

Amiloidosis familiar congénita

Dr. Alejandro Franco-Díaz de León; Dr. Abelardo A. Rodríguez-Reyes; Dr. Alfredo Gómez-Leal

RESUMEN

Objetivo. Describir las principales características clínicas e histopatológicas de los casos con diagnóstico de amiloidosis familiar congénita en el Hospital "Dr. Luis Sánchez Bulnes" de la Asociación para Evitar la Ceguera en México, IAP.

Material y métodos. Estudio retrospectivo, descriptivo, observacional, de todos los casos con diagnóstico de amiloidosis familiar congénita, recopilados entre agosto de 1957 y julio de 2001, en dicho hospital.

Resultados. Se incluyeron 13 pacientes (18 córneas) con diagnóstico de amiloidosis familiar congénita. La edad promedio fue de 19 años de edad y hubo discreto predominio del sexo masculino con una relación de 1.4:1. El diagnóstico clínico de distrofia gelatinosa en forma de gota se hizo en todos los casos. Hubo recidivas en seis de los 13 pacientes. Ocho pacientes tenían el antecedente de afección de más de 1 miembro de su familia. En dos pacientes se practicó cirugía bilateral.

Los hallazgos histopatológicos presentes en la mayoría de los casos fueron depósitos intraestromales de un material extracelular eosinófilo amorfo, el cual era intensamente positivo con la tinción de rojo Congo y presentaba dicroísmo bajo luz polarizada adoptando una tonalidad de color verde manzana. Focalmente se observaron también algunos vasos sanguíneos de neoformación, así como cúmulos variables de infiltrado inflamatorio de predominio linfoplasmocitario. La capa de Bowman presentaba extensas zonas de pérdida de su continuidad. El epitelio suprayacente era de espesor variable, alternaban zonas de atrofia con zonas de hiperplasia.

Conclusiones. Hasta donde es de nuestro conocimiento, ésta corresponde a la serie más grande reportada en la literatura. Las características clínicas como histopatológicas de esta serie son similares a otras previamente informadas en la literatura.

Palabras clave: Amiloidosis, distrofia gelatinosa, birrefringencia, dicroísmo.

SUMMARY

Objective. To report the 44 year experience at the Asociación para Evitar la Ceguera en México, IAP, Hospital "Dr. Luis Sánchez Bulnes" of cases with clinic and pathologic diagnosis of primary gelatinous drop-like dystrophy

Material and methods. A retrospective, descriptive, observational study of familiar and isolated cases with diagnosis of primary gelatinous drop-like dystrophy, from august 1957 to July 2001, at the Hospital. The main clinical and histopathological findings of all cases were analysed.

Results. In eighteen corneas from 13 patients with diagnosis of primary gelatinous drop-like dystrophy, the mean age was 19 years, with slight preponderance for male gender. The clinical diagnosis of primary gelatinous drop-like dystrophy was done in all cases. Six of 13 patients had recurrences. History of involvement in more than one relative of the same family was present in eight patients. Bilateral surgery was performed in 2 patients.

Conclusions. To the best of our knowledge, this is the largest series documented in the literature. The clinical and histopathological characteristics of this series are similar to those previously reported in the literature.

History of the disease in more than one relative of the same family as well as involvement of both eyes, were more frequent in our series in contrast to other previously reported in the literature. The number of recurrences was greater in the current study than in other series reported. The histopathology study is necessary to support the diagnosis of primary gelatinous drop-like dystrophy.

Key words: Amyloidosis, gelatinous dystrophy, birefringence, dichroism.

Hospital "Dr. Luis Sánchez Bulnes", Asociación para Evitar la Ceguera en México, IAP, Vicente García Torres No. 46, Barrio de San Lucas Coyoacán, 04030 México, DF. Tel: 56-59-35-97.

Dr. Alejandro Franco Díaz de León. 14 Sur 3915 Col. Anzures Puebla, Pue. Tel: (222)243-29-66, e-mail: francoalejandro@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El amiloide es una sustancia proteinácea insoluble que se deposita anormalmente entre las células de diversos tejidos y órganos del cuerpo bajo distintas situaciones clínicas. Como el depósito de este material se presenta de manera insidiosa, el diagnóstico clínico depende de los hallazgos morfológicos de esta sustancia.¹ Por microscopia de luz y tinciones de rutina, el amiloide aparece como una sustancia extracelular hialina, eosinófila, amorfa que, al acumularse progresivamente, rodea a las células adyacentes y produce atrofia por compresión. Este material se tiñe positivamente con rojo Congo, adoptando una tonalidad rojo ladrillo y, por estudios de ultraestructura, es de aspecto fibrilar.

