

Amiloidose β_2 microglobulina numa população de insuficientes renais crónicos em hemodiálise regular

Amyloidosis caused by β_2 microglobulin in chronic renal failure

Maria José Grade*, Maria José Nabais*****, Fátima Ramos**, Luís Negrao***, António Cabrita****, Emília Ralha*****, Pires Cabral*****, Pereira de Moura*****, Borges Alexandrino*****, e Políbio Serra e Silva*****

Resumo

A amiloidose por β_2 microglobulina (β_2M) é uma complicação da terapêutica substitutiva renal, particularmente da hemodiálise de longa evolução. A β_2M , a molécula precursora das fibrilhas amilóides, acumula-se na insuficiência renal devido à excreção diminuída; a intensidade da referida acumulação parece depender essencialmente do tempo de diálise e do tipo de filtros utilizados.

Os autores consideraram onze doentes sujeitos a hemodiálise regular, nos quais se pesquisou a existência de amiloidose por β_2M . Para o efeito, para além da identificação dos sinais clínicos desta entidade, nomeadamente os sinais osteoarticulares entre os quais o mais característico é o síndrome do túnel cárpico (STC), realizaram sistematicamente a biópsia da gordura subcutânea abdominal, a eletromiografia, a ecocardiografia, o RX do esqueleto e o cintigrama osteoarticular. São apresentados os resultados, comparando os doentes com três ou menos anos de hemodiálise com os que realizam o referido tratamento há mais de seis anos.

Dos resultados destacam: 1) a presença de STC em 4 doentes (36,4%); 2) a espondilartropatia cervical

foi demonstrada em 66,7% dos doentes em hemodiálise de longa duração; 3) existência de amiloidose cardíaca em 20% dos doentes; 4) presença de amiloide β_2M em 3 doentes (27,3%) na derme profunda.

Palavras chave: amiloidose β_2 microglobulina, hemodiálise

Abstract

The amyloidosis, caused by β_2 microglobulin (β_2M) is a complication of renal substitute therapy, particularly with long term haemodialysis. β_2M , the preceding molecule of the amyloid fibrils, accumulates in renal failure due to its reduced excretion; the amount of the referred accumulation seems to depend essentially on the length of time of dialysis and the type of membranes used.

The authors have studied eleven patients subjected to regular haemodialysis, in order to discover the existence of amyloidosis caused by β_2M . Besides the identification of the clinical signs of this entity, namely the osteoarticular signs, of which the most characteristic is the carpal tunnel syndrome. The authors systematically biopsied the subcutaneous abdominal fat, made nerve conduction studies, echocardiography, bone x-rays and osteoarticular scintigraphy. The results are presented, comparing the patients with three or less years of haemodialysis with those who have been dialysed for more than eight years.

Concerning the results, the authors highlight the following: 1) The presence of CTS in 4 patients (36,4 per cent); 2) Cervical spondyloarthropathy was demonstrated in 66,7 per cent in long term haemodialysis patients; 3) The existence of cardiac amyloidosis in 20 per cent of patients; 4) The presence of Beta 2M amyloidosis in 3 patients (27,3 per cent) in profound skin biopsies.

Key words: β_2 microglobulin amyloidosis, haemodialysis

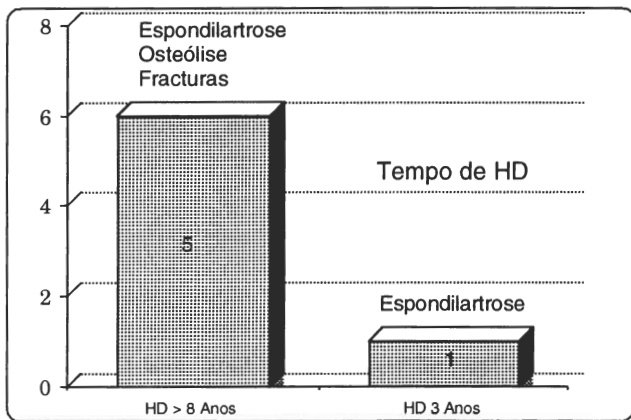
Introdução

A amiloidose associada à diálise é uma complicação recentemente descoberta em pacientes com insuficiência renal crónica (IRC) submetidos a hemodiálise de longa duração^{1,2}. Em 1980, Assenat e colaboradores assinalaram a presença de depósitos de amiloide a nível do túnel cárpico em indivíduos em hemodiálise, na ausência de amiloidose sistémica do tipo AA ou AL^{1,3,4}.

