

## Hepatitis fulminante en paciente con amiloidosis primaria con respuesta hematológica completa

Ileana Gefaell-Larrondo<sup>1</sup>, David Roldán-Cortés<sup>2</sup>, Juan Churruca-Sarasqueta<sup>3</sup>, Ángel Torralba-Morón<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

<sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

<sup>3</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

Recibido: 24/05/2021

Aceptado: 15/02/2022

En línea: 30/04/2022

**Citar como:** Gefaell-Larrondo I, Roldán-Cortés D, Churruca-Sarasqueta J, Torralba-Morón Á. Hepatitis fulminante en paciente con amiloidosis primaria con respuesta hematológica completa. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2022 (abril); 7(1): 12-15. doi: 10.32818/reccmi.a7n1a5.

**Cite this as:** Gefaell-Larrondo I, Roldán-Cortés D, Churruca-Sarasqueta J, Torralba-Morón Á. Fulminant hepatitis in a patient with primary amyloidosis with a complete hematological response. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2022 (April); 7(1): 12-15. doi: 10.32818/reccmi.a7n1a5.

**Autor para correspondencia:** Ileana Gefaell-Larrondo. [ileanagefaell@gmail.com](mailto:ileanagefaell@gmail.com)

### Palabras clave

- Cadenas ligeras de inmunoglobulinas
- Amiloidosis
- Fallo hepático
- Síndrome nefrótico

### Resumen

La amiloidosis primaria es una enfermedad multisistémica debida al mal plegamiento de proteínas kappa o lambda. El pronóstico es infausto y el tratamiento emplea quimioterapia. La afectación hepática se describe en el 70% de las autopsias de pacientes con amiloidosis sistémica y se asocia a peor pronóstico. Presentamos el caso de un varón de 41 años de edad que debuta con edemas en miembros inferiores y bolsa escrotal y síndrome nefrótico clínico y bioquímico. La biopsia renal es compatible con una amiloidosis primaria. Inicia tratamiento quimioterápico logrando respuesta hematológica completa, pero, a pesar de ello, sufre un fallo hepático fulminante de origen colestásico, y fallece.

### Keywords

- Immunoglobulin light-chain
- Amyloidosis
- Liver failure
- Nephrotic syndrome

### Abstract

Primary amyloidosis is a systemic disease that results from abnormal kappa or lambda protein misfolding. The prognosis is poor, and the treatment includes chemotherapy. Hepatic disorders related to primary amyloidosis are found in at least 70% of autopsies. They have a bad prognosis factor, but their clinical manifestations are rare. We report a patient aged 41 with an initial diagnosis of nephrotic syndrome. Renal biopsy showed amyloid deposition. The treatment included chemotherapy, reaching a complete hematological response. Even though the patient developed a hepatic failure dying.

### Puntos destacados

- La amiloidosis primaria es una enfermedad con múltiples manifestaciones clínicas.
- La afectación hepática es frecuente y se asocia a un peor pronóstico.
- La amiloidosis primaria debe valorarse en el diagnóstico diferencial de la diarrea de larga evolución.

cia hepato-celular, afectación del sistema nervioso periférico y autónomo o síndrome malabsortivo y hemorragia digestiva recidivante.

El diagnóstico es histológico, demostrando la presencia de material amiloide mediante tinción Rojo Congo y tipificándolo mediante inmunohistoquímica. La carga de la enfermedad se evalúa mediante la cuantificación de cadenas ligeras libres en suero.

El objetivo del tratamiento es eliminar el clon de células plasmáticas, con esquemas de quimioterapia. La normalización de niveles de cadenas ligeras libres en suero define la respuesta hematológica completa de la enfermedad. La supervivencia es del 33% a los 4 años y la mortalidad al año alcanza el 40%<sup>1</sup>.

