

Amiloidosis Cardíaca: Prototipo de Miocardiopatía Restrictiva y Disfunción Diastólica – Relato de Caso

Thiago Augusto Vieira, Sandra de Barros Cobra Negreiros, Diogo Wagner da Silva de Sousa, Rodrigo de Freitas Garbero, Carla de Oliveira Capanema

Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília, DF - Brasil

Introducción

La amiloidosis es una condición rara que se manifiesta de forma aislada o sistémica y puede presentarse bajo diferentes formas, de acuerdo con la etiología y con la naturaleza bioquímica de la fibra amiloide.

Las manifestaciones clínicas más pronunciadas resultan del desarrollo de miocardiopatía restrictiva y disfunción diastólica progresiva.¹ El diagnóstico definitivo y estándar de referencia es concedido por la biopsia endomiocárdica, con demostración del depósito amiloide, utilizando técnica de coloración específica.²

Otras modalidades diagnósticas no invasivas asumen importancia en el diagnóstico presuntivo, entre ellas la ecocardiografía, que se destaca en la evaluación de las alteraciones estructurales y hemodinámicas impuestas por la enfermedad infiltrativa.³ El tratamiento y el pronóstico de la enfermedad dependen de la etiología y de la extensión del depósito amiloide.

Relatamos, a continuación, un caso clínico de una paciente con insuficiencia cardíaca refractaria. El análisis ecocardiográfico demostraba un estándar clásico de miocardiopatía restrictiva y la evaluación anatomopatológica confirmó acentuado depósito amiloide sistémico.

Relato del Caso

Paciente del sexo femenino, 65 años, admitida en la cardiología del Hospital de Base del Distrito Federal, en agosto de 2015, con disnea a los mínimos esfuerzos y en el reposo, distensión abdominal, edema progresivo de miembros inferiores, astenia, pérdida ponderal y fatiga. En la historia previa no se identificaban hipertensión arterial, diabetes melito y enfermedad arterial coronaria, sin embargo presentaba internaciones recurrentes por cuadro similar recibiendo alta hospitalaria enseguida después de la compensación clínica.

Palabras clave:

Amiloidosis; Cardiomiopatía Restrictiva; Disfunción Ventricular Izquierda; Ecocardiografía Doppler; Quimioterapia.

Correspondencia: Thiago Augusto Vieira •

SMAS trecho 01, lote C, bloco H, apto. 905, Condomínio Living.

Código Postal 71218-010, Zona Industrial, Guará, DF - Brasil

E-mail: thiago_escs@yahoo.com.br

Artículo recibido el 22/3/2016; revisado el 4/6/2016; aprobado en 18/7/2016

DOI: 10.5935/2318-8219.20160035

Al examen físico se encontraba con disnea, taquipnea (FR 28 irpm), hipotensa (PA: 80/60 mmHg), estertores crepitantes en los tercios inferiores de ambos hemitórax, ritmo cardíaco regular, con presencia de la B3, ruidos hipofonéticos y abdomen ascítico con hepatomegalia dolorosa hasta 6 cm del reborde costal derecho.

Fue sometida a ecocardiografía transtorácica, que evidenció: hipertrofia ventricular izquierda concéntrica importante con miocardio de aspecto granuloso (Figura 1); aumento importante biatrial; derrame pericárdico moderado, sin señales de restricción al llenado ventricular (Figura 2). La función diastólica por el flujo transmitral presentaba velocidad diastólica inicial – onda E – elevada, velocidad diastólica final – onda A – disminuida, relación E/A marcadamente aumentada y tiempo de desaceleración acortado (Figura 3), acompañado de onda E' del Doppler tisular del anillo mitral acentuadamente reducida, compatible con disfunción diastólica del tipo restrictiva.

Fueron instituidos tratamientos optimizados, entre tanto prosiguió presentando poliserositis recurrente con necesidad de numerosas paracentesis aliviadoras. Necesitó hemodiálisis para control de la volemia y de la disfunción renal. Evolucionó con progresivo aumento del líquido pericárdico, acompañado de señales de restricción diastólica en los ecocardiogramas seriados para el control.

La pericardiocentesis con el drenaje de 1.300 mL de líquido serosanguinoliento no resultó en la mejora del cuadro hemodinámico. Evolucionó entonces con paro cardiorrespiratorio, no responsivo a las maniobras de reanimación cardiopulmonar.

