

Amiloidosis: cuándo sospecharla en imagen

Tipo: Presentación Electrónica Educativa

Autores: Ana Carballeira Alvarez, Santiago Correa García, Amaia Llodio Uribeetxebarria, Karnele Biurrun Mancisidor, Juan Vega Eraso, Amaia Guisasola Iñiguez

Objetivos Docentes

- Revisar las distintas formas de amiloidosis.
- Describir los hallazgos por imagen de la afectación de distintos órganos y sistemas.
- Presentar distintos casos clínicos de nuestro servicio con diversas afectaciones.

Revisión del tema

INTRODUCCIÓN

La amiloidosis es un término general que se refiere a un conjunto de enfermedades causadas por el depósito extracelular de fibrillas de amiloide en los tejidos.

Estas fibrillas son el resultado del plegado y ensamblaje anómalo de proteínas que se encuentran normalmente en el cuerpo. Estas proteínas mal ensambladas son resistentes a la degradación por los macrófagos, lo que provoca su depósito en los órganos y secundariamente el fallo de éstos.

El amplio espectro clínico de la amiloidosis es consecuencia por tanto del tipo de proteína implicada, de la localización de los depósitos y de la cuantía de éstos.

CLASIFICACIÓN

Previamente al conocimiento bioquímico de los depósitos amiloideos, esta patología se clasificaba en amiloidosis secundaria o primaria, según el conocimiento o no de una causa subyacente. Hoy en día no se recomienda usar esta nomenclatura, sino la basada en la proteína fibrilar depositada, ya que ésta aporta más información acerca de la etiología, el cuadro clínico y el tratamiento a seguir.

Siguiendo esta última clasificación, recomendada por la OMS y la Sociedad Internacional de Amiloidosis (ISA), la amiloidosis abarca hasta 31 síndromes diferentes ([Tbl. 1](#)). Éstos se nombran con la letra A seguida de una abreviatura que denomina el amiloide implicado.

Table 1. Amyloid fibril proteins and their precursors in humans^a.

Fibril protein	Precursor protein	Systemic and/or localized	Acquired or hereditary	Target organs
AL	Immunoglobulin Light Chain	S, L	A, H	All organs except CNS
AH	Immunoglobulin Heavy Chain	S, L	A	All organs except CNS
AA	(Apo) Serum Amyloid A	S	A	All organs except CNS
ATTR	Transthyretin, wild type	S	A	Heart mainly in males, Ligaments, Tenosynovium
Aβ2M	Transthyretin, variants	S	H	PNS, ANS, heart, eye, larynx
	β2-Microglobulin, wild type	L	A	Musculoskeletal System
AApoA1	β2-Microglobulin, variant	S	H	ANS
	Apolipoprotein A I, variants	S	H	Heart, liver, kidney, PNS, testis, larynx (C terminal variants), skin (C terminal variants)
AApoAII	Apolipoprotein A II, variants	S	H	Kidney
AApoAIV	Apolipoprotein A IV, wild type	S	A	Kidney medulla and systemic
AGel	Gelsolin, variants	S	H	PNS, cornea
ALys	Lyszyme, variants	S	H	Kidney
ALLECT2	Leukocyte Chemoattract Factor-2	S	A	Kidney, primarily
AFib	Fibrinogen α, variants	S	H	Kidney, primarily
ACys	Cystatin C, variants	S	H	PNS, skin
ABri	ABriPP, variants	S	H	CNS
ADan*	ADanPP, variants	L	H	CNS
Aβ	Aβ protein precursor, wild type	L	A	CNS
	Aβ protein precursor, variant	L	H	CNS
APp	Prion protein, wild type	L	A	CJD, Fatal insomnia
APp	Prion protein variants	L	H	CJD, GSS syndrome, Fatal insomnia
	(Pro)calcitonin	L	A	C-cell thyroid tumors
AIAPP	Ilet Amyloid Polypeptide†	L	A	Ilets of Langerhans, Insulinomas
AANF	Atrial Natriuretic Factor	L	A	Cardiac atria
AFro	Frodoxin	L	A	Pituitary prolactinomas, aging pituitary
AIns	Insulin	L	A	Insulogenic, local injection
ASPC1	Lung Surfactant Protein	L	A	Lung
AGa7	Galectin 7	L	A	Skin
ACor	Cornoidesin	L	A	Cornified epithelia, Hair follicles
AMed	Lactadherin	L	A	Scalis aortic, Media
Aker	Kerato-epithelin	L	A	Cornea, hereditary
ALac	Lactoferrin	L	A	Cornea
AGAAP	Oncogenetic Ameoblast-Associated Protein	L	A	Oblontogenic tumors
ASem1	Semenogelin 1	L	A	Vesicula seminalis
AEnf	Enfuvirtide	L	A	Integric

^aProteins are listed, when possible, according to relationship. Thus, apolipoproteins are grouped together, as are polypeptide hormones.

*ADan is the product of the same gene as ABri.

†Also called amylin.

‡Not proven by amino acid sequence analysis.

Las amiloidosis más relevantes clínicamente son la AL (cadenas ligeras), AA (amiloide sérico A), ATTR (proteína de transporte transtirretina) y la Aβ2M (beta 2- microglobulina).

• Amiloidosis AL

Anteriormente era conocida como “amiloidosis primaria” y “amiloidosis asociada al mieloma múltiple”. Su precursor, la proteína fibrilar AL, surge del catabolismo anormal de cadenas ligeras de inmunoglobulinas producidas por una población clonal de células plasmáticas. Ocurre en pacientes con una discrasia de células plasmáticas subyacente (gammapatía monoclonal de significado incierto, mieloma múltiple o macroglobulinemia de Waldenström). El acúmulo de esta proteína puede provocar amiloidosis tanto localizada como sistémica, pudiendo ocurrir en cualquier órgano salvo el SNC.

• Amiloidosis AA

Se trata de la previamente conocida como “amiloidosis secundaria”. La proteína responsable de los depósitos, el amiloide sérico A es un reactante de fase aguda producido por el hígado. Varios trastornos inflamatorios, infecciosos e incluso alguno tumoral pueden causar una elevación de esta proteína en pacientes sin amiloidosis, pero en un subgrupo de ellos puede llegar a ocurrir una acumulación que conduce a amiloidosis sistémica. Suele afectar a riñón, hígado y bazo.

Enfermedades asociadas a la amiloidosis AA

- Artritis reumatoide
- Enfermedad de Alzheimer
- Mieloma múltiple
- Artritis juvenil idiopática
- Espondilitis anquilosante
- Psoriasis y artritis psoriásica
- Enfermedad de Still
- Síndrome de Behçet
- Fiebre mediterránea familiar
- Enfermedad de Crohn
- Lepra
- Osteomielitis
- Tuberculosis
- Bronquiectasias crónicas
- Enfermedad de Castleman
- Enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin
- Carcinoma de células renales
- Carcinoma del IGI de pulmón o genitourinario
- Cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS)

• Amiloidosis ATTR

La transtirretina (TTR) es una proteína de transporte sintetizada en el hígado y en los plexos coroideos y puede depositarse su forma normal o mutada, dando lugar a las variante "wild" o a la variante hereditaria.

- Variante "wild": El depósito de transtirretina no mutada ocurre en el miocardio de personas mayores de 70 años, concretamente en los ventrículos. Anteriormente era conocida como “amiloidosis cardíaca senil”. Ocurre hasta en un 25% de los mayores de 90 años y puede ser asintomática o causar insuficiencia cardíaca o arritmias.

- Variante hereditaria: Los depósitos amiloideos de TTR mutada son heredados de forma autosómica dominante con una penetrancia variable. Existen más de 100 mutaciones conocidas, las más comunes son la Val30Met (común en Portugal, Japón y Suecia, conocida previamente como “Enfermedad de Andrade” y la Val122Ile (más prevalente en afroamericanos). Los depósitos de TTR mutada ocurren principalmente en los nervios periféricos (por lo que también es conocida como “polineuropatía amiloidea familiar”), el corazón, el tracto gastrointestinal y el humor vítreo.

• Amiloidosis β 2-microglobulina

Esta proteína es un componente del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). En condiciones normales, la β 2-microglobulina es eliminada por los túbulos proximales del riñón, pero en casos de disminución del aclaramiento renal se puede acumular hasta 60 veces su valor normal, depositándose en los tejidos.

Esto ocurre sobre todo en pacientes en diálisis, ya que las membranas que existen en la actualidad no retiran la proteína de la circulación, aunque puede ocurrir en ocasiones en pacientes con insuficiencia renal no dializados. Este subtipo de amiloidosis es por tanto conocida como “amiloidosis asociada a la diálisis”.

La β 2-microglobulina se deposita típicamente en el sistema osteoarticular, causando síndrome del túnel carpiano, artropatía, quistes óseos y fracturas.

También puede afectar el corazón, el tracto gastrointestinal, el hígado, los pulmones, la próstata, las suprarrenales y la lengua.

DIAGNÓSTICO

Sólo es posible hacer el diagnóstico de amiloidosis mediante biopsia, aunque se sospeche clínicamente o por imagen.

El material puede extraerse del órgano implicado en el cuadro clínico (p.ej. riñón, intestino), pero si la biopsia de éste es demasiado cruenta (p. ej. miocardio), la muestra se obtendrá de otro tejido como la grasa subcutánea abdominal, las glándulas salivares menores o la mucosa rectal, comúnmente afectas en amiloidosis sistémicas. En el caso de amiloidosis localizadas será necesaria la biopsia del órgano o tejido afectados.

El diagnóstico anatomopatológico de amiloidosis se hace tras observar birrefringencia verde, amarilla o naranja bajo el microscopio de luz polarizada de la muestra teñida con rojo Congo. Sin embargo, hoy en día, esto no es suficiente. Es necesaria la determinación del tipo de proteína implicada mediante inmunohistoquímica, determinación de la secuencia de aminoácidos o espectrometría de masas para conocer el subtipo concreto de amiloidosis al que nos enfrentamos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y EN IMAGEN

MANIFESTACIONES TORÁCICAS

- *Amiloidosis pulmonar*

Se han descrito tres patrones ([Tbl. 3](#)): la forma nodular, la difusa o alveolar septal y la laringo-traqueo-bronquial, estas dos últimas con peor pronóstico que la primera. Los hallazgos radiológicos son en general inespecíficos.

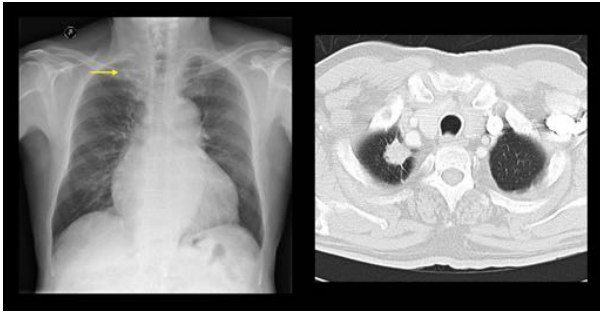
VARIANTES AMILOIDOSIS PULMONAR	NODULAR	DIFUSA	VÍA AÉREA
Epidemiología	La más frecuente	Menor frecuencia	Segunda afectación torácica más frecuente
Tipo más frecuentemente asociado	AL	AL	AL
Clinica	Asintomáticos	HTP Insuficiencia respiratoria	Depende del nivel de afectación
Imagen	60% Solitario (amilidoma) Bordes variables 1/3 Ca2+ Cavitación rara Crecimiento lento No regresan	Micronódulos Engrosamientos septales Consolidaciones basales y periféricas Demias Engrosamientos pleurales Calcificaciones Quistes (Sjögren)	Pared de la vía aérea engrosada, calcificada u osificada Estrechamiento largo de la luz
Diagnóstico diferencial	Muy amplio	Muy amplio	Falcoendritis recidivante
Tratamiento	No suele requerir	De la HTP y la insuficiencia respiratoria	Resección local (alta tasa de recidiva)
Pronóstico	Buena	Mala	Spv 5º: 30-50% Peor si proximal

A. Variante nodular

Suele ser asintomática, en adultos de 50-60 años y se da más frecuentemente en amiloidosis localizada al pulmón.

