

## CASOS CLÍNICOS

# Amiloidosis de localización lingual en un paciente hemodializado

**Resumen.**—La amiloidosis, enfermedad producida por el depósito de amiloide, puede afectar en ocasiones a la lengua. La forma de presentación más característica en estos casos es la macroglosia, que suele encontrarse en las amiloidosis sistémicas. La hemodiálisis prolongada durante años se ha asociado con un tipo de amiloidosis en la cual la proteína precursora es la  $\beta_2$ -microglobulina. Produce característicamente afectación articular, pero se están describiendo casos de afectación de otros órganos.

Presentamos el caso de un varón de 46 años de edad hemodializado durante 16 años que presentaba lesiones en dorso de lengua. La biopsia demostró depósito de amiloide probablemente derivado de  $\beta_2$ -microglobulina secundario a su diálisis.

**Palabras clave:** Amiloidosis. Hemodiálisis. Lengua.  $\beta_2$ -microglobulina.

NURIA BARRIENTOS PÉREZ\*  
ANA P. MIGUÉLEZ HERNÁNDEZ\*  
SARA LÓPEZ GÓMEZ\*  
PABLO L. ORTIZ ROMERO\*  
JOSÉ L. RODRÍGUEZ PERALTO\*\*  
LUIS IGLESIAS DÍEZ\*

\* Departamento de Dermatología.

\*\* Departamento de Anatomía Patológica.  
Hospital Universitario 12 de Octubre.  
Madrid.

Correspondencia:

NURIA BARRIENTOS PÉREZ. Departamento de Dermatología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Ctra. de Andalucía, km 5,400. 28041 Madrid.

Aceptado el 8 de noviembre de 1999.

## INTRODUCCIÓN

La amiloidosis es una enfermedad producida por el depósito extracelular de un material fibrilar de naturaleza proteica (1, 2).

Existen muchos tipos de amiloidosis y muchas formas de clasificarlas. Una de ellas es la de Breathnach (tabla I), en la cual se atiende al depósito, bien sea generalizado o se limite a un órgano o tejido (3). Otros autores consideran la composición química de la amiloide (4), su origen, si es primario o secundario a otra patología o la herencia (5).

En 1980 se describió una nueva forma (6), asociada a  $\beta_2$ -microglobulina (7), en pacientes hemodializados durante largos períodos. Se caracteriza por afectar a estructuras articulares, por lo que se considera una forma localizada (8); sin embargo, dada la larga supervivencia de estos enfermos se están describiendo casos con compromiso de otras estructuras como la lengua, mucosa intestinal y corazón, por lo que algunos autores la incluyen dentro de las formas sistémicas (9).

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 46 años de edad con insuficiencia renal crónica secundaria a síndrome de Alport en hemodiálisis

desde 1980. Trasplantado en 1986, presentó rechazo crónico, volviendo a diálisis 2 años más tarde. En relación con la hemodiálisis presentaba infección por el VHC. Había sido diagnosticado de enfermedad de Ménériere. Presentaba como antecedentes cardiovasculares fibrilación auricular crónica, insuficiencia aórtica y tricuspídea, ambas severas, y claudicación intermitente. Se le había intervenido quirúrgicamente de hiperparatiroidismo postrasplante, cataratas bilaterales y síndrome del túnel del carpo izquierdo. Esta última intervención había sido realizada en abril de 1997, después de 15 años de diálisis. Además había sido rechazado para cirugía de coxartrosis bilateral marcada.

Acudió a nuestra consulta en mayo de 1998, presentando lesiones en lengua de 2 años de evolución que le producían molestias al ingerir alimentos duros. Episodios ocasionales de sangrado. Las lesiones permanecían estables desde hacía meses.

En la exploración física se observaba ligero aumento de tamaño de la lengua. La superficie estaba cubierta de lesiones excrecentes, papilomatosas, de 1 cm de diámetro, de coloración rojiza, que dejaban profundas fisuras. Afectaban de forma más intensa a ambos lados de la línea media, respetando bordes laterales (Fig. 1).

