



# Un tunnel “da riaprire” dopo tanti anni di dialisi

T. Lusenti<sup>1</sup>, M. Corradini<sup>1</sup>, PL. Macchioni<sup>2</sup>, F. Fiorini<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Struttura Semplice di Nefrologia Preventiva, Azienda Ospedaliera S. Maria Nuova, Reggio Emilia

<sup>2</sup>SSC di Reumatologia, Azienda Ospedaliera S. Maria Nuova, Reggio Emilia

<sup>3</sup>Struttura Semplice Dipartimentale Nefrologia Diagnostica e Ambulatoriale, Sanremo, ASL1 Imperiese



Tiziano Lusenti

## Caso clinico

M.M. di 75 anni, con habitus ansioso depressivo, viene ricoverata nel 1981 per insufficienza renale cronica (IRC) da nefropatia interstiziale da abuso di analgesici in sindrome di Sjogren. Nel giugno 2000, previo posizionamento di catetere peritoneale a permanenza,

inizia terapia sostitutiva mediante dialisi peritoneale continua (CAPD). Nel febbraio 2002 in seguito ad episodi peritonitici recidivanti passa al trattamento emodialitico mediante bicarbonato dialisi trisettimanale di 4 ore, dapprima mediante FAV distale sinistra e dal 2003 mediante FAV protesica in PTFE all'arto superiore sinistro.

Nel 2003 venivano diagnosticate coxartrosi bilaterale e spondiloartrosi.

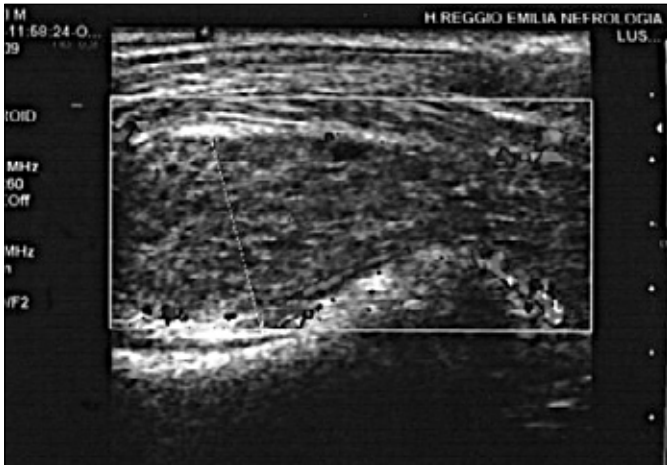
Nel marzo 2005 viene sottoposta ad intervento di artroprotesi all'anca destra e nel febbraio 2006 ad intervento di decompressione del tunnel carpale destro. Nell'ottobre 2008 viene sottoposta ad intervento di artroprotesi dell'anca sinistra. Nello stesso anno viene operata di decompressione del nervo mediano sinistro mediante sezione a cielo aperto del legamento trasverso e viene immessa in trattamento dialitico con emodiafiltrazione on-line (HDF-On line) di 12 ore/settimanali, con Qb di 300 mL/m' e filtro capillare high-flux di 2 m<sup>2</sup> di superficie. Nel novembre 2009 inizia a ripresentare dolori intermittenti alle anche bilateralmente, associati a progressiva tumefazione al polso destro con dolore urente e difficoltà prensili degli oggetti. Alla visita ortopedica vengono segnalati: coxartrosi con osteoporosi in sede di protesi dell'anca bilateralmente ed artrite erosiva con calcificazioni del carpo della mano destra e tumor del polso omolaterale, con spiccata ipotrofia muscolare dell'eminanza

tenar. Negli esami di laboratorio si evidenziano: calcemia ai limiti inferiori della norma (8,6 mg/dL) con iperfosfatemia (5,8 mg/dL), FA 238 U/l, e trend del PTH in incremento (375 ng/mL in febbraio, 459 e 453 rispettivamente in aprile e luglio, 782 ng/mL in ottobre), con incremento dell'osteocalcina 840 ng/mL (vn 3-12) e livelli ridotti di vitamina D (25OHD 18,2 ng/mL, vn 30-80). Sono presenti inoltre anemia normocitica (Hb 9,7 g/dL, HT 32%) iposideremica (35 microg/dl, ferritina 426 ng/ml) ed incremento della PCR 7.54 mg/dl (vn 0,05-0,3). Le concentrazioni seriche di  $\beta$ 2-microglobulina ( $\beta$ 2-m), 46,52 mcg/mL (vn 0,6-2,4) in predialisi, permangono elevate (39,37 mcg/mL) dopo il trattamento.

