



Amiloidosis senil

Carlos Harrison Gómez,¹ Derek Harrison Ragle,²
Humberto Guerrero González,³ Francisco Sánchez Lezama⁴

Resumen

Antecedentes: La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEP) es común en adultos mayores, al menos 50% de los casos de insuficiencia cardíaca en edades avanzadas pertenecen a esta categoría. Casi siempre va acompañada de comorbilidades como hipertensión sistémica, diabetes o isquemia cardíaca, las cuales pueden explicar la disfunción diastólica; al menos en 25% de las autopsias en octogenarios se describen depósitos cardíacos de amiloide, con frecuencia sin relevancia clínica. Por lo regular no se piensa en amiloidosis como factor etiológico, por lo que es subdiagnosticada, además tiende a haber dificultades para corroborar el diagnóstico histológico al requerirse biopsia endomiocárdica. **Caso clínico:** Se reporta el caso de un paciente con ICFEP y amiloidosis por transtiretina, se discuten las modalidades diagnósticas evitando la biopsia. **Conclusión:** La amiloidosis senil probablemente no sea tan infrecuente como causa de ICFEP.

Palabras clave: Amiloidosis cardíaca, insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión preservada, transtiretina.

Summary

Background: Heart failure with preserved ejection fraction (HFPEF) in the elderly is common, at least 50% of cases of heart failure in the elderly belong to this category. Often these patients have other comorbidities as: systemic hypertension, diabetes or ischemic heart disease that can partially explain the diastolic dysfunction; at least 25% autopsy studies discloses amyloid deposits in hearts of octogenarians, often without clinical relevance. Usually physicians do not think on amyloidosis as etiologic factor and probably it is underdiagnosed because of difficulties making histologic diagnosis based on endomyocardial biopsies. **Case report:** A patient with HFPEF and cardiac senile amyloidosis is described, different modalities for making non-invasive/non biopsy diagnosis of transthyretin amyloidosis (ATTR) are discussed. **Conclusion:** Cardiac senile amyloidosis is probably a not so uncommon cause of HFPEF.

Key words: Cardiac amyloidosis, heart failure preserved ejection fraction, transthyretina.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEP) en adultos mayores es relativamente frecuente, se estima que al menos 50% de los casos de insuficiencia cardíaca pertenecen a esta categoría, ésta va acompañada habitualmente de comorbilidades como hipertensión, diabetes o isquemia miocárdica que explican parcialmente la disfunción diastólica de estos pacientes.

Actualmente existen avances en el conocimiento de su etiopatogenia, al igual que de su abordaje diagnóstico y el tratamiento cuando se acompaña de fracción de eyección reducida, obteniendo mayor supervivencia con mejoría en la clase funcional. Desafortunadamente, estos avances no se observan en el tratamiento de aquellos pacientes con fracción de expulsión preservada.

La inhibición de la activación neurohormonal, tan útil en el tratamiento de los pacientes con fracción de expulsión reducida, no ha demostrado los mismos beneficios en los casos con fracción de expulsión preservada, ni existen datos

¹ Cardiólogo, Profesor de la Facultad de Medicina de León, Universidad de Guanajuato. México.

² Estudiante de Medicina, Universidad Autónoma de Guadalajara. México.

³ Cardiólogo, Hospital Aranda de la Parra, León, Guanajuato. México.

⁴ Cardiólogo, Hospital Ángeles León, León, Guanajuato. México.

Correspondencia:

Dr. Carlos Harrison Gómez

Correo electrónico: charrison@prodigy.net.mx

Aceptado: 17-03-2017.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actamedica>

sobre el uso de aditamentos electrónicos implantables en este grupo de pacientes.

Es posible que las diferentes respuestas al tratamiento en ambos grupos de pacientes se relacionen con la etiología, estado de la enfermedad, comorbilidades, la magnitud del miocardio viable y/o la fibrosis tisular del tejido miocárdico.

Con el incremento de la población que llega a 80 años o más y esta nueva epidemia de pacientes con IC-FEP en quienes el manejo aún continúa siendo decepcionante, resulta necesario reconsiderar el enfoque de esta entidad.

