

Neuropatía amiloidea primitiva en su forma esporádica*

I. SANCHO VILLA, J. MANSILLA PLANAS y J. MARSAL TEBE.

*Servicio de Neurología. Hospital de la Cruz Roja. Hospitalet de Llobregat (Barcelona).

Introducción

La neuropatía amiloidea es una afección rara y no se observa, prácticamente, más que en la amiloidosis primitiva generalizada. En los enfermos afectados de amiloidosis secundaria es excepcional la expresión clínica de neuropatía, a pesar de la observación necróptica de infiltrados protéicos específicos en los nervios periféricos. Por lo tanto el diagnóstico de neuropatía amiloidea requiere, de un lado la infiltración anatómica de los nervios y por otro manifestaciones clínicas de neuropatía periférica¹.

La forma esporádica de la enfermedad aparece con una frecuencia mucho menor que la forma familiar, según un estudio de *Rukavina*² solamente representan el 13,6% de los casos de amiloidosis primitiva con manifestaciones neurológicas. Dahlin de la Clínica Mayo³ en 24 años de estudios necrópticos refiere 7 casos de formas primitivas entre 44 amiloidosis. Merece destacar el trabajo de C. Andrade⁴ en el que describe numerosos casos con unas características clínicas bastante uniformes de tipo familiar.

Estas formas se transmiten en su mayoría en forma dominante, siendo menos frecuente la transmisión recesiva, y las formas esporádicas se explicarían en casos de dominancia con salto de generación. Existen otras formas de amiloidosis, como la fiebre mediterránea familiar, en que no se han observado manifestaciones neurológicas¹.

El caso que a continuación exponemos, según nuestras referencias, es el primero comprobado en nuestro país y presenta una historia clínica que ha obligado a un meticuloso estudio de diagnóstico diferencial, necesitando de un análisis biopsico neuromuscular para dilucidar su etiopatogenia. Según *Augustin*¹, cuya tesis ha versado sobre este tipo de neuropatía, no llegan a 50 los casos descritos en la literatura.

Historia clínica. — Simón H. L. de 54 años, le vemos por primera vez el 20-IV-70. Padre de 3 hijos sanos y sin antecedentes familiares de enfermedades neurológicas.

En sus antecedentes patológicos destaca un chancro luético a los 17 años, tratado con Neosalvarsán y bismuto, durante 2 años en forma intermitente. A los 30 y 40 años se hicieron estudios serológicos de lúes siendo negativos, a pesar de ello fue tratado con penicilina a dosis que no podemos precisar.

Paludismo a los 31 años que remitió en una semana de tratamiento con quinina. A los 45 años síndrome febril con dolores lumbares, recuperándose a los 20 días. Síndrome depresivo de breve duración, a los 47 años.

Enfermedad actual. — Hace 4 años se inicia un síndrome con astenia progresiva, anorexia y discreto adelgazamiento, acompañado de tenesmo rectal, rectorragia aislada y manifiesto estreñimiento que en ocasiones precisa enemas de limpieza. Fue explorado mediante tacto rectal, rectoscopia y enema opaco al comienzo de sus molestias, y hace un año se repiten las mismas exploraciones, siendo totalmente negativas. El paciente con tratamiento tónico y vitamínico recuperó apetito, peso y mejoró el estado general.

Su síndrome neurológico se inicia año y medio antes de su ingreso, con trastornos sensitivos subjetivos en forma de parestesias y discreto dolor en ambos pies, que se van extendiendo hasta las rodillas en el transcurso de unos meses. El enfermo aprecia también hipoestesia y paresia en ambas piernas de evolución muy solapada. En este momento no tiene alteraciones en las manos ni en el tronco. Persiste el estreñimiento rebelde y una impotencia sexual que se había iniciado en sus síntomas neurológicos.

