

## Caso Clínico

**Amiloidosis cardíaca. Redefiniendo insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada****Cardiac Amyloidosis. Redefining heart failure with preserved ejection fraction**

Iván Gabilondo; Luis Cartasegna; Jorge Camilletti; Carlos F. Manganiello

Hospital Italiano de La Plata. Buenos Aires, Argentina

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 19 de Noviembre de 2019

Aceptado después de revisión el

21 de Diciembre de 2019

[www.revistafac.org.ar](http://www.revistafac.org.ar)Los autores declaran no tener  
conflicto de intereses**Palabras clave:**

Amiloidosis.

Miocardiopatía infiltrativa.

Amiloidosis por transtiretina.

**Keywords:**

Amyloidosis.

Infiltrative cardiomyopathy.

Transthyretin amyloidosis.

## RESUMEN

Se presenta un paciente de 69 años que curso internación por insuficiencia cardíaca de causa desconocida. Su ecocardiograma reveló miocardiopatía infiltrativa biventricular, con fracción de eyección conservada y Strain longitudinal global: severamente deprimido -8%.

Los estudios realizados, resonancia magnética y gammagrafía con <sup>99m</sup>Tc-Pirofosfato sugirieron fuertemente amiloidosis cardíaca por transtiretina, confirmado histopatológicamente mediante biopsia endomiocárdica.

El importante aporte de las técnicas de imagen no invasivas, junto al desarrollo de terapias específicas resaltan la importancia de identificar tempranamente esta patología.

**Cardiac Amyloidosis. Redefining heart failure with preserved ejection fraction**

## ABSTRACT

We present a 69-year-old patient who was hospitalized for heart failure of unknown cause. His echocardiogram revealed biventricular infiltrative cardiomyopathy, with preserved ejection fraction and global longitudinal Strain: severely depressed -8%.

The studies carried out, magnetic resonance imaging and scintigraphy with <sup>99m</sup>Tc-Pyrophosphate strongly suggested transthyretin cardiac amyloidosis, confirmed histopathologically by endomyocardial biopsy.

The important contribution of non-invasive imaging techniques, together with the development of specific therapies, highlight the importance of early identification of this pathology.

**INTRODUCCIÓN**

La amiloidosis se refiere a un grupo de enfermedades caracterizadas por el depósito de proteínas fibrilares en el compartimento extracelular<sup>1</sup>. Según el tipo de proteína amiloide, puede ser sistémica o localizada. Los hallazgos característicos de la amiloidosis cardíaca en el electrocardiograma, el ecocardiograma transtorácica (ECOTT), la resonancia magnética cardíaca (RMC) y la gammagrafía con <sup>99m</sup>Tc-Pirofosfato pueden ayudar en su diagnóstico. En un grupo seleccionado, la biopsia de miocardio es imprescindible para el diagnóstico concluyente.

La amiloidosis cardíaca del subtipo transtiretina (ATTR) es una cardiopatía restrictiva que causa insuficiencia cardíaca en un número considerable de pacientes. En la mayoría de los casos la mortalidad se debe a muerte súbita e insuficiencia cardíaca<sup>2</sup>. El diagnóstico de ATTR en oca-

siones es complejo<sup>3</sup>. Se presenta un caso de amiloidosis cardíaca aislada, causada por la proteína transtiretina.

**CASO CLÍNICO**

Paciente de sexo masculino de 69 años de edad con antecedentes de hipertensión arterial (HTA) desde 2015, insuficiencia renal crónica, fibrilación auricular crónica / "permanente" (CHA2DS2-VASC=3; HASBLED=3) asociada a disnea progresiva que motivó realizar un ECOTT, en enero de 2018, con evidencia de hipertrofia ventricular izquierda a predominio del septum interventricular y fracción de eyección (FEY) conservada. Por progresión de su disnea se realizó una cinecoronariografía que no evidenció lesiones angiográficamente significativas. El paciente estaba tratado con Furosemida 40 mg, Carve-

dilol 25 mg, Sacubitril / Valsartan 50 mg, y Apixaban 2.5 mg cada 12 hs.

