

Insuficiencia hepática aguda en amiloidosis hepática asociada a mieloma múltiple. Caso clínico

Marcela Berríos F, Rodolfo Armas-Merino, Carmen Franco S, Esteban Parrochia B y Carlos Wolff F^a.

Acute liver failure in a patient with liver amyloidosis associated to multiple myeloma

We report a 67 years old woman admitted to the hospital for the study of a cholestatic jaundice and massive hepatomegaly. On admission, the patient did not have liver failure. During hospital stay, the patient experienced a progressive deterioration of liver function and a monoclonal gammopathy was detected. An IgG Kappa myeloma was diagnosed. A fine needle liver biopsy disclosed the presence of amyloid. The patient developed acute liver failure and died three weeks after admission (Rev Méd Chile 2003; 131: 1301-04).

(Key Words: Amyloidosis; Liver failure, acute; Myeloma proteins)

Recibido el 19 de marzo, 2003. Aceptado el 9 de septiembre, 2003.

Servicios de Medicina y Anatomía Patológica, Hospital San Juan de Dios y Departamento de Medicina Occidente, Universidad de Chile, Santiago de Chile.

^aBioquímico.

El mieloma múltiple es una neoplasia maligna de células plasmáticas caracterizada por la producción de inmunoglobulinas monoclonales. Diez a quince por ciento de los pacientes con mieloma tienen depósito de amiloide en los tejidos y alrededor de 5% tiene depósitos de cadenas livianas¹. El amiloide se reconoce al microscopio de luz como una sustancia homogénea y amorfa que se tiñe con el rojo Congo. Aunque este depósito, en general, no produce síntomas, ocasionalmente puede ser causa de síndrome nefrótico, insuficiencia renal o insuficiencia cardíaca.

Existe compromiso del hígado en menos de 5% de los casos de mieloma², el que se relaciona con la toxicidad de los fármacos empleados en su tratamiento, con infiltración por células plasmáticas, con obstrucción de la vía biliar por linfonodos adyacentes aumentados de tamaño, con amiloidosis y con enfermedad por depósito de cadenas livianas. Lo habitual es que este compromiso sea asintomático, aunque en alrededor de 20% de los casos se manifiesta por alteraciones en las pruebas de laboratorio. La colestasia intrahepática es extremadamente rara.

Comunicamos el caso de una paciente con mieloma múltiple, con compromiso del hígado por infiltración amiloide, que se manifestó clínicamente por hepatomegalia, insuficiencia hepática

Correspondencia a: Dra. Marcela Berríos F. Departamento de Medicina Occidente. Casilla 33052, Santiago, Chile.
E-mail: marceberrios@hotmail.com

aguda, con algún componente colestásico, que resultó fatal tras un período breve de tiempo.

CASO CLÍNICO

Mujer de 67 años, fumadora de 5 cigarrillos al día por 25 años, hábito detenido ya al ingreso, con antecedente de esplenectomía post traumática a los 20 años de edad, colecistectomía y apendicectomía y cirugía de túnel carpiano un año antes del ingreso. No tenía antecedentes de consumo exagerado de alcohol ni enfermedad hepática previa.

Seis meses antes de su ingreso comenzó con dolor abdominal difuso y dispepsia, luego se agregaron astenia y anorexia. En ese período tuvo una disminución de peso de 4 kilos. Finalmente aparecieron ictericia y coluria, lo que motivó su primera consulta. Los exámenes de laboratorio mostraban bilirrubinemia total de 3 mg/dL (máximo normal hasta 1,0 mg/d/L), protrombinemia de 86% (normal 70-100%), aspartato aminotransferasa 47 U/L (máximo normal hasta 35 U/L), alanina aminotransferasa de 13 U/L (máximo normal hasta 43 U/L), gamma glutamil transpeptidasa 276 U/L (máximo normal hasta 28 U/L), fosfatasas alcalinas 1018 U/L (máximo normal hasta 306 U/L). La tomografía axial computada mostró hepatomegalia difusa con una pequeña imagen nodular de 3 cm de diámetro en el segmento 7, hipodensa, con un área hipervascular central rodeada de una zona de menor densidad. La vía biliar era normal.

Transcurridos seis meses de su enfermedad y tres semanas después de su primera consulta, se hospitalizó en el Servicio de Medicina del Hospital San Juan de Dios. En el examen físico se evidenció ictericia de piel y mucosas, gran hepatomegalia, 14 cm bajo el reborde costal y que alcanzaba el hipocondrio izquierdo, sin ascitis ni encefalopatía. Las alteraciones de laboratorio hepático se acentuaron: bilirrubinemia total 5,5 mg/dL con fracción conjugada 4,6 mg/dl, protrombinemia 33%, albuminemia 1,8 g/dL, aspartato aminotransferasa 100 U/L, alanina aminotransferasa 27 U/L, gamma glutamil transpeptidasa 276 U/L, fosfatasas alcalinas 1515 U/L. En el hemograma se encontró presencia de *target cells*, cuerpos de Howell Jolly y VHS de 80. El sedimento de orina, el nitrógeno

ureico y la creatinina fueron normales. Los marcadores virales para virus A (IgM VHA), virus B (HBsAg, anti HBc total), virus C (anti VHC) y VIH (anti VIH), así como los anticuerpos antinucleares, fueron negativos.

