

AMILOIDOSIS PRIMARIA CON COMPROMISO OSEO A NIVEL DE COLUMNA VERTEBRAL, HEPATOMEGALIA Y POLINEUROPATIA

Describimos el caso de una paciente con amiloidosis sistémica adquirida, quien presentó compromiso de la columna lumbar con lesiones líticas y fracturas de cuerpos vertebrales por invasión amiloide, polineuropatía documentada por electromiografía y hepatomegalia evidenciada por gamagrafía y examen físico. El compromiso directo de hueso se corroboró por biopsia de L4. La paciente se ha manejado con colchicina fundamentalmente y en la actualidad tiene supervivencia de 12 años y se encuentra en buen estado general. Es el primer caso en la literatura médica confirmado de afección de columna lumbar por amiloidosis.

INTRODUCCION

La amiloidosis se define como el depósito extracelular de la proteína fibrilar, homogénea y proteinácea, que produce una birrefringencia verdosa cuando se colorea con rojo congo y se observa con microscopio de luz polarizada. El depósito del material amiloide en uno o más sitios del cuerpo depende de la enfermedad asociada, del estado patológico y de cualquiera de las 13 especies moleculares del componente de la fibrilla amiloidea (1-3). Estos depósitos producen alteraciones en la anatomía y funcionalidad de los diversos sistemas ocasionando diferentes expresiones clínicas (4, 5). El compromiso óseo asociado a amiloidosis primaria es infrecuente. Informamos el caso de una paciente con amiloidosis primaria, hepatomegalia, polineuropatía y compromiso de columna vertebral sin claudicación espinal, con una sobrevivencia actual de 12 años.

Presentación del caso

Mujer de 63 años, quien consultó en enero de 1982 por sintomatología digestiva difusa. Al examen se encontró hepatomegalia asociada a fosfatasa alcalina elevada (571 UI). Se le practicó ecografía abdominal y gamagrafía hepática que

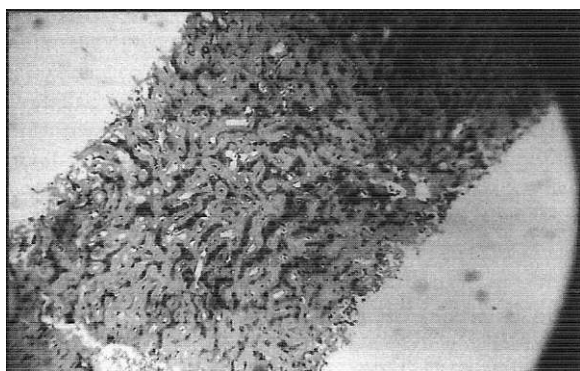


Figura 1. Biopsia hepática que muestra el depósito de amiloide. Aumento 100 x

demonstraron la presencia de hígado aumentado de tamaño y un importante defecto de captación a nivel del lóbulo derecho. La biopsia hepática reveló depósito amiloide (Figura 1). Cuadro hemático, glicemia, nitrogenados, sodio y potasio séricos y bilirrubinas normales. Proteínas totales 6.7 gr. (Albumina 4 gr y globulina 2.7 gr). Anticuerpos antinucleares positivos, patrón anticentrómero (22 mg/dL) (n=0 a 10). En diciembre de 1982, manifestó dolor lumbar que mejoró con analgésicos y terapia física. En julio de 1983 recidivó el dolor lumbar por lo que se solicitó radiografía de columna lumbosacra apreciándose pérdida de la lordosis lumbar, disminución de la altura del tercer cuerpo vertebral lumbar con esclerosis cortical y osteofitos marginales. Se practicó biopsia de médula ósea que reveló 15% de plasmocitos.

Se diagnosticó amiloidosis sistémica primaria con compromiso de cuerpos vertebrales y se inició tratamiento con colchicina 1.5 mg/día vía oral, D-penicilamina 250 mg/día y corset ortopédico. En enero de 1984 presentó proteinuria (100 mg/dL) y se suspendió la D-penicilamina. En febrero del mismo año refirió disestesias en miembros inferiores asociadas a calambres. La electromiografía del cuádriceps, tibial anterior, peroneos, extensor común de los dedos, pedio, gastrocnemios e intrínsecos de la mano, evidenció aumento del número de ondas polifásicas con voltajes y duración elevadas diagnosticándose polineuropatía incipiente. Se practicó biopsia de nervio sural informada como normal. En julio de 1984 acusó dolor inguinal izquierdo, calambres y parestesias en miembros inferiores. Tenía escoliosis antálgica dorso lumbar, pérdida de la lordosis lumbar, espasmos en músculos paraespinales, disminución del reflejo osteotendinoso aquiliano y de la fuerza del extensor del grueso artejo del pie izquierdo. Radiografías de columna: acuñaamiento del cuerpo de T12, con lisis posterosuperior del mismo y en la mitad superior de L4; disminución del espacio L3-L4; osteofitos marginales L4-L5, osteólisis de la parte superior de L5 y osteopenia generalizada

