

Amiloidosis cardiaca en un hombre de 42 años.

Christian Andrade Proaño,¹ Rita Ibarra Castillo,² Myrian Proaño Z.³

¹ Médico cardiólogo, egresado del Postgrado de Cardiología Universidad San Francisco de Quito y Hospital Carlos Andrade Marín (HCAM); ² Cardiólogo electrofisiólogo, Servicio de Cardiología HCAM; ³ Cardiólogo ecocardiografista, Servicio de Cardiología HCAM.
Correspondencia: Christian Andrade, jneutronmd@hotmail.com

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 42 años, sin antecedentes patológicos de importancia. Entre sus antecedentes familiares, su padre falleció con diabetes tipo 2 y la madre era hipertensa. Ingresó a la sala de emergencia por un síncope mientras caminaba; no tuvo síntomas prodrómicos, permaneció inconsciente por aproximadamente tres minutos, con recuperación completa de la conciencia. Negaba episodios anteriores. Al examen físico se encontró con presión arterial de 90/60, frecuencia cardíaca de 78 lpm, respiratoria 16 por min y temperatura 37 grados C. El paciente estaba conciente, vígil, sin signos de focalidad neurológica. Presentaba equimosis con laceración de la piel a nivel frontal, nasal, labio superior y mentón. Las piezas dentales incisivas superiores estaban móviles. Se encontró equimosis a nivel del hombro derecho y tórax anterior. Los pulsos carotídeos fueron normales. No hubo aumento de la presión venosa yugular. El examen cardiopulmonar fue normal. A nivel abdominal se encontró hepatomegalia.

El electrocardiograma (figura 1) mostró ritmo sinusal, con 81 lpm, PR 210 msg, QRS 90 mseg, QTc 440 mseg, eje frontal -90°, bajo voltaje en las derivaciones de los miembros, zona eléctricamente inactiva inferior y alteraciones inespecíficas y difusas del segmento ST y onda T.

El paciente fue ingresado al Servicio de Cardiología, para estudio de síncope de probable origen cardíaco. En los exámenes de laboratorio se encontró hematocrito 39%, plaquetas 625000, no hubo leucocitosis ni neutrofilia. Glicemia en ayunas 78 mg/dl, creatinina 2.5 mg/dl, sodio 137 meq/L potasio 4.9 meq/L, cloro 99 meq/L. Los niveles de bilirrubinas, transaminasas, proteínas, albúmina y globulina fueron normales, así como los tiempos de coagulación. El nivel de fosfatasa alcalina se encontró elevado (521 U/L).

El ecocardiograma transtorácico (figura 2) reportó que el ventrículo izquierdo tenía diámetros sistólico y diastólico normales, grosor de septum y pared posterior en límites superiores. El septum tenía un aspecto granuloso e hiperrefringente. El índice de masa estaba aumentado; la motilidad global y segmentaria fueron normales. Disfunción sistólica leve con fracción de eyección de 0,5, disfunción diastólica moderada y aurícula izquierda dilatada.

En el monitoreo Holter de 24 horas (figura 3) se evidenciaron raros episodios de taquicardia ventricular monomorfa no sostenida, uno de ellos con dudosa correlación con síntomas presincopeales.

