

## Caso clínico

# Uso de etanercept en amiloidosis secundarias a artritis reumatoide: a propósito de dos casos

Inmaculada Macías Fernández\*, Antonia María Fernández Rodríguez y Sergio García Pérez

Sección de Reumatología. Hospital Universitario Puerta Del Mar. Cádiz. España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 5 de septiembre de 2010

Aceptado el 22 de diciembre de 2010

On-line el 21 de marzo de 2011

#### Palabras clave:

Amiloidosis  
Etanercept  
Artritis reumatoide

#### Keywords:

Amyloidosis  
Etanercept  
Rheumatoid arthritis

### R E S U M E N

La artritis reumatoide (AR) es una de las causas más frecuentes de amiloidosis tipo AA. En la mayoría de los pacientes es asintomática y sólo cuando existen grandes depósitos en determinados órganos ocasiona problemas funcionales. Presentamos 2 pacientes con amiloidosis secundaria a AR, con afectación renal e intestinal, que respondieron al tratamiento con etanercept.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Use of etanercept in amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis, a report of two cases

### A B S T R A C T

Rheumatoid arthritis (RA) is one of the most common causes of AA amyloidosis. Most patients are asymptomatic and only when there are large deposits in certain organs, functional problems arise. We report two patients with amyloidosis secondary to RA, with renal and intestinal involvement, who responded to treatment with etanercept.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

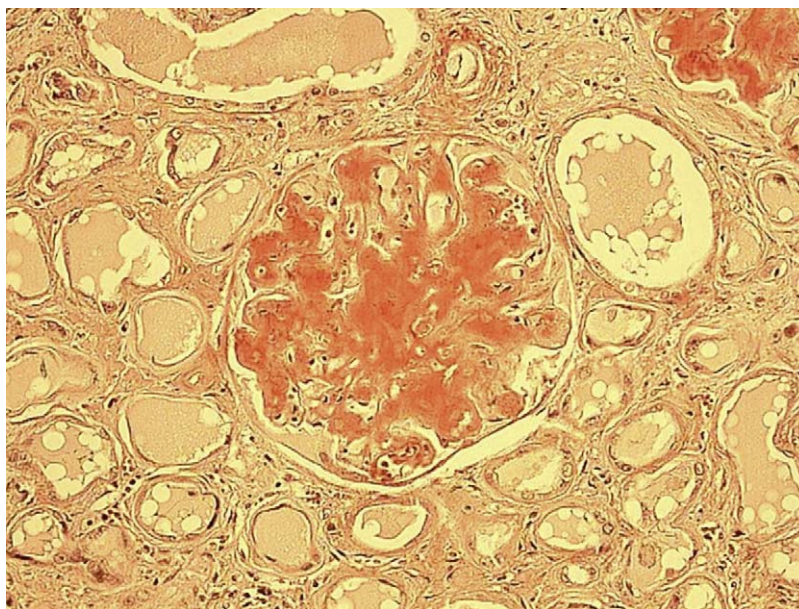
La amiloidosis se caracteriza por el depósito de una sustancia amorfa (amiloide) en los espacios extracelulares de diversos órganos y tejidos condicionando alteraciones funcionales y estructurales. En la práctica clínica la forma más frecuente es la secundaria, cuyos depósitos contienen la proteína AA, que se relaciona con procesos infecciosos e inflamatorios crónicos, como la artritis reumatoide (AR). A continuación presentamos 2 pacientes con AR establecida, de larga evolución, con respuesta inadecuada a varios tratamientos inmunomoduladores y con persistencia de actividad inflamatoria, además de presentar amiloidosis secundaria, que fueron tratados de forma satisfactoria con etanercept. La terapia antiTNF $\alpha$  ha sido utilizada en pacientes con artritis inflamatoria y amiloidosis secundaria.

## Caso clínico 1

Se trata de un varón de 63 años con antecedentes de AR de más de 15 años de evolución tratada con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), glucocorticoides, metotrexato, ciclosporina, salazopirina, sales de oro, antipalúdicos de síntesis y desde hacía 3 años, con leflunomida, con actividad clínica leve-moderada. Entre otros antecedentes padece hipertensión arterial y dislipidemia; síndrome de apnea obstructiva del sueño; cardiopatía isquémica; neumopatía intersticial multifactorial conocida desde hacía 5 años y controlada mediante pruebas de función respiratoria y radiológicas periódicas y tratada con broncodilatadores, y por último, antecedentes de infección pasada por *Pneumocystis jiroveci* en tratamiento profiláctico con trimetopim-sulfametoxazol. A finales del año 2008 ingresa por síndrome nefrótico observándose a la exploración física: 100,7 kg de peso, regular estado general, eupneico en reposo, saturación del 96%; hábito cushingoide; tensión arterial de 130/70 mmHg y temperatura de 37 °C; auscultación cardiopulmonar normal; abdomen globuloso, blando y depresible; edemas con fovea hasta la raíz de los muslos, abdomen y

\* Autor para correspondencia. Hospital Universitario Puerta Del Mar, Avda. Ana de Vía, n.º 21, 11009 Cádiz. España.

