

Amiloidosis cardíaca, una enfermedad con bajo índice de sospecha diagnóstica. Caso clínico y revisión de la patología

Cardiac amyloidosis, a disease with a low index of diagnostic suspicion. Case report and review of the pathology

Eduardo Gabe¹, Fadi Andrés Nehme², Florencia Gabriela Sartori², Francisco Peralta Bazán², María Evangelina Segovia², Diego Sergio Ascarrumz², Mi Young Cho², Alfredo Matías Rodríguez Granillo²

RESUMEN

La amiloidosis cardíaca es una patología poco frecuente, cuya baja incidencia podría estar relacionada con un pobre índice de sospecha diagnóstica inicial. Su identificación temprana entre los enfermos ancianos que padecen insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada podría permitir una terapéutica precoz específica. Presentación de un caso acompañado de una revisión de los aspectos sobresalientes de la enfermedad.

Palabras claves: amiloidosis, cardiopatía infiltrativa, cardiopatía restrictiva.

ABSTRACT

Cardiac amyloidosis is a rare disease, this low incidence may be related to a poor index of initial diagnostic suspicion. Their early identification among elderly patients suffering from heart failure and preserved ejection fraction could allow specific early therapy. Case report accompanied by a review of the outstanding aspects of the disease.

Key words: amyloidosis, infiltrative cardiomyopathy, restrictive cardiomyopathy.

Revista Argentina de Cardioangiología Intervencionista 2017;8(2):74-77

INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía restrictiva es la consecuencia del depósito e infiltración anormal del miocardio por diferentes sustancias. Esta infiltración tisular genera que las estructuras cardíacas se tornen cada vez más rígidas e impidan un llenado ventricular adecuado; el resultado de este proceso es la insuficiencia cardíaca (IC) inicialmente diastólica. La amiloidosis (AL) es un padecimiento poco frecuente pero que mejor ejemplifica este tipo de miocardiopatía. Se trata de una enfermedad infiltrativa caracterizada por la invasión del tejido extracelular por proteínas anormales (amiloide), que pueden asentar en varios órganos, uno de ellos es el corazón¹⁻³. Su baja incidencia está probablemente vinculada a un pobre índice de sospecha inicial. Muchos pacientes ancianos que padecen IC con fracción de eyección (FEy) conservada podrían sufrir de AL senil. Se presenta aquí un caso de un paciente portador de AL cardíaca y posteriormente se realizará un resumen de algunos aspectos destacados de esta patología.

1. Jefe de Unidad Coronaria.
2. Médico residente de Cardiología.
Sanatorio Otamendi y Miroli. CABA, Argentina.

✉ Correspondencia: Dr. Eduardo Gabe | Sanatorio Otamendi y Miroli, Unidad Coronaria, 1er piso. Azcuénaga 870, C1115AAB CABA, Argentina | Tel 114938888, int 5654 | edudagabe@gmail.com

Los autores no declaran conflictos de intereses

Recibido: 07/02/2017 | Aceptado: 14/03/2017

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de 84 años, con disnea en clase funcional II-III (NYHA) de dos meses de evolución, en evaluación preoperatoria de cirugía de columna por canal estrecho lumbar.

Presentaba antecedentes de hipertensión arterial, dislipidemia, enfermedad coronaria con implante de dos *stents* convencionales en 2008, fibrilación auricular crónica, ex tabaquista. Laboratorio de ingreso dentro de parámetros normales.

