

# Derrame pleural de larga evolución como forma de presentación de una amiloidosis sistémica primaria

F. Carrión, M. Siles\*, M. Perpiñá, M. Martínez, V. Garrigues\*, V. Ramos\*\* y J. Ponce\*

Servicio de Neumología. \*Servicio de Medicina Digestiva. \*\*Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

La amiloidosis es una enfermedad poco frecuente, que puede afectar el aparato respiratorio con patrones bien delimitados hasta ahora: traqueobronquial, parenquimatoso y ganglionar hiliar y mediastínico. El compromiso pleural por la enfermedad se ha considerado excepcional, existiendo únicamente referencias aisladas en la literatura.

Se presenta el caso de una mujer de 66 años, diagnosticada de amiloidosis sistémica primaria, con implicación de la membrana pleural, del tubo digestivo y del corazón, que debutó con un derrame pleural de larga evolución, escasamente sintomático, y en la que la manometría esofágica reveló un típico patrón de acalasia vigorosa.

Se discute, así mismo, la importancia de la amiloidosis como causa de derrame pleural, y se sugiere la realización de tinciones especiales para amiloide, en las muestras de biopsia pleural de los enfermos con derrame pleural de causa no aclarada, al menos después de las primeras toracocentesis y biopsia pleural, así como la inclusión del derrame pleural dentro de la clasificación de la amiloidosis del aparato respiratorio.

*Arch Bronconeumol 1993; 29:346-349*

## Introducción

La amiloidosis es una enfermedad debida a una acumulación anormal en la parte extracelular de los tejidos de una proteína fibrilar. Entre los principales tipos de amiloide, la forma AL se observa en pacientes con amiloidosis primaria y en asociación con el mieloma múltiple, y en ellos pueden estar afectados diversos órganos como el corazón, los pulmones y el tracto gastrointestinal<sup>1</sup>. En lo referente a la alteración del aparato respiratorio<sup>2,3</sup>, están bien descritas las formas traqueobronquial y parenquimatosas; sin embargo la lesión de la membrana pleural ha sido comunicada esporádicamente; aún es más infrecuente que el diagnóstico de esta enfermedad se realice al evaluar un

## Long evolution pleural effusion as the form of presentation of primary systemic amyloidosis

Amyloidosis is an infrequent disease which may affect the respiratory tract with well delimited pattern up to the present: tracheobronchial, parenchymatous and hilar mediastinic lymph nodes. The comprising of the pleural by the disease is exceptional with only isolated references in the literature.

The case of a 66 year old woman diagnosed with primary systemic amyloidosis with involvement of the pleural membrane, the digestive tract and the heart which initiated with a slightly symptomatic long evolution pleural effusion and in whom esophageal manometry revealed a typical pattern of vigorous achalasia is presented.

The importance of amyloidosis as the cause of pleural effusion is discussed and the performance of special staining for amyloids is suggested in samples of pleural biopsy of patients with pleural effusion of unclear cause, at least after the first thoracocentesis and pleural biopsy. Furthermore, the inclusion of pleural effusion in the classification of amyloidosis of the respiratory tract is also suggested.

derrame pleural de origen incierto<sup>4</sup>. Se presenta el caso de una mujer con amiloidosis sistémica primaria, diagnosticada por la biopsia pleural realizada al estudiar un derrame pleural de larga evolución.

## Observación clínica

Se trata de una mujer de 66 años que fue remitida a nuestro hospital para el estudio de un derrame pleural, encontrado después de un episodio aislado de disnea y palpitations. Como *antecedentes*, la paciente había sido sometida a cirugía de mama izquierda a los 29 años, histerectomía a los 44 años por fibroma uterino, disfagia y dolor ciático desde 2 años antes; no tenía hábitos tóxicos. Dos años antes había sido ingresada en otro hospital de nuestra ciudad por derrame pleural, sin que se llegara a un diagnóstico etiológico de certeza. En la *exploración física* se observó semiología de derrame pleural izquierdo en la auscultación, resto normal. *Análisis*: VSG 26, hemograma y coagulación normales; fosfatasa alcalina 146 U/l. El resto de parámetros bioquímicos (autoanalizador SMAC II) fueron normales,

Correspondencia: Dr. F. Carrión Valera. Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Fe. Avda. de Campanar. 21. 46009 Valencia.

