

Hospital Clínicoquirúrgico “Abel Santamaría”
Pinar del Río

La amiloidosis como complicación de la anemia drepanocítica

Dr. Adalberto Fortún Prieto,¹ Dr. Carlos Alberto León González,² Dra. Mirta Caridad Campo Díaz³ y Dr. Alfredo Pileta Matos⁴

Resumen

Se realizó un estudio ambispectivo, analítico y longitudinal en 15 pacientes con anemia drepanocítica durante el período comprendido entre 1995 y el 2001 con el objetivo de evaluar la existencia de amiloidosis sistémica, mediante la realización de biopsia de la grasa abdominal, se utilizaron las técnicas de Cristal Violeta y Rojo Congo; se consideró como diagnóstico los resultados positivos en ambas coloraciones, lo que sucedió en 6 pacientes (40 %). Se revisaron las microhistorias de seguimiento para determinar el comportamiento clínico-hematológico de la enfermedad, se utilizaron como variables las cifras promedio de hemoglobina y reticulocitos, los niveles de hemoglobina fetal y la frecuencia de crisis vasoclusivas, de transfusiones así como de episodios infecciosos. Se evaluó la relación entre estas variables y la existencia de amiloidosis mediante el cálculo del riesgo relativo, no se encontró relación estadísticamente significativa en ningún caso; aunque pudo demostrarse un aumento del riesgo de amiloidosis relacionado con la frecuencia de infecciones y las crisis vasoclusivas.

Palabras clave: Anemia drepanocítica, amiloidosis.

Uno de los problemas importantes en el seguimiento y atención de los pacientes con anemia drepanocítica (AD) es la repercusión en órganos, lo que influye de forma significativa y en ocasiones irreversible en la calidad de vida del enfermo.¹

La amiloidosis es una enfermedad infiltrativa que puede causar una afectación generalizada.²⁻⁴ Sus categorías incluyen la asociada a discrasias de células plasmáticas o amiloidosis primaria (AL), amiloidosis sistémica reactiva o amiloidosis secundaria (AA), amiloidosis asociada a hemodiálisis⁵ y algunas formas hereditarias como la fiebre mediterránea familiar.⁶

La categoría AA es el resultado del depósito de la proteína derivada del amiloide A del suero (AAS), el cual está presente normalmente en escasa cantidad en la sangre y se sabe que aumenta durante la respuesta de fase aguda.⁷

Hace 10 años se produjo el primer reporte de amiloidosis asociada a la AD,⁸ en el que se describió un síndrome nefrótico en un paciente con crisis agudas repetidas y politransfundido. De existir, la amiloidosis en los pacientes con hemoglobinopatía SS es de tipo reactiva y obedece a un estado de inflamación crónica que está presente de forma subclínica y continua^{9,10} lo que explica las dificultades para establecer una relación clara entre la frecuencia con que se producen los episodios agudos y el daño de órganos.

En el presente estudio nos propusimos evaluar la presencia de amiloidosis sistémica en un grupo de pacientes con AD así como su relación con el comportamiento clínico-hematológico de la enfermedad.

Métodos

Se incluyeron en el estudio 15 pacientes con AD. Las variables utilizadas para evaluar un comportamiento clínico-hematológico fueron la edad, cifra promedio de hemoglobina (Hb) y reticulocitos, niveles de hemoglobina fetal (HbF) y promedio anual de transfusiones, infecciones y crisis vasclusivas (CVO). Fueron consideradas como crisis vasclusivas los episodios agudos de dolor o disfunción de órganos atribuibles a vasoclusión. Todo proceso febril que motivó incapacidad u hospitalización y/o requirió tratamiento antibiótico se consideró episodio infeccioso.

Para demostrar que existía amiloidosis sistémica se realizó biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) de la grasa abdominal, para la identificación de amiloide se utilizaron técnicas de Cristal Violeta y Rojo Congo, se consideró el diagnóstico cuando ambas coloraciones fueron positivas. Los resultados se analizaron utilizando el paquete estadístico SYSTAT, versión Window 2000, opción *test* de probabilidad exacta de Fisher y cálculo de porcentajes.

Resultados

En la tabla 1 se muestra la presencia de amiloidosis según grupos de edades, se evidencia que ésta aumenta proporcionalmente con la edad, dicho hallazgo se identificó en 6 de los 15 pacientes.

Tabla 1. Presencia de amiloidosis en la muestra según grupos de edad

Grupos de edad	Amiloidosis	
	No.	(%)
≤ 25	0	0
26-30	0	0
31-40	0	20,0

36-40	3	20,0
> 40	0	0
Total	6	40

Fuente: Microhistorias de seguimiento.