En la exploración de su ingreso no se aprecian alteraciones en los pares craneales ni en extremidades superiores. En miembros inferiores existe una discreta hipotonía, dolorimiento a la compresión de las masas musculares, sobre todo a nivel de los muslos, y en menor grado en las piernas. La maniobra de Laségue ligeramente dolorosa, aunque no despierta una verdadera radiculalgia. La fuerza está bien conservada en la musculatura proximal, existiendo una debilidad

motora a nivel de los pies en los movimientos de flexión y extensión. Durante la marcha se aprecia discretamente esta paraparesia distal. Los reflejos aquileos y patelares abolidos, los abdominales presentes y simétricos, y los plantares prácticamente sin respuesta. Existe una clara hipoalgesia de límites imprecisos, hasta el nivel de ambas rodillas por la cara anterior y hasta el tercio medio de los muslos en la región posterior. Menos afectada la sensibilidad térmica, bien conservada la táctil y discreta disminución de la vibratoria, sin alterarse la artrocinética. No está afectada la sensibilidad perineal. Romberg negativo. Fondo de ojo normal.

Exploraciones complementarias: hematíes 5.100.000/mm³, leucocitos 6.200/mm³ (segmentados 55, linfocitos 33, franjas 8, monocitos 2, eosinófilos 1 y basófilos 1), Hb 98%, valor globular 0,98; V.S.G. 8 en la primera hora y 90 a las 24 horas; glicemia 104 mg% y curva de glicemia normal: bilirrubina directa 0,24%, indirecta 0,85%, total 1,09%; colestestina 230 mg%, proteínas plasmáticas: totales 80 gr.‰ (albúmina 59,6%, globulinas, alfa-1 1,7%, alfa-2 8,3% beta 15,1%, gamma 15,4%). G.O.T. 34 U y G.P.T. 34 U. Seroaglutinaciones: bacilo Eberth, paratífus A y B y a la Brucella, negativas. Análisis de jugo gástrico, normal.

Se practica punción lumbar, siendo la manometría normal, y sin signos de bloqueo. L.C.R. agua de roca. Células 2/mm³, glucosa 84 mg%. Proteínas totales 17 mg%, proteinograma: prealbúmina 9,3% globulinas, alfa-1 6%, alfa-2 6%, beta 12,1%, gamma 6%; albúmina 60,6%. Wassermann y complementarios en suero y L.C.R. negativos.

Test de Schilling 10,2% (de límites normales) E.E.G. sin manifestaciones patológicas. Radiografías de columna vertebral, normales E.M.G.: Se exploran los músculos cuádriceps, tibial anterior y pedio derechos y el nervio ciático poplíteo externo. Se aprecian signos de afectación neurogénica periférica, enlentecimiento de la velocidad de conducción nerviosa.

Evolución y curso clínico. — Después de

un mes de permanencia en la clínica y con la sintomatología neurológica estacionaria, aparece un síndrome depresivo muy acusado que se prolonga durante cuatro meses, remitiendo con tratamiento sintomático. A los cinco meses de abandonar el Hospital, comienza a notar parestesias en la mano derecha con discreta torpeza motora para los movimientos finos, y posteriormente aparecen los mismos síntomas en el lado izquierdo, hasta constituirse un síndrome de neuropatía periférica sensitivomotriz con amiotrofias de claro predominio distal en las cuatro extremidades y de evolución lentamente progresiva.

Desde entonces el cuadro clínico, aun siendo progresivo, presenta estacionamientos y discreta mejoría subjetiva de la capacidad motora. Durante este período de consulta ambulatoria se practica otro estudio E.M.G. (Fig. 1) en el que los signos de afectación neurógena periférica son más acusados, así como la velocidad de conducción más alterada en ambos ciáticos poplíteos externos y en el cubital derecho.