El ecocardiograma fue normal con fracción de eyección de 75%, sin evidencia de enfermedad infiltrativa. La endoscopia oral fue normal.

La electroforesis de proteínas reveló una marcada hipoalbuminemia y un componente monoclonal IgG. La cuantificación de inmunoglobulinas fue de 5340 mg/dl de IgG, 118 mg/dL de IgA y 38 mg/dL de IgM.

Se practicó una biopsia de médula ósea por aspiración. El coágulo mostró fragmentos de médula ósea con celularidad de 80%. Más de 90% de las células correspondían a células plasmáticas bien diferenciadas (Figura 1). Además, se observaron extensos depósitos de material amorfo eosinofílico, rojo Congo positivo. El estudio inmunohistoquímico mostró células plasmáticas que se tiñeron con anti-Kappa (Figura 2).

Se realizó una punción hepática con aguja fina (estudio citológico e histológico de la muestra). El material obtenido fue un trozo de 1,5 cm de eje mayor. El examen histológico con hematoxilina-eosina mostró hepatocitos normales y abundante depósito de material eosinófilo amorfo, rojo Congo positivo (Figura 3).

La paciente se agravó progresivamente desarrollando ascitis y peritonitis bacteriana espontánea. Recibió tratamiento antibiótico con ceftriaxona y metronidazol iv. Evolucionó con encefalopatía hepática grado II, derrame pleural bilateral, sangrado en los sitios de punción y equimosis espontáneas difusas. En los exámenes de laboratorio destacaba una disminución del hematocrito de 8 puntos en una semana, sin que se evidenciaran otros sangrados, excepto los cutáneos y líquido ascítico hemorrágico en las sucesivas punciones evacuadoras.

En un hemocultivo se aisló *Acinetobacter baumannii* por lo que se cambió el esquema antibiótico por vancomicina y sulbamox. Recibió transfusión de glóbulos rojos y aporte de vitamina K. Pese al tratamiento, la paciente se agravó progresivamente y falleció 20 días después del ingreso. Las funciones cardíaca y renal no se alteraron.

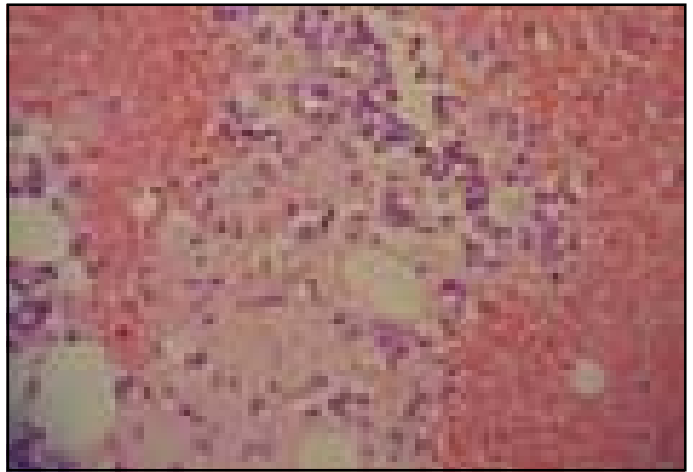


FIGURA 1. Biopsia de médula ósea. Hematoxilina-Eosina, 40X.

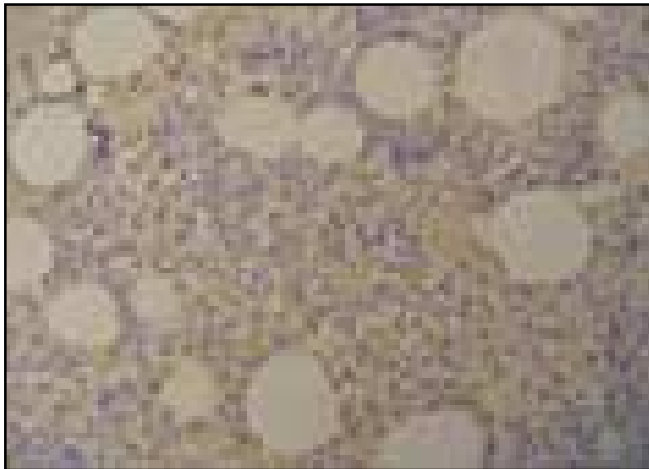


FIGURA 2. Biopsia de médula ósea. Inmunoperoxidasa con anti-Kappa.



