Una causa olvidada de insuficiencia cardíaca

CRISTIAN MELLA RIVEROS[1], RAIMUNDO CONTRERAS LÓPEZ[1], ALONDRA FRÍAS OYARZÚN [2], LUCAS VIDELA POBLETE[3], MATÍAS FUENTES BENAVIDES[1], FABIOLA SEPÚLVEDA ZÁRATE[4], FRANK CANCIO HERNÁNDEZ[5], JUAN ÁLVAREZ GÓMEZ[6]

A forgotten cause of heart failure

Abstract

Amyloidosis is a low-frequency disease that can cause compromise of different systems. We report a case of heart failure in an 81-year-old woman secondary to amyloidosis, in which the echocardiogram was a valuable diagnostic tool.

Keywords: *Amyloidosis, Immunoglobulin Light Chains, Pericardial Effusion, Heart Failure*

1. Residente de Medicina Interna, Universidad Católica del Maule.

2. Nefróloga, Servicio de Medicina, Hospital Regional de Talca.

3.Residente de Anatomía Patológica, Universidad Católica del Maule.

4.Geriatra, Servicio de Medicina, Hospital Regional de Talca.

5. Reumatólogo, Servicio de Medicina, Hospital Regional de Talca.

6.Cardiólogo, CR Cardiología y Cardiocirugía, Hospital Regional de Talca.

Correspondencia:

Juan Álvarez Gómez.

Avenida San Miguel # 3605, Talca.

Teléfono: +56 712683050 - +56 9 97368771

Email: jalvarez6921@hotmail.com

dan.riv2@gmail.com

Introducción

La amiloidosis es una enfermedad poco frecuente, en Estados Unidos tiene una incidencia de 5-13 casos por millón de habitantes.[1] De ellas, la Amiloidosis por cadenas livianas (AAL) es la más frecuente (65%), seguido por amiloidosis secundaria (18%) y la amiloidosis por transtirretina (ATTR) en 17% de los casos.[2]

Esta enfermedad se caracteriza por el depósito extracelular de material fibrilar (amiloide), formado a partir de un trastorno en el proceso de plegamiento de una proteína precursora que puede ocurrir en cualquier tejido.[3] Se han descrito más de 30 proteínas precursoras, sin embargo, solo 14 están relacionadas a amiloidosis en múltiples órganos como: corazón (50%),[4] riñón (50%),[4] pulmón, hígado, sistema nervioso central entre otros.[5]

Considerando la patogenia, esta enfermedad representa un desafío para el diagnóstico, debido a que tiene múltiples formas de presentación, requiere una alta sospecha para orientar el estudio y su confirmación es histológica.

Presentamos a continuación un caso de amiloidosis cardíaca, en el cual el ecocardiograma fue una herramienta diagnóstica clave.

Caso clínico

Mujer de 81 años con antecedentes de hipertensión arterial esencial, hipotiroidismo y tabaquismo. Consultó en urgencias por cuadro de seis meses de baja de peso no voluntaria asociado en los últimos siete días a disnea de moderados esfuerzos.

Al ingreso destacaba presión arterial 150/90 mmHg, 26 respiraciones/minuto, sin requerimientos de oxígeno, afebril, con signos de sarcopenia, crépitos en bases pulmonares y edema leve de extremidades inferiores simétrico. Ecocardiograma transtorácico (ETT) realizado dos semanas previas a la consulta evidenció derrame pericárdico severo (21 mm), algunos signos ecográficos de taponamiento cardiaco y fracción de eyección ventricular izquierda de 56%. Fue hospitalizada para estudio y tratamiento.

Exámenes iniciales (Tabla 1, Figura 1, Figura 2 y Figuras 3-10) identificaron engrosamiento severo del septum interventricular (31 mm) asociado a derrame pericárdico severo.

Estudio complementario confirmó proteina monoclonal IgA lambda en sangre y orina (Tabla 2) y tomografía computada con contraste de tórax, abdomen y pelvis evidenció nódulos pulmonares (uno de 5 mm en lóbulo medio y otro de 3 mm en lóbulo superior izquierdo), adenoma suprarrenal izquierdo (7 mm), hígado y bazo de estructura normal.

Evolucionó con cese de disnea tras recibir furosemida 10 días y lograr control del edema. Fue dada de alta tras realizar estudio histológico con biopsia de médula ósea que presentó 10% de células plasmáticas y biopsia de grasa subcutánea compatible con amiloidosis (Figura 11 y 12).

En seguiminto ambulatorio se inició tratamiento con melfalán y dexametasona, se ha mantenido sin disnea, recuperó 3 kilos y en orina no se detectan proteinas ni glóbulos rojos.

Discusión

La amiloidosis de cadenas livianas (AAL) es más prevalente en adultos mayores como fue presentado, menos del 5% son diagnosticados antes de los 40 años[6] y tiene un predominio ligeramente mayor en hombres.[2]

La formación de amiloide en AAL es resultado de la produccción de cadenas livianas a partir de un clon patológico de células B.[7] Estas proteínas se plegan en forma anómala (estructura β) y esto permite que interactúen con otras cadenas y precipiten formando fibrillas de amiloide.[8]

El diagnóstico de esta patología es complejo debido a que requiere una alta sospecha clínica, puede ser oligosintomática dependiendo de los órganos afectados,[9] lo cual, dificulta el diagnóstico precoz. En nuestra paciente transcurrieron 8 meses desde el inicio de los síntomas.