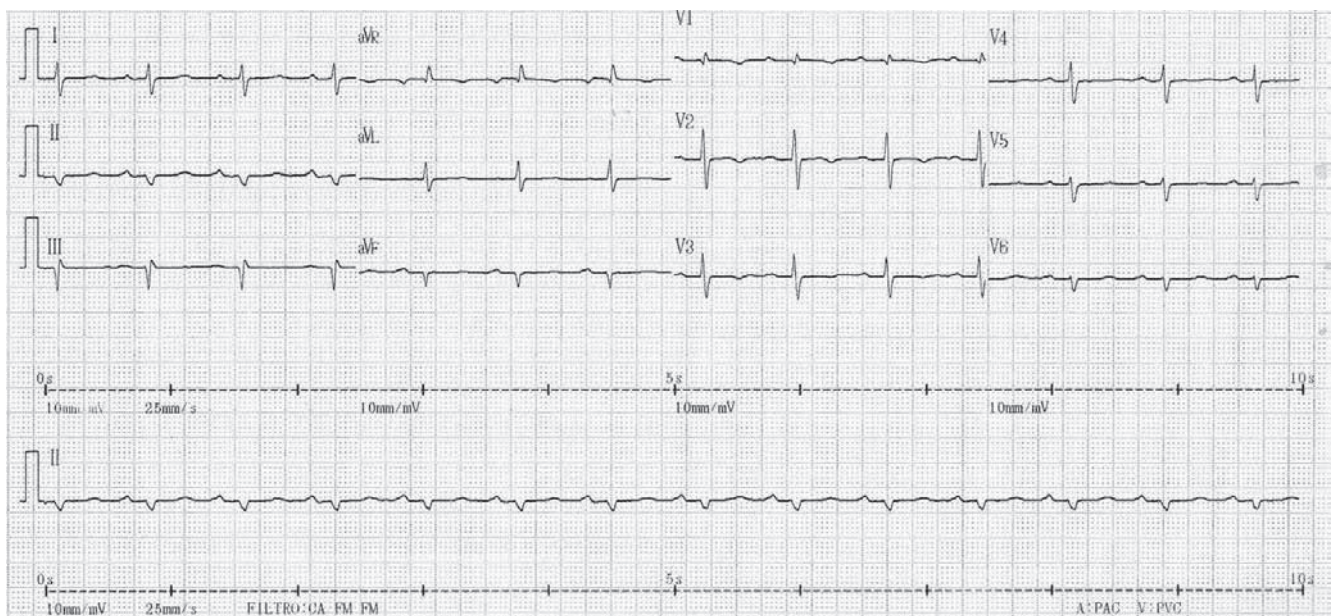


Figura 1. Electrocardiograma del paciente al momento de su admisión.



Figura 2. Ecocardiograma transtoracico que muestra engrosamiento de la pared posterior del VI y del septum. Este último tiene un aspecto granular e hiperrefringente.

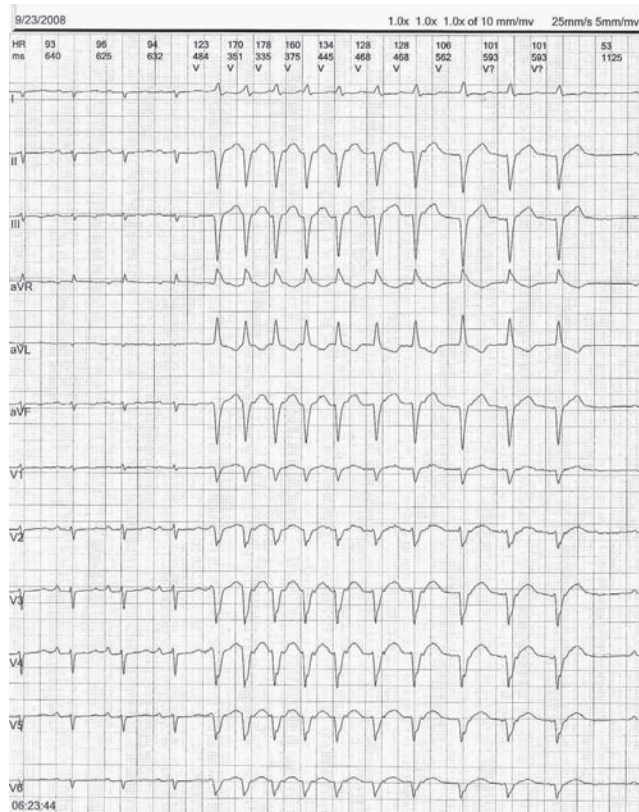


Figura 3. Monitoreo Holter que muestra un episodio de taquicardia ventricular monomórfica no sostenida.

En la ecografía abdominal se reporto hígado aumentado de tamaño con ecogenicidad homogénea, el resto de estructuras fueron normales. Se decidió realizar estudio electrofisiológico y coronariografía para determinar la etiología del síncope. Durante esta última, al penetrar el catéter en el ventrículo izquierdo se indujo con un extrasístole una taquicardia ventricular sostenida rápida, con pérdida de conciencia que fue cardiovertida eléctricamente. Las arterias coronarias fueron normales. No se realizó un protocolo de estimulación eléctrica programada formal por haber observado el fenómeno referido

anteriormente y considerárselo equivalente a un estudio electrofisiológico positivo. Se concluyó que el síncope fue secundario a una arritmia ventricular maligna (TV), primaria, por lo que se decidió colocar un desfibrilador automático implantable (DAI), bicameral, procedimiento efectuado exitosamente y sin complicaciones.