En la tabla 2 se muestra la relación entre la amiloidosis y las variables hematológicas, se observó que cuando las cifras de Hb eran iguales o inferiores a 70 g/L y los reticulocitos eran mayores de 100×10^3 se incrementaba el riesgo relativo (RR) de padecer amiloidosis. En cuanto a los niveles de HbF no se demostró que éstos influyeran en el riesgo de desarrollar este trastorno.

Tabla 2. Relación entre amiloidosis y promedio anual de Hb y reticulocitos (Ret.) y los niveles de HbF

Hb g/L	Amiloidosis		Ret. ($\times 10^{-3}$)	Amiloidosis		Hbf (%)	Amiloidosis	
	Sí	No		Sí	No		Sí	No
≤ 70	3	4	≥ 100	4	4	≤ 1	4	6
> 70	3	5	< 100	2	5	> 1	2	3

$$\begin{array}{ccc} \text{RR} = 1,14 & \text{RR} = 1,75 & \text{RR} = 1,0 \\ \text{p} > 0,05 & \text{p} > 0,05 & \text{p} > 0,05 \end{array}$$

Fuente: Microhistorias de seguimiento y estudio realizado.

En la tabla 3 se presenta la relación entre la amiloidosis y las transfusiones. Los pacientes con amiloidosis se comportaron de forma similiar en los 2 subgrupos aunque cuando su frecuencia anual fue igual o superior a 3 significó un efecto protector para el desarrollo de la amiloidosis, según demuestra el cálculo del RR.

Tabla 3. Relación entre amiloidosis y promedio anual de transfusiones

Transfusiones (promedio anual)	Amiloidosis		Total
	Sí	No	
< 3	3	5	8
≥ 3	3	4	7
Total	6	9	15

$$\text{RR} = 0,08. \quad \text{p} > 0,05.$$

Fuente: Microhistorias de seguimiento y estudio realizado.

La relación entre la frecuencia de infecciones y la amiloidosis evidenció un predominio de pacientes con esta enfermedad cuando el promedio anual de infecciones fue inferior a 2, mientras que en el grupo sin amiloidosis sólo un paciente presentó más de 2 infecciones anuales. Al calcular el RR se demostró que cuando la frecuencia de infecciones fue igual o superior a 2, como promedio anual, se incrementó 2 veces la posibilidad de padecer amiloidosis (tabla 4).

Tabla 4. Relación entre amiloidosis y promedio anual de infecciones

Infecciones (promedio anual)	Amiloidosis		Total
	Sí	No	
≥ 2	2	1	3
< 2	4	8	12
Total	6	9	15

$$RR = 2,0. \quad p > 0,05.$$

Fuente: Microhistorias de seguimiento y estudio realizado.

En la tabla 5 se muestra la relación entre la amiloidosis y la frecuencia de CVO, se refleja que fue mayor su presencia cuando las crisis se producían en un número igual o superior a 3 como promedio anual, lo que significó un RR incrementado para esta variable. No existió correlación estadísticamente significativa en el análisis de estos hallazgos.

Tabla 5. Relación entre amiloidosis y promedio anual de CVO

CVO (promedio anual)	Amiloidosis		Total
	Sí	No	
≥ 3	4	3	7
< 3	2	6	8
Total	6	9	15

$$RR = 2,29. \quad p > 0,05.$$

Fuente: Microhistorias de seguimiento y estudio realizado.

Discusión

El primer reporte de amiloidosis sistémica en un paciente con AD se realizó en el año 1993 en Gran Bretaña.⁸ Se trataba de un paciente con CVO muy frecuentes y severas y un síndrome nefrótico, en el que se demostró la amiloidosis como causa de la proteinuria mediante la biopsia renal. Se señaló entonces que el estado inflamatorio frecuente propio de las crisis agudas a repetición, podría haber sido el detonante del aumento de la proteína amiloide sérica y, por lo tanto, del depósito de amiloide AA en los riñones.

El desarrollo de amiloidosis sistémica reactiva se asocia a trastornos clínicos que se caracterizan por estados inflamatorios o infecciosos crónicos mantenidos y se conoce que el aumento en la cantidad de proteína amiloide sérica, que se comporta como un reactante de fase aguda, es la condición previa que conduce al depósito de la proteína amiloide AA que caracteriza esta enfermedad.⁶

Es posible que dicho estado inflamatorio crónico mantenido y la frecuencia con que se producen infecciones en este grupo de pacientes cree las condiciones para el desarrollo de amiloidosis, como sucede en otros trastornos con características similares.

Los resultados de nuestra investigación pusieron de manifiesto que la presencia de amiloidosis es más frecuente a medida que aumenta la edad en el paciente con AD. La evaluación de los niveles de Hb y reticulocitos demostró que su disminución y aumento respectivos incrementaban ligeramente la probabilidad de padecer amiloidosis. Por otra parte, la cifra de HbF que se conoce es una variable que favorece un comportamiento más benigno,^{11,12} no pudo ser demostrada como un factor que determine la presencia de amiloidosis sistémica reactiva; no obstante, debe tenerse en cuenta que los niveles de HbF en nuestros pacientes fueron relativamente homogéneos y bajos.