El estudio inicial debe evaluar compromiso cardiaco y renal considerando que son los órganos comúnmente comprometidos,[4] para lo cual, se pueden utilizar exámenes de bajo costo como: electrocardiograma, creatinina, nitrógeno ureico, albúmina, proteinas totales, cuantificación de inmunoglobulinas en sangre, orina completa, índice proteinuria creatininuria o proteinuria de 24 horas.

En Chile se desconoce qué porcentaje representa la amiloidosis como causa de insuficiencia cardiaca (IC). No obstante, en estudios observacionales se describen como presentación más habitual disnea y edema de extremidades inferiores.[11]

El daño miocárdico se produce por infiltración directa de amiloide en el endomiocardio, que provoca un engrosamiento de la pared ventricular y posteriormente un trastorno de la relajación y de la distensibilidad ventricular.[12] Paralelamente se produce toxicidad por disfunción lisosomal asociada a especies reactivas derivadas del oxígeno que causan disfunción microvascular, isquemia y focos de

necrosis endomiocárdicos.[12] Otros hallazgos pueden ser depósitos auriculares que generan fibrilación auricular, trombos intrauriculares, fenómenos tromboembólicos e infiltración valvular.[11,13]

El electrocardiograma puede mostrar disminución del voltaje, desviación del eje a derecha, trastornos de la conducción aurículo-ventricular, fibrilación auricular y arritmias ventriculares.[11] En nuestra paciente probablemente por la severidad del cuadro no se identificaron ninguno de estos hallazgos.

La ecocardiografía constituye una valiosa herramienta diagnóstica, tiene una sensibilidad de 93% y especificidad de 84%,[14] puede mostrar engrosamiento ventricular, hiperecogenicidad de la pared ventricular y esclerosis valvular, rara vez produciendo estenosis o insuficiencia valvular.[11] Sin embargo, requiere orientación clínica y un cardiólogo entrenado, en nuestro caso no fue identificado en el primer examen probablemente por este último aspecto.

La presencia de engrosamiento de la pared ventricular obliga a descartar otras causas como: cardiopatía hipertensiva, miocardiopatía hipertrófica y otras enfermedades infiltrativas (hemocromatosis, sarcoidosis, enfermedad de Fabry, entre otras).[12] La presencia de derrame pericárdico es frecuente, pero rara vez de gran cuantía,[11] a diferencia de nuestro caso.

La resonancia nuclear magnética (RNM) cardíaca tiene mayor especificidad (96%)[15] en comparación al ecocardiograma, sin embargo, está menos disponible, debido a su elevado costo y requiere un especialista para su interpretación. Permite identificar engrosamiento de cavidades, fracción de volumen extracelular aumentada y un patrón de realce tardío con gadolinio (difuso, subendocárdico o transmural).[11,12]

La identificación inicial del amiloide se realiza con electroforesis e inmunofijación de proteínas en sangre y en orina, inmunohístoquímica y citometría de flujo de médula ósea.[11,16] En nuestro caso al igual que en lo reportado en la literatura se identificaron cadenas lambda.[7]

La confirmación de amiloidosis requiere biopsia del tejido afectado o de grasa subcutánea y se realiza el diagnóstico con tinción de rojo congo o como en nuestro reporte con técnicas de inmunohistoquímica.[9,16]

El tratamiento en AAL cardiaca tiene como meta frenar la producción de amiloide, minimizar la toxicidad del tratamiento y dar soporte en insuficiencia cardiaca.[17] El pronóstico de amiloidosis cardíaca sin tratamiento es 6 a 12 meses.[2]

Para eliminar la formación de amiloide se utiliza quimioterapia que está dirigida contra el clon de células B productor de amiloide,[18] en mayores de 65 años se utiliza BMDex (bortezomib, melfalán, dexametasona).[19,20] En el caso expuesto está pendiente el inicio de bortezomib, pues en nuestro centro se solicita como fármaco adicional.

Los diuréticos son pilar fundamental en el soporte cardiaco, permiten aliviar la disnea secundaria a congestión.[20] No obstante, deben ser evitados beta bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II y antagonistas del receptor de angiotensina II, puesto que pueden producir hipotensión.[20] Igualmente, se debe tener precaución con el uso de quimioterapia, la cual puede provocar hipotensión y lesión renal aguda, que puede requerir incluso uso de vasoconstrictores periféricos, como milrinona.[20]

Finalmente, destacamos la gran utilidad del ecocardiograma como herramienta diagnóstica, debido a que al igual que en el caso presentado permitió sospechar esta patología y cambió la orientación del estudio etiológico, facilitando este proceso. Del mismo modo, a pesar de ser un examen operador dependiente, está disponible con mayor acceso que la RNM cardiaca y tiene un menor costo.