Las pruebas complementarias (sistemático de sangre, bioquímica, coagulación y cuantificación

**TABLA I: CLASIFICACIÓN DE LAS AMILOIDOSIS Y BIOQUÍMICA DE LAS PROTEÍNAS FIBRILARES SEGÚN BREATHNACH (3)**

Síndrome clínico	Proteínas fibrilares y precursores
<b>Amiloidosis sistémicas</b>	
— Asociada a discrasia sanguínea:	
• Sistémica primaria.	AL derivado de cadenas ligeras de Ig.
• Asociada a mieloma.	
— Asociada a trastornos crónicos (amiloidosis sistémica secundaria o reactiva).	AA derivado de la proteína A sérica (SAA).
— Síndromes hereditarios:	
• Formas neuropáticas (AD):	Variante de transtiretina o apolipoproteína A1 o gelsolina.
– Polineuropatía amiloidótica familiar.	
• Formas no neuropáticas (AD):	Apolipoproteína A1 o lisozima o cadena $\beta$ del fibrinógeno.
– Tipo Ostertag.	
• Formas nefropáticas:	
– Fiebre mediterránea familiar (AR).	AA derivado de SAA.
– Tipo Muckle-Wells'.	AA derivado de SAA.
• Formas cardiopáticas:	
– Cardiomopatía con pausa auricular persistente.	Desconocido.
— Amiloidosis sistémica senil.	Transtiretina del plasma.
<b>Amiloidosis localizadas</b>	
— Síndromes hereditarios:	
• Hemorragia hereditaria cerebral con amiloidosis:	
– Tipo islándica.	Cistatina C.
– Tipo danés.	$\beta$ -proteína.
— Amiloidosis en pacientes en hemodiálisis crónica.	$\beta_2$ -microglobulina.
— Angiopatia amiloidótica cerebral y placas corticales en la enfermedad de Alzheimer, demencia senil, síndrome de Down.	$\beta$ -proteína.
— Enfermedad de Creutzfeld-Jakob, kuru.	Proteína priónica.
— Amiloidosis senil (corazón, huesos, vesículas seminales):	
• Corazón.	Péptido natriurético atrial.
• Hueso.	Desconocida.
• Vesículas seminales.	Proteína exocrina de las vesícula seminales.
• Próstata.	$\beta_2$ -microglobulina.
— Depósitos oculares (córnea, conjuntiva).	Desconocido.
— Amiloidosis endocrina:	
• Diabéticos tardíos no insulino-dependientes.	Polipéptido amiloideo de los islotes (homología con la calcitonina).
• Carcinoma medular de tiroides.	Fibrillas relacionadas con precalcitonina.
— Nodular (piel, pulmón, tracto gastrointestinal).	AL derivado de cadenas ligeras de Ig.
— Cutánea localizada primaria (amiloidosis maculosa y liquen amiloideo).	? queratina.
— Cutánea localizada secundaria (depósitos microscópicos secundarios a múltiples lesiones cutáneas).	? queratina.

Ig: inmunoglobulinas. AD: autosómica dominante. AR: autosómica recesiva.

de globulinas) mostraron una hemoglobina de 11,1 mg/dl, creatinina de 7,05 mg/dl y  $\beta_2$ -microglobulina de 3,75 mg/dl (0-0,2 mg/dl). El resto de los parámetros se encontraron dentro de la normalidad.

