

Amiloidosis asociada a la diálisis

J. M. Campistol, M. Solé y J. Muñoz-Gómez

Hospital Clínic i Provincial. Barcelona.

Servicio de Nefrología, Anatomía Patológica y Reumatología

Introducción

La amiloidosis asociada a la diálisis (Am-D) constituye una nueva complicación osteoarticular del paciente con insuficiencia renal crónica terminal sometido a tratamiento sustitutivo durante períodos prolongados (> 7-8 años). Warren y Otieno¹ reportaron en 1975 una elevada incidencia de síndrome del túnel carpiano (STC) en la población de pacientes en hemodiálisis, atribuyendo su desarrollo al edema y estasis venoso secundario a la fístula arteriovenosa distal. En 1978, Kenzora² describió el primer caso de STC secundario a depósitos de sustancia amiloide en un paciente en hemodiálisis. Posteriormente, Assenat et al.³ presentaron la primera serie de STC de origen amiloide en pacientes hemodializados, remarcando la elevada asociación del STC y «hombro doloroso» («shoulder pain») en estos pacientes. En 1985, Muñoz-Gómez y Bardin^{4, 5} describieron el cuadro clínico articular característico de la Am-D.

La incidencia de la Am-D es progresiva y acumulativa con los años en diálisis, siendo prácticamente inexistente en los pacientes con menos de cinco años en diálisis, de un 25 % después de diez años de tratamiento sustitutivo, de un 50 % después de quince años y en el 100 % de los pacientes después de veinte años de hemodiálisis⁶. Las manifestaciones clínicas predominantes son el desarrollo de un STC y la artropatía amiloide en forma de sinovitis crónica oligo/monoarticular, lesiones osteolíticas, fracturas patológicas y roturas tendinosas espontáneas. La Am-D representa una nueva variedad de Am, desde que en 1985 Shirahamã y Gejyo^{7, 8} identificaron a la β 2-microglobulina como la proteína fibrilar constituyente. Respecto a la patogenia, y después de diez años de las primeras descripciones, siguen existiendo datos discordantes en la literatura, con aspectos poco conocidos.

Manifestaciones clínicas

Síndrome del túnel carpiano

El STC representa la primera manifestación de la Am-D en el 75 % de los pacientes⁹. Tiene las mismas características clinicopatogenéticas que el STC de otra etiología, y consiste en la compresión del nervio mediano, a su paso a través del canal del carpo, por el depósito de sustancia amiloide. Como datos característicos podemos resaltar la mayor incidencia en el sexo masculino, frecuente desarrollo bilateral, exacerbaciones del dolor y acroparestesias durante la diálisis y la tendencia a la recidiva después de la descompresión quirúrgica^{10, 11}. El tratamiento será siempre quirúrgico y no se deberá retrasar por la irreversibilidad en la lesión neurológica.

Artropatía amiloide

El cuadro clínico de la artropatía amiloide incluye sinovitis crónica monoarticular, fracturas patológicas especialmente de cuello de fémur, espondilartropatía destructiva, lesiones osteolíticas (geodas), tenosinovitis de los flexores de los dedos y rotura espontánea de tendones^{4, 5, 12, 13}.

La sinovitis crónica constituye la lesión más representativa de la artropatía amiloide del paciente en diálisis y suele asociarse al STC. Se manifiesta en forma de derrame articular crónico y recidivante, afectando a grandes articulaciones (rodillas, hombros, caderas, codos), con moderado dolor y escasa traducción inflamatoria. El estudio del líquido articular muestra un líquido no inflamatorio, con ausencia de cristales en el examen microscópico¹⁴. En la radiología se observan lesiones destructivas y pinzamiento de la interlínea articular, junto con lesiones osteolíticas yuxtaarticulares.

Las fracturas patológicas de cuello de fémur representan una complicación frecuente e incómoda de la artropatía amiloide^{15, 16}. Suele desarrollarse sobre lesiones osteolíticas preexistentes en cuello de fémur y el estudio anatomopatológico pone de manifiesto la presencia de masivos depósitos de sustancia amiloide β 2-microglobulina.