Bibliografía

1.Palma C, Grünholz D, Osorio G. Amiloidosis, Comunicación de 11 casos y revisión de la literatura. Rev. Méd. Chile. 2005;133(6):655-661.
2.Nienhuis HL, Bijzet J, Hazenberg BP. The Prevalence and Management of Systemic Amyloidosis in Western Countries. Kidney Dis (Basel). 2016;2(1):10-9.
3.Wechalekar, A. D., Gillmore, J. D., & Hawkins, P. N. Systemic amyloidosis. The Lancet, 2016;387(10038), 2641-2654.
4.Madan S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Buadi F, Hayman SR, Zeldenrust SR. Clinical Features and Treatment Response of Light Chain (AL) Amyloidosis Diagnosed in Patients With Previous Diagnosis of Multiple Myeloma. Mayo Clin Proc. 2010 Mar; 85(3): 232-238.
5.Gertz MA, Dispenzieri A. Systemic Amyloidosis Recognition, Prognosis, and Therapy: A Systematic Review. JAMA. 2020;7;324(1):79-89.
6.Dubrey SW, Cha K, Anderson J. The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement. QJM. 1998;91(2):141-57.
7.Gillmore J, Hawkins P. Pathophysiology and treatment of systemic amyloidosis. Nat. Rev. Nephrol. 2013. 9, 574-586.
8.Milani P, Merlini G, Palladini G. Light Chain Amyloidosis. Mediterranean journal of hematology and infectious diseases. 2018;10(1), e2018022.
9.Ruberg F, Berk, L. Transthyretin cardiac amyloidosis. Circulation. 2021;126(10), 1286-1300.
10.Peña C, González J, López H, Donoso J, Contreras C, Vergara C, et al. AL amyloidosis in the Chilean public health system: a pending debt. Multicenter study of the Chilean Monoclonal Gammopathies Cooperative Group. Rev. Méd. Chile. 2019;147(10):1239-1246.
11.Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. J Am Coll Cardiol. 2016;68(12):1323-41.
12.García P, Tomé M, Rapezzi C. Amiloidosis. También una enfermedad del corazón. Revista Española de Cardiología. 2011;64(9), 797–808.
13.Siddiqi O, Ruberg F. Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. Trends in cardiovascular medicine. 2018;28(1), 10-21.
14.Liu D, Hu K, Niemann M, Herrmann S, Cikes M, Stork S. Effect of combined systolic and diastolic functional parameter assessment for differentiation of cardiac amyloidosis from other causes of concentric left ventricular hypertrophy. Circ Cardiovasc Imaging 2013;6:1066-72.
15.Fontana M, Chung R, Hawkins P, Moon J. Cardiovascular magnetic resonance for amyloidosis. Heart Fail Rev. 2015. 20:133-144.
16.Ministerio de Salud, Chile. Guías Prácticas Clínicas para Diagnóstico y Tratamiento de la Amiloidosis AL. Sociedad Chilena de Hematología. 2020.
17.Merlini G, Seldin D, Gertz M. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. Journal of clinical oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 2016;29(14), 1924-1933.
18.Hazenberg P. Amyloidosis. Rheumatic Disease Clinics of North America. 2013;39(2), 323-345.
19.Hasib M, Gertz M. Immunoglobulin light chain amyloidosis diagnosis and treatment algorithm 2021. Blood Cancer J. 2021;11, 90.
Ihne S, Morbach C, Sommer C, Geier A, Knop S, & Störk S. Amyloidosis-the Diagnosis and Treatment of an Underdiagnosed Disease. Deutsches Arzteblatt international. 2020;117(10), 159-166.

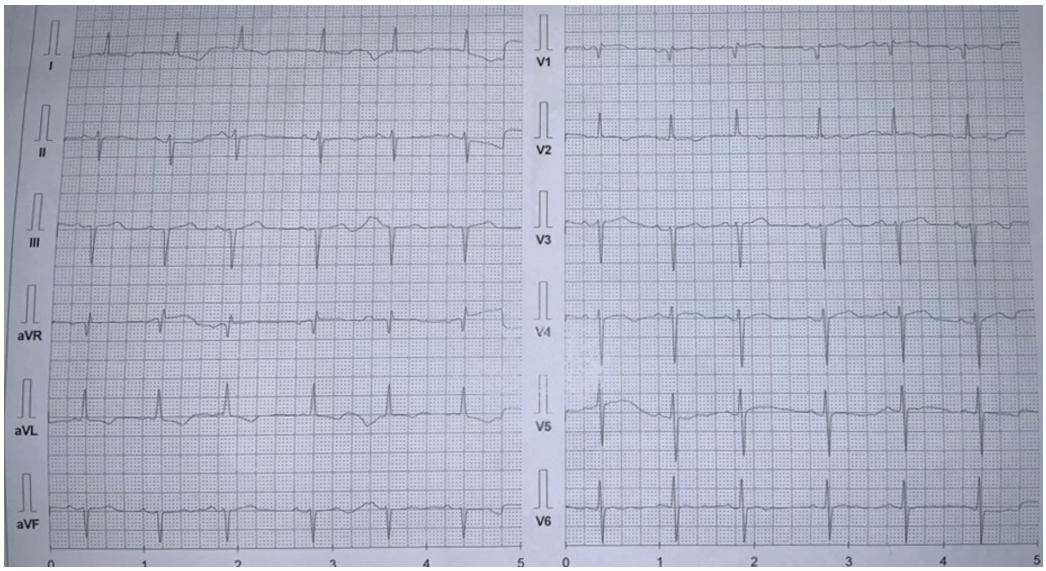


Figura 1. Electrocardiograma: ritmo sinusal, conducción auriculoventricular normal, hemibloqueo izquierdo anterior y signos de sobrecarga sistólica del ventrículo izquierdo.

