

Tratamiento con tocilizumab en amiloidosis AA: informe de casos y revisión de la literatura

María A. Aguirre , Mariana Vaena, Marcelina Carretero , Elsa M. Nucifora ,
María S. Sáez , Patricia Sorroche , María Lourdes Posadas-Martínez 

RESUMEN

Introducción: la amiloidosis AA puede ser una complicación de ciertos trastornos inflamatorios crónicos, aunque entre el 21% y 50% puede ser idiopática. No existe un tratamiento específico. El tocilizumab, dirigido contra el receptor de IL-6 y orientado a disminuir la producción de SAA, podría ser eficaz.

Métodos: en este estudio informamos datos de 6 pacientes con amiloidosis AA tratados con tocilizumab monoterapia subcutánea en el período 2011-2018. Los criterios de valoración principales fueron la mejora clínica y bioquímica de los órganos afectados y los parámetros bioquímicos marcadores de inflamación.

Resultados: el riñón estaba afectado en todos los pacientes, manifestándose con caída del filtrado glomerular y síndrome nefrótico. La hemorragia digestiva se presentó en un paciente y otro tenía afectación pulmonar en la biopsia. Luego del posterior al tratamiento, todos mejoraron el hematocrito, la albúmina sérica y el índice de masa corporal. El SAA disminuyó en 5 pacientes. Un paciente mejoró su función renal, mientras 4 se mantuvieron estables. Tres pacientes disminuyeron los valores de proteinuria.

Conclusión: el tratamiento con tocilizumab podría ser eficaz en el tratamiento de los pacientes con amiloidosis AA.

Palabras clave: amiloidosis, inflamación, interleuquina 6, informe de caso.

TOCILIZUMAB TREATMENT IN AA AMYLOIDOSIS: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

Introduction: AA amyloidosis can be a complication of certain chronic inflammatory disorders, although between 21% and 50% can be idiopathic. There is no specific treatment. Tocilizumab, directed against the IL-6 receptor and aimed at decreasing SAA production, could be effective.

Methods: in this study, we report data from 6 patients with AA amyloidosis treated with subcutaneous tocilizumab monotherapy between the period 2011-2018. The main endpoints were the clinical and biochemical improvement of the affected organs and the biochemical parameters markers of inflammation.

Results: the kidney was affected in all patients, manifesting with a fall in glomerular filtration rate and nephrotic syndrome. Gastrointestinal bleeding occurred in one patient and another had lung involvement on biopsy. After treatment, all improved hematocrit, serum albumin, and body mass index. SAA decreased in 5 patients. One patient improved his kidney function, while 4 remained stable. Three patients decreased proteinuria values.

Conclusion: treatment with tocilizumab could be effective in the treatment of patients with AA amyloidosis.

Key words: amyloidosis, inflammation, interleukin-6, case report.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2021; 41(4): 171-175.

INTRODUCCIÓN

La amiloidosis por depósito de proteína sérica A (amiloidosis AA) es una enfermedad sistémica poco frecuente, con una incidencia estimada de 0,8 a 1,8 cada 1 000 000 personas/año^{1,2}. Constituye la complicación más grave de ciertos trastornos inflamatorios crónicos, como artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn, o infecciones crónicas, aunque en un 21 a 50% se desconoce la causa pese a la búsqueda exhaustiva, y se clasifica como idiopática^{3,4}.

Se caracteriza por el depósito extracelular de la proteína amiloide A sérica (SAA), un reactante de fase aguda sintetizado en el hígado como respuesta a citoquinas proinflamatorias, principalmente factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleuquinas 1 y 6^{5,6}. Estas se elevan en procesos inflamatorios, por lo cual los procesos crónicos con inflamación sostenida no controlada generan aumento en los niveles de SAA. El SAA se deposita en los diferentes órganos y tejidos generando disfunción tisular⁷. Los órganos más afectados son riñón, tracto gastrointestinal, hígado, tiroides y pulmón^{4,8,9}.

Actualmente no existe un tratamiento específico para la amiloidosis AA idiopática, pero se han planteado estrategias orientadas a disminuir la producción de SAA. Una de ellas es la utilización del anticuerpo monoclonal humanizado denominado tocilizumab. Este anticuerpo actúa uniéndose a los receptores de IL-6 tanto solubles como unidos a membranas (IL-6Rs e IL-Rm) e inhibe la señalización mediada por ambos¹⁰.