Paralelamente el paciente fue evaluado por gastroenterología para estudio de hepatomegalia, realizándose una biopsia hepática, la misma que reporto: parénquima extensamente reemplazado por un depósito de material amorfo compatible con amiloidosis, que provoca atrofia y pérdida de los hepatocitos (figura 4). La afectación comprometía el 70% del parénquima hepático. Se le solicitaron estudios para evaluar afectación en otros órganos encontrándose presencia de hipotiroidismo (TSH 41 uUI/ml, T4 libre 0.3 ng/dl). El aspirado medular fue negativo para mieloma múltiple.

Considerando que se trataba de un paciente joven sin antecedentes patológicos ni evidencia de proceso infeccioso o inflamatorio crónicos, que no tenía antecedentes familiares de amiloidosis, y que presentaba una afectación multisistémica, se concluyo que se trataba de una amiloidosis sistémica primaria (AL).

Diagnóstico final

Amiloidosis sistémica primaria (AL).

Cardiopatía amiloide.

Síncope secundario a arritmia ventricular maligna.

DISCUSIÓN

La amiloidosis es una enfermedad infiltrativa sistémica, ocasionada por el depósito patológico a nivel extracelular de una sustancia fibrilar, de origen proteico y estructura beta plegada de forma anormal que es insoluble. Estas proteínas se agregan en distintos tejidos, provocando pérdida de la anatomía y función normal.¹ La amiloidosis esta clasificada en primaria o sistémica (AL), secundaria o reactiva (AA), senil, hereditaria y asociada a hemodiálisis. Estas distintas formas pueden ser diferenciadas por medio de pruebas inmunohistoquímicas y genéticas. Las estrategias terapéuticas y el pronóstico difieren entre los varios tipos de amiloidosis.²

La AL es la forma más agresiva de amiloidosis y esta provocada por la producción de proteínas anormales de cadena ligera, que pueden depositarse en cualquier órgano.¹ Es una condición rara, con una incidencia de 8.9 por millón de personas. La sobrevida esta alrededor de 13.2 meses. Afecta a hombres mas que a mujeres con una relación 3:2, usualmente alrededor de la sexta década de vida.³ El compromiso cardiaco es un hallazgo común y la causa mas frecuente de muerte. En la amiloidosis AL, ocurre hasta en un 50%, siendo más frecuente en varones y es rara antes de los 40 años de edad.⁴

La disfunción cardiaca provocada por la amiloidosis AL es rápidamente progresiva, lo que conlleva un mal pronóstico, con una sobrevida del 40% a los 12 meses,⁵ al contrario de la producida por los otros tipos de amiloidosis donde las manifestaciones clínicas son menores y de lenta progresión;

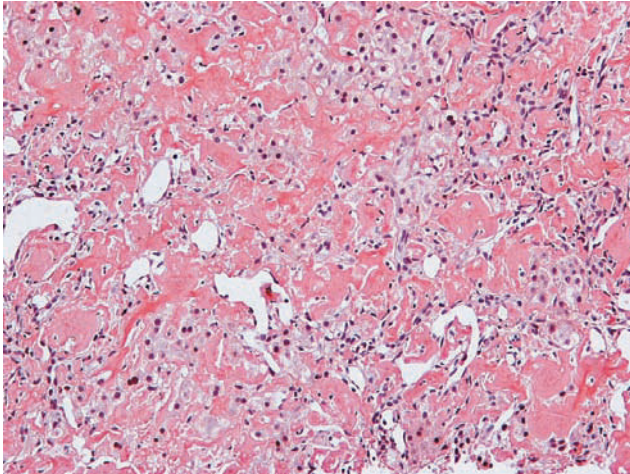


Figura 4. Biopsia hepática. Depósito de material amorfo con atrofia y pérdida de hepatocitos. (Cortesía del Servicio de Patología Hospital Carlos Andrade Marín)

además en la amiloidosis AL los pacientes son más jóvenes, tiene un menor grado de engrosamiento miocárdico y mayor compromiso extracardiaco.