A β_2 microglobulina (β_2M) é a molécula precursora das fibrilhas amilóides específica da IRC^{1,5,6,7}. Esta molécula é um polipeptídeo globoso, não glicosilado, constituído por 99 A.a^{1,8}. Possui uma estrutura pregueada e o seu gene estrutural está localizado no braço longo do cromossoma 15^{1,4,6,9}. A sua principal actividade bio-

*Interno do Internato Complementar de Medicina Interna
 **Interno do Internato Complementar de Nefrologia
 ***Assistente Hospitalar de Neurofisiologia
 ****Professor Auxiliar de Anatomia Patológica
 *****Assistente Hospitalar de Nefrologia
 *****Assistente Hospitalar de Medicina Interna
 *****Assistente Graduado de Medicina Interna
 *****Director de Serviço
 Serviço de Medicina II dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Recebido para publicação a 22.12.96



Quadro I - Alterações radiológicas em função do tempo de hemodiálise

lógica relaciona-se com a sua expressão dentro da molécula HLA da classe I e com a sua propriedade de apresentação de antígeno^{1,6,8,10}. A $\beta 2 M$ é não só uma proteína de superfície, mas também uma proteína secretora^{1,10}. Vários autores sugerem que dos hepatócitos depende o nível plasmático de $\beta 2 M$, não só em condições normais como também patológicas¹. Este polipeptídeo aumenta ligeiramente com a idade e diminui com a função renal^{4,9}. O seu principal local de catabolismo é no rim^{8,11}. Existem, no entanto, bastantes dúvidas relativamente ao catabolismo extra-renal de $\beta 2 M$. Parece, todavia, que este é mínimo (3%) em condições fisiológicas^{1,4,9}.

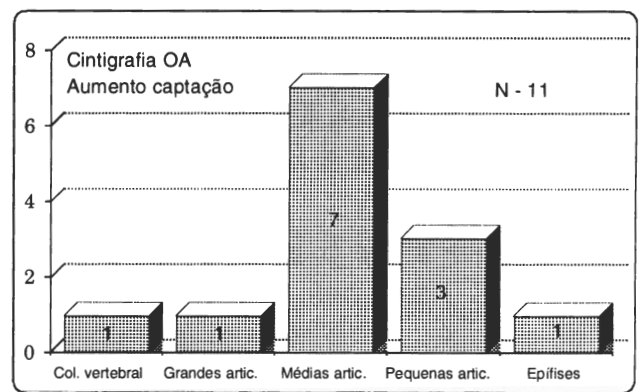
Actualmente, a patogenia da amiloidose $\beta 2 M$ ainda não é bem conhecida⁶. Em busca de melhor compreensão para o processo amiloidogénico neste contexto, têm sido formuladas diversas hipóteses:

- hipótese da concentração: possibilidade de que o simples aumento da concentração plasmática de $\beta 2 M$ seria suficiente para provocar o depósito deste polipeptídeo, devido à sua transformação espontânea em fibrilas amilóides^{1,12}.

- hipótese das alterações proteolíticas: produção de uma proteólise limitada no extremo aminoterminal do polipeptídeo, originando moléculas precursoras da fibrilogénese^{1,6,12,13}.

- hipótese da formação de complexos $\beta 2$ -circulantes: a fibrilogénese resultaria da formação de macromoléculas circulantes com $\beta 2 M$ ^{1,6,12}.