En este trabajo presentamos una serie de casos de 6 pacientes con diagnóstico de amiloidosis AA que recibieron tratamiento con tocilizumab y describimos su evolución.

MATERIALES Y MÉTODOS

Serie de casos de pacientes adultos con diagnóstico de amiloidosis AA que recibieron tratamiento con tocilizumab, incluidos en el Registro Institucional de Amiloidosis del Hospital Italiano de Buenos Aires (RIA) en el período 2011-2018. El RIA es un registro con reclutamiento activo de casos incidentes consecutivos de amiloidosis. Está aprobado por el Comité de Ética del Hospital Italiano de Buenos Aires (N.º 1675) y registrado en ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01347047>).

Los datos se obtuvieron mediante la evaluación directa, revisión de historias clínicas de enfermería y estudios complementarios diagnósticos.

Se incluyeron de manera consecutiva todos los pacientes mayores de 18 años con amiloidosis AA confirmada, que recibieron tratamiento con tocilizumab monoterapia y dieron consentimiento para participar del registro, independientemente de su prestador de salud.

Se definió amiloidosis AA la presencia de material amiloide en la muestra de biopsia, evaluado con rojo Congo e inmunohistoquímica positiva para AA.

Se realizó el seguimiento de todos los pacientes. Si bien no hay algoritmos establecidos de seguimiento y evaluación durante el tratamiento, sumado a que los pacientes son seguidos con periodicidad variable, se tomó como seguimiento para evaluar la eficacia del tocilizumab un año después del inicio del tratamiento. Se recolectaron previa y posteriormente a la administración de tocilizumab las siguientes variables: índice de masa corporal (IMC), hematocrito, eritrosedimentación (VSG), proteína C reactiva (PCR), albúmina sérica, creatinina sérica, depuración (*clearance*) de creatinina, proteinuria y dosaje de SAA sérica.

Los costos del RIA son financiados por el Servicio de Clínica Médica del Hospital Italiano de Buenos Aires. Los investigadores no obtuvieron financiamiento para este protocolo.

RESULTADOS

Durante el período de estudio, 23 pacientes incluidos en el registro institucional de amiloidosis presentaban diagnóstico de amiloidosis AA. De estos, seis realizaban tratamiento con tocilizumab y fueron incluidos en esta serie de casos.

El cuadro 1 muestra en detalle la respuesta al tocilizumab para cada uno de los casos.

CASO 1

Mujer de 50 años con artritis idiopática juvenil. Diagnóstico de amiloidosis AA en febrero de 2011 en biopsia renal realizada por caída del filtrado glomerular (FG). Manifestaciones clínicas: artritis de rodilla con requerimiento de infiltraciones. Realizó tratamiento con etanercept y meprednisona desde el diagnóstico hasta junio de 2018. Inició tocilizumab 162 mg/semana por vía subcutánea en junio de 2018 por pérdida de eficacia del etanercept. Durante el seguimiento no requirió nuevas infiltraciones en la rodilla. El laboratorio mostró mejoría del hematocrito, albúmina, IMC, parámetros inflamatorios, creatinina sérica y *clearance* de creatinina, mientras que la proteinuria se mantuvo estable. El SAA sérico disminuyó. No se registraron eventos adversos relacionados ni con la infusión ni posteriores.

CASO 2

Mujer de 67 años con enfermedad inflamatoria desde la infancia caracterizada como artritis idiopática juvenil. Diagnóstico de amiloidosis AA en 2014 en biopsia renal realizada por caída del FG. Manifestaciones clínicas: proteinuria, anemia e hipotiroidismo. Aumento en los niveles séricos de creatinina sin necesidad de terapia de reemplazo renal (TRR). Realizó tratamiento con canakinumab desde el diagnóstico hasta julio de 2017.

Inició tocilizumab 162 mg/semana por vía subcutánea en julio de 2017 por falta de respuesta al tratamiento previo, en términos de filtrado glomerular.

Durante el seguimiento, el laboratorio mostró mejoría del hematocrito, albúmina e IMC. La VSG disminuyó mientras que la PCR se mantuvo normal. La creatinina sérica y el *clearance* de creatinina se mantuvieron estables, con marcada mejoría de la proteinuria. No se cuenta con dosaje de SAA sérico.

