (TTR; prealbumin)	ATTR	Hereditary neuropathic and/or cardiopathic amyloids; vitreous amyloidosis; leptomeningeal or renal amyloid in some kindreds; senile systemic amyloidosis ^[10] .
Cerebrovascular/neurodegeneration	Amyloid precursor protein (APP)	ABeta	Hereditary and sporadic Alzheimer disease; congophilic cerebral angiopathy ^[11-12] .
	Prion protein (PRP)	APrPsc	Hereditary and sporadic spongiform encephalopathies ^[13] .
	BRI gene product	ABri/ADan	Hereditary dementias (British and Danish types) ^[14] .
	Cystatin C (Cys - C)	ACys	Hereditary cerebrovascular hemorrhage with amyloidosis (Icelandic type) ^[15] .
Coagulation protein	Fibrinogen alpha chain	AFib	Hereditary nephropathic amyloidosis ^[16] .
Enzyme	Lysozyme	ALys	Hereditary nephropathic amyloidosis; may have marked hepatic, splenic and gastrointestinal amyloid deposits ^[16] .
Very low-density lipoprotein (LDL)/Chylomicron-associated apolipoprotein	Apolipoprotein IV (Apo AIV)	AApoAIV	Renal medulla and systemic disease ^[17] .
Lung surfactant protein	Lung surfactant protein	ASPC	Interstitial lung disease ^[18] .
Galectin	Galectin 7	AGAI7	Localized skin ^[19] .
Other	Keratoepithelin	AKer	Various familial corneal dystrophies ^[9] .
	Lactoferrin	ALac	Corneal amyloidosis associated with trichiasis.
	Odontogenic ameloblast-associated protein	AOaap	Calcifying epithelial odontogenic tumors (CEOTs).
	Semenogelin 1	ASem1	Senile seminal vesicle amyloid.
	Lactadherin	AMed	Senile aortic amyloid; media deposition.
	Leukocyte chemotactic factor 2	ALect2	Amyloid nephropathy; hepatic amyloid.
	Corneodesmosin	ACor	Localized amyloid involving cornified epithelia, hair follicles.
	Enfuvirtide	AEnf	Localized amyloid occurring at the injection site of an HIV therapeutic ^[20] .
	p53 (tumor suppressor)	Ap53	Amyloid aggregates in tumor cell lines and breast tumors ^[21] .

CUADRO 310-1. Proteínas fibrilares amiloides y sus precursores

Proteína amiloide	Precursor	Diseminada (S) o circunscrita (C)	Síndrome o tejidos afectados
AL	Cadena ligera de inmunoglobulina	S,C	Primario
AH	Cadena pesada de inmunoglobulina	S,C	Vinculado con mieloma
ATTR	Transtiretina	S	Primario
			Vinculado con mieloma
			Familiar
			Generalizado senil
			Tenosinovial
A β_2 M	Microglobulina β_2	$\pm$ C?	Hemodiálisis
		$\pm$ C?	Articulaciones
AA	(Apo)AA sérica	S	Secundario, reactivo
AApoAI	Apolipoproteína AI	S	Familiar
		C	Aórtico
AApoAII	Apolipoproteína AII	S	Familiar
AGel	Gelsolina	S	Familiar
ALys	Lisozima	S	Familiar
AFib	Cadena alfa de fibrinógeno	S	Familiar
ACys	Cistatina C	S	Familiar
ABri ^a	ABriPP	$\pm$ C,S?	Demencia familiar, británica
ADan ^a	ADanPP	C	Demencia familiar, danesa
A β	Precursor proteínico A β (A β PP)	C	Enfermedad de Alzheimer, envejecimiento
APrP	Proteína priónica	C	Encefalopatías espongiformes
ACal	(Pro)calcitonina	C	Tumores tiroideos de células C
AIAPP	Polipéptido de amiloide de los islotes	C	Islotes de Langerhans
AANF	Factor natriurético auricular	C	Insulinomas
APro	Prolactina	C	Aurículas cardíacas
			Hipófisis senil
			Prolactinomas
Alns	Insulina	C	Yatrogénico
AMed	Lactadherina	C	Aórtico senil, capa media
AKer	Queratoepitelina	C	Córnea; familiar
A(tbn) ^b	tbn ^b	C	Tumores de Pindborg
ALac	Lactoferrina	C	Córnea; familiar