En CT, puede aparecer como nódulos solitarios o “amilidomas” (en el 60% de los pacientes) o múltiples, simulando enfermedades desde granulomatosas hasta malignas. Los nódulos pueden presentar bordes regulares, lobulados, espiculados y ocasionalmente calcificaciones. La cavitación es rara.

El pronóstico es bueno, las lesiones pueden crecer lentamente en número y tamaño, pero raramente se requiere tratamiento.



CASO 1– Varón de 75 años, asintomático que presenta cardiomegalia y un aumento de densidad paramediastínico superior derecho en la radiografía de tórax. En el TC TAP, nódulo sólido de 2,2 cm con bordes espiculados en el segmento apical del LSD, sospechoso de neoplasia. La anatomía patológica de la lobectomía superior derecha fue linfoma B de tipo marginal, extranodal (MALT) con marcada diferenciación plasmocelular y amiloidosis AA secundaria.

B. Variante difusa o alveolar septal

Esta forma de amiloidosis pulmonar es menos común que la nodular, pero clínicamente más relevante, ya que se trata de pacientes sintomáticos que progresan hacia la HTP y la insuficiencia respiratoria. Suele ocurrir más frecuentemente que la forma nodular en amiloidosis sistémicas, cuya concurrencia es un factor de mal pronóstico.

En CT se visualiza como micronódulos acompañados de opacidades reticulares, engrosamiento septal interlobular y consolidaciones alveolares de predominio basal y periférico. También pueden asociarse derrames o engrosamientos pleurales y calcificaciones puntiformes.

En los pacientes afectados de Sjögren pueden ocurrir quistes.

El diagnóstico diferencial es muy amplio, incluyendo enfermedades granulomatosas, neumoconiosis y linfangitis carcinomatosa.

El pronóstico de los pacientes afectados de este tipo de amiloidosis pulmonar es malo; las lesiones suelen empeorar gradualmente, siendo la media de supervivencia de 16 meses.

C. Variante laringo-traqueo-bronquial

Suele ocurrir de forma localizada, afectando sobre todo a hombres de 50-60 años, que pueden presentar disnea, tos, sibilantes, hemoptisis y neumonías recurrentes dependiendo de si el patrón de afectación es proximal (tráquea proximal), medio (tráquea media-distal) o distal (bronquial).

En TC, se visualiza como un aumento de la atenuación de las paredes de la vía aérea afectada, ya sea calcificada u osificada, y un estrechamiento largo de la luz.

Se diferencia de la policondritis recidivante o de la traqueobroncopatía osteocondroplástica por la afectación de la membrana posterior de la tráquea.

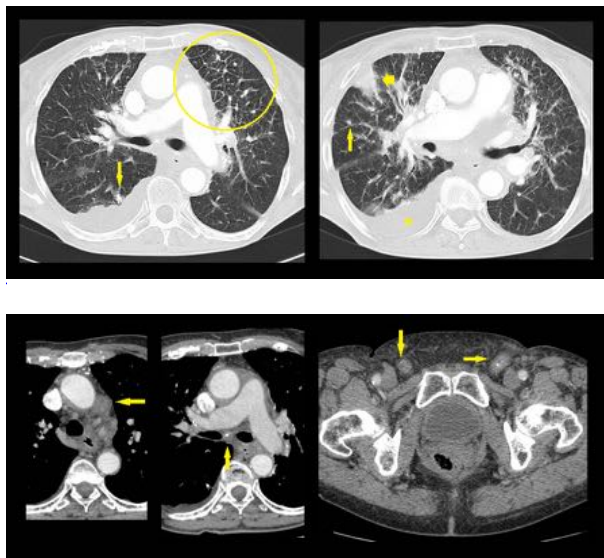
Una vez confirmada con biopsia, suele requerir tratamiento, que depende del nivel de afectación, siendo la resección local endoscópica el tratamiento estándar, con una alta tasa de recidivas.

La supervivencia a 5 años de la amiloidosis de la vía aérea es del 30-50%, incluso menor en casos de

afectación proximal.

- *Amiloidosis mediastínica*

Es la tercera forma más frecuente de afectación amiloidea torácica, después de la pulmonar nodular y de la laringotraqueobronquial. Suele verse más en amiloidosis sistémicas y puede consistir tanto en múltiples adenopatías mediastínicas en una o varias estaciones ganglionares como en un amiloidoma único. Las adenopatías pueden presentar calcificaciones de distintos patrones y los síntomas dependerán de la localización de las mismas, siendo frecuentemente asintomáticas.



CASO 2 – Mujer de 80 años que acude por adenopatías inguinales no dolorosas que se biopsian, con resultado de amiloidosis AL. A los 3 años, la paciente comienza con disnea progresiva e insuficiencia respiratoria, por lo que se realiza un TC TAP, con hallazgos compatibles con afectación pulmonar y ganglionar por amiloidosis ([Fig. 5](#), [Fig. 6](#)).

Se realizó una biopsia de la pleura parietal, demostrando depósitos amiloideos intersticiales y perivasculares. En el siguiente TC de control, se objetivó un aumento del derrame pleural y una progresión de la afectación pulmonar. La paciente presentó un empeoramiento clínico progresivo, con datos de hipertensión pulmonar en el ecocardiograma, así como un patrón pulmonar restrictivo en la espirometría, falleciendo finalmente a los 5 meses.

- *Amiloidosis cardíaca*

Es la causa más frecuente de cardiopatía infiltrativa en nuestro medio y la segunda forma de presentación más frecuente de la amiloidosis AL (el 50% de los pacientes con AL la desarrollan frente al 2% de los pacientes con amiloidosis AA).

Los depósitos de amiloide trastornan la arquitectura miocárdica alterando la contractilidad y la relajación de los cardiomiocitos, ocasionando una miocardiopatía restrictiva y anomalías en la conducción que derivan en insuficiencia cardíaca. Hay que tener en cuenta que existe cierto depósito de amiloide en pacientes de edad avanzada sin amiloidosis, el cual raramente es clínicamente relevante.

Los pacientes afectados presentarán fatiga inespecífica, debilidad y síntomas similares a los de la

cardiopatía isquémica, fallo cardíaco y arritmias. Las troponinas séricas pueden elevarse.

El tratamiento se centra en el de la insuficiencia cardíaca y del trastorno de células plasmáticas subyacente en caso de que exista. También puede realizarse trasplante cardíaco.

El diagnóstico de la miocardiopatía amiloidea es importante para el manejo del paciente, ya que el pronóstico de la amiloidosis AL empeora en caso de afectación cardíaca, con una supervivencia a los 5 años de menos del 20%.

La mejora en las técnicas de imagen y la posibilidad de hacer biopsias extracardíacas ha disminuido la necesidad de realizar biopsias miocárdicas para el diagnóstico, muy invasivas y dependientes de la pericia del realizador. La RM presenta una sensibilidad del 94% y una especificidad del 80% para el diagnóstico de amiloidosis cardíaca.

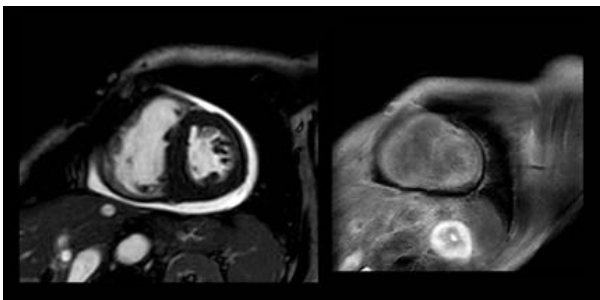
En ecocardiografía, la asociación de un engrosamiento del VI (septo y pared posterior) y de la pared libre del VD en ausencia de HTA o HTP infiltración miocárdica son sugestivas de infiltración miocárdica por amiloidosis. En fases más evolucionadas, se verá disfunción diastólica y reducción de la fracción de eyección.

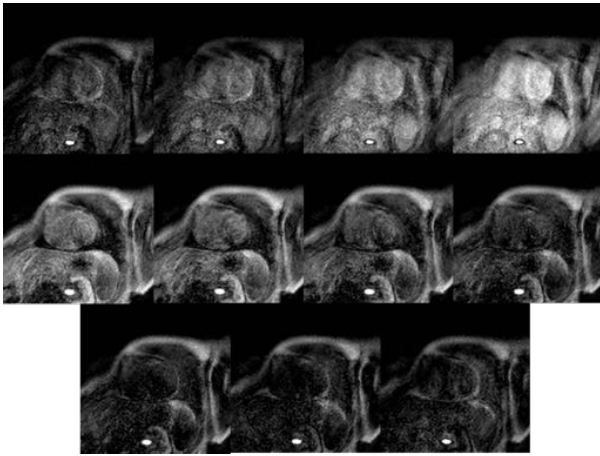
En la RM observaremos cambios morfológicos, funcionales y en la composición del tejido. Se realizan un T1 axial (para descartar patología pericárdica, pleural o mediastínica), eco de gradiente en modo cine del eje corto, eje largo y cuatro cámaras, obtención del tiempo de inversión del miocardio y un T1 inversión-recuperación con realce tardío de gadolinio.

Como hallazgos morfológicos más típicos, podremos encontrar cardiomegalia, hipertrofia ventricular izquierda concéntrica o del septo interventricular.

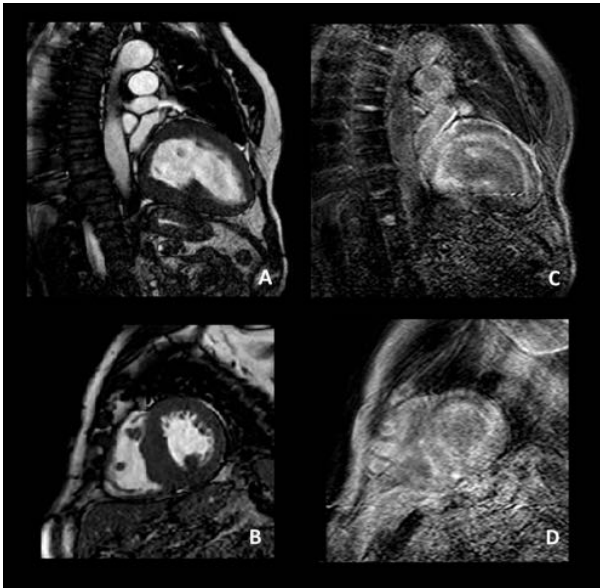
En cuanto al funcionamiento cardíaco, observaremos al inicio de la enfermedad un patrón restrictivo del llenado diastólico y más tardíamente una disminución de la FE del VI.

Lo más específico de la enfermedad es el patrón de realce tardío. Los depósitos de amiloide harán que el miocardio muestre un patrón de captación tardía que puede ser subendocárdica o transmural y a su vez parcheada o difusa, o incluso combinaciones de éstas. La captación típicamente no seguirá una distribución vascular, lo que lo diferenciará de la cicatriz post-isquemia. Se ha visto que esta captación en algunos casos puede ocurrir antes de que los cambios morfológicos tengan lugar. También es frecuente que el depósito de amiloide dificulte la obtención del tiempo de inversión del miocardio.

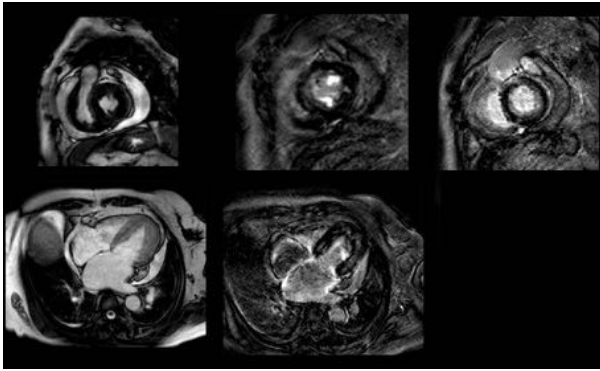




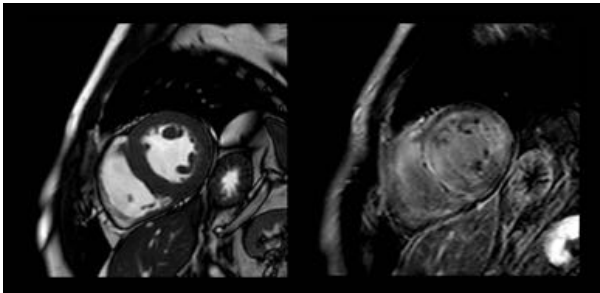
CASO 3 - Paciente mujer de 70 años con HTA y antecedentes de muerte materna por mieloma múltiple y amiloidosis AL sistémica asociada que consulta por disnea nocturna de 10 días de evolución. Presenta una miocardiopatía restrictiva con FE disminuida diagnosticada ecocardiográficamente. Se realizó una RM cardíaca (Fig. 7, Fig. 8), que mostró hallazgos compatibles con amiloidosis cardíaca. Se realizaron una biopsia miocárdica y otra de la grasa abdominal, mostrando ambas depósitos de amiloide AL. También fue detectada una neoplasia de células plasmáticas en la médula ósea. La paciente falleció 15 días después por descompensación cardíaca.



