

**COMENTARIS ANATOMO-CLÍNICS SOBRE  
LA SUBSTÀNCIA AMILOIDE**

Comunicació presentada el dia 17 de maig de 1973  
pels doctors

**J. M. PUIGDOLLERS**

Cap del Servei de Medicina Interna de l'Hospital  
del Sagrat Cor de Barcelona

i

**J. M. SANCHO**

Cap del Servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital  
del Sagrat Cor de Barcelona

## JUSTIFICACIÓ DEL TREBALL

En aquest darrer any hem tingut l'ocasió d'estudiar des del punt de vista clínic i necròpsic una sèrie de casos que presentaven intensa degeneració amiloide. En presentar-los a les diverses sessions anatomo-clíniques del Servei, han provocat un bon nombre de comentaris i suggeriments sobre l'estructura, la gènesi i els aspectes clínics, que creiem que val la pena de resumir.

Hi ha alguns fets —d'altra banda ja coneguts i estudiats en la literatura especialitzada— que ens han cridat l'atenció per llur intensitat: la distribució dels dipòsits amiloides, la clínica anodina d'aquestes grans lesions, i la infiltració a càrrec de cèl·lules plasmàtiques, fins arribar a una plasmocitosi de caire mielomatós.

Aquests fets, i d'altres que comentarem, potser ens podrien ajudar a resoldre diversos problemes que l'amiloïdosi planteja als patòlegs i als clínics, com, per exemple, quines cèl·lules fabriquen la substància amiloide i a través de quin mecanisme, i quina és la relació entre mieloma i amiloïdosi, i quines implicacions immunològiques tenen tots aquests fets, etc.

Intentarem d'abordar amb prudència i amb totes les limitacions del nostre medi de treball aquests interrogants.

## ANTECEDENTS HISTÒRICS I SISTEMÀTICA

És útil de repassar el camí que han seguit els coneixements sobre aquesta malaltia per tal de veure el punt on som, i com s'hi ha arribat.

No hi ha dubte que VIRCHOW, quan el 1853 descobria l'afinitat d'aquella degeneració amb el midó en veure la coloració que prenien amb els iodurs, ja començava a intuir-hi una peculiaritat química. L'any 1926, LETTERER, de forma clara, considerava la malaltia com un trastorn immunològic, i aquí començava ja un bon camí, seguit per molts d'altres.

Les formes d'amiloïdosi hereditària descrites per ANDRADE (1952), RUKAVINA (1956) i HELLER (1961), plantejaven la possibilitat que aquest trastorn immunològic no fos exogen, sinó que estigués lligat íntimament amb el capital genètic de cadascú.

L'any 1959, A. COHEN i E. CALKINS descobriren que la substància amiloide tenia un aspecte fibrillar —no pas homogeni, com hom deia anteriorment— i per tant, la seva estructura proteica recordava la disposició d'altres fibres del col·lagen.

El fet que en la seva composició intervingués el grup de les gammaglobulines, motivà que la malaltia rebés el nom de «gammaloide», molt més exacte que el d'amiloide. Així ho va defensar OSSERMAN el 1961, sense que aquest nom hagi prosperat.

Els treballs del «Simpòsium Internacional sobre l'amiloïdosi», celebrat a Gröningen, l'any 1972, han precisat molts dels conceptes que avui tenim per bons.

Recentment, GLENNER (1972) ha pogut concretar els components químics i les immunoglobulines implicades en la degeneració o infiltració amiloide.

En el moment actual, després de conèixer més o menys bé l'estructura química, la disposició perireticular o pericollàgena histològica, les afinitats tintorials i la localització típica o atípica en els òrgans, sembla que totes les classificacions van enrera, i tornem a la simple clínica d'observació i classifiquem l'amiloïdosi tal com la veiem en la pràctica.

1. Amiloïdosi secundària a malalties cròniques.
2. Amiloïdosi hereditària.
3. Amiloïdosi senil.
4. Amiloïdosi localitzada.
5. Amiloïdosi idiopàtica, sense causa coneguda en aquest moment.

D'acord amb aquesta sistemàtica, comentarem alguns dels casos presentats i farem els suggeriments adequats a cada troballa.

#### AMILOÏDOSI SECUNDÀRIA A SUPURACIÓ PULMONAR CRÒNICA

Es tractava d'una malalta de 48 anys, amb bronquitis asmatiforme des de la infantesa. El quadre clínic final correspongué a una síndrome nefròtica característica, causa de mort.