Consultó en su ciudad de origen por edemas de miembros inferiores, progresivos, asociados a disnea clase funcional (CF) III, ascitis, refractario a tratamiento diurético oral, por lo cual se solicitó su derivación a una institución de mayor complejidad. El diagnóstico presuntivo de ingreso fue insuficiencia cardíaca a predominio diastólico.

Al **examen físico** se constató regular estado general, lucido, con disnea (CF III / IV), sin tolerar el decúbito, en anasarca, índice de masa corporal 33 kg/cm<sup>2</sup>, normotenso, con frecuencia cardíaca de 80 latidos por minuto (lpm), saturando 94% a aire ambiente, primer y segundo ruido cardíaco presentes, sin soplos cardíacos, edema de miembros inferiores grado 3, edema sacro, ingurgitación yugular 3/3 sin colapso inspiratorio, con buena perfusión periférica. En la evaluación respiratoria destacan rales escasos e hipoventilación bibasal. Además, presentaba hepatomegalia congestiva, ascitis, y reflujo hepatoyugular positivo.

El **laboratorio de ingreso** evidenció hemoglobina 10 g/dL; hematocrito 29.5%, urea 1.46 g/L; creatinina 2.27 mg% (clearance de creatinina (MDRD): 41 mL/min), eritrosedimentación 15 mm/hora, proteínas totales 6.0 g/dL, PROBNP >9000 pg/mL.

Saturación arterial de oxígeno 99%, presión arterial de oxígeno 144 mmHg, presión arterial de dióxido de carbono 30 mmHg, PH 7.47, bicarbonato 22 meq/L, lactato 1.2 mmol/L. El **electrocardiograma** mostró fibrilación auricular a 80 Lpm, eje QRS -30°, QRS de 100 mseg, QS inferior y de V1 a V3 (Figura 1).

La **radiografía de tórax**, de frente, obtenida con equipo portátil, mostró cardiomegalia moderada, signos de hipertensión venosa pulmonar, e infiltrado alveolar difuso bilateral. Ante estos hallazgos se ajustó el tratamiento a Furosemida 20 amp/día; Nitroglicerina 2 mcg/kg/min y Dobutamina 5 gammas, con buena respuesta clínica, balances hídricos negativos, y descenso significativo de peso (>10 kg).

El **ecocardiograma** informó: miocardiopatía infiltrativa biventricular, función sistólica de ventrículo izquierdo (FSVI) normal, hipertrofia concéntrica de ventrículo izquierdo (HCVI), índice de masa de ventrículo izquierdo IMVI (361 g/m<sup>2</sup>), sin alteraciones en la motilidad parietal. Onda monofásica en patrón mitral. Ambas aurículas dilatadas con presiones de llenado aumentado, función sistólica de ventrículo derecho (FSVD) deprimida, presión sistólica de arteria pulmonar (PSAP) normal, derrame pericárdico moderado. Colapso de vena cava inferior <50%. Strain longitudinal global severamente deprimido -8%. (Figura 2)

A posteriori la **resonancia magnética cardíaca (RMC)** mostró FSVI y FSVD conservadas, incremento del espesor del VI a predominio septal (24 mm), incremento de la masa del VI, dilatación de ambas aurículas, anulación precoz del pool sanguíneo, y realce subendocárdico difuso que afecta VI, VD y ambas aurículas, compatible con fibrosis no isquémica / necrótica, propio de **amiloidosis cardíaca**.

Se realizaron determinaciones de inmunoglobulinas, pro-

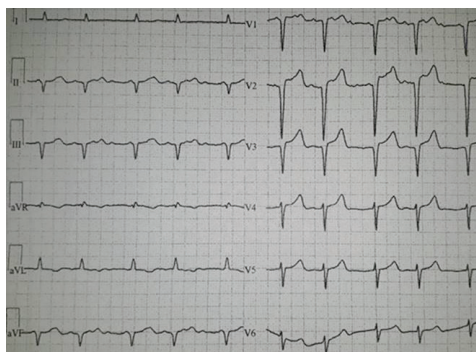


FIGURA 1.