CASO 4 - Varón de 79 años con síntomas de fallo cardíaco e hipertrofia severa del VI visualizada en ecocardiografía. En la RM, se objetiva una hipertrofia miocárdica en el VI de predominio septal con FE conservada (A, B) y una captación de gadolinio tardía subendocárdica difusa (C, D).



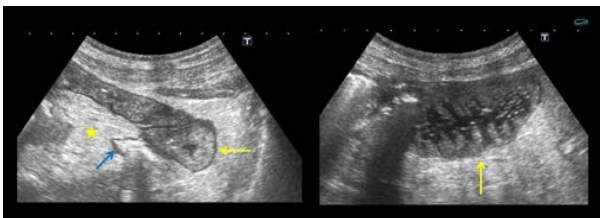
CASO 5 - Afectación cardíaca por amiloidosis.

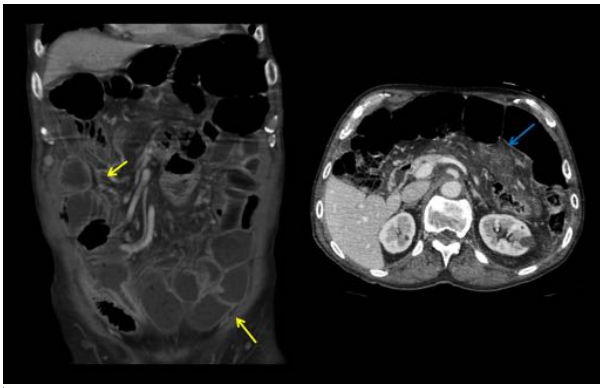


CASO 6 - Hombre de 50 años que presenta síntomas de fallo cardíaco y proteinuria. En ecocardiograma, hipertrofia del VI con FE conservada, aumento de las presiones de llenado diastólico y dilatación de aurícula izquierda. Proteinuria que se estudia, detectándose una discrasia de células plasmáticas. RM cardíaca compatible con amiloidosis, que se confirma por biopsia (amiloidosis tipo AL). Tras tratamiento quimioterápico, presenta remisión completa.

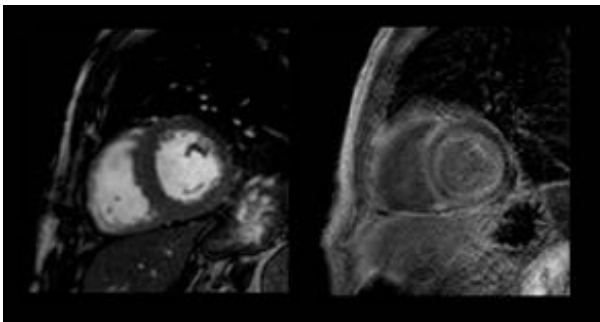
MANIFESTACIONES DIGESTIVAS

El tracto gastrointestinal es el sistema más comúnmente afectado tanto en la amiloidosis AL como AA, aunque las manifestaciones clínicas sólo se producen en un 30% de los casos. Lo más frecuente es que se ocurra a nivel del intestino delgado, seguido del duodeno, estómago, colon y esófago. Los depósitos de amiloide ocurren en la mucosa, submucosa y alrededor de los vasos y además destruyen el plexo de Auerbach, pudiendo producir obstrucción intestinal, íleo adinámico, reflujo gastroesofágico o colitis, según el lugar de afectación.





CASO 7 – Varón de 78 años que acude por vómitos. Se realiza una ecografía y un CT abdominopélvico (Fig. 12, Fig. 13). La biopsia del duodeno demostró depósitos de amiloide perivasculares en la mucosa. El paciente presentaba también afectación cardíaca demostrada por RM y polineuropatía. Falleció a los pocos días por fracaso multiorgánico.



CASO 8 – Hombre de 61 años de origen portugués que acude por proteinuria detectada en un análisis de rutina. En el proteinograma se detecta una banda monoclonal IgA lambda. Durante el estudio comienza con rectorragias y se realiza un TC CTAP (Fig. 14). Se realizan varias biopsias intestinales mediante colonoscopia, objetivándose depósito de amiloide en recto y sigma. También se realiza una biopsia de lengua, que resulta positiva. El paciente también estaba afecto de amiloidosis cardíaca sintomática, confirmada por RM (Fig. 15) y de síndrome del túnel carpiano bilateral. Fue catalogado de amiloidosis familiar portuguesa o enfermedad de Andrade, una antigua denominación de la variante TTR. Tras tratamiento médico, presentó una respuesta hematológica completa.

El depósito en el hígado se traducirá en una hepatomegalia con normalidad de la función hepática. La

alteración de la misma es un factor de mal pronóstico. Los hallazgos son inespecíficos en CT, se puede visualizar como hepatomegalia con múltiples focos de alta o baja densidad. En RM, se ha descrito una hiperintensidad difusa en T1 con señal T2 normal del parénquima con o sin calcificaciones.



CASO 9 - Paciente de 47 años, varón, sin antecedentes importantes que presenta astenia de tiempo de evolución así como equimosis tras cualquier golpe banal. En la analítica se objetiva una anemia ferropénica, alteración de las enzimas hepáticas y un aumento de la creatinina.

Se detectó también proteinuria Bence-Jones positiva con un pico monoclonal en el proteinograma. Se realizó un CT, objetivándose una hepatomegalia, cuya biopsia demostró amiloidosis AL. Se realizó una RM cardíaca, objetivándose afectación miocárdica por amiloidosis. Se instauró el tratamiento con quimioterapia con mala respuesta, realizándose finalmente un autotrasplante de progenitores hematopoyéticos, con respuesta completa hematológica de la amiloidosis.

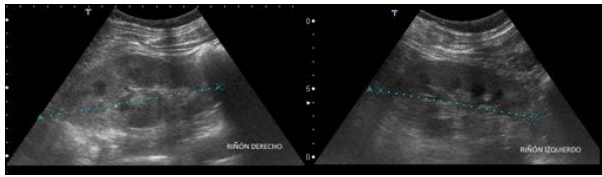
La afectación pancreática se traduce en un aumento difuso de la glándula, con hipoecogenicidad o hipoatenuación difusa en CT, frecuentemente con calcificaciones. En RM se verá una hiposeñal de la glándula en T1 con supresión grasa y una leve hiperseñal en T2.

MANIFESTACIONES GENITOURINARIAS

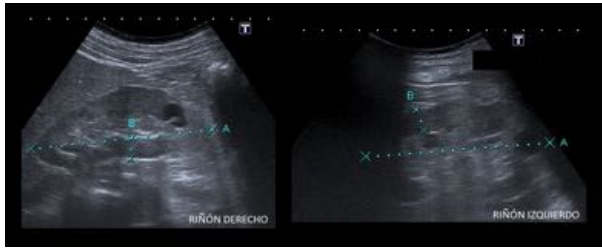
En la amiloidosis AL es frecuente la afectación renal y constituye uno de los mayores problemas clínicos. En el momento del diagnóstico, el síndrome nefrótico suele estar presente en 1/3 de los pacientes y el grado de éste no se correlaciona con la extensión del depósito de amiloide. Los riñones se verán primero aumentados de tamaño, hiperecóticos y después atróficos.

El pronóstico es malo en los pacientes con AA y IR terminal, siendo la supervivencia de un 50%.

El depósito en uréter, vejiga, útero y ovarios es raro y plantea el diagnóstico diferencial con las neoplasias.



CASO 10 – Paciente varón de 48 años, ex-ADVP, que presenta síntomas de insuficiencia cardíaca y síndrome nefrótico, así como insuficiencia renal que le hace entrar en hemodiálisis. Se realizó una ecografía renal (Fig. 17) y una biopsia renal que mostró depósitos amiloides negativos para AL y AA. Se consideró que la afectación era debida al consumo crónico de heroína, que se cree favorece la amiloidosis debido al estado inflamatorio permanente derivado de las venopunciones repetidas.



CASO 11 – Mujer de 75 años con LES que presenta síndrome nefrótico. Se realiza una ecografía abdominal (Fig. 18) y con sospecha de nefropatía lúpica, se realizó una biopsia renal, que demostró amiloidosis tipo AA.

MANIFESTACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS

La amiloidosis puede afectar a músculos, articulaciones, huesos y estructuras periarticulares y existe un amplio espectro de afectación dependiendo de la proteína involucrada.

En el caso de la amiloidosis AL, los depósitos afectan a articulaciones y estructuras extraarticulares, siendo lo más frecuente el síndrome del túnel carpiano.

En la amiloidosis AA, fuertemente asociada a patología reumatológica, las manifestaciones musculoesqueléticas se confunden fácilmente con las de la patología de base.

El síndrome del túnel carpiano bilateral es una característica de la forma ATTR.

Los depósitos de B2 microglobulina pueden ocurrir en estructuras periarticulares, articulaciones, huesos y vainas tendinosas.

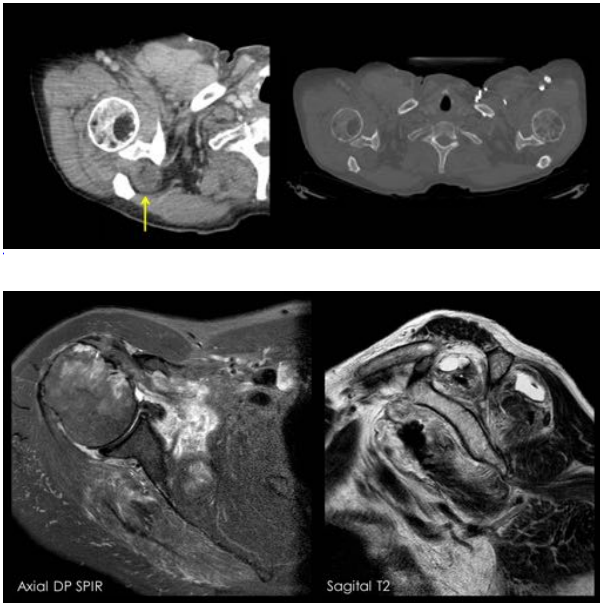
- *Artropatía amiloidea*

El material amiloideo puede depositarse en las membranas articulares, el líquido sinovial o en el cartílago.

Clínicamente puede simular un proceso reumático con artritis simétrica de pequeñas articulaciones con nódulos, rigidez matutina y fatiga.

Radiológicamente simula una artritis inflamatoria y se verá como aumento de partes blandas periarticular, leve osteoporosis y quiste subcondrales, bien definidos y con bordes esclerosos. El espacio articular se encuentra conservado hasta etapas más tardías de la enfermedad. Puede presentarse como una lesión lítica única (amiloidoma), frecuentemente causa de fracturas patológicas junto con los quistes subcondrales de gran tamaño. La afectación suele ser bilateral.

En RM se visualizará un tejido de partes blandas anormal con señal baja/intermedia tanto en T1 como en T2 que cubre la membrana sinovial, los defectos subcondrales y se extiende a los tejidos periarticulares. Suele haber derrame articular.



CASO 12 – Paciente varón de 82 años con antecedente de mieloma múltiple y amiloidosis asociada al que se le realiza un TC TAP para descartar afectación amiloidea hepática o plasmocitoma. Ante los hallazgos (Fig. 19), se completa el estudio con una RM de hombro derecho (Fig. 20). Dados los antecedentes del paciente, los hallazgos se interpretaron como artritis amiloidea.

