

# Amiloidosis del dializado en el Uruguay

I. Olaizola, A. Petraglia, H. Caorsi, P. Ambrosoni, N. Campistrús, D. Pereyra\*, A. Sandler y N. Mazzuchi

Centro de Nefrología. Hospital de Clínicas. \* Servicio de Radiología. Instituto de Reumatología, Montevideo (Uruguay).

## Introducción

En los últimos años, la amiloidosis del dializado ha sido reconocida como una complicación frecuente en los pacientes en tratamiento prolongado en hemodiálisis. Esta patología ha adquirido una especial relevancia en virtud de la importante morbilidad que determina, fundamentalmente por los dolores osteoarticulares invalidantes y de difícil resolución<sup>1</sup>.

Algunos autores han señalado una prevalencia que oscila entre el 2 y 31 % cuando se considera la presencia de síndrome del túnel carpiano<sup>1</sup>, aunque las cifras son sumamente variables según el tiempo de diálisis y los criterios diagnósticos considerados<sup>1-4</sup>.

La patogenia de esta nueva forma de amiloidosis es aún controvertida, y se mencionan varios factores que podrían estar involucrados en la misma: niveles séricos elevados de  $\beta_2$ -microglobulina, tipo de membrana de diálisis, mecanismos inmunológicos humorales y celulares (activación del complemento, liberación de interleuquinas, alteraciones de la inmunidad celular), etc.<sup>2,4,13</sup>.

Uno de los factores que se ha enfatizado más como factor de riesgo para desarrollar amiloidosis del dializado es el tiempo en diálisis, y se ha señalado mayor frecuencia de esta patología en pacientes con más de cinco años en hemodiálisis<sup>1-4,14</sup>.

La afectación osteoarticular es la manifestación clínica predominante, siendo los hechos más frecuentes hallados el síndrome del túnel carpiano, los quistes óseos, la artropatía destructiva y las fracturas patológicas<sup>2</sup>. En los últimos años se ha señalado también participación sistémica, habiéndose encontrado amiloide en prácticamente todos los órganos, aunque con escasa o nula expresión clínica<sup>4</sup>.

El objetivo de este trabajo fue conocer la prevalencia de la amiloidosis del dializado en nuestro país, analizar sus características clínicas, humorales y radiológicas y el grado de participación cardiovascular en la misma.

## Material y métodos

Se realizó un trabajo multicéntrico en el cual se estudiaron 153 pacientes con cinco años o más en hemodiálisis, sobre un total de 740 pacientes provenientes de 15 centros de diálisis. Se excluyeron pacientes con amiloidosis como nefropatía causal. La población estaba constituida por 82 hombres y 71 mujeres, con edad de  $58 \pm 14$  años y un tiempo en hemodiálisis de  $85 \pm 18$  meses (60 a 140 meses). Todos los pacientes se dializaban 12 horas semanales en tres sesiones de cuatro horas cada una, con agua tratada por ósmosis o desionizador al momento del estudio, 97 % de ellos con dializador de fibra hueca de cuprofán y el 3 % restante con capilares de etilvinilalcohol (EVAL).

Se analizaron las características clínicas (síndrome del túnel carpiano, dolor en hombros, aumento del dolor intradiálisis), la edad al ingreso a diálisis, el tiempo en hemodiálisis, el tiempo de exposición al aluminio del agua, parámetros humorales (Ca, P, fosfatasas alcalinas, PTH-MM, hematócrito, hemoglobina, sideremia, ferritina) y radiología ósea. En los pacientes en los que se dispuso del dato se analizaron los niveles séricos de  $\beta_2$ -microglobulina, la histología ósea en hueso sin descalcificar con histomorfometría y técnica histoquímica para aluminio (aluminón) e histología sinovial con técnica de Rojo Congo. En los pacientes con sospecha o confirmación histológica de amiloidosis se realizó el estudio cardiovascular mediante centellograma cardíaco con Tc-pirofosfato.

La población se dividió en dos grupos: grupo A: sintomáticos (n = 67); grupo B: asintomáticos (n = 86), según la presencia o no de síntomas sugestivos de amiloidosis del dializado (dolor en hombros y/o síndrome del túnel carpiano) (tablas I y II).

Los datos se analizaron mediante test de Student para muestras independientes y chi cuadrado. Los resultados se expresan como media  $\pm$  desvío estándar ( $\bar{x} \pm DS$ ).

## Resultados

Según los criterios clínicos y radiológicos considerados, la prevalencia de la amiloidosis del dializado en nuestra población fue del 19 %.