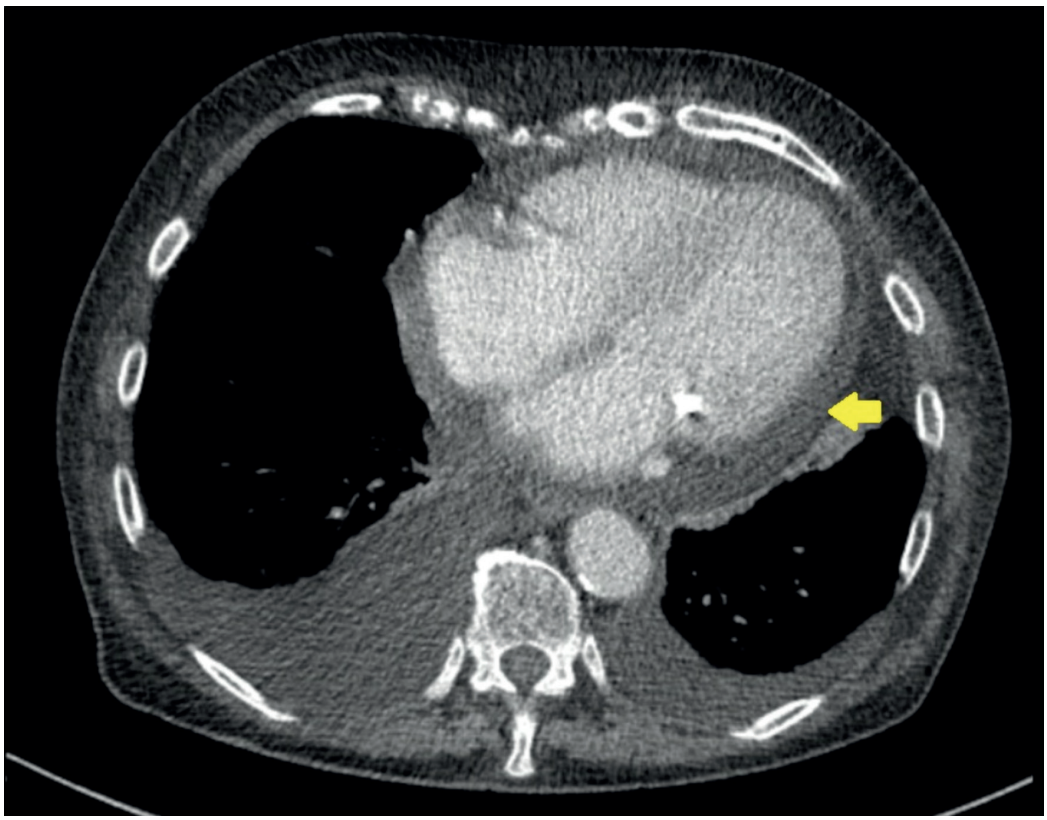


Figura 2. AngioTC de tórax: derrame pericárdico moderado (flecha), derrame pleural bilateral sin evidencia de tromboembolismo pulmonar.

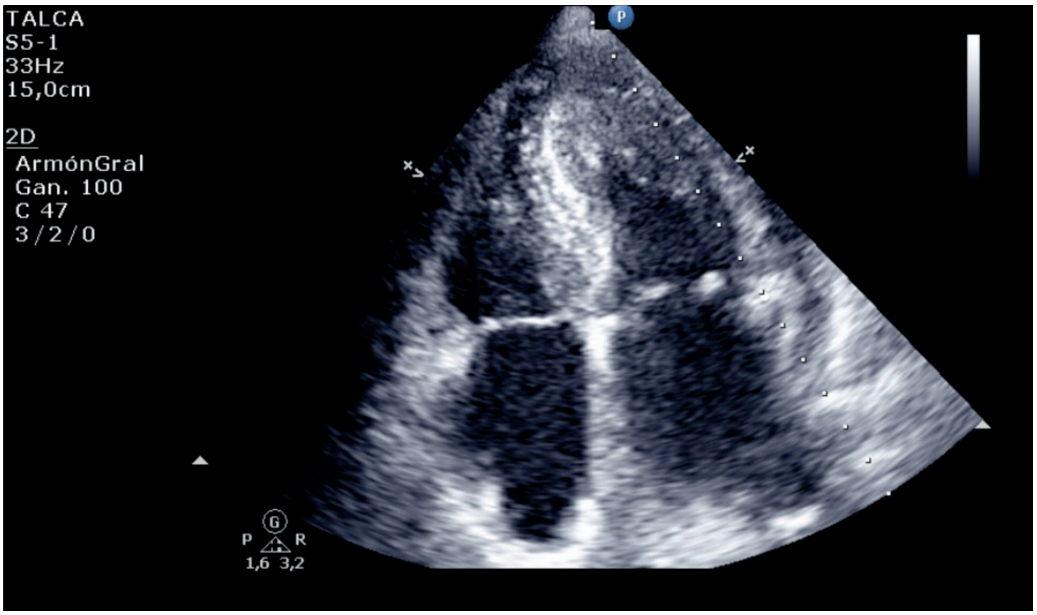


Figura 3. Ecocardiograma transtorácico ventana apical de cuatro cámaras que evidencia engrosamiento del septum interventricular e interatrial.