Correo electrónico: [imaciasfdez@hotmail.com](mailto:imaciasfdez@hotmail.com) (I. Macías Fernández).



**Figura 1.** Biopsia renal: se observa depósito extracelular de un material filamentosos homogéneo acelular PAS+, rojo Congo+, de aspecto histológico glaseado y eosinófilo, denominado «amiloides». La preparación es de un corte renal teñido con rojo Congo, en el que apreciamos el amiloides como una sustancia homogénea teñida de un color rojizo-anaranjado que aparece engrosando el intersticio renal y obliterando las luces capilares glomerulares, llegando incluso a reemplazar al glomérulo (200x).

manos; artritis bilateral de las articulaciones metacarpofalángicas y limitación a la flexo-extensión en ambos carpos; deformidad de ambos tobillos y pies, más el derecho. Entre las exploraciones complementarias destaca anemia normocítica normocrómica; velocidad de sedimentación globular (VSG) de 130 mm/1.<sup>a</sup> hora; hiperfibrinogenemia reactiva; urea de 112 mg/dl; creatinina de 3,8 mg/dl; aclaramiento de creatinina de 45,4 ml/min; ácido úrico de 8,2 mg/dl; proteínas totales de 4,5 g/dl; proteína C reactiva de 10,9 mg/dl; proteinograma con aumento de fracciones alfa 1, alfa 2 y betaglobulinas y disminución de las gammaglobulinas; albúmina de 1,5 g/dl y en el sistemático de orina se detecta proteinuria, microhematuria y abundantes cilindros granuloso-hialinos y más de 11 g de proteínas en orina de 24 h. La serología de los virus de hepatitis B y C y HIV y el Mantoux fueron negativos. La ecocardiografía fue normal y en la radiología de tórax se observaron signos de hiperinsuflación con imágenes de fibrosis de predominio periférico cortical y basal y afectación erosiva evolucionada en la radiografía de manos y pies. Se le realizó biopsia renal con hallazgos compatibles con amiloidosis tipo AA (fig. 1). Entre las posibilidades terapéuticas, se barajó el inicio de glucocorticoides a altas dosis y ciclofosfamida, pero dadas las condiciones clínicas del paciente y sus antecedentes personales, se decidió el inicio de tratamiento deplectivo y albúmina intravenosa, asociado a terapia biológica (etanercept 50 mg semanales) y dosis bajas de glucocorticoides. Dado que el paciente era dislipidémico e hipertenso, continuó su tratamiento con estatinas, sustituyendo los antagonistas del calcio por antagonistas de receptores de angiotensina II. A las 4 semanas del inicio del etanercept la proteinuria disminuyó en más de un 50% (5 g en 24 h) y actualmente, tras más de un año de tratamiento, el paciente se encuentra en remisión clínica desde el punto de vista articular y mantiene una función renal normal con creatinina de 1,5 mg/dl y proteinuria residual de menos de 1 g en 24 h.

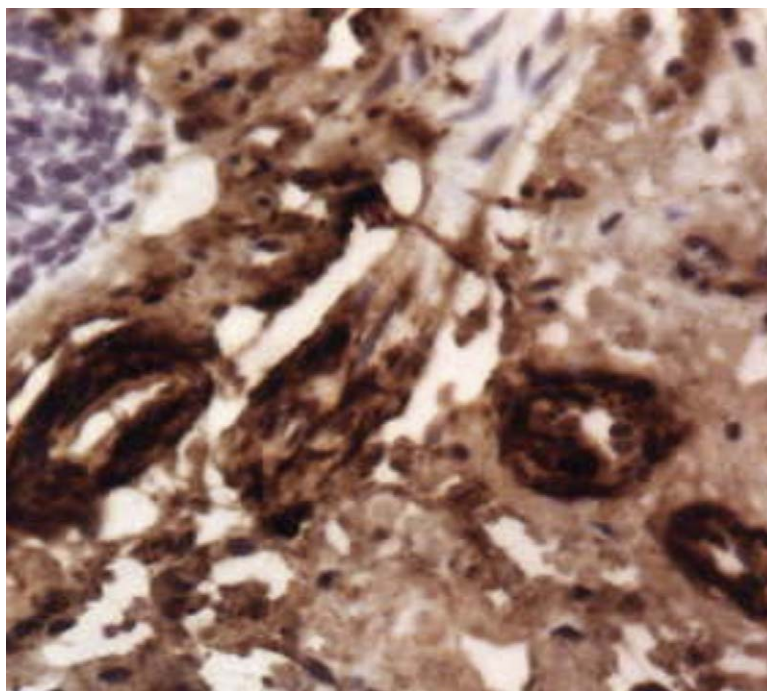
## Caso clínico 2

Presentamos el caso de una mujer de 68 años de edad con antecedentes de AR de 20 años de evolución, en tratamiento con AINE, glucocorticoides a dosis bajas (5 mg al día de prednisona), metotrexate y leflunomida; prótesis bilateral de caderas y rodilla derecha;