Le fueron practicadas dos biopsias. La primera fue informada como mucosa con paraqueratosis, acantosis y papilomatosis. En corion aparecían depósitos de material amorfo, acelular, eosinófilo, que se extendía por toda la superficie hasta músculo. Era positivo para rojo

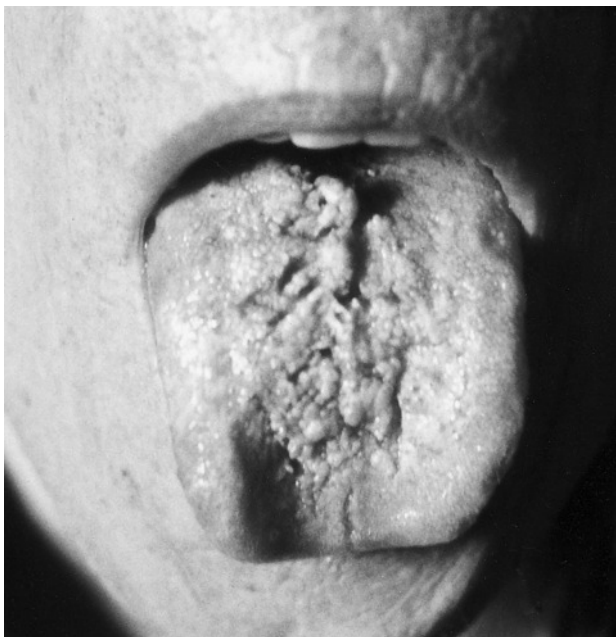


FIG. 1.—Lesiones excrecentes en dorso de lengua.

Congo y tioflavina T (Fig. 2). La segunda biopsia se realizó para estudio inmunohistoquímico. Se emplearon anticuerpos antiamiloides AA (amiloides asociados a trastornos crónicos) y panqueratinas (AE1-AE3), demostrándose positividad focal escasa para amiloide AA.

### DISCUSIÓN

La amiloidosis sistémica puede producir afectación mucocutánea hasta en un 40% de los casos (10). La infiltración de la lengua es frecuente y el hallazgo más característico es la macroglosia, que se encuentra entre el 12-23% (11-13). Se asocia sobre todo a amiloidosis AL, es decir, aquellas en las que el amiloide deriva de las cadenas ligeras (14).

De una serie de 27 pacientes con amiloidosis de cabeza y cuello hasta el 63% tenían afectada la lengua, siendo la causa más frecuente el mieloma múltiple (15).

Además de la macroglosia se pueden encontrar otras manifestaciones clínicas: pápulas, placas, nódulos, fisuras, úlceras e incluso ampollas (14).

A principios de los ochenta comenzó a describirse un nuevo tipo de amiloidosis en pacientes hemodializados (6). En 1985 Gejyo y cols. identificaron la estructura fibrilar como  $\beta_2$ -microglobulina (7). Esta proteína constituyente de HLA I se encuentra en condiciones normales en plasma en bajas concentraciones (0-0,2 mg/dl). La  $\beta_2$ -microglobulina tiene gran similitud estructural con las cadenas ligeras, por lo que se ha considerado que la patogenia puede ser similar a la que da lugar a la amiloidosis AL (16). Además tiene una característica amiloidogénica esencial, y es que presenta estructura  $\beta$ -laminar (16-18).

Se ha definido este tipo de amiloidosis como una forma localizada en la cual el depósito es preferentemente osteoarticular (19, 20). La membrana sinovial, cápsula articular y discos intervertebrales son las estructuras más afectadas y las principales manifestaciones son síndrome del túnel del carpo y artropatía amiloidea (21-23).

Dada la larga supervivencia de los pacientes hemodializados se están describiendo casos de amiloidosis secundaria a  $\beta_2$ -microglobulina en otras localizaciones atípicas. Una de estas localizaciones es la lengua.

Desde que Fuchs y cols. publicaron en 1987 el primer caso de un paciente hemodializado con afectación lingual son 14 los casos descritos hasta la actualidad (24-30). Todos ellos excepto uno (25) presentaban afectación macroscópica y todos tenían unas características en común: a) los enfermos estuvieron en hemodiálisis más de 10 años; b) presentaban clínica de nódulos en dorso de lengua ligeramente asintomáticos sin macroglosia; c) uso en varios de los casos