^aADan proviene del mismo gen que ABri y tiene una secuencia N terminal idéntica. Se discutirá si ADan debe incluirse en la nomenclatura como proteína distinta (véase el texto). Sin nombre.

^bNota: las proteínas en letras cursivas son preliminares.

^cfuente: reimpreso de P. Westermark et al: Amyloid 9:197, 2002, con autorización.

TABLA 198-6 CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA AMILOIDOSIS

Tipo de amiloide	Clasificación	Principal componente proteico
AL	Primaria	Cadenas ligeras κ o λ
AA	Secundaria	Proteína A
AL	Localizada	Cadenas ligeras κ o λ
ATTR	Familiar	
	Neurológica	Mutante de transtirretina (prealbúmina)
	Cardiopática	Mutante de transtirretina (prealbúmina)
	Nefropática	
	Familiar	
	Fiebre mediterránea	Proteína A
	Cadena α del fibrinógeno	
	Lisozima	
	Apolipoproteína A-I	
	Amiloidosis sistémica senil	Transtirretina normal (prealbúmina)
β 2M	Diálisis prolongada	Microglobulina β_2

■ **AMILOIDOSIS PRIMARIA** (cap. 296)

PRINCIPALES AMILOIDOSIS

- AMILOIDOSIS AL: CADENAS LIGERAS
- AMILOIDOSIS AA: APO AA SÉRICA: DE ENFERMEDADES CRÓNICAS, SECUNDARIA REACTIVA
- HEREDOFAMILIAR
 - * ATTR: TRANSTIRRETINA
 - * ASOCIADA A LA DIÁLISIS: BETA-2 MICROGLOBULINA

Diseminadas

Principales amiloidosis

- HORMONAS POLIPEPTÍDICAS
- CORNEAL CIRCUNSCRITO
- CARDIOVASCULAR CIRCUNSCRITO
- ENFERMEDAD DE ALZHEIMER
- PRIÓNICAS

Circunscritas

Principios de Medicina Interna. Harrison

Órganos principalmente afectados

- AL: RENAL, HEPATOESPLÉNICO, CORAZÓN
 - Edemas
 - ICC no explicada
 - Síndrome de túnel carpiano
 - AA: RIÑÓN Y CORAZÓN
 - DIÁLISIS: OSTEOARTICULARES
 - HEREDITARIA: NEUROPATÍA, CARDIOMIOPATÍA
 - SENIL: CORAZÓN
 - ESPECÍFICO DE ÓRGANOS:
 - Piel, ojo, corazón, páncreas, genitourinario
 - Alzheimer: sobre cerebro y vasos
-

AMILOIDOSIS Y ENFERMEDAD PULMONAR

-
- Traqueobronquial: ronquera y estridor. Amiloide traqueobronquial
 - Pulmonar
 - AL
 - Sistémica
 - Localizadas: frecuentemente nodulares
 - Asociada a S. de Sjögren
 - Amiloide traqueobronquial
 - Alveolares:
 - PNP amiloide familiar
 - Senil sistémica
 - Derrames pleurales persistentes
 - 1-2%
 - Por infiltración pleural

Amiloidosis pulmonar: un desafío diagnóstico

Montserrat Guasch, Amaia Ojanguren, Juan Ramón Gómez

Cir Esp. 2020;98:50-2

- Dos casos clínicos de 2 varones
- Nódulos pulmonares
- En primer caso con 2 nódulos subcentrimétricos con PET normometabólico
- El otro paciente con 1 nódulo espiculado con calcificación y PET con incremento del metabolismo así como una adenopatía caliente
- Extirpación en ambos con cirugía: Rojo Congo positivo

En resumen, la amiloidosis pulmonar nodular localizada es una entidad infrecuente, pero al presentarse como lesiones pulmonares incidentales, obliga a descartar una etiología maligna y se justifica la realización de biopsia quirúrgica, en caso de no filiación con métodos menos invasivos.