CASO 3

Hombre de 65 años con diagnóstico de amiloidosis AA idiopática en abril de 2017 en biopsia renal realizada por síndrome nefrótico. Manifestaciones clínicas: síndrome nefrótico, astenia, disnea, cansancio y trastornos en el ritmo evacuatorio. Antes del diagnóstico recibió 4 ciclos del esquema CYBORD (Ciclofosfamida-Bortezomib-Dexametasona) en otro centro, probablemente debido a las dificultades en la tipificación del amiloide en la Argentina y la región.

En noviembre de 2017 inició TRR. Además, presentó episodios de hemorragia digestiva en marzo de 2018, con biopsia intestinal negativa para rojo Congo.

Inició tocilizumab semanal por vía subcutánea en mayo de 2018.

Se le realizó trasplante renal en agosto de 2020.

Cuadro 1. Respuesta a tocilizumab por caso

Paciente/ Valor de laboratorio	1	2	3	4	5	6
Edad al diagnóstico de la amiloidosis (en años)	50	67	65	56	53	19
Diagnóstico (enfermedad de base)	AIJ	AIJ	Idiopática	Idiopática	LES/AR	Idiopática
Hematocrito (%) pre-tratamiento	36,8	30	23,7	24,6	32,1	23,9
Hematocrito (%) pos-tratamiento	43,7	35,1	39,4	37	44,5	35
VSG (mm/h) pre-tratamiento	34	67	12	76	57	60
VSG (mm/h) pos-tratamiento	12	17	2	2	3	26
PCR pre-tratamiento	3,9	0,4	3,7	5,5	0,1	11,2
PCR pos-tratamiento	< 0,2	0,4	0,4	0,2	0,1	2,4
Albúmina (g/dL) pre-tratamiento	3,8	3,1	2,5	2,5	3,4	2
Albúmina (g/dL) pos-tratamiento	4,4	4,1	3,8	4,7	4,4	3,1
IMC pre- tratamiento	20	25,1	27,4	21,5	17,2	14,8
IMC pos- tratamiento	23,7	28,9	27,7	24,9	18,2	17,4
Creatinina sérica pre-tratamiento	1,7	3,7	10,3	3,9	2,1	10,2
Creatinina sérica pos-tratamiento	1,4	3,8	8,1	7,4	1,3	11
Cl Cr pre- tratamiento	38,5	16	7,5	17,5	27,5	6,3
Cl Cr pos- tratamiento	48,3	16,2	9,7	9,6	43,1	6,7
Proteinuria pre-tratamiento	0,07	2,5	4,9	3,2	0,24	> 30
Proteinuria pos-tratamiento	0,04	0,5	4,9	2	0,24	0,6
SAA pre-tratamiento	132	-	235	32	205	409
SAA pos-tratamiento	59,3	-	1,5	0,7	1,2	4

AIJ: artritis idiopática juvenil; Cl Cr: clearance de creatinina; IMC: índice de masa corporal; LES/AR: lupus eritematoso sistémico/artritis reumatoidea; mm/h: milímetros por hora; PCR: proteína C reactiva; SAA: amiloide A sérico; VSG: eritrosedimentación.

Durante el seguimiento no repitió episodios de hemorragia digestiva. El laboratorio (hasta el momento del trasplante renal) mostró mejoría del hematocrito, parámetros inflamatorios y albúmina, manteniendo IMC estable. La creatinina sérica y el *clearance* de creatinina persistieron elevados con requerimiento de TRR. El SAA disminuyó. No se registraron efectos adversos relacionados con la infusión ni posteriores. Luego del trasplante continuó en tratamiento con tocilizumab sin complicaciones registradas.

CASO 4

Hombre de 56 años con diagnóstico de amiloidosis AA idiopática en octubre de 2017 en biopsia renal, pulmonar y hepática. Al momento del diagnóstico presentaba insuficiencia renal con requerimiento de TRR, afección pulmonar, de cuerdas vocales con disfonía, compromiso

hepático y déficit del factor X de la coagulación. En tratamiento con corticosteroides sistémicos.

Inició tocilizumab 162 mg/semana por vía subcutánea en noviembre de 2017.