La amiloidosis se clasifica como: Amiloidosis primaria (localizada o sistémica), secundaria (localizada y sistémica) y hereditaria, con presencia o ausencia de enfermedad en la piel (amiloidosis primaria o secundaria).

De acuerdo a la proteína que forma al amiloide, la nomenclatura utilizada es A (para amiloidosis), seguida de la inicial de la proteína precursora, que puede ser una inmunoglobulina de cadena ligera (AL). Esta última es la más común de las amiloidosis sistémicas, la cual se asocia con amiloidosis primaria y, en ocasiones, con mieloma múltiple. De 15 a 20% de los pacientes con mieloma múltiple tienen amiloidosis; por el contrario, menos de 20% de los pacientes con amiloidosis tienen mieloma múltiple. En la amiloidosis secundaria sistémica los depósitos de amiloide corresponden al tipo AA.²

La amiloidosis primaria se manifiesta clínicamente con depósitos de amiloide en los ojos y sus anexos.

En la córnea, el tipo no sistémico produce una distrofia en rejilla (tipo lattice), considerada como una amiloidosis localizada que se hereda en forma autosómica dominante.

La amiloidosis familiar sistémica es rara. Cuando ocurre, puede dar el tipo en rejilla en córnea y asociarse a problemas sistémicos (síndrome de Meretoja). Estos pacientes generalmente son adultos jóvenes, presentan cambios en piel, neuropatía periférica, parálisis de nervios y dolor visceral.

La amiloidosis familiar congénita (distrofia gelatinosa en forma de gota), corresponde a una distrofia subepitelial. Fue descrita en Japón en 1914 por Nakaizumi,³ como un padecimiento bilateral, que afectaba a varios miembros de una misma familia. Kirk y colaboradores⁴ informaron su primer caso en los Estados Unidos de Norteamérica y lo denominaron amiloidosis familiar congénita de la córnea. Sus hallazgos clínicos y microscópicos fueron similares a los informados en Japón. Stock y Kielar⁵ informaron del segundo caso en dicho país. El inicio es insidioso y los síntomas dependen del tiempo de evolución que, por lo general, se presentan entre la segunda y tercera décadas de la vida. La afección corneal es bilateral, asimétrica y no inflamatoria. En etapas tempranas puede simular una queratopatía en banda, posteriormente hay fotofobia, disminución de la agudeza visual en forma progresiva, lagrimeo, sensación de cuerpo extraño y ojo rojo. La

opacificación de la córnea aumenta conforme aumenta la edad del paciente. Generalmente se observan masas subepiteliales (aspecto en empedrado) que pueden medir 0.5 mm de diámetro en el centro de la córnea y ser de mayor tamaño hacia la periferia. Cuando estas lesiones coalescen, pueden formar una esfera o elipse. La vascularización subepitelial y estromal se presenta en etapas avanzadas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Todos los casos con diagnóstico de distrofia gelatinosa en forma de gota confirmados con estudio histopatológico fueron recopilados de los archivos del servicio de Patología Oftálmica del Hospital "Dr. Luis Sánchez Bulnes" de la Asociación para Evitar la Ceguera en México, de agosto de 1957 a julio del 2001. Los datos clínicos fueron obtenidos de los expedientes y de los resúmenes clínicos de los informes de patología. Los cortes histológicos representativos de los especímenes quirúrgicos (córneas) de todos los casos, fueron valorados con tinciones de hematoxilina-eosina, ácido peryódico de Schiff y rojo Congo. Con esta última tinción, todos los casos fueron sometidos a su vez a luz polarizada para así confirmar o descartar la presencia de birrefringencia y dicroísmo.

RESULTADOS

Las principal característica clínica reportada fue disminución progresiva de la agudeza visual, secundaria a opacidad corneal por la presencia de depósitos de material gelatinoso mezclado con numerosos vasos sanguíneos de neoformación (fig. 1). En algunos casos la superficie anterior de la córnea adoptaba un aspecto en empedrado por los múltiples nódulos confluentes de color amarillo blanquecino (fig. 2).



Fig. 1. Aspecto clínico que muestra opacidad corneal central a expensas de depósitos de un material de aspecto gelatinoso.

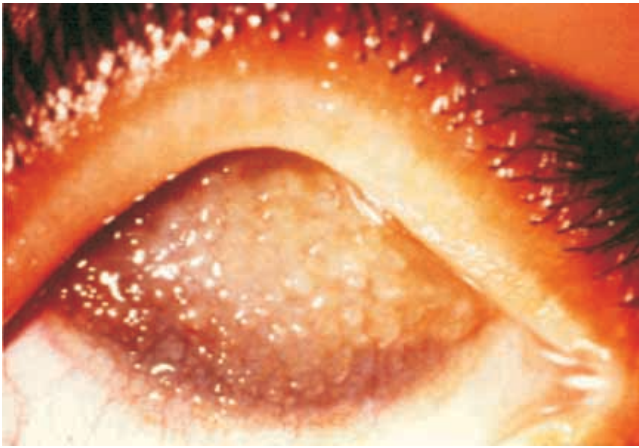


Fig. 2. Superficie corneal con aspecto en empedrado por la presencia de múltiples nódulos confluentes de color amarillo blanquecino.