Su electrocardiograma (ECG) mostraba fibrilación auricular y complejos de bajo voltaje (**Figura 1**). En el ecocardiograma transtorácico se observaba un diámetro diastólico de ventrículo izquierdo (VI) de 56 mm; diámetro sistólico de VI de 46 mm; *septum* interventricular de 13 mm; aurícula derecha dilatada de 26 cm²; aurícula izquierda dilatada de 37 cm²; vena cava inferior dilatada de 29 mm; presión sistólica arteria pulmonar estimada de 68 mmHg; FEy de VI: 62%; función sistólica de ventrículo derecho (VD) conservada. Hipertrofia concéntrica del VI leve. Insuficiencia mitral leve a moderada. Refringencia septal sugestiva de amiloidosis, por cuya razón se solicitó una resonancia cardíaca (RMC) (**Figuras 2, 3, 4**) que informó: aurícula izquierda moderadamente dilatada (área 35,7cm²); orejuela izquierda libre; *septum* interauricular levemente engrosado; VI de dimensiones normales; aumento del espesor parietal a nivel de los segmentos basales (máximo espesor parietal 18,3 mm a nivel an-

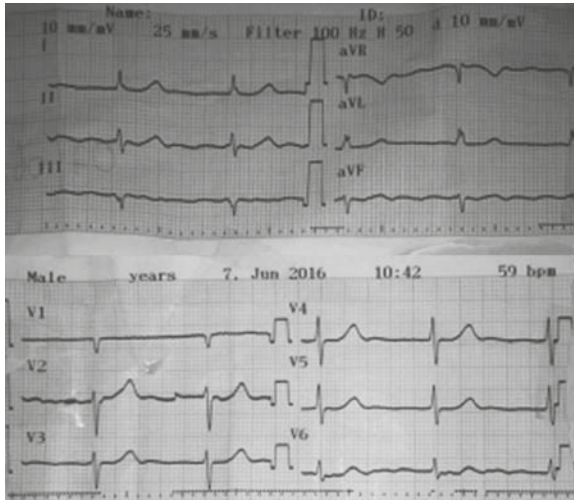


Figura 1. Electrocardiograma que muestra ritmo de fibrilación auricular y complejos de bajo voltaje.

teroseptal); motilidad segmentaria normal; función sistólica del VI conservada (FEy 66%); aurícula derecha levemente dilatada (área 25 cm²); VD de dimensiones normales; función sistólica del VD conservada (FEy 77%); arteria pulmonar de diámetros normales; insuficiencia mitral leve a moderada, central. En secuencias ponderadas para T2 no se observa edema. En secuencias obtenidas 10 minutos luego de la administración de contraste paramagnético se observa realce tardío de distribución difusa, en todos los segmentos basales, predominantemente subendocárdico (con áreas de mayor transmuralidad a nivel inferolateral basal y anteroseptal basal). Se observa además realce tardío difuso en las paredes de aurícula izquierda. A nivel del tracto de salida del VD se puede ver realce tardío transmural. Conclusión: dilatación biauricular a predominio izquierdo. Función sistólica de ambos ventrículos conservada. Aumento del espesor parietal en segmentos basales del VI, asociado a realce tardío difuso, predominantemente subendocárdico, en paredes de aurícula izquierda y transmural en tracto de salida del VD. Insuficiencia mitral leve a moderada. Estos hallazgos en su conjunto son compatibles con miocardiopatía infiltrativa, probablemente de causa amiloide.

El enfermo decidió no operarse por el alto riesgo planteado.

DISCUSIÓN

La IC con FEy preservada congrega patologías muy diversas y un perfil muy amplio de enfermos, entre ellos la AL cardíaca senil. La AL es una enfermedad poco frecuente en la que fibrillas de proteínas extracelulares infiltran múltiples órganos, causando disfunción e insuficiencia de esos órganos. La epidemiología de la AL es difícil de precisar, aunque se estima una incidencia de entre 5,1 y 12,8 /millón/persona-año, en EE.UU.^{1,2} Afecta casi exclusivamente a varones, es excepcional por debajo de los 60 años y puede alcanzar una prevalencia de hasta un 25-36% por encima de los 80 años. González-López

