

AMILOIDOSIS Y DISGLOBULINEMIA MONOCLONAL.

*Gustavo Radamés Costa, José F. Restuccia,
Raúl Rodríguez-Alasio y Luis Alberto Torres de la Llosa**

Hay tres situaciones mórbidas que pueden coexistir y cuyas relaciones recíprocas son motivo de controversia. Ellas son:

- el depósito de sustancia amiloide en los tejidos.
- la presencia en el plasma sanguíneo de una gammaglobulina monoclonal en cantidades anormalmente elevadas y
- la existencia de un proceso proliferativo retículo-linfocitario más o menos manifiesto.

En otros términos, la posible coexistencia de cuadros de amiloidosis, de disgammaglobulinemias y de linfomas, plantea problemas cuya consideración abre interesantes perspectivas sobre la concepción de estos cuadros.

Los hechos polémicos que surgen de esta circunstancia son:

- la naturaleza de la sustancia amiloide
- la razón de la disgammaglobulinemia
- la relación entre la gammaglobulina circulante y el amiloide tisular.
- el papel de la proliferación mesenquimatosas en la génesis de ambas sustancias.
- la comparación entre las globulinas anormales y las fracciones equivalentes en el plasma anormal.

La observación de la paciente que motiva esta comunicación nos ha dado la oportunidad de estudiar, sobre un caso concreto, esta problemática.

OBSERVACION CLINICA

D.C. de T.: Sexo F. 58 años Raza Blanca

I) M. de C.: Dolores a la deglución, modifi-

caciones en la región del istmo de las fauces y tumefacción a nivel del cuello.

II) Descripción de las lesiones.

Facies. Presenta un aspecto leonino, con la piel engrosada, levemente infiltrada, sin edema. Se comprueba además la existencia de lesiones purpúricas, petequiales, sobre todo a nivel de ambos pómulos. (Fig. 1).



La región cervical se encuentra deformada por la presencia de adenomegalias que afectan a casi todos los ganglios cervicales, pero con claro predominio en regiones submaxilar y carotídeas altas.

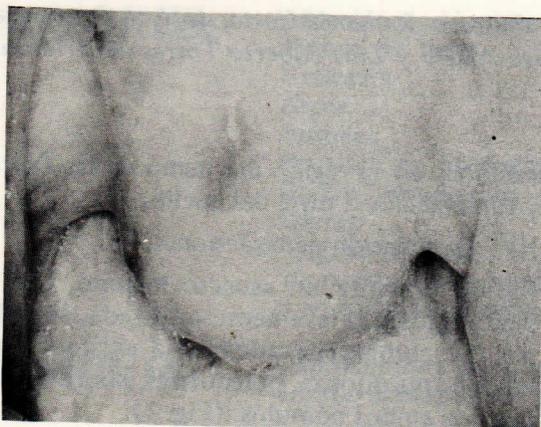
Se trata de adenopatías sin aspecto inflamatorio, de consistencia dura casi pétrea, de forma ovoidea su tamaño es de alrededor de 2,5 x 1,5 cms.

Al examinar la orofaringe se comprueba que la úvula se encuentra aumentada de tamaño,

* Trabajo de la Clínica Dermatológica del SS.FF.AA.

tanto en el sentido transversal como longitudinalmente, midiendo 1,5 x 2 cms. no apreciándose a la palpación un aumento evidente del diámetro anteroposterior.

En la parte media de la mucosa del paladar blando y en la que recubre la úvula se aprecia la presencia de varias lesiones purpúricas cuyo tamaño varía de 1 a 5 mm. (Fig. 2).



La palpación de dichas zonas denuncia la existencia de una infiltración de consistencia firme y la ausencia de reflejo nauseoso.

La lengua no está aumentada de tamaño ni se palpan nódulos en su espesor.

Rinoscopia posterior (Dr. Grunberg) no mostró alteraciones.

III) Trastornos subjetivos. Salvo una odinofagia hace diez meses, seguramente de origen traumático, las alteraciones referidas no han provocado ningún tipo de trastornos funcional en la palabra, deglución ni respiración.

IV) Evolución. Comienza hace diez meses cuando luego de provocarse un vómito mediante la introducción de dedos en la garganta, nota odinofagia así como la úvula grande y equimótica, por lo que consulta médico general y es tratada con Benzetacil 1:200.000 en varias oportunidades. Concomitantemente observa lesiones purpúricas en la cara a las que no dió importancia.

Un mes más tarde nota la aparición de adenomegalias cervicales que sufren remisiones parciales en aparente relación con la administración de antibióticos.

