

Artropatía amiloidea: Valoración clínica después del cambio de membranas

J. Rotés Mas, M.^a A. Juan, E. Martínez, J. Martínez, A. Plans, E. Rotellar

Resumen

Se ha valorado la evolución clínica de 8 pacientes afectados de Artropatía Amiloidea (A.A.) después de proceder al cambio de las membranas de diálisis habituales de Cuprofano (CU), por otras de alta permeabilidad. En dos casos se utilizaron membranas de PAN (Poliacrilonitrilo-FILTRAL AN69-HF-1,15 m.) y de PSF (Polysulphone SPIRAFLO HFT-10, 1 m.) los 6 restantes.

El seguimiento medio del estudio ha sido de 12.7 meses con un rango de 6-18. Tres pacientes cesaron en el estudio antes de los 7 meses, uno a los 12 y los 4 restantes lo siguieron hasta los 18, objetivo final propuesto.

La valoración clínica a los 6 meses reflejaba mejoría en 2 casos, empeoramiento en 1 y sin cambios los otros 5. A los 18 meses, los 4 pacientes que se mantenían en tratamiento habían empeorado respecto al inicio.

PALABRAS CLAVE: Hemodiálisis. Amiloidosis. B-2 Microglobulina. Artropatía amiloidea. Cambio de membranas.

Amyloid arthropathy: Clinical valuation after the change of membranes.

A valuation has been made of the clinical evolution of 8 patients suffering from Amyloid Arthropathy (A.A.) after making the change of the usual dialysis membranes of Cupropane (CU), for others of high permeability. In two cases PAN (Polyacrylonitril - FITRAL AN69-HF-1,15 m.) membranes were used and PSF (Polysulphone SPIRAFLO HFT-10,1 m.) for the remaining six.

The average follow-up of the study has been 12.7 months with a range of 6-18. Three patients stopped in the study before 7 months; one at 12 months and the remaining four followed it until the 18 months, which was the ultimate aim.

The clinical valuation at 6 months reflected an improvement in 2 cases, a worsening in one and no change in the other 5. At 18 months, the four patients who had kept to the treatment had worsened with respect to the initiation.

KEY WORDS: Hemodialysis. Amiloidosis. B-2 Microglobuline. Amyloid Arthropathy. Change of membranes.

Clínica Renal. Barcelona.

Introducción

Las complicaciones osteoarticulares en pacientes sometidos durante largos años a programa de hemodiálisis son conocidas y reseñadas en múltiples comunicaciones. En 1985 y después de que Geyjo (1-2) consiguiera identificar a la B2-Microglobulina (B2-M) como precursor sérico de la amiloide en el túnel carpiano de un paciente dializado, Muñoz Gómez (3-4), acuñó el término de artropatía amiloide (A.A.) para el conjunto de signos y síntomas que presentan los pacientes con depósitos articulares de B2-M. Queda así individualizada esta entidad clínica que se presenta como: Síndrome del túnel carpiano (STC), artralgias/artritis de predominio en hombros, rigidez matutina, fracturas espontáneas de tendones o huesos, quistes o geodas óseas, rigidez de los dedos de las manos por tenosinovitis o dactilitis y espóndilo-artropatía destructiva (3-4-5-6-7-8-9-10-11-12). La insuficiencia o mala depuración de esta proteína por las clásicas membranas de Cuprofano (CU) sería la responsable de su aumento sérico y acúmulo intraarticular y óseo gracias a la capacidad de la B2-M para la formación de fibrillas de amiloide tanto in vitro como in vivo (13). No obstante, se admite de manera generalizada que el uso de membranas de alta permeabilidad, de aparición más reciente, disminuiría la incidencia de AA debido a su mayor depuración de B2-M (14, 15, 16). Ha sido el propósito de este estudio valorar la respuesta clínica, con el uso de membranas de alta permeabilidad, en pacientes con AA ya establecida.

Pacientes y métodos

Se valoraron las manifestaciones reumáticas de 130 pacientes en hemodiálisis periódica con un tiem-