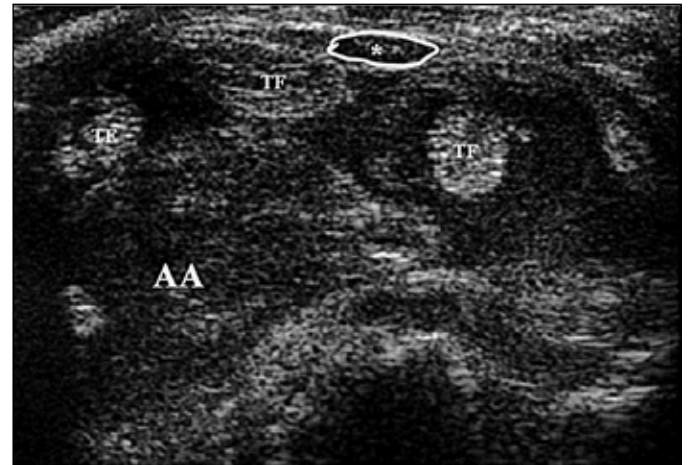
La scintigrafia ossea trifasica evidenzia iniziale mobilitazione della componente acetabolare della protesi d'anca destra. L'esame elettromiografico evidenzia a livello del nervo mediano destro: SAP (sensory action potential) non evocabile, MAP (motor action potential) 3 mV (vn >10), latenza al polso 5,8 ms (vn <4) e MCV (motor conduction velocity) rallentata (41,7 ms, vn >50 ms), che depongono per neuropatia sensitivo-motoria mielinica ed assonale con grave compromissione del nervo al polso da sindrome del tunnel carpale (STC).

L'Rx scheletro dimostra osteoporosi diffusa con note periprotetiche in sede di artroprotesi bilateralmente, con maggior evidenza a livello del vallo periprotetico in sede di coppetta protesica, con modesta irregolarità del corrispondente fondo acetabolare. L'Rx della mano destra mostra marcate alterazioni erosive delle limitanti articolari carpo-metacarpali, associate a tono calcio scheletrico diffusamente ridotto ed ateromasie calcifiche dell'arteria radiale ed ulnare.

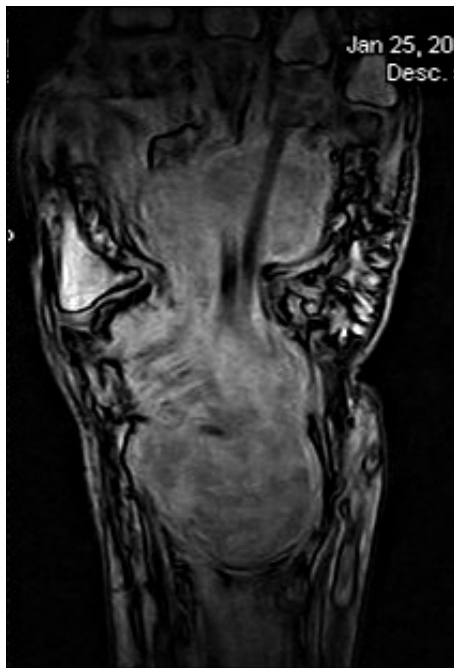
L'esame ecografico del polso eseguito con Ecografo Siemens Antares mediante sonda lineare da 13 MHz mostra: ispessimento del nervo mediano, aumentato di dimensioni, e compresso nel tunnel carpale, con inglo-



**Fig. 1A** - Ecografia tunnel carpale destro (sonda da 13 MHz). Scansione longitudinale: ampia raccolta piriforme ad ecogenicità debole ed uniforme compatibile con tessuto amiloide, con aumento del segnale vascolare periferico.



**Fig. 1B** - Scansione trasversa: \*incremento area della sezione trasversa del nervo mediano 0,14 cm<sup>2</sup>; AA: accumulo amiloide; TF: tendini flessori delle dita.



**Fig. 2A** - RM polso destro. Piano longitudinale T1: voluminosa raccolta bilobata (con diametro longitudinale di 9,5 cm, traverso di 4 cm e con spessore di 2,3 cm) a densità omogenea sul versante palmare compatibile con accumulo di sostanza amiloide.



**Fig. 2B** - Piano assiale T1: accumulo di sostanza a densità omogenea che avvolge i tendini dei flessori del tunnel carpale.

bamento all'interno di area ad ecogenicità debole finemente omogenea compatibile con deposito di sostanza amiloide (Fig. 1A, 1B).

L'RM muscolo-scheletrica del polso destro evidenzia: sul versante palmare voluminosa raccolta bilobata, si-

tuata tra piano osseo e strutture tendineo-nervose del tunnel carpale, che risultano dislocate ed avvolte; nella sequenza STIR la raccolta appare iperintensa a contenuto prevalentemente "denso", compatibile con depositi di amiloide associati a tenosinovite cronica (Fig. 2A, 2B).



