

## **Hipertrofia ventricular izquierda y proteinuria en rango subnefrótico con antecedentes familiares nefrológicos: a propósito de un caso**

Se presenta el caso de un varón de 43 años derivado a la consulta de Nefrología General de nuestro hospital en octubre 2019 para estudio de deterioro de función renal y proteinuria en rango subnefrótico. Asintomático a la anamnesis por aparatos y sistemas.

Como antecedentes personales presenta:

- No alergias medicamentosas conocidas.
- Hábitos tóxicos: no hábito tabáquico ni enólico, ni consumo de otras sustancias.
- HTA de 6 años de evolución.
- Dislipidemia mixta de 10 años de evolución.
- Hiperuricemia asintomática.
- Poliglobulia secundaria, JAK2 negativa.

Como antecedentes familiares nefrológicos: familia originaria de la provincia de Toledo; madre trasplantada renal con necesidad de retornar a TRS con hemodiálisis en 2018 por ICC, 2 tíos maternos trasplantados renales y 1 tía materna con ERC.

Tratamiento farmacológico previo: enalapril 20 mg 1-0-1, rosuvastatina 5 mg 0-0-1, omacor 1g 1-1-1, alopurinol 100 mg 0-1-0, colchicina 1 mg 1-0-0, hidroferol 0.266 mg quincenal.

A la exploración física, se encontraba eupneico en reposo, alerta y orientado en las 3 esferas, normotenso con cifras de TA 124/81 mmHg, con frecuencia cardiaca en rango a 81 lpm, saturando 98% basal y afebril. A la auscultación cardiopulmonar, ruidos cardiacos rítmicos, sin soplos, y murmullo vesicular conservado sin otros ruidos sobreañadidos. Euvolémico sin edemas en MMII.

Previamente a la consulta, se le había realizado un control analítico en el que presentaba Hb 17.8 g/dL, leucocitos 9530/uL con fórmula leucocitaria normal, plaquetas 215000/uL, gasometría venosa sin alteraciones del equilibrio ácido-base, Cr 1.48 mg/dL para FGe CKD-EPI 60 mL/min, urea 53 mg/dL, glucosa 91 mg/dL, CT 187 mg/dL, HDL 36 mg/dL, LDL 119 mg/dL, triglicéridos 341 mg/dL, Na 143 mmol/L, K 4.7 mmol/L, Cl 103 mmol/L, resto de iones en rango normal y perfil hepático sin alteraciones. Urianálisis con sistemático de orina con proteínas 2+, sin microhematuria ni otras alteraciones, ratio proteína/creatinina de 1207 mg/g en orina de micción y 4g de proteínas excretadas en orina de 24h.

Se le optimizó el tratamiento hipolipemiante añadiendo ezetimiba a lo que tomaba previamente y se le solicitaron las siguientes pruebas complementarias, que se vieron postpuestas en contexto de la pandemia por Covid-19:

- Ecografía doppler renal (diciembre 2020): riñón derecho aumentado de tamaño de 11.2 cm y riñón izquierdo disminuido de tamaño, de 9.7 cm de eje mayor, ambos con aumento de la ecogenicidad cortical, sugerente de nefropatía. Se aprecian pequeños quistes subcentimétricos bilaterales, localizados fundamentalmente en la medular y algunos en la cortical de

ambos riñones, así como imágenes cálcicas, más numerosas en el riñón izquierdo, que están localizadas en la unión corticomedular, fuera del seno renal, por lo que no sugieren corresponder a litiasis. No se aprecia dilatación de vía excretora con esta técnica. Estudio Doppler: buena vascularización arterial y venosa en riñón derecho con índice de resistencia, tiempo de aceleración y morfología de onda normales. Menor vascularización en riñón izquierdo, aunque las ondas arteriales también presentan un índice de resistencia, tiempo de aceleración y morfología normales. Conclusión: signos de nefropatía bilateral, con discreta atrofia del riñón izquierdo e hipertrofia del derecho, con pequeños quistes de localización medular fundamentalmente y pequeñas calcificaciones bilaterales, más numerosas en el riñón izquierdo, localizadas en la unión corticomedular, que podrían corresponder a nefrocalcinosis. Estudio Doppler dentro de límites normales.

- Ecocardiograma transtorácico (abril 2021): ventrículo izquierdo de tamaño normal, con hipertrofia concéntrica de grado ligero. Función VI sistólica global conservada. FEVI BP 67%. Función diastólica normal. Ventrículo derecho normal en tamaño y función sistólica. No patología valvular orgánica. Aurículas de tamaño normal.

Para la siguiente revisión se le solicitó además proteinograma (sin pico monoclonal), cadenas ligeras con cociente kappa/lambda (1.043, dentro de la normalidad), inmunoglobulinas (IgG 747 mg/dL en rango normal, IgA 411 mg/dL ligeramente elevada, IgM 41 mg/dL ligeramente disminuida), y estudio inmunológico completo (negativo).

La hipertrofia concéntrica de grado ligero del VI se asoció más probablemente a origen hipertensivo.

