

# Amiloidosis conjuntival primaria: no todo es linfoma

## Primary conjunctival amyloidosis: not everything is lymphoma

M. Balboa Miró<sup>1,2</sup>, N. Romanic<sup>1</sup>, P. Díaz Aljaro<sup>1</sup>, A. Sánchez Fortún Sánchez<sup>1</sup>, A. Aranda Yus<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. <sup>2</sup>Institut Català de la Retina (ICR). Barcelona.

### Correspondencia:

Marta Balboa Miró

E-mail: [marta.balmir@gmail.com](mailto:marta.balmir@gmail.com)

### Resumen

**Introducción:** La amiloidosis es una rara enfermedad causada por el depósito extracelular de material amiloide. Esta puede ser primaria o secundaria de manera localizada o sistémica.

**Caso clínico:** Se presenta el caso de una mujer con una amiloidosis conjuntival primaria, sin otra manifestación clínica, confirmada por biopsia excisional de la lesión. Tras 5 años de seguimiento, no ha presentado signos de recidiva.

**Conclusiones:** Hay que tener en cuenta esta entidad frente las lesiones asalmonadas conjuntivales, ya que una correcta sospecha clínica y un diagnóstico precoz pueden ser determinantes en el pronóstico de esta enfermedad.

**Palabras clave:** Amiloidosis. Conjuntiva. Asalmonada.

### Resum

**Introducció:** L'amiloidosi es una malaltia rara causada pel depòsit extracel·lular de material amiloide. Aquesta pot ser primària o secundària, de manera localitzada o sistèmica.

**Cas clínic:** Es presenta el cas d'una dona amb una amiloidosi conjuntival primària, sense cap altre manifestació clínica, confirmada per biòpsia excisional de la lesió. Després de 5 anys de seguiment, no ha mostrat cap signe de recidiva.

**Conclusions:** S'ha de tenir en compte aquesta entitat davant les lesions assalmonades conjuntivals, ja que una correcta sospita clínica i un diagnòstic precoç poden ser determinants en el pronòstic d'aquesta malaltia.

**Paraules clau:** Amiloidosis. Conjuntiva. Assalmonada.

### Abstract

**Introduction:** Amyloidosis is a rare disease caused by the extracellular deposition of amyloid material. This can be primary or secondary, localized or systemic.

**Clinical case:** We present the case of a woman with primary conjunctival amyloidosis, with no other clinical manifestation, confirmed by an excisional biopsy of the lesion. After 5 years of follow-up, she has shown no signs of recurrence.

**Conclusions:** This entity must be taken into account in front of salmon conjunctival lesions since a correct clinical suspicion and an early diagnosis can be crucial in the prognosis of this disease.

**Key words:** Amyloidosis. Conjunctiva. Salmon.

## Introducción

La amiloidosis es una enfermedad causada por el depósito de material amiloide, una proteína hialina y eosinofílica insoluble, tanto a nivel extracelular como perivascular en órganos y tejidos. Es un trastorno poco frecuente e infradiagnosticado, con una incidencia de 8 casos por millón habitante y año y su diagnóstico se fundamenta en los hallazgos anatomopatológicos<sup>1,2</sup>.

El mecanismo de producción puede variar<sup>3,4</sup>:

- Primaria (AL): una población monoclonal de células plasmáticas de la médula ósea produce cadenas ligeras o fragmentos de éstas, que se procesan anormalmente para producir amiloide. Se asocia a gammapatía monoclonal y/o mieloma múltiple.
- Secundaria (AA): existe un defecto en el metabolismo de la proteína precursora transthyretina. Puede ser de causa esporádica o hereditaria por una mutación.

A su vez, según la localización, se clasifica en:

- Localizada: se limita a un solo órgano o tejido corporal.
- Sistémica: se afecta más de un órgano o tejido corporal. Se determina por la presencia de una proteína sérica A, una proteína reactante de fase aguda que se sintetiza en respuesta de una inflamación prolongada.

A continuación, se presenta el caso de una paciente con amiloidosis primaria, localizada en conjuntiva, donde el estudio sistémico fue negativo y no ha mostrado signos de recidiva a los 5 años de seguimiento.

## Caso clínico

La paciente es una mujer de 41 años derivada a nuestro centro para valoración de una hiperemia conjuntival progresiva del ojo derecho de 6 semanas asintomática. La paciente no presenta antecedentes personales ni familiares de interés, aunque refiere episodios de hiposfagma de repetición y un episodio de afta lingual dolorosa hace 10 años. Niega toma de medicamentos, alergias o traumatismo previo.

En la lámpara de hendidura se observó una lesión conjuntival indolora, nodular, de color salmón, de aspecto inflamatorio en fórnix conjuntival inferior, de 2 x 0,4 x 0,3 cm (Figura 1).



