

# Síndrome del canal carpiano como primera manifestación clínica de amiloidosis AL primaria sistémica aislada

Joan Dalmau Carolà

Servei de Reumatologia. Clínica Girona. XHUP. Girona. España.

El diagnóstico del síndrome del canal carpiano, frecuente, rara vez va más allá de un estudio clínico y electromiográfico. Presentamos el caso de una mujer de 60 años diagnosticada de amiloidosis AL primaria sistémica muchos años después de que se hubiera manifestado el síndrome del canal carpiano.

**Palabras clave:** Síndrome del canal carpiano. Amiloidosis. Amiloidosis AL primaria sistémica.

## Carpal tunnel syndrome as a predictor of isolated systemic primary AL amyloidosis

The diagnosis of common carpal tunnel syndrome, usually relies only on clinical grounds and electromyographic study. We present a 60-year-old woman who was diagnosed with systemic primary AL amyloidosis many years after the carpal tunnel syndrome had begun.

**Key words:** Carpal tunnel syndrome. Amyloidosis. Systemic primary AL amyloidosis.

## Introducción

Las amiloidosis son un grupo de enfermedades caracterizadas por el depósito extracelular de fibrillas insolubles de amiloide unidas a la proteína P. Se clasifican en formas sistémicas y localizadas. Las formas sistémicas pueden ser primarias, secundarias o reactivas y familiares hereditarias. La clasificación moderna se basa en la naturaleza de las fibrillas depositadas (tabla 1). Las amiloidosis sistémicas pueden afectar a las articulaciones y por ello pueden ser un motivo de confusión con

otras enfermedades reumáticas. En la actualidad, la amiloidosis es una enfermedad mortal; se considera que el paciente fallece habitualmente al año del diagnóstico y no se dispone de un tratamiento específico<sup>1</sup>.

Se presenta un caso de amiloidosis primaria (AL), forma sistémica, que muestra la larga historia natural de la enfermedad. El comienzo con un síndrome del canal carpiano aparentemente banal y la gravedad de la enfermedad, aunque de evolución lenta, justificarían, con estudios biopsicos más precoces y sistemáticos, el tratamiento precoz agresivo propugnado en la actualidad.

## Caso clínico

Mujer de 60 años que consultó por primera vez en 1979 por un síndrome clínico de canal carpiano de predominio derecho de unos 6 años de evolución. Refería menopausia a los 50 años. Se constató osteoporosis (refuerzo radiológico de la trabeculación vertical). Se observó una calcificación del anillo posterior discal en D12-L1. Tenía dispepsia ulcerosa. No tenía antecedentes de hepatitis, colecistopatía ni trastornos intestinales. Presentaba disminución de la tolerancia a la glucosa (controlada con dieta) y dislipemia. La presión arterial era normal (130/70 mmHg). A la exploración física, destacaban hipoestesia, con atrofia tenar, en territorio de nervio mediano, con signo de Tinell positivo, de predominio derecho. La velocidad de sedimentación globular (VSG), el hemograma, la función renal, las pruebas hepáticas, la función tiroidea y el sedimento urinario eran normales. La proteinuria, negativa.

Fue tratada con 3 infiltraciones de corticoides en la muñeca derecha, con mejoría sintomática. Unos meses después, al reaparecer las parestesias en la muñeca derecha, se practicó una sección del ligamento transversal del carpo derecho. Quince días después de la intervención (mayo de 1980) presentó signos inflamatorios en la muñeca derecha y artritis metacarpofalángica 2-3-4 de la mano derecha.

En 1981 se inició disnea a los esfuerzos medianos y edemas reversibles en las extremidades inferiores. En 1982 presentó una tenosinovitis estenosante de De Quervain en la muñeca derecha, que cedió con 2 infiltraciones locales de corticoides. Entre 1988 y 1990 se

Correspondencia: Dr. J. Dalmau.  
Joan Maragall, 26. 17002 Girona. España.  
Correo electrónico: jdalmauc@acmcb.es

Manuscrito recibido el 26-1-2006 y aceptado el 19-3-2006.