De la población estudiada, 67 pacientes (43,8 %) eran sintomáticos y 86 (56,2 %) asintomáticos. En ocho de los

Correspondencia: Dra. Inés Olaizola.  
Centro de Nefrología Renis.  
Duvimoso Terra, 1681.  
CP 11200-Montevideo (Uruguay).

**Tabla I.** Características generales de la población según la clínica

	Grupo A (n = 67) Sintomáticos	Grupo B (n = 86) Asintomáticos	p
Edad ingreso HD (años) .....	53,6 ± 11,9	48,4 ± 14,8	<0,02
Sexo (H/M) .....	33/34	49/37	NS
Tiempo en HD (meses) .....	87,3 ± 19	83,8 ± 17,1	NS
Tiempo expos. Al (meses) ..	39,9 ± 20,7	30,7 ± 20,2	NS
Diuresis (ml/24 h) .....	134,3 ± 250,8	173,9 ± 332,7	NS

H: Hombres; M: Mujeres; HD: Hemodiálisis; expos: Exposición; Al: Aluminio.

**Tabla II.** Características generales de la población según la radiología

	Radiología positiva (n = 38)	Radiología negativa (n = 83)	p
Edad ingreso HD (años) .....	62,4 ± 12,1	56,6 ± 14,2	<0,03
Tiempo en HD (meses) .....	89,9 ± 20	84,3 ± 14,3	NS
Tiempo expos. Al (meses) ..	39,6 ± 18,8	30,8 ± 22,1	<0,04

HD: Hemodiálisis; expos: Exposición; Al: Aluminio.

pacientes sintomáticos se observó aumento del dolor intradiálisis. Como muestra la tabla I, el grupo A presentó mayor edad al ingreso a diálisis ( $p < 0,02$ ) y mayor tiempo de exposición al aluminio ( $p < 0,008$ ) que el grupo B, no existiendo diferencias significativas en cuanto a la diuresis residual, al tiempo en hemodiálisis ni en la distribución por sexos.

Se encontraron resultados similares al dividir la población según la presencia o ausencia de signos radiológicos sugestivos de amiloidosis del dializado, donde los pacientes con radiología positiva tenían mayor edad al ingreso a diálisis y mayor tiempo de exposición al aluminio ( $p < 0,04$ ) que el grupo sin lesiones radiológicas (tabla II).

Se encontró una relación significativa entre la edad de ingreso a diálisis y la presencia de síntomas ( $\chi^2 = 4,21$ ;  $p < 0,02$ ), siendo éstos más frecuentes en los pacientes que ingresaron a diálisis con 40 años o más (fig. 1).

Del mismo modo, los síntomas y las lesiones radiológicas sugestivas de amiloidosis del dializado se relacionaron entre sí en forma altamente significativa ( $\chi^2 = 17,75$ ;  $p < 0,00001$ ).

Veintidós pacientes del grupo A tenían síndrome del túnel carpiano, que era bilateral en 14. En 10 pacientes se realizó liberación quirúrgica del mediano, confirmándose amiloide en el ligamento transversal del carpo en seis casos. En uno de estos pacientes se realizó además punción de un quiste acromial con demostración histológica de amiloide en el material extraído.

No se encontraron diferencias significativas en los parámetros humorales del metabolismo fosfocálcico, hema-

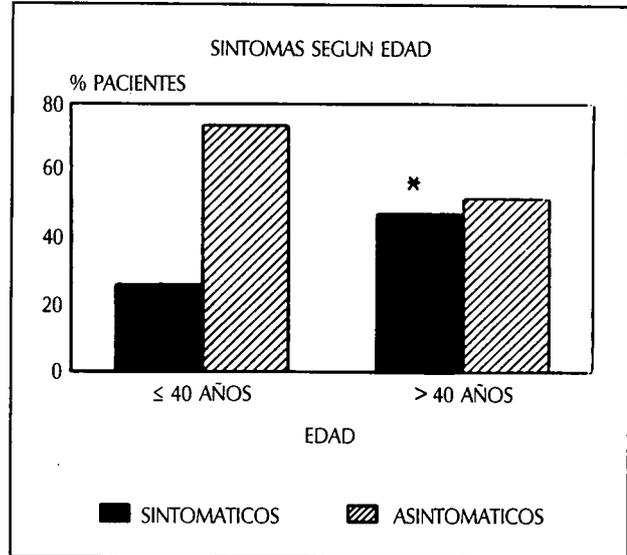


Fig. 1.—Porcentaje de pacientes sintomáticos y asintomáticos según la edad de ingreso a diálisis

tológico ni en los niveles séricos de  $\beta_2$ -microglobulina (sintomáticos:  $52,7 \pm 38,4$  mg/dl; asintomáticos:  $54,3 \pm 37,7$  mg/dl).