### Caso clínico

#### Antecedentes

Varón de 41 años de edad, sin hábitos tóxicos conocidos, con antecedente de infección crónica por VHC genotipo 1b, sin hepatopatía secundaria, tratado 2

## Introducción

La amiloidosis se define como un conjunto de enfermedades caracterizadas por el depósito extracelular de una proteína fibrilar no reabsorbible con alteración de su plegamiento. La más frecuente es la amiloidosis primaria, en la que la proteína fibrilar está compuesta por cadenas ligeras kappa o lambda producidas por un clon de células plasmáticas medulares. Su incidencia es de un caso por millón de habitantes-año, con mediana de edad 65 años. Es una enfermedad multisistémica, que puede provocar síndrome nefrótico e insuficiencia renal progresiva; miocardiopatía restrictiva, hepatomegalia e insuficien-

años antes con ombitasvir, paritaprevir/ritonavir y dasabuvir logrando respuesta viral sostenida. Hace 4 años le intervienen de trasposición del nervio radial izquierdo y mantiene tratamiento con AINEs y tapentadol por mal control del dolor posquirúrgico. No refiere antecedentes familiares de interés.

### Enfermedad actual

Consulta por episodios de dolor abdominal acompañado de diarrea líquida sin productos patológicos y vómitos alimentario-biliares de 3 meses de evolución. No había tenido pérdida de peso ni sangrados digestivos macroscópicos.

En las últimas 24 horas, refiere aparición de edemas en miembros inferiores y bolsa escrotal, sin asociar síndrome miccional, oliguria, disnea ni otra sintomatología.

### Exploración física

A la exploración física, se encuentra hemodinámicamente estable, con buen estado general, eupneico y afebril. La auscultación cardiopulmonar presenta hipofonesis en bases pulmonares, abdomen sin semiología ascítica ni otros hallazgos, y edemas con fovea hasta raíz de miembros inferiores y bolsa escrotal.

### Pruebas complementarias

En el análisis de sangre destacan los siguientes hallazgos: hemoglobina 17,4 g/dL (valor normal (VN): 13,2-16,6 g/dL), bioquímica con función renal, ionograma y enzimas hepáticas normales, proteínas totales 4,3 g/dL (VN: 6-8,3g/dL), albúmina 1,2 g/dL (VN: 3,4-5,4 g/dL) y dislipemia con colesterol total 447 mg/dL (VN: 170-199 mg/dL), LDL 308 mg/dL (VN: <100 mg/dL) y triglicéridos 245 mg/dL (VN: < 150 mg/dL). Cifras séricas de troponina I 1,4 µg/L (VN: < 5µg/L); y proBNP 15.368 pg/mL (VN: <125pg/mL). Virus hepatitis B y VIH negativo, VHC carga viral indetectable.

El estudio de autoinmunidad (ANAs, ANCAs, anticuerpos anti-PLA2R, anticuerpos anti-membrana basal glomerular, complemento, recuento de inmunoglobulinas, determinación de crioglobulinas y FR) fue normal o negativo.

Se realizó una radiografía de tórax que fue normal. El electrocardiograma mostró un ritmo sinusal a 100 lpm, con bajos voltajes (R <5 mm en derivaciones de miembros y <6 mm de V3 a V6) y en el análisis de orina de 24 horas se detecta proteinuria de 2,76 g (VN: <0,8 mg). La ecografía renal mostró hiperecogenicidad del parénquima renal y pérdida de diferenciación corticomédular.

La biopsia de médula ósea puso de manifiesto una plasmocitosis irregular con áreas de hasta el 20% de infiltración con coexpresión de CD138 y CD56+. Se cuantifican niveles séricos de cadenas ligeras kappa libres: 14 mg/L (VN: 3,3-19,4 mg/L); cadenas ligeras lambda libres: 178 mg/L (VN: 5,7-26,3 mg/L); se determina el cociente kappa/lambda: 0,08 (VN: 0,26-1,65).