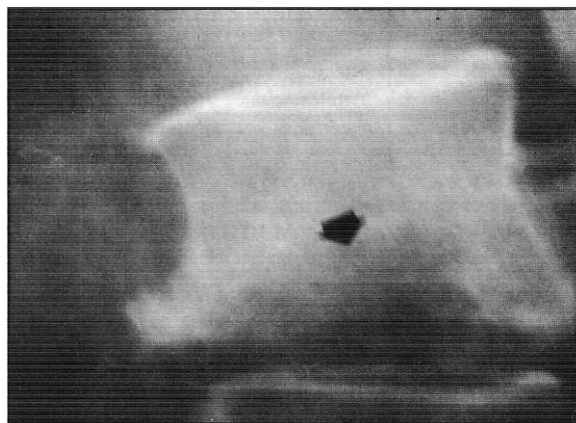


Figura 2. Radiografía de columna: osteofitos marginales L4-L5, osteólisis de la parte superior de L5 y osteopenia generalizada.



Figura 3. TAC de columna lumbosacra: infiltración del canal medular y de los cuerpos vertebrales con destrucción de los mismos por depósito amiloide.

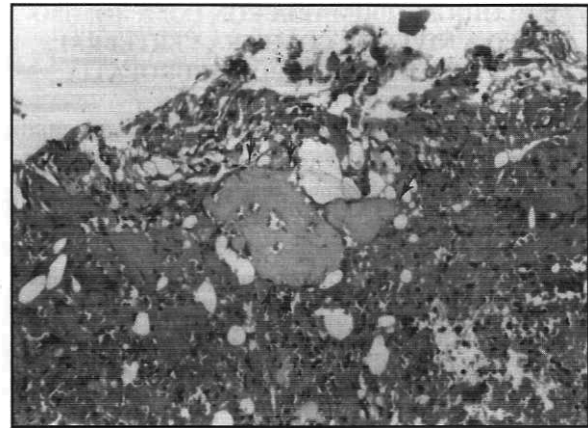


Figura 4. Biopsia ósea a nivel de L4. Obsérvese el infiltrado amiloide en el hueso. Aumento 40X.

Tabla 1. Compromiso de la columna vertebral y sus estructuras.

I. SINTOMATICOS		
Claudicación espinal Por estenosis del canal debido al depósito de amiloide a nivel del ligamento <i>flavum</i>	Con manifestaciones sistémicas	1. Amiloidosis hereditaria Amiloidosis primaria 2. Mieloma múltiple 3. Amiloidosis secundaria
	Sin manifestaciones sistémicas	Amiloidosis primaria con afección de columna
II. ASINTOMATICOS		
1. Depósito de amiloide en los discos intervertebrales por la edad. 2. Depósito de amiloide y calcificación secundaria en los discos intervertebrales. 3. Mielopatía amiloidea y artropatía por depósito de (32 microglobulina a nivel del ligamento espinal. 4. Compromiso óseo a nivel del cuerpo vertebral.		

(Figura 2). La fosfatasa alcalina era de 401 UI, SGOT y SGPT normales, electroforesis de proteínas séricas: albúmina, 4.8 gramos; alfa 1, 0.3 gramos; alfa 2, 1.16 gramos; beta, 1.24 gramos; gama. 1.49 gramos.

En diciembre de 1984 presentó cinco gr de albuminuria en 24 horas y depuración de creatinina de 30ml/minuto. Se manejó con prednisona 60 mg durante cinco días cada quinta semana y ciclofosfamida 100 mg/día/v.o. En julio de 1985 se practicó nueva biopsia de médula ósea, la cual fue normal. En 1986 sólo recibió colchicina y hubo mejoría clínica de su nefropatía y de su compromiso neurológico. Se remitió al Boston University donde fue valorada por el grupo de Alan Cohen y Martha Skinner quienes estuvieron de acuerdo con el diagnóstico de amiloidosis sistémica y aconsejaron continuar con la administración de colchicina. La paciente ha evolucionado favorablemente durante los últimos seis años. En abril de 1992 se practicó TAC de columna lumbosacra apreciándose estrechamiento del canal medular e infiltración de cuerpos vertebrales con destrucción de los mismos, por depósito de amiloide (Figura 3). Para confirmar la anterior sospecha, se realizó biopsia de hueso guiada por tomografía a nivel de L4 que fue informada como positiva para amiloide al colorearla con rojo congo (Figura 4). Con estos hallazgos confirmamos la presencia de amiloidosis ósea. Una densitometría ósea realizada con absorciometría por fotón dual con rayos X indicó niveles satisfactorios de densidad en la columna lumbar.

