



Carta al Director

Amiloidosis asociada a β 2-microglobulina: un vínculo olvidado que debe recordarse

Beta-2 microglobulin-associated amyloidosis: A forgotten link to remember

Sr. Director,

El aumento de incidencia del síndrome del túnel del carpo en pacientes en hemodiálisis, en la década de los ochenta, llevó al diagnóstico de amiloidosis asociada a diálisis por depósito de B2-microglobulina (β 2m)¹. El tiempo en diálisis y la inflamación se identificaron como sus principales promotores. La utilización de membranas de alto flujo y el uso de agua ultrapura disminuyó su incidencia hasta casi desaparecer². No existe tratamiento específico para esta patología, salvo el trasplante renal o el incremento en el aclaramiento de la β 2m a través de membranas de alta permeabilidad y técnicas convectivas. Se ha descrito que el uso de doxiciclina puede tener una respuesta clínica favorable³. A pesar de todas estas medidas terapéuticas el pronóstico continúa siendo desalentador.

Describimos el caso de un varón de 52 años con dolor osteomuscular de predominio en cintura escapular y en ambas manos que se exacerbaba durante las sesiones de hemodiálisis. El paciente tenía múltiples factores de riesgo cardiovascular y enfermedad renal crónica secundaria a reflujo vesicoureteral. Trasplantado renal en dos ocasiones, con disfunción crónica de ambos injertos. Adicionalmente, presentaba hiperparatiroidismo terciario, persistente. Se realizó paratiroidectomía subtotal, con exeresis de 4 glándulas paratiroides en 2012, nueva resección de glándula hiperplásica en 2021 y termoablación de hiperplasia paratiroidea superior izquierda en 2022. Tras 5 meses con etelcalcetide la PTH se redujo desde 831 pg/ml hasta 286 pg/ml. Fue diagnosticado de síndrome de túnel del carpo, que requirió exoneurólisis. Dadas las características del dolor, el tiempo acumulado en hemodiálisis de 22 años y la presencia de síndrome de túnel carpiano, se realizó control radiológico, observándose lesiones radiolúcidas en diáfisis de huesos largos, junto con datos de resorción subperióstica (fig. 1). Con estos hallazgos se sospechó amiloidosis β 2m concomitante con enfermedad ósea metabólica de alto remodelado. No fue posible la obtención de muestras para diagnóstico histológico. Se inició tratamiento con doxiciclina

a dosis bajas y se aumentó el número de sesiones de hemodiafiltración *on-line* a cuatro sesiones semanales por negativa del paciente a realizarse mayor número. El paciente presentó un curso clínico favorable, con reducción en el dolor reportado mediante escala visual analógica del dolor, pasando de 9 a 6 puntos. Transcurrido un mes del incremento de las sesiones de hemodiálisis *on-line*, la concentración sérica prediálisis de β 2m se redujo de 41,7 mg/l a 32,2 mg/l, un descenso del 22%. Tras un año de intensificación del tratamiento y 13 meses de doxiciclina, se observó una mejoría e incluso la desaparición de las lesiones óseas en la radiografía de húmero izquierdo (fig. 1A-B), del fémur derecho (fig. 1C-D) y de la falange media del quinto dedo de la mano derecha (fig. 1E-F).

La amiloidosis β 2m es una enfermedad causada por acumulación y depósito tisular de fibrillas de β 2m que afectan diferentes estructuras, incluyendo el hueso⁴. La β 2m es un componente del complejo mayor de histocompatibilidad I, presente en la práctica totalidad de células nucleadas del organismo. En los pacientes con enfermedad renal crónica terminal se produce una reducción muy significativa del aclaramiento renal de β 2m, junto con un aumento de su producción intradiálisis como reacción al contacto de las células del paciente con la membrana del dializador, lo cual activaría el sistema del complemento y la liberación de citoquinas proinflamatorias. Estudios *in vitro* sugieren que la β 2m activa de manera directa los osteoclastos, favoreciendo la destrucción ósea⁵. La prevalencia de esta enfermedad es desconocida, ya que el diagnóstico definitivo se alcanza mediante biopsia de tejido óseo, y esta rara vez se lleva a cabo. Se ha propuesto un algoritmo clínico para alcanzar el diagnóstico⁶. Se consideran criterios diagnósticos mayores la presencia de dolor poliarticular, síndrome del túnel del carpo, dedos en gatillo, hallazgo de quistes óseos o lesiones vertebrales, y criterios diagnósticos menores la presencia de fracturas óseas, colitis u otras lesiones. El trasplante renal es el tratamiento de elección para reducir los niveles de β 2m circulantes y la mejoría o desaparición de la sintomatología. Los síntomas suelen mejorar