Se practica biopsia de músculo peroneo lateral y del nervio músculo-cutáneo de la pierna derecha, encontrando una atrofia muscular importante, de tipo fascicular, con proliferación de los núcleos sarcolémicos, actividad fagocitaria y fibrosis (fig. 2). En los vasos se encuentra una sustancia hialina que se localiza en la adventicia y en ocasiones ocupa toda la pared vascular, que se colorea en verde con el Tricrómico de Masson y en rojo intenso con el Rojo Congo (fig. 3). En el nervio periférico hallamos una desmielinización importante, con fibrosis y depósitos de una sustancia similar a la descrita anteriormente, que no siempre guarda relación con los vasos sanguíneos (fig. 4).

En resumen, se trata de una atrofia neurógena acompañada de neuropatía periférica con depósitos de sustancia amiloidea en el nervio y en los vasos sanguíneos.

En vista de este diagnóstico histológico, ingresamos nuevamente al enfermo para exploración sistemática, en busca de otras localizaciones orgánicas de depósitos amiloideos.

Se practican pruebas de funcionalismo hepático con el siguiente resultado: B.S.P. 3%; G.O.T. 16 u.; G.P.T. 15 u.; Fosfatasa alcalina 2,1 U. Bodansky; L.D.H. 359 U. Bilirrubina 0,72 mg%; proteínas totales 8,7 gr.% y pruebas de coagulación normales. Pruebas de funcionalismo renal, normales. Hemograma: hematíes 3.780.000 mm³, Hb 77%; V.G. 0,97; leucocitos 5.000 Segmentados 62, linfocitos 27, monocitos 7, franjas 3, eosinófilos 1, basófilos 0; V.S.G. 3, 1.ª hora. Proteínas totales en suero 58,5% proteinograma: albúmina 57,6%, globulina alfa-1, 2, 7%, alfa-2 9% beta 11,8%, gamma 18,9%. Test de Nelson 4%, pruebas cardiolípídicas y treponémicas no reactivas.

Exploración radiológica gastroduodenal, sin signos patológicos. A la exploración clínica no se aprecia hepatoesplenomegalia ni otras alteraciones abdominales. El enfermo continúa con su constipación habitual y episodios breves de diarreas.

Se le practica nueva punción lumbar con el siguiente resultado del L.C.R.: Proteínas totales 32 mg%; proteinograma, prealbúmina 1,8%; globulinas alfa-1 2,9%, alfa-2 8,8%, beta 14%, gamma 18,5% (fig. 5); albúmina 54%; células 18 leucocitos/mm³ y 20 hematíes/mm³; glucosa 78 mg%. Destaca un moderado incremento celular y sobre todo llama la atención el aumento de las gammaglobulinas, circunstancia que no hemos constatado en la literatura.

Biopsia hepática y de mucosa rectal, normales.

El síndrome neurológico sigue su evolución lentamente progresiva, estando actualmente incapacitado para la marcha y la debilidad motora de las manos le dificulta la ejecución de las funciones más elementales (fig. 6). En esta situación clínica tan avanzada podemos resumir el cuadro clínico como muy completo: varón de 54 años con polineuropatía sensitivo-motriz progresiva, de inicio en extremidades inferiores, amiotrofias, gran adelgazamiento, impotencia sexual, trastornos digestivos (últimamente predominan las diarreas), discreta anemia, hipoproteinemia y alfa-2 aumentada en suero.

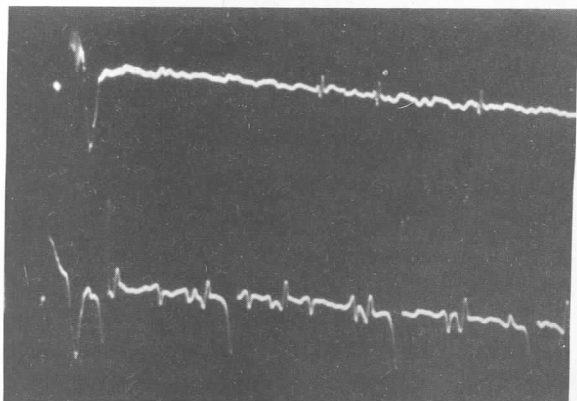


Fig. 1. Imagen E.M.G. típica de neuropatía periférica.