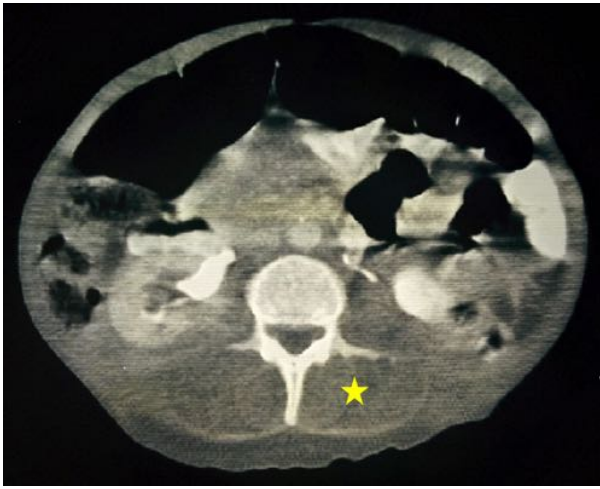
- *Miopatía amiloidea por cuerpos de inclusión*

Se trata de una rara manifestación de la amiloidosis AL sistémica, descrita por primera vez en 1929. Sus síntomas son inespecíficos, siendo lo más típico debilidad proximal progresiva con un aumento de la creatinquinasa, macroglosia y pseudohipertrofia muscular.

Es típico el signo del “shoulder pad” o almohadilla del hombro, en la que se observa una musculatura muy desarrollada en la cintura escapular que contrasta con la avanzada edad del paciente.

Es una entidad infradiagnosticada, ya que es rara y sus síntomas se confunden fácilmente con otras miopatías inflamatorias, incluso habiendo una biopsia muscular de por medio, ya que la tinción con rojo Congo no se hace de forma sistemática.

Los hallazgos en RM pueden resultar de ayuda para el diagnóstico. En el T2 con saturación grasa, se verá una leve hiperseñal de los músculos posteriores y, lo que distingue a la afectación amiloidea de otras miopatías, un patrón reticular de la grasa subcutánea.



CASO 13 – Paciente mujer de 50 años con antecedentes de artritis reumatoide y síndrome de Sjögren con amiloidosis AA secundaria. Se le realiza un TC andominopélvico que muestra hallazgos compatibles con infiltración muscular por amiloide.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

En la amiloidosis AL se debe tratar la discrasia de células plasmáticas implicada.

En el caso de la amiloidosis AA, el tratamiento tradicionalmente ha sido el de la condición inflamatoria subyacente. Los fármacos anti-reumatoideos modificadores de la enfermedad, como la colchicina, pueden prevenir la insuficiencia renal secundaria a los depósitos amiloideos, especialmente en la fiebre mediterránea familiar. El tratamiento precoz es clave para el pronóstico.

Para el tratamiento de la amiloidosis β 2M, se están desarrollando técnicas de mejora de la diálisis, como columnas absolvedoras de β 2M. El trasplante renal podría hacer parar el progreso de la amiloidosis.

La amiloidosis por TTR mutada se tratará mediante trasplante hepático (que debe ser lo más precoz posible para evitar la producción de la proteína mutada) o tratamiento de soporte. El trasplante reduce hasta en un 70% la progresión de la neuropatía y puede duplicar la supervivencia media de estos pacientes. En el caso de amiloidosis por TTR no mutada, el tratamiento será de soporte.

Imágenes en esta sección:

Table 1. Amyloid fibril proteins and their precursors in human^a.

Fibril protein	Precursor protein	Systemic and/or localized	Acquired or hereditary	Target organs
AL	Immunoglobulin Light Chain	S, L	A, H	All organs except CNS
AH	Immunoglobulin Heavy Chain	S, L	A	All organs except CNS
AA	(Apo) Serum Amyloid A	S	A	All organs except CNS
ATTR	Transthyretin, wild type	S	A	Heart mainly in males, Ligaments, Tenosynovium
	Transthyretin, variants	S	H	PNS, ANS, heart, eye, leptomeninges
A β 2M	β 2-Microglobulin, wild type	L	A	Musculoskeletal System
	β 2-Microglobulin, variant	S	H	ANS
AApoA1	Apolipoprotein A I, variants	S	H	Heart, liver, kidney, PNS, testis, larynx (C terminal variants), skin (C terminal variants)
AApoAII	Apolipoprotein A II, variants	S	H	Kidney
AApoAIV	Apolipoprotein A IV, wild type	S	A	Kidney medulla and systemic
AGel	Gelsolin, variants	S	H	PNS, cornea
ALys	Lysosyme, variants	S	H	Kidney
ALECT2	Leukocyte Chemotactic Factor-2	S	A	Kidney, primarily
AF β	Fibrinogen α , variants	S	H	Kidney, primarily
ACys	Cystatin C, variants	S	H	PNS, skin
ABri	ABriPP, variants	S	H	CNS
ADan*	ADanPP, variants	L	H	CNS
A β	A β protein precursor, wild type	L	A	CNS
	A β protein precursor, variant	L	H	CNS
APrP	Prion protein, wild type	L	A	CJD, Fatal insomnia
	Prion protein variants	L	H	CJD, GSS syndrome, Fatal insomnia
ACal	(Pro)calcitonin	L	A	C-cell thyroid tumours
AIAPP	Islet Amyloid Polypeptide†	L	A	Islets of Langerhans, Insulinomas
AANF	Atrial Natriuretic Factor	L	A	Cardiac atria
APro	Prolactin	L	A	Pituitary prolactinomas, aging pituitary
AIns	Insulin	L	A	Iatrogenic, local injection
ASPC‡	Lung Surfactant Protein	L	A	Lung
AGal7	Galectin 7	L	A	Skin
ACor	Corneodesmosin	L	A	Cornified epithelia, Hair follicles
AMed	Lactadherin	L	A	Senile aortic, Media
Aker	Kerato-epithelin	L	A	Cornea, hereditary
ALac	Lactoferrin	L	A	Cornea
AOAAP	Odontogenic Ameloblast-Associated Protein	L	A	Odontogenic tumors
ASem1	Semenogelin 1	L	A	Vesicula seminalis
AEnf	Enfuvirtide	L	A	Iatrogenic

^aProteins are listed, when possible, according to relationship. Thus, apolipoproteins are grouped together, as are polypeptide hormones.

*ADan is the product of the same gene as ABri.

†Also called amylin.

‡Not proven by amino acid sequence analysis.

Tbl. 1: Tipos de amiloidosis según la proteína implicada

Enfermedades asociadas a la amiloidosis AA

- Artritis reumatoide
- Enfermedad de Alzheimer
- Mieloma múltiple
- Artritis juvenil idiopática
- Espondilitis anquilosante
- Psoriasis y artritis psoriásica
- Enfermedad de Still
- Síndrome de Behçet
- Fiebre mediterránea familiar
- Enfermedad de Crohn
- Lepra
- Osteomielitis
- Tuberculosis
- Bronquiectasias crónicas
- Enfermedad de Castleman
- Enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin
- Carcinoma de células renales
- Carcinoma del TGI, de pulmón o genitourinario
- Cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS)

Tbl. 2: Enfermedades asociadas a la amiloidosis AA

VARIANTES AMILOIDOSIS PULMONAR	NODULAR	DIFUSA	VÍA AÉREA
Epidemiología	La más frecuente	Menor frecuencia	Segunda afectación torácica más frecuente
Tipo más frecuentemente asociado	AL	AL	AL
Clinica	Asintomáticos	HTP Insuficiencia respiratoria	Depende del nivel de afectación
Imagen	60% Solitario (amiloidoma) Bordes variables 1/3 Ca ²⁺ Cavitación rara Crecimiento lento No regresan	Micronódulos Engrosamientos septales Consolidaciones basales y periféricas Derrames Engrosamientos pleurales Calcificaciones Quistes (Sjögren)	Pared de la vía aérea engrosada, calcificada u osificada Estrechamiento largo de la luz
Diagnóstico diferencial	Muy amplio	Muy amplio	Policondritis recidivante
Tratamiento	No suele requerir	De la HTP y la insuficiencia respiratoria	Resección local (alta tasa de recidiva)
Pronóstico	Bueno	Malo	Spv 5º: 30-50% Peor si proximal

Tbl. 3: Amiloidosis pulmonar - Variantes

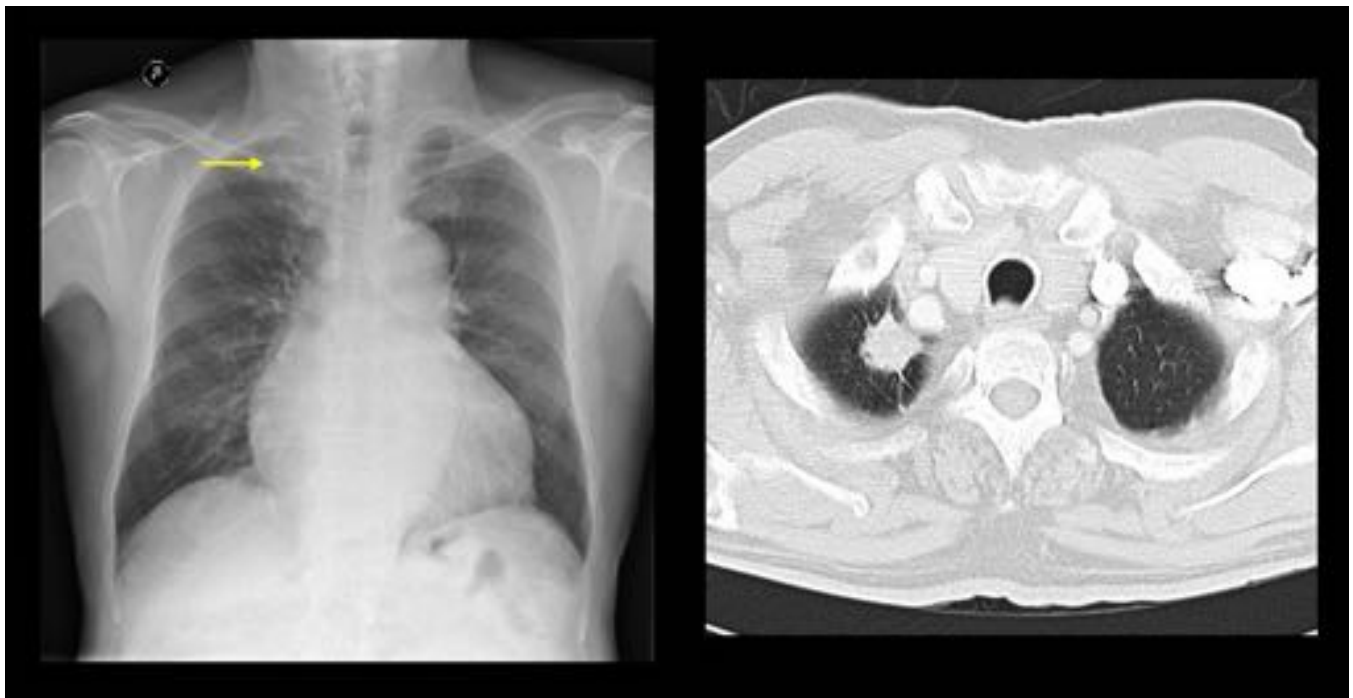


Fig. 4: CASO 1– Varón de 75 años, asintomático que presenta cardiomegalia y un aumento de densidad paramediastínico superior derecho (flecha) en la radiografía de tórax. En el TC TAP, nódulo sólido de 2,2 cm con bordes espiculados en el segmento apical del LSD, sospechoso de neoplasia. La anatomía patológica de la lobectomía superior derecha fue linfoma B de tipo marginal, extranodal (MALT) con marcada diferenciación plasmocelular y amiloidosis AA secundaria.