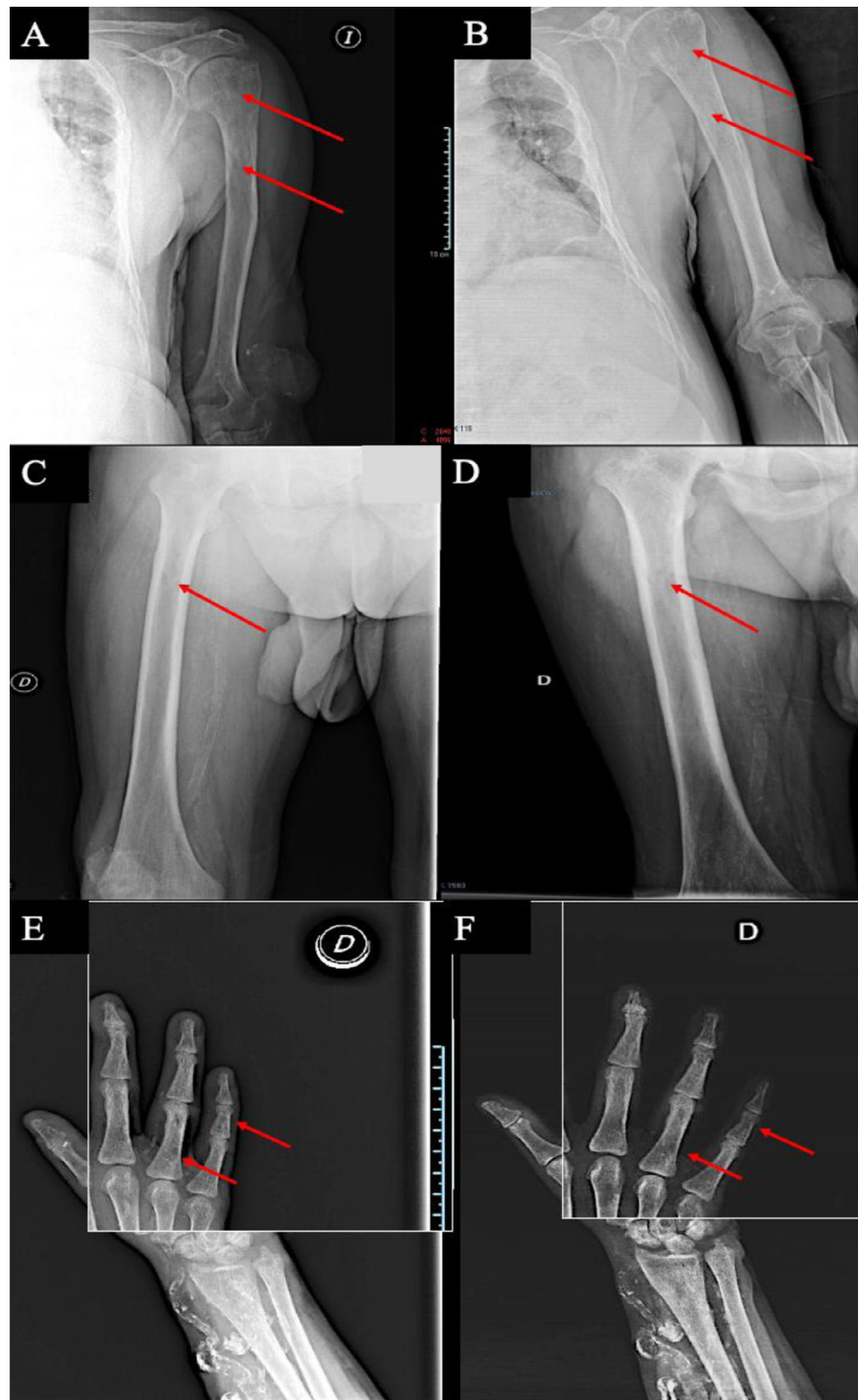


Figura 1 – Hallazgos radiológicos con lesiones radiolúcidas en sacabocados en húmero izquierdo antes (A) y después (B), fémur derecho antes (C) y después (D) y falange media de V dedo mano derecha, antes (E) y después (F).