Les troballes dignes de comentari foren les següents:

1) Consum de la IgG i del C<sub>3</sub> del plasma, que en el curs evolutiu es fongueren, indicant un esgotament de la resposta antigènica i dipòsit d'aquestes substàncies en el material amiloide (immunocomplexos).

En efecte, l'evolució de la gammaglobulina durant un mes fou la següent:

## 1 MES

Proteïnes totals	5,9	6,4	6,5	6,9	6,3
Gammaglobulina	24		9,2	9,8	7,2

La xifra de C'3 en aquest cas es va modificar poc en les dues anàlisis practicades.

Realment, es confirma, seguint TEILUM, que durant les primeres fases de la malaltia la gammaglobulina de la sang es manté elevada o normal (fase d'inducció de TEILUM), i sofreix un descens més o menys brusc en les fases finals (fase de dipòsit de TEILUM).

## 2) Localització típica de la substància amiloide.

La necròpsia de la malalta mostrà les localitzacions més importants a ronyó, fetge i melsa, la qual cosa correspon realment a la forma secundària i típica de la malaltia.

Els aspectes macroscòpics corresponien a les clàssiques imatges dels tractats ja coneguts.

## 3) Aspectes microscòpics.

En aquest cas, secundari, hi ha alguns punts interessants per a comentar:

La localització histològica fou alhora perireticular i pericollàgena, exactament predominant en aquells òrgans en els quals els macròfags descaracteritzen amb més facilitat els immunocomplexos formats a partir de les immunoglobulines plasmàtiques.

Es curiós de fer destacar que, malgrat la gran infiltració amiloide perivascular, mai no hem observat cap zona isquèmica seguida de necrosi. Fins i tot la substància amiloide dipositada entre les cèl·lules, potser a causa de la seva estructura, és perfectament permeable a les substàncies nutritives i, llevat d'alguna excepció, no trastorna la biologia cel·lular en les primeres fases.

En els òrgans afectats trobem una proliferació reticular i particularment de cèl·lules plasmàtiques que després comentarem amb més extensió.

## AMILOÏDOSI SENIL

Es tractava d'un malalt de 82 anys, que estigué ingressat pocs dies i que morí sense que hom li hagués pogut fer cap exploració ni cap interrogatori detinguts.

Malgrat tot, la necròpsia ens va permetre d'interpretar una sèrie de símptomes recollits en una història retrospectiva i que inicialment podien

ésser atribuïts únicament i exclusiva a una arteriosclerosi senil sense importància.

En efecte: les lesions miocàrdiques ens explicaren la insuficiència cardíaca amb trastorns del ritme que presentava (baix voltatge, arrítmies).

El malalt havia ingressat per una síndrome abdominal aguda pseudo-quirúrgica i hi trobàrem arteriopatía amiloïdòtica visceral.

En el pàncreas hi havia lesions que justificarien la seva diabetis.

També els trastorns del comportament, neuropaties perifèriques, etc., podrien ésser explicades per les lesions amiloïdòtiques cerebrals.

El comentari que ens suggereix aquest cas és ben simple.

Tenint en compte que les estadístiques mostren que, a partir dels 60 anys, un 50 % dels individus tenen amiloïdosi cerebral, un 39 % amiloïdosi cardiovascular i un 28 % amiloïdosi pancreàtica, val la pena de tenir en compte aquesta degeneració en el moment del diagnòstic clínic i no atribuir-ho tot a la coneguda arteriolofibrosi senil.

Pensem que l'amiloïdosi ha d'ésser considerada com una manifestació característica de l'envelliment.

Parlant des d'un punt de vista immunològic, l'amiloïdosi senil seria una mutació gènica en la síntesi de les immunoglobulines, que s'esdevindria en un moment genèticament pre-marcad.

#### AMILOÏDOSI I PLASMOCITOSI AL MOLL DE L'OS

En tots els casos estudiats, la proliferació de cèl·lules plasmàtiques en els teixits era extraordinària, de tal manera que en alguns casos l'estirp cel·lular era pràcticament única.

En el cas que comentem, el diagnòstic entre plasmocitoma i amiloïdosi juntament amb plasmocitosi, amb les preparacions a la mà, plantejà problemes difícils, però alhora portà llum sobre aquesta associació, vistes les altres observacions.

Les cèl·lules fabricants de la substància amiloide han sofert diverses crisis. Per a LEHNER, ROSENSAR i SMITH (1967), les cèl·lules plasmàtiques en són les culpables.

Per a GAGNI, MERKER, SHIBOLET, SOHER i STELLER, en serien els fibroblasts.

Per a TEILUM són les cèl·lules reticulars les que sintetitzen la substància amiloide.