La afectación de la columna vertebral cursa en forma de espondilartropatía destructiva, con lesión del

Correspondencia: Dr. J. M. Campistol.
Hospital Clínic i Provincial.
Villarroel, 170.
08036 Barcelona.



Fig. 1.—Depósito nodular de sustancia amiloide a nivel del miocardio. Estudio necrópsico (rojo Congo, $\times 25$).

disco intervertebral, lesiones erosivas del cuerpo vertebral y, finalmente, aplastamiento vertebral. Allain et al.¹⁷ presentaron un caso de cuadriparesia secundaria al depósito extradural de sustancia amiloide a nivel de la columna cervical en un paciente afecto de artropatía amiloide- $\beta 2$ -microglobulina.

Afectación visceral

La Am-D se caracteriza por el predominio de afectación osteoarticular, siendo los depósitos viscerales infrecuentes, escasos, tardíos en la evolución de la enfermedad y con poca o nula traducción clínica. Los depósitos amiloides a nivel visceral adoptan una distribución vascular, con un patrón nodular subendotelial, afectando arteriolas y arterias de pequeño y mediano calibre¹⁸. Los órganos más frecuentemente afectados son el aparato digestivo, corazón (fig. 1), riñón, pulmón, hígado y próstata¹⁹. En un estudio dirigido a determinar el carácter sistémico de la Am-D estudiamos nuestra población de pacientes en hemodiálisis afectados de Am-D, demostrando depósitos viscerales en el 58 % de casos estudiados²⁰. Hasta la fecha la afectación visceral en el curso de la Am-D suele ser asintomática, aunque se han reportado casos de macroglosia por infiltración amiloide $\beta 2$ -microglobulina²¹, litiasis renal cuyo núcleo está formado por sustancia amiloide- $\beta 2$ -microglobulina²² y masas cutáneas-subcutáneas (especialmente en hueso poplíteo)²³.

Diagnóstico

Biopsia

El estudio histológico del tejido-órgano afecto suele demostrar la presencia de depósitos de sustancia amiloide y representa la clave diagnóstica en vida. La



Fig. 2.—Radiografía de cadera en la cual se observan las típicas imágenes osteolíticas («geodas») características de la amiloidosis asociada a la diálisis.

biopsia quirúrgica o por punción del ligamento anular del carpo, lesiones osteolíticas, membrana sinovial articular, tejido óseo de zona fracturada y masas subcutáneas muestran la presencia de sustancia amiloide- $\beta 2$ -microglobulina. En el estudio de extensión, la biopsia de grasa abdominal subcutánea tiene una positividad reducida (30 %), al igual que la biopsia rectal (25 %)²⁰. El examen anatomopatológico de los tejidos muestra depósitos homogéneos rojo Congo positivos, con birrefringencia en el examen con luz polarizada y moderada resistencia a la decoloración con permanganato potásico. El estudio inmunohistoquímico con anticuerpos monoclonales específicos confirma la positividad para $\beta 2$ -microglobulina, siendo negativo para el resto de proteínas precursoras de amiloide. La microscopía electrónica demuestra una estructura fibrilar curvilínea de 8-10 nm de diámetro, con ramificaciones aleatorias.

Sedimento del líquido articular

El examen microscópico del sedimento del líquido sinovial de articulaciones afectas demuestra la presencia de depósitos de sustancia amiloide en fragmentos de membrana sinovial desprendidos¹⁴. Constituye la técnica de elección en el diagnóstico de la artropatía amiloide por su sensibilidad, similar a la biopsia sinovial, inocuidad, reproducibilidad y utilidad como técnica de seguimiento.