po medio de permanencia de 79 meses y una media de edad de 60 años; 44 de ellos (33%) presentaban signos y síntomas de AA. Nuestro estudio se realizó con 8 pacientes de este último grupo: 2 hombres y 6 mujeres de edades comprendidas entre 44 y 71 años (media 58.3 años) y un tiempo medio en diálisis de 12.3 años (rango 11-17); todos ellos se dializaban con membranas de CU. La etiología de la insuficiencia renal terminal (IRT) era en 2 pacientes nefropatía gotosa (NG), un caso de acidosis tubular renal (ATR), un paciente con poliquistosis renal (PQR), una nefropatía diabética (ND), una glomerulonefritis membranoproliferativa (GMP) y 2 nefropatías no filiadas (NF). Se procedió al cambio de membranas de CU por poliacrilonitrilo (PAN) en los dos primeros casos y por polisulfona (PSF) en los seis restantes. El seguimiento se proyectó a 18 meses, con valoraciones semestrales, pero por distintos motivos sólo en 4 pacientes se pudo realizar evaluación clínica al final de este período. Tres pacientes causaron baja tras 6-7 meses, en un caso por trasplante renal, el segundo por voluntad propia y el tercero por problemas de coagulación recidivante en el circuito extracorpóreo; un cuarto paciente tras 12 meses de seguimiento causó baja por cambio de centro.

Todos los pacientes (Tabla I) cumplían o habían cumplido los parámetros de inclusión indicados en la Tabla II.

TABLA I

Paciente	N.º 1	N.º 2	N.º 3	N.º 4	N.º 5	N.º 6	N.º 7	N.º 8
SEXO	H	V	V	H	H	H	H	H
EDAD	57	44	55	71	59	55	56	70
T.º HD (años)	11	17	11	12	11	11	13	11
ETIOLOGIA	NG	ATR	NF	PQR	NG	NF	GMP	ND
PTX.	SI	NO	NO	NO	SI	SI	NO	NO
MEMBRANA	PAN	PAN	PSF	PSF	PSF	PSF	PSF	PSF
T.º MAP (meses)	6	6	6	12	18	18	18	18

H: hembra; V: varón; NG: nef. gotosa; ATR: acidosis tubular; NF: no filiada; PQR: poliquistosis; ND: nefropatía diabética; GMP: glomerulonefritis membranoproliferativa; PTX: paratiroidectomía; PAN: poliacrilonitrilo; PSF: polisulfona; T.º MAP: tiempo en membranas de alta permeabilidad.

TABLA II

CRITERIOS DE INCLUSION

- 1 - Ausencia de cualquier otra patología amiloidógena
- 2 - Presencia de artritis/artralgias incapacitantes
- 3 - Al menos 5 de los 7 criterios siguientes:
 - Tiempo en diálisis superior a 10 años
 - Limitación movilidad dedos de las manos
 - Síndrome del túnel carpiano (STC)
 - Derrames articulares recidivantes
 - Dolor articular nocturno
 - Radiología sugestiva afectación AA
 - Histología positiva a amiloide

Se realizó a todos los pacientes historia clínica detallada, con particular interés en los signos y síntomas reumáticos, así como un estudio radiológico que incluía columna cervical, hombros, ambos carpos y manos, caderas y rodillas, repitiéndose al final del estudio. La determinación de B2-M sérica se practicó al inicio, a los 6 meses y al final del estudio. En tres pacientes se contaba con estudio de líquido articular y con muestra histológica en 2 pacientes intervenidos de STC. La valoración clínica se realizó a los 6 y 18 meses, observando los parámetros indicados en la Tabla III. Las cifras de B2-M séricas no fueron utilizadas como criterio de valoración clínica (1, 17).

TABLA III

PARAMETROS DE VALORACION CLINICA

- 1 - Indice de dolor articular (IDA):
 - Dolor a la movilización +
 - Dolor a la palpación/presión ++
 - Dolores nocturnos +++
- 2 - Limitación de la movilidad de los dedos (LMD):
 - Leve o nula: Oclusión completa de la mano
 - Moderada (M): Faltan 1 a 2 cm. para la oclusión
 - Severa (S): Faltan 2 cm o más para ocluirla
- 3 - Número de derrames articulares presentes
- 4 - STC (Síndrome del túnel carpiano)
- 5 - Cambios radiológicos

Resultados

Las cifras de B2-M disminuyeron en todos los pacientes, siendo al inicio la cifra media de 50.2 mg/L (rango 38.2-62.3) y la final de 35.9 mg/L (rango 28-38.5). El líquido articular mostró ausencia de cristales en todas las determinaciones, siendo la celularidad inferior a 2.000 leucocitos. Las cifras de B2-M fueron superiores a 40 mg/L en todos ellos. La histología practicada en 2 pacientes al ser intervenidos de STC fue positiva para sustancia amiloide. La radiología tras 18 meses de seguimiento no evidenció cambios valorables.

La valoración clínica a los 6 meses reflejaba mejoría en 2 pacientes, empeoramiento en uno y no presentaban cambios valorables los otros 5 pacientes (Tabla IV). A los 18 meses los 4 pacientes que seguían en el estudio habían empeorado leve o moderadamente desde el inicio del estudio (Tabla V).