Recibido: 18-12-1992; aceptado para su publicación: 22-12-1992.

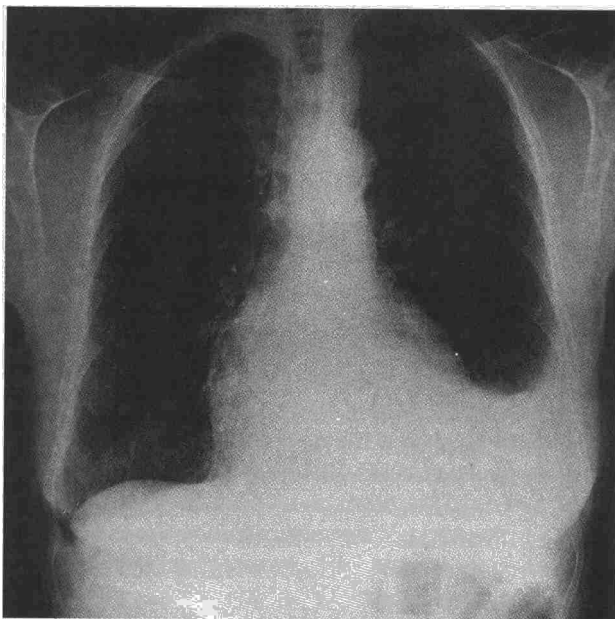
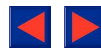


Fig. 1. Radiografía posteroanterior de tórax: derrame pleural izquierdo que ocupa un tercio del hemitórax.

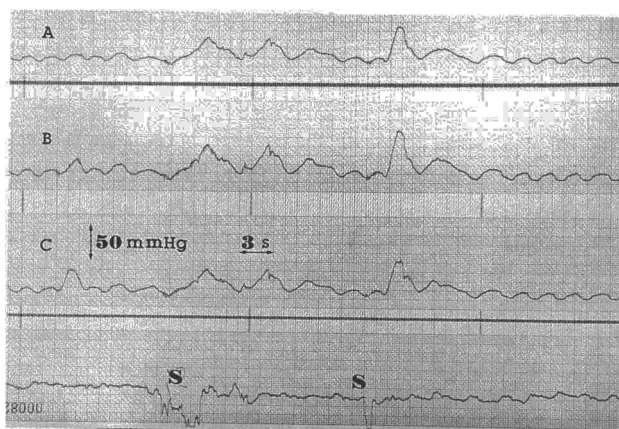


Fig. 2. Registro manométrico del cuerpo esofágico, 3 cm (C), 8 cm (B) y 13 cm (A) por encima del esfínter inferior. Nótese la presencia de ondas terciarias, una de ellas repetitiva, tras las degluciones. S: degluciones líquidas.

gasometría arterial normal, factor reumatoide normal, complemento (C3-C4) normal y autoanticuerpos AAN, anti-ADN, anti-SS y anti-Sm negativos. IEF de sangre y orina normales. El análisis de orina demostró ligera hematuria y leucocituria. ECG: hemibloqueo anterior, área muda antero-septal. La radiografía de tórax reveló derrame pleural izquierdo que ocupaba un tercio de dicho hemitórax (fig. 1). La TAC de tórax: adenopatías mediastínicas calcificadas de pequeño tamaño, engrosamiento difuso de la pared esofágica, pequeño derrame pleural derecho e importante izquierdo, con atelectasia del LII. La ecografía y la TAC abdominal fueron normales. En el ecocardiograma se observó patrón de llenado ventricular de tipo restrictivo, ligeros derrame pericárdico y regurgitación mitral, aórtica y tricúspide, hipertensión arterial pulmonar moderada. La broncoscopia fue normal. Tránsito EGD reveló esófago que aparecía en su tercio superior discretamente dilatado (30 mm), y mostraba un retraso en el vaciado. En la manometría esofágica se observó

esfínter esofágico inferior (EEI) normotónico con relajación incompleta tras la deglución, y ausencia de peristaltismo en el cuerpo esofágico con ondas de contracción frecuentemente repetitivas (fig. 2). En resumen, patrón motor de acalasia vigorosa. Gastroscopia: esófago dilatado, cardias puntiforme que permitía el paso a su través al forzar con el fibroscopio; el resto era normal. Toracocentesis: exudado linfocitario, con citología negativa. La anatomía patológica: biopsia pleural, paredes arteriales engrosadas, con depósitos de material amorfo, acelular, eosinófilo, rojo Congo positivo, y presentando birrefringencia verde con luz polarizada (fig. 3). Posteriormente, en la biopsia digestiva a diferentes niveles (esófago, estómago y duodeno) se encontraron hallazgos similares. La técnica modificada de Wright (permanganato potásico) permitió excluir la existencia de proteína AA.