FIGURA 3. Biopsia hepática por aguja fina. Hematoxilina-Eosina. 40X.

DISCUSIÓN

El compromiso hepático ocurre en casi todos los pacientes con amiloidosis sistémica, pero en un mínimo porcentaje de los pacientes con amiloidosis asociada a discrasia de células plasmáticas.

La amiloidosis asociada a mieloma, habitualmente es asintomática y los exámenes de laboratorio no muestran alteraciones o éstas son mínimas e inespecíficas. No obstante lo infrecuente, las manifestaciones del compromiso hepático pueden ser diversas: hepatomegalia, hipertensión portal³, ascitis³, colestasia⁴, insuficiencia hepática² que a veces adquiere el carácter de fulminante² y ocupación tumoral de espacios⁵.

En casos de mieloma, la insuficiencia hepática se asocia tanto a los depósitos de amiloide^{6,7}, como a los de cadenas livianas^{4,8-10} o a ambos^{2,11}.

Se ha señalado que la ictericia y la colestasia son factores de mal pronóstico, por lo que su existencia o la aparición de alteraciones del

laboratorio hepático en casos de mieloma debe alertar ante la evolución.

La paciente presentó algunas particularidades:

1. Se presentó clínicamente como una insuficiencia hepática rápidamente progresiva sin otras manifestaciones clínicas de afección hematológica ni de depósitos de amiloide en otros órganos (aunque el compromiso del túnel del carpo pudo ser una manifestación inicial). La presencia de gran hepatomegalia y de gamapatía monoclonal pudieron haber orientado hacia el diagnóstico.
2. Tuvo un componente colestásico, lo que es infrecuente en la amiloidosis¹².
3. No hubo manifestaciones clínicas ni de laboratorio de compromiso renal.

Este caso nos permite destacar que los depósitos de amiloide o cadenas livianas, asociados al mieloma, pueden causar insuficiencia hepática aguda.

REFERENCIAS

1. BATAILLE R, HAROUSSEAU J-L. Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 1997; 336: 1657-64.
2. ALES N, DANIELS J, FRIZELL E, KOFF J, KAPLAN K, WORTTMAN G. Multiple Myeloma-Associated Amyloidosis Manifesting as Fulminant Hepatic Failure. *South Med J* 2001; 94: 1036-8.
3. GÓMEZ R, CUBIELLA J, DIEZ MS, SÁNCHEZ E, VEGA M. Insuficiencia hepática con hipertensión portal como única manifestación clínica de una amiloidosis primaria. *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25: 272.
4. FAA G, VAN EYKEN P, DE VOS R, FEVERY J, VAN DAMME B, DE GROOTE J ET AL. Light chain deposition disease of the liver associated with AL-Type amyloidosis and severe cholestasis. A case report and literature review. *J Hepatol* 1991; 12: 75-82.
5. THIRUVENGADAM R, PENETRANTE R, GOOLSBY H. Multiple Myeloma presenting as space-occupying lesions of the liver. *Cancer* 1990; 65: 2784-6.
6. YAMAMOTO T, MAEDA N, KAWASAKI H. Hepatic failure in a case of myeloma-associated amyloidosis (k-AL). *J Gastroenterol* 1995; 30: 393-7.
7. OKABE M. Hepatic failure due to myeloma-associated amyloidosis. *J Gastroenterol* 1998; 33: 926-7.
8. MICHPOULOS S, PETRAKI K, PETRAKI C, DIMOPOULOS M-A. Light chain deposition disease of the liver without renal involvement in a patient with multiple myeloma related to liver failure and rapid fatal outcome. *Dig Disease and Sciences* 2002; 47: 730-4.
9. PELLETIER G, FABRE M, ATTALI P, LADOUCH BADRE A, INK O, MARTIN E ET AL. Light chain deposition disease with hepatomegaly: An association with amyloid-like fibrils. *Postgrad Med J* 1988; 64: 804-8.
10. GIRELI C, GIOVANNI L, ROCCA F. Light chain deposition disease of the liver. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 10: 429-30.
11. CASIRAGHI MA, DE PAOLI A, ASSI A, PALLADINI G. Hepatic amyloidosis with light chain deposition disease. A rare association. *Dig Liver Dis* 2000; 32: 795-7.
12. GERTZ MA, KYLE RA. Hepatic amyloidosis primary AL immunoglobulin light chain: the natural history in eighty patients. *N Engl J Med* 1998; 85: 74-80.
13. BAXUBAUM J. Monoclonal Immunoglobulin deposition. Amiloidosis, light chain deposition disease, and light and heavy chain deposition disease. *Hematology Oncology Clinics North America* 1992; 6: 323-45.