

Amiloidosis renal como manifestación clínica inicial de la enfermedad de Crohn

J. Fernández-Castroagudín, A. Brage Varela, X.M. Lens Neo^a, J. Martínez Castro^b y I. Abdulkader^c

Servicios de Aparato Digestivo, ^aNefrología, ^bCirugía y ^cAnatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Santiago de Compostela.

RESUMEN

Se presenta el caso de un paciente de 20 años de edad con enfermedad de Crohn del íleon terminal de curso oligosintomático complicada con insuficiencia renal crónica debida a amiloidosis secundaria. El diagnóstico definitivo de la enfermedad de Crohn fue establecido 7 años después del comienzo de la enfermedad renal, a raíz de un cuadro de obstrucción intestinal que requirió tratamiento quirúrgico. El segmento afectado de íleon fue resecado, y el estudio histopatológico de la pieza operatoria confirmó el diagnóstico de enfermedad de Crohn, sin que se identificara amiloide intestinal. A pesar de la cirugía y de la ausencia de recurrencia de la enfermedad inflamatoria intestinal, la insuficiencia renal progresó inexorablemente, precisando la realización de trasplante renal. La evolución ulterior fue excelente, sin que se observara recurrencia de las enfermedades intestinal ni renal tras 8 años de seguimiento.

RENAL AMYLOIDOSIS AS INITIAL CLINICAL MANIFESTATION OF CROHN'S DISEASE

We present a 20-year-old man with oligosymptomatic Crohn's disease of the terminal ileum complicated by chronic renal insufficiency due to secondary amyloidosis. Definitive diagnosis of Crohn's disease was established 7 years after the onset of the renal disease as a result of symptoms of intestinal obstruction requiring surgery. The affected colonic segment was removed and histopathological examination of the surgical specimen confirmed the diagnosis of Crohn's disease without identifying intestinal amyloidosis. Despite the surgical intervention and the absence of recurrence of inflammatory bowel disease, renal insufficiency steadily progressed, and the patient required kidney transplanta-

tion. The patient's subsequent course was excellent and no recurrence of intestinal or renal disease was observed after 8 years of follow-up.

INTRODUCCIÓN

La amiloidosis secundaria o adquirida (AA) es una complicación grave e infrecuente de enfermedades inflamatorias e infecciosas crónicas, así como de neoplasias^{1,2}. Su principal manifestación clínica es el síndrome nefrótico³. El desarrollo de AA en la enfermedad de Crohn (EC) es infrecuente, con una incidencia aproximada del 0,5-6%⁴⁻⁸. Generalmente, el diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal es previo a las manifestaciones de la amiloidosis^{5,8,9}, mientras que el diagnóstico simultáneo de ambas enfermedades es muy infrecuente⁹. El diagnóstico de AA varios años antes de la primera manifestación de la EC no ha sido previamente descrito en la bibliografía. Se presenta el caso de una EC de curso clínico oligosintomático complicada con síndrome nefrótico secundario a AA diagnosticado 7 años antes del inicio de la enfermedad inflamatoria intestinal.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Un paciente varón de 20 años de edad, de raza blanca, con antecedentes personales de úlcera duodenal complicada con estenosis pilórica, consultó en enero de 1984 refiriendo un cuadro de un año de evolución consistente en dolor abdominal y edemas en los miembros inferiores. Se detectó proteinuria, siendo diagnosticado de amiloidosis mediante la realización de una biopsia renal. La sensibilidad al permanganato potásico en las biopsias teñidas con Rojo Congo y la ausencia de historia familiar permitió la filiación de la amiloidosis como secundaria. En enero de 1987 desarrolló un síndrome nefrótico e hipertensión arterial. Desde agosto de 1984 a julio de 1989 recibió tratamiento de forma intermitente con colchicina a dosis de 1-2 mg/día. La disfunción renal progresó, y en febrero de 1991 los parámetros analíticos fueron los siguientes: urea 205 mg/dl, creatinina 8,1 mg/dl, sodio 140 mEq/l, potasio 4,4 mEq/l, calcio 6,9 mg/dl, fósforo 7,3 mg/dl, ácido úrico 6,9 mg/dl, proteínas totales 5 g/dl, albúmina 2,7 g/dl, hemoglobina 7,8 g/dl y VSG de 87/117 mm. Se inició programa de hemodiálisis. La ecografía abdominal revelaba unos riñones de tamaño normal, con parénquima hiperecogénico. Un estudio baritado del intestino delgado reveló una estenosis corta de un segmento del íleon terminal, con engrosamiento parietal y dilatación de las asas intestinales proximales (fig. 1). Una enema opaco no reveló ninguna alteración en el colon.