Radiológico-isotópico

Las imágenes radiológicas más características de la Am-D son las lesiones osteolíticas («geodas») yuxtaarticulares, con límites bien definidos, formadas por el depósito de sustancia amiloide y responsables de fracturas patológicas (fig. 2). A nivel articular se observan lesiones destructivas de las superficies articulares, con disminución o desaparición de la interlí-

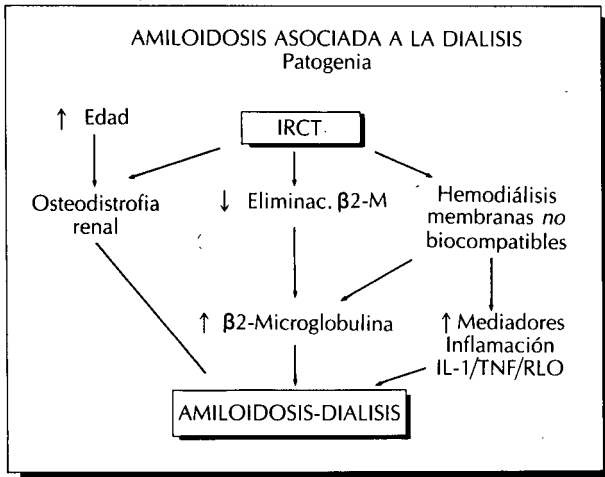


Fig. 3.—Esquema de la patogenia de la amiloidosis asociada a la diálisis. (Ver texto para explicaciones.)

nea articular. La espondilartropatía y la lesión del disco intervertebral constituyen la imagen característica de la afectación vertebral^{24, 25}. Los estudios isotópicos convencionales (gammagrafía con tecnecio 99) no se han mostrado útiles en el diagnóstico de la Am-D²⁶. En 1988, Hawkins et al.²⁷ presentaron la utilización en clínica humana del componente P del amiloide marcado con Iodo-123 como una técnica útil e inocua en el diagnóstico y localización de los depósitos amiloides en cualquier tipo de amiloidosis. Posteriormente se han realizado estudios con β2-microglobulina marcada con Iodo-131 con resultados similares para la Am-D²⁸. Estas técnicas isotópicas nos permiten realizar el diagnóstico de la Am-D en fases subclínicas, localizar los depósitos amiloides a nivel osteoarticular y visceral y realizar el seguimiento evolutivo de la enfermedad para valorar intentos terapéuticos.

Patogenia

Actualmente la interpretación de la patogenia de la Am-D se basa en tres aspectos concretos: el déficit de eliminación de β2-microglobulina secundario a la insuficiencia renal, el papel de las membranas de diálisis en la síntesis/eliminación de β2-microglobulina y síntesis de citocinas y la edad avanzada de los pacientes (fig. 3).

Niveles plasmáticos de β2-microglobulina

La β2-microglobulina constituye una proteína plasmática fisiológica de bajo peso molecular, 11.500 daltons, con metabolismo exclusivamente renal. Se filtra a nivel glomerular, siendo completamente reabsorbida y metabolizada en el túbulo proximal²⁹. Los

niveles plasmáticos de β2-microglobulina son inversamente proporcionales al aclaramiento de inulina; utilizándose incluso como parámetro de funcionalismo renal, y detectándose en los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal niveles plasmáticos 10-15 veces superiores a los de la población sana³⁰. Un factor importante en la eliminación de β2-microglobulina es la diuresis residual, observándose niveles plasmáticos significativamente inferiores en los pacientes en diálisis con diuresis residual en relación a los pacientes anúricos²⁹. También se ha observado un incremento progresivo de β2-microglobulina plasmática en relación con los años en hemodiálisis³⁰.

Papel de las membranas y técnica de diálisis

El protagonismo de las membranas de diálisis y la técnica de diálisis en la patogenia de la Am-D viene determinado por dos aspectos: en primer lugar, por los niveles plasmáticos de β2-microglobulina en base a la síntesis/eliminación, y en segundo lugar, por la síntesis de diversas citocinas de lesión ósea.