- hipótese do possível papel da técnica de diálise: alguns estudos retrospectivos terão demonstrado que pacientes tratados predominante ou exclusivamente com membrana de cuprofano (bio-incompatível) teriam uma frequência maior de complicações relacionadas com a amiloidose $\beta 2 M$ do que os pacientes dialisados com membrana biocompatível de poliácilonitrilo AN 69^{1,6,7,8,9,12}. Provavelmente, existiria uma activação da resposta inflamatória pelo contacto dos leucócitos com a mem-



Quadro II - Alterações cintigráficas em função da localização

brana bio-incompatível, proporcionando uma maior formação de amilóide^{1,6,8,12}.

- hipótese dos mecanismos articulares locais: a predilecção particular da amiloidose $\beta 2 M$ pelos tecidos articulares e peri-articulares faria pensar na intervenção de factores locais^{1,12,14}. Os possíveis mecanismos seriam enriquecimento local, falta, local de degradação, produção de moléculas modificadas de precursores amilóides e síntese local de moléculas $\beta 2$ completas ou incompletas^{1,12,14}. A formação de $\beta 2 M$ e a transformação em fibrilas amilóides poderiam, pois, ser estimuladas por patologia pré-existente da articulação^{1,8,12,14}.

As manifestações clínicas e radiológicas da amiloidose $\beta 2 M$ apresentam-se numa fase tardia da hemodiálise². Na maioria dos doentes descritos com esta patologia, o tempo médio de tratamento foi de 8-12 anos^{1,14}.

O síndrome do túnel cárpico é uma complicação bem caracterizada da diálise prolongada e é uma característica proeminente da amiloidose $\beta 2 M$ ^{2,3,5,8}.

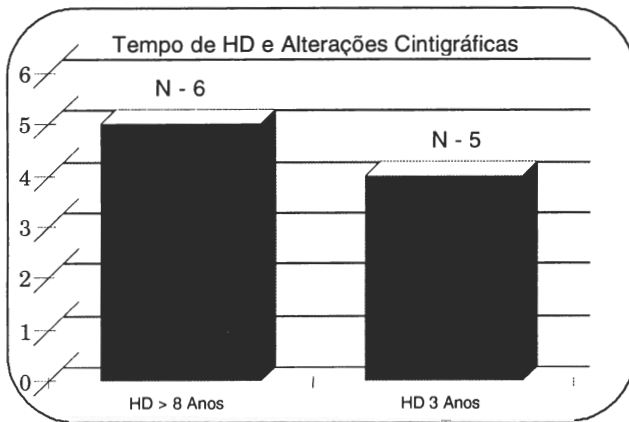
Existe também uma elevada frequência de artropatia crónica nestes doentes^{2,5}. Esta pode ser bilateral e afecta predominantemente os ombros e os joelhos, observando-se com relativa frequência alterações ósseas líticas, artropatias destrutivas e fracturas patológicas².

Em 1987, surgiram vários estudos indicando que a amiloidose $\beta 2 M$ também pode ser sistémica^{1,2}. Assim, foram documentados depósitos em vasos sistémicos, língua, pulmões, coração, intestino, vulva e gordura abdominal^{1,2,4,10}. Todos foram caracterizados imuno-histoquimicamente, comprovando que estavam formados por $\beta 2 M$ ^{1,10}.

Tendo em consideração os aspectos mencionados, os autores decidiram analisar uma população de insuficientes renais crónicos em hemodiálise regular.

Objectivos

Procurou-se constatar se a amiloidose $\beta 2 M$ (clínica, laboratorial e anatomopatológica) ocorria em insufici-



Quadro III - Alterações cintigráficas em função do tempo de hemodiálise

entes renais crônicos com três ou menos anos de hemodiálise e qual a sua incidência nos dois grupos de insuficientes renais considerados, respectivamente com três ou menos anos de diálise e com mais de oito anos de diálise.