Figura 1. Amiloidosis conjuntival inferior en el momento de la exploración.



Figura 2. Amiloidosis conjuntival inferior antes de la biopsia.

La mejor agudeza visual corregida fue 20/20 con ambos ojos, y tanto las pupilas como los movimientos de los músculos extraoculares fueron normales. La paciente no presentaba malposiciones palpebrales y la exploración de fondo de ojo fue normal.

Se trató con colirio de dexametasona una gota cada ocho horas durante tres semanas sin mejoría clínica (Figura 2). Se decidió realizar bajo anestesia local una biopsia excisional de la totalidad de la lesión en sospecha de un linfoma. El resultado mostró un depósito de material amorfo eosinófilo con un componente inflamatorio

de células plasmáticas a nivel del espacio subepitelial conjuntival y en estructuras vasculares. La tinción de Rojo Congo evidenció material amiloide con birrefringencia positiva bajo luz polarizada. Las tinciones inmunohistoquímicas evidenciaron positividad del material amiloide para cadenas ligeras de las inmunoglobulinas, con expresión predominantemente de cadenas ligeras Lambda. El estudio anatomopatológico confirmó el diagnóstico de amiloidosis conjuntival primaria (ACP).

Se derivó al servicio de medicina interna para valorar existencia de afectación sistémica. Se realizó una analítica de sangre periférica y un análisis de orina con proteinuria de Bence-Jones. En ambas pruebas se obtuvieron resultados con valores dentro de la normalidad. Además, se procedió a una punción-aspiración de grasa abdominal, que fue informada como negativa, excluyendo así una manifestación a nivel sistémico de la enfermedad. Se confirmó así el diagnóstico de amiloidosis primaria localizada en conjuntiva.

La paciente siguió controles en nuestro hospital sin signos de recidiva local ni de patología sistémica después de 5 años.

## Discusión

La amiloidosis es una enfermedad multisistémica originada por la infiltración extracelular de la proteína amiloide insoluble, debida a un mal plegamiento de la proteína, la cual adquiere una configuración en  $\beta$ <sup>1,2</sup>.

En concreto, la amiloidosis conjuntival primaria (ACP) es una enfermedad benigna, habitualmente unilateral, cuyo depósito son inmunoglobulinas de cadena ligera, principalmente lambda y kappa. La ACP tiene una baja incidencia, representando aproximadamente un 0,002% de las lesiones conjuntivales biopsiadas. Se presenta principalmente en pacientes de mediana edad con ausencia de episodios de infección, traumatismos previos o patología sistémica<sup>5,6</sup>.

A nivel ocular, ésta puede tener varias manifestaciones clínicas, según la zona dónde se deposita la proteína, pudiendo localizarse en el párpado, el músculo elevador, los músculos extraoculares, la glándula y/o saco lagrimal, la grasa orbitaria, la conjuntiva, la córnea, el *trabeculum* o el vítreo. La localización más frecuente es a nivel conjuntival en la que se característicamente se observa una masa subconjuntival de color rosado-salmón, lisa, nodular, indolora, de crecimiento lento pero progresivo. En fases más

avanzadas, es posible observar un depósito amarillo. En ocasiones, el paciente refiere una sensación de cuerpo extraño o muestra alteraciones palpebrales como un ectropión<sup>7,8</sup>.

Nuestra paciente, de mediana edad, presentaba esta lesión característica asalmonada en la conjuntiva bulbar inferior. Otras formas clínicas son la ptosis, la diplopía, la proptosis, o una masa a nivel de la glándula lagrimal. Es frecuente que se asocie a hemorragia subconjuntival de repetición, debido a la infiltración proteica en la pared vascular, aumentando su rigidez y la fragilidad capilar, cómo también refirió la paciente.

La lesión más característica de la ACP puede confundirse y/o mimetizar con otras entidades, mayormente con el linfoma MALT, el cual se presenta también como una lesión de aspecto rosado-amarillento sin tendencia a la hemorragia; pero también con otras como la leucemia, el melanoma amelanótico, una neoplasia intraepitelial escamosa de la superficie ocular, un xantogranuloma juvenil, una patología inflamatoria y una metástasis neoplásica<sup>5,9,10</sup>.

A pesar de una sospecha clínica, el diagnóstico definitivo es anatomopatológico de la biopsia excisional de la lesión. El examen histológico de la ACP se caracteriza por el depósito de material amiloideo extracelular eosinófilo y hialino que tiñe con Rojo Congo, con dicroísmo y birrefringencia verde bajo intensa luz polarizada. Ante el diagnóstico de amiloidosis localizada, es importante descartar una afectación sistémica, sobre todo una afectación cardíaca, renal o cerebral. Para el estudio sistémico se realiza un análisis de sangre y de orina con electroforesis e inmunofijación y un aspirado de médula ósea. Asimismo, se obtiene una biopsia del tejido graso subcutáneo abdominal, que es la técnica de elección, de las glándulas salivares menores o de la mucosa rectal<sup>2,5,7</sup>.