Los reportes de autopsia confirman que al menos en 25% los corazones de los octogenarios presentan depósitos de amiloide,¹ descritos como hallazgos aparentemente sin relevancia clínica; sin embargo, poco se ha investigado sobre la repercusión de los depósitos de amiloide en el intersticio miocárdico en pacientes con IC-FEP. Es posible que al categorizar de manera más adecuada a esos pacientes se logre mejorar el tratamiento y su pronóstico.²⁻⁴

La proteína precursora de amiloide en la amiloidosis senil (AS) que con mayor frecuencia afecta al corazón es la denominada transtiretina de tipo salvaje (TATS). Para su diagnóstico preciso se requieren estudios de histopatología, así como métodos inmunohistoquímicos para clasificar el tipo de proteína precursora de amiloidosis, ya que su tipificación tiene implicaciones terapéuticas.

Debido a la edad avanzada de estos pacientes, por lo general se considera que las comorbilidades son responsables de la IC-FEP, por lo que pocas veces se piensa en amiloidosis como factor fisiopatológicamente importante. Por otra parte, cuando se sospecha de amiloidosis, existe cierta reticencia a hacer la confirmación histopatológica originada por: a) la falta de experiencia para realizar la biopsia endomiocárdica; b) el riesgo que ello implica; c) la falta de centros de referencia para el procesamiento de la muestra y d) ser una entidad que no cuenta con tratamiento específico validado. Por lo anterior, el diagnóstico de amiloidosis por lo regular resulta un diagnóstico presuntivo basado en datos clínicos y estudios de imagen como la ecocardiografía y la resonancia magnética cardiovascular, ambos útiles; sin embargo, se requieren abordajes con mayor sensibilidad y especificidad para confirmar si los pacientes con IC-FEP deben su sintomatología a infiltración amiloide y su variedad.⁵⁻⁷ Actualmente se llevan a cabo algunos estudios enfocados en tratamientos específicos.^{8,9} Se necesitan estudios aleatorizados sobre el tratamiento de la AS por transtiretina, siendo indispensable confirmar el diagnóstico por métodos no invasivos con alta sensibilidad y especificidad con alto valor predictivo, lo que originaría la posibilidad de estudios multicéntricos y mayor conocimiento en este grupo de pacientes.

La importancia del diagnóstico de amiloidosis por transtiretina implica que, de confirmarse como factor principal en la fisiopatogenia de la IC-FEP (situación similar

a la amiloidosis en Alzheimer), hay posibilidades de iniciar tratamiento más preciso.

Se llegó al diagnóstico de amiloidosis senil en un paciente que se presentó, por tal motivo se realizó esta comunicación.

CASO CLÍNICO

Masculino de 80 años, con historia de diabetes mellitus tipo II de 20 años e hipertensión, tratado con sulfonilureas, biguanidas, estatinas e inhibidores de enzimas convertidoras de angiotensina. Inicia tres años atrás con fatiga de medianos esfuerzos y edema perimaleolar, un ecocardiograma efectuado al inicio de su problema mostró hipertrofia de ventrículo izquierdo no dilatado con fracción de expulsión normal, observando que de manera gradual requirió disminuir uso de fármacos antihipertensivos, los cuales se retiraron seis meses atrás por presentar presiones de 105/65 mmHg. A la exploración física, TA. 105/70, FC. 75 X'; presión venosa yugular en 13 cm H₂O, ruidos cardíacos rítmicos sin fenómenos agregados, discreta hepatomegalia y edema bilateral hasta tercio medio de ambas piernas. Los laboratoriales mostraron: hemoglobina 11.9 g/dL; glucosa 134 mg/dL; BUN 37 mmol/L; urea 80 mg/dL; creatinina 1.72 mg/dL e inmunoglobulinas de cadenas ligeras kappa y lambda normales. El electrocardiograma con ritmo sinusal y bajo voltaje en las derivaciones estándar detectó un episodio de taquicardia auricular con bloqueo A-V 2:1 y progresión deficiente de la onda R anteroseptal y QS inferior (patrón de pseudoinfarto inferior) (Figura 1). El ecocardiograma mostró: dimensiones normales del ventrículo izquierdo (dimensión diastólica de 48 mm) e hipertrofia parietal concéntrica con predominio septal (septum anterior 16 mm y posterior de 12 mm, con fracción de expulsión de 70% (Figura 2); deformación longitudinal global -13% en segmentos basales -21% y -23% en el segmento apical del ventrículo izquierdo (Figura 3); ambas aurículas dilatadas y llenado restrictivo del ventrículo izquierdo, con presión capilar pulmonar calculada en 23 mmHg, además de hipertensión pulmonar con presión sistólica de 45 mmHg y leve regurgitación en válvulas mitral y aórtica. Con el diagnóstico presuntivo de amiloidosis senil, se solicitó gammagrafía ósea con Tc99m-HDP (hidroximetilendifosfonato) que mostró importante retención del radionúclido a nivel miocárdico, siendo negativo para metástasis óseas (Figura 4), confirmando el diagnóstico de amiloidosis en estadio 3 de la clasificación de Perugini. Durante su evolución el paciente presentó episodios de sangrado rectal, la colonoscopia reveló adenocarcinoma en colon sigmoidees, fue sometido a hemicolectomía izquierda con evolución tórpida en el postoperatorio por insuficiencia cardíaca congestiva y discreta falla renal; se le trató optimizando volemia e hipertensión venosa sistémica con espironolactona y bumetanida. A tres meses