Correspondencia: Dr. J. Fernández Castroagudín.
Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Clínico Universitario de Santiago.
Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela. A Coruña.
Correo electrónico: fernandezc@medynet.com

Recibido el 13-2-2001; aceptado para su publicación el 7-1-2002.

Fig. 1. Estudio baritado del intestino delgado en el que se observa una estenosis en un segmento corto del íleon (flechas).

En julio de 1991 el paciente presentó náuseas, vómitos y dolor abdominal. Con la sospecha diagnóstica de obstrucción intestinal se efectuó una laparotomía, observándose una estenosis localizada en el íleon terminal con engrosamiento de la pared intestinal y linfadenopatías mesentéricas (fig. 2). Se resecó un segmento ileal de 36 cm de longitud. El estudio histológico puso de manifiesto amplias áreas de ulceración de la superficie mucosa y fisuras perpendiculares en forma de hendidura, así como fibrosis submucosa y subserosa. Se observó la presencia de un infiltrado inflamatorio de predominio linfocítico que formaba folículos linfoides y se extendía transmuralmente hasta alcanzar la grasa mesentérica. No se identificó sustancia amiloide intestinal. El diagnóstico histopatológico final fue de EC. Se descartaron otras manifestaciones extraintestinales de EC mediante tomografía computarizada abdominal y radiografías de la columna vertebral. No se detectó enfermedad perianal en la exploración física.

No se observaron datos clínicos ni analíticos de recurrencia de la enfermedad inflamatoria intestinal. No obstante, la insuficiencia renal progresó, y en febrero de 1993 se procedió a realizar un trasplante renal. El régimen inmunodepresor se basó en ciclosporina y prednisona. En abril de 1996 se detectó un sarcoma de Kaposi en el miembro inferior izquierdo. La evolución ulterior fue excelente, y el paciente permanece asintomático y sin recurrencia de las enfermedades intestinal y renal tras 8 años de seguimiento postrasplante.

DISCUSIÓN

La AA es una complicación severa y poco común de la EC que se puede manifestar en forma de síndrome nefrótico

Fig. 2. Pieza operatoria constituida por un segmento ileal que pone de manifiesto engrosamiento de la pared y dilatación de la luz intestinal proximal. El examen microscópico confirmó el diagnóstico de enfermedad de Crohn.

con insuficiencia renal progresiva, o como un síndrome de malabsorción^{8,9}. El diagnóstico puede establecerse por medio de biopsia renal o intestinal, tiñendo los especímenes con Rojo Congo y permanganato potásico para demostrar el depósito de amiloide¹⁰.

Clásicamente, la EC complicada con AA se caracterizaba por una evolución clínica tórpida, localización ileal o ileocecal y un período medio de evolución de 10-15 años antes de la primera manifestación clínica de la enfermedad renal¹¹. Los corticoides no han demostrado su implicación en el desarrollo de la AA en el seno de la EC^{5,12,13}.

Este paciente no presentó ninguna de las características clínicas previamente descritas en la EC complicada con AA. Presentaba un curso clínico leve, una afección ileal muy limitada, y el diagnóstico de EC fue establecido 7 años después del comienzo de la insuficiencia renal crónica. Por tanto, una EC agresiva y extensa no es indispensable para el desarrollo de la AA. Otras series apoyan la observación de que la aparición de AA no parece estar relacionada con la extensión, duración o localización de la EC^{8,12,14}. En consecuencia, los factores que influyen en las manifestaciones clínicas de los depósitos de amiloide y la

latencia variable entre el inicio de la enfermedad inflamatoria intestinal y el desarrollo de AA son desconocidos.

Las complicaciones extraintestinales inflamatorias e infecciosas de la EC (artritis, espondilitis, enfermedad perianal, fístulas, abscesos) deben ser descartadas en toda AA secundaria a EC⁸. En este paciente, todas ellas fueron estrictamente excluidas, por lo que no es posible atribuir la amiloidosis a cualquiera de estas complicaciones.

No está claro si el tratamiento de la EC puede mejorar o detener el curso de la amiloidosis. La resección quirúrgica del segmento intestinal afectado puede ser efectiva al suprimir la respuesta de fase aguda y alterar la evolución de la AA^{5,15-17}. No obstante, los pacientes con amiloidosis son pacientes quirúrgicos de alto riesgo, pudiendo observarse un deterioro rápido de la función renal en el período postoperatorio^{5,8,11,12,14,18}. La colchicina no fue efectiva en este paciente, a pesar de otros casos descritos en la bibliografía¹⁹⁻²³, en los cuales se obtuvo una respuesta favorable, quizá en el contexto de una evolución más corta. El diagnóstico precoz es claramente importante en estos casos.