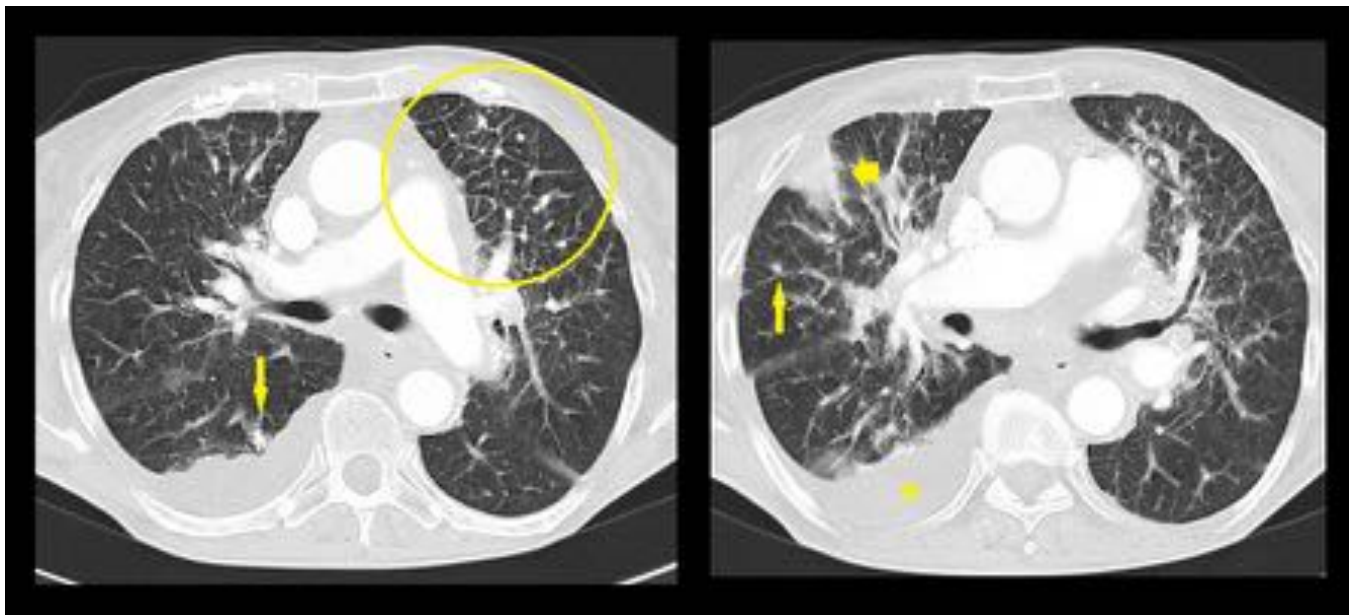


Fig. 5: CASO 2 - TC TAP en que se objetivan engrosamientos septales (círculo), consolidaciones basales y periféricas (flecha gruesa) y micronódulos, algunos de ellos calcificados (flechas finas) en ambos campos pulmonares. También presentaba un derrame pleural derecho (estrella).



Fig. 6: CASO 2 - TC TAP con múltiples adenopatías patológicas en ventana aortopulmonar y subcarinales, algunas con calcificaciones puntiformes. En la imagen de la derecha, adenopatías inguinales con calcificaciones en cáscara de huevo.

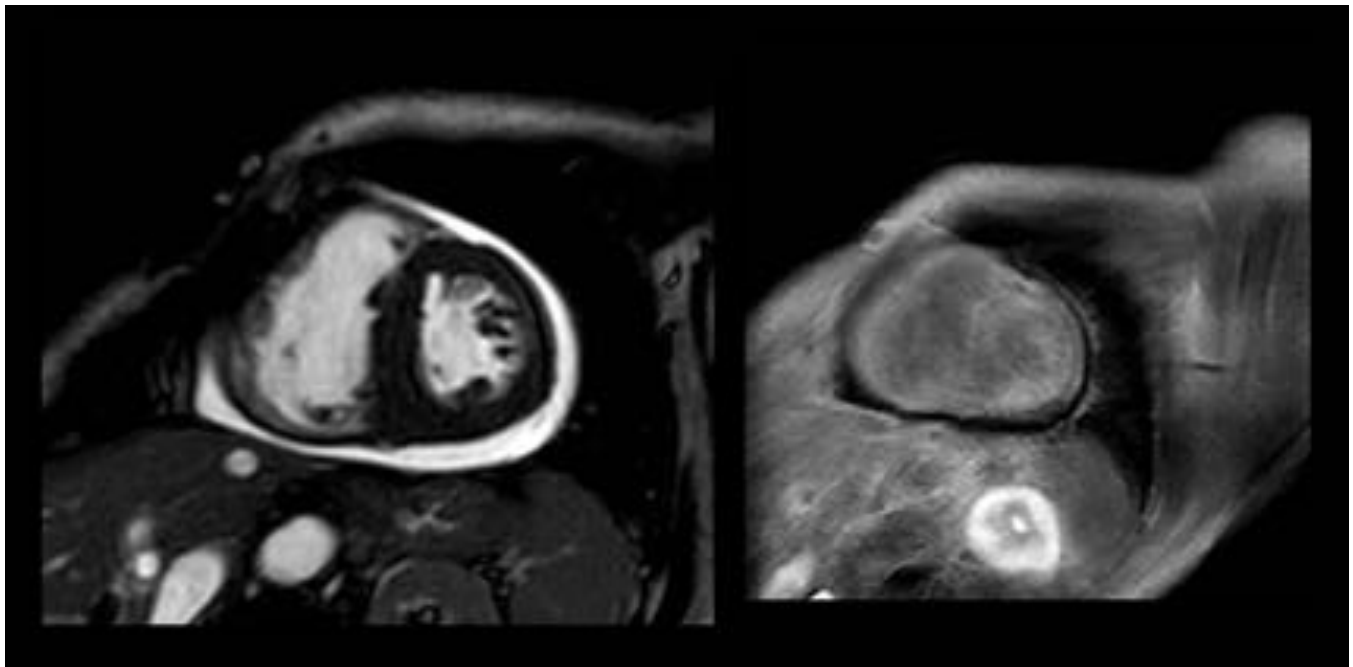


Fig. 7: CASO 3 - RM cardíaca. A la izquierda, eco de gradiente en modo cine del eje corto mostrando hipertrofia ventricular izquierda de predominio septal basal. A la derecha, T1 IR con captación tardía de gadolinio endomiocárdica y transmural parcheada.

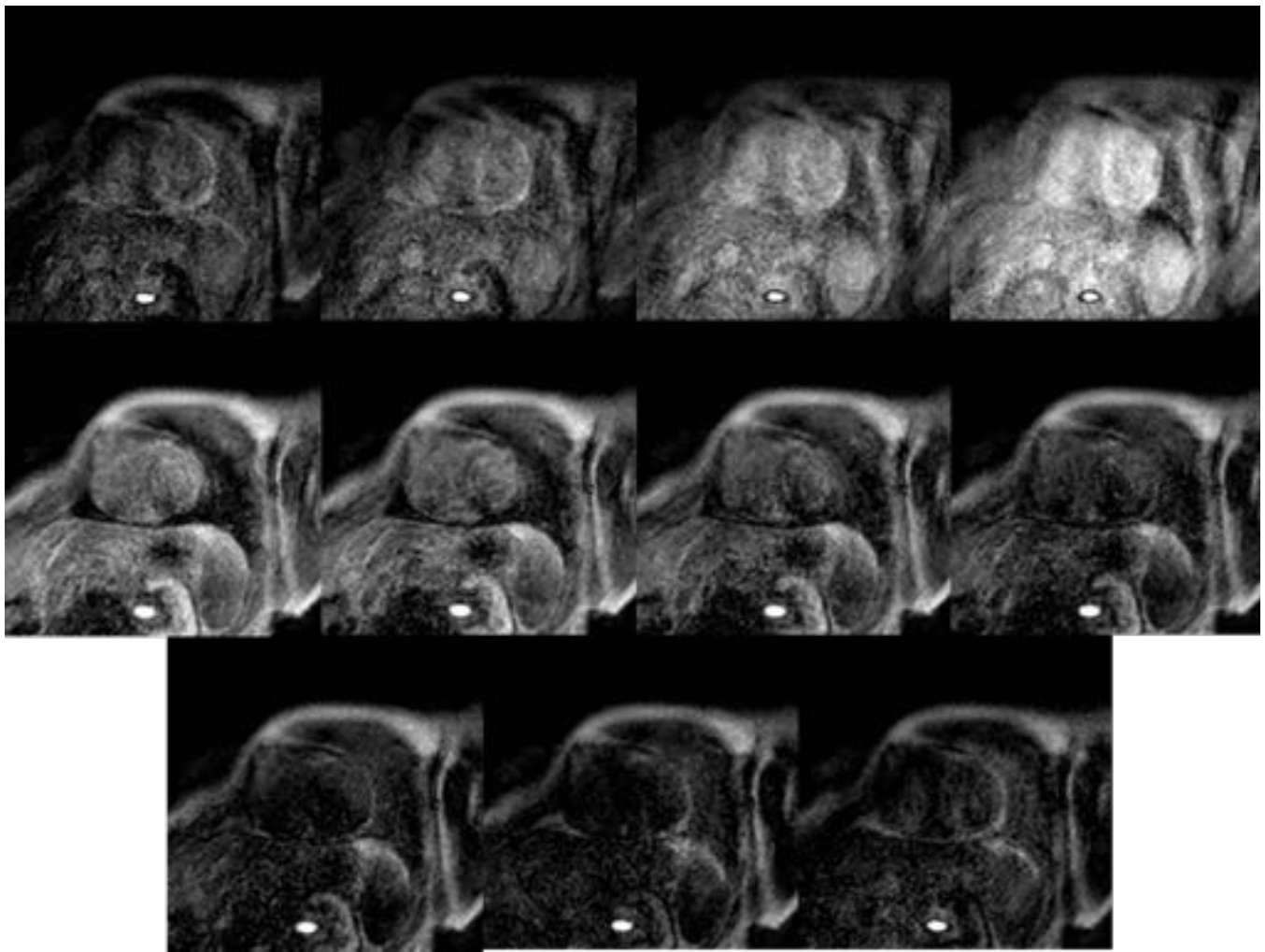


Fig. 8: CASO 3 - Obtención subóptima del tiempo de inversión del miocardio debido a la afectación por amiloidosis.

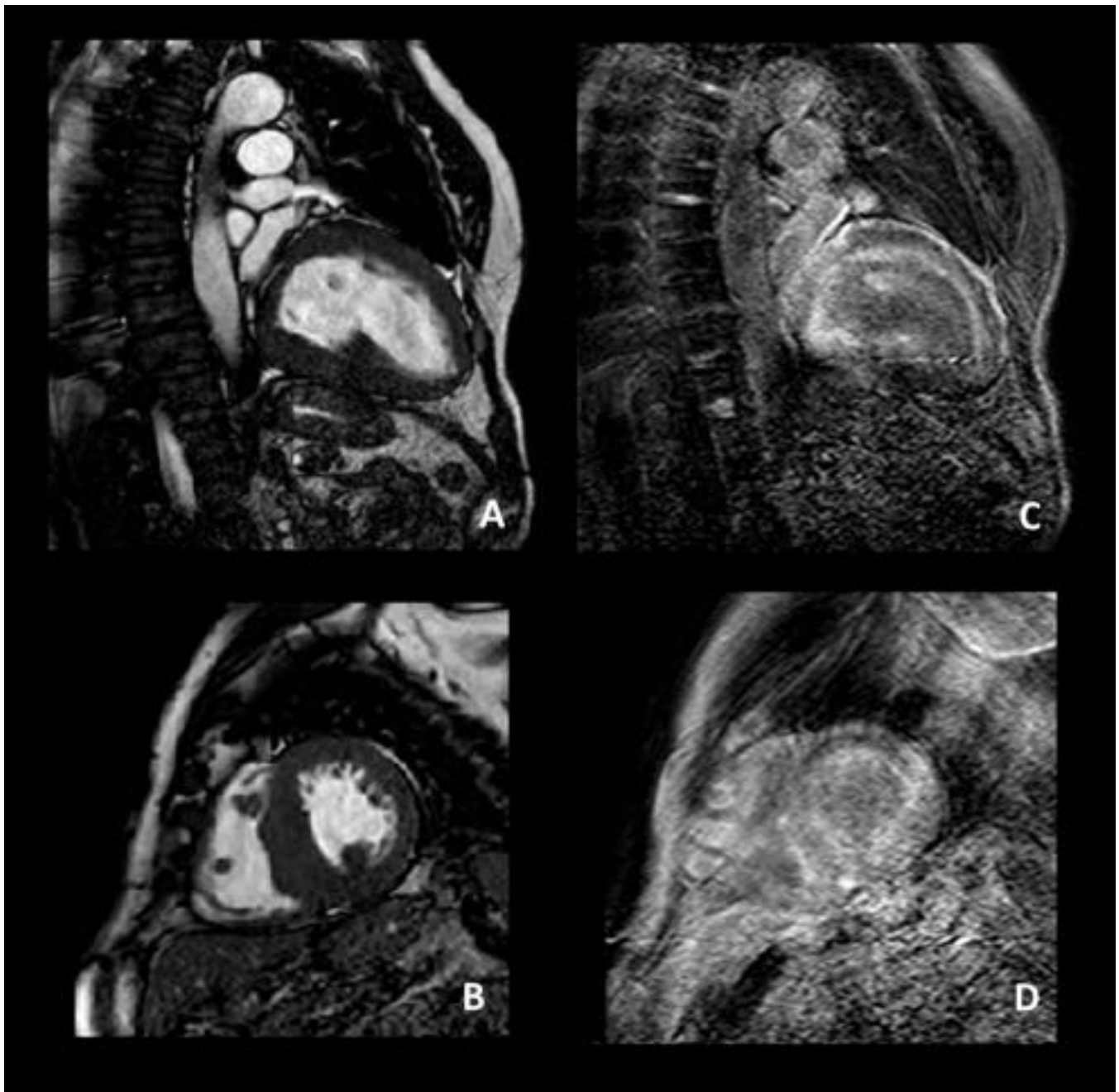


Fig. 9: CASO 4 - RM cardiaca mostrando hipertrofia miocárdica en el VI de predominio septal (A eje largo, B eje corto) y una captación de gadolinio tardía subendocárdica difusa (C,D).