Después de consentimiento de los familiares, fue encaminada para la realización de la necropsia. La evaluación patológica evidenció un importante depósito de proteína amiloide en el miocardio, válvulas cardíacas y arterias coronarias, además de los riñones, páncreas, hígado y tejido nervioso.

Discusión

La amiloidosis es caracterizada por el depósito extracelular de material proteico originario del metabolismo inadecuado de proteínas séricas, denominadas amiloides, cuyo término deriva de la observación de Rudolf Virchow en 1854 de depósitos tisulares céreos y eosinofílicos coloreados por el yodo y ácido sulfúrico semejantes al amido.⁴

Puede ser clasificada de acuerdo con la extensión de afectación: localizada o sistémica; y con etiología asociada: primaria (AL) caracterizada por el depósito de proteínas monoclonales de cadena leve secundaria a la discrasia de

Caso Clínico

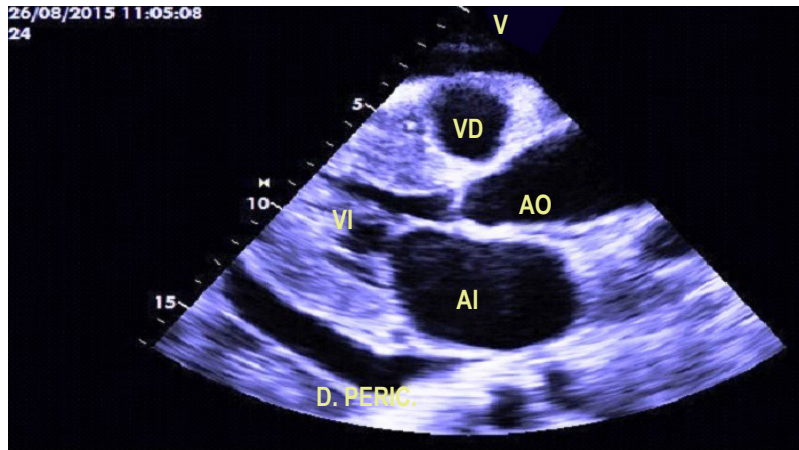


Figura 1 – Ecocardiograma bidimensional. VI: ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho; AO: aorta; AI: atrio izquierdo; D. PERIC.: derrame pericárdico.

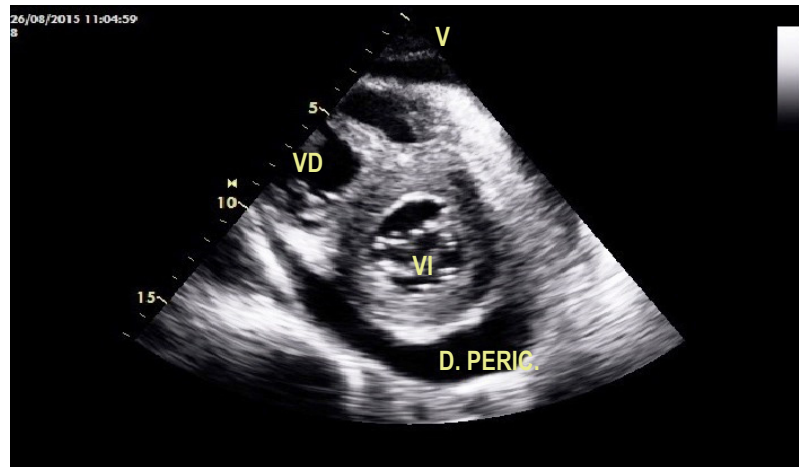


Figura 2 – Ecocardiograma bidimensional. VI: ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho; D. PERIC.: derrame pericárdico.