ECG: fibrilación auricular e imagen de "pseudoinfarto" inferior y septal.

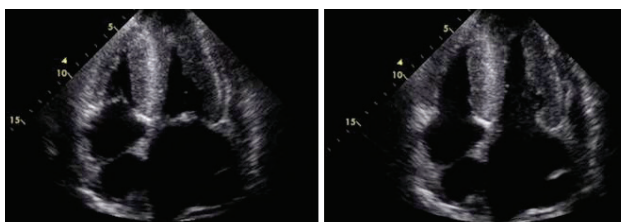


FIGURA 2.

Ecocardiograma: vista apical de 4 cámaras en sístole (izquierda) y diástole (derecha) que muestra paredes engrosadas de manera simétrica y concéntrica, con infiltración difusa biventricular granular ("vidrio esmerilado").

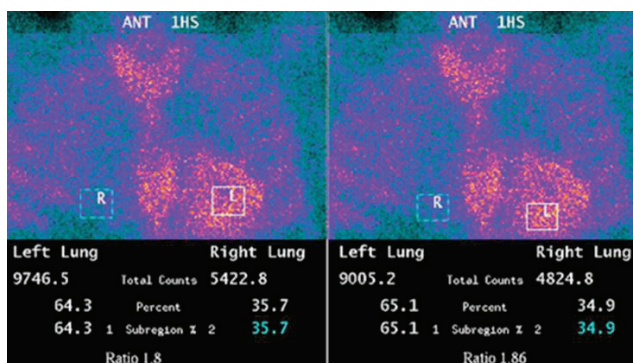


FIGURA 3.

Centellograma (Tc99m-Priofosfato): captación del radiotrazador cardíaco (grado 3). Relación H/CL 1.86.

teinograma sérico electroforético, perfil proteico e inmunofijación en sangre y orina policlonal, las cuales fueron normales, proteínas de Bence Jones negativas, descartando posible gammapatía monoclonal.

El **Centellograma (Tc99m-Priofosfato)** evidenció intensa captación del radiotrazador a nivel cardíaco (grado 3), número total de cuentas corazón / pulmón (H / CL) fue 1.86. Hallazgo altamente sugestivo de **amiloidosis TTR**. (Figura 3). Por último, se efectuó **biopsia cardíaca** que mostro depósitos intersticiales y perivasculares de cadenas kappa, lambda, con positividad focal en vasos, tinción de rojo congo y

examen de birrefringencia con luz polarizada con características de amiloide.

El paciente con buena tolerancia a la mediación vía oral (Omeprazol 20 mg, Apixaban 2.5 mg cada 12 hs, Furosemida 40 mg cada 12 hs, Carvedilol 3.125 mg cada 12 hs, y Espironolactona 50 mg / día) en plan de autorización de Tafamidis (20 mg / día), tuvo su egreso hospitalario con control ambulatorio periódico.

## DISCUSIÓN

La **amiloidosis cardíaca por transtirretina (ATTR)** es una miocardiopatía restrictiva caracterizada por el depósito anómalo de **transtirretina** en el intersticio cardíaco<sup>4</sup>. La transtirretina es una proteína de 127 aminoácidos y 55 kD que se sintetiza principalmente en el hígado y transporta la tiroxina y el complejo proteína retinol<sup>5</sup>.

En fases iniciales, los depósitos amiloides producen una disfunción diastólica leve, pero según progresan se produce el engrosamiento de las paredes, con empeoramiento de la relajación y la distensibilidad del ventrículo. El incremento de presiones origina una fisiología restrictiva en fases más avanzadas y una importante dilatación de ambas aurículas<sup>6</sup>. Según progresa la enfermedad, se produce necrosis de los miocitos y desarrollo de fibrosis intersticial, con deterioro progresivo de la función sistólica en fases avanzadas de la enfermedad.