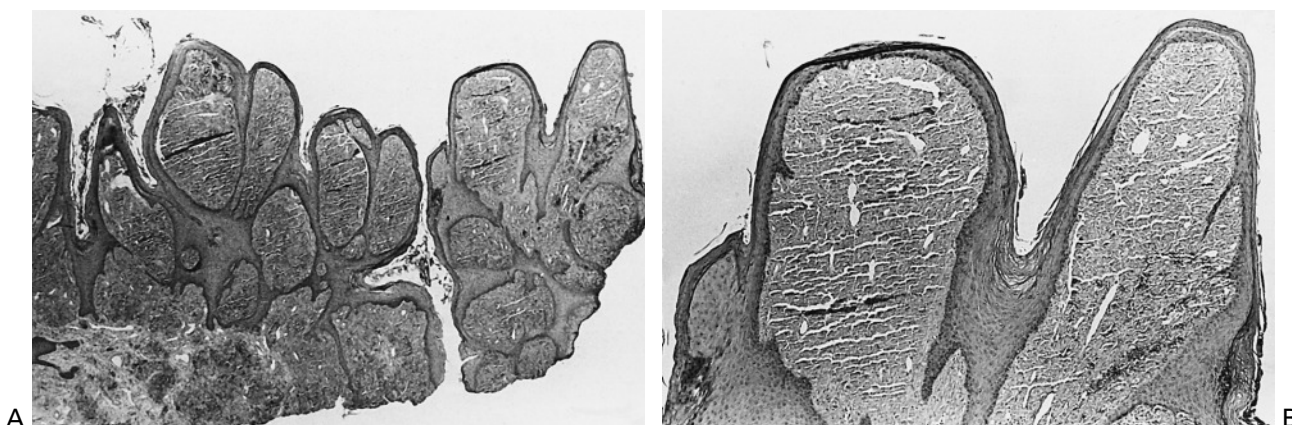


FIG. 2.—A: Panorámica histológica mostrando infiltración por amiloide hasta planos profundos. B: Detalle histológico del depósito amiloideo.

de *cuprophane* como membrana de diálisis; d) antecedente de síndrome del túnel del carpo en más del 90% de los casos, y e) reacción del material depositado con anticuerpos para  $\beta_2$ -microglobulina.

Nuestro paciente reunía todas estas características, aunque nosotros no pudimos demostrar el depósito de  $\beta_2$ -microglobulina, ya que sólo se dispone en nuestro hospital de reactivo para amiloide AA. La positividad focal para dicho amiloide fue interpretada como negativa, ya que demostrándose una gran capa de material en la tinción con hematoxilina/eosina sólo había depósitos focales escasos de amiloide AA en el estudio inmunohistoquímico. Por tanto, la mayor parte de ese depósito debe corresponder a otro tipo de amiloide y pudiera ser que algún componente común con el amiloide AA diera lugar a esa reactividad. Por otro lado, aunque es raro que la amiloidosis secundaria a trastornos crónicos (AA) afecte a la lengua, ello puede ocurrir. En nuestro paciente no se encontró patología inflamatoria o infecciosa crónica que la justificara.

El estudio más amplio fue realizado por Matsuo y cols. en 1997, quienes encontraron en una población de 472 hemodializados ocho casos de amiloidosis en la lengua (29).

Según dicho autor, puede haber afectación lateral o difusa y parece que la primera puede preceder a la segunda. En nuestro caso la disposición correspondería a la forma difusa. Matsuo y cols. encontraron una clara relación entre el tiempo de diálisis y el desarrollo del depósito, hallándose éste en el 8% de los pacientes hemodializados durante más de 20 años y en un 20% en los que llevaban más de 23.

Todos los enfermos de este estudio que desarrollaron amiloidosis se habían dializado con membranas de celulosa (*cuprophane* pertenece a este tipo) durante un tiempo mayor que la población control, por lo que Matsuo y cols. concluyeron, al igual que otros autores (23, 25, 31), que el uso prolongado de dichas membranas podría contribuir al depósito.