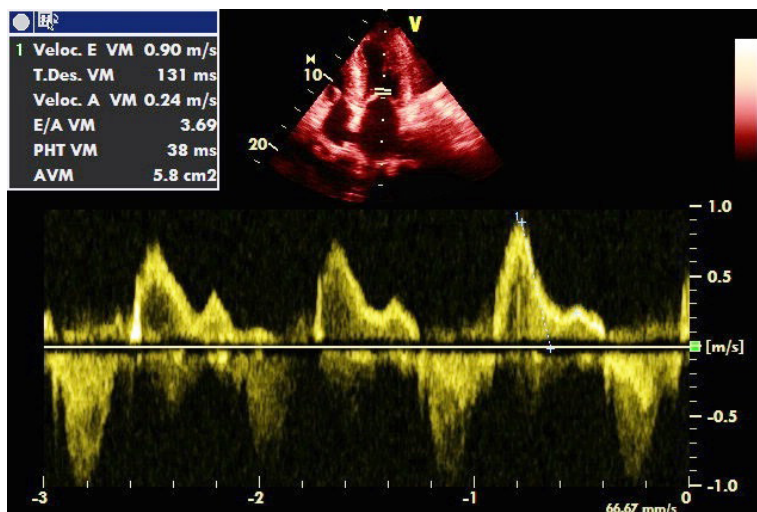


Figura 3 – Registro espectral del flujo transmitral.

células plasmáticas, sobre todo mieloma múltiple (MM); o secundaria (AA) cuando está asociada a condiciones crónicas, como enfermedades inflamatorias, neoplasia y hemodiálisis. Todas presentan mayor prevalencia en el añoso y pueden afectar el tejido cardíaco, siendo más común en la amiloidosis asociada al MM.^{1,5}

Su fisiopatología se divide en dos fases: 1) proliferación de células del sistema reticuloendotelial a partir de un trastorno inmune llevando a la síntesis aumentada de gammaglobulinas séricas; 2) trastorno de la síntesis proteica con consecuente depósito tisular de material proteico autólogo en el medio extracelular. La vía final es la disfunción orgánica de los lugares afectados, responsable por las manifestaciones clínicas, morbilidad y mortalidad.⁶

La presentación clínica es variable en razón de la diversidad de instalación en los órganos y por la importancia de su compromiso. La forma cardíaca es heterogénea, con depósito amiloide en el miocardio, septo interatrial, válvulas cardíacas, músculos papilares y arterias coronarias. Puede haber trastorno en la conducción, bajo débito cardíaco, disfunción autonómica, disfunción sistólica, derrame pericárdico y arritmias, tales como: fibrilación atrial, taquicardia ventricular o fibrilación ventricular.⁷

Su principal forma de manifestación cardíaca es la miocardiopatía restrictiva, un cuadro de insuficiencia cardíaca crónica no tratable de etiología desconocida en pacientes encima de 50 años.⁸ Se caracteriza por la presencia de miocardio y endocardio engrosados, con complacencia reducida y sitios de fibrosis intersticial. La consecuencia es la restricción al llenado ventricular, aumento atrial, reducción del débito cardíaco y aumento en las presiones de llenado.

Las manifestaciones clínicas incluyen: síntomas inespecíficos, como fatiga, pérdida de peso, astenia, púrpuras, sangrado y diarrea o constipación debido a la disfunción autonómica; y síntomas cardiovasculares: angina; síncope, ya sea por falencia autonómica, o por arritmias graves, y el espectro de presentación de la disfunción ventricular que varía de asintomática hasta la fase evolutiva final de la insuficiencia cardíaca.⁷

El ecocardiograma con Doppler identifica las alteraciones anatómicas impuestas por el depósito amiloide y la repercusión hemodinámica. Los hallazgos de la imagen bidimensional incluyen miocardio de textura refringente, ecogenicidad granular brillante,⁷ engrosamiento simétrico biventricular, atrios dilatados, derrame pericárdico y engrosamiento valvular.

El comportamiento hemodinámico predominante es la disfunción diastólica con intensidad proporcional al grado de infiltración. Progresiva del estándar de alteración de la relajación en las fases iniciales, para pseudonormal en condiciones intermedias y restrictivo en los niveles avanzados. Esa fase final es responsable por la mayor repercusión clínica y caracterizada por presiones de llenado elevadas, tiempo de desaceleración acortado (< 150 ms) y relación E/A elevada (> 2,0) por el flujo transmitral. El Doppler tisular del anillo mitral muestra reducción en la velocidad de pico de la onda E', hallazgo de alta sensibilidad observado hasta en afectaciones incipientes.⁹

En nuestro caso, la paciente presentaba las manifestaciones clínicas esperadas en el contexto de la amiloidosis cardíaca. Los síntomas congestivos refractarios, así como las alteraciones

ecocardiográficas estructurales y hemodinámicas evidenciadas reforzaron nuestra sospecha.