TABLA IV

VALORACION CLINICA A LOS 6 MESES

CASO	IDA		LMD		N.º DA		STC		RX		B2-M	
	I	6m	I	6m	I	6m	I	6m	I	6m	I	6m
1	1+	1+	—	—	0	0	QB	I	+	SC	44.3	— 32.8
2	2+	2+	S	M	2	1	QI	—	+	SC	62.3	— 44.8
3	1+	2+	—	—	1	0	QB	D	+	SC	54.9	— 48.6
4	2+	1+	M	L	3	2	—	D	+	SC	45.6	— 32.0
5	1+	2+	M	L	1	0	QB	D	+	SC	38.2	— 32.0
6	1+	1+	L	M	0	0	—	D	+	SC	61.8	— 52.0
7	2+	3+	L	M	1	1	QB	—	+	SC	49.7	— 39.9
8	1+	2+	M	M	0	0	+D	D	+	SC	54.6	— 34.0

IDA: índice de dolor articular; LMD: limitación a la movilidad de los dedos; L: Leve; M: moderado; S: severo; STC: síndrome túnel carpiano; D: derecho; I: izquierdo; Q: cirugía; QB: cirugía bilateral; SC: sin cambios valorables; B2M: beta-2 microglobulina en mg/L.

TABLA V

VALORACION CLINICA A LOS 18 MESES

CASO	IDA		LMD		N.º DA		STC		RX		B2-M	
	I	18m	I	18m	I	18m	I	18m	I	18m	I	18m
5	1+	3+	M	L	1	1	QB	D	+	SC	38.2	— 28.0
6	1+	3+	L	S	0	1	—	—	+	SC	61.8	— 47.0
7	2+	2+	L	M	1	2	QB	—	+	SC	49.7	— 29.6
8	1+	2+	M	S	0	2	—D	D	+	SC	54.6	— 28.5

IDA: índice de dolor articular; LMD: limitación a la movilidad de los dedos; L: Leve; M: moderado; S: severo; STC: síndrome túnel carpiano; D: derecho; I: izquierdo; Q: cirugía; QB: cirugía bilateral; SC: sin cambios valorables; B2M: beta-2 microglobulina en mg/L.

Discusión

La introducción de nuevas membranas en la práctica de hemodiálisis viene sustentada por dos pilares fundamentales, de una parte la biocompatibilidad y por otra la permeabilidad. La mejor biocompatibilidad de estas fibras ahorraría al paciente el conjunto de alteraciones físicas, químicas y biológicas que presentan con el uso de las clásicas membranas de CU (13, 14). La mayor permeabilidad evitaría el acúmulo de sustancias entre las que destaca la proteína B2-M responsable de la AA (13, 14, 17). Se ha demostrado en múltiples estudios y en el nuestro también, el descenso en las cifras séricas de B2-M con el uso continuado de membranas de alta permeabilidad, lo que ha llevado a sugerir su empleo en todos los pacientes que se hallen afectados de AA (19, 20). En varios estudios se ha recogido este testigo, pero no se han dado resultados concluyentes. Hardouin (17) publicó un es-

tudio sobre 8 pacientes afectados de AA que fueron seguidos 6 meses después del cambio de membranas de CU por PAN, encontrando resultados esperanzadores: Todos los pacientes manifestaron mejoría, incluso uno de ellos una espectacular evolución. Nuestro estudio se proyectó a medio plazo (18 meses) también con 8 pacientes, pero no podemos reflejar tan buenos resultados. Aunque a los 6 meses de iniciar el estudio la impresión de los pacientes era favorable, e incluso a los 18 meses, el estudio sistemático de sus articulaciones y partes blandas no reafirmaban tal impresión. El reducido número de pacientes en estudio no nos permite ser categóricos en nuestras conclusiones. Esperemos que la publicación de nuevos estudios con mayor número de pacientes y mayor tiempo de seguimiento, puedan ser más concluyentes. Aunque, siendo la sustancia amiloide un material insoluble (14), creemos que será muy difícil que el depósito sinovial y óseo pueda reabsorberse y por tanto que se produzca la regresión de las alteraciones clínico-radiológicas. Los resultados no apoyan la ilusión y la esperanza con la que se realizó el estudio, pero, en cambio, nos sugieren que el momento de elección de las membranas de alta permeabilidad debería ser antes de que la AA esté establecida y no después, ya que no modifican su clínica. Sin embargo, utilizadas antes, disminuirían su incidencia o retrasarían su aparición debido a que las cifras de B2-M sérica son significativamente inferiores que utilizando las membranas de CU.