El compromiso cardiaco en la Amiloidosis es producido por la infiltración de amiloide en el miocardio, provocando alteraciones en la contractilidad, la conducción eléctrica y en la microcirculación coronaria. El amiloide penetra en el intersticio del miocardio en forma de depósitos nodulares y paquetes de filamentos.⁶ Las disfunción diastólica es la manifestación inicial de la enfermedad, posteriormente la enfermedad produce engrosamiento de las paredes cardiacas, empeorando la relajación dando como resultado una cardiopatía de tipo restrictivo. El incremento en las presiones diastólicas lleva a una dilatación de las cavidades auriculares aunque los diámetros del ventrículo izquierdo se mantienen normales.⁷

La progresión de la enfermedad ocasiona necrosis miocárdica y fibrosis intersticial local, dando como resultado disfunción ventricular sistólica. El depósito de amiloide a nivel endocardico puede causar insuficiencia valvular y empeorar la falla cardiaca. Además de la alteración mecánica descrita, el depósito de amiloide induce estrés oxidativo que provoca depresión en la función contráctil del miocito. El depósito de amiloide a nivel de la microcirculación ocasiona focos de isquemia a nivel miocárdico, microinfartos y posterior fibrosis empeorando la disfunción miocárdica.⁸ La invasión directa al sistema de conducción es rara. Sin embargo, la fibrosis perivascular secundaria a la isquemia microvascular comúnmente involucran al nodo sinusal y al haz de His.

Las manifestaciones sistémicas de la enfermedad son variables, pero las manifestaciones cardiacas pueden ser clínicamente predominantes hasta en un 30% de los casos. La manifestación cardiaca aislada es rara. Los hallazgos cardiacos están dominados por la falla cardiaca diastólica resultado de la miocardiopatía restrictiva. Las manifestaciones más comunes incluyen signos de fallo derecho con edema en los miembros

inferiores, elevación de la presión venosa yugular, ascitis y hepatomegalia.⁹ El síndrome nefrótico que se presenta en esta enfermedad puede contribuir al edema periférico y el depósito de amiloide a la hepatomegalia. La insuficiencia cardiaca por fallo sistólico se manifiesta en forma tardía. Puede haber angina debido al compromiso de la microcirculación. Puede también presentarse hipotensión ortostática que es secundaria a hipovolemia debido al síndrome nefrótico secundario a la amiloidosis renal, y a la infiltración de amiloide a nivel del sistema nervioso autónomo, vasos sanguíneos y glándulas adrenales.⁶

El síncope es común en la amiloidosis teniendo una etiología multifactorial (hipotensión ortostática, arritmias ventriculares, bloqueo auriculoventricular completo o disfunción del nódulo sinusal, sin embargo su presencia asociada al ejercicio implica un mal pronóstico a corto plazo.⁸ La muerte súbita debido a arritmia ventricular maligna es relativamente común y puede ser precedida de episodios de síncope.

Al examen físico se puede encontrar soplos de regurgitación en las válvulas atrioventriculares. Distensión venosa yugular, hepatomegalia y edema periférico. Los pacientes son normotensos o hipotensos. Aun en pacientes previamente hipertensos, conforme avanza la enfermedad la tensión arterial disminuye.⁹

Los pacientes con AL tienen una alta frecuencia de trombosis intracardiaca y eventos embólicos fatales 51% y 26% respectivamente. La presencia de fibrilación auricular y disfunción sistólica ventricular izquierda son factores independientes para riesgo de tromboembolismo en pacientes con cardiopatía amiloide.¹⁰

El aspirado de grasa abdominal es el más simple y útil procedimiento diagnóstico tomando en cuenta su fácil realización, su sensibilidad y seguridad. Se puede también usar biopsias de recto, hígado, encías, medula ósea. Se debe realizar tinciones inmunohistoquímicas para determinar el tipo de amiloidosis. La biopsia endomiocárdica puede ser útil para el diagnóstico de amiloidosis en casos raros donde la enfermedad está limitada al corazón o en los casos en que los métodos menos invasivos no han podido confirmar el diagnóstico.¹¹

Los niveles séricos de troponina cardiaca y de péptido natriurético están elevados debido a la necrosis miocárdica producida por el depósito de amiloide a nivel de la microcirculación y a la elevación de las presiones diastólicas respectivamente. La elevación de troponina T e I y de péptido natriurético son un marcador de mal pronóstico.¹² En el electrocardiograma el bajo voltaje en la amplitud del complejo QRS en las derivaciones de los miembros y precordiales (46%) y los patrones de seudoinfarto (47%) fueron los hallazgos más comunes encontrados en una serie de pacientes con cardiopatía amiloide confirmada por biopsia.¹³ Otros hallazgos menos frecuentes incluyen: fibrilación auricular, flutter auricular, taquicardia ventricular, anormalidades de la conducción AV e intraventricular y la prolongación del

intervalo QT. Ninguna de estas alteraciones es específica de la enfermedad, ni tampoco están relacionadas con la sobrevida.