Durante el seguimiento presentó mejoría de la disfonía. El laboratorio mostró mejoría del hematocrito, parámetros inflamatorios, albúmina sérica e IMC. El déficit de factor X se corrigió. No se registró mejoría en creatinina sérica y ni el *clearance* de creatinina; actualmente se encuentra en evaluación pretrasplante renal. El SAA disminuyó. No se registraron efectos adversos relacionados con la infusión ni posteriores.

CASO 5

Mujer de 53 años con enfermedad reumática no filiada (LES/AR). Diagnóstico de amiloidosis AA en noviembre de 2017 en biopsia renal realizada por caída del FG.

Además, presentaba astenia, alopecia, diarrea, vértigo, pérdida de peso e hipotensión ortostática. En tratamiento con meprednisona e hidroxiclороquina.

Antecedente de tiroidectomía total en 2014 en otro centro por bocio multinodular, cuya anatomía patológica reveló depósito de amiloide AA.

Inició tocilizumab 162 mg/semana por vía subcutánea en diciembre de 2017 por falta de respuesta al tratamiento previo en términos de filtrado glomerular.

Durante el seguimiento revirtió la hipotensión ortostática. El laboratorio mostró mejoría del hematocrito, VSG, albúmina sérica e IMC. También mejoró la función renal, manteniendo la proteinuria estable. El SAA disminuyó. Logró la suspensión de corticosteroides sistémicos. No se registraron efectos adversos relacionados con la infusión ni posteriores.

CASO 6

Mujer de 19 años con diagnóstico de amiloidosis AA idiopática en biopsia renal realizada por síndrome nefrótico, con requerimiento de TRR. Antecedente de madre con artritis reumatoide (AR).

Inició tocilizumab cada 15 días en mayo de 2017. Se le realizó trasplante renal en diciembre de 2018.

Durante el seguimiento registró mejoría de la curva ponderal. El laboratorio (hasta el momento del trasplante) mostró mejoría del hematocrito, parámetros inflamatorios, albúmina e IMC. Mantuvo requerimiento de TRR, mejorando la proteinuria. El SAA disminuyó. Continúa en tratamiento con tocilizumab. No se registraron efectos adversos relacionados con la infusión ni posteriores.

DISCUSIÓN

Si bien se utilizan varios fármacos, aún no existe un tratamiento específico para la amiloidosis AA.

El tocilizumab, anticuerpo monoclonal que se une a los receptores de IL-6, tanto solubles como unidos a membranas (IL-6Rs e IL-Rm) e inhibe la señalización mediada por ambos¹⁰, disminuye indirectamente la producción y circulación de SAA^{11,12}. Existen informes de casos que avalan la eficacia del tratamiento con este fármaco. Nishida y col.¹³ describieron una paciente con amiloidosis AA con afectación colónica, refractaria a múltiples tratamientos. Con la administración de tocilizumab presentó mejoría clínica y disminución de depósitos amiloideos en colon.

Courties y col.¹⁴ informaron 12 pacientes con amiloidosis AA en tratamiento con tocilizumab como monoterapia, de los cuales 11 mejoraron sus dosajes de PCR, y 3 de 9 pacientes mejoraron su función renal. Ugurlu y col.¹⁵ estudiaron pacientes con amiloidosis AA y fiebre mediterránea familiar tratados con tocilizumab y colchicina. Todos disminuyeron los reactantes de fase aguda y la proteinuria. Un informe de caso más reciente de Ju-Yang Jung y col. mostró respuesta clínica gastrointestinal y articular durante el tratamiento con tocilizumab en una paciente con artritis reumatoide complicada con amiloidosis AA¹⁶.

El nivel de SAA disminuyó en todos los pacientes. Creemos que esta reducción del estado inflamatorio favorece la síntesis de proteínas y la producción de glóbulos rojos mejorando la nutrición y la anemia de los pacientes, respectivamente. En el estudio de Gillmore y col. sobre la carga de amiloide y los resultados clínicos en amiloidosis AA, los autores describen que mantener concentraciones séricas de SAA por debajo de 10 mg/L disminuye los depósitos amiloideos en los órganos afectados y mejora las tasas de supervivencia¹⁷. En nuestra serie, observamos que todos los pacientes mejoraron el hematocrito, los parámetros inflamatorios, la albúmina sérica e IMC. La función renal mejoró en un paciente, 4 se mantuvieron estables y 1 empeoró. La proteinuria disminuyó en 3 pacientes y se mantuvo estable en el resto. Cabe destacar que quienes lograron mejoría de la función renal fueron aquellos en quienes el fallo renal se encontraba en fases incipientes. Asimismo, entre los factores que podrían determinar las diferentes respuestas se encuentran la edad, la enfermedad de base, el tiempo al diagnóstico de la amiloidosis AA y las comorbilidades asociadas.