hipertensión arterial, síndrome mielodisplásico en tratamiento con eritropoyetina e insuficiencia renal crónica leve. Ingresó por cuadro de diarreas de 8 semanas de evolución, pérdida de peso de 20 kg y edema en los miembros inferiores. En la exploración física se aprecia: 45 kg de peso, regular estado general, tensión arterial de 110/60 mmHg y una temperatura de 36 °C; auscultación cardiopulmonar normal; abdomen blando y depresible; edemas con fovea hasta raíz de muslos y en manos. Aparato locomotor: artritis de metacarpofalángicas bilaterales y limitación a la flexo-extensión en ambos carpos. En la analítica destaca anemia normocítica normocrómica, VSG de 110 mm/1.<sup>a</sup> h, urea de 46 mg/dl, creatinina de 1,3 mg/dl, sistemático de orina normal, con proteínas en orina de 24 h negativa, proteinograma con aumento de fracciones alfa 1, alfa 2, beta y gammaglobulinas y albúmina disminuida. La serología de virus de hepatitis B y C, el Mantoux y el *Booster* fueron negativos. Se le realizó estudio digestivo completo (ecografía, endoscopia oral, estudio baritado y cultivos de heces), cuyos resultados fueron normales, y se realizó colonoscopia con toma de biopsia de colon, cuyos hallazgos fueron compatibles con depósito de amiloides AA (fig. 2). Se inicia tratamiento sintomático con diuréticos y albúmina intravenosa. Dado el antecedente de síndrome mielodisplásico se descarta la terapia con ciclofosfamida para no añadir toxicidad medular y, ante la existencia de actividad articular activa, se decide iniciar terapia biológica con etanercept (50 mg semanales) asociado a dosis bajas de glucocorticoides orales. Actualmente, tras 6 meses de tratamiento, la paciente se encuentra prácticamente asintomática desde el punto de vista articular y digestivo, habiendo desaparecido el síndrome diarreico y presentando controles analíticos correctos.

## Discusión

La AR es una de las causas más frecuentes de amiloidosis tipo AA. En un estudio realizado en 121 pacientes con AR a los que se le realizó aspirado de grasa abdominal, se demostró una prevalencia de depósitos de amiloides hasta en un 29%, existiendo relación con la mayor duración de la enfermedad y la instauración de tratamiento con inmunomoduladores<sup>1</sup>. En la mayoría de los pacientes la amiloidosis es asintomática y sólo cuando existen grandes depósitos



**Figura 2.** Biopsia de la mucosa intestinal: en el examen bajo luz polarizada se observa la típica refringencia del amiloide (Rojo Congo. 400x).

en determinados órganos ocasiona problemas funcionales específicos: así, en la afectación renal se detectará proteinuria progresiva, microhematuria o disminución severa de la función renal; los depósitos gastrointestinales ocasionarán sangrado o cuadros malabsortivos; la localización en los vasos pequeños puede causar neuropatía o eventos isquémicos y una disfunción restrictiva cardíaca o alteraciones de la conducción, pueden ser resultado de depósitos de amiloide en el miocardio o el pericardio. La forma más sencilla de confirmar el diagnóstico es a través de biopsia de grasa subcutánea abdominal, gingival o rectal, objetivando en la histopatología la tinción de rojo Congo y la típica birrefringencia amarilla y verde bajo la luz de microscopía polarizada. La amiloidosis AA es una enfermedad con elevada morbimortalidad, debido a la enfermedad renal terminal, los procesos infecciosos, el fallo cardíaco, la perforación intestinal o la hemorragia digestiva<sup>2</sup>. Los factores que ensombrecen el pronóstico son el descenso de la albúmina y la creatinina séricas y la proteinuria elevada en orina de 24 h<sup>3</sup>. Puede conducir a insuficiencia renal terminal, sobre todo en pacientes con niveles de amiloide sérico A persistentemente superiores a 10 mg/l<sup>4</sup>. Es por ello que la principal arma terapéutica en esta entidad consiste en el correcto tratamiento del proceso inflamatorio subyacente (ya sea con agentes citostáticos en la AR o con antibióticos en las infecciones crónicas), lo que puede resultar en la estabilización y la mejora de la función renal, en la reducción de la excreción urinaria de proteínas y en la parcial resolución de los depósitos de amiloide. No existe un tratamiento específico que disuelva los depósitos de amiloide y evite que se acumulen en los tejidos, pero se estima que además del tratamiento sintomático, es necesario el control estricto de la actividad del proceso inflamatorio reumático, con la consecuente menor formación de proteínas de fase aguda y la reducción de los depósitos de amiloide. Se han mostrado eficaces la azatioprina, el metotrexato, la ciclofosfamida, el clorambucilo y la colchicina (sobre todo en el tratamiento de la fiebre mediterránea familiar y en la prevención del desarrollo de amiloidosis en esta entidad)<sup>5</sup>. En los dos casos presentados, no se decidió iniciar ciclofosfamida, por la posible toxicidad del fármaco, en cuanto a mielosupresión e infecciones; además, la respuesta clínica, tanto articular como en el órgano diana afectado en cada caso, quizás hubiese sido más