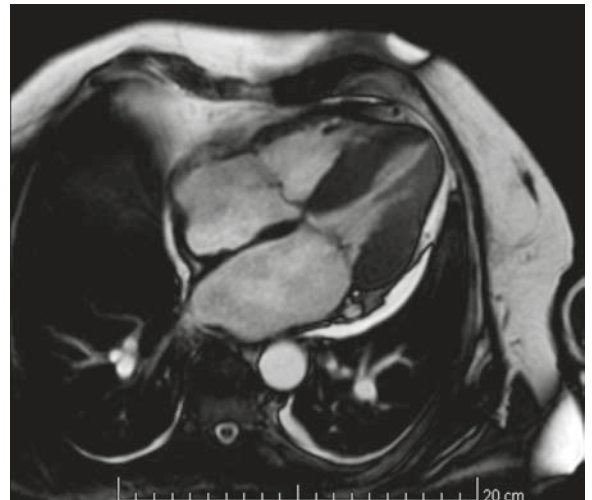


Figura 2. Vista en 4 cámaras de resonancia magnética cardíaca, donde se observa una marcada dilatación biauricular.

et al. encontraron una incidencia de AL de un 13% en un grupo de enfermos ancianos con IC con FEy preservada, estudiados con cámara gamma (Tc 99)³.

La afectación cardíaca en la AL primaria es de alrededor del 50% de casos y la IC es la manifestación clínica inicial más frecuente, aunque podría coexistir una disfunción en otros órganos, la presencia la AL cardíaca es la que lidera el factor pronóstico^{1,2}.

Si bien la evaluación clínica puede revelar pistas, la biopsia es la que certifica el diagnóstico.

La infiltración amiloide puede afectar tanto a los miocitos, como a los vasos y a los tejidos específicos de conducción eléctrica cardíaca. Los depósitos en el tejido de conducción no son frecuentes, aunque la fibrosis perivascular secundaria a la isquemia sí suele afectar al nodo sinusal y el haz de His.

En las primeras etapas, los depósitos producen una disfunción diastólica leve. El progreso de esta infiltración provoca engrosamiento de las paredes, con empeoramiento de la relajación y la distensibilidad miocárdica. El aumento de presiones origina una fisiología restrictiva en las fases más avanzadas, con ulterior dilatación de las aurículas. Con la evolución de la enfermedad, se produce necrosis por efecto tóxico directo del amiloide y desarrollo de fibrosis intersticial. Como resultado de todos estos fenómenos, en los ciclos evolucionados del padecimiento puede haber deterioro de la función sistólica.

La infiltración amiloide difusa de la microvasculatura genera numerosos focos endomiocárdicos de isquemia y microinfartos, a pesar de lo cual las arterias epicárdicas principales pueden no presentar afectación significativa. La disnea progresiva, el edema y en estados avanzados de la enfermedad la ascitis, son los síntomas más frecuentes. Una vez instalada la falla cardíaca, el tiempo promedio de supervivencia es menor de seis meses en pacientes no tratados. La mayoría presenta ritmo sinusal, ocurren algunas formas de arritmias auriculares entre un 10% a un 15% de los pacientes. Usualmente el primero y segundo ruidos cardíacos son normales, y pocas veces se escucha un tercer ruido. Es co-

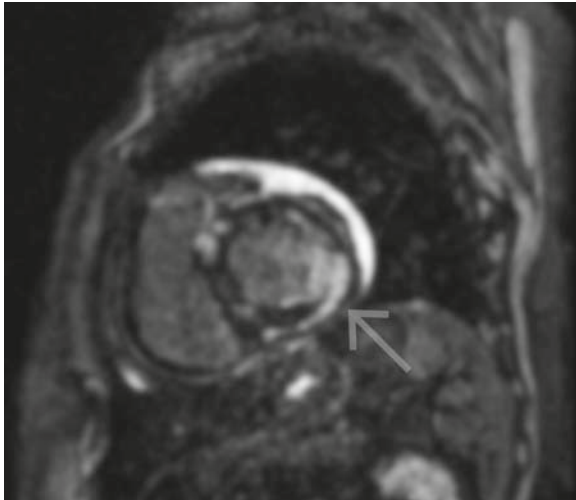


Figura 3. Resonancia magnética cardíaca luego de la infusión de gadolinio (secuencia de realce tardío), donde se observa el patrón característico de amiloidosis: realce difuso subendocárdico en el ventrículo izquierdo (flecha).