del postoperatorio, el paciente se encuentra sin evidencias de hipertensión venosa, con creatinina sérica de 1.5 mg/dL y filtración glomerular estimada de 48 mL/min/1.73 m² y electrolitos séricos normales.

DISCUSIÓN

En este paciente octogenario con larga evolución de diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica llama la atención la necesidad de disminuir los fármacos antihipertensivos al gra-

do de suspenderlos, siendo considerado previamente como portador de enfermedad cardíaca hipertensiva con fracción de eyección normal. Fue diagnosticado como paciente con IC-FEP al existir varios datos sugestivos de amiloidosis cardíaca como datos clínicos de hipertensión venosa sistémica, electrocardiograma con patrón de pseudonecrosis de la pared inferior del ventrículo izquierdo y onda R anteroseptal poco progresiva, además de presentar datos no concordantes de hipertrofia del ventrículo izquierdo entre el electrocardiograma (ausencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo) y el

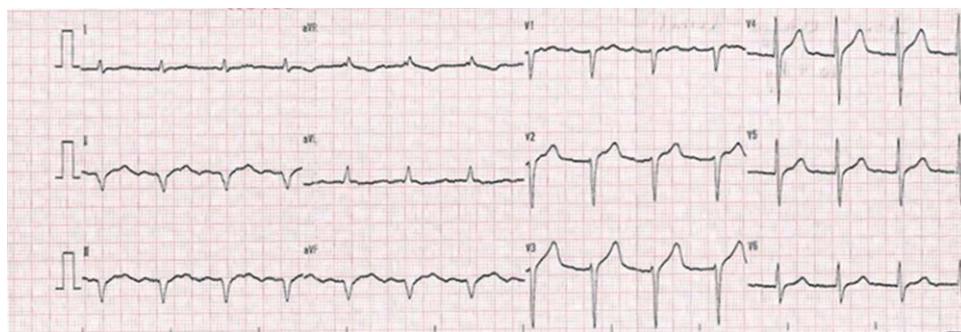


Figura 1.

Electrocardiograma: patrón de pseudoinfarto de pared inferior del ventrículo izquierdo y progresión deficiente de la onda R en derivaciones precordiales derechas.

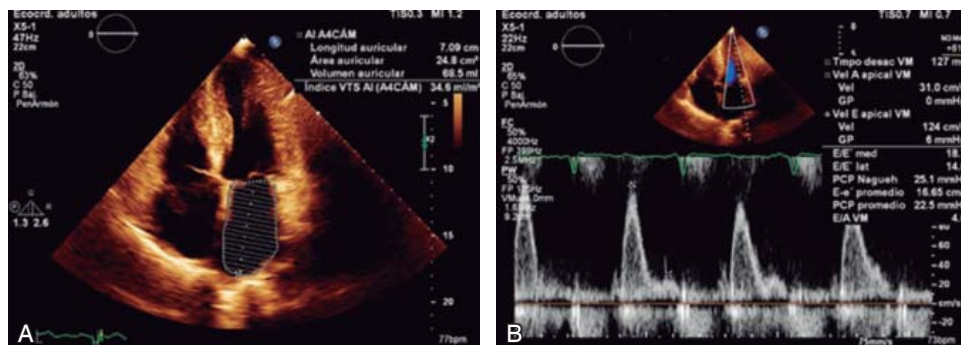


Figura 2.

Ecocardiograma: (A) Cavidades ventriculares de tamaño normal con incremento del grosor parietal y dilatación de ambas aurículas. (B) Incremento de la presión del llenado ventricular con patrón restrictivo.