En cuanto a la evolución, al principio la paciente se mantuvo asintomática, pero más tarde desarrolló disnea de esfuerzo, probablemente por insuficiencia cardíaca. Con diuréticos y medicación sintomática, después de un año y medio se encuentra bien, sin disnea. Inicialmente se instauró tratamiento con coluquicina, que fue retirada por la aparición de diarrea.

## Discusión

La amiloidosis se caracteriza por el depósito extracelular de una proteína fibrilar en una o más partes del organismo. Aunque se han descrito diversos tipos de sustancia amiloide, todas tienen en común diversas características, como la birrefringencia verde cuando, tras la tinción con rojo Congo, se observan en el microscopio de luz polarizada<sup>1</sup>.

Respecto a la afectación del aparato respiratorio, se distinguen cuatro tipos<sup>2</sup>: amiloidosis traqueobronquial, nodular parenquimatosa, alveolar septal difusa y adenopatías hiliares y mediastínicas; sin embargo, en raras ocasiones puede producir un derrame pleural exudativo. Así, ni en una revisión de 229 casos de amiloidosis AL en la Clínica Mayo<sup>5</sup>, ni en una serie más reciente de Cordier et al<sup>6</sup>, se describe la afectación pleural. En cambio, otros autores<sup>7</sup> encuentran esta alteración, aunque en presencia de insuficiencia cardíaca congestiva, por lo que probablemente el derrame pleural no sería un problema diagnóstico aislado, tal como ha sucedido en nuestra paciente y en otros casos publicados.

En la reciente revisión de Kavuru et al<sup>8</sup> se presentan 5 nuevos pacientes en los que el diagnóstico de amiloidosis pleural había sido establecido por medio de una biopsia pleural, durante la evaluación de derrames pleurales de causa no determinada; además reflejan que, hasta entonces, el diagnóstico de esta entidad por biopsia pleural con aguja sólo había sido descrito en 2 casos, de los 5 adicionales que presentan en una dellada revisión de la literatura anglosajona. En nuestro país también se han comunicado casos aislados<sup>9</sup>, y hasta una serie de 3 pacientes con amiloidosis sistémica en los que la biopsia pleural percutánea había resultado positiva<sup>10</sup>.

En el caso que se presenta, el derrame pleural fue el hecho que motivó su hospitalización; éste además estaba presente desde hacía 2 años, cuando había sido estudiada en otro centro, sin llegar a un diagnóstico