Bibliografía

- Geyjo F., Yamada T., Odani S., Nakagawa Y., Arakawa M., Kunimoyo T., Kataoka H., Suzuki M., Hirasawa Y., Shirahama T., Cohen A.S., Schmid K.: A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified B2-microglobulin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 129: 701-706, 1985.
- Geyjo F., Odanis S., Yamada T., Honma N., Saito H., Suzuki M., Nakagawa M., Kobayashi H., Mavuyama Y., Hirasawa Y., Arakawa M.: B2-M; a new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis. *Kidney Int.*, 30: 385-390, 1986.
- Muñoz Gómez J., Gómez Pérez R., Llopart Buisan E., Subias Sobrevia E., Rotes Querol J., Solé Arqués M.: Amyloid arthropathy in patients undergoing periodical hemodialysis for chronic renal failure: a new complication. *Ann. Rheum. Dis.*, 44: 729-733, 1985.
- Muñoz Gómez J., Gómez Pérez R., Llopart Buisan E., Solé Arqués M.: Clinic picture of the amyloid arthropathy in patients with chronic renal failure maintained on hemodialysis using cellulose membranes. *Ann. Rheum. Dis.*, 46: 573-579, 1987.
- Bardin T., Vasseur M., De Vernejoul M.C., Raymond P., Lafforgue B., Judith C., Zingraff J., Kuntz D.: Etude prospective de l'atteinte articulaire des malades hemodialyse's depuis plus de 10 ans. *Rev. du Rheum.*, 55(2): 131-134, 1988.
- Brown E.A., Arnold I.R., Gower P.E.: Dialysis arthropathy: complication of long term treatment with hemodialysis. *Br. Med. J.*, 292: 163-166, 1988.

7. Brown E.A., Gower P.E.: Joint problems in patients on maintenance hemodialysis. *Clin.*, 18: 247-250, 1982.
8. Fehves A., Emmett M., White M.G., Greenway G., Michaels D.B.: NephrolCarpal tunnel syndrome with cystic bone lesions secondary to amyloidosis in chronic hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.*, 7(2): 130-134, 1986.
9. Bardin T., Zingraff J., Kuntz D., Druke T.: Dialysis-Related Amyloidosis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1: 151-154, 1986.
10. Di Raimondo C.R., Casey T., Di Raimondo C.V., Stone W.J.: Pathologic fractures associated with idiopathic amyloidosis of bone in chronic hemodialysis patients. *Nephron*, 43: 22-27, 1986.
11. Kuntz D., Naveau B., Bardin T., Druke T., Treves R., Dryll A.: Destructive spondylarthropathy in hemodialyzed patients. *Arthritis Rheum.*, 27: 369-375, 1984.
12. Sebert J.L., Fardellone P., Marie A., Deramond H., Lambrey G., Legars D., Galibert P., Smajda A., Fournier A.: Destructive spondylarthropathy in hemodialyzed patients: possible role of amyloidosis, *Letter. Arthritis Rheum.*, 29: 301-303, 1986.
13. Muñoz Gómez J.: Artropatía amiloidea en pacientes hemodializados. *Med. Clínica*, 88: 192-194, 1987.
14. Campistol J.M., López Pedret J., Muñoz J., Solé M., Revert L.: Amiloidosis del paciente en hemodiálisis. *Nefrología*, 7: 126-135, 1987.
15. Bardin T., Kuntz D., Zingraff J., Voision M.C., Zelman A., Lansaman J.: Synovial amyloidosis in patients undergoing long-term hemodialysis. *Arthritis Rheum.*, 28: 1052-1058, 1985.
16. Campistol J.M.: Patogenia de la amiloidosis asociada a la hemodiálisis. *Nefrología*, 8: 297-302, 1988.
17. Hardouin P., Flipo R.M., Foissac-Gegoux P., Dumont A., Duquesnoy B., Del Cambre B.: Dialysis-related B2-microglobulin-amyloid arthropathy Improvement of clinical symptoms after a switch of dialysis membranes. *Clin. Rheum.*, 7: 41-45, 1988.
18. Connors L.H., Shirahama T., Skinner M., Fenves A., Cohen A.: In vitro formation of amyloid fibrils from intact B2-microglobulin. *Biochem Biophys Res Commun*, 131: 1063-1068, 1985.
19. Floege J., Granolleras C., Shaldon S., Koch: B2-M. Kinetics with different dialysis membranes. *Gambro Symposium: Arthropathies des dialyses et amylose B2-M.*
20. Shaldon S., Koch K., Dinarello C., Colton C., Knudsen P., Floedge J., Granolleras C.: B2-microglobulin and hemodialysis. *The Lancet*, 1: 925-926, 1987.