

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

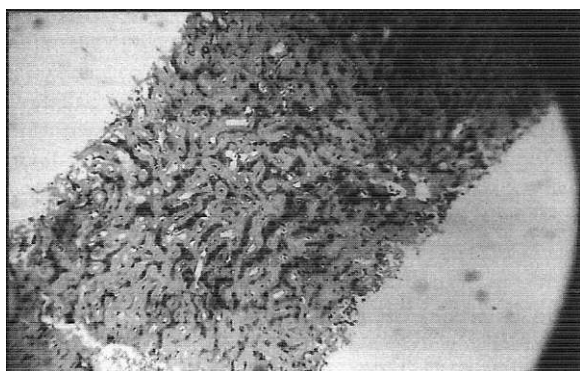
Describimos el caso de una paciente con amiloidosis sistémica adquirida, quien presentó compromiso de la columna lumbar con lesiones líticas y fracturas de cuerpos vertebrales por invasión amiloide, polineuropatía documentada por electromiografía y hepatomegalia evidenciada por gamagrafía y examen físico. 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 sobrevida 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



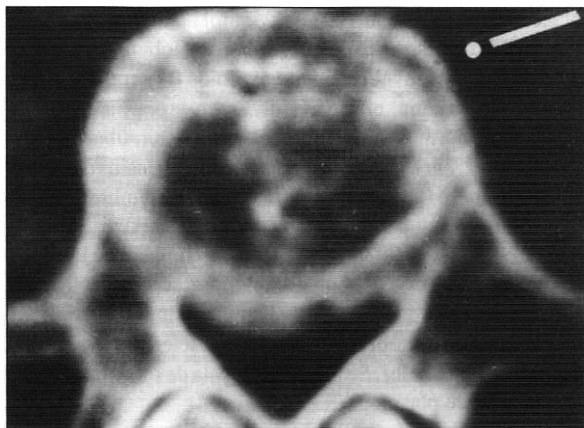
**Figura 1.** Biopsia hepática que muestra el depósito de amiloide. Aumento 100 x

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 recidió 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.

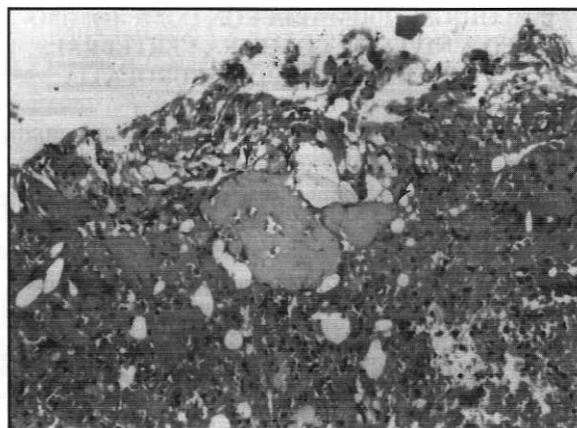
Se diagnosticó amiloidosis sistémica primaria con compromiso de cuerpos vertebrales y se inició tratamiento con colchicina 1.5 mg/día vía oral, D-penicilamina 250 mg/día y corset ortopédico. En enero de 1984 presentó proteinuria (100 mg/dL) y se suspendió la D-penicilamina. En febrero del mismo año refirió 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.

Dres. 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.

## Cartas al editor

### DOLOR DE ORIGEN ESOFAGICO

Leímos con interés el artículo publicado por Gutiérrez y cols (1) donde se hace referencia a la técnica de realización de la manometría esofágica, los diferentes criterios diagnósticos manométricos en los trastornos motores primarios del esófago y la incidencia de los mismos.

La manometría es un estudio que incluye la medición de presiones del esfínter esofágico inferior (EEI) y superior (EES), por lo cual el catéter debe ser siempre introducido hasta el estómago y luego con técnica de retiro rápido o lento se registra la presión y relajación del EEI; de esta forma se logra diagnosticar alteraciones del mismo.