De la población estudiada, 31 pacientes tenían histología ósea, correspondiendo 15 a osteítis fibrosas y 16 a formas de bajo recambio. La distribución de los pacientes con síntomas sugestivos de amiloidosis del dializado en ambos grupos histológicos fue similar (fig. 2).

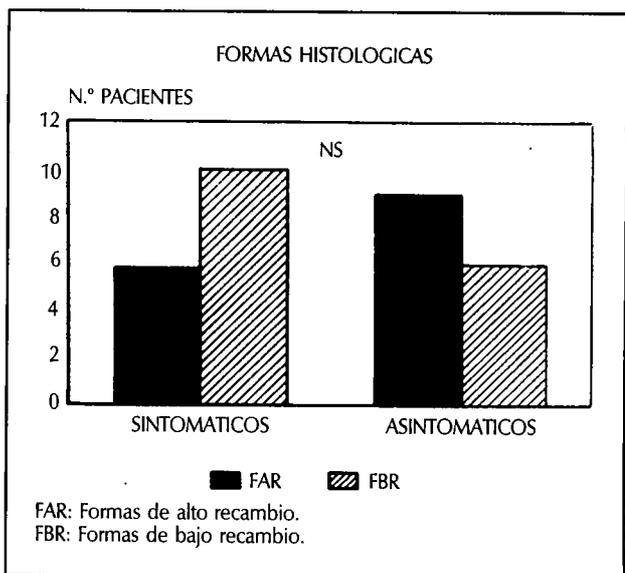


Fig. 2.—Distribución de formas histológicas óseas en pacientes sintomáticos y asintomáticos

En siete pacientes en los que se realizó centellograma cardíaco buscando participación sistémica éstos fueron negativos.

## Discusión

La amiloidosis del dializado afecta fundamentalmente el aparato osteoarticular. Los depósitos de amiloide se producen sobre todo a nivel de las sinoviales articulares y del periostio<sup>15,16</sup>, desconociéndose hasta el momento la causa de la predilección por esta localización. Algunos autores, utilizando técnicas histoquímicas para  $\beta_2$ -microglobulina, demostraron que ésta era la proteína constituyente de las fibrillas de amiloide en los pacientes con amiloidosis del dializado, diferenciándose claramente de las otras formas de amiloidosis conocidas<sup>14,15</sup>.

La afectación osteoarticular amiloidótica se traduce clínicamente por la presencia de dolores articulares, síndrome del túnel carpiano y, en ocasiones, derrames articulares y fracturas patológicas, sobre todo de cuello de fémur, teniendo como hecho bastante característico el aumento del dolor durante la diálisis por mecanismos aún no aclarados. Radiológicamente los quistes óseos y las lesiones de artropatía destructiva son las lesiones más frecuentemente halladas<sup>1-3,14</sup>.

En nuestra casuística, la frecuencia de síntomas fue elevada (43,8 %), aunque en este aspecto es difícil diferenciar si el origen de los dolores óseos es por amiloidosis u obedece a otra causa, dada la complejidad de la patología ósea de los pacientes en hemodiálisis. La presentación clínica de nuestros pacientes fue similar a la referida en la literatura, y las manifestaciones más comunes fueron los dolores osteoarticulares, especialmente en hombros, con aumento intradiálisis en algunos pacientes, y el síndrome del túnel carpiano. Ningún paciente presentó fracturas patológicas atribuibles a amiloidosis.

Los hallazgos radiológicos concuerdan con los ya conocidos, siendo las geodas las lesiones más frecuentemente halladas y en las topografías ya referidas por otros autores (hombros, rodillas, articulaciones coxofemorales). En nuestro estudio se demostró una relación altamente significativa entre la clínica y la radiología, con confirmación diagnóstica anatomopatológica en seis pacientes. De acuerdo a estos hallazgos, tanto los síntomas como las lesiones radiológicas tendrían un importante valor de orientación diagnóstica.