DISCUSION

En el siglo XVII Bonet hizo las primeras descripciones de amiloidosis; Rokitansky en 1842 describió cambios sugestivos de amiloidosis en el bazo e hígado de necropsias de pacientes; Virchow en 1854 acuñó el término de amiloide porque al colorear el tejido con yodo y ácidos daba la impresión de almidón(1-5).En 1931 Magnus-Levy (6) asoció a la amiloidosis

con la proteína de Bence-Jones y Apitz en 1942 con la plasmocitosis. En 1959 se describió la proteína fibrilar amiloide y más tarde su homología estructural con ciertas inmunoglobulinas.

El compromiso óseo por amiloidosis primaria fue descrito inicialmente por Gerber en 1934 (7); posteriormente Axesson y col informaron de un paciente con amiloidosis primaria sistémica y compromiso óseo documentado en la necropsia (8). En los últimos años se han descrito varios casos de amiloidosis óseas (9-13) pero asociado en la mayoría de ellos con diálisis crónica y depósito de (32 microglobulina. Nuestra paciente es el primer caso informado de amiloidosis primaria con compromiso óseo de la columna lumbar sin insuficiencia renal.

Otras alteraciones espinales descritas en la amiloidosis son la claudicación espinal por estrechamiento del canal medular secundario a infiltración amiloide a nivel del ligamento *flavum* (14), depósito amiloide en discos intervertebrales por edad avanzada (15), mielopatía amiloidea por depósitos de P2 microglobulina en pacientes sometidos a diálisis renal (16) (Tabla 1). La polineuropatía por amiloide generalmente comienza con parestesia en los miembros inferiores y sigue un curso crónico (17); también se considera que cuando existe sólo neuropatía sin compromiso cardíaco o renal, el pronóstico es bueno (18).

Nuestra paciente a pesar de tener invasión amiloidea del cuerpo vertebral y del canal medular, no presentó una franca claudicación espinal como la descrita por Harats (14) sin embargo, tenía disestesias en miembros inferiores asociadas a calambres, que fueron diagnosticadas como polineuropatía incipiente por EMG. No hubo en ningún momento disminución de la fuerza muscular, alteraciones en el patrón de marcha, o compromiso del sistema nervioso autónomo. La biopsia sural fue normal. Durante el seguimiento, la polineuropatía no progresó.

El compromiso hepático generalmente se manifiesta por sintomatología digestiva poco precisa, que puede estar asociada a hepatomegalia y elevación de la fosfatasa alcalina. Se ha considerado que la presencia de proteinuria, una proteína monoclonal en el suero, hiposplenismo definido por la presencia de cuerpos de Howell-Jolly y hepatomegalia sugieren fuertemente el diagnóstico de amiloidosis hepática (18, 19). En nuestro caso el diagnóstico de amiloidosis se hizo por la biopsia hepática, que fue indicada por los síntomas digestivos y la hepatomegalia. En ninguno de los 80 casos informados por Gertz y Kyle (19) con amiloidosis primaria y compromiso hepático se documentó afección ósea como en el caso nuestro. A pesar que cuando existe compromiso hepático el pronóstico es malo (19, 20), nuestra paciente tiene una sobrevida actual de 12 años, siendo de las mayores informadas en la literatura (21) ya que en las grandes series se informa de un promedio de supervivencia de 20 meses (18). El hecho de que radiográficamente se haya evidenciado una osteopenia importante y la densitometría de fotón dual no la haya registrado, puede ser debido al reemplazo de hueso por fibras amiloideas que le hubiesen conferido una mayor densidad al hueso al analizarlo por esta metodología.

Podemos concluir que el compromiso hepático no siempre es indicativo de mal pronóstico, que el material amiloide puede depositarse en el hueso en pacientes con amiloidosis primaria sin insuficiencia renal y que la densitometría ósea de fotón dual puede dar resultados falsamente normales en estos pacientes.

SUMMARY

The case of a patient with acquired systemic amyloidosis who presented lytical lesions and fractures of lumbar spine vertebrae due to amyloid invasion, polyneuropathy confirmed by electromyography and hepatomegaly revealed through physical examination and radionuclide scan is reported. L4 biopsy supported the diagnosis of osseous amyloid deposit. The patient was treated with colchicine and after 12 years her general conditions are satisfactory. This is the first report in the literature of amyloidosis affecting lumbar spine.