El cardiólogo se debe plantear el diagnóstico de amiloidosis cardíaca en todo paciente que presente insuficiencia cardíaca con fracción de eyección (FEy) preservada, miocardiopatía restrictiva o engrosamiento de las paredes ventriculares, en ausencia de alteración valvular o HTA; dada la prevalencia estimada del 13% entre pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada y del 5% entre pacientes con presunta miocardiopatía hipertrófica, con una mediana de supervivencia en pacientes no tratados de 2.5-3.6 años después realizado el diagnóstico<sup>7</sup>.

Las imágenes nucleares recientemente ganaron un papel clave en el diagnóstico y la evaluación pronóstica de la amiloidosis cardíaca relacionada con la transtirretina (TTR)<sup>8</sup>.

En el **ECG** hallazgos como bloqueos, arritmias y retraso de conducción intraventricular sugieren mayor probabilidad de presentar ATTR, aunque con baja especificidad, sin embargo, el hallazgo más frecuente en la mayor parte de las series de amiloidosis cardíaca es el patrón de seudoinfarto<sup>9</sup>.

En el **ECOTT** existe una constelación de hallazgos que sugieren amiloidosis cardíaca, como engrosamiento simétrico de la pared del VI causado por el depósito amiloide, que ocasiona un aspecto granular o patrón en "vidrio esmerilado". Puede haber además, engrosamiento de la pared del ventrículo derecho (VD), válvulas, septum interauricular, efusiones pleurales y pericárdicas y otros hallazgos, sin embargo, no es posible diferenciar subtipos mediante esta técnica<sup>10</sup>. En los pacientes con ATTR el strain longitudinal está disminuido en los segmentos basales y medios, y conservado en los segmentos apicales, este patrón típico ayuda

a obtener el diagnóstico diferencial con otras cardiopatías<sup>11</sup>. En la **RMC**, debido a la expansión intersticial causada por el depósito de amiloide, la retención de gadolinio (Gd) da lugar a un realce tardío (RT)<sup>12</sup>.

En medicina nuclear (MN) se han utilizado distintos radiotrazadores, siendo los de mayor aplicación clínica, los radiofármacos para explorar el sistema óseo (difosfonatos marcados con Tecnecio-99m) que permiten distinguir los subtipos AL / ATTR de amiloidosis.

El <sup>99m</sup>Tc-PYP (pirofosfato) es uno de los de mayor eficacia. La interpretación puede ser visual o usando un método semicuantitativo, el que consiste en determinar un índice corazón (H) / hemitórax contralateral (CL) midiendo la captación en la imagen cardíaca, dividido por la captación en un área simétrica en el hemitórax contralateral<sup>13</sup>. Si este índice es >1.5 se asocia con una sensibilidad del 97% y especificidad del 100% para amiloidosis tipo ATTR.

El método visual (escala de Perugini) consiste en: Grado 0: ausencia de captación en área cardíaca; Grado 1: captación leve, menor que el hueso; Grado 2: captación moderada, igual al hueso; Grado 3: captación elevada, mayor a la del hueso. La sensibilidad del grado 1, 2 o 3 para el diagnóstico de subtipo ATTR es >99% con una especificidad de 68%; sin embargo, al considerar solo los grados 2 y 3, la especificidad aumenta a 87% manteniendo una alta sensibilidad de 91%.

Es fundamental para el diagnóstico de ATTR la exclusión de la proteína monoclonal que pudiese causar el subtipo AL de amiloidosis, mediante la detección de cadenas ligeras libres en suero y la inmunofijación en sangre y orina. La presencia de proteína monoclonal requiere la realización de biopsia endomiocárdica para distinguir entre la ATTR y la AL<sup>14</sup>.

El diagnóstico definitivo de ATTR se basa en la demostración histológica de fibras de amiloide. La biopsia endomiocárdica está indicada en aquellos casos en los que no se consigue demostrar localización extracardíaca, o en aquellos casos en que la cardiopatía es la única afección<sup>15</sup>.

En relación al tratamiento, hasta hace relativamente poco tiempo, el manejo de la ATTR se basaba en el control de síntomas, siendo el trasplante hepático el único tratamiento aprobado para frenar la progresión de la misma.