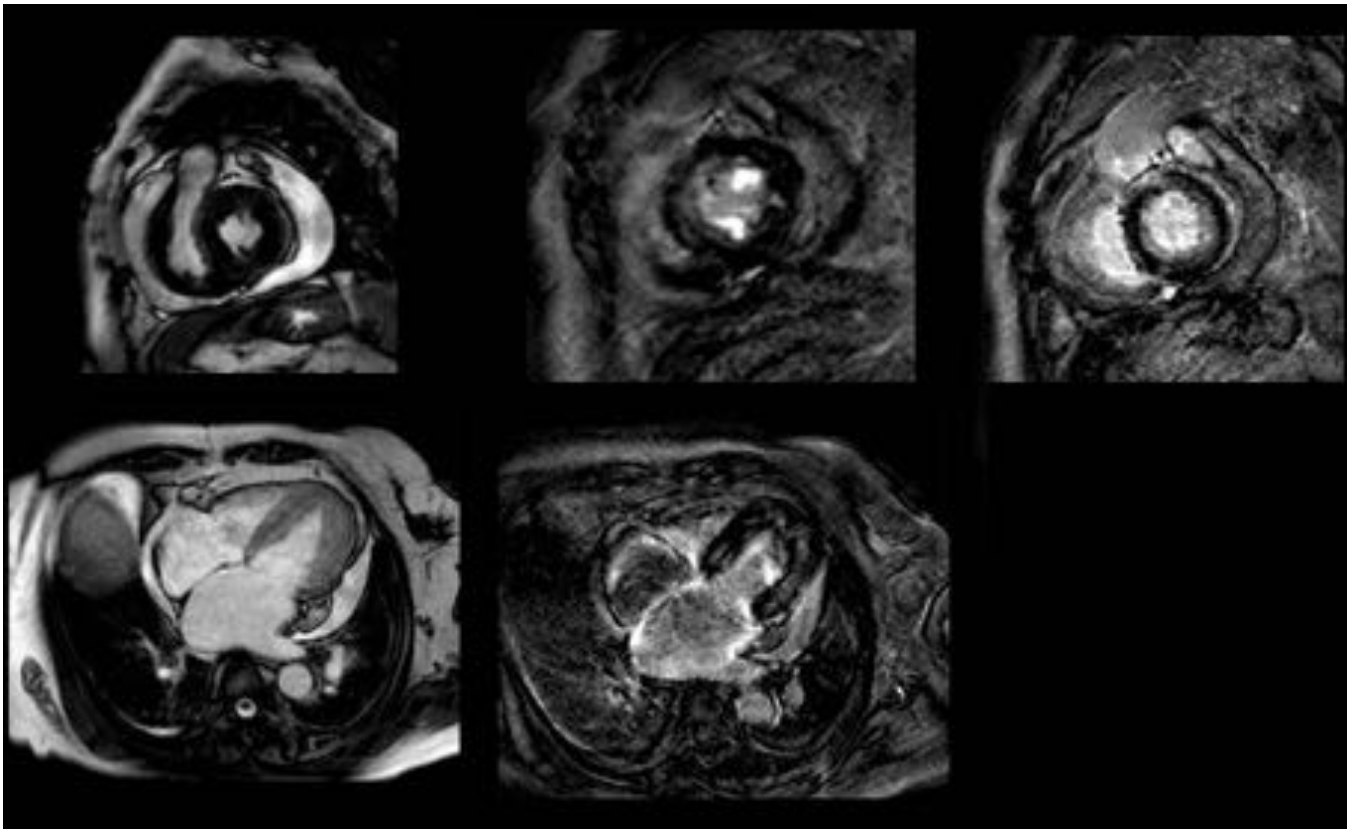


Fig. 10: CASO 5 - RM cardíaca que muestra hipertrofia biventricular y un realce tardío subendocárdico parcheado.

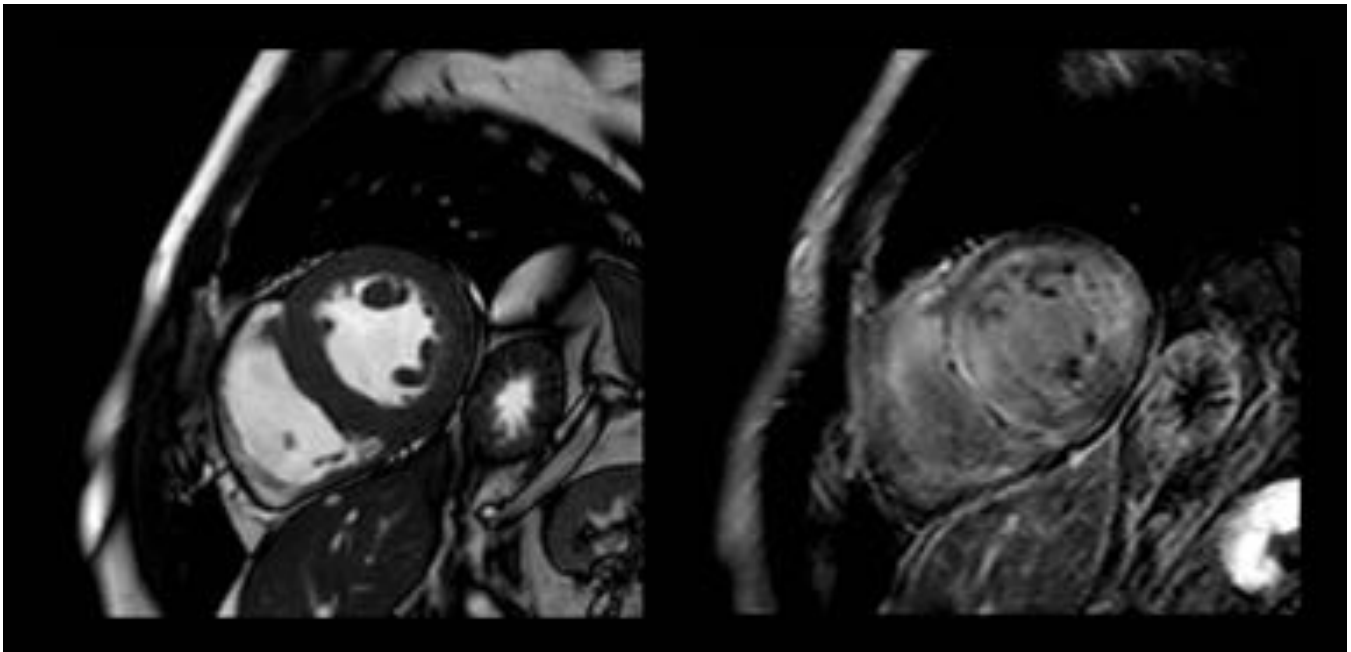


Fig. 11: CASO 6 - RM cardíaca. Hipertrofia concéntrica del VI con captación tardía de gadolinio transmural y subendocárdica.

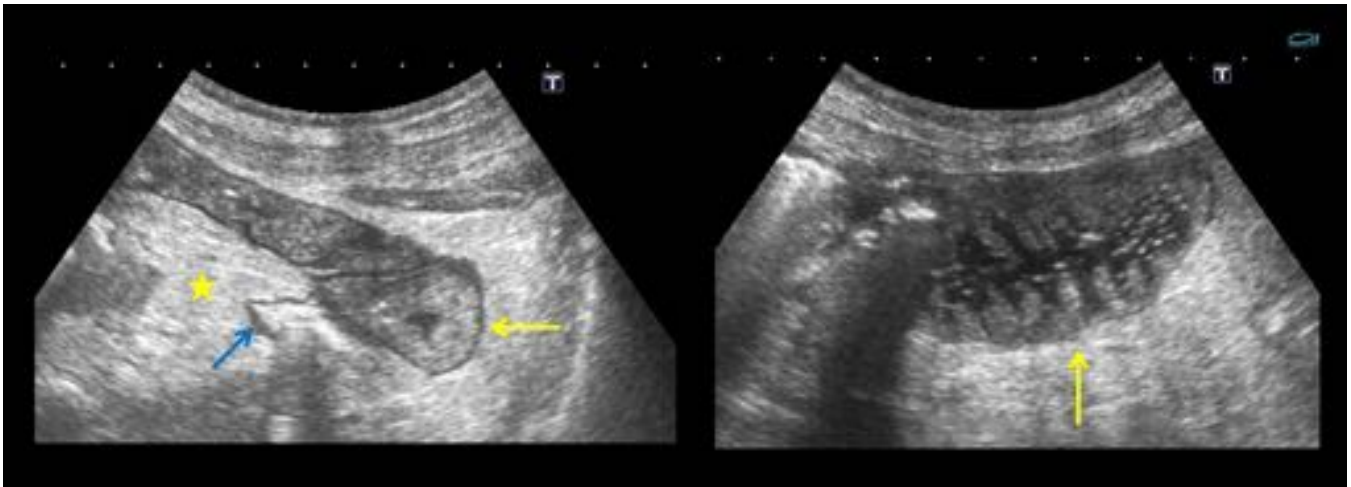


Fig. 12: CASO 7 - Ecografía abdominal. Aumento de la ecogenicidad de la grasa peritoneal, en relación con cambios inflamatorios (estrella) . Edema mural de yeyuno e íleon (flechas amarillas). Colon normal (flecha azul).