Los informes publicados sobre el uso de tocilizumab en amiloidosis AA son escasos. En este trabajo se describe el efecto en los pacientes con amiloidosis AA y su tolerancia. Su administración subcutánea es sencilla y puede quedar en manos del paciente y su familia. Lamentablemente, su acceso es limitado por el elevado costo.

CONCLUSIONES

El tocilizumab logró retrasar la caída del filtrado glomerular, mejorar el estado nutricional, los parámetros inflamatorios y bioquímicos, con reducción de la sintomatología, pudiendo ser, por tanto, una de las pocas estrategias eficaces en el tratamiento de la amiloidosis AA.

REFERENCIAS

1. Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, et al. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br J Haematol*. 2013;161(4):525-532. <https://doi.org/10.1111/bjh.12286>.
2. Aguirre MA, Boietti BR, Nucifora E, et al. Incidence rate of amyloidosis in patients from a medical care program in Buenos Aires, Argentina: a prospective cohort. *Amyloid*. 2016 Sep;23(3):184-187. <https://doi.org/10.1080/13506129.2016.1207626>.
3. Bunker D, Gorevic P. AA amyloidosis: Mount Sinai experience, 1997-2012. *Mt Sinai J Med*. 2012 Nov-Dec;79(6):749-756. <https://doi.org/10.1002/msj.21342>.
4. Aguirre MA, Boietti BR, Nucifora E, et al. Amiloidosis AA. Estudio de cohorte en una institución [AA amyloidosis. A single institution cohort study]. *Medicina (B Aires)*. 2019;79(4):276-279.
5. Urieli-Shoval S, Linke RP, Matzner Y. Expression and function of serum amyloid A, a major acute-phase protein, in normal and disease states. *Curr Opin Hematol*. 2000;7(1):64-69. <https://doi.org/10.1097/00062752-200001000-00012>.
6. Pinney JH, Lachmann HJ. Systemic AA amyloidosis. *Subcell Biochem*. 2012;65:541-564. https://doi.org/10.1007/978-94-007-5416-4_20.
7. Westermark GT, Fändrich M, Westermark P. AA amyloidosis: pathogenesis and targeted therapy. *Annu Rev Pathol*. 2015;10:321-44. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020712-163913>.
8. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007;356(23):2361-2371. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070265>.
9. Papa R, Lachmann HJ. Secondary, AA, Amyloidosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018;44(4):585-603. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2018.06.004>.
10. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición 7858 [Internet]. [Buenos Aires: ANMAT; 2015 sept 28] [citado 2021 oct 10]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/septiembre_2015/Dispo_7858-15.pdf.
11. Okuda Y. AA amyloidosis - Benefits and prospects of IL-6 inhibitors. *Mod Rheumatol*. 2019 Mar;29(2):268-274. <https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1515145>.
12. Lane T, Gillmore JD, Wechalekar AD, et al. Therapeutic blockade of interleukin-6 by tocilizumab in the management of AA amyloidosis and chronic inflammatory disorders: a case series and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(6 Suppl 94):S46-S53.
13. Nishida S, Hagihara K, Shima Y, et al. Rapid improvement of AA amyloidosis with humanised anti-interleukin 6 receptor antibody treatment. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1235-6. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.099267>.
14. Courties A, Grateau G, Philippe P, et al. AA amyloidosis treated with tocilizumab: case series and updated literature review. *Amyloid*. 2015;22(2):84-92. <https://doi.org/10.3109/13506129.2014.1002031>.
15. Ugurlu S, Hacioglu A, Adibnia Y, et al. Tocilizumab in the treatment of twelve cases with aa amyloidosis secondary to familial mediterranean fever. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):105. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0642-0>.
16. Jung JY, Kim YB, Kim JW, et al. Biologic therapy for amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis treated with interleukin 6 therapy: Case report and review of literature. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(32):e26843. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026843>.
17. Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR, et al. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet*. 2001;358(9275):24-29. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)05252-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)05252-1).