El estándar de referencia para el diagnóstico es la biopsia endomiocárdica¹⁰ y el diagnóstico definitivo requiere la demostración histológica de los depósitos amiloides por la coloración con hematoxilina-eosina (HE) que demuestra sustancia amórfica y eosinofílica o por la coloración con el rojo del Congo, que revela una apariencia rojo-naranja en la microscopía de luz con birrefringencia cuando es observada a la luz polarizada.² Después de confirmado el depósito, se sigue a la determinación de las fibrillas involucradas utilizando la inmunofluorescencia e inmuno-histoquímica.

Nuestra evaluación histológica fue realizada por medio de la coloración con HE que evidenció extenso depósito de material amiloide envolviendo el miocardio ventricular y las arterias coronarias (Figura 4).

El diagnóstico diferencial de la amiloidosis cardíaca se hace con la pericarditis restrictiva, que posee manifestaciones clínicas y aspectos hemodinámicos similares, sin embargo con parámetros ecocardiográficos específicos diferentes; y con condiciones que comprometen la complacencia del miocardio ventricular. De esas, se destacan las enfermedades infiltrativas (sarcoidosis y enfermedad de Gaucher), de depósito (enfermedad de almacenamiento del glicógeno, hemocromatosis y enfermedad de Fabry), no infiltrativas (idiopática, diabética) y endomiocárdica (endomiocardiofibrosis, hipereosinofilia y post-radiación).

El tratamiento de la amiloidosis sistémica engloba el soporte de las disfunciones orgánicas, tratamiento de las condiciones clínicas asociadas, sobre todo procesos inflamatorios buscando evitar la formación de nuevos precursores de la fibrilla amiloide y el tratamiento específico para remover los depósitos amiloides ya existentes. La opción de primera línea en los últimos años para control de los depósitos amiloides es el tratamiento de quimioterapia e inmunomodulación, destacándose el melfalam, el dimetilsulfóxido, la colchicina y los corticosteroides.¹¹

En relación a la afectación cardíaca, el soporte engloba: 1) manejo de la volemia, factor fundamental de descompensación, con restricción de sodio, asociada a una administración cuidadosa de diuréticos; 2) manejo de las arritmias ventriculares generalmente con amiodarona; 3) cuidado con uso de algunos fármacos, entre ellos la digoxina,⁹ debido a su ligación específica a las fibrillas amiloides y a una elevada incidencia de toxicidad, aun dentro de niveles séricos normales. Otras medidas de soporte general incluyen el uso de gabapentina para manejo del dolor neuropático, control de posibles comorbilidades y complicaciones.

La historia natural de la amiloidosis en general es lentamente progresiva y lleva a la muerte si no es diagnosticada precozmente y adecuadamente tratada. El desarrollo de cardiomiopatía restrictiva es un factor importante de peor pronóstico,¹² ocurriendo en cerca de 25% de los pacientes con la forma AL y responsable por gran parte de los óbitos.⁷

Debido a la indisponibilidad de realización de biopsia endomiocárdica, el diagnóstico definitivo *in vivo* no fue posible y el tratamiento específico no fue instituido. Entre tanto, basado

Caso Clínico

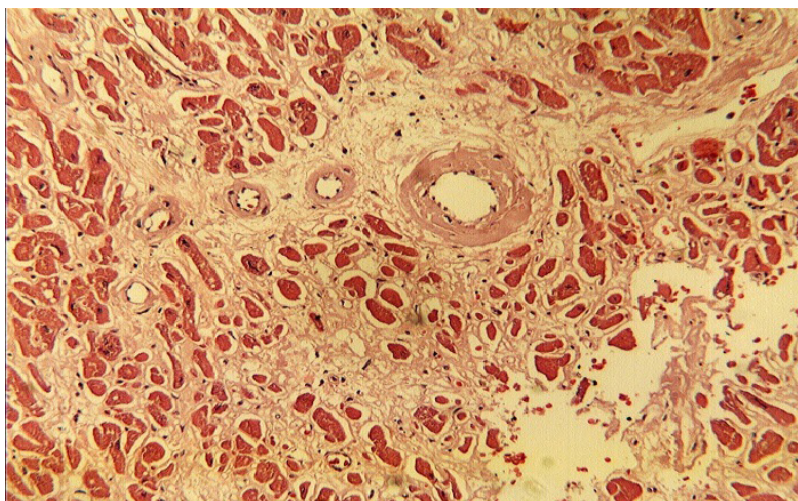


Figura 4 – Depósito amiloide miocárdico - coloreado con hematoxilina-eosina.