Desde la publicación de Hauglustaine et al.³¹ demostrando el incremento en los niveles plasmáticos de β2-microglobulina al final de la diálisis con la utilización de membranas de cuprofán y el descenso de los niveles con membranas de poliácridonitrilo (AN-69), ha existido polémica sobre el papel de las membranas en la síntesis de β2-microglobulina durante la diálisis. Hoy parece existir acuerdo en dos aspectos determinantes: las membranas biocompatibles (poliacridonitrilo y polisulfona) tienen una mayor capacidad de eliminación de β2-microglobulina mediante convección (membranas de alta permeabilidad) y fijación a la superficie de la membrana, y las membranas no biocompatibles (cuprofán) estimularía durante la diálisis la síntesis y liberación de β2-microglobulina por parte de los linfocitos-monocitos circulantes³². La combinación de estos dos hechos condicionaría que los pacientes dializados con membranas de cuprofán tengan unos niveles plasmáticos de β2-microglobulina superiores respecto a los pacientes dializados con membranas de alta permeabilidad. A nivel clínico parece existir evidencia de que los pacientes dializados de forma prolongada con membranas de poliácridonitrilo (AN-69) tienen una menor incidencia de artropatía amiloidea³³, y recientemente Hardouin et al.³⁴ reportan una importante mejoría del cuadro clínico articular después del cambio de membrana de cuprofán a AN-69 en un grupo de ocho pacientes afectados de Am-D.

La hemofiltración y hemodiafiltración mediante convección tienen una mayor capacidad de eliminación de β2-microglobulina, aunque no existen datos a largo plazo sobre las repercusiones clínicas de dichas técnicas³⁵. La diálisis peritoneal, a diferencia de la hemodiálisis convencional, no comporta con-

tacto con material extraño y tiene un mayor componente de convección; a pesar de ello, los niveles plasmáticos de $\beta 2$ -microglobulina son similares entre las dos técnicas³⁶. Probablemente la incidencia de Am-D sea sensiblemente inferior en los pacientes tratados de forma prolongada con CAPD, aunque cada día se están presentando más casos de Am-D en pacientes tratados únicamente con CAPD³⁷.

El desarrollo de la Am-D- $\beta 2$ -microglobulina y su predisposición a la lesión osteoarticular no representa únicamente el resultado del acúmulo progresivo de $\beta 2$ -microglobulina, sino que requiere la participación de mediadores de lesión ósea, citokinas como la interleukina-1, el TNF y los radicales libres de oxígeno. En la artritis reumatoidea se ha demostrado el papel patogénico de la IL-1 en la lesión articular³⁸. La patología osteoarticular del mieloma múltiple y de la Am-D son similares, existiendo evidencia del papel patogénico del TNF β en la lesión ósea del mieloma múltiple³⁹. Los radicales libres de oxígeno constituyen citokinas con gran capacidad de destrucción tisular, pudiendo colaborar en la lesión osteoarticular de la Am-D. Se ha demostrado que durante la hemodiálisis con membranas no biocompatibles la síntesis de citokinas de lesión ósea es superior que con membranas biocompatibles. Unos niveles plasmáticos más elevados de $\beta 2$ -microglobulina; junto con mayor producción de citokinas, explicaría la mayor incidencia de Am-D en los pacientes tratados con membranas no biocompatibles respecto a los tratados con membranas biocompatibles.

Edad avanzada

Estudios clinicoepidemiológicos demuestran una mayor incidencia de Am-D en los pacientes de edad avanzada respecto a los jóvenes con igualdad de años de tratamiento sustitutivo y un desarrollo más precoz y severo de la Am-D⁴⁰. No se conoce con exactitud el mecanismo de esta mayor predisposición, aunque probablemente sea debido a una mayor sensibilidad del tejido óseo del enfermo anciano a la acción de las citokinas de lesión ósea, secundario a la patología ósea intrínseca de la edad.