Si bien es cierto, la manometría puede detectar anomalías sugestivas de un origen esofágico del dolor torácico, estudios recientes muestran que 20 a 60% de los pacientes con dolor torácico no cardíaco tienen anomalías en los estudios manométricos basales (2); los hallazgos manométricos no comprueban que éstos sean la causa de los síntomas del paciente pues la mayoría están libres de dolor cuando el desorden de la motilidad es identificado. No debe realizarse la afirmación de trastornos motores inducidos, puesto que las pruebas de provocación sólo permiten al médico reproducir el dolor que el paciente espontáneamente presenta y de este modo se incrementa el poder de la prueba sobre la manometría basal, pero anotando que raras veces se asocia dolor con alteración motora (3). Es importante por lo tanto diferenciar las pruebas de provocación que ayudan a identificar al esófago como la causa del dolor torácico y las pruebas que tratan de

Trastorno	Criterios requeridos	Criterio asociado
<b>Acalasia</b>	Aperistalsis del cuerpo esofágico	Incompleta relajación del EEI. Aumento de la presión del EEI (>45) Aumento presión intraesofágica.
<b>Espasmo esofágico difuso</b>	Contracciones simultáneas (>10%) y peristaltismo normal intermitente.	Contraindicaciones repetitivas (>2picos), aumento de duración y amplitud de contradicciones espontáneas. Relajación incompleta del EEI.
<b>Esofago en cascaneeces</b>	Contracciones peristálticas normales con aumento de amplitud distal (>180 mmHG).	Aumento de duración (>6 segundos).
<b>EEI hipertenso</b>	Aumento de presión del EEI (>45 mmHG). Relajación normal.	
<b>Trastornos motores inespecíficos</b>	Alguna combinación de los siguientes criterios: aumento de contracciones no transmitidas (>20%), contracciones de duración prolongada (>6"), triple pico. Contracciones retrógradas, baja amplitud del peristaltismo (>30 mmHg).	

determinar el desorden esofágico específico que lo causa (4). Las pruebas de provocación no permiten determinar la naturaleza de la alteración esofágica como causa del dolor, demostrado claramente por los estudios realizados con monitoreo de pH de 24 horas, balón de distensión o prueba de Edrofonio, pues solamente indican que el paciente tiene un esófago mecano-sensitivo; de igual forma la perfusión de ácido sólo indica que el paciente tiene un esófago sensible al ácido (5-7).

Es actualmente aceptado que cada uno de los trastornos motores primarios tienen criterios manométricos claramente definidos para su diagnóstico (8,9) y son ellos:

Nuestra experiencia difiere de la presentada, ya que a pesar de no contar con el examen diagnóstico que más se aproxima a ser el patrón de oro en el diagnóstico de reflujo gastroesofágico, el monitoreo de pH en 24 horas, la suma de exámenes como la gamagrafía, la manometría y la perfusión de ácido, endoscopia de vías digestivas altas con o sin biopsia de esófago, nos mejoró la sensibilidad y especificidad y se excluyó dicho diagnóstico de las otras causas de dolor torácico no cardíaco.

Luego de realizar un promedio de 168 manometrías en un período de dos años, encontramos que solamente 62 (37%) fueron por dolor, con una incidencia de 51.6% de EED, 19.35% de esfínter esofágico inferior hipertenso, 3.2% esófago en cascanees, 12.9% trastornos motores inespecíficos y 12.9% acalasia.