Se estudiaron 18 córneas correspondientes a 13 pacientes con diagnóstico de amiloidosis familiar congénita. La edad promedio de los pacientes, al momento del diagnóstico, fue de 19 años (rango 10 a 32 años). Hubo un discreto predominio por el sexo masculino (54%). El diagnóstico clínico de distrofia gelatinosa en forma de gota se hizo en todos los casos. En seis de los 13 pacientes (46%), hubo recidivas en alguno de los ojos previamente operados. En 8 pacientes existía el antecedente de afección en más de un miembro de la familia. Sólo en dos pacientes se practicó cirugía bilateral.

Los hallazgos histopatológicos presentes en la mayoría de los casos fueron depósitos intraestromales de un material extracelular eosinófilo amorfo (fig. 3), el cual era intensamente positivo con la tinción de rojo Congo y presentaba dicróismo bajo luz polarizada adoptando una tonalidad de color verde manzana. Focalmente se observaron tam-

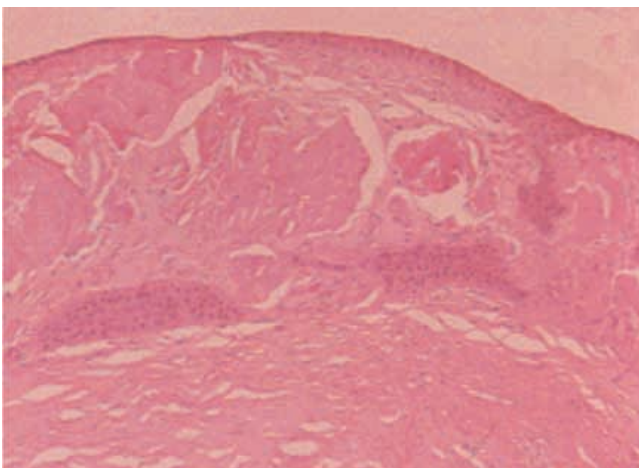


Fig. 3. Microfotografía que muestra el estroma superficial de la córnea con depósitos de un material hialino eosinófilo amorfo (amiloides), mezclado con islotes de células del epitelio de revestimiento hacia la profundidad (H-E, x 20).



Fig. 4. Microfotografía que muestra epitelio irregular, ausencia de lámina de Bowman, depósitos estromales superficiales de amiloide y, por debajo de éstos, algunos vasos sanguíneos de neoformación (H-E, x 40).

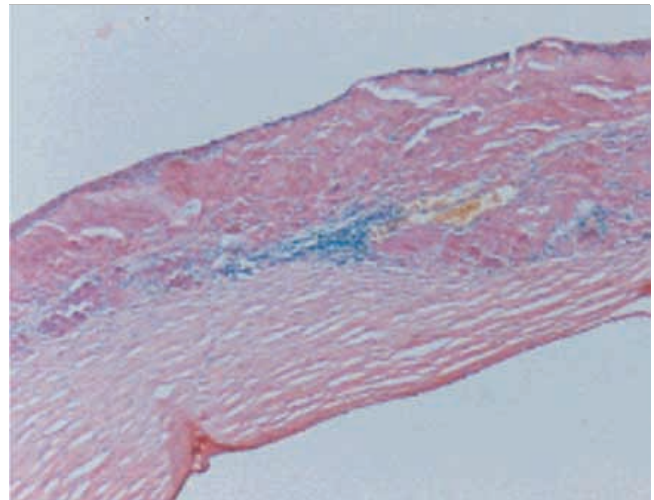


Fig. 5. Microfotografía que muestra, por debajo del epitelio atrófico, depósitos rojo Congo positivos correspondientes a amiloide (Rojo Congo x 20).

bién algunos vasos sanguíneos de neoformación (fig. 4), así como cúmulos variables de infiltrado inflamatorio de predominio linfoplasmocitario. La capa de Bowman presentaba extensas zonas de pérdida de su continuidad. El epitelio suprayacente era de espesor variable y alternaban zonas de atrofia con zonas de hiperplasia (fig. 5).