La prevalencia de la amiloidosis del dializado es sumamente variable según la modalidad de diálisis (hemodiálisis o diálisis peritoneal)<sup>17,18</sup>, los criterios diagnósticos y el tiempo en diálisis considerados, refiriéndose en la literatura cifras sumamente variables, que van desde el 4 % cuando se considera sólo la presencia de síndrome del túnel carpiano en una población con cuatro a nueve años en tratamiento hemodialítico<sup>1</sup> hasta el 100 % cuando se toman en cuenta métodos diagnósticos muy específicos y tiempos más prolongados en hemodiálisis<sup>3</sup>. Algunos au-

tores han demostrado un aumento progresivo de la prevalencia de la amiloidosis del dializado a medida que aumenta el tiempo en diálisis, valorada por criterios clínicos y/o radiológicos<sup>2</sup>. No obstante, coincidimos con Van Ypersele en que los cálculos de prevalencia hechos solamente en base a criterios clínicos subestiman la real frecuencia de esta enfermedad<sup>2</sup>. Nosotros encontramos una prevalencia del 19 %, considerando criterios clínicos y/o radiológicos de sospecha y/o criterios histológicos de confirmación, en una población seleccionada con más de cinco años en hemodiálisis cuyo tiempo medio de tratamiento era de siete años.

Varios autores insisten en que el tiempo en diálisis es un factor importante en el desarrollo de amiloidosis del dializado<sup>1,2,14</sup>. En nuestro trabajo no encontramos una asociación significativa entre sospecha clínico-radiológica de amiloidosis del dializado y el tiempo en hemodiálisis, aunque éste era ligeramente mayor en los pacientes sintomáticos y/o con lesiones radiológicas.

También se señaló que la edad es otro factor de riesgo para la aparición de amiloidosis del dializado<sup>14</sup>, con mayor frecuencia de ésta a medida que aumenta la edad. Nuestros resultados coinciden con esta observación, ya que hemos encontrado que los pacientes sintomáticos tenían una edad significativamente mayor al ingreso a diálisis que los asintomáticos. Al analizar nuestra población por grupos etarios encontramos que la frecuencia de la amiloidosis del dializado era francamente mayor cuando los pacientes ingresaban a hemodiálisis con 40 años o más. Estos hechos sugieren, coincidentemente con los reportados por otros autores, que la edad de ingreso a diálisis es un factor de riesgo importante para el desarrollo de esta patología.

En relación al metabolismo fosfocálcico, los parámetros humorales estudiados fueron similares en ambos grupos. Con respecto a la vinculación entre amiloidosis del dializado y formas histológicas de osteopatía, los trabajos son contradictorios, señalando algunos autores una estrecha relación entre amiloidosis del dializado y sobrecarga ósea de aluminio, en tanto otros proponen cierta relación entre la  $\beta_2$ -microglobulina y las formas de alto recambio<sup>14,15</sup>. En nuestros pacientes no encontramos asociación entre formas sintomáticas de amiloidosis del dializado y formas histológicas óseas, aunque los pacientes sintomáticos tenían significativamente mayor tiempo de exposición al aluminio.

Recientemente se han introducido conceptos tales como la predisposición determinada por ciertos antígenos HLA<sup>19</sup> y la acción de las antiproteasas, entre las cuales la  $\alpha_2$ -macroglobulina sería una de las más importantes, y cuya presencia impediría la degradación de la  $\beta_2$ -microglobulina, favoreciendo su depósito. Al grupo de las antiproteasas pertenecería también el componente P, proteína hallada en los depósitos de todos los tipos de amiloide<sup>20</sup>.

La diversidad de resultados publicados en relación a los mecanismos patogénicos de la amiloidosis del dializado

está indicando la complejidad de la misma y probablemente un origen multifactorial.

De nuestro trabajo concluimos: 1) que la amiloidosis del dializado tiene una prevalencia en nuestro medio similar a la comunicada por otros autores (19 % a los siete años de hemodiálisis); 2) que existe una buena relación entre las manifestaciones clínicas y radiológicas, teniendo ambos factores un papel orientador importante en el diagnóstico; 3) no hemos encontrado asociación con ninguna forma histológica de osteodistrofia renal; 4) la edad al ingreso a diálisis parece ser uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de esta enfermedad.

Nuevas investigaciones clínicas y experimentales serán necesarias para seguir profundizando en el conocimiento de la etiopatogenia de la amiloidosis del dializado y así poder actuar de forma profiláctica y terapéutica efectiva.