Jaime Alvarado  
Albis Hani  
Alberto Rodríguez  
Yazmín Dueñas

#### REFERENCIAS

1. **Gutiérrez O, Ramírez JC.** Dolor torácico de origen esofágico. *Act Med Col.* 1992; **17**: 395-402.
2. **Katz PO, Dalton CB, Richter JE, et al.** Esophageal testing of patients with non-cardiac chest pain and or dysphagia. Results of a three year experience with 1161 patients. *Ann Intern Med* 1987; **106**: 593-597.
3. **Nostrant TT.** Provocation testing in noncardiac chest pain. *Am J Med* 1992; **92** (suppl 5A): 56S-64S.
4. **Vantrappen G.** Critique of the session on Diagnostic Testing. *Am J. Med* 1992; **92** (suppl 5A): 81S-83S.
5. **Janssens J, Vantrappen G, Ghillebert G.** 24-hour recording of esophageal pressure and pH in patients with noncardiac chest pain. *Gastroenterology* 1986; **90**: 1978, 1984.
6. **Vantrappen G, Janssens J.** What is irritable esophagus Another point of view. *Gastroenterology* 1988; **94**: 1092-1094.
7. **Peters L, Maas L, Petty D, et al.** Spontaneous noncardiac chest pain: evaluation by 24 hour ambulatory esophageal motility and pH monitoring. *Gastroenterology* 1988; **94**: 878-886.
8. **Katz PO.** Achalasia. In: Esophageal motility testing. Castell D, Richter J, Dalton C, eds. New York, Elsevier; 1987: 107-117.
9. **Richter J.** A critical review. Distal Esophageal motility. Disorders as a cause of non-cardiac chest pain. *Practical Gastroenterology* 1990; **14**: 23-30.

Drs. Jaime Alvarado B., Albis Hani, Alberto Rodríguez y Yazmín Dueñas: Departamento de Medicina Interna. Unidad de Gastroenterología, Hospital de San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana.

#### RESPUESTA

La carta de J. Alvarado y cols contribuye a definir más específicamente detalles de los trastornos motores esofágicos, los cuales se omitieron voluntariamente pues se consideraron excesivamente especializados para el lector usual de *Acta Médica*, los cuales no deben llamarse trastornos "inducidos", como se menciona en el texto.

A pesar de los avances en el conocimiento de la fisiología miocárdica y esofágica, la interrelación de los dos órganos en la aparición del dolor torácico (DT) continúa siendo aún mal comprendida (1), particularmente la relación entre alteraciones motoras y aparición de síntomas. En efecto, en el reflujo gastroesofágico, la principal causa de DT esofágico, la relación principal con el evento esofágico patológico es sólo modesta (2).

Es claro (3) y ha sido nuestra experiencia, que la prueba de provocación con edrofonio puede inducir alteraciones motoras, que pueden asociarse o no con DT. Aunque no detalladas en la revisión, la diferencia en los diagnósticos realizados se debe probablemente a que la mayoría de los exámenes se practicaron en pacientes remitidos y no estudiados por nosotros. Es posible que algunos de los pacientes mencionados por Alvarado

y cols correspondan a un grupo similar. Adicionalmente desconocemos aún las condiciones técnicas con las que practican los exámenes manométricos de acuerdo con lo publicado en la literatura (4). Finalmente, estamos de acuerdo en que la prueba ideal para el estudio de estos pacientes es la pH-metría esofágica ambulatoria, motivo por el cual ya la estamos realizando.

O. Gutiérrez  
J.C. Ramírez

#### REFERENCIAS

1. **Mittal RK, MC Calumm RW.** Can esophagus be blamed for noncardiac chest pain? Selected summaries. *Gastroenterology* 1992; **103**:1698-1700.
2. **Peters L, Maas L, Petty D, et al.** spontaneous noncardiac chest pain: evaluation by 24 hours ambulatory esophageal motility and pH monitoring. *Gastroenterology* 1988; **94**: 878-886.
3. **Richter JE, Hackshaw BT, Castell R.** Edrophonium: a useful provocative test for esophageal chest pain. *Ann InternMed* 1985; **103**:14-21.
4. **Rodríguez A, Ham A, Alvarado J.** Hallazgos clínicos y manométricos en pacientes con acalasia. *Rev Col Gastroenterol* 1992; **7**: 43-48.

Dr. Oscar Gutiérrez C.: Profesor Asociado, Coordinador Unidad de Reumatología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Hospital San Juan de Dios; Dr. Juan Camilo Ramírez: Departamento de Cirugía, Fundación Santa Fe de Bogotá y Hospital Santa Clara, Santafé de Bogotá.