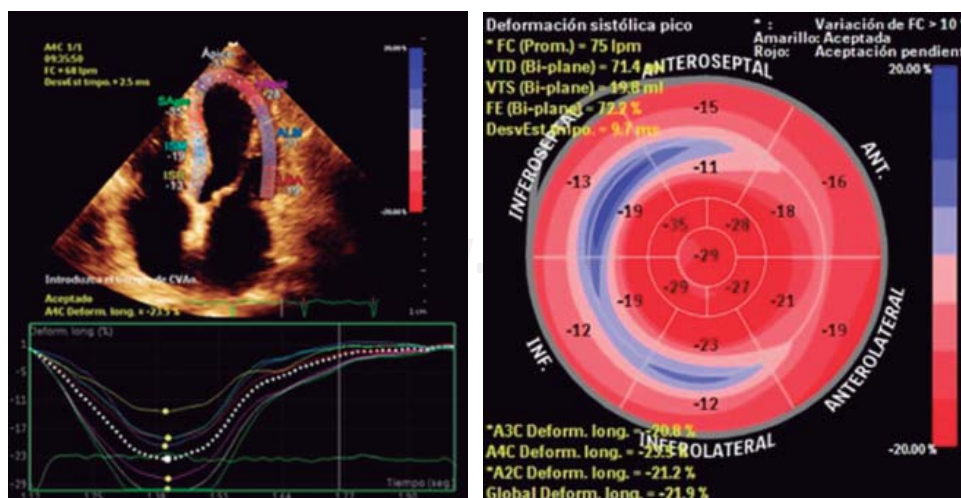


Figura 3.

Imágenes características de amiloidosis que muestran: deformación en segmentos basales de pared inferoseptal, inferiores e inferolaterales, siendo normales en segmentos apicales.

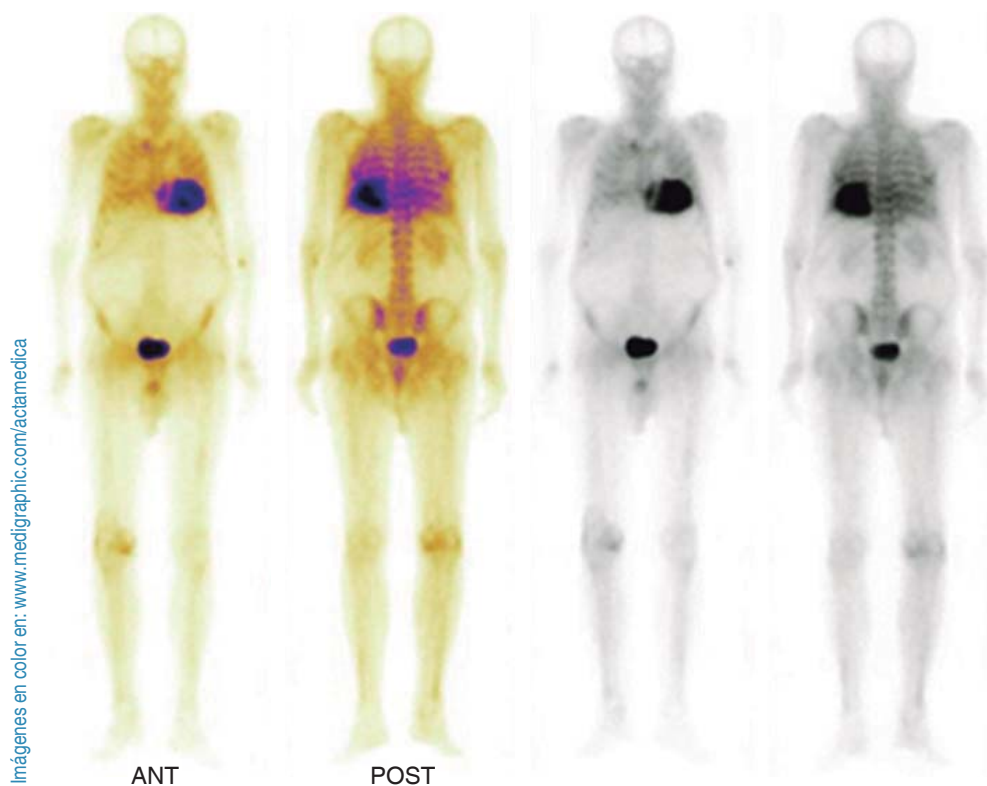


Figura 4.

Gammagrafía ósea con hidroximetilendifosfonato que muestra intensa captación cardíaca con ausencia de captación ósea o discreta. (Grado 3 de Perugini)

estudio ecocardiográfico (hipertrofia severa), discordancia que es clásica en pacientes con amiloidosis cardíaca.