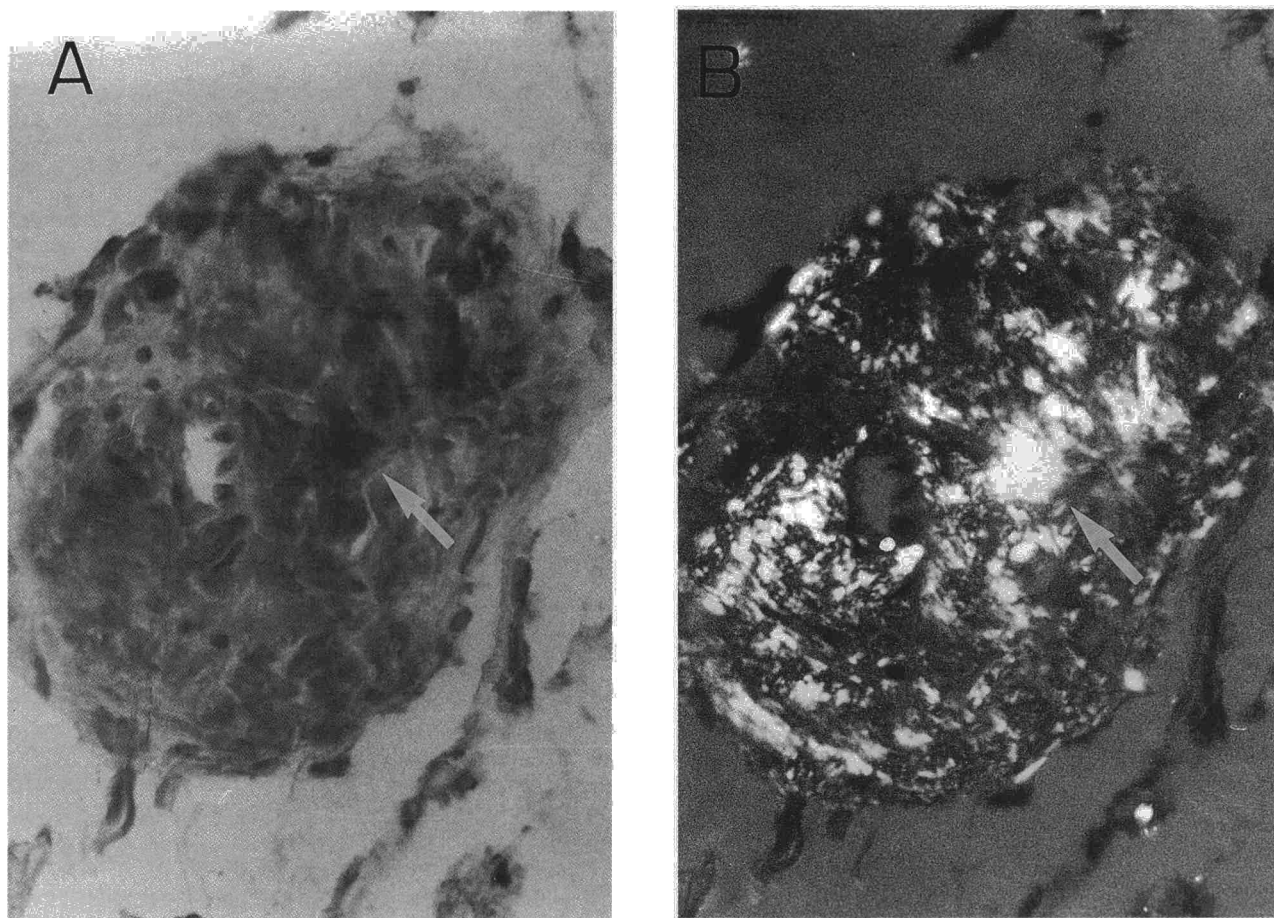


Fig. 3. Biopsia pleural (HE,  $\times 40$ ). a) pared arterial con depósitos rojo Congo positivos (flecha); b) la misma arteria demostrando birrefringencia verde con luz polarizada (flecha).

causal. En este sentido aunque el derrame pleural es excepcional como forma de presentación de la amiloidosis, en un elevado porcentaje de pacientes con derrame pleural puede no llegarse al diagnóstico adecuado, a pesar de la aplicación de un detallado protocolo<sup>11</sup>. Por otro lado, aunque hasta hace pocos años los casos de amiloidosis pleural descritos habían sido esporádicos, recientemente se han comunicado diversos pacientes por un mismo autor, tal como se ha señalado anteriormente<sup>8,10</sup>. Ello sugiere que entre de los pacientes con derrame pleural se considere la amiloidosis como más frecuente de lo que se suponía, ya que es improbable que el azar haya justificado esta agrupación. De hecho, como en ocasiones las tinciones microscópicas preparadas con hematoxilina-eosina pueden no sugerir la enfermedad<sup>8</sup>, parece razonable realizar otras más adecuadas en los sujetos con derrame pleural de origen incierto, al menos después de las primeras toracocentesis y biopsia pleural. De esta forma es posible que el derrame pleural fuera incluido dentro de la clasificación de la amiloidosis del aparato respiratorio, y que ésta fuera habitual en el diagnóstico diferencial de los derrames pleurales, tal como han apuntado Graham y Ahmad<sup>12</sup>.