Cabe destacar que es importante la valoración sistémica ya que, en caso de existir afectación, la media de supervivencia es de 13 meses aproximadamente desde su diagnóstico, pudiendo estar casi todos los órganos comprometidos; no obstante, el mal pronóstico lo determina el compromiso de la función renal y cardíaca.

Hay controversia acerca de su manejo debido a su baja incidencia. En general se sigue al paciente con observación, ya que no es infrecuente una recidiva local o una aparición de amiloidosis sistémica posterior. En algunos casos sintomáticos, se puede tratar con una cirugía citorrreductora (*debulking*) o con crioterapia; la radioterapia se reserva como alternativa en pacientes que no son



**Figura 3.** Linfoma MALT de conjuntiva.

candidatos a cirugía, aunque con resultados poco satisfactorios<sup>4,6,7</sup>. La paciente del caso expuesto estaba asintomática, por lo que se decidió hacer observación sin hallarse signos de recidiva o afectación de otro órgano o tejido en los 5 años de seguimiento.

## Conclusiones

A pesar de ser una patología inusual, hay que tener cuenta la amiloidosis conjuntival en el diagnóstico diferencial de lesiones conjuntivales asalmonadas, además de otras entidades más frecuentes como el linfoma MALT (Figura 3).

Todo paciente diagnosticado de amiloidosis conjuntival primaria debe ser valorado por el servicio de medicina interna para realizar despistaje de afectación sistémica, aunque es infrecuente su asociación. Actualmente, la punción aspirativa o biopsia de grasa abdominal subcutánea es la técnica diagnóstica de elección.

Una correcta sospecha clínica y un diagnóstico precoz pueden ser determinantes en el pronóstico de esta enfermedad.

## Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## Bibliografía

1. Ihne S, Morbach C, Sommer C, Geier A, Knop S, Störk S. Amyloidosis. the Diagnosis and Treatment of an Underdiagnosed Disease. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 6 de marzo de 2020;117(10):159-66. Disponible en: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2020.0159>
2. Kang S, Dehabadi MH, Rose GE, Verity DH, Amin S, Das-Bhaumik R. Ocular amyloid: adnexal and systemic involvement. *Orbit (London)* [Internet]. 2020;39(1):13-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/01676830.2019.1594988>
3. Mesa-Gutierrez J. Primary localized conjunctival amyloidosis: A case report with a ten-year follow-up period. *Clin Ophthalmol* [Internet]. octubre de 2008;2(3):685. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19668776>
4. Prager AJ, Habib LA, Gambogi T, Busam KJ, Marr BP. Long-Term Follow-Up of 4 Patients with Conjunctival Amyloidosis. *Ocul Oncol Pathol* [Internet]. 2018;4(5):313-7. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/485918>
5. Correa LJ, Maccio JP, Esposito E, Monti R, Gonzalez-Castellanos ME, Paradelo M, et al. Systemic amyloidosis with bilateral conjunctival involvement: a case report. *BMC Ophthalmol* [Internet]. 19 de diciembre de 2015;15(1):77. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12886-015-0075-2>
6. Hamill EB, Thyparampil PJ, Yen MT. Localized Immunoglobulin Light Chain Amyloid of the Conjunctiva Confirmed by Mass Spectrometry Without Evidence of Systemic Disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* [Internet]. septiembre de 2017;33(5):e108-10. Disponible en: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00002341-201709000-00027>
7. Meduri A, Rechichi M, Mazzotta C, Scalinci SZ, Jaroudi MO. Ectropion and Conjunctival Mass in a Patient with Primary Bilateral Conjunctival Amyloidosis. *Case Rep Ophthalmol Med*. 2016;2016:1-4.
8. Chakraborti C, Chaudhury K, Biswas R. Primary conjunctival amyloidosis. *Oman J Ophthalmol* [Internet]. 2014;7(1):16. Disponible en: <http://www.ojonline.org/text.asp?2014/7/1/16/127914>
9. Tanenbaum RE, Galor A, Dubovy SR, Karp CL. Classification, diagnosis, and management of conjunctival lymphoma. *Eye Vis*. 2019;6(1):1-16.
10. Kono S, Lee PAL, Kakizaki H, Takahashi Y. Amyloidosis in the Palpebral Conjunctiva Mimicking Lymphoproliferative Lesion. *Case Rep Ophthalmol*. 2021;12(1):73-6.