José Félix Restrepo
Renato Guzmán
Juan Carlos Londoño
Mario Peña
Antonio Iglesias

REFERENCIAS

1. **Cohen SA.** Amyloidosis. In: McCarty, Hollander, eds. *Arthritis and allied conditions*. 11th edition. Philadelphia. Lea and Febiger; 1989: 273-293.
2. **Cohen SA.** Amyloidosis. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Martin IB, Fauci AS, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 12th edition. USA. McGraw Hill; 1991: 1417-1421.
3. **Rubinow A.** Amyloidosis. In: Stein, ed. *Internal Medicine*. Second edition. Boston-Toronto. Little Brown and Company: 1354-1357.
4. **Catheart E.** Amyloidosis. In: Kelly, Harris, Ruddy, Sledge eds. *Textbook of Rheumatology*. 3rd edition. Philadelphia. WC Saunders Company: 1523-1545.
5. **Glenner GG.** Amyloid deposit and amyloidosis. *N Engl J Med* 1980; **302**: 1283-1292.
6. **Magnus-Levy, Bence Jones.** Eiweiss and amyloid. *Z Klin Med* 1931 ; **116**: 510-531.
7. **Gerber IE.** Amyloidosis of the bone marrow. *Arch Pathol* 1934; **17**: 620.
8. **Axelsson U, Haallen A, Rausing A.** Amyloidosis of Bone. *J Bone Joint Surg* 1970; **52B**: 717-723.
9. **Sundar AS, Talwaz KK, Chopra P.** Primary cardiac amyloidosis with pathologic hip fracture secondary to bone amyloid. *Int J Cardiol* 1989; **22**: 272-274.
10. **Gielen JL, Van Holsbreck MT, Hasglustaine D, et al.** Growing bone cysts in long term hemodialysis. *Skeletal-Radiol* 1990; **19**: 43-49.
11. **Mikawa Y, Watanabe R, Yamano Y.** Hemodialysis-associated amyloidosis of bone of beta-2 microglobulin origin. *Arch Orthop Trauma Surg* 1990; **109**: 12.
12. **Onishu S, Andress DL, Maloney NA, et al.** Beta 2 Microglobulin deposition in bone in chronic renal failure. *Kidney Int* 1991 ; **39**:990-995.
13. **Maury CP.** Beta 2 microglobulin amyloidosis. A systemic amyloid disease affecting primarily synovium and bone in long term dialysis patients. *Rheumatol Int* 1990; **10**: 1-8.
14. **Harats N, Woth R, Benson M.** Spinal claudication in systemic amyloidosis. *J Rheumatol* 1989; **16**: 1003-1006.
15. **Taleda T, Sannada H, Ishii M, Matsushita M, Tammamuro T, Shimizu K, et al.** Age-Associated amyloid deposition in surgically removed hemated intervertebral disc. *Arthritis Rheum* 1984; **27**:1063-1065.

16. **Allain TJ, Stevence PE, Bridges LR, Phillips ME.** Dialysis Myelopathy: quadriparesis due to extradural amyloid of b2 microglobulin origin. *Br Med J* 1988; **296**: 752-753.
 17. **Kelly JJ Jr, Kyle RA, O'Brien PC, Dick PJ.** The natural history of peripheral neuropathy in primary systemic amyloidosis. *Ann Neurol* 1979; **6**: 1-7.
 18. **Gertz M, Kyle RA.** Primary amyloidosis a diagnostic primer. *Mayo Clin Proc* 1989; **64**: 1505-1519.
 19. **Gertz M, Kyle RA.** Hepatic amyloidosis (primary {AL}, Immunoglobulin light chain): the natural history in 80 patients. *Am J Med* 1988; **85**: 73-80.
 20. **Kyle RA, Greipp PR.** Amyloidosis. Clinical and laboratory features in 229 cases. *Mayo Clin Proc* 1983; **58**: 665-683.
 21. **Fritz D, Luggen M, Hess E.** Unusual Longevity in primary systemic amyloidosis. *Am J Med* 1989; **86**: 245-248.
-
- Drs. José Félix Restrepo Suárez y Renato Guzmán Moreno: Residentes II; Dr. Juan Carlos Londoño Buenaventura: Residente I; Dr. Mario Peña C., Profesor Asociado; Dr. Antonio Iglesias Gamarra: Profesor Asistente, Unidad de Reumatología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Hospital San Juan de Dios, Santafé de Bogotá.
- Solicitud de separatas al Dr. Restrepo.
-