Un familiar, que es médico, acota que el crecimiento de la úvula ha sido lentamente progresivo y que las lesiones hemorrágicas tanto mucosas como cutáneas sufrían empujes y remisiones sin relación con los tratamientos instituidos.

Un estudio de la crisis sanguínea hace 5 meses y las demás pruebas de laboratorio de rutina fueron normales.

Varios exudados faríngeos, el último de los cuales informa de la existencia de una moniliasis, por lo que su familiar médico la envía a nosotros. Hasta el momento actual ha evolucionado sin toque del estado general y en apirexia.

V) Resto del Examen Dermatológico. No muestra alteraciones de interés.

VI) Resto del Examen Clínico.

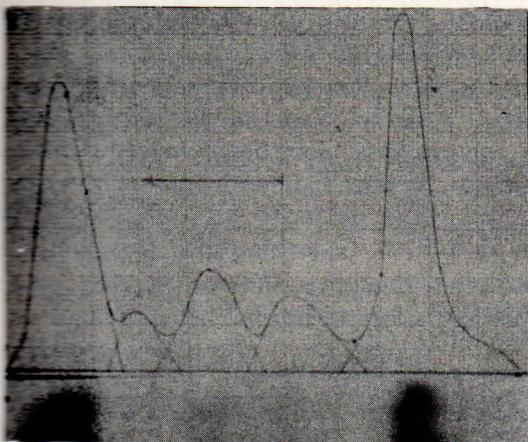
- 1.— C/V. Central y periférico sin alteraciones.
- 2.— P/P. Inspección, palpación y auscultación no demuestran alteraciones.
- 3.— Abdomen. No se palpa ni hepato ni esplenomegalia.
- 4.— Linfoganglionar. Salvo las de regiones cervicales no se advierten otras adenomegalias.
- 5.— Tránsito Digestivo y Urinario. Sin alteraciones.

VII) Exámenes paraclínicos.

- 1.— Hemograma. Presenta una ligera anemia normocrómica de 3:600.000 Leucocitos en cantidad y fórmula normales.
- 2.— El examen de Orina no presentó alteraciones en esta oportunidad.
- 3.— V.E.S. 55 mm. en la primera hora.
- 4.— Punción de adenopatía cervical. (Dr. Paseyro) "Hiperplasia linfocitaria crónica y una reacción reticular con formación de células gigantes multinucleadas. Citograma habitual en las afecciones del grupo T.B.C. Sarcoidosis. En frotis de control de sangre periférica no se observan signos de hemopatía."

- 5.— Proteinograma electroforético. Proteínas totales 8,25% grs.; Hipoalbuminemia de 2,76 grs.%; Alfa 1—5,2%/0,43 grs.; Alfa 2—12,7%/1,05 grs.; Beta — 10,3%/0,85 grs.; Gammaglobulina — 38,3%/3,16 grs.

Vemos entonces una hiperglobulinemia a expensa de una franca hipergamma que como indica el trazado no solo presenta una curva alta sino también una base estrecha como corresponde a las hipergamma globulinemias monoclonales. Existe una inversión de la Rel. Alb./Glob. (Fig. 3).



- 6.— Dosificación de Ig por Inmunodifusión radial cuantitativa.
Ig G-910 mg% (Normal 699-1311).
Ig A-265 mg% (Normal 95-283).
Ig M-1.900 mg% (Normal 42-194).
- 7.— Test de SIÁ. Francamente positivo.
- 8.— Rx de Cráneo. No presenta alteraciones óseas.
- 9.— E.C.G. Sin alteraciones significativas.
- 10.— Mielograma (Dr. Triaca). Por punción de Espina Iliaca posterior. Médula normal.
- 11.— Estudio de la crisis sanguínea (Dr. Triaca). Normal.
- 12.— Estudio Histopatológico de Ganglio Cervical y de Uvula. Demostró la existencia de abundante depósito

de sustancia amiloide. (Fig. 4) evidenciado por las coloraciones con Rojo Congo, Cristal Violeta y la observación con luz polarizada.

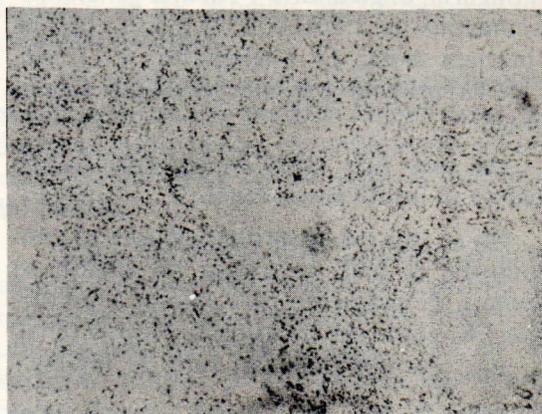


Fig. 4.— Ganglio linfático (H y E) Se aprecia depósitos de sustancia amiloide que altera la estructura ganglionar. Algunas células multinucleadas. No hay proliferación linfocítica maligna.