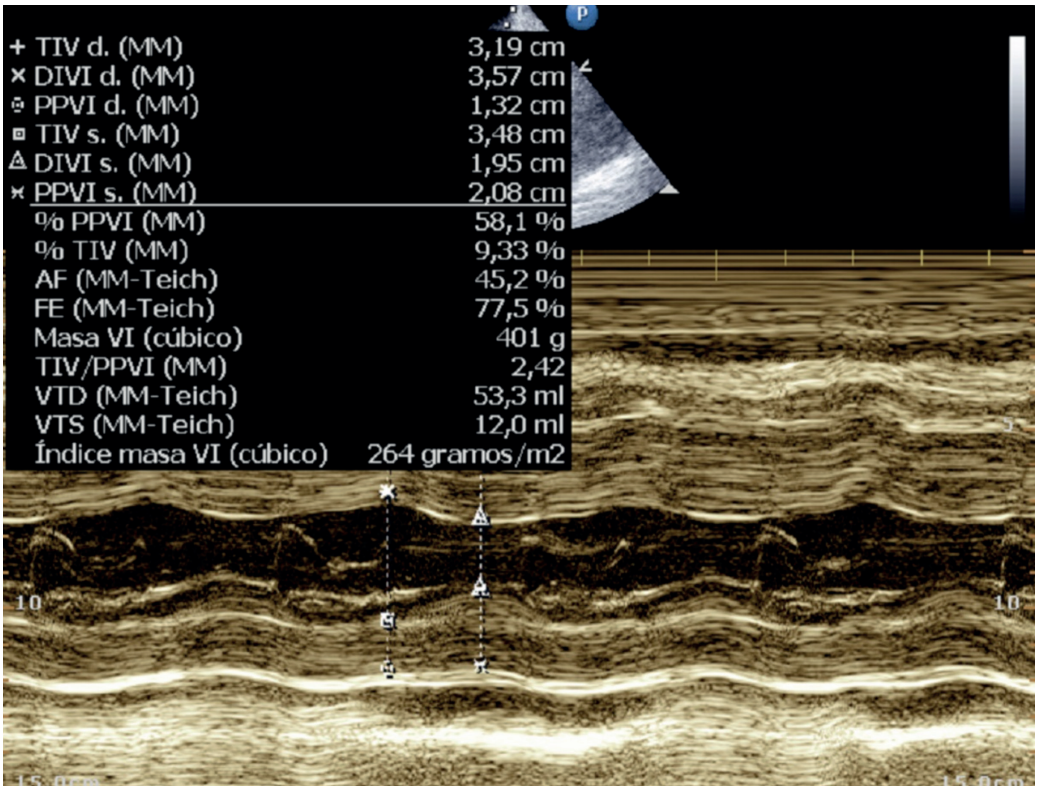


Figura 4. Ecocardiograma transtorácico ventana paraesternal eje largo Modo M que evidencia índice masa elevado y fracción de eyección preservada.

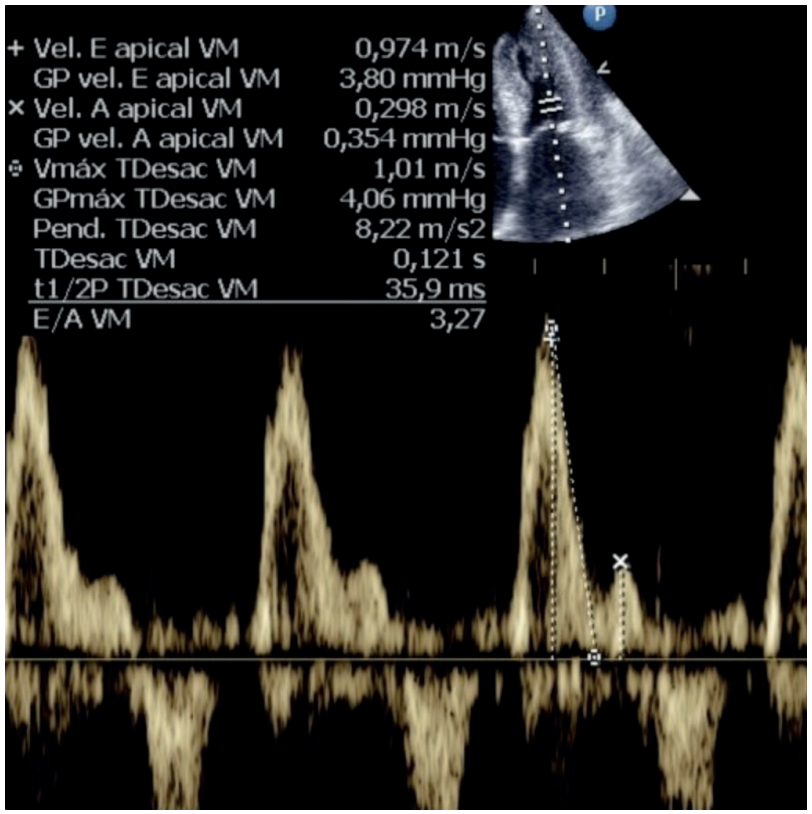
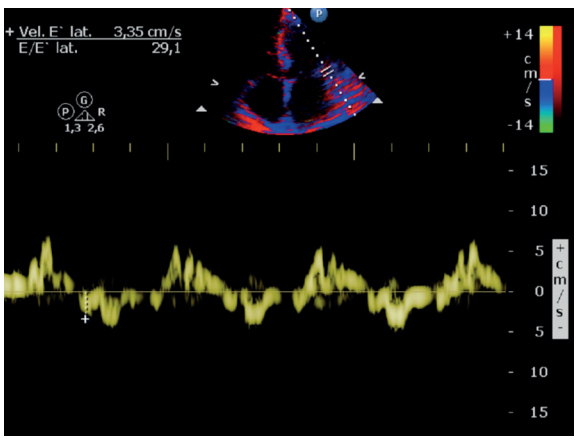
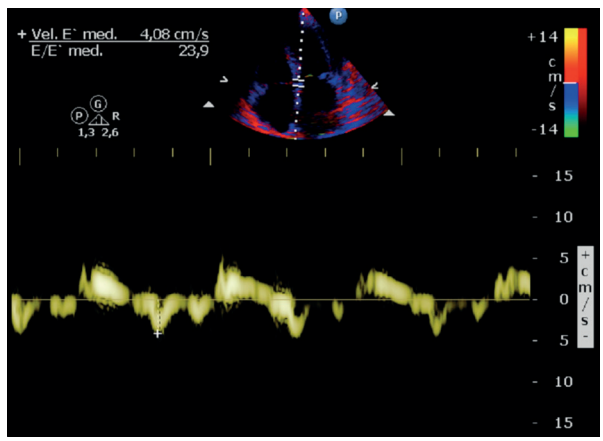