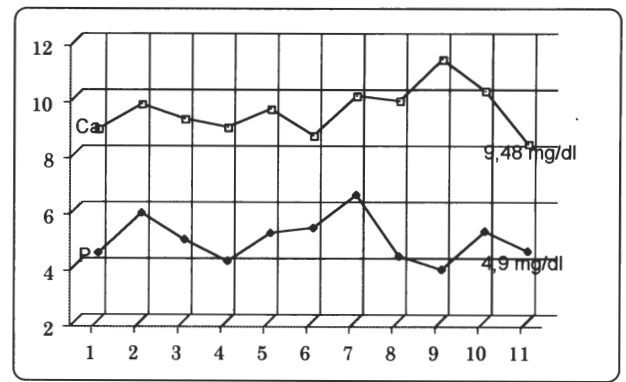
Por se tratar de um pequeno número de doentes, não houve o objectivo de estudar exaustivamente uma série de amiloidose β_2 M, mas sim o de comentar alguns aspectos e chamar a atenção para esta entidade recente que, na sua evolução natural, é quase sempre seguida por um envolvimento sistémico.

Material e métodos

Trata-se de um estudo prospectivo no qual a população estudada compreendeu 11 doentes com o diagnóstico de IRC, em hemodiálise regular. Os doentes realizavam hemodiálise três vezes por semana, geralmente 3-4 horas por sessão. Em todos os pacientes o acesso vascular foi uma fístula arteriovenosa. Nesta Unidade foram utilizados, em todos os pacientes, filtros constituídos por membranas de cuprofano. Consideraram-se neste estudo dois grupos, um constituído por 5 indivíduos em hemodiálise há menos de três anos e outro por 6 doentes submetidos a esta terapêutica substitutiva renal há mais de oito anos.

Para além da avaliação clínica, todos os doentes realizaram Rx do esqueleto, cintigrama osteoarticular, ecocardiografia modo M "2D", electromiografia (EMG), doseamento da β_2 microglobulina sérica (pré e pós-hemodiálise) e biópsia da pele e gordura subcutânea abdominal. Foram também realizadas determinações laboratoriais de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e paratormona (PTH) em todos os doentes.

Foi considerada evidência clínica de síndrome do túnel cárpico (STC) a presença de alterações sensoriais (dor, parestesias confinadas à distribuição do nervo mediano, por vezes exacerbadas durante a noite) e/ou motoras da mão afectada. No EMG, a confirmação do



Quadro IV - Doseamentos de cálcio e fósforo séricos

STC baseou-se num padrão sugestivo de compressão do nervo mediano^{1,15}.

A evidência de espondilartropatia cervical, osteólise e fracturas foi baseada na presença de imagens radiológicas do esqueleto.

A nível do cintigrama osteoarticular com ^{99m}Tc -MDP, as alterações observadas foram também divididas pelos principais grupos de localizações: grandes, médias e pequenas articulações, coluna e epífises.

A ecocardiografia foi somente realizada em 10 doentes (1 falecido), tendo sido considerada positiva perante a presença de uma das seguintes apresentações: espessamento da parede ventricular esquerda, miocárdio hiper-refráttil, disfunção diastólica ventricular esquerda e dilatação auricular esquerda¹⁶.

A pesquisa de substância amilóide na pele e gordura subcutânea abdominal realizou-se através da coloração pelo Vermelho do Congo e a identificação de β_2 microglobulina pela técnica imunocitoquímica da peroxidase avidina-biotina.