**TABLA 1. Clasificación de las amiloidosis. Algunos ejemplos**

Proteína amiloide	Precursor	Sistémica (S), localizada (L)	Enfermedad asociada
AA	Amiloide A sérica	S	Infección, inflamación crónica
AL	Cadenas ligeras $\kappa/\lambda$	S, L	Células plasmáticas
A $\beta_2$ M	Microglobulina $\beta_2$	S	Hemodiálisis periódica
ATTR	Transtirenina (TTR)	S	Familiar, mutaciones TTR
A $\beta$	A $\beta$	L	Alzheimer

**Figura 1.** La paciente apenas puede sacar la lengua más allá de la arcada dentaria/gingival por la macroglosia.

iniciaron pequeños episodios de dolor y tumefacción en tobillo izquierdo y tenovaginitis de tendón flexor del tercer dedo de la mano derecha. Al mismo tiempo tuvo un empeoramiento de acroparestias en la mano izquierda, y se objetivó un atrapamiento severo del nervio mediano. Se practicó una liberación quirúrgica.

En 1990 comenzaron dolores y tumefacción permanente de hombros (signo de las "hombreras"), síndrome de cadera derecha con ligera tumefacción del muslo, en su parte interna; se palpaba una tumoración de consistencia dura submaxilar, y tenía disfagia a sólidos. Una sialografía de glándulas submaxilares puso de manifiesto un desplazamiento basal glandular. La normalidad del árbol glandular hizo que se desestimara un estudio biopsico. En la radiología de manos, de 13 años de evolución, se pudo apreciar la aparición de una calcificación del ligamento triangular de la muñeca derecha, erosiones en el hueso piramidal del carpo derecho, escafoides del carpo izquierdo con pinzamiento de la articulación radiocubitalcarpiana de la muñeca izquierda y metacarpofalángicas 2-3 de ambas manos. En los hombros había una luxación caudal de la cabeza del húmero, con aumento del espacio subacromial, bilateral. No presentaba síntomas ni signos de síndro-

me seco. La gammagrafía con galio fue negativa. La ecografía Doppler cardíaca mostraba una hipertrofia de las paredes ventriculares con disminución de la movilidad general, depresión ligera de la función sistólica (compatible con miocardiopatía por depósito) y derrame pericárdico ligero en saco posterior. También se pudo constatar un derrame pleural izquierdo. Se obtuvieron 100 ml de líquido pleural izquierdo de tipo trasudado (proteínas, < 3 g; LDH < 200 UI; ADA normal). Tenía dificultad para hablar y se pudo observar macroglosia. La paciente apenas podía sacar la lengua más allá de la arcada dentaria/gingival anterior (fig. 1). Tenía una VSG de 30 mm/h que luego ascendió a 82 mm/h. El factor reumatoide era negativo. En el proteinograma había un ligero aumento de las gammaglobulinas (21,2%), pero no se objetivaba ninguna banda monoclonal. No había cadenas ligeras en sangre ni en orina de 24 h (inmunofijación). Presentaba una proteinuria de 1 g/24 h, aunque la función renal seguía normal.

La determinación del líquido articular de hombro derecho, de aspecto amarillo y consistencia espesa, demostró: 1.600 hematíes/ $\mu$ l y 1.900 leucocitos/ $\mu$ l (polinucleares, 10%; mononucleares, 90%), sin cristales. La tinción del centrifugado con rojo Congo demostró fibrillas de amiloide. La biopsia lingual y la tinción con rojo Congo confirmaron la presencia de amiloide con la birrefringencia verde característica al microscopio óptico con luz polarizada, resistente a permanganato potásico.

En la punción esternal de médula ósea se observó una infiltración difusa y parcheada del 23% por células plasmáticas, con depósitos de hierro muy aumentados y bloqueados. Practicamos una biopsia por aspiración de grasa abdominal a su única hija sana, y dio negativo para amiloide.