La paziente è in terapia con steroide a basse dosi (5 mg/die) e con calcio carbonato e sevelamer per il controllo della fosfatemia; dall'ottobre scorso è stata intrapresa terapia con paracalcitolo ev per il controllo dell'iperparatiroidismo.

## Discussione

Le patologie osteo-articolari vengono riscontrate di frequente nei pazienti in dialisi da lungo tempo (1).

La qualità di vita di questi pazienti è in buona misura correlata alle complicanze cliniche correlate alla dialisi e tra queste l'amiloidosi da dialisi (DRA: dialysis-related amyloidosis) è una complicanza grave e frequente nei pazienti in trattamento long-term.

L'amiloide nei pazienti in dialisi è costituita da fibrille composte da  $\beta$ 2-m. Il peso molecolare della  $\beta$ 2-m è di 11,8 kDa, al di sopra del cut-off di permeabilità delle membrane dialitiche. Perciò, nonostante la maggior clearance dialitica delle membrane (2) e la superiorità del trattamento con emodiafiltrazione rispetto all'emodialisi standard, la  $\beta$ 2-m risulta ancor oggi insufficientemente rimossa con la dialisi. Pur con l'utilizzo, secondo raccomandazioni anche recenti, di membrane high-flux (3), si accumula spesso progressivamente nel siero nonostante il trattamento sostitutivo. Tende poi, nel tempo, a depositarsi nei tessuti in prevalenza a livello cardiaco (4) ed osteoarticolare (5), ove può essere evidenziata agevolmente mediante tecnica immuno-istochimica (6).

Le principali manifestazioni cliniche della DRA sono: la sindrome del tunnel carpale (STC), la spondiloartropatia destrutturante (DSA: destrucitve spondiloarthropathy), la joint arthropathy e le cisti osse (7).

L'incidenza della STC sintomatica riportata nelle varie casistiche varia dal 2 fino al 30% nei pazienti in emodialisi long-term (8). Si riscontra in percentuale crescente con l'aumento dell'età dialitica ed è stata riportata un'incidenza di intervento chirurgico per STC dopo 30 o più anni di dialisi nel 72% dei pazienti (1). Nella nostra paziente in particolare, la storia dialitica risultava superiore ai 10 anni.

La STC nella DRA è dovuta all'"entrapment" ed alla costrizione del nervo mediano a livello del canale del carpo all'interno dei depositi di  $\beta$ 2m-amiloide.

I sintomi sono prevalentemente rappresentati da disturbi sensitivi (parestesie, formicolii, fino al dolore urente) e motori (difficoltà prensili, fino alla impossibilità a maneggiare gli oggetti), prevalentemente a carico delle prime 3 dita della mano del lato interessato.

La diagnosi si basa sui sintomi clinici e tra gli esami strumentali sul deficit di conduzione nervosa rilevato

mediante EMG (9). L'imaging si fonda su differenti metodiche in particolare l'esame ecografico e l'RMN.

La terapia medica si avvale di FANS e steroidi anche per infiltrazione locale, ma ben presto, nei pazienti in dialisi, parallelamente alla progressiva infiltrazione di tessuto amiloideo a livello del canale del carpo, la sola terapia chirurgica di decompressione del nervo mediano mediante sezione del legamento trasverso risulta, almeno temporaneamente, risolutiva. Il tentativo di aumentare la rimozione dialitica della  $\beta$ 2-m mediante vari tipi di membrana a maggior permeabilità ha portato a risultati migliori, ma nella pratica clinica insoddisfacenti. Resta quindi di particolare rilevanza clinica il fatto che, perdurando la ritenzione di  $\beta$ 2-m, anche con il proseguimento della terapia dialitica, l'amiloide si può depositare nuovamente a livello dei vari apparati con recidiva, nel caso dell'apparato osteoarticolare, della STC. Necessitano quindi talvolta, come nel caso riportato, reinterventi sull'arto già operato e/o nuovi interventi sull'arto controlaterale.

Nell'ambito dell'imaging l'ecografia risulta particolarmente utile nella diagnosi differenziale della STC da DRA da altre patologie oteoarticolari (lussazioni, lipomi, cisti e neoplasie) (10, 11). I principali criteri di diagnosi ecografica sono: aumento dell'area di sezione trasversa (rigonfiamento ed appiattimento) del nervo mediano, ispessimento del legamento traverso del carpo e compressione del nervo nel tunnel carpale. Il caso qui presentato ben esemplifica come l'ecografia presenti una buona accuratezza diagnostica nella STC (12) e rappresenti nell'ambito della diagnostica per imaging un affidabile esame di primo livello, di utile supporto alla diagnosi clinica, mentre altre metodiche più complesse e costose quali la TAC, o come in questo caso la RM, possano essere riservate ai pazienti complicati che necessitano di studi particolari finalizzati all'ottimizzazione del repair chirurgico.