Bibliografía

1. Warren DJ y Otieno LS: Carpal tunnel syndrome in patients on intermittent hemodialysis. *Postgrad Med J* 51:45-452, 1975.
2. Kenzora JE: Dialysis carpal tunnel syndrome. *Orthopedics* 1:195-203, 1975.
3. Assenat H, Calemard E, Charra B, Laurent G, Terrat JC y Vanel T: Hémodialyse, Syndrome du canal carpien et substance amyloïde. *Nouv Presse Méd* 9:1715, 1980.
4. Muñoz-Gómez J, Bergada E, Gómez R, Llopart E, Subias E, Rotés J y Solé M: Amyloid arthropathy in patients undergoing periodical haemodialysis for chronic renal failure: a new complication. *Ann Rheum Dis* 44:729-733, 1985.
5. Bardin T, Kuntz D, Zingraff J, Voisin MC, Zelmar A y Lansman J: Sinovial amyloidosis in patients undergoing long-term hemodialysis. *Arthritis Reum* 28(9):1052-1058, 1985.
6. Schwarz A, Keller F, Seyfert S, Pöll W, Molzahn M y Distler A: Carpal tunnel syndrome: a major complication in long-term hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 22:133-137, 1984.
7. Gejyo F, Yamada T, Odani S, Nakagawa Y, Arakawa M, Kunitomo T, Kataoka H, Susuki M, Hirasawa Y, Shirahama T, Cohen AS y Schmid K: A new amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as $\beta 2$ -microglobulin. *Biochem Biophys Res Commun* 129:701-706, 1985.
8. Shirahama T, Skinner M, Cohen AS, Gejyo F, Arakawa M, Suzuki M e Hirasawa Y: Histochemical and immunohistochemical characterization of amyloid associated with chronic hemodialysis as $\beta 2$ -microglobulin. *Lab Invest* 53:705-709, 1985.
9. Campistol JM, López J, Muñoz J, Solé M y Revert L: Amiloidosis del paciente en hemodiálisis. *Nefrología* 7:126-135 (Supl. 3), 1987.
10. Bergada E, Montoliú J, Subias R, Solé M, López-Pedret J y Revert LL: Síndrome del túnel carpiano con depósito local y articular de sustancia amiloide en el hemodializado. *Med Clin* 86:319-322, 1986.
11. Walts AE, Goodman MD y Matorin PA: Amyloid, carpal tunnel syndrome, and chronic hemodialysis. *Am J Nephrol* 2:225-226, 1985.
12. Brown EA, Arnold JR y Gower PE: Dialysis arthropathy: complication of long-term treatment with haemodialysis. *Br Med J* 292:163-166, 1986.
13. Zingraff J, Bardin T, Kuntz D, Voisin MC, Juquel JP y Drüeke T: Degenerative osteo-articular lesions and amyloid infiltration in long-term haemodialysis patients. *Proc EDTA-ERA* 22:131-135, 1985.
14. Muñoz-Gómez J, Gómez Pérez R, Solé M y Llopart E: Synovial fluid examination for the diagnosis of sinovial amyloidosis in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. *Ann Rheum Dis* 46:324-326, 1987.
15. Campistol JM, Solé M, Muñoz-Gómez J, Riba J, Ramón R y Revert LL: Pathological fractures in patients with dialysis-amyloidosis. Report of five cases. *J Bone and Joint Surg* (en prensa).
16. DiRaimondo CR, Casey TT, DiRaimondo CV y Stone WJ: Pathologic fractures associated with idiopathic amyloidosis of bone in chronic hemodialysis patients. *Nephron* 43:22-27, 1986.
17. Allain TJ, Stevens PE, Bridges LR y Phillips ME: Dialysis myelopathy: quadriplegia due to extradural amyloid of $\beta 2$ -microglobulin origin. *Br Med J* 296:752-753, 1988.
18. Campistol JM, Cases A, Torras A, Muñoz-Gómez J, Solé M, Montoliú J, López-Pedret J y Revert LL: Visceral involvement of dialysis amyloidosis. *Am J Nephrol* 7:390-393, 1987.
19. Ogawa H, Saito A, Hirabayashi N y Hara K: Amyloid deposition in systemic organs in long-term hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 28:199-204, 1987.
20. Campistol JM, Solé M, Muñoz-Gómez J, López-Pedret J y Revert LL: Systemic involvement of dialysis-amyloidosis. *Arch Intern Med* (pendiente publicación).
21. Morita T, Suzuki M, Kamimura A e Hirasawa Y: Amyloidosis of a possible new type in patients receiving long-term hemodialysis. *Arch Pathol Lab Med* 109:1029-1032, 1985.
22. Ozasa H, Suzuki T, Takahashi K y Ota K: Protein components of amyloid-like kidney stones of chronic hemodialysis patients. *Nephron* 53:257-260, 1989.
23. Brancaccio D, Gallieni M, Padovese P, Anelli A, Coggi G y Uslenghi C: Dialysis amyloidosis with massive popliteal deposition of $\beta 2$ -microglobulin amyloid. *Lancet* ii:802, 1988.
24. Hardouin P, Flipo RM, Foissac-Gegoux P, Thevenon A, Pouyol F, Duquesnoy B y Delcambre B: Current aspects of osteoarticular pathology in patients undergoing hemodialysis: Study of 80 patients. Part I. Clinical and radiological analysis. *J Rheumatol* 14:780-783, 1987.