Por todo ello, asumimos que se trataba de una amiloidosis primaria sistémica (AL), forma aislada. Fue tratada con medidas de soporte y colchicina (2 mg), con mejoría de la VSG (descenso a 35 mm/h) y disminución de la proteinuria, pero con empeoramiento clínico (distensión abdominal por probable ascitis, derrame pleural, disnea al pequeño esfuerzo, edemas en las piernas con fóvea, deposiciones pastosas, hipotensión de 90/60

mmHg, astenia y pérdida de peso). Se practicó una avulsión dentaria para dar cabida a la lengua.

Después de una consulta hematológica, se planteó el tratamiento con melfalán cíclico y prednisona, que la familia de la paciente no aceptó por la dudosa tasa de respuesta y el riesgo. La paciente falleció en 1993 con un cuadro de insuficiencia cardíaca congestiva.

## Discusión

Las amilodosis sistémicas adquiridas, formas en las que hay afección osteoarticular, están constituidas por las formas AL (cadena ligera de inmunoglobulinas, primaria), AA (reactiva, secundaria) y la amiloide  $\beta 2$  microglobulina (relacionada con hemodiálisis). En la población general, la forma AL es la más frecuente. Según un estudio, es de unos 4,5 casos cada 100.000 habitantes. Suele aparecer después de los 40 años. Se considera que tiene una progresión rápida y supervivencia corta, con afección multisistémica. Se refiere que estos pacientes suelen fallecer al año del diagnóstico<sup>2</sup>. Nuestro caso demuestra que la evolución, desde el inicio hasta el desarrollo del cuadro florido, puede durar hasta 20 años. Los depósitos de amiloide son extensos y pueden estar en los espacios extracelulares y en los vasos sanguíneos de todos los órganos.

La amilodosis AL está causada por discrasia de células plasmáticas de predominio monoclonal. Puede ser aislada o concomitante a mieloma. Las fibrillas de amiloide están constituidas por cadenas ligeras kappa o lambda o sus fragmentos. En más del 90% de las formas AL se puede encontrar, por inmunofijación, una proteína monoclonal o una cadena ligera en suero o en orina como expresión de la discrasia de células plasmáticas<sup>3</sup>. En nuestra paciente, con un aumento de células plasmáticas en el aspirado medular, no las había.

El diagnóstico tradicional de las amilodosis se basa en la demostración de la presencia de fibras de amiloide (tinción con rojo Congo) con birrefringencia verde por medio de luz polarizada. El tratamiento de la muestra de tejido con permanganato potásico hace que la proteína AA (no la AL) y la amiloide  $\beta 2$  microglobulina pierdan su afinidad por el rojo Congo. La inmunohistoquímica, utilizada normalmente en la actualidad, ha conseguido más precisión<sup>4</sup>. En nuestro caso, por aquel entonces no pudimos disponer, desgraciadamente, de esta última determinación. Sin embargo, los depósitos AL se pueden unir a los antisueros de forma inespecífica. La microscopía inmunoelectrónica<sup>5</sup> y, más específicamente, la microsecuencia por espectrometría de masa de pequeñas cantidades de proteína extraída de los depósitos de fibrina<sup>6</sup> son más fiables. No obstante, estas técnicas están poco disponibles.

Para la obtención de la muestra, la prueba menos invasiva es el aspirado de grasa abdominal, que es positiva en un 80-90% de las amilodosis AL o ATTR y en el

70% de las formas AA<sup>7</sup>. En las formas sistémicas, casi cualquier tejido es válido para el hallazgo de la forma AL. Nuestra paciente, con biopsia positiva en un órgano diana (lengua) y líquido articular, no presentaba criterios de mieloma, no tenía ninguna infección activa, poliartritis ni insuficiencia renal y su hija era una persona sana, con aspirado de grasa subcutánea abdominal negativo para amiloide. Por todo ello, se asumió que se trataba de una amilodosis sistémica primaria AL aislada.