VIII) Evolución Posterior.

Cuatro meses después del primer examen aparecen adenopatías inguinales bilaterales con los mismos caracteres clínicos e histopatológicos que los cervicales.

En la orofaringe el crecimiento de la úvula ha sido lento y progresivo comprobándose que los pilares anteriores se encuentran también infiltrados duros y firmes, cerrando así en gran parte el istmo de las fauces; lo que sumando a la xerostomía por hiposialia hacen dificultosa la masticación y la deglución en grado leve por el momento pero que más tarde se hará muy importante.

Dos meses más tarde aparece una albuminuria de 5 grs. 40%, una microhematuria y escasos cilindros hialinos. Se solicita investigación de Proteína de Bence Jones que fue negativa reiteradas veces. La albuminuria persistirá durante toda la evolución posterior.

Vista la paciente por médico Internista (Prof. González Leprat) confirma nuestra presunción de encontrarnos frente a una amiloidosis renal. A partir de ese momento la evolución clínica se fue agravando en forma

más rápida a pesar de la terapéutica inmunosupresora instituída (Inmuran y corticoides): aumento de las alteraciones en la deglución y masticación hasta hacer necesaria la alimentación en base a líquidos; astenia y adelgazamiento; progresivo agravamiento de su I.R. con oliguria, oligo-anuria y edemas generalizados. Anemia de 2:870.000; V.E.S. de 116 en la primera hora. El Mielograma a 11 meses de la primera consulta continuó siendo normal.

Un mes más tarde la enferma fallece debido a su insuficiencia renal.

No se solicitó uroproteinograma ni crioglobulinas, si bien la clínica no sugirió su presencia, ni exámenes para valorar y certificar la I.R. como ser creatininas, biopsia renal, etc. que creemos hubieran sido de interés.

CONSIDERACIONES

A) La Enfermedad Amiloide o mejor dicho la Amiloidosis, se define por la infiltración de los tejidos por sustancia amiloide.

Se acostumbra a estudiar separadamente, tres tipos de amiloidosis generalizadas.⁵

— Las "Amiloidosis Secundarias" acompañando a cuadros de infección crónica evidentes, dan con frecuencia sobrecargas hepato-espleno-renales.

— Las "Amiloidosis llamadas Primitivas" tipo Lubarsh, son muy a menudo la expresión clínica de un mieloma. Presentan el clásico cuadro con macroglosia, miocardosis e infiltración del tubo digestivo.

— Las "Amiloidosis Hereditarias" que determinan variadas manifestaciones derivadas de un defecto génico

Es clásico separar la amiloidosis "primitiva" de la "secundaria". Actualmente, a raíz de muchas observaciones, los límites no son tan claros y se hace cada vez menos aceptable el concepto de amiloidosis primitiva así como es menos significativa la topografía de la infiltración amiloide como exclusiva de cada uno de los tipos.

La unidad de las amiloidosis parece estar dado por la ultraestructura del amiloide, simi-

lar en todos los casos, y por su posible origen a partir de inmunoglobulinas anormales producto de reacciones inmunitarias patológicas.

B) La naturaleza de la sustancia Amiloide interesa a los patólogos desde las descripciones de Virchow.

En la actualidad las últimas síntesis de Heller y col.⁴ y Glenner y col.³ parecen concluir que se trata del depósito tisular de una gluconroteína fibrosa constituída fundamentalmente en su porción protéica por la "Fracción Variable" de las "Cadenas Livianas" de las moléculas de las inmunoglobulinas. Esta acumulación sería consecuente, en los casos similares al que nos ocupa, a la circulación plásmatica de las mismas, en cantidad y calidad anormales.

La característica específica de la sustancia amiloide es su ultraestructura.⁽¹⁾ La microscopía electrónica muestra una estructura fibrilar: filamentos de sección tubular, de 100A. de ancho con una perioricidad de 35 a 50 A. Cada filamento tiene una subestructura descomponible en fibrillas, protofibrillas y subprotofibrillas helicoidales.

El aspecto similar en todos los tipos de amiloidosis generalizadas parece haber concluído con las diferencias que pretendieron establecerse entre las amiloidosis llamadas primitivas y las secundarias en cuanto a la naturaleza del depósito.

C) Las Disglobulinemias se definen por la presencia de paraproteínas de tipo IgG IgA o IgM.