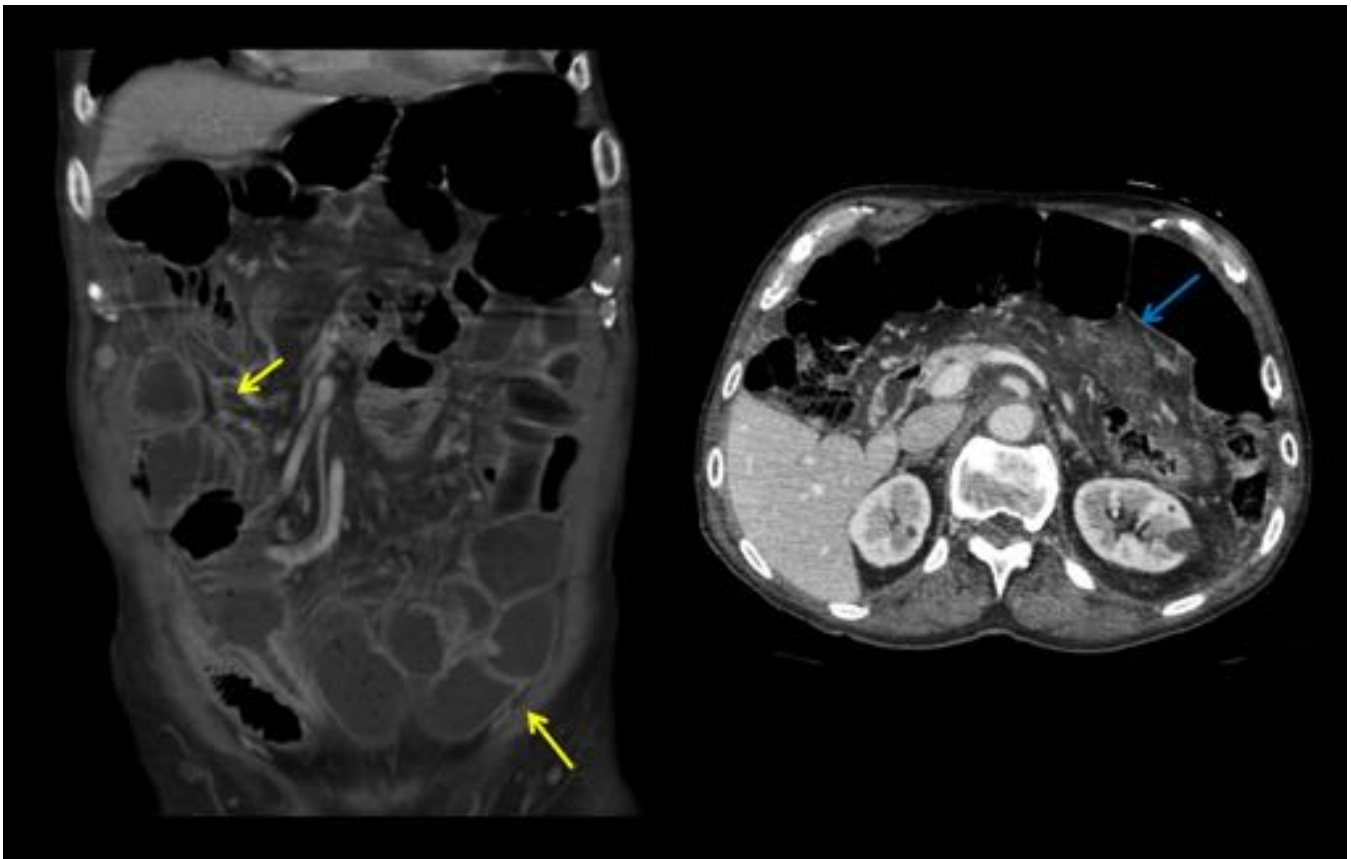


Fig. 13: CASO 7 - TC TAP. Dilatación de yeyuno e íleon proximal sin objetivarse causa obstructiva (flechas amarillas). Aumento de atenuación de la grasa peritoneal (flecha azul).

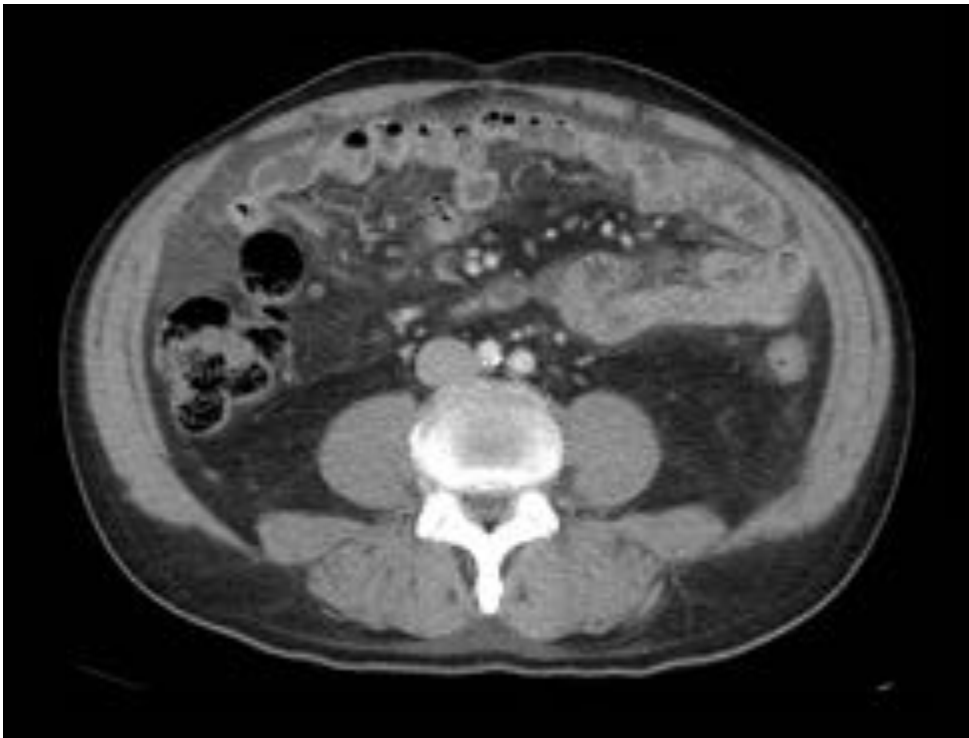


Fig. 14: CASO 8 - TC – CTAP. Alteración densitométrica de la grasa peritoneal.

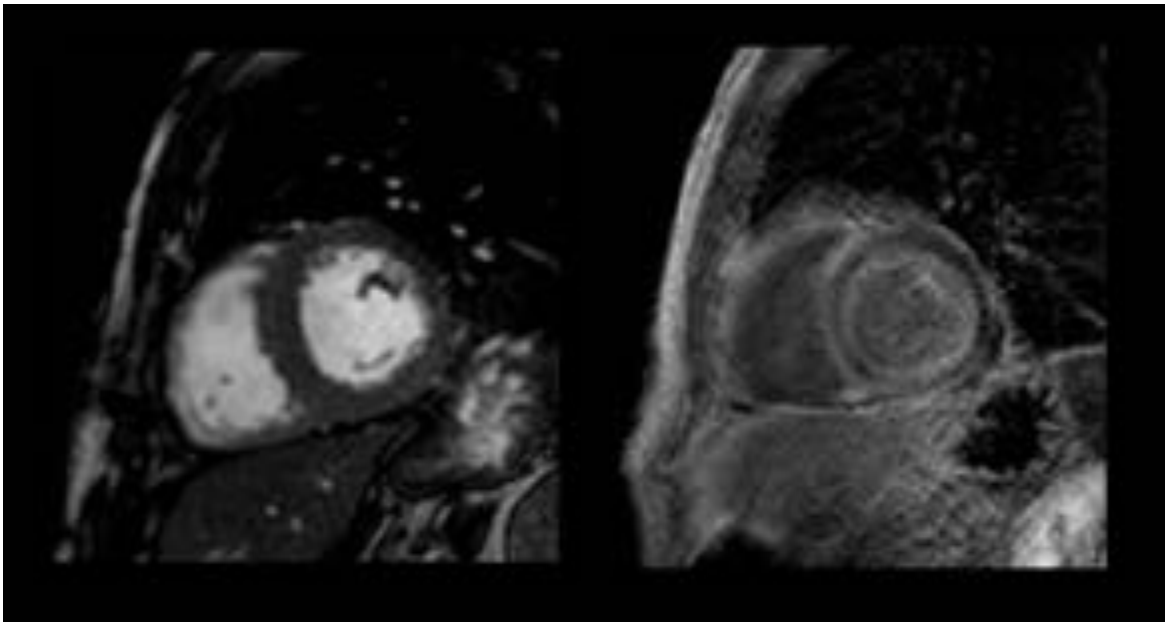


Fig. 15: CASO 8 - RM cardíaca. Hipertrofia concéntrica del VI y realce tardío subendocárdico difuso.



Fig. 16: CASO 9 - TC TAP que muestra hepatomegalia.

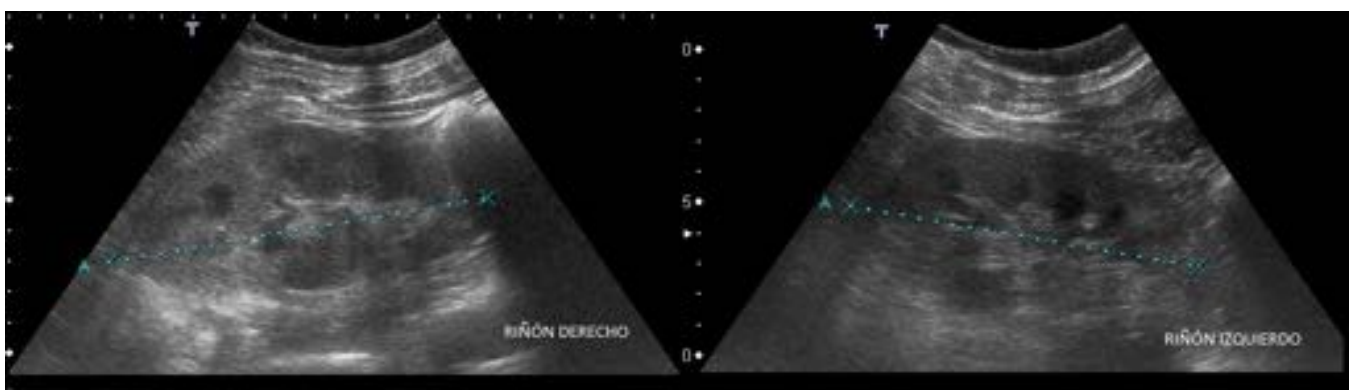


Fig. 17: CASO 10 - Ecografía renal mostrando un aumento de ecogenicidad cortical de ambos riñones, con grosor conservado y mala diferenciación corticomédular.

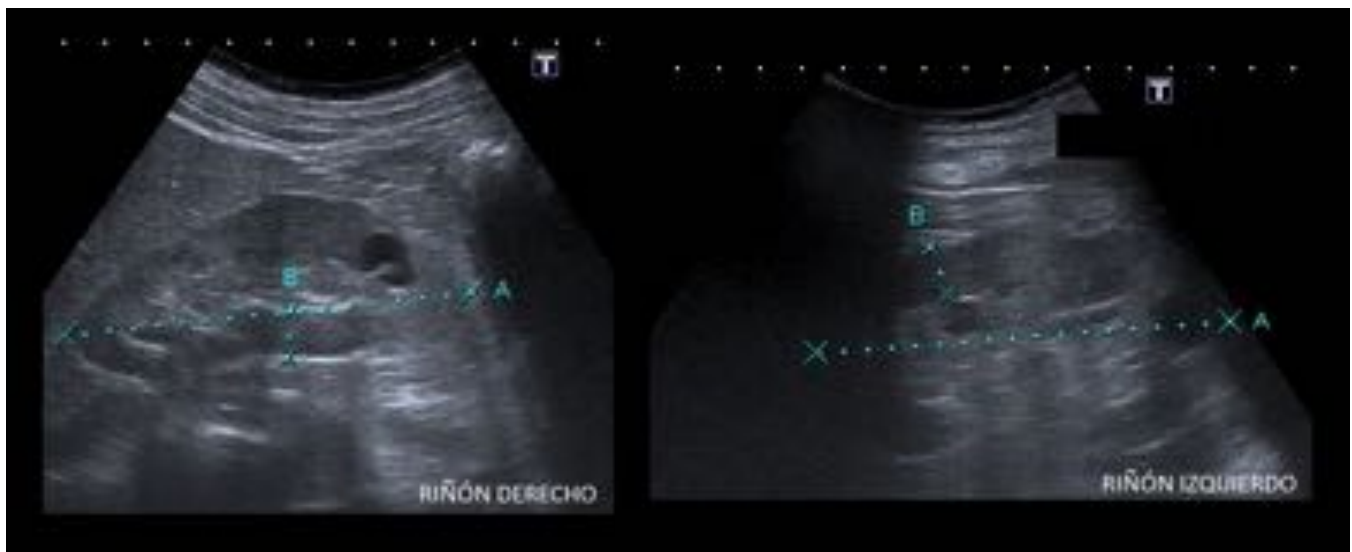


Fig. 18: CASO 11 - Ecografía renal mostrando un aumento de ecogenicidad cortical de ambos riñones, con grosor conservado y mala diferenciación corticomedular.