No se conoce la razón por la cual este tipo de membranas pueda favorecer el acúmulo, pero parece que al estar constituidas exclusivamente por materiales biológicos (celulosa) resulta menos porosa que las membranas sintéticas actuales (32). Por tanto, podría estar dificultado el paso de una molécula de gran tamaño como es la  $\beta_2$ -microglobulina, aunque otros factores como puede ser una función inmunológica alterada deben favorecer que esa proteína se deposite (23, 33), ya que la  $\beta_2$ -microglobulina está elevada en la mayoría de los enfermos en diálisis, no encontrándose valores superiores que resulten significativos entre los que desarrollan la enfermedad y los que no (29).

Como conclusión, la amiloidosis secundaria a diálisis puede afectar a estructuras articulares en una forma precoz o puede encontrarse en otras locali-

zaciones, lo que sería una forma tardía de presentación (29).

Resumiendo, presentamos el caso de un paciente hemodializado con lesiones en la lengua por depósito de amiloide. Aunque no se ha podido confirmar que sea secundario a  $\beta_2$ -microglobulina, los antecedentes personales y la semejanza clínica con los casos descritos orientan hacia este diagnóstico.

**Abstract.**—Amyloidosis is a disease characterized by the deposition of amyloid and sometimes it affects the tongue. The main clinical manifestation in those cases is macroglossia, that is usually found in systemic amyloidosis. The long-term hemodialysis has been related to a new type of amyloidosis derived from  $\beta_2$ -microglobulin. Dialysis-related amyloidosis normally involves the osteo-articular system but some cases, in which other organs are affected, have recently been reported. We report the case of a 46-year-old man who had been maintained on hemodialysis for 16 years. He had lingual nodules whose biopsy showed amyloid deposition, probably derived from  $\beta_2$ -microglobulin.

*Barrientos Pérez N, Miguélez Hernández AP, López Gómez S, Ortiz Romero PL, Rodríguez Peralto JL, Iglesias Díez L. Amyloidosis of the tongue in a hemodialysis patient. Actas Dermosifiliograf 2000;91:20-24.*

**Key words:** Amyloidosis. Hemodialysis. Tongue.  $\beta_2$ -microglobulin.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cohen AS, Cathcart ES. Amyloidosis and immunoglobulins. *Adv Intern Med* 1974;19:41.
2. Glenner GC, Page DL. Amyloid, amyloidosis and amyloidogenesis. *Int Rev Exp Pathol* 1976;15:1.
3. Breathnach SM. Amyloidosis of the skin. En: Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Eisen AZ, eds. *Dermatology in general medicine*, 5.<sup>a</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 1999. p. 1756-66.
4. Cohen AS. Amiloidosis. En: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, eds. *Harrison. Principios de medicina interna*, 13.<sup>a</sup> ed. Nueva York: McGraw-Hill; 1994. p. 1868-74.
5. Glenner GC. Amyloid deposits and amyloidosis. *N England J Med* 1980;302:1283-333.
6. Assenat U, Calemard E, Charra B, y cols. Hemodialyse syndrome du canal carpien et substance amyloïde. *Nouv Presse Med* 1980;9:1975.
7. Gejyo F, Yamada T, Odani S, y cols. A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as  $\beta_2$ -microglobulin. *Biochem Biophys Res Commun* 1985;129:701-6.
8. Bardin T, Kunt D, Zingraff J, y cols. Synovial amyloidosis in patients undergoing longterm hemodialysis. *Arthritis Anal Rheumatism* 1985;28:1052-8.
9. Campistol J, Solé M, Muñoz-Gómez J, y cols. Systemic involvement fo dialysis-amyloidosis. *Am J Nephrol* 1990;10:389-96.