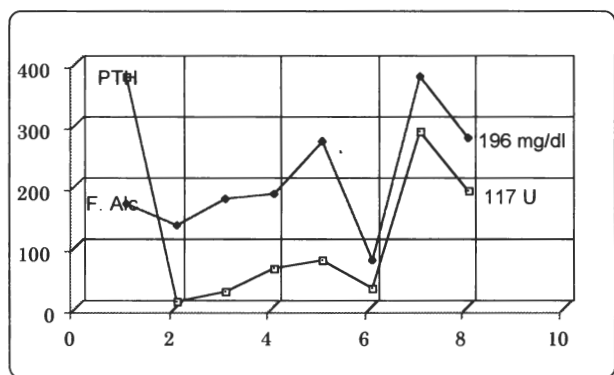
Resultados

A média de idades dos onze doentes com IRC era de 56,6 anos, variando entre os 33 e 79 anos, sendo nove do sexo masculino (81,8%) e dois do sexo feminino.

Deste total de doentes, 5 realizavam diálise há menos de três anos (Grupo I) e 6 faziam esta técnica substitutiva há mais de oito anos (Grupo II).

Dos onze doentes, 36,4% (4/11) apresentavam sintomatologia clínica compatível com síndrome do túnel cárpico. Comparando os Grupos I e II, houve evidência clínica de STC em 40% (2/5) no grupo I (ambos os casos confirmados por EMG) e 33,4% (2/6) no grupo II, havendo, no entanto, EMG compatível em 4 casos (66,7%). Realçamos o facto de um destes últimos doentes ter sido sujeito a cirurgia descompressiva do nervo mediano.

Em relação à radiologia do esqueleto, 54,5% (6/11)



Quadro V - Doseamentos de fosfatase alcalina e paratormona

dos doentes apresentavam alterações radiológicas. No grupo II, identificou-se espondilartropatia cervical em 4 doentes (66,7%), osteólise em 1 (16,7%) e fractura em 1 doente (16,7%). No que diz respeito ao tempo de diálise, o Grupo I apresentou um único caso de espondilartropatia cervical, enquanto o Grupo II mostrou alterações imagiológicas em 5 doentes (83,3%) (Quadro I).

Analizadas as cintigrafias osteoarticulares, observámos que estas mostravam alterações (aumento de captação) de acordo com a seguinte distribuição: pequenas articulações - 3 (27,3%), médias articulações - 7 (63,6%), grandes articulações - 1 (9%), coluna vertebral - 1 (9%) e epífises - 1 (9%) (Quadro II). Relativamente ao tempo de diálise, o Grupo I apresentou alterações cintigráficas em 4 doentes (4/5) e o Grupo II em 5 (5/6) (Quadro III).

A média de cálcio sérico no grupo total de doentes foi de 9,48 mg/dl, enquanto a de fósforo foi de 4,9 mg/dl (Quadro IV). Foram também avaliadas as médias séricas de fosfatase alcalina e PTH que foram, respectivamente, 117 U e 196 mg/dl (Quadro V).

A ecocardiografia mostrou a presença de amiloidose cardíaca em 20% dos doentes (2 /10) que realizavam hemodiálise há, respectivamente, 11 e 12 anos.

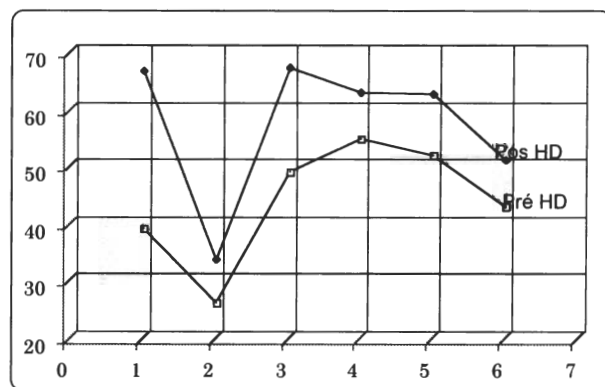
A média de $\beta 2$ M sérica, efectuada antes da sessão de diálise, foi de $47,6 \pm 4,45$ mg/ml, em oposição à média determinada pós-diálise, que foi de $50,5 \pm 7,4$ mg/ml (Quadro VI).

Foi registada a presença de amilóide $\beta 2$ M na derme profunda de 3 doentes (27,3%), dois deles em hemodiálise apenas há 3 anos. Não foi encontrado nenhum caso de amilóide $\beta 2$ M na gordura abdominal.