La morbilidad y la mortalidad son muy altas en los pacientes con AA e insuficiencia renal crónica, generalmente debidas a procesos infecciosos¹⁵. Las tasas de morbilidad y mortalidad pueden verse incrementadas si se efectúa el trasplante renal, y su indicación resulta controvertida. Sin embargo, el trasplante de riñón puede constituir la mejor opción terapéutica en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal secundaria a amiloidosis⁹. En este paciente, la disfunción renal progresiva indicó la realización del trasplante renal, sin que se presentaran complicaciones significativas. El paciente permanece asintomático y con una adecuada función del injerto. No hay evidencia de recurrencia de la enfermedad intestinal ni renal, probablemente debido a la terapia inmunosupresora, tras 10 y 8 años de la cirugía intestinal y el trasplante renal, respectivamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pepys MB. Amyloidosis. En: Frank MM, Austen KF, Claman HN, Unanue ER, editors. *Samter's immunologic diseases*. 5th ed. Boston: Little, Brown 1994; p. 637-55.
2. Glenner GC. Amyloid deposits and amyloidosis. *N Engl J Med* 1980;302:1283-92.
3. Gertz MA, Kyle RA. Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991;70:246-56.
4. Werther JL, Schapira A, Rubinstein O, Janowitz HD. Amyloidosis in regional enteritis. A report of five cases. *Am J Med* 1960;29:416-23.
5. Fausa O, Nygaard K, Elgjo K. Amyloidosis and Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1977;12:657-62.
6. Lind E, Fausa O, Elgjo K, Gjone E. Crohn's disease. Clinical manifestations. *Scand J Gastroenterol* 1985;20:665-70.
7. Weterman IT, Biemond I, Pena AS. Mortality and causes of death in Crohn's disease. Review of 50 years' experience in Leiden University Hospital. *Gut* 1990;31:1387-90.
8. Greenstein AJ, Sachar DB, Aditya K, Panday N, Dikman SH, Meyers S, et al. Amyloidosis and inflammatory bowel disease: a 50-year experience with 25 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992;71:261-70.
9. Lovat L, Madhoo S, Pepys MB, Hawkins PN. Long-term survival in systemic amyloid A amyloidosis complicating Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997;112:1362-5.
10. Shousha S, Lowdell CP, Bull TB, Parkins RA. Secondary amyloidosis of the gastrointestinal tract: an electron microscopic study. *Hum Pathol* 1985;16:596-601.
11. Rashid H, Blake D, Gokal R, Gooptu D, Kerr DNS. The association of renal amyloidosis with regional enteritis (Crohn's disease)—report of two cases and review of the literature. *Clin Nephrol* 1980;14:154-7.
12. Mir-Madjlessi SH, Brown CH, Hawk WA. Amyloidosis associated with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1972;58:563-77.
13. Shorvon PJ. Amyloidosis and inflammatory bowel disease. *Am J Dig Dis* 1977; 22: 209-13.
14. Lowdell CP, Shousha S, Parkins RA. The incidence of amyloidosis complicating inflammatory bowel disease. A prospective survey of 177 patients. *Dis Colon Rectum* 1986;29:351-4.
15. Gitkind MJ, Wright SC. Amyloidosis complicating inflammatory bowel disease: a case report and review of the literature. *Dig Dis Sci* 1990;35:906-8.
16. Mandelstam P, Simmons DE, Mitchell B. Regression of amyloid in Crohn's disease after bowel resection: a 19-year follow-up. *J Clin Gastroenterol* 1989;11:324-6.
17. Cerdán FJ, Díez M, Pérez de Oteiza C, Martínez S, Hernández Merlo F, Balibrea JL. Amiloidosis renal en un caso de enfermedad de Crohn con afectación colónica y rectal. *Rev Esp Enferm Digest* 1991;80:123-6.
18. Fitch JH. Amyloidosis and granulomatous ileocolitis: regression after surgical removal of the involved bowel. *N Engl J Med* 1975;292:352-3.
19. Ravid M, Shapira J, Kedar I, Feigl D. Regression of amyloidosis secondary to granulomatous ileitis following surgical resection and colchicine administration. *Acta Hepatogastroenterol* 1979;26:513-5.
20. Becker SA, Bass D, Nissim F. Crohn's ileitis complicated by amyloidosis: observations and therapeutic considerations. *J Clin Gastroenterol* 1985;7:296-300.
21. Efstratiadis G, Mainas A, Leontsini M. Renal amyloidosis complicating Crohn's disease: case report and review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 1996;22:308-10.
22. Larvol L, Cervoni JP, Besnier M, Duponet L, Beaufile H, Clauvel JP, et al. Reversible nephrotic syndrome in Crohn's disease complicated with renal amyloidosis. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22:639-41.
23. Garrido Serrano A, Guerrero Igea FJ, Hierro Guilmain C, Ruiz Lupiañez E, Palomo Gilá S. Respuesta favorable a la colchicina en la amiloidosis secundaria a la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol* 2001;24:196-8.