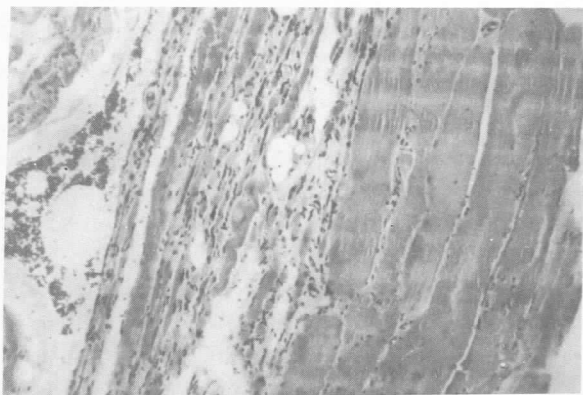


Fig. 2. Atrofia muscular de tipo fascicular en el m. peroneo lateral.

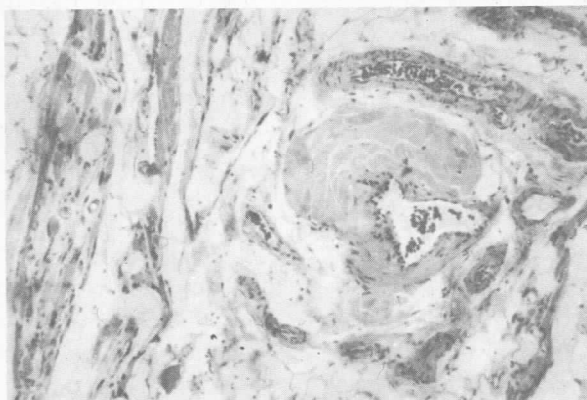
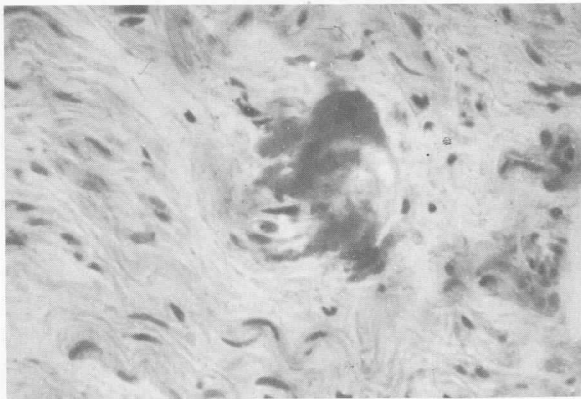
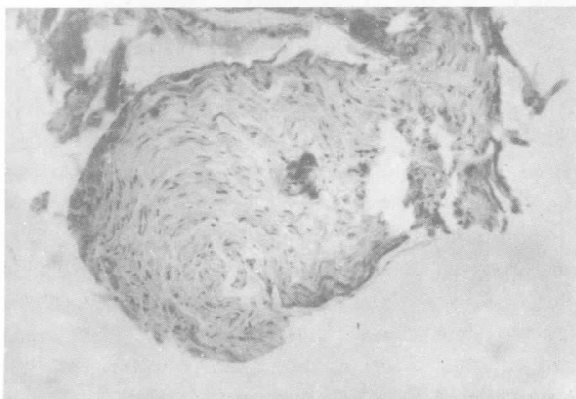


Fig. 3. Sustancia amiloidea ocupando la pared vascular.

Fig. 4. Nervio músculo-cutáneo, desmielinización y depósito de sustancia amiloidea.