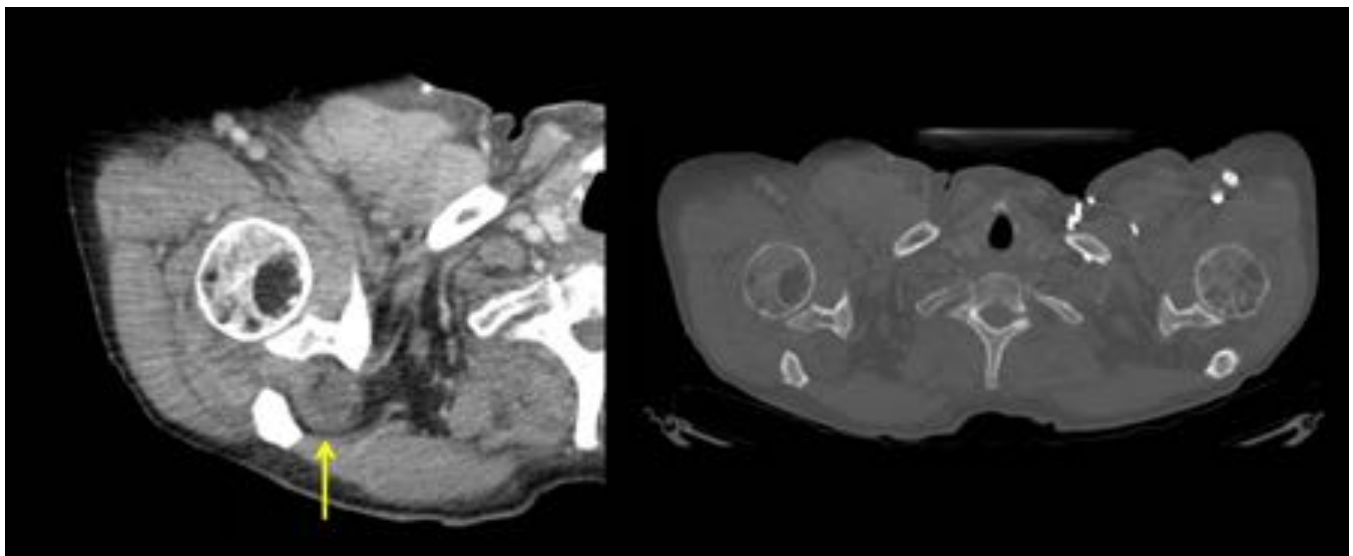


Fig. 19: CASO 12 - TC TAP. Masa de partes blandas con captación periférica que infiltra los músculos supra e infraespinoso derechos y contacta con la cabeza humeral derecha (flecha amarilla). En la imagen de la derecha, lesiones líticas en ambas cabezas humerales.

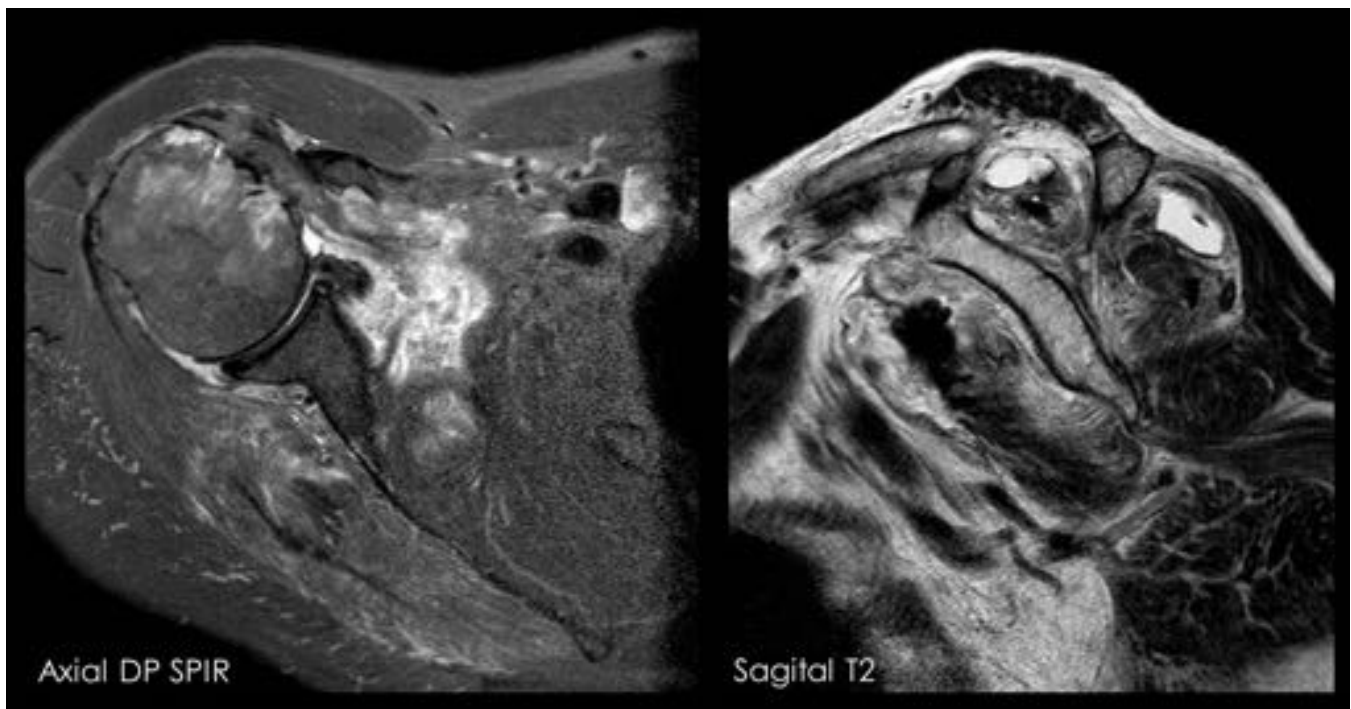


Fig. 20: CASO 12 - RM de hombro derecho. Engrosamiento de la membrana sinovial de la articulación glenohumeral con infiltración de los músculos supra e infraespinoso (izquierda). Importantes erosiones en la cabeza humeral y edema óseo (izquierda). Derrame articular con distensión de las bursas (derecha). Infiltración grasa de los músculos supraespinoso, infraespinoso y subescapular (derecha).

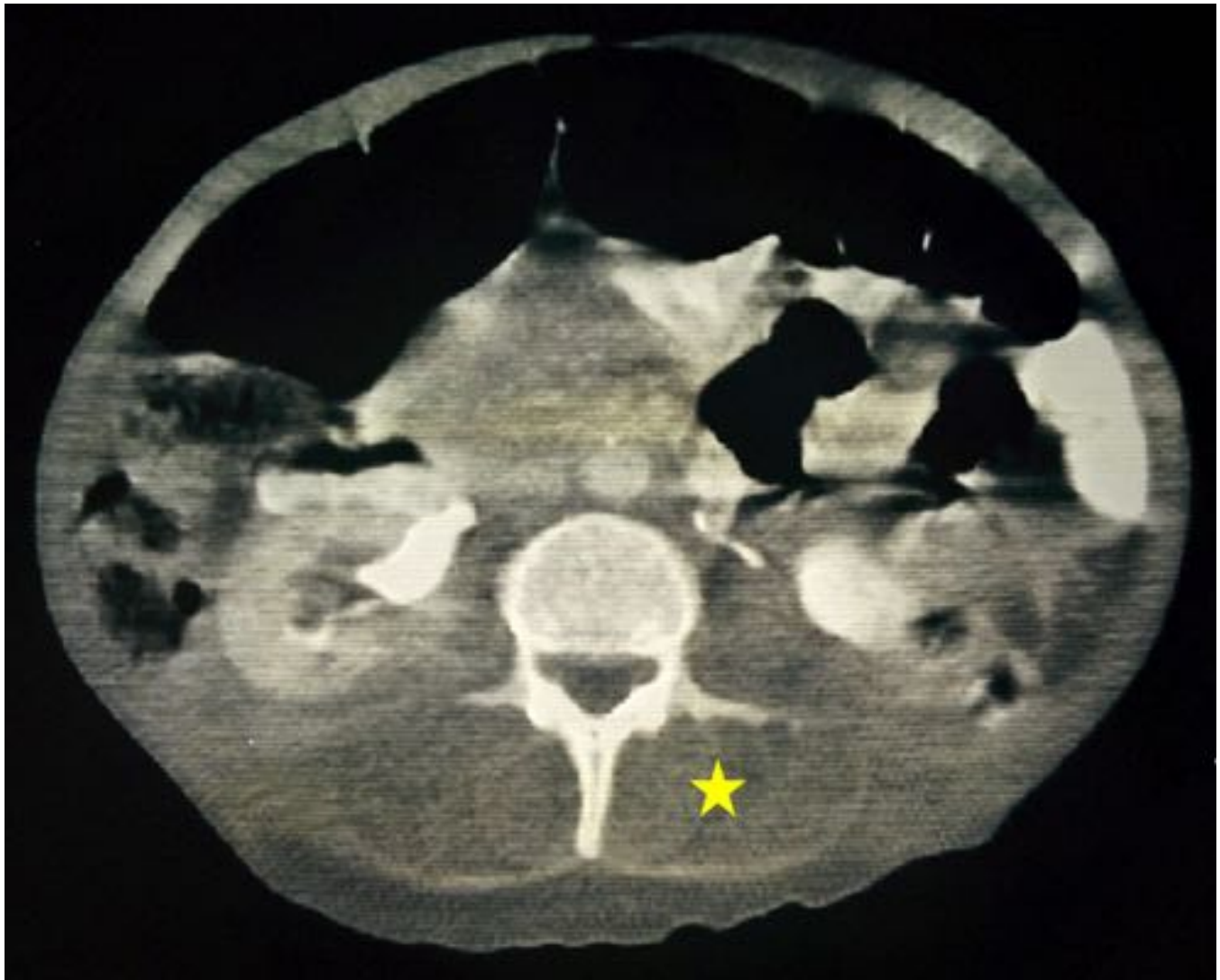


Fig. 21: CASO 13 - TC AP en fase de eliminación que muestra una disminución de la atenuación de la musculatura paravertebral (estrella) y de la pared abdominal.

Conclusiones

- *La presentación clínica y en imagen de la amiloidosis es normalmente variada e inespecífica, lo que puede causar un retraso en el diagnóstico y en el tratamiento.*
- *Es importante que el radiólogo conozca las manifestaciones radiológicas de la misma y contribuya al diagnóstico precoz.*

Bibliografía / Referencias

1. Amyloidosis: Review and CT Manifestations. Christos S. Georgiades, MD, PhD, Edward G. Neyman, MD, Matthew A. Barish, MD, Elliot K. Fishman, MD. *RadioGraphics* 2004; 24:405–416.
2. Nomenclature 2014: Amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. Jean D. Sipe, Merrill D. Benson, Joel N. Buxbaum, Shu-ichi Ikeda, Giampaolo Merlini, Maria J. M. Saraiva & Per Westermark. *Amyloid*, 21:4, 221-224.
3. Chest Imaging - Amyloidosis: Modern Crosssectional Imaging. Ferenc Czeyda-Pommersheim, MD Misun Hwang, MD Sue Si Chen, MD Diane Strollo, MD Carl Fuhrman, MD Sanjeev Bhalla, MD. *RadioGraphics* 2015; 35:1381–1392.
4. Severe Diffuse Systemic Amyloidosis with Involvement of the Pharynx, Larynx, and Trachea: CT and MR Findings. A case report. R. Gilad, P. Milillo, P.M. Som. *Am J Neuroradiol* 28:1557–58.Sep 2007.
5. Chronic Nephropathies of Cocaine and Heroin Abuse: A Critical Review. Jared A. Jaffe and Paul L. Kimmel. *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 655–667, 2006.
6. Amiloidosis de cadera. Presentación de un caso y revisión de la Bibliografía. R. Parrón Cambero□, I. Rivera y A. Santacruz Arévalo. *Rev esp cir ortop traumatol*. 2011;55(5):385—388.
7. Nonseptic Monoarthritis: Imaging Features with Clinical and Histopathologic Correlation. Jaume Llauger, MD, Jaume Palmer, MD, Núria Rosón, MD, Sílvia Bagué, MD, Àngels Camins, MD, Rosa Cremades, MD. *RadioGraphics* 2000; 20:S263–S278.
8. Amyloid myopathy: a diagnostic challenge. Heli Tuomaala, Mikko Kärppä, Hannu Tuominen, and Anne M. Remes. *Neurol Int*. 2009 Nov 16; 1(1): e7.
9. Uptodate
10. Medscape