mún encontrar hipotensión postural; esto puede representar un gasto cardíaco disminuido y/o disfunción autonómica temprana. Los biomarcadores cardíacos se utilizan para la gradación del riesgo de los pacientes portadores de AL sistémica de cadena ligera. En ella, el determinante pronóstico más importante es la disfunción del corazón, y su gravedad se evalúa mejor con los niveles plasmáticos de proBNP y de troponinas cardíacas (tpn). Estudios recientes informan que podrían utilizarse tpn T e I como marcadores y predictores de supervivencia^{4,5}.

La combinación de estos biomarcadores permite la estratificación pronóstica. La reducción de proBNP se asocia con la respuesta hematológica al tratamiento y con la supervivencia prolongada.

Recientemente, se ha comunicado que el nivel plasmático de osteopontina, una fosfoglicoproteína secretada por una variada gama de células, se puede usar como un predictor de riesgo en diversas enfermedades cardiovasculares. La osteopontina parecería ser un marcador valioso que podría ser empleado en la rutina clínica para la evaluación de los pacientes con AL, especialmente si se utiliza en combinación con tpn y/o NT-proBNP⁶.

La obtención de imágenes del corazón para caracterizar y detectar la afección cardíaca temprana es un objetivo principal en la evaluación de esta enfermedad. Es necesario realizarles un diagnóstico adecuado en forma precoz con la finalidad de instaurarles un tratamiento específico. La electrocardiografía y ecocardiografía transtorácica son importantes herramientas de diagnóstico y pronóstico en los pacientes con enfermedad cardíaca. El ECG muestra complejos de bajo voltaje en una gran proporción de pacientes debido a infiltración amiloide, a veces suele observarse ondas Q patológicas como expresión de fibrosis parcelar ocasionada por la enfermedad microvascular antes mencionada. A pesar de que los bloqueos de rama son inusuales, el de la rama derecha (completo o incompleto) suele registrarse (nuestro paciente exhibía fibrilación auricular y microvoltaje). El 46% de los pacientes presentan el hallazgo clásico

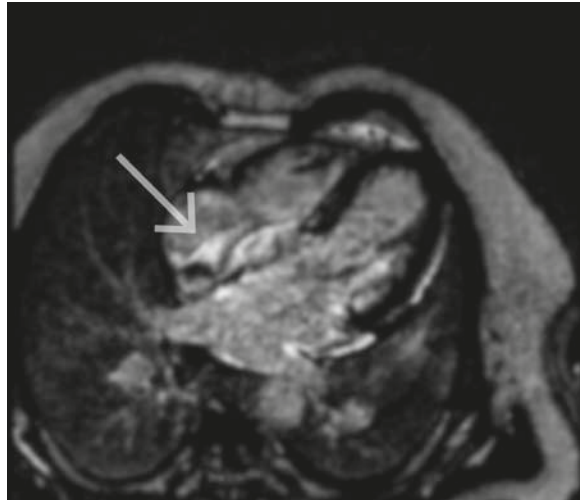


Figura 4. Resonancia magnética cardíaca posterior a la infusión de gadolinio, donde se puede ver realce difuso subendocárdico en aurículas (flecha).