Actualmente se reportan 28 proteínas precursoras de amiloidosis, de éstas las más comunes son las cadenas ligeras de inmunoglobulina kappa o lambda (amiloides AL) y transtiretina (amiloides ATTR), mismas que se depositan en el corazón.³⁻⁷

El amiloide de AL es un trastorno proliferativo y agresivo de células plasmáticas que produce cadenas ligeras monoclonales kappa o lambda que se depositan en varios tejidos incluyendo el corazón, siendo similar al mieloma múltiple los pacientes tienen una esperanza de vida corta (10 meses en promedio). En el caso presentado, la inmunoelectroforesis no mostró pico monoclonal y las cuantificaciones de la cadena kappa y lambda fueron normales, lo que aunado a la evolución del paciente (al menos tres años o más) descarta la amiloidosis AL.

La transtiretina es una proteína sintetizada en el hígado responsable del transporte tanto de tiroxina como de retinol en la sangre; existen dos formas anormales de transtiretina: la transtiretina mutante y la transtiretina de tipo "salvaje".⁹ Esta última, de acuerdo con los estudios de autopsia, es el factor etiológico más frecuente de amiloidosis senil (AS) y que, por razones de reticencia a efectuar biopsias cardíacas en esta población frágil debido a la edad, no es frecuente su diagnóstico en vida. Los riesgos de la biopsia endomiocárdica en general son moderados; sin embargo, en pacientes ancianos y con morbilidades el riesgo se incrementa. Las

complicaciones reportadas van desde coágulos, sangrado del sitio de biopsia, arritmias cardíacas, ruptura cardíaca (rara), infección de la vía de entrada como del sitio de la biopsia, regurgitación tricuspídea y, dependiendo de la vía y del sitio de entrada del catéter, lesión del nervio recurrente, lesión de la vena o arteria de entrada y neumotórax. Por otra parte, una de las principales desventajas es la toma de biopsias muy superficiales que no proporcionan ayuda diagnóstica.

Respecto al diagnóstico no invasivo, Perugini et al.¹⁰ reportaron en 2005 que las fibras musculares con depósito amiloide de transtiretina tienen alta afinidad por el fosfato de los radionúclidos utilizados en la gammagrafía ósea, realizando la siguiente estadificación numérica: 0 = ausencia de captación cardíaca y captación ósea normal; 1 = leve captación cardíaca, siendo inferior a la captación ósea; 2 = moderada captación cardíaca asociada a captación ósea atenuada y 3 = intensa captación cardíaca con ausencia o discreta captación ósea. Por otro lado, el reporte de Gillmore et al.¹¹ de 857 pacientes con amiloidosis documentada histológicamente confirma que la captación miocárdica del radio trazador en la gammagrafía ósea tiene sensibilidad > 99% y especificidad de 86% para la amiloidosis por transtiretina salvaje, incluyendo falsos positivos casi exclusivamente en pacientes con amiloidosis AL. El reporte concluye que la asociación de captación miocárdica del radio trazador de grado 2 y/o 3 y la ausencia de proteínas monoclonales en suero y orina tienen

un valor predictivo de amiloidosis cardiaca por transtiretina de 100%, lo que hace posible confirmar el diagnóstico sin efectuar biopsias miocárdicas. Por otra parte, los reportes de biopsias a nivel salival de grasa abdominal y de mucosa rectal pueden proporcionar datos diagnósticos; sin embargo, sólo entre 50 y 80% de los casos se observa que estas biopsias son más específicas para amiloidosis AL que para amiloidosis por transtiretina. En el diagnóstico diferencial de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada originada por amiloidosis se encuentran la hipertrofia patológica, que puede ser primaria (miocardiopatía hipertrófica) o bien secundaria (casos de hipertensión arterial), envejecimiento, miocardiopatía restrictiva asociada a trastornos infiltrativos como la propia amiloidosis y la sarcoidosis, así como enfermedades por almacenamiento como la hemocromatosis; otras causas son la fibrosis y trastornos endomiocárdicos. Dentro de las enfermedades extracardiacas debe tenerse en cuenta el EPOC, obesidad y anemia.