## Bibliografía

1. Kleinman KS y Coburn JW: Amyloid syndromes associated with hemodialysis. *Kidney Int*, 35:567-575, 1989.
2. Van Ypersele de Stribou C, Honhon B, Vanderbrouke JM, Huaux JP, Noël H y Maldague B: Dialysis amyloidosis. *Adv Nephrol*, 17:401-422, 1988.
3. Floege J, Burchert W, Brandis A, Gielow P, Nonnast-Daniel B, Spindler E, Hundeshagen H, Shaldon S y Koch K-M: Imaging of dialysis-related amyloid (AB-amyloid) deposits with 131 I- $\beta$ -microglobulin. *Kidney Int*, 38:1169-1176, 1990.
4. Campistol JM, Solé M y Muñoz-Gómez J: Amiloidosis asociada a la diálisis. *Nefrología*, 10(3):23-27, 1990.
5. Zaoui PhM, Stone WJ y Hakim RM: Effects of dialysis membranes on  $\beta_2$ -microglobulin production and celular expression. *Kidney Int*, 38:962-968, 1990.
6. Acchiardo S, Kraus A y Jennings BR:  $\beta_2$ -microglobulin levels in patients with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*, 13(1):70-74, 1989.
7. Zingraff J, Beyne P, Ureña P, Uzan M, Khoa Man N, Descamps-Latsche B y Druëke: Influence of haemodialysis membranes on  $\beta_2$ -microglobulin kinetics: in vivo and in vitro studies. *Nephrol Dial Transplant*, 3:284-290, 1988.
8. Petersen J, Moore RM, Kaczmarek RG, Singh B, Yen I, Hamburger S y Kankam M: The effects of reprocessing cuprophane and polysulfone dialyzers on  $\beta_2$ -microglobulin removal from hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 17(2):174-178, 1991.
9. Campistrú N, Aguirre B y Mazzuchi N: Extracción y cinética de  $\beta_2$ -microglobulina en diálisis con diferentes membranas (carta). *Nefrología*, 10(3):321, 1990.
10. Aljama P: Biocompatibilidad. *Nefrología*, 10, supl. 3:18-22, 1990.
11. Jahn B, Betz M, Deppisch R, Janssen O, Hänsch GM y Ritz E: Stimulation of  $\beta_2$ -microglobulin synthesis in lymphocytes after exposure to cuprophane dialyzer membranes. *Kidney Int*, 40:285-290, 1991.
12. Sethi D, Muller BR, Brown WA, Maini RN y Gower PE: C-reactive protein in haemodialysis patients with dialysis arthropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 3:269-271, 1988.
13. Bardin T, Zingraff J, Shirama T, Noel LH, Voisin MC, Druëke T, Dryll A, Skinner M, Cohens AS y Kuntz D: Hemodialysis-associated amyloidosis and  $\beta_2$ -microglobulin. Clinical and histochemical study. *Am J Med*, 83:419-424, 1987.
14. Zingraff J, Noël LH, Bardin T, Kuntz D, Dubost C y Druëke T:  $\beta_2$ -microglobulin amyloidosis: a sternoclavicular joint biopsy study in hemodialysis patients. *Clinical Nephrol*, 33(2):94-97, 1990.
15. Onishi S, Andress DL, Maloney NA, Coburn JW y Sherrard DJ:  $\beta_2$ -microglobulin deposition in bone in chronic renal failure. *Kidney Int*, 39:990-995, 1991.
16. Van Ypersele de Stribou C, Jadoul M, Malghem J, Maldague B, Jarmat J and the Working Party on Dialysis Amyloidosis: Effect of dialysis membrane and patient's age on signs of dialysis-related amyloidosis. *Kidney Int*, 39:1012-1019, 1991.
17. Ballardie FW, Kerr DNS, Tennent G y Pepyes MB: Haemodialysis versus CAPD: equal predisposition to amyloidosis? (carta). *The Lancet*, 1:795-796, 1986.
18. Tielemans C, Dratwa M, Bergmann P, Goldman M, Flamion B, Collart F y Wens R: Continuous ambulatory peritoneal dialysis vs haemodialysis: a lesser risk of amyloidosis? *Nephrol Dial Transplant*, 3:291-294, 1988.
19. Charnes JP, Drouet M, Leroux-Robert C, Ton That H y Bouteiller G: Prevalence of HLA-B27 antigens in patients with dialysis-related  $\beta_2$ -microglobulin amyloidosis (carta). *Clinical Nephrol*, 36(4):214, 1991.
20. Argilés i Ciscart A y Mourad G: Pathogénie de l'amylose: un role pour les antiprotéasas? *Néphrologie*, 12:51-54, 1991.