- GRASA
 - Sensibilidad 57-85%
 - Especificidad 92-100%
 - Mayor si sistémica, menor si un solo órgano afectado
- ÓRGANO AFECTADO: MEJOR RENTABILIDAD
 - Un estudio en Mayo Clin Process 2002:
 - 450 con NPP les hicieron biopsia grasa
 - Los 143 que sólo tenían NPP, ninguno fue positivo con la grasa
- RECTAL: SENSIBILIDAD 84%
- ORGANOS: RIÑÓN, HÍGADO, TÚNEL CARPIANO: 90%.

} AL y AA

DIAGNÓSTICO

- INMUNOHISTOQUÍMICA:
 - Para saber la subunidad proteica
 - Más fiable para AA y ATTR y menos para AL
- MEJOR CON SECUENCIACIÓN DE AMINOÁCIDOS O ESPECTROSCOPIA DE MASAS:
SÓLO EN CENTROS ESPECIALIZADOS
- INMUNOFIJACIÓN: BUSCAR MONOCLONALIDAD

 - Orina, suero, médula ósea
 - I estudio con 350 sospechosos de AL
 - 34 tenían alfafibrinógeno A y TTR y 8 de estos también Igs monoclonales a título bajo lo que pudo contribuir al error diagnóstico

DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

- ECOCARDIOGRAMA: PATRÓN MOTEADO
 - CAPTACIÓN ÁVIDA DE TC99 EN CORAZÓN EN ATTR
 - REALCE TARDÍO CON GADOLINIO EN RM EN CORAZÓN
 - LESIONES LÍTICAS EN MIELOMA MÚLTIPLE Y QUISTES EN LA DE LA DIÁLISIS
 - GAMMAGRAFÍA CON COMPONENTE P CON RADIOISÓTOPO: PÉPTIDO AMILOIDE SÉRICO (SAP)) S

- Sensibilidad para AA y AL del 90%
 - Sensibilidad para ATTR hereditaria del 48%
 - Especificidad del 93% para todas

- TRATAR CAUSA PRIMARIA EN AA
 - DISCRASIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS EN AL
 - ALTERAR MODO DE DIÁLISIS, TRASPLANTE RENAL
 - LAS HEREDITARIAS, QUE LE PRODUCE EL HÍGADO: TRASPLANTE DE HÍGADO
 - LAS HEREDITARIAS ESPORÁDICAS O ADQUIRIDAS:
 - Trasplantes combinados (hígado, renal, corazón)
 - Sin respuesta a los fármacos con los que se trata la AL
-

- TERAPIAS ENSAYADAS PARA INTERFERIR EN LA FORMACIÓN DE LAS FIBRILLAS
 - Disminuir síntesis de TTR (sobre ARN):
 - Patisiran que disminuye la producción de TTR mutante o salvaje
 - Inoserten: aunque disminuye plaquetas y uno falleció por hemorragia cerebral
 - Estabilizador de tetrámeros TTR
 - Tafanidis: ralentiza progresión de neuropatía y MCP
 - Diflunisal (AINE): disminuye progresión del deterioro neurológico y mejora la calidad de vida

- Acs. Frente a determinantes de conformación de las fibrillas (fase de desarrollo)
- Biológicos: de la AR, Tozilizumab, Anakinra: en las AA
- Sobre el péptido amiloideo sérico (SAP): tratamiento secuencial con un fármaco que agota el SAP del plasma y un Ac monoclonal antiSAP que eliminó amiloide de órganos (animales e inicial en humanos)