25. Naidich JB, Karmel MI, Mossey RT, Bluestone PA y Stein HL: Osteoarthropathy of the hand and wrist in patients undergoing long-term hemodialysis. *Radiology* 164:205-209, 1987.
26. Grateau G, Zingraff J, Fauchet M, Mundler O, Raymond P, Berthelot JM, Bardin T, Kuntz D y Drüeke T: Radionuclide exploration of Dialysis Amyloidosis: Preliminary experience. *Am J Kidney Dis* XI:231-237, 1988.
27. Hawkins PN, Lavender JP, Myers MJ y Pepys MB: Diagnostic radionuclide imaging of amyloid: biological targeting by circulating human serum amyloid P component. *Lancet* i:1413-1418, 1988.
28. Floege J, Nonnast-Daniel B, Gielow P, Brandis A, Spindler E, Hundershagen H, Kock KM y Shaldon S: Specific imaging of dialysis related amyloid deposits using ¹³¹I-Beta-2-Microglobulin. *Nephron* 51:444-447, 1989.
29. Schardijn GHC y Statius Van Eps LW: β 2-Microglobulin: Its significance in the evaluation of renal function. *Kidney Int* 32:635-641, 1987.
30. Vincent C, Revillard JP, Galland M y Traeger J: Serum β 2-Microglobulin in hemodialyzed patients. *Nephron* 21:260-268, 1978.
31. Hauglustaine D, Water M, Michielsen P, Goebels J y Vandeputte M: Hemodialysis membranes, serum- β 2-microglobulin and dialysis amyloidosis. *Lancet* i:1211, 1986.
32. Stone WJ y Hakin RM: Beta-2-Microglobulin amyloidosis in long-term dialysis patients. *Am J Nephrol* 9:177-183, 1989.
33. Van Ypersele de Srihou C, Honhon B, Vanderbroucke JM, Huaux JP, Noël H y Maldague B: L'amylose du dialysé. In Gruenfeld, *Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker*, pp. 371-389 (Flammarion, Paris, 1987).
34. Hardouin P, Flipo RM, Foissac-Gegoux P, Dumont A, Duquesnoy B y Delcambre B: Dialysis-related β 2-microglobulin-amyloid arthropathy. Improvement of clinical symptoms after a switch of dialysis membranes. *Clin Rheum* 7:41-45, 1988.
35. Kaiser JP, Hagemann J y Von Herrath D: Different handling of beta-2-microglobulin during hemodialysis and hemofiltration. *Nephron* 48:132-135, 1988.
36. Tielemans C, Dratwa M y Bergmann P: Continuous ambulatory peritoneal dialysis versus haemodialysis: a lesser risk of amyloidosis? *Nephrol Dial Transplant* 3:291-294, 1988.
37. Benz RL, Siegfried JW y Teehan BP: Carpal tunnel syndrome in dialysis patients: Comparison between continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis populations. *Am J Kidney Dis* XI:473-476, 1988.
38. Eastgate JA, Wood NC, Di Giovine FS, Symons JA, Grinlinton FM y Duff GW: Correlation of plasma interleukin 1 levels with disease activity in rheumatoid arthritis. *Lancet* ii:706-709, 1988.
39. Garret IR, Durie BGM y Nedwin GE: Production of lymphotoxin, a bone-resorbing cytokine, by cultured human myeloma cells. *N Engl J Med* 317:526-532, 1987.
40. Bouteiller G, Ton That H, Goudable C, Goffinet F, Heche JP, Orfila C y Suc JM: Amyloidosis in chronic hemodialysis: Rheumatological aspects. *Contr Nephrol* 62:67-74, 1988.