Por lo que respecta al aparato digestivo, está universalmente reconocido que la amiloidosis puede ser causa de trastornos motores esofágicos, los cuales abarcan un amplio abanico de posibilidades, desde la aparición de insuficiencia o falta de relajación del EEI, alteraciones inespecíficas de la motilidad del cuerpo esofágico, hasta más infrecuentemente una pseudoacalasia, en relación sobre todo con la amiloidosis primaria, como es el caso que nos ocupa<sup>13-15</sup>. La incidencia de alteraciones en el trazado manométrico de estos pacientes es considerable; así, Rubinow et al<sup>16</sup>, en su serie, una de las más amplias publicadas, encuentran que hasta un 60 % de los pacientes las presentan.

La patogenia de esta dismotilidad no está del todo bien establecida. Por un lado se argumenta que se debe al reemplazo del músculo liso por amiloide y, por otro, que es consecuencia de una disfunción nerviosa autonómica<sup>13-15</sup>.

La presencia de alteraciones electro y ecocardiográficas características nos hace sospechar la presencia de amiloidosis cardíaca, a pesar de que no se realizó una biopsia endomiocárdica<sup>17</sup>. Además, la disnea que apareció durante la evolución mejoró con diuréticos.



Aunque no existe un tratamiento definitivamente válido, se ha informado que la coquicina puede prevenir ataques agudos en la fiebre mediterránea familiar e inhibe la formación de amiloide en animales de experimentación<sup>1</sup>. En nuestro caso, debido a la aparición de efectos secundarios, no fue posible mantener este medicamento.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Rubinow A. Amiloidosis. En: Stein JH, ed. Medicina Interna, 2.<sup>a</sup> ed. Barcelona, Salvat, 1987; 1.401-1.405.
2. Schwarz MI. Unusual causes of interstitial lung disease. En: Schwarz MI, King TE Jr, eds. Interstitial lung disease. Toronto, BC Decker, 1988; 301-323.
3. Thompson PJ, Citron KM. Amyloid and the lower respiratory tract. Thorax 1983; 38:84-87.
4. Knapp MJ, Roggli VL, Kim J, Moore JO, Shelburne JD. Pleural amyloidosis. Arch Pathol Lab Med 1988; 112:57-60.
5. Kyle RA, Greipp PR. Amyloidosis (AL). Clinical and laboratory features in 229 cases. Mayo Clin Proc 1983; 58:665-683.
6. Cordier JF, Loire R, Brune J. Amyloidosis of the lower respiratory tract. Clinical and pathologic features in a series of 21 patients. Chest 1986; 90:827-830.
7. Celli BR, Rubinow A, Cohen A, Brody JS. Patterns of pulmonary involvement in systemic amyloidosis. Chest 1978; 74:543-546.
8. Kavuru MS, Adamo JP, Ahmad M, Mehta A, Gephardt GN. Amyloidosis and pleural disease. Chest 1990; 98:20-23.
9. Lobo Beristain JL, Catón Santarén B. Amiloidosis pleural. Arch Bronconeumol 1989; 25:147-148.
10. Romero Candeira S, Martín Serrano C, Hernández Blasco L. Amyloidosis and pleural disease. Chest 1991; 100:292.
11. Rodríguez E, Bugés J, Morera J. Hallazgos recientes en patología pleural. Med Clin (Barc) 1989; 93:503-507.
12. Graham DR, Ahmad D. Amyloidosis with pleural involvement. Eur Respir J 1988; 1:571-572.
13. Battle WM, Rubin MR, Cohen S, Snape WJ Jr. Gastrointestinal motility dysfunction in amyloidosis. N Engl J Med 1979; 301:24-25.
14. Costigan DJ, Clouse RE. Achalasia-like esophagus from amyloidosis-successful treatment with pneumatic bag dilatation. Dig Dis Sci 1983; 28:763-765.
15. Lefkowitz JR, Brand DL, Schuffer MD, Brugge WR. Amyloidosis mimics achalasia's effect on lower esophageal sphincter. Dig Dis Sci 1989; 34:630-635.
16. Rubinow A, Burakoff R, Cohen AS, Harris LD. Esophageal manometry in systemic amyloidosis. A study of 30 patients. Am J Med 1983; 75:951-956.
17. Jeyamalar R, Pathmanathan R, Yap SF, Kannan P. Primary cardiac amyloidosis. Ann Acad Med Singapore 1991; 20:795-797.