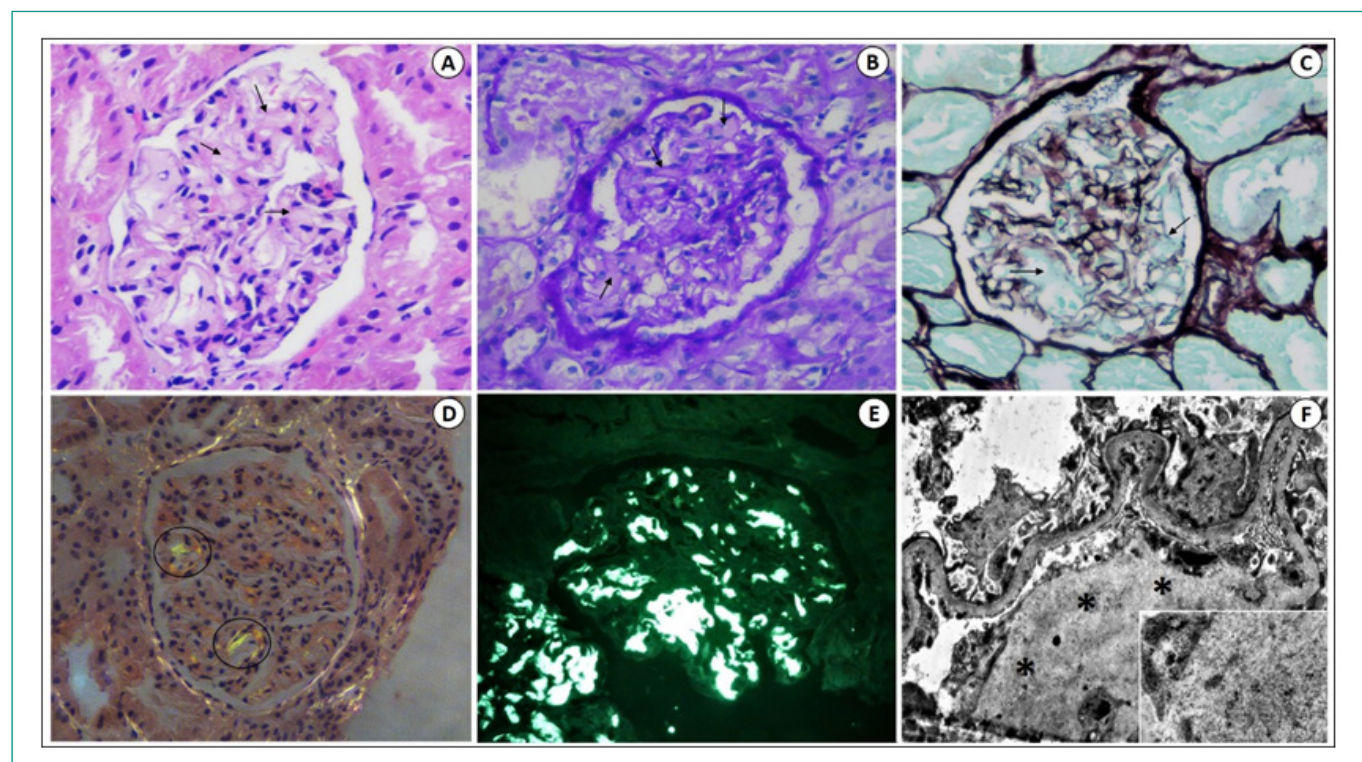
La biopsia renal objetivó hallazgos compatibles con amiloidosis de cadenas ligeras (figura 1).

Se realizó una biopsia de grasa abdominal que resultó negativa en la tinción Rojo Congo.

El ecocardiograma mostró aumento de espesores parietales y leve derrame pericárdico, sugestivo de patología infiltrativa incipiente, sin datos de miocardiopatía restrictiva ni disfunción diastólica.

### Evolución

Inicialmente se diagnostica síndrome nefrótico y se inicia tratamiento con enoxaparina, antiproteinúrico con enalapril y furosemida y atorvastatina.