Figura 5. Ecocardiograma transtorácico ventana apical de cuatro cámaras que evidencia patrón restrictivo del flujo transmitral.





Figuras 6 y 7. Ecocardiograma transtorácico doppler tisular medial y lateral que evidencia incremento de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo.

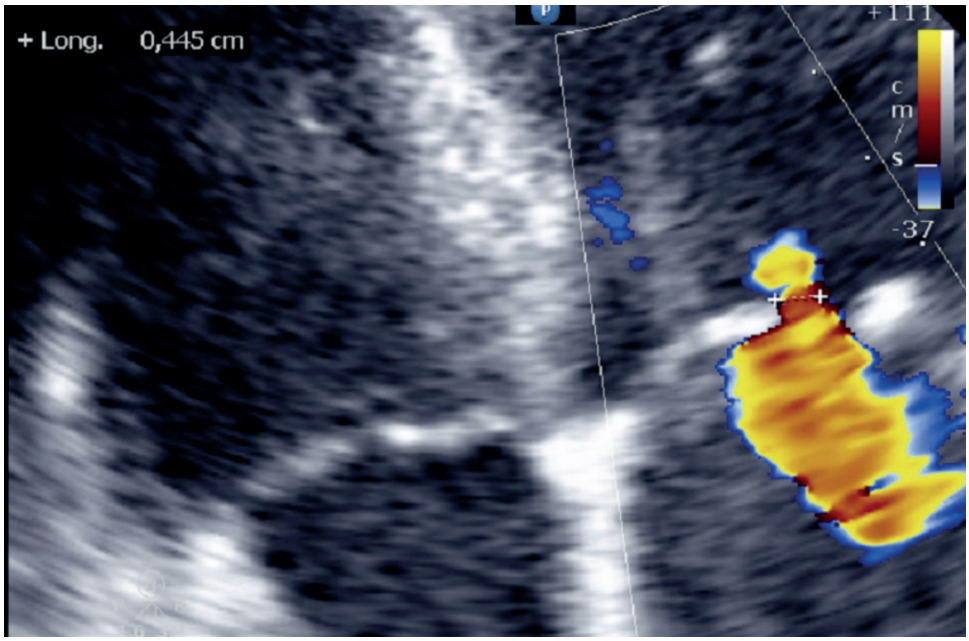


Figura 8. Ecocardiograma transtorácico ventana apical de 4 cámaras con doppler color que evidencia insuficiencia mitral.

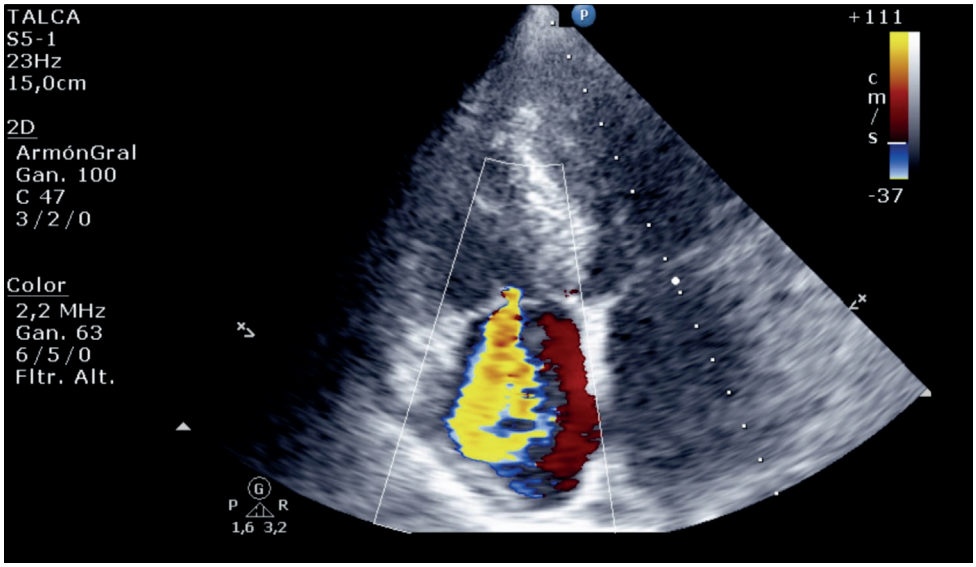


Figura 9. Ecocardiograma transtorácico ventana apical de 4 cámaras con doppler color que evidencia insuficiencia tricuspídea.