10. Rubinow A, Cohen AS. Skin involvement in generalized amyloidosis: a study of clinically involved skin in 50 patients with primary and secondary amyloidosis. *Am Intern Med* 1978;88:781-5.
11. Kyle RA, Bayrd ED. Amyloidosis review of 236 cases. *Medicine* 1975;54:271-99.
12. Kyle RA, Greipp PR. Amyloidosis (AL): clinical and laboratory features in 299 cases. *Mayo Clin Proc* 1984;58:665-83.
13. Wong CK, Wang WJ. Systemic amyloidosis. *Dermatology* 1994;189:47-51.
14. Hausmann G, Torras H, Mascaró JM. Amiloidosis nodular primaria de la lengua. *Med Cutan Ibero Lat Am* 1988; 16:175-8.
15. Marc M, Kerner MD, Mariline B, y cols. Amyloidosis of the head and neck. *Arch Otolaringol Head Neck Surg* 1995; 121:778-82.
16. Gorevic PD, Carey TT, Stone WJ, y cols.  $\beta_2$ -microglobulins is an amyloidogenic protein in man. *J Clin Invest* 1986;76:2425-9.
17. Karlsson FA. Physical-chemical properties of  $\beta_2$ -microglobulin. *Inmunochimistry* 1973;11:111-4.
18. Shirahama Y, Skinner M, Cohen AS, y cols. Histochemical and immunohistochemical characterization of amyloid associated with chronic hemodialysis as  $\beta_2$ -microglobulin. *Laboratory Investigation* 1985;53:705-9.
19. Hardovin P, Flipo RM, Foissac-Gegoux P, y cols. Current aspects of osteoarticular pathology in patients undergoing hemodialysis: study of 80 patients. I: clinical and radiological analysis. *J Rheumatol* 1987;14:780-3.
20. Muñoz-Gómez J, Bergada E, Gómez R, y cols. Amyloid arthropathy in patients undergoing periodical haemodialysis for chronic renal failure. A new complication. *Ann Rheum Dis* 1985;729-33.
21. Zingraff J, Bardin T, Kuntz D, y cols. Degenerative osteoarticular lesions and amyloid infiltration in longterm hemodialysis patients. *Proc Eur Dial Trasplant Assoc Eur Renal Assoc* 1985;22:131-5.
22. Fenves A, Emmett M, White M, y cols. Carpal tunnel syndrome with cystic bone lesions secondary to amyloidosis in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1986;7: 130-4.
23. Bergada E, Montoliu J, Subias R, y cols. Síndrome del túnel carpiano con depósito local y articular de sustancia amiloide en hemodializado. *Med Clín (Barc)* 1986;86:319-22.
24. Fuchs A, Jagirdar J, Schwartz IS.  $\beta_2$ -microglobulin amyloidosis (AB2M) in patients undergoing long-term hemodialysis. A new type of amyloid. *Am J Clin Pathol* 1987;88: 302-7.
25. Owaga H, Saito A, Hirabayashi N, y cols. Amyloid deposition in systemic organs in long-term hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1987;28:199-204.
26. Guccion JG, Redman RS, Winne CE. Hemodialysis-associated amyloidosis presenting as lingual nodules. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;618-23.
27. Sethi D, Hutchinson AJ, Cary NRB, y cols. Macroglossia and amyloidoma of the buttock: evidence of systemic involvement in dialysis amyloid. *Am J Clin Pathol* 1987;88:302-7.
28. Yuoani F, Sciubba JJ. Nodular amyloidosis. *J Oral Pathol Med* 1993;22:231-4.
29. Matsuo K, Nakamoto M, Yasunaga C, y cols. Dialysis-related amyloidosis of the tongue in long-term hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997;52(3):832-8.
30. Hirshberg A, Kaplan I, Gorsky M.  $\beta_2$ -microglobulin-associated nodular amyloidosis of the tongue. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1998;27:226-8.
31. Muñoz-Gómez J, Gómez R, Llopart E, y cols. The clinical picture of amyloid arthropathy in patients with chronic renal failure maintained on hemodialysis using cellulosa membranes. *Ann Rheum Dis* 1987;46:573-9.
32. Pineda MS, Herrero C. Amiloidosis sistémica. *Piel* 1988;3: 318-29.
33. Arenal J, Pagerols J, Vives P. Manifestaciones cutáneas de la amiloidosis. *Piel* 1994;9:75-90.