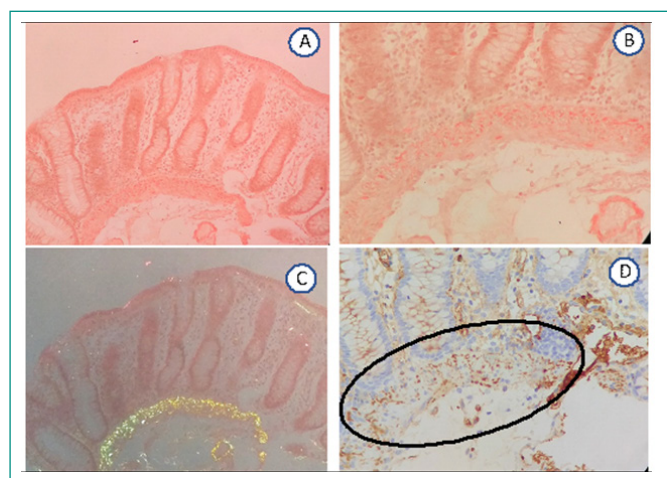


**Figura 1.** Biopsia renal que muestra glomerulos con morfología conservada y mínima expansión de la matriz mesangial a expensas de material eosinofílico amorfo (A), PAS-negativo (B) y con tinción de plata negativa (C). Este material se tiñe con tinción Rojo Congo, presenta birrefringencia verde manzana bajo luz polarizada (D), y es positivo para cadenas ligeras lambda (E). La microscopía electrónica demuestra depósito mesangial de un material fibrilar (F). **A)** Hematoxilina-eosina. **B)** PAS. **C)** Plata-Metenamina. **D)** Rojo Congo. **E)** Inmunofluorescencia directa en parafina con pronasa (200x). **F)** Microscopía electrónica de transmisión (8.000x y 20.000x).

El paciente desarrolla diarrea y vómitos que impedían la ingesta, que hizo que perdiera 8 kg de peso en un mes, acompañado de aumento de edemas en miembros inferiores y ascitis franca, sin derrame pleural. Se asocia tratamiento con amilorida e hidroclorotiazida.

Se solicita ecografía abdominal que se informa como hígado con aumento difuso de ecogenicidad en relación con esteatosis sin lesiones focales, eje espleno-portal permeable. Se identifica abundante líquido libre intraabdominal anecoico de distribución perihepática, periesplénica, en pelvis y en menor cuantía en ambas fosas ilíacas.

Además, se realizó una colonoscopia hasta válvula ileocecal sin hallazgos relevantes y se tomaron biopsias de colon que demuestran la presencia de depósitos de material amiloide (**figura 2**) con inmunohistoquímica negativa para proteína amiloide A y positiva para cadenas lambda.



**Figura 2.** Biopsia de mucosa colónica. La tinción con Rojo Congo permite observar depósitos puntiformes de material amiloide en la capa muscular de la mucosa, intercalados con las fibras musculares (A y B). Bajo luz polarizada, este material emite una birrefringencia en color verde manzana (C). Las técnicas inmunohistoquímicas son positivas para cadenas ligeras lambda (D), y resultaron negativas para cadenas ligeras kappa y para proteína amiloide A.

El paciente comienza con datos de disautonomía por hipotensión arterial y disfunción eréctil, presenta parálisis facial periférica completa bilateral. Se amplía estudio con RMN cerebral y cervico-facial donde se observa aumento de tejido graso en los compartimentos cervicales y supraclaviculares de forma bilateral.

Se inicia tratamiento quimioterápico con esquema CyBorD (ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona), sin lograr respuesta tras tres ciclos; se inicia segunda línea de tratamiento con daratumumab, lográndose tras cuatro ciclos respuesta hematológica completa.

A pesar de lograr respuesta hematológica y de la triple terapia diurética; el paciente desarrolla anuria, hiponatremia grave ( $\text{Na} = 115 \text{ mEq/L}$ ) y fracaso renal agudo rápidamente progresivo; por lo que se inicia tratamiento con hemodiálisis.

De forma repentina, el paciente desarrolla hiperbilirrubinemia, hipoglucemias recurrentes, hiperamoniemia, coagulopatía, ascitis refractaria y depresión del nivel de conciencia. Se descartó la posible quimio toxicidad y etiología infecciosa de este fallo hepático. Finalmente, el paciente fallece 10 meses después del inicio clínico de la enfermedad.

## Diagnóstico

Amiloidosis primaria con fallo hepático fulminante.

## Discusión y conclusiones

La amiloidosis primaria forma parte de un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por depósito de amiloide en los tejidos y daño orgánico<sup>1</sup>. Corazón y riñón son los dos órganos más frecuentemente afectados en la amiloidosis primaria. El tracto gastrointestinal, el sistema nervioso periférico y el sistema nervioso autónomo son otros órganos afectados<sup>2</sup>.

Nuestro paciente debuta con datos sugestivos de afectación en tubo digestivo (dolor abdominal, diarrea, vómitos), siendo la diarrea manifestación gastrointestinal más frecuente<sup>3</sup> y puede deberse tanto a la afectación del tubo digestivo por amiloidosis como al desarrollo de disautonomía amiloidea.