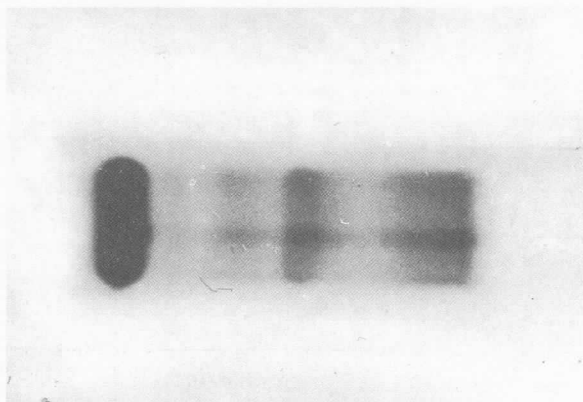
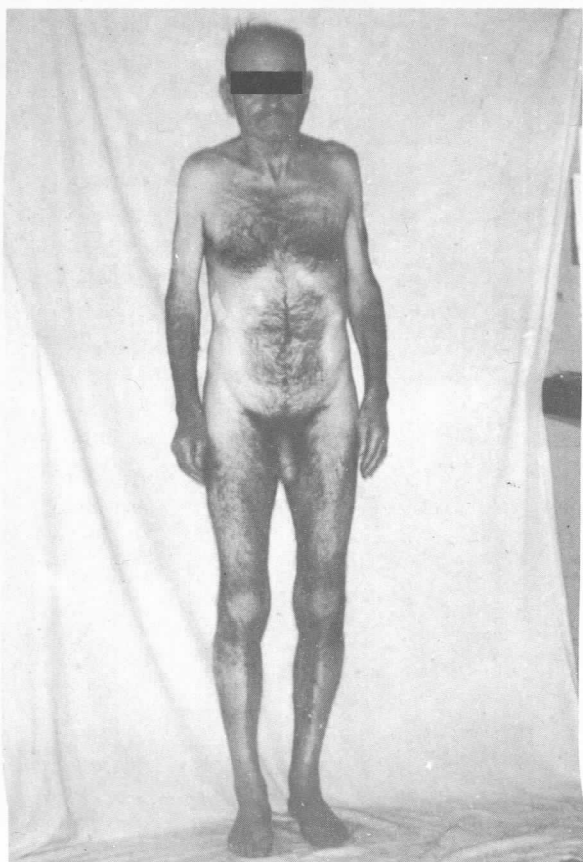


Fig. 5. Electroforesis de L.C.R., se aprecia el aumento de la banda gamma.

Fig. 6. Adelgazamiento y amiotrofias de predominio distal.



Discusión

El cuadro clínico de la neuropatía amiloidea primaria presenta diferencias notables si se trata de una forma esporádica o familiar. En estas últimas el comienzo es bastante precoz, frecuentemente entre 20 y 30 años; en las formas esporádicas es tardío, siempre después de los 50 años y de claro predominio masculino, según todas estadísticas más del 70% (1-6), y la gravedad evolutiva es mucho mayor en esta forma esporádica que Krücke⁵ llama «Amiloidosis de la edad», siendo la supervivencia de unos tres años desde el inicio clínico, si bien hay descritas evoluciones extremas.

Las primeras manifestaciones suelen ser muy insidiosas y con gran predominio de los síntomas sensitivos subjetivos, tal como en nuestro paciente, con parestesias, dolores e hipoestesias, predominando claramente en extremidades inferiores en las formas esporádicas. Posteriormente aparecen los signos motores, en ocasiones con cierto retraso, en forma de parálisis distal atrófica con abolición o debilidad de los reflejos profundos. En resumen, una neuropatía sensitivomotriz distal, simétrica y progresiva. A estos signos pueden añadirse trastornos tróficos importantes como en las formas portuguesas, «mal de Pesinhos»,⁴ trastornos vasomotores cutáneos, impotencia sexual (hecho muy destacado por nuestro paciente), en otras ocasiones se han descrito alteraciones de la lengua en forma de atrofia¹⁷ o macroglosia, infiltración de cuerdas vocales, trastornos disfágicos, parálisis oculomotoras y ambliopías. En algunos casos se ha encontrado engrosamiento de nervios periféricos y afectación de algunos pares craneales, si bien en forma excepcional.