Ecocardiográficamente, los hallazgos pueden ser sugestivos de amiloidosis cardiaca. Los más comunes son la disfunción diastólica que provoca un patrón de llenado ventricular tipo restrictivo y el engrosamiento simétrico de las paredes del ventrículo izquierdo. Otro elemento distintivo es la apariencia granular del miocardio, como resultado del depósito de nódulos de colágeno y amiloide. Otros hallazgos incluyen dilatación biauricular, engrosamiento valvular y derrame pericardico.¹⁴ Ninguna de estas alteraciones es específica de la enfermedad, por lo que el ecocardiograma no confirma el diagnóstico de amiloidosis, sin embargo la presencia de anomalías en el estudio ecocardiográfico implica un peor pronóstico.

Actualmente las técnicas de strain doppler y strain rate han permitido detectar el deterioro de la función sistólica de forma temprana aun cuando las medidas de fracción de acortamiento y velocidad tisular sean normales. Esto permite detectar a pacientes con alto riesgo de desarrollar falla cardiaca.¹⁵ Rahman et al, demostraron que la combinación de hallazgos en el ECG (bajo voltaje y patrón de pseudoinfarto) combinados con hallazgos ecocardiográficos (engrosamiento de las paredes y miocardio de aspecto granular) hacia que el diagnóstico de amiloidosis cardiaca sea hecha con una mayor sensibilidad y especificidad (72 % y 91% respectivamente).¹⁶

Otro método usado para el diagnóstico de la amiloidosis cardiaca es la relación voltaje-masa, en donde la combinación de un incremento en la masa ventricular izquierda medida en el estudio ecocardiográfico, se asocia a una reducción en el voltaje electrocardiográfico, lo cual es específica para esta cardiopatía infiltrativa.⁷

En el cateterismo cardiaco, el angiograma coronario suele ser normal; el cateterismo derecho permite medir las presiones intracardiacas para confirmar el diagnóstico de cardiopatía restrictiva, sin embargo ninguno de los hallazgos hemodinámicos son específicos para amiloidosis.⁹

La resonancia magnética nuclear (RMN), proporciona secuencias morfológicas y funcionales que permiten identificar alteraciones con mejor resolución que el ecocardiograma. La afectación cardiaca en la amiloidosis es difusa lo cual ha sido demostrado en estudios de distribución en la intensidad de la señal a nivel miocárdico usando Gadolinio, con un patrón de afectación tanto de tipo segmentario como transmural resultado de los depósitos de amiloide; estas alteraciones están asociadas con deterioro de la función global y segmentaria.^{17,18}

El pronóstico de la amiloidosis cardiaca es muy malo al momento del diagnóstico, especialmente en pacientes con tipo AL, quienes presentan alteraciones extracardiacas. El manejo de la amiloidosis cardiaca esta enfocado en 2 partes:

1. Manejo de los síntomas cardiacos y **2.** Tratamiento de la causa subyacente.

La presencia de neuropatía autonómica y la fisiología restrictiva hacen que el tratamiento para la falla cardiaca sea diferente en la cardiopatía amiloide. Se lo realiza principalmente con diuréticos, pudiéndose requerir de altas dosis en los casos en que hay síndrome nefrótico asociado.⁷ Se debe tener especial cuidado en el balance hídrico y de acuerdo a esto ajustar las dosis de los diuréticos. Los vasodilatadores incluidos los IECAS y ARA-II son mal tolerados en la cardiopatía amiloide, ya que producen severa hipotensión aun con dosis bajas. Debido a la presencia de neuropatía autonómica, el uso de betabloqueadores esta limitado por el riesgo de causar bradicardia e hipotensión. Los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos están contraindicados por su efecto inotrópico y cronotrópico negativo. La digoxina es de poco valor en el tratamiento de la falla cardiaca, excepto cuando hay fibrilación auricular con respuesta ventricular alta. Sin embargo debido a que la digoxina que se liga a las fibrillas de amiloide, se incrementa el riesgo de intoxicación digitalica aun con niveles séricos en rangos terapéuticos.⁶ La anticoagulación debe ser indicada en pacientes que presenten trombos intracardiacos, y fibrilación auricular. En pacientes con cardiopatía amiloide severa puede haber disfunción auricular que ocasiona formación de trombos, aun en presencia de ritmo sinusal.