Discussão

Baseados nos resultados relatados, gostaríamos de ter alguns comentários e tirar algumas conclusões.

A presença de STC, na nossa pequena série, mostrou uma prevalência importante (36,4%) mesmo em doentes em diálise há pouco tempo. Inclusivamente, um dos



Quadro VI - Determinações de $\beta 2$ microglobulina pré e pós-diálise

casos foi sujeito a descompressão cirúrgica do nervo mediano. No entanto, não houve acesso à peça operatória e, conseqüentemente, não foi possível a detecção de amiloidose $\beta 2$ M. O STC tem sido considerado uma das principais complicações dos doentes IRC em hemodiálise e parece haver uma forte correlação entre a incidência deste síndrome e a duração da diálise^{1,3,15}. Pensa-se que a amilóide é depositada principalmente nos pequenos vasos e a deposição não é circunferencial, mas segmentar³.

Foi possível observar o predomínio de espondilartropatia cervical em 66,7% dos doentes. A prevalência das alterações osteoarticulares também foi superior nos doentes que realizam hemodiálise há mais de 8 anos (83,3%). A presença de depósitos amilóides contendo $\beta 2$ M tem sido bem documentada em algumas séries em artropatias de pacientes em hemodiálise crónica^{17,18}. As espondilartropatias afectam frequentemente, mas não exclusivamente, a coluna cervical¹. As lesões podem ser múltiplas e caracterizam-se por um estreitamento dos espaços intervertebrais, por vezes com uma evolução bastante rápida¹. Alguns estudos histológicos demonstraram que a amilóide vai sendo depositada difusamente no osso, provocando áreas específicas de maior susceptibilidade, predispondo conseqüentemente a fracturas¹⁹.

A cintigrafia osteoarticular revelou um envolvimento preferencial das pequenas e médias articulações. A cintigrafia tem sido considerada uma técnica bastante útil para o diagnóstico de amiloidose relacionada com a diálise^{1,6}. Este exame apresenta maior número de alterações nos doentes com maior duração de diálise⁶. Na nossa série não se observaram, contudo, diferenças significativas entre os dois grupos.

Os doseamentos de fosfatase alcalina, PTH, cálcio e fósforo séricos apresentaram valores considerados normais neste tipo de doentes, permitindo excluir hiperparatiroidismo secundário.

Verificou-se a presença de amiloidose cardíaca em 2 dos 6 doentes que realizam hemodiálise há mais de 8

anos. A ecocardiografia representa também um bom método para definir envolvimento cardíaco na doença amiloidótica².

Foram registados valores séricos de $\beta 2$ M muito superiores aos dos indivíduos normais, verificando-se ainda o seu posterior aumento após realização de diálise. Situação análoga a alguns estudos retrospectivos que atribuem o aumento dos valores plasmáticos de $\beta 2$ M à utilização de membranas pouco permeáveis como a membrana de cuprofano^{1,14,19}.

Em apenas 3 doentes da nossa pequena casuística foi detectada amilóide $\beta 2$ M na derme profunda, dois de-

les em hemodiálise apenas há 3 anos. Não deixa de ser curioso, pois parece haver uma forte correlação entre os anos de hemodiálise e a presença de amilóide $\beta 2$ M na pele, sugerindo deposição contínua ao longo do tempo¹⁴. Concomitantemente, verificou-se ausência de amilóide $\beta 2$ M na gordura abdominal. Isto poderá ser justificado pelo facto de a deposição de amilóide se fazer nos septos interadiposos e nas paredes vasculares, sendo frequentemente muito difícil de detectar^{2,15}. No entanto, para muitos autores, esta técnica representa o melhor procedimento diagnóstico na avaliação de doença amilóide sistémica².