En cuanto a la afectación visceral, relativamente frecuente a nivel del miocardio y riñón⁸, en nuestro caso no hemos podido evidenciar ninguna anomalía, tampoco en el hígado (biopsia normal), ni en bazo o mucosa rectal (biopsia normal). En cambio como manifestación digestiva puede destacarse la constipación y síntomas dispépticos esporádicos, siendo más habituales las diarreas. También debemos insistir en la gran

afectación del estado general, con adelgazamiento, anorexia y extrema astenia.

Cuando el síndrome clínico es muy completo, con afectación cardíaca, renal, trastornos digestivos, gran afectación general y neuropatía progresiva, entonces la sospecha de amiloidosis generalizada es fácil de evocar, pero es frecuente la dificultad del diagnóstico clínico ya que son muchas las etiopatogenias de las neuropatías de evolución subaguda o crónica, y el diagnóstico diferencial se centra en la neuropatía diabética, síndromes paraneoplásicos y carenciales, enfermedad de Dejerine-Sottas en los casos con engrosamiento de troncos nerviosos, acropatía úlcero-mutilante de Thévenard y la semiología neurológica de las disglobulinemias.

El diagnóstico seguro se establece por el estudio biopsico neuromuscular, aunque puede realizarse a partir de fragmentos de piel, encías y recto. También existen casos en que no es suficiente la biopsia y solamente el análisis necrópsico lo puede determinar.

La diferencia entre la forma primitiva y la secundaria solamente estriba en que en la primera carecemos del conocimiento de un agente etiológico. En la amiloidosis primitiva generalizada pueden afectarse todos los nervios, pero sobre todo son los ramos distales de los nervios de los miembros, también con gran frecuencia las raíces posteriores y los ganglios simpáticos. La infiltración de la sustancia proteica disocia las fibras nerviosas⁹ y los vasa-nervorum, por lo que el sufrimiento nervioso hace pensar tenga un origen de defecto nutricional (1-6-10) añadido a las perturbaciones metabólicas propias de la amiloidosis. El tejido muscular sufre igualmente la presencia de los depósitos amiloideos y el sistema nervioso central está casi siempre indemne.

La sustancia amiloide se presenta en forma de depósitos hialinos, homogéneos y acidófilos, siendo su afinidad tintorial bien conocida, fijando el rojo congo que le da una coloración rojo-marrón, con la hematoxilina-eosina una coloración rosácea y la metacromasia roja con el

cristal violeta. Para su identificación en ocasiones es preciso utilizar más de una de estas técnicas. Todavía no está bien definida la composición química de la sustancia amiloidea. En recientes trabajos de *Calkins, Cohen* y col., citados por *Augustin*¹, han mostrado su naturaleza eminentemente proteica y rica en glucosamina y galactosa, conteniendo una proporción muy débil de ácido condroitín-sulfúrico, siendo contradictorios los estudios inmuno-histológicos y la presencia de gammaglobulinas. En sus estudios ultra-estructurales, los mismos autores confirman la estructura fibrilar. También *Fardeau* y *Zeitoun*¹¹ mediante otra técnica de estudio ultra-estructural, confirman esta estructura fibrilar de los depósitos en la amiloidosis primaria. La naturaleza íntima del esqueleto fibrilar todavía se desconoce, la hipótesis más probable considera la sustancia amiloidea como una proteína patológica insoluble, proveniente de cadenas ligeras de inmunoglobulinas¹². Actualmente se ha demostrado mediante trabajos realizados con microscopio electrónico, que la sustancia amiloidea es formada «in situ» por las células reticuloendoteliales del sistema inmunitario¹².