Es importante señalar que tampoco fue posible establecer una correlación significativa entre la frecuencia con que se utilizan las transfusiones o se producen las infecciones y CVO con la ocurrencia de amiloidosis. A pesar de ello, cuando realizamos el cálculo del RR de padecer amiloidosis de acuerdo con el comportamiento de estos parámetros clínicos, pudimos comprobar que en el caso de las infecciones éstas incrementaban 2 veces la probabilidad de presentar dicho trastorno.

Nuestro estudio evidencia que es posible que la infiltración amiloide esté presente en diversos órganos que, se conoce, son sitios de afectación frecuente en la amiloidosis sistémica reactiva (corazón, riñones, nervios periféricos)¹³ y que en la AD se han señalado como frecuentes problemas clínicos que repercuten en la calidad de vida de estos pacientes. Lógicamente, esta afirmación requiere de la identificación morfológica de infiltración amiloide en cada uno de estos órganos.

Summary

Amyloidosis as a complication of drepanocytic anemia

An ambiopective, analytical and longitudinal study was conducted in 15 patients with drepanocytic anemia between 1995 and 2001 aimed at evaluating the existence of systemic amyloidosis by performing biopsy of the abdominal fat. The Violet Glass and Congo Red techniques were used. The positive results in both stainings, which were observed in 6 patients (40 %), were considered as a diagnosis. The microhistories of follow-up were reviewed to determine the clinical and hematological behavior of the disease. The average figures of hemoglobin and reticulocytes, the levels of fetal hemoglobin and the frequency of vasoocclusive crises, of transfusions, as well as of infectious episodes, were used as variables. The relation between these variables and the existence of amyloidosis was evaluated by calculating the relative risk. No statistical significant relation was found in any case, although an increase of the risk for amyloidosis related to the frequency of infections and to the vasoocclusive crises could be proved.

Key words: Drepanocytic anemia, amyloidosis

Referencias bibliográficas

1. Rosse WF, Marla M, Petz LD, Steinberg MH. New views of sickle cell disease. Pathophysiology and treatment. San Francisco: Education Program Book; 2000. p. 2-17.
2. Cotran RS, Komar V, Collins T. Robin, Patología estructural y funcional. 6 ed. Mc México, DF: Graw-Hill- Interamericana; 2000. p. 267-73.
3. Codmo T. Familial amyloid polineuropathy: new development. Curr Opin Neurol 1996;9:335-41.
4. Buxbam J. The amyloidosis. Mt Sinai J Med 1996;63:16-9.
5. Belloti V, Merlini G. Current concepts in the pathogenesis of systemic amyloidosis. Nephrol dial Transplant 1996;2(9):53.
6. Ureli-Shoval S, Linke RP, Matzer Y. Expression and function of serum amyloid A (SAA), a major acute phase protein in normal and disease states. Curr Opin Hematol 2000;7:64-9.
7. Uhlar CM, Whiteheat AS. Serum amyloid as the major vertebrate acute-phase reactant. Eur J Biochem 1999;265:501-23.
8. Win N, Brozovick R, Gabriel R. Secondary amyloidosis accompanying multiple sickle cell criss. Trop Doc 1993;23:45-6.
- 9.

- Singhal A, Doherty JF, Raynes JG. Is there an acute phase response in steady-state sickle cell disease? *Lancet* 1993;341:651-3.
10. Akinola NO, Stevens ME, Franklin IM, Nash GB, Stuart J. Subclinical ischaemic episodes during the steady-state of sickle cell anemia. *J Clin Pathol* 1992;45:902-6.
11. Taylor JG, Tang DC, Sharon A, Leitman SF, Heller SI. Variants in the VCAM-1 gene and risk for symptomatic stroke in sickle cell disease. *Blood* 2002;100(13):4303-9.
12. Steinert MH, Zhi-Hong L, Franca B, Michael L, Charache S, Dover GJ. Fetal hemoglobin in sickle cell anemia: determinants of response of hydroxyurea. *Blood* 1997;89(3):1078-88.
13. Kozlovskaya LV, Rameev VV, Proskurneva EP, Osipenko VI, Sarkisova IA. Systemic AL-amyloidosis with extensive pulmonary and vascular lesions. *Klin Med (Mosk)* 2002;80:74-7.

Recibido: 2 de julio de 2004. Aprobado: 5 de enero de 2005.

Dr. *Adalberto Fortún Prieto*. Calle B-final. Edificio 73, Apto. D-7. Reparto "Hermanos Cruz," Pinar del Río, Cuba. Correo electrónico: afp@princesa.pri.sld.cu