Bibliografia

1. Leach, Valderrábano. Amiloidosis en pacientes sometidos a diálisis. In: Insuficiencia Renal Crónica. Dialisis y Transplante Renal, Norma 1990; 691-709.
2. Campistol J, Solé M, Gomez J, Pedret J, Revert L. Sistemic involvement of dialysis-amiloidosis. Am J Nephrol 1990; 10: 389-396.
3. Ogawa H, Saito A, Hirabayashi N, Hara K. Amyloid deposition in systemic organs in long-term hemodialysis patients. Clin Nephrol 1987; 28(4): 199-204.
4. Kleinman K, Coburn J. Amyloid syndromes associated with hemodialysis. Kidney Int 1989; 35: 567-575.
5. Sethi D, Hutchison A, Cary N, Brown E, Curtis J, Woodrow D, Gower P. Macroglossia and amyloidoma of the buttock: evidence of systemic involvement in dialysis amyloid. Nephron 1990; 55: 312-315.
6. Gejyo F, Homma N, Arakawa M. Long term complications of dialysis: pathogenic factors with special reference to amyloidosis. Kidney Int 1993; 43(41): 78-82.
7. Campistol J, Molina R, Bernard D, Rodriguez R, Mirapeix E, Gomez J. Synthesis of $\beta 2$ -microglobulin in lymphocyte culture: role of hemodialysis, dialysis membranes, dialysis-amyloidosis, and lymphokines. Am J Kidney Dis 1993; 22(5): 691-699.
8. Manske C. Dialysis-related amyloidosis. J Lab Clin Med 1994; 123(4): 458-460.
9. Floege J, Bartsch A, Schulze M, Shaldon S, Koch K, Smeby L. Clearance and synthesis rates of $\beta 2$ -microglobulin in patients undergoing hemodialysis and in normal subjects. J Lab Clin Med 1991; 118(2): 153-165.
10. Choi H, Heller D, Picken M, Sidhu G, Kahn T. Infarction of intestine with massive amyloid deposition in two patients on long-term hemodialysis. Gastroenterology 1989; 96: 230-234.
11. Chanard J, Vincent C, Claudwell V, Lavaud S, Toupance O, Wong T, Revillard J. Beta 2- microglobulin metabolism in uremic patients who are undergoing dialysis. Kidney Int 1993; 43(41): 83-87.
12. Floege J, Schaffer J, Koch K, Shaldon S. Dialysis related amyloidosis: a disease of chronic retention and inflammation?. Kidney Int 1992; 42(38): 78-85.
13. Argilés A, Derancourt J, Adell J, Demaille J. Biochemical characterization of serum and urinary beta 2 microglobulin in end stage renal disease patients. Nephrol Dial Transplant 1992; 7: 1106-1110.
14. Spiegel D, Costante N, Haas M, Soltani K. Deposition and removal of cutaneous beta 2 - microglobulin. Am J Nephrol 1992; 12: 330-335.
15. Varga J, Idelson B, Felson D, Skinner M, Cohen A. Lack of amyloid in abdominal fat aspirates from patients undergoing long-term hemodialysis. Arch Intern Med 1987; 147: 1455-1457.
16. Felner J, Martin R. The echocardiogram. In: The Heart, Arteries and Veins, Mc Graw-Hill 1994: 375-423.
17. Morinière P, Marie A, Esper N, Fardellone P, Deramond H, Remond A, Sebert J, Fournier A. Destructive spondyloarthropathy with $\beta 2$ -microglobulin amyloid deposits in a uremic patient before chronic hemodialysis. Nephron 1991; 59: 654-657.
18. Ohashi K, Hara M, Kawai R, Ogura Y, Honda K, Nihei H, Mimura N. Cervical discs are most susceptible to beta 2-microglobulin amyloid deposition in the vertebral column. Kidney Int 1992; 41: 1646-1652.
19. Onishi S, Andress D, Maloney N, Coburn J, Sherrard D. Beta 2-microglobulin deposition in bone in chronic renal failure. Kidney Int 1991; 39: 990-995.