DISCUSIÓN

En la serie de Stock y Kielar⁵ (dos hombres y una mujer), el promedio de edad al momento del diagnóstico de la distrofia gelatinosa en forma de gota fue de 12.6 años. Por su lado Garner informó, en su serie, una edad promedio de 44.8 años, siendo más frecuente en mujeres (60%) que en hombres⁶. En los 4 casos informados por Matri y cols.⁷ correspondientes a 2 hermanos y 2 hermanas de la misma familia, la edad de presentación fue entre 1 y 10 años. En

nuestra serie, la edad promedio al momento del diagnóstico fue de 19 años y, a diferencia de lo informado en la literatura, hubo un discreto predominio por el sexo masculino. Stock y Kielar⁵ informaron afección bilateral en sólo uno de sus pacientes y en ninguno de los mismos existía el antecedente de afección de más de un miembro de la familia. En la serie de Garner⁶ la afección fue bilateral en dos de los 5 pacientes, con antecedente de afección en más de un miembro de la familia en sólo uno solo de los casos. Lasram y cols.⁸ informaron de 5 casos con distrofia corneal gelatinosa en forma de gota, tres de los pacientes eran hermanos y los otros dos correspondieron a casos aislados. Los pacientes fueron sometidos a queratoplastias de repetición con un intervalo promedio de 5 años, debido a recurrencias de la enfermedad en el injerto corneal. En nuestra serie, seis de los 13 pacientes presentaron recidivas en alguno de los ojos previamente operados y en 8 pacientes (61.5%) existía el antecedente de afección en más de un miembro de la familia.

En las series de Stock y Kielar,⁵ y de Garner,⁶ como en la presente serie, todos los especímenes quirúrgicos (córneas) fueron estudiados por microscopia de luz con tinciones de rutina (hematoxilina y eosina) y con algunas tinciones especiales como ácido peryódico de ZIF y rojo Congo y, con esta última, bajo luz polarizada para confirmar o descartar la presencia de birrefringencia y dicroísmo. Garner además realizó estudio de microscopia electrónica en uno de sus casos, encontrando un material de aspecto fibrilar compatible con amiloide.⁶

Todos los especímenes quirúrgicos del presente trabajo fueron estudiados por microscopia de luz con tinciones de hematoxilina y eosina, rojo Congo y luz polarizada. En ninguno de nuestros casos se realizó estudio de ultra estructura por microscopia electrónica.

CONCLUSIONES

Hasta donde es de nuestro conocimiento, ésta corresponde a la serie con el mayor número de casos y con el periodo de tiempo más largo informado en la literatura.

En nuestra población, este tipo de distrofia corneal se presentó con mayor frecuencia en hombres.

Se presentaron casos tanto con afección bilateral como con el antecedente de afección en más de un miembro de la familia.

Esta entidad cursa con hallazgos histopatológicos distintivos que la diferencian de otras distrofias estromales corneales.

El diagnóstico de distrofia gelatinosa en forma de gota siempre debe ser confirmado histopatológicamente mediante el uso de tinciones de rutina (H-E) y tinciones de histoquímica como el rojo Congo, examinada esta última bajo luz polarizada.

REFERENCIAS

1. Kyle, R.A.: Primary systemic amyloidosis. *J In. Med*, 1992; 232:523-524.
2. Husby, G.; Araki, S.; Benditt, E.P., y cols.: The 1990 guidelines for nomenclature and classification of amyloid and amiloidosis. En: Natvig, J.B.; Foorre, O.; Husby, G., y cols. (ed.). *Amyloid and Amyloidosis*, 1990; Dordrecht, Kluwer, 1990, pp. 7-11.
3. Nakaizumi, K.: A rare case of corneal dystrophy. *Nippon Ganka Gankkai Zasshi* 1914; 18:949.
4. Kirk, H.G.; Rabb, M.; Hattenhauer, J.; Smith, R.: Primary familial amyloidosis of the cornea. *Trans Am Ophthalmol Otolaryngol*, 1973; 77:411.
5. Stock, E.L.; Kielar, R.A.: Primary familiar amyloidosis of the cornea. *Am J Ophthalmol*, 1976; 82:266-271.
6. Garner, A.: Amyloidosis of the cornea. *Br J Ophthalmol*, 1969; 53:73-81.
7. El Matri, L.; Bachtobji, A.; Ghorbal, M.; Maamri, J.; Kamoun, M.; Ouertani, A.; Bardi, R.; Triki, M.F.: *J Fr Ophthalmol*, 1991; 14:125-129.
8. Lasram, L.; Rais, C.; el Euch, M.; Ouertani, A.: Gelatinous dystrophy of the cornea. A propos of 5 cases. *J Fr Ophthalmol*, 1994; 17:24-28.

Cita histórica:

En 1920, después de muchos fracasos, **Anton Elschmig**, oftalmólogo de Praga, logra los primeros éxitos en transplantes perforantes de córnea.