Esta discrasia debe considerarse como un defecto de la proteinogénesis plasmática (Glenner)⁽³⁾ atribuible, según los casos, a la existencia de una anormalidad adquirida (únicamente funcional o blastomatosa) o a un defecto de los factores génicos que rigen la vida de la línea linfo-plasmocitaria.

En la historia natural del sistema inmunitario el proceso de maduración de la Célula B (burso dependiente) pasarían sucesivamente por períodos de producción primero de IgM, luego de IgG e IgA. Estos dos últimos son el producto de la actividad del plasmocito diferenciado, siendo pro el contrario

la IgM la resultante de la actividad de las células linfoides aún no diferenciadas. (Cooper y Lawton) (2).

La existencia del predominio exclusivo de un tipo de Ig. (en nuestro caso la IgM) implicaría la actividad de una determinada familia celular (Clona) fuente originaria de su producción.

La circunstancia más frecuente es la presencia de IgG e IgA. En dicho caso se considera casi segura la subyacencia de una proliferación mielomatosa.

Más raramente la paraproteína presente es de tipo IgM. En estos casos la presencia de una proliferación linfocitaria manifiesta en algún sector del S.R.E. sella el diagnóstico de la Enf. de Wallestrom.

Otras veces la macroglobulinemia aparece aislada sin poder evidenciarse la proliferación linfocitaria. Tal es el caso de nuestra observación.

D) De la consideración de estos grupos de hechos (naturaleza del amiloide y biología de las Ig.) podría deducirse que las cadenas livianas de las globulinas circulantes, al depositarse en los tejidos constituyen el amiloide.

El punto de origen de la disgamaglobulinemia estaría en una disproteínogénesis en la línea linfoidea. Este sería el punto de origen de la secuencia: linfocitopatía — disglobulinemia — amiloidosis (Glenner).

Las IgM circulantes se encuentran normalmente en el plasma en la proporción de 1 gr. por litro. Son las Ig de mayor peso molecular. Están constituidas por una cadena polipeptídica pesada característica (μ) unida a dos cadenas livianas indistintamente kappa, o lambda similares a las de las otras inmunoglobulinas.

La particularidad de la IgM patológica (paraproteína) presente en los casos similares al estudiado, es la existencia en su molécula de un sólo tipo de cadena liviana (sea lambda o kappa). En nuestra paciente no hemos realizado los estudios que nos permitirían determinar qué tipo de cadena caracteriza su Ig.M.

COMENTARIO

Nuestra observación constituye un caso de amiloidosis de clínica excepcional caracterizada por la infiltración del istmo de las fauces y de los ganglios linfáticos sin la macroglobulinemia habitual.

La asociación a una macroglobulinemia es una eventualidad también rara en la amiloidosis o mejor dicho la amiloidosis es una complicación poco frecuente de la macroglobulinemia.

Debe destacarse que las investigaciones en busca de una proliferación linfomatosa no han dado resultados positivos. Se trataría de una Macroglobulinemia aislada, (Enf. de Wallestrom. frustra). Se nos plantea aquí el problema de los límites de la Enf. Wallestrom. Consideramos que la evolución fatal de nuestra paciente, posiblemente debida a la infiltración masiva por el amiloide, pudo no haber dado tiempo a la aparición de pruebas del cuadro proliferativo de fondo.

RESUMEN

Se estudia una amiloidosis "primitiva" con una clínica inusitada que se presenta asociada a una macroglobulinemia al parecer solitaria, sin proliferación linfocitaria de fondo.

SUMMARY

The authors study a primitive amiloidosis with an unusual clinical aspect which appears apparently associated with macroglobulinemia, without an originating lymphocytic proliferation.

RESUMEE:

Les auteurs étudient une malade qui présente une amyloïdose "primitive" avec infiltration de l'uvule et des ganglions du cou, associée à une macroglobulinémie sans prolifération linforeticulaire manifeste.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— CAMILLERI J.P. et CALLARD P.: "Les méthodes anatomo-pathologiques du diagnostic de l'amylose" Rev. du Prat. 24:1857-1868, 1974.

- 2.- **COOPER M., LAWTON A.** "The development of the Immune System. *Scient. Am.* 231:58-77;1974.
- 3.- **GLENNER G., EIN D., TERRY W.**: The Immunoglo-
lin origin of amiloid. *Am. J. med.* 52:141-147; 1972
- 4.- **HELLER H. y col.**: "Amiloidosis: its differentiation
into perireticular and pericollagen types" *J. Path.*
Bact. 88:15-34, 1964.
- 5.- **LAGRUE G.** "Les grandes variétés etiologiques des
maladies amyloides". *Rev. du Prat.* 24:1873-1888
1974.