rápido tras el trasplante, y pueden recurrir ante el fracaso del injerto. La analgesia juega un papel fundamental. Se ha propuesto el abordaje quirúrgico de las lesiones mediante cirugía abierta o artroscopia, con mejoría clínica inicial pero reaparición del dolor posteriormente⁷. La utilización de membranas de alta permeabilidad, el incremento de la dosis de diálisis y el uso de hemodiafiltración *on-line* aumenta el aclara-

miento de $\beta 2m$ ⁸, suponiendo el principal abordaje terapéutico de esta patología en los pacientes que no son candidatos a trasplante renal. La doxiciclina, un antibiótico del grupo de las tetraciclinas, ha demostrado *in vitro* reducir la síntesis de $\beta 2m$ ⁹, y se ha reportado, mediante series de casos, que su administración lleva a una mejoría sintomática, con reducción del dolor y aumento de la amplitud del movimiento articular¹⁰.

En nuestro caso, es posible que la suma de ambas medidas haya contribuido a un descenso de los niveles plasmáticos de β 2m.

Conclusión

El incremento de la eficacia depuradora del régimen de diálisis junto con el tratamiento con doxiciclina modificó el curso de la enfermedad de este paciente, con clara mejoría de su sintomatología y de las lesiones óseas radiológicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martin-Malo A, Mallol J, Castillo D, Barrio V, Burdiel LG, Perez R, et al. Factors affecting beta 2-microglobulin plasma concentration during hemodialysis. *Int J Artif Organs*. 1989;12:509–14.
2. Hoshino J, Yamagata K, Nishi S, Nakai S, Masakane I, Iseki K, et al. Significance of the decreased risk of dialysis-related amyloidosis now proven by results from Japanese nationwide surveys in 1998 and 2010. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:595–602.
3. Montagna G, Cazzulani B, Obici L, Uggetti C, Giorgetti S, Porcari R, et al. Benefit of doxycycline treatment on articular disability caused by dialysis related amyloidosis. *Amyloid*. 2013;20:173–8.
4. Portales-Castillo I, Yee J, Tanaka H, Fenves AZ. Beta-2 microglobulin amyloidosis: Past, present, and future. *Kidney360*. 2020;1:1447–55.
5. Mena C, Esser E, Sprague SM. Beta2-microglobulin stimulates osteoclast formation. *Kidney Int*. 2008;73:1275–81.
6. Nishi S, Yamamoto S, Hoshino J, Takaichi K, Naiki H. The features of bone articular lesions in dialysis-related amyloidosis (DRA) and criteria for the clinical diagnosis of DRA. *Ren Replace Ther*. 2019;5:10.
7. Takenaka R, Fukatsu A, Matsuo S, Ishikawa K, Toriyama T, Kawahara H. Surgical treatment of hemodialysis-related shoulder arthropathy. *Clin Nephrol*. 1992;38:224–30.
8. Lornoy W, Beaus I, Billiouw JM, Sierens L, Van Malderen P, D'Haenens P. On-line haemodiafiltration. Remarkable removal of beta2-microglobulin. Long-term clinical observations. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15 Suppl 1:49–54.
9. Giorgetti S, Raimondi S, Pagano K, Relini A, Bucciantini M, Corazza A, et al. Effect of tetracyclines on the dynamics of formation and destructure of beta2-microglobulin amyloid fibrils. *J Biol Chem*. 2011;286:2121–31.
10. Piccoli GB, Hachemi M, Molino I, Coindre JP, Boursot C. Doxycycline treatment in dialysis related amyloidosis: Discrepancy between antalgic effect and inflammation, studied with FDG-positron emission tomography: A case report. *BMC Nephrol*. 2017;18:285.

Javier Arias-Alcala, Celia Novas Moreno, Carlos Novillo Sarmiento, Isabel Lopez-Lopez, Sagrario Soriano, Alejandro Martin-Malo y Cristian Rodelo-Haad*

Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: crisroha@yahoo.com, crisroha16@gmail.com (C. Rodelo-Haad).

0211-6995/© 2024 Publicado por Elsevier España, S.L.U. a nombre de Sociedad Española de Nefrología. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2024.07.002>