Con respecto a la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada y con base en los hallazgos del estudio TOPCAT, el tratamiento razonable para estos pacientes por el momento es mediante antagonistas de aldosterona, aunque su uso no ha logrado mejorar los índices de hospitalización por insuficiencia cardiaca ni el riesgo de muerte cardiovascular en este grupo de pacientes.¹²

En relación con el tratamiento,¹³ existen varios estudios en proceso para tratar la amiloidosis originada por transtiretina, utilizando en dichos ensayos diferentes mecanismos de acción como: a) oligonucleótidos, que actúan como supresores hepáticos de transtiretina a nivel del ARN mensajero; b) tafamidas, que actúan sobre los sitios de unión de tiroxina y transtiretina; el diflunisal, un NSAID que se une y estabiliza la variante TTR familiar inhibiendo la formación de fibras mediadas por ácidos y c) doxicilina-TUDCA y los anticuerpos monoclonales anti-SAP que actúan degradando los depósitos de amiloide. Por último, existen pequeños ensayos sobre terapia de ejercicio en pacientes con ICPEP buscando mejorar la calidad de vida de este grupo de pacientes; no obstante, los resultados aún no son concluyentes.¹⁴ Dada la información existente de un fármaco utilizado en el manejo de la enfermedad de Parkinson como el tolcapone (inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa) desde 1999, se sugiere una prescripción de 100 mg/TID en pacientes con amiloidosis por transtiretina con control de pruebas de funcionamiento hepático cada dos semanas, al menos durante el primer año de tratamiento y vigilancia estrecha de otros efectos indeseables.¹⁵

CONCLUSIÓN

La amiloidosis por transtiretina es la forma más frecuente en adultos mayores, su diagnóstico puede confirmarse sin la necesidad de biopsia miocárdica mediante gammagrafía

ósea, lo que brinda la oportunidad de investigar a pacientes ancianos con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada en quienes se sospecha amiloidosis, así como implementar estudios multicéntricos de tratamientos específicos, pues con el crecimiento de la población de este grupo etario su diagnóstico será cada vez más frecuente.

Agradecimientos

Al Dr. Carlos Ramírez Alvarado, cirujano oncólogo y al Dr. Miguel Muñoz Especialista en Medicina Nuclear.

REFERENCIAS

1. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, Notkola IL, Sulkava R, Hardy J et al. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variations in alpha 2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study. *Ann Med*. 2008; 40 (3): 232-239.
2. Falk RH. Cardiac amyloidosis, a treatable disease, often overlooked. *Circulation*. 2011; 124 (9): 1079-1085.
3. Selvanayagam JB, Hawkins PN, Paul B, Myerson SG, Neubauer S. Evaluation and management of the cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50 (22): 2101-2110.
4. Seward JB, Casclang-Verzosa. Infiltrative cardiovascular disease: cardiomyopathies that look alike. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55 (17): 1769-1779.
5. Fontana M, Pica S, Reant P, Abdel-Gadir A, Treibel TA, Banyersad SM et al. Prognostic value of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2015; 132 (6): 1570-1579.
6. Dzung JN, Valencia O, Pinney JH, Gibbs SD, Rowczenio D, Gilbertson JA et al. Dzung JN, Valencia O, Pinney JH et al. CMR-based differentiation of AL and ATTR cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014; 7 (2): 133-142.
7. Di Bella G, Pizzino F, Minutoli F, Zito C, Donato R, Dattilo G et al. The mosaic of the cardiac amyloidosis diagnosis: role of imagen in subtypes and stages of the disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014; 15 (12): 1307-1315.
8. Arbustini E, Merlini G. Early identification of transthyretin-related hereditary cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014; 7 (5): 511-514.
9. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2012; 126 (10): 1286-1300.
10. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RM, Pettinato C, Riva L et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46 (6): 1076-1084.
11. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2016; 133 (24): 2404-2412.
12. Pfeffer AM, Branwald E. Treatment of heart failure with preserved ejection fraction: Reflections on its treatment with an aldosterone antagonist. *JAMA Cardiol*. 2016; 1 (1): 7-8.
13. Butler J, Hamo CE, Udelson JE, Pitt B, Yancy C, Shah SJ et al. Exploring new endpoints for patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2016; 9 (11): pii: e003358.
14. Palau P, Núñez E, Domínguez E, Sanchis J, Núñez J. Physical therapy in heart failure with preserved ejection fraction: A systematic review. *Eur J Prev Cardiol*. 2016; 23: 4-13.
15. Sant'Anna R, Gallego P, Robinson LZ, Pereira-Henriques A, Ferreira N, Pinheiro F et al. Repositioning tolcapone as a potent inhibitor of transthyretin amyloidogenesis and associated cellular toxicity. *Nat Commun*. 2016; 7: 10787. doi: 10.1038/NCOMMS10787.