## Riassunto

Femmina di 75 anni con IRC da nefropatia interstiziale per abuso di analgesici, inizia nel 2000 trattamento con CAPD e nel 2002 viene immessa in emodialisi con bicarbonato di 12 ore settimanali. Viene successivamente sottoposta ad interventi di artroprotesi d'anca e per sindrome del tunnel carpale da ambo i lati. Inizia quindi HDF on line con membrana high-flux da 2 m<sup>2</sup> di superficie. Ripresenta progressiva tumefazione al polso destro, con dolore ed incapacità prensile degli oggetti. L'EMG del nervo mediano presenta elementi tipici per sindrome del tunnel carpale destro. I livelli serici di

$\beta$ 2-microglobulina restano persistentemente elevati (in postdialisi: 39,37 mcg/mL). L'ecografia con sonda lineare da 13 MHz mostra incremento dell'area cross sectional del nervo mediano destro (0,14 cm<sup>2</sup>), con inglobamento dello stesso all'interno di formazione compatibile con tessuto amiloide. L'RM, preliminare al reintervento, conferma i reperti ecografici. Nella diagnosi di sindrome del tunnel carpale da  $\beta$ 2m-amiloidosi l'ecografia con sonde small part costituisce un efficace metodica di conferma della diagnosi clinica, che può consentire di riservare l'uso di altre tecniche più dispendiose, in particolare l'RM, a casi selezionati, di maggior complessità clinica.

**Parole chiave:** Amiloidosi,  $\beta$ 2-microglobulina, Tunnel carpale, Ecografia

*Indirizzo degli Autori:*

Tiziano Lusenti, MD

SSC Nefrologia Preventiva

Azienda Ospedaliera S. Maria Nuova

Viale Risorgimento 80

42100 Reggio Emilia, Italy

lusenti.tiziano@asmn.re.it

## Bibliografia

1. Yamamoto S, Kazama JJ, Maruyama H, et al. Patients undergoing dialysis therapy for 30 years or more survive with serious osteoarticular disorders. *Clin Nephrol* 2008; 6: 496-502.
2. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al. Effects of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002; 234(25): 2010-9.
3. Tattersall J, Canaud B, Heimbürger O, et al. High-flux dialysis: a position statement following publication of the Membrane Permeability Outcome study. *Nephrol Dial & Transplant* 2009; 6: 1-2.
4. Monducci I, Lusenti T, Menozzi C, et al. Amiloidosi secondaria del cuore. Validità diagnostica dell'eco 2D. *Cardiologia* 1982; 27(9): 875-80.
5. Lusenti T, Borgatti P, Lindner G, et al. Manifestazioni iuxta-articolari da  $\beta$ 2m-amiloidosi in una paziente in dialisi da lungo tempo. *It J Min & Electrol Metab* 1990; 4 (3): 245-7.
6. Lusenti T, Franco V, Brancaccio D, et al. Guyon's syndrome in a long term hemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 734-5.

## TEST DI VERIFICA - 3

### 1) La DRA viene definita e classificata come amiloidosi:

- a) AA
- b) AL
- c) A $\beta$
- d) A $\beta$ 2M

### 2) Quale incidenza percentuale di intervento chirurgico per STC viene riportata negli emodializzati con 30 o più anni di dialisi?

- a) 10%
- b) 50%
- c) 60%
- d) >70%

### 3) Nell'ambito della diagnostica per immagini a quale indagine avreste sottoposto in prima battuta la paziente:

- a) Angiografia
- b) TAC
- c) Ecografia
- d) RM

Le risposte corrette alle domande sono a pag. 25

7. Geyo F, Arakawa M. Dialysis amyloidosis: current disease concepts and new perspectives for its treatment. *Contrib Nephrol* 1990; 78: 47-60.
8. Namazi H, Majd Z. Carpal tunnel syndrome in patients with are receiving long-term renal hemodialysis. *Arch Orthop Traum Surg* 2007; 127: 725-8.
9. Padua L, Pazzaglia C, Calandro P, et al. Carpal tunnel syndrome: Ultrasound, neurophysiology, clinical and patient-oriented assessment. *Clin Neurophysiol* 2008; 119: 2064-9.
10. Iannicelli E, Almberger M, Chianta GA, et al. Ruolo dell'ecografia ad alta risoluzione della diagnosi della sindrome del tunnel carpale. *Radiol Med* 2005; 110 (5-6): 623-9.
11. Klausner A, Halpern EJ, De Zordo T, et al. Carpal tunnel syndrome assessment with US: Value of additional cross-sectional area measurements of median nerve patients versus healthy volunteers. *Radiology* 2009; 250 (1): 171-7.
12. Buchberger W, Judmaier W, Birbamer G, et al. Carpal tunnel syndrome: diagnosis with high-resolution sonography. *Am J Rad* 2003; 159: 793-8.