Con **Tafamidis**, un estabilizador de transtirretina altamente específico no AINE, surge una nueva opción terapéutica, al retrasar la progresión de la enfermedad neurológica según la valoración por la puntuación de deterioro de la neuropatía de miembros inferiores, en un ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo<sup>16</sup>.

Dada la naturaleza progresiva de la enfermedad y el mecanismo a través del cual Tafamidis reduce la amiloidogénesis, al estabilizar específicamente los tetrámeros de transtirretina al unirse a ella, se espera que el medicamento tenga mayor beneficio cuando se administra temprano en el curso de la enfermedad.

Un estudio reciente mostró que el Tafamidis reduce la mortalidad por todas las causas y las hospitalizaciones de causa cardiovascular. También mejora significativamente la capa-

cidad funcional y la calidad de vida. Estos resultados mostraron que Tafamidis sería una terapia efectiva en pacientes con miocardiopatía amiloide transtiretina<sup>17</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

- Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med*. 2003; 349: 583-96.
- Grogan M, Scott CG, Kyle RA, et al. Natural history of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis and risk stratification using a novel staging system. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 1014-20.
- González-López E, López-Sainz A, Garcia-Pavia P. Diagnosis and treatment of transthyretin cardiac amyloidosis. progress and hope. *Rev Esp Cardiol*. 2017; 70 (11): 991-1004.
- Ruberg FL, Maurer MS, Judge DP, et al. Prospective evaluation of the morbidity and mortality of wild-type and v122i mutant transthyretin amyloid cardiomyopathy: the Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS). *Am Heart J* 2012; 164 (2): 222-28. doi: 10.1016/j.ahj.2012.04.015
- Mónaco HL, Rizzi M, Coda A. Structure of a complex of two plasma proteins: transthyretin and retinol-binding protein. *Science* 1995; 268: 1039-41.
- Shah KB, Inoue Y, Mehra MR, et al. Amyloidosis and the heart: a comprehensive review. *Arch Intern Med*. 2006; 166 (17): 1805-13
- Gillmore JD, Damy T, Fontana M, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J* 2018; 39 (30): 2799-2806.
- Algalarrondo V, Piekarski E, Eliahou L, et al. Can nuclear imaging techniques predict patient outcome and guide medical management in hereditary transthyretin cardiac amyloidosis? *Curr Cardiol Rep* 2018; 20 (5): 33. doi: 10.1007/s11886-018-0976-9.
- Aljaroudi WA, Desai MY, Wilson Tang WH, et al. Role of imaging in the diagnosis and management of patients with cardiac amyloidosis: State of the art review and focus on emerging nuclear techniques. *J Nucl Cardiol* 2014; 21 (2): 271-83. doi: 10.1007/s12350-013-9800-5.
- Dungu J, Valencia O, Pinney JH, et al. CMR-Based differentiation of AL and ATTR cardiac amyloidosis. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2014; 7 (2): 133-42. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.08.015.
- Koyama J, Ray-Sequin PA, Falk RH. Longitudinal myocardial function assessed by tissue velocity, strain, and strain rate tissue Doppler echocardiography in patients with AL (primary) cardiac amyloidosis. *Circulation* 2003; 107 (19): 2446-52.
- Glaudemans AW, Slart RH, Zeebregts CJ, et al. Nuclear imaging in cardiac amyloidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36 (4): 702-14. doi: 10.1007/s00259-008-1037-1.
- Bokhari S, Castaño A, Pozniakoff T, et al (99m)Tc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating lightchain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6 (2): 195-201. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.000132.
- Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016; 133 (24): 2404-12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612.
- Gertz MA, Benson MD, DyckPJ, et al. Diagnosis, prognosis, and therapy of transthyretin amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 2451-66.
- Keohane D, Schwartz J, Gundapaneni B, et al. Tafamidis delays disease progression in patients with early stage transthyretin familial amyloid polyneuropathy: additional supportive analyses from the pivotal trial. *Amyloid* 2017; 24: 30-36.
- Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018; 379 (11): 1007-16