Ante los hallazgos descritos en la ecografía doppler renal, se le solicitó una RMN abdominal para una mejor valoración (agosto 2021): Riñón derecho de 104 mm de diámetro longitudinal y riñón izquierdo de 100 mm con alguna imagen quística y alguna otra imagen pseudonodular hiperintensa en T2 indeterminada, ya que el estudio se realizó sin contraste intravenoso. No se observan adenopatías.

Durante el seguimiento en los meses posteriores se evidenció una clara progresión de la ERC, con deterioro de función renal y aumento de proteinuria progresivos, de forma que en octubre de 2023 se inicia tratamiento con iSGLT2 (Jardiance) tras evolucionar la proteinuria a rango nefrótico con uPCR pico de 4.6 g/g, produciéndose un descenso progresivo de la proteinuria desde entonces, aunque el FGe continúa en descenso (*Figura 1*). Clínicamente permanece asintomático.

Se le realizó ecocardiograma de control (abril 2024): ventrículo izquierdo de tamaño normal, con hipertrofia concéntrica de grado ligero. Función VI sistólica global conservada. FEVI BP 57%. GLS -18.7%. Alteración de la relajación. Relación E/E' 12.2. Ventrículo derecho normal en tamaño y función sistólica. Aurículas de tamaño normal. Se detecta una insuficiencia mitral mínima. Insuficiencia tricúspide ligera que permite estimar PSAP normal. Sin derrame pericárdico. Recomendamos completar estudio con RM cardíaca.

Dados los hallazgos descritos, se amplió el estudio con una RMN cardiaca con gadolinio (enero 2025): ventrículo izquierdo no dilatado, con hipertrofia concéntrica (espesor septal de 18 mm, masa indexada de 88 g/m<sup>2</sup>), sin alteraciones segmentarias con función sistólica normal (FE 53%). Ventrículo derecho no dilatado ni hipertrófico sin alteraciones segmentarias, con función sistólica normal (FE 56%). Elevación generalizada de valores de T1 mapping. Focos de realce tardío parcheado nodular subendocárdico difuso, que coinciden con zonas patológicas en el mapa T1 post-contraste. Los hallazgos son sugerentes de infiltración cardiaca por amiloide (*Figura 2*).

Dados los llamativos antecedentes familiares, se solicitó al paciente y a sus familiares afectados de la rama materna un estudio genético por sospecha de una enfermedad hereditaria, con el siguiente resultado: mutación de APO-AII (Stop784Arg Stop101R variant c.301 T>A, p.X101R ext.21 apolipoprotein A-II), compatible con amiloidosis familiar de herencia autosómica dominante.

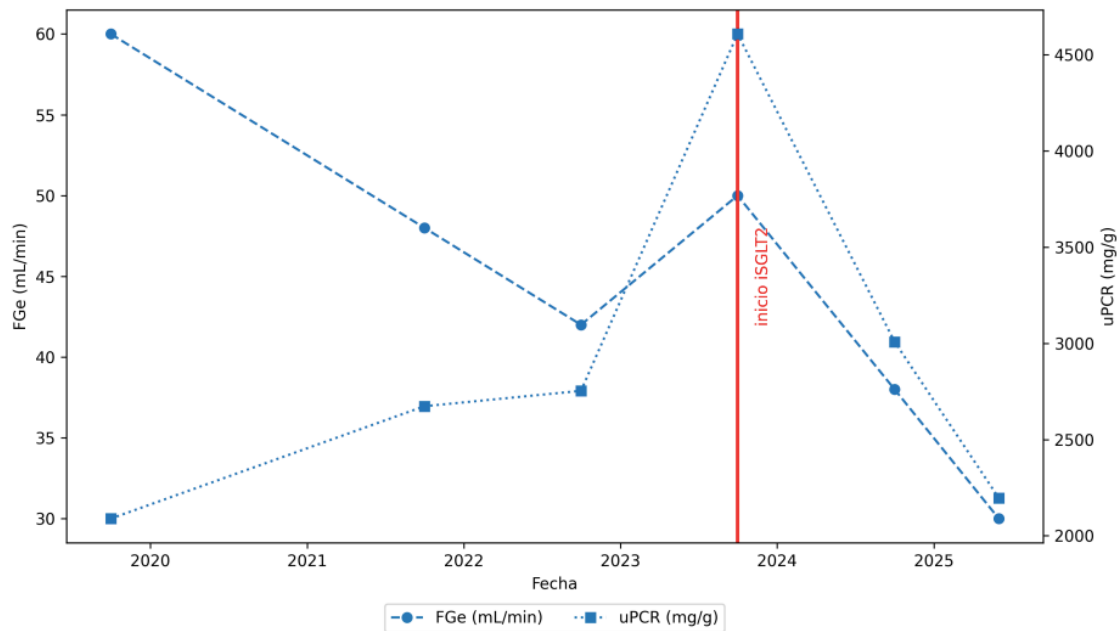


Figura 1. Evolución de función renal y uPCR.