de bajos voltajes. Si bien ninguna de las variables electrocardiográficas tiene implicaciones pronósticas, se ha evaluado la posibilidad de combinar los hallazgos del ECG y el ecocardiograma, y se halló que la combinación de bajos voltajes y engrosamiento ventricular ecocardiográfico es más sensible en el diagnóstico de AL que ambas pruebas por separado⁷. Los patrones ecocardiográficos en la AL cardíaca avanzada son característicos y se relatan como en “vidrio esmerilado” o “granulado”. Un patrón restrictivo asociado al incremento de la ecogenicidad, el engrosamiento ventricular y la infiltración valvular se limitan a pacientes en el estadio final de la enfermedad. La FEy del VI suele ser normal. Existe una correlación entre los hallazgos ecocardiográficos y el pronóstico: cuanto menor es el grosor de las paredes septal y posterior, mayor es la supervivencia. La cámara gamma con Tc 99 permite realizar el diagnóstico en forma no invasiva. Se ha observado que los trazadores óseos se localizan en el corazón. Estos trazadores (99mTc dicarboxipropano difosfonato, 99mTc pirofosfato o 99mTc hidroximetilendifosfonato, según el país) son enormemente sensibles al amiloide⁸.

Se evaluó en estudios de pacientes con AL sistémica el posible papel de la resonancia magnética cardiovascular (RMC) con gadolinio cuyo diagnóstico se basó en los hallazgos ecocardiográficos típicos. La sensibilidad de la RMC en pacientes con enfermedad temprana, que no tienen hallazgos anormales típicos ecocardiográficos, no está aún claramente evaluada y su valor predictivo es indeterminado.

La RMC es la que mejor caracteriza la participación del miocardio, las anomalías funcionales y los depósitos de amiloide, debido a su alta resolución espacial. Las imágenes en medicina nuclear tienen mayor importancia en el diagnóstico de AL hereditaria^{7,10,11}.

En nuestro paciente el amiloide infiltraba principalmente las aurículas, y en menor medida los ventrículos. Esta alteración pudo haber sido la causa de disfunción electromecánica auricular, con la aparición de fi-

brilación auricular. Tanto la infiltración amiloide del tejido pulmonar como la invasión auricular marcada podrían explicar la hipertensión pulmonar evidenciada en el ecocardiograma. Una aurícula izquierda rígida (AL auricular), permite que la presión de fin de diástole ventricular elevada por la restricción se refleje inmediatamente al circuito pulmonar. La presencia de la fibrilación auricular y de la AL se asocian con un riesgo alto de tromboembolismo. La disfunción diastólica del VI, el aumento de espesor de la pared del VD y la taquicardia son otros de los factores mencionados que aumentan el riesgo de tromboembolismo.

En el caso de nuestro paciente, es probable que se trate de una forma mixta de AL senil y auricular. A favor de esta afirmación podemos citar, la edad, la poca repercusión clínica, la función sistólica conservada, la fibrilación auricular crónica, la ausencia de signos ecocardiográficos en registros de años anteriores. En las necropsias de pacientes ancianos, se descubren a menudo depósitos amiloides (AL senil) tanto en las aurículas (AL aislada auricular) como en los ventrículos (proceden de la forma no mutada de la AL transtiretina). En ocasiones, estos depósitos no tienen ninguna trascendencia clínica. Sin embargo, en algunos sujetos, los depósitos ventriculares son intensos y dan lugar al cuadro que conocemos como AL senil caracterizada por cardiomegalia e insuficiencia cardíaca.

El promedio de supervivencia es de 6 años, mayor que la de otros tipos de amiloidosis. La muerte de estos pacientes suele estar en relación con la progresión de la IC y la aparición de arritmias.

Se han empleado fármacos (tafamidis) con resultados promisorios para la forma hereditaria y que podrían ser útiles para la senil. El beneficio podría alcanzar a un grupo de individuos ancianos portadores de IC con FEy conservada³.