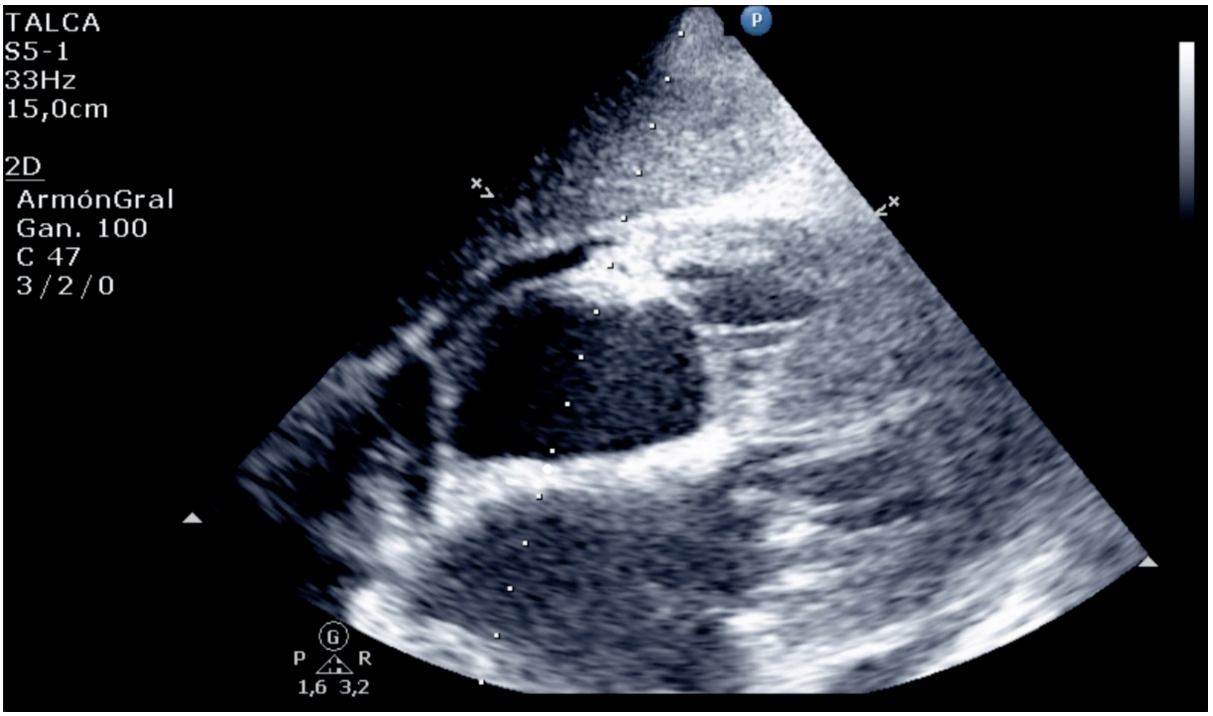


Figura 10. Ecocardiograma transtorácico ventana subcostal que evidencia derrame pericárdico y engrosamiento de la pared libre del ventrículo derecho.

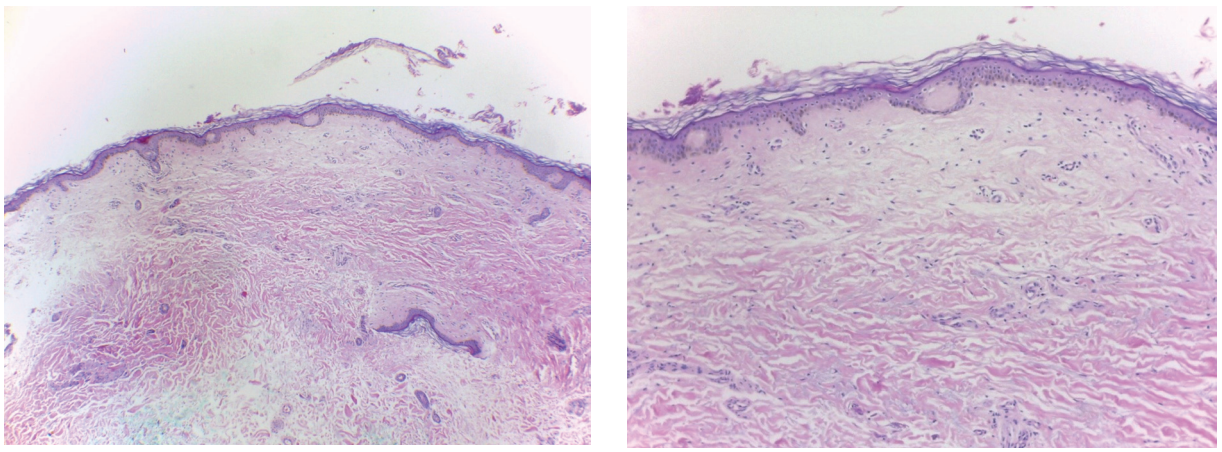


Figura 11 A y B. Corte histológico con tinción Hematoxilina & Eosina de tejido subcutáneo con 40x y 100x de aumento, respectivamente. Se observa epitelio plano estratificado queratinizado con disminución de estratos epiteliales, pérdida de crestas epidérmicas y papila dérmicas. El estrato papilar de la dermis presenta organización homogénea, amorfa, vítrea y eosinófila que se extiende parcialmente hasta dermis reticular. Ausencia de infiltrado leucocitario.