En esta forma, clínicamente, hay fatiga y pérdida de peso. La proteinuria es frecuente, pero la insuficiencia renal progresiva es rara. La afección cardíaca suele ser la regla (ecocardiograma característico), con insuficiencia cardíaca congestiva, con o sin derrame pleural. Hay neuropatía periférica, síndrome del túnel carpiano, disfunción autonómica con trastornos de la motilidad intestinal e hipotensión. La macroglosia es patognomónica, aunque sólo se encuentra en el 10% de los pacientes. Puede haber hepatomegalia, esplenomegalia, equimosis cutáneas y distrofia ungueal. La infiltración amiloidea en las articulaciones escapulo-humerales ofrece el aspecto característico de las "hombreras" que se observan en practicantes del fútbol americano. Entre el 10 y el 30% de los pacientes con amilodosis AL presentan un síndrome del canal carpiano, tienen afección bilateral y suelen preceder las otras manifestaciones de la enfermedad. Nuestra paciente, de cara a un diagnóstico muy precoz, justificaría el estudio sistemático para amiloide de todos los síndromes de canal carpiano aparentemente "idiopáticos" intervenidos quirúrgicamente. Habría que tener en cuenta otras causas (embarazo, artritis, fractura de Colles, hipotiroidismo, diabetes mellitus, acromegalia, fármacos, actividades repetitivas y forzadas de la mano y la muñeca). Nuestra paciente había tenido una fractura de muñeca unilateral y la clínica era bilateral.

La radiología puede mostrar una artropatía erosiva, aumento del espacio subacromial, condrocalcinosis y calcificaciones discales<sup>8</sup>, como en nuestro caso.

Los pacientes con amilodosis suelen fallecer al año del diagnóstico, cuando ya hay afección de órganos vitales. Este caso demuestra que puede haber una amplia ventana terapéutica que permitiría iniciar un tratamiento más precoz.

Actualmente sabemos que el tratamiento cíclico con melfalán y prednisona orales aumenta de forma modesta la supervivencia. El melfalán a altas dosis intravenosas, seguido de trasplante de células madre autólogas, es más efectivo<sup>9</sup>. El CHCP, que favorece la disolución de las fibrillas de amiloide de la proteína P, está en estudio<sup>10</sup>.

## Bibliografía

1. Seldin DC, Skinner M. Arthritis accompanying systemic diseases. En: Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge

- GB, editores. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, Vol. II. 7.<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 1697-704.
2. Sims RW, Prout MN, Cohen AS. The epidemiology of AL and AA amyloidosis. *Bailliere Clin Rheumatol*. 1994;8:627-6.
  3. Abraham RS, Clark RJ, Bryant SC, Lymp JF, Larson T, Kyle RA, et al. Correlation of serum immunoglobulin free light chain quantification with urinary Bence Jones protein in light chain myeloma. *Clin Chem*. 2002; 48:655-7.
  4. Elghetany MT, Saleem A. Methods for staining amyloid in tissues: a review. *Stain Technol*. 1988;63:201-12.
  5. Arbustini E, Morbini P, Verga L, Merlini G. Light and electron microscopy immunohistochemical characterization of Amyloid deposits. *Amyloid - Int J Exp Clin Invest*. 1997;4:157-70.
  6. Lim A, Wally J, Walsh MT, Skinner M, Costello CE. Identification and localization of a cysteinyl posttranslational modification in an amyloidogenic kappa 1 light chain protein by electrospray ionization and matrix-assisted laser desorption/desorption mass spectrometry. *Anal Biochem*. 2001; 295:45-56.
  7. Skinner M, Anderson J, Simms R, Falk R, Wang M, Libbey C, et al. Treatment of 100 patients with primary amyloidosis: a randomized trial of melphalan, prednisone, and colchicine versus colchicine only. *Am J Med*. 1996;100:290-8.
  8. Resnick, Niwayama G. *Diagnosis of bone and joint disorders*. 2.<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 1998.
  9. Van Gameren II, Hazenberg BPC, Jager PL, Smit JW, Vallenga E. AL amyloidosis treated with induction chemotherapy with VAD followed by high dose melphalan and autologous stem cell transplantation. *Amyloid: J Protein Folding Disorders*. 2002;9:165-74.
  10. Pepys MB, Herbert J, Hutchinson WL, Tennent GA, Lachman HJ, Gallimore JR, et al. Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amyloidosis. *Nature*. 2002;417: 254-9.