Ens sembla que les nostres observacions abonen tots els punts de vista, puix que hem trobat proliferació reticular i fibroblàstica, però allò que més ens ha cridat l'atenció ha estat l'enorme infiltració de cèl·lules plasmà-

tiques pràcticament constant en tots els casos, però amb variacions d'intensitat.

Ens sembla que la interpretació que podríem donar a la malaltia és aquesta:

La cèl·lula reticular plasmàtica, normal, fabrica immunoglobulines plasmàtiques normals circulants.

Aquesta cèl·lula reticular plasmàtica pot ésser alterada per circumstàncies diverses: gen alterat hereditàriament, o bé estímul antigènic persistent en les amiloïdosis secundàries. Llavors aquesta cèl·lula trastornada fabrica fragments de cadenes lambda i kappa que, juntament amb glicoproteïnes insolubles, precipiten en forma fibriilar i donen lloc a la substància amiloide.

Causes semblants serien les culpables que el nombre de cèl·lules plasmàtiques augmentés i donés lloc a un increment de la síntesi d'aquestes immunoglobulines anormals dipositables, juntament amb el complement, formant els immunocomplexos.

És conegut que la substància amiloide no reacciona amb antisèrums específics de Ig A, Ig G o Ig M. Ben al contrari, la presència de les immunoglobulines alterades i del complement és confirmada per mètodes d'immunofluorescència.

En el mieloma, com en altres gammopaties monoclonals, la cèl·lula neoplàsica sintetitzaria immunoglobulines particulars no dipositables i si detectables en sèrum o orina.

Aquest fet també podria anar acompanyat d'alteracions de tipus amiloide que complicarien la fisiopatologia del procés, inicialment neoplàsic.

#### AMILOÏDOSIS LOCALITZADES O TUMORS AMILOIDES

Darrerament hem viscut dos casos d'amiloïdosi localitzada. Un d'ells corresponia a una malalta amb antecedents dispèptics antics que s'aguditzaren últimament; hom li practicà una radiologia que demostrà rigidesa i engruiximent de la regió antral. Amb el diagnòstic de carcinoma infiltrat, fou operada. L'anatomia patològica mostrà un tumor amiloide gàstric representat per grans masses de substància amiloide que afectaven una gran part de la mucosa i de la paret antral. Tot això amb una distribució mixta, perireticular i pericollàgena. En fou descartada una amiloïdosi generalitzada.

El segon cas correspon a una malalta colecistectomitzada, la bufeta de la qual presentava intensos canvis inflamatoris crònics i dipòsits amiloïdes de distribució difusa i d'intensitat moderada. Això és un fet bastant cor-

rent en els casos d'inflamacions cròniques; també ho observem en els ronyons afectats d'una nefropatia crònica, on la disposició amiloide sol ésser molt capriciosa.

Els infiltrats limfoplasmocitaris en aquestos casos són molt intensos, la qual cosa ens porta a considerar la plasmocitosi i l'amiloïdosi.

El mecanisme d'aquestes amiloïdosis localitzades que no tenen traducció general, se'ns escapa. Potser hem de centrar-lo en un trastorn immunològic de la cèhula inflamada.

Tot això encara es complica més en els tumors amiloïdes típics, com és ara el carcinoma medul·lar tiroide. És un tumor que segrega tanta substància amiloide, que, en alguns casos, en els llocs metastàsics hi ha només la substància amiloide.

Com podem veure, l'estudi simultani de les amiloïdosis generalitzades i de les localitzades planteja problemes d'índole fisiopatològica molt complicats.

#### BIBLIOGRAFIA

1. CATHCORT, E. S., SHIRAHAMA, T. i COHEN, A. S.: *Isolation and identification of a plasma component of amyloid*. «Biochim. Biophys. Acta», 147: 392-393 (1967).
2. GOTZ, R. W.: *Systematized amyloidosis: a review of the skin and mucous membrane lesions and a report of two cases*. «Medicine» (Balt.), 31: 381-409 (1952).
3. HASHIMOTO, K., GROSS, B. G. i LEVER, W. F.: *Lichen amyloidosis histochemical and electron microscopic studies*. «Invest. Derm.», 45: 204-219 (1965).
4. HEFNER, W. A. i SORENSON, G. D.: *Experimental amyloidosis. Light and electron microscopic observations of spleen and lymph nodes*. «Lab. Invest.», 11: 585-593 (1962).
5. WRIGHT, J. R., CALKINS, E., BREEN, W. J., STOLTE, G. i SCHULTZ, J.: *Relationship of amyloid, review of the literature*. «Medicine» (Balt.), 48: 39-60 (1969).