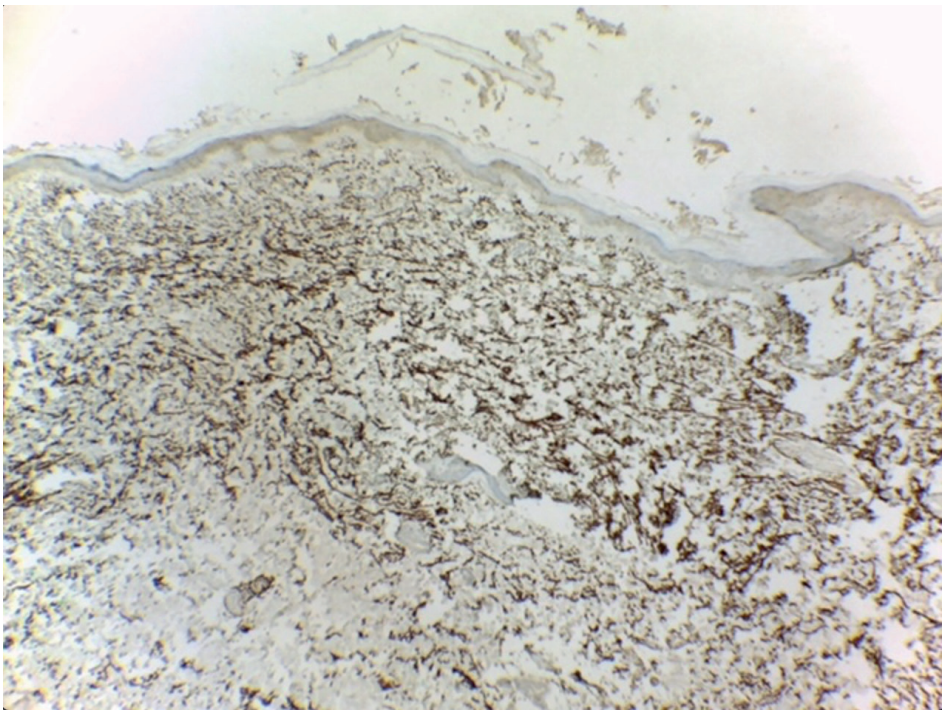


Figura 12. Marcación inmunohistoquímica: positiva para amiloide P en citoplasma celular, negativo en área hialina para amiloide P y negativo para amiloide A.

Exámenes	**Resultado**	**Valor de referencia**
Hemoglobina (gr/dl)	14.6	12 - 16
Glóbulos blancos (Cel x10^³mm³)	7.78	4.5 - 11.0
Segmentados (%)	74	50 - 70
Linfocitos (%)	18	25 - 40
Plaquetas (Cel x10^³mm³)	301.0	140 - 400
VHS (mm/hr)	33	1 - 29
Troponina I (pg/mL)	0.10	0 – 0.16
Propéptido Natriurético tipo B (pg/mL)	4780.00	0 - 125
Creatinina (mg/dL)	0.76	0.5-1.2
Nitrógeno ureico (mg/dl)	13,7	6 - 20
Albúmina (g/dl)	3,4	4,0 – 4,9
Calcio (mg/dl)	8,6	8,4 – 9,7
Orina completa		
Proteinas (mg/dl)	100	0 - 30
Glóbulos rojos (cel/campo)	5 - 15	0 - 2
Glóbulos blancos (cel/campo)	2 - 5	0 - 2
Proteinuria de 24 horas (mg/24 h)	994	0 - 140

Tabla 1. Laboratorio al ingreso.

Exámenes	Resultado	Valor de referencia
Electroforesis de prototeinas en sangre	peak monoclonal en región beta	Ausencia de peak
Inmunofijación de cadenas livianas en sangre	banda monoclonal IgA	Ausencia de banda
Inmunofijación de cadenas ligeras en orina	banda monoclonal IgA tipo lambda	Ausencia de banda
C3 (mg/dL)	142	90 - 180
C4 (mg/dL)	28	10 - 40
IgM (mg/dL)	35	40 - 230
IgG (mg/dL)	901	700 - 1600
IgA (mg/dL)	635	70 - 400
Anti DNA	Negativo	Negativo
ANCA	Negativo	Negativo
Anti PR-3 (Index Value)	0.19	Negativo: menos de 0,80 No concluyente: 0,81 - 1,19 Positivo: más de 1,20
Anti MPO (Index Value)	0.08	
Anticuerpos ENA (UE/mL)	0.97	Negativo: menos de 0,9 No concluyente: 0,91 - 1,09 Positivo: más de 1,10
Anti RNP (UE/mL)	3.2	Negativo: menos de 16,0 No concluyente: 16,1 - 20,0 Positivo: más de 20,1
Anti Sm UE/mL	3.8	
Anti RO (UE/mL)	2.2	
Anti LA (UE/mL)	2.8	
Anti SCL70 UE/mL	4.8	
Anticoagulante Lúpico.	Ausente	No Aplica
Cardiolipinas Anticuerpos IgG (U/ml)	2.7	0.0 – 10.0
Cardiolipinas Anticuerpos IgM (U/ml)	1.6	
Crioglobulinas	Negativo	Negativo

Tabla 2. Estudio complementario.