Las teorías patogénicas se dirigen hacia una perturbación metabólica¹, como la expresión de una desviación del metabolismo protéico. Algunos autores usan el término de paraproteínosis, y en los casos de amiloidosis primaria, como la consecuencia de una tara genética con perturbación de un mecanismo enzimático, en unas ocasiones expresándose como enfermedad heredo-familiar y otras veces, como en la forma esporádica, en que ciertas condiciones ambientales favorecen la aparición de la enfermedad.

Resumen

La neuropatía amiloidea primaria en su forma esporádica es una enfermedad de muy rara frecuencia. El caso que exponemos presenta un cuadro clínico de polineuropatía sensitivo motor progresiva, con grave afectación del estado

general y manifestaciones digestivas. La falta de especificidad del síndrome obliga a una investigación etiopatogénica, que sólo la biopsia neuro-muscular ha podido determinar.

Summary

The primary amyloid neuropathy in its sporadic form is a disease occurring very rarely. The case we present shows a clinical picture of progressive sensitive-motor polyneuropathy with a serious affection of the general condition and digestive manifestations. The lack of specificity of the syndrome obliges to carry out an etiopa-

thogenic exploration which only the neuromuscular biopsy could determine.

Résumé

La névropathie amyloïdée primaire dans sa forme sporadique est une maladie de très rare fréquence. Le cas que nous exposons présente un cadre clinique de polynévropathie sensitivo-motrice progressive, avec une grave affection de l'état général et des manifestations digestives. L'absence de spécificité du syndrome contraint à une recherche étiopathogénique, que seule la biopsie neuro-musculaire a pu déterminer.

BIBLIOGRAFIA

1. Augustin, P.: Neuropathies amyloïdes. Enc. Med. Chirurg., 17112 A₁₀-9, 1971.
2. Rukavina, J. G. y col.: Amyloïdose primaire systémique. *Medicine*, 35, 239, sept. 1956.
3. Dahlin, D. C.: Primary amyloidosis, with report of six cases. *Am. J. Path.*, 25, 2, pág. 105, 1949.
4. Andrade, C.: A peculiar form of peripheral neuropathy. *Brain*, vol. 75, 408, 1952.
5. Krücke, W.: *Ergeb. inn. Med. u. Kinderheilk*, 11, 299, 1959. Citado por Bodechtel en: *Diagnostic différentiel des Maladies Neurologiques*. Ed. Doin, Paris 1965.
6. Castaigne, P., Cambier, J., et Augustin, P.: La neuropathie amyloïde. *Presse Méd.*, 73, N.º 20, 1171, 21 av. 1965.
7. Alajouanine, P.; Bertrand, I.; Nick, J.: Contamin, F.; Cathala, H. P., et Nicolle, M.: Paramyloïdose avec atteinte prédominante des nerfs périphériques; étude anatomo-clinique. *Rev. Neurol.* 103, n.º 4, 313, Oct. 1960.
8. Boudouresques, J.; Toga, M.; Khalil, R.; Vigouroux, R. A.; Gosset, A. et Tripier, M. F.: Un nouveau cas de neuropathie amyloïde. *Presse méd.*, 76, n.º 43, 2063, 9 Nov. 1968.
9. De Navasquez, S.; Treble, H. A.: A case of primary generalized amyloid disease with involvement of the nerves. *Brain*, 61, 116, 1938.
10. Kernohan, J. W. and Woltman: Amyloid neuritis. *Arch. Neurol. and Psychiat.*, 47, 2, 132, 1942.
11. Fardeau, M. et Zeitoun, P.: Etude ultrastructurale, apres mise en évidence sur coupes histologiques ou «semi-fines», des dépôts observés deans l'amyloïdose primitive humaine. *C. R. Soc. Biol.*, 163, n.º 6, 1313, 1969.
12. Lagrue, G. y Hiber, G.: La enfermedad amiloide. Recientes adquisiciones. *La Nouvelle Presse médicale*, 38, 2551. Paris 1972. Citado en Extracta de marzo, 170, pág. 1, 1973.