lenta y menor que con otras alternativas terapéuticas más recientemente ensayadas. Así, en los últimos años se ha propuesto que el bloqueo del TNF podría reducir la proteinuria y mejorar la función renal en la amiloidosis renal secundaria a AR<sup>6</sup>. Se han utilizado los 3 antiTNF actualmente disponibles, tanto en monoterapia como en combinación con metotrexato<sup>7</sup>, demostrándose en biopsias repetidas de mucosa gastroduodenal una disminución significativa de los depósitos de amiloide tras el inicio del tratamiento biológico<sup>8</sup>. En diversos estudios en los que se inició tratamiento con etanercept, se objetivó disminución de la proteinuria, mantenimiento e incluso mejoría de la función renal y desaparición del cuadro malabsortivo por disminución de los depósitos de amiloide<sup>9,10</sup>. En otros trabajos se ha constatado que, tanto la duración de la amiloidosis como el nivel de proteinuria fueron factores independientes predictores de fallo al tratamiento con antiTNF y que, sin embargo, la proteinuria era determinante como predictor de mortalidad y las infecciones fueron más frecuentes en estos pacientes tratados con terapia biológica<sup>11</sup>. No debemos olvidar que, aunque esta nueva terapia dirigida contra el TNF ha abierto nuevas expectativas terapéuticas en estos pacientes, puede tener efectos secundarios importantes (infecciones, mielotoxicidad) y que, dado que las evidencias clínicas son aún escasas, debemos ser cautos al decidir el inicio de estos tratamientos, valorando los beneficios/riesgos de forma individualizada en cada paciente. En conclusión, la experiencia acumulada en los últimos años con el uso de los tratamientos antiTNF en las distintas enfermedades reumáticas inflamatorias nos hace valorar esta terapia como una opción razonable en la amiloidosis secundaria, aunque hacen falta más estudios de seguimiento a largo plazo.

## Bibliografía

1. Wiland P, Wojtala R, Gooacre J, Szechinski J. The prevalence of subclinical amyloidosis in Polish patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2004;23:193-8.
2. Gertz MA, Kyle RA. Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1991;70:246-56.
3. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007;356:2361-71.

4. Nakamura T, Yamamura Y, Tomoda K, Tsukano M, Shono M, Baba S. Efficacy of cyclophosphamide combined with prednisolone in patients with AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2003;22:371–5.
5. Gillmore JD, Lovat LV, Persey MR, Pepys MB, Hawkins PN. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet.* 2001;308:24–9.
6. Ravidran J, Sheken N, Bhalla K, Lachmann H, Hawkins P. Case report: response in proteinuria due to AA amyloidosis but not Felty's syndrome in a patient with rheumatoid arthritis treated with TNF $\alpha$  blockade. *Rheumatology.* 2004;43:669–72.
7. Gottenberg JE, Merle-Vincent F, Bentaberry F, Allanore Y, Berenbaum F, Fautrel B, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: a followup report of tolerability and efficacy. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2019–24.
8. Kuroda T, Wada Y, Kobayashi D, Murakami S, Sakai T, Hirose S, et al. Effective anti-TNF-alpha therapy can induce rapid resolution and sustained decrease of gastroduodenal mucosal amyloid deposits in reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2009;36:2409–15.
9. Nakamura T, Higashi SI, Tomoda K, Tsukano M, Baba S. Efficacy of etanercept in patients with AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25:518–22.
10. Nakamura T, Higashi SI, Tomoda K, Tsukano M, Shono M. Etanercept can induce resolution of renal deterioration in patients with amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2010;5:1469–74.
11. Fernández Nebro A, Olivé A, Castro MC, Varela AH, Riera E, Irigoyen MV, et al. Long-term TNF-alpha blockade in patients with amyloid A amyloidosis complicating rheumatic diseases. *Am J Med.* 2010;123:454–61.