en los datos clínicos y ecocardiográficos, fue posible establecer un diagnóstico presuntivo confiable de miocardiopatía restrictiva por depósito amiloide, permitiendo la realización del tratamiento de soporte adecuado. El tratamiento específico a su vez probablemente no cambiaría el desenlace del caso, debido a la relación directa existente entre el peor pronóstico y esa forma de involucramiento cardíaco.

Conclusión

La amiloidosis es una condición rara, resultante de una amplia gama de alteraciones precursoras: genética, neoplásica, inflamatoria o autoinmune. El involucramiento cardíaco impone peor pronóstico y tiene como marca el desarrollo de una cardiomiopatía infiltrativa con comportamiento hemodinámico restrictivo. En ese escenario, resaltamos su importancia entre las posibilidades diagnósticas de insuficiencia cardíaca de evolución desfavorable.

El diagnóstico precoz y la institución del tratamiento han modificado la historia natural de la enfermedad, de fatal para un curso con remisión parcial o completa. Aunque se hayan obtenido grandes avances, principalmente en las modalidades diagnósticas, se debe avanzar también en la investigación de

los mecanismos moleculares involucrados en el desarrollo de la enfermedad, pues podrán ofrecer nuevas posibilidades de opciones terapéuticas.

Contribución de los autores

Concepción y diseño de la investigación: Vieira TA, Negreiros SBC; Obtención de datos: Vieira TA, Negreiros SBC; Redacción del manuscrito: Vieira TA, Negreiros SBC; Revisión crítica del manuscrito respecto al contenido intelectual importante: Vieira TA, Negreiros SBC, Garbero RF, Capanema CO.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiamiento

El presente estudio no tuvo fuentes de financiamiento externas.

Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

Referencias

1. Dubrey SW, Cha K, Anderson J, Chamarthi B, Reisinger J, Skinner M, et al. The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement. *QJM*. 1998;91(2):141-57.
2. Roberts WC, Waller BF. Cardiac amyloidosis causing cardiac dysfunctions: analysis of 54 necropsy patients. *Am J Cardiol*. 1983;52(1):137-46.
3. Kholová I, Niessen HWM. Amyloid in the cardiovascular system: a review. *J Clin Pathol*. 2005;58(2):125-33.
4. Hesse A, Altland K, Linke RP, Almeida MR, Saraiva MJ, Steinmetz A, et al. Cardiac amyloidosis: a review and report of a new transthyretin (prealbumin) variant. *Br Heart J*. 1993;70(2):111-5.
5. Bortoli R, Lima IVS, Queiroz AC, Santiago MB. Amiloidose manifestando-se com pseudo-hipertrofia muscular. *Rev Bras Reumatol*. 2007;47(6):455-7.
6. Pinto MRA. Amiloidose renal. *J. Bras. Nefrol*. 1995;17(2):90-6.

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 imaging in subtypes and stages of the disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(12):1307-15.
8. Petersen EC, Engel JA, Radio SJ, Canfield TM, McManus BM - The clinical problem of occult cardiac amyloidosis. Forensic implications. *Am J Forensic Med Path*. 1992;13(3):225-9.
9. Al-Zahrani GB, Bellavia D, Pellikka PA, Dispenzieri A, Hayman SR, Oh JK, et al. Doppler myocardial imaging compared to standard two-dimensional and Doppler echocardiography for assessment of diastolic function in patients with systemic amyloidosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(3):290-8.
10. Dember LM. Amyloidosis-associated kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(12):3458-71.
11. Seldin, D, Sanchorawala, V. Adapting to AL amyloidosis. *Haematologica*. 2006;91(12):1591-5.
12. Klein AL, Hatle LK, Taliercio CP, Oh JK, Kyle RA, Gertz MA, et al. Prognostic significance of Doppler measures of diastolic function in cardiac amyloidosis. A Doppler echocardiography study. *Circulation*. 1991;83(3):808-16.