La muerte súbita es frecuente en estos pacientes, sin embargo se conoce poco acerca de los eventos eléctricos terminales, aunque se considera que la disociación electromecánica no es infrecuente.¹¹ Los desfibriladores automáticos implantables no han demostrado que prolonguen la sobrevida, lo cual puede deberse a que la muerte es usualmente debida a falla cardiaca y disociación electromecánica. Las indicaciones para marcapaso en la cardiopatía amiloide son similares a las de la práctica general.

En cuanto al trasplante cardiaco este no es generalmente aceptado como un tratamiento viable en pacientes con cardiopatía amiloide debido a que las series reportadas muestran una pobre sobrevida a largo plazo como consecuencia de recurrencia de la enfermedad en el corazón trasplantado y a la enfermedad amiloidea extracardiaca.¹⁹ Los dispositivos de asistencia ventricular pueden ser una alternativa como tratamiento paliativo pero no hay estudios de su uso específico en cardiopatía amiloide.

REFERENCIAS

1. Merlini G, Bellotti V. Molecular Mechanisms of Amiloidosis. *N Engl J Med* 2003; 349:583-96.
2. Palma C, Grunholz D, Osorio G. Amiloidosis. Comunicación de 11 casos y revisión de la Literatura. *Rev Med Chile* 2005; 133:655-61.
3. Ikeda S. Cardiac amyloidosis: heterogenous pathogenic backgrounds. *Intern Med* 2004; 43(12):1107-14.
4. Chau EM, Chow W, Wang E, Kwong Y. Cardiac Amyloidosis: Experience in a tertiary cardiac referral centre. *Int J Cardiol* 2008; 124(2):264-6.
5. Sawyer DB, Skinner M. Cardiac Amyloidosis: Shifting our impressions to hopeful. *Curr Heart Fail Rep* 2006; 3(2):64-7.
6. Shah K, Inoue Y, Mehra M. Amyloidosis and the Heart. A comprehensive Review. *Arch Inter Med* 2006; 166:1805-13.
7. Marin J, Duque M, Medina L, et al. Cardiopatía amiloidea. *Rev Col Cardiol* 2005; 11:389-96.

8. Falk RH. Diagnosis and Management of the Cardiac Amyloidosis. *Circulation* 2005; 112:2047-60.
9. Wynne J, Brauwald E. The Cardiomyopathies. Brauwald's Heart Disease. Textbook of Cardiovascular Medicine. 7th ed. Pags 1683-1686.
10. Feng D, Edwards W, Oh J, et al. Intracardiac thrombosis and Embolism in Patients with Cardiac Amyloidosis. *Circulation* 2007; 116:2420-26.
11. Selvanayagam J, Hawkins P, Paul B, Myerson S, Neubauer S. Evaluation and Management of the Cardiac Amiloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:2101-10.
12. Dispenzieri A, Kyle RA, Getz MA. Survival in patient with primary systemic Amyloidosis and raised serum cardiac troponins. *Lancet* 2003; 361:1787-9.
13. Murtagh B, Hammill SC, Pert MA, et al. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy proven cardiac involment. *Am J Cardiol* 2005; 95:535-7.
14. Feigenbaum H, Armtrong W, Ryan T. Miocardiopatías. Feigenbaum Ecocardiografía. 6ta ed. Ed Med Panamericana Cap 17, pgs 541-544.
15. Kayama J, Ray-Sequin P, Falk RH. Longitudinal Myocardial Function Assessed by Tissue Velocity, Strain and Strain Rate tissue Doppler Ecocardiography in patients with AL (Primary) Cardiac Amyloidosis. *Circulation* 2003; 107:2446-52.
16. Arman J, Helou E, Gelzer-Bell R, et al. Noninvasive Diagnosis of Biopsy-Proven Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:410-5.
17. Laraudogoitia E, Diez I. Aplicación actual de la Resonancia Magnética. Miocarditis y miocardiopatías. *Rev Esp Cardiol* 2006 Supl.; 43:410-5.
18. Ferugini E, Rapéis C, Piva T, et al. Noninvasive evaluation of the myocardial substrate of cardiac Amiloidosis by Gadolinium cardiac magnetic resonante. *Heart* 2006; 92:343-9.
19. Dubrey SW, Burke MM, Khaghani A, et al. Long term results of heart transplantation in patients with amyloid heart disease. *Heart* 2001; 85:202-7.