Las formas clínicas más frecuentes de la afectación renal en la amiloidosis primaria son el síndrome nefrótico y la insuficiencia renal rápidamente progresiva, las dos se desarrollaron en nuestro caso, clave en el proceso diagnóstico<sup>4</sup>, y las dos se documentaron histológicamente. El paciente también presentó datos sugestivos de afectación cardíaca, hepática y de sistema nervioso periférico y autónomo.

La afectación hepática se describe hasta en el 70% de autopsias de estos pacientes y la mayoría cursan de forma asintomática. Los pacientes con amiloidosis primaria con afectación hepática presentan una supervivencia de 9 meses, con una supervivencia del 13% a los 5 años y del 1% a los 10 años<sup>5</sup>.

Los síntomas más frecuentes son: pérdida de peso, astenia y dolor abdominal. Con menor frecuencia están: anorexia, saciedad precoz, náuseas o disgeusia. A la exploración física es habitual encontrar hepatomegalia y, menos frecuentemente, ascitis o esplenomegalia.

Los casos de amiloidosis hepática asocian en un 70-80% síndrome nefrótico, insuficiencia cardíaca congestiva, hipotensión ortostática o neuropatía periférica. Como manifestaciones muy infrecuentes están: hipertensión portal, rotura hepática espontánea y fallo hepático agudo, generalmente en forma de colestasis intrahepática progresiva.

Todas estas manifestaciones asocian una elevada mortalidad<sup>6</sup>. En caso de fallo hepático agudo, las opciones terapéuticas incluyen tratamiento con dexametasona, melfalán y bortezomib; así como el trasplante hepático<sup>7</sup>. No obstante, el pronóstico es malo tanto por la alta mortalidad asociada al fallo hepático agudo como por la alta frecuencia de afectación concomitante de otros órganos. Tanto el fallo hepático agudo<sup>6,7</sup> como la insuficiencia renal rápidamente progresiva, incluso con necesidad de terapia renal sustitutiva<sup>4</sup>, son dos situaciones descritas en estos pacientes.

A pesar de lograr una respuesta hematológica completa, el paciente desarrolla fallo hepático fulminante, y fallece. No disponemos de biopsia hepática que confirme la infiltración amiloidea del hígado, pero se trata de una complicación conocida, aunque no está claramente descrita en la literatura en pacientes con respuesta hematológica completa.

El fallo hepático podría deberse al daño orgánico acumulado generado por el material amiloide, a pesar de lograr el cese en la producción de cadenas ligeras responsables del daño orgánico. Esta cuestión precisa de futuros estudios en los pacientes con estas complicaciones, ya que, a día de hoy, solo se valora en el pronóstico la afectación cardíaca, renal y la respuesta hematológica.

## Bibliografía

1. González de la Calle V, García-Sanz R, Mateos MV. Amiloidosis primaria. *Med Clin (Barc)* 2016; 147: 121-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.02.018>.

- Merlini G. AL amyloidosis: from molecular mechanisms to targeted therapies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017 Dec 8; 2017(1): 1-12. doi: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.1>.
- Sattianayagam P, Gibbs S, Hawkins P, Gillmore J. Systemic AL (light-chain) amyloidosis of the gastrointestinal tract. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44(11): 1384-5. doi: <https://doi.org/10.3109/00365520903254296>.
- Palladini G, Hegenbart U, Milani P, Kimmich C, Foli A, Ho AD et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood* 2014; 124(15): 2325-32. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-04-570010>.
- Park MA, Mueller PS, Kyle RA, Larson DR, Plevak MF, Gertz MA. Primary (AL) hepatic amyloidosis: clinical features and natural history in 98 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003; 82(5): 291-8. doi: <https://doi.org/10.1097/01.md.0000091183.93122.c7>.
- Norero B, Pérez-Ayuso RM, Duarte I, Ramirez P, Soza A, Arrese M et al. Portal hypertension and acute liver failure as uncommon manifestations of primary amyloidosis. *Ann Hepatol*. 2013 Jan-2014 Feb; 13(1): 142-9.
- Hung HH, Huang DF, Tzeng CH, Su CH, Su TP, Chen HC et al. Systemic amyloidosis manifesting as a rare cause of hepatic failure. *J Chin Med Assoc*. 2010; 73(3): 161-5. doi: [https://doi.org/10.1016/S1726-4901\(10\)70032-0](https://doi.org/10.1016/S1726-4901(10)70032-0).