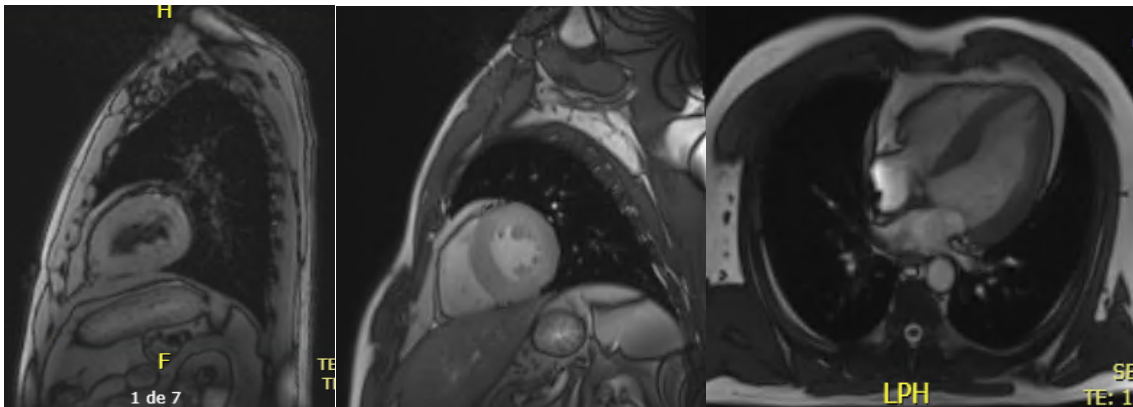


Figura 2. RMN cardiaca. Hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo. Elevación generalizada de valores de T1 mapping. Focos de realce tardío parcheado nodular subendocárdico difuso, que coinciden con zonas patológicas en el mapa T1 post-contraste.

## Discusión

La amiloidosis familiar engloba un grupo de trastornos hereditarios por depósito de proteínas mal plegadas en órganos, con herencia típicamente autosómica dominante. Los tipos más reconocidos incluyen variantes de TTR (transtiretina, forma más prevalente), fibrinógeno A $\alpha$ , lisozima, apolipoproteína A-I y, raramente, apolipoproteína A-II (APO-AII) como causa de enfermedad sistémica hereditaria por amiloide. Existen solo unos pocos casos confirmados en la literatura científica que muestran depósito de fibrillas de apolipoproteína A-II en tejido renal (y otros órganos en reporte aislado) y manifestaciones clínicas como insuficiencia renal progresiva, proteinuria e hipertensión arterial.

La amiloidosis por APO-AII se caracteriza por depósitos de amiloide que contienen apolipoproteína A-II identificada por técnicas de proteómica o inmunohistoquímica, tras confirmar la presencia de depósitos amiloides típicos mediante biopsia de tejido afecto (tinción con rojo Congo y birrefringencia verde manzana bajo luz polarizada). La tipificación genética es esencial para identificar mutaciones en genes como APO-AII cuando se detecta apolipoproteína A-II en depósitos, y para distinguir esta forma de otras amiloidosis hereditarias. En casos con implicación renal predominante, se debe considerar secuenciación de genes de amiloidosis hereditaria (APOA2, FGA, APOA1, LYZ).

La amiloidosis por APO-AII carece de terapias específicas establecidas y su manejo se basa principalmente en el control de la proteinuria, la hipertensión arterial y la progresión de la enfermedad renal, con eventual necesidad de terapia de reemplazo renal en estadios avanzados. A diferencia de las terapias dirigidas para la amiloidosis por transtiretina (tafamidis, silenciamiento génico) o la amiloidosis por cadenas ligeras (AL), no existen tratamientos farmacológicos aprobados dirigidos a corregir la producción o estabilización de APOA2 mutante. En todos los casos, la identificación temprana y la tipificación proteica/genética son fundamentales para orientar el pronóstico, la asesoría genética familiar y selección de terapias específicas según el tipo de amiloidosis.

## Conclusión

Este caso destaca la importancia de realizar una historia clínica detallada, prestando especial atención a los antecedentes familiares, que pueden ser de gran ayuda para orientar el diagnóstico también en pacientes con compromiso cardiorenal, permitiendo una intervención terapéutica dirigida y multidisciplinaria.

## Bibliografía

1. Lin L, Qiu H, You Y. Sporadic apolipoprotein A-II amyloidosis with familial renal failure: A mutation-negative case and comprehensive literature review. *Nephrology (Carlton)* [Internet]. 2025;30(7):e70091. doi:10.1111/nep.70091.
2. Sipe JD, Yang M, Liu Y, et al. Apolipoprotein A-II induces acute-phase response associated AA amyloidosis in mice through conformational changes of plasma lipoprotein structure. *Sci Rep* [Internet]. 2018;8:5620. doi:10.1038/s41598-018-23755-y.
3. Prokaeva T, Akar H, Spencer B, et al. Hereditary renal amyloidosis associated with a novel apolipoprotein A-II variant. *Kidney Int Rep*. 2017;2(6):1223-1232. doi:10.1016/j.ekir.2017.07.009.