El canal estrecho lumbar que presentaba nuestro paciente probablemente forme parte de su enfermedad amiloidótica; se ha publicado una asociación entre ambas entidades¹³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mohty D, Damy T, Cosnay P, Echahidi N, Casset-Senon D, Viroit P, Jaccard A. Cardiac amyloidosis: updates in diagnosis and management. *Arch Cardiovasc Dis* 2013;106:528-40.
2. Kapoor P, Thenappan T, Singh E, Kumar S, Greipp PR. Cardiac amyloidosis: a practical approach to diagnosis and management. *Am J Med* 2011;124:1006-15.
3. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, DeHaro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015;36:2585-94.
4. Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar SK, Lacy MQ, Kyle RA, Saenger AK, et al. High sensitivity cardiac troponin T in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis. *Heart* 2014; 100:383-8.
5. Palladini G, Barassi A, Klersy C, Pacciolla R, Milani P, Sarais G, et al. The combination of high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) at presentation and changes in N-terminal natriuretic peptide type B (NT-proBNP) after chemotherapy best predicts survival in AL amyloidosis. *Blood* 2010;116:3426-30. doi: 10.1182/blood-2010-05-286567. Epub 2010 Jul 19.
6. Kristen AV, Rosenberg M, Lindenmaier D, Merkle C, Steen H, Andre F, et al. Osteopontin: a novel predictor of survival in patients with systemic light-chain amyloidosis. *Amyloid* 2014;21:202-10.
7. García-Pavía P, Tomé-Esteban M, Rapezzi C. Amiloidosis. También una enfermedad del corazón. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:797-808. DOI: 10.1016/j.recresp.2011.05.003.
8. Hutt D, McPhillips H, Mcknight S, Gillmore J, Whelan C, Lachmann H, et al. DPD scintigraphy for diagnosis of amyloidosis in 1191 patients—a single centre experience. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10 Suppl 1:O16.
9. Murtagh B, Hammill S, Gertz M, Kyle R, Tajik A, Grogan M. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. *Am J Cardiol* 2005;95:535-7.
10. Domínguez A, Garrido N, Maceira A. Cardiorresonancia magnética en la amiloidosis. *Rev Esp Cardiol* 2005;58:1132-3.
11. Maceira AM, Joshi J, Prasad SK, Moon JC, Perugini E, Harding I, et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation* 2005;111:186-93.
12. Richards D, Moon J, Pepys M. Therapeutic clearance of amyloid by antibodies to serum amyloid P component. *N Engl J Med* 2015;373:1106-14.
13. Marelli C, Perennou D, Cyteval C, et al. Amyloidosis-related cauda equina compression in long-term hemodialysis patients. Three case reports. *Spine (Phila Pa 1976)* 1996;21:381-5.

CONCLUSIÓN

Hay diez puntos a tener presente en la AL cardíaca:

1. En la AL pueden producirse diferentes tipos de complicaciones cardíacas: IC, fibrilación y/o arritmias ventriculares, trastornos de la conducción, eventos embólicos y en ocasiones muerte súbita.
2. Las formas senil y hereditaria tienen mejores pronósticos.
3. El tratamiento de la IC suele ser ineficaz y es a menudo mal tolerado debido a que los fármacos empleados tienen efectos hipotensores y bradicardizantes.
4. Los tres tipos principales de la enfermedad amiloide, a pesar de tener apariencia cardíaca similar, tienen nuevos tratamientos específicos que pueden cambiar el pronóstico de esta enfermedad.
5. Es una enfermedad probablemente subdiagnosticada. Los cardiólogos debemos ser conscientes de esta enfermedad para realizar el diagnóstico y de esta manera instaurar un tratamiento temprano en casos definidos.
6. Sospechar AL en pacientes ancianos con IC y FEy conservada.
7. Se identifica en forma directa por biopsia endomiocárdica o indirectamente por la clínica y métodos no invasivos (ECG, ecocardiograma y RMC).
8. ECG con complejos de bajo voltaje.
9. Ecocardiograma con patrón restrictivo, crecimiento biauricular, función sistólica generalmente conservada. Sin o mínima hipertrofia ventricular, “granulado” septal y auricular típico.
10. La RMC es un método no invasivo eficaz para detectarla en estadios tempranos. La RMC permite el estudio de la estructura, función, tipo de enfermedad infiltrativa, localización, detección precoz y respuesta terapéutica.