

# Amiloidosis cardiaca: la importancia del manejo multidisciplinario

Manuel Gómez-Bueno<sup>a</sup>, Javier Segovia<sup>a</sup>, Pablo García-Pavía<sup>a</sup>, Juan M. Barceló<sup>a</sup>, Isabel Krsnik<sup>b</sup>, Víctor Sánchez-Turrión<sup>c</sup>, Clara Salas<sup>d</sup> y Luis Alonso-Pulpón<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Trasplante Cardíaco. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. España.

<sup>b</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. España.

<sup>c</sup>Unidad de Trasplante Hepático. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. España.

<sup>d</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. España.

La amiloidosis cardiaca causa una miocardiopatía restrictiva de mal pronóstico debida al depósito intersticial de proteína anómala en el miocardio. Esta proteína puede tener diversos orígenes y dar lugar a subtipos de amiloidosis con diferente pronóstico y manejo terapéutico. Los fármacos utilizados habitualmente en la insuficiencia cardiaca son poco eficaces en la amiloidosis, y la indicación de trasplante cardiaco es controvertida porque la enfermedad afecta a múltiples órganos y por la probabilidad de recidiva en el órgano trasplantado.

La utilización de nuevas técnicas para la identificación del tipo de amiloidosis, la aparición de procedimientos capaces de impedir o disminuir la producción de amiloide, la posibilidad de monitorizar la respuesta al tratamiento y, sobre todo, la formación de equipos multidisciplinarios capaces de realizar tratamientos combinados, que incluyen el trasplante multiorgánico, han contribuido a mejorar sustancialmente el pronóstico de la enfermedad.

**Palabras clave:** Amiloidosis cardiaca. Miocardiopatía restrictiva. Trasplante cardiaco.

## Cardiac Amyloidosis: the Importance of a Multidisciplinary Approach

Cardiac amyloidosis is associated with the interstitial deposition of abnormal protein in the myocardium, which can lead to a form of restrictive cardiomyopathy with a poor prognosis. This protein can have a number of different origins, which give rise to various subtypes of amyloidosis that have different prognoses and that require different therapeutic approaches. Drugs commonly used in heart failure have little effect in amyloidosis and the use of heart transplantation is controversial because amyloidosis is a multi-organ disease and because there is a possibility of disease recurrence in the graft. The use of new techniques to identify the specific amyloidosis subtype, the emergence of novel ways of preventing or decreasing amyloid production, the ability to monitor responses to therapy and, above all, the introduction of multidisciplinary teams that can implement a combination of therapies, including multiple organ transplantation, have contributed to a substantial improvement in the prognosis of this disease.

**Key words:** Cardiac amyloidosis. Restrictive cardiomyopathy. Heart transplantation.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## INTRODUCCIÓN

La amiloidosis cardiaca (AC) está causada por el depósito de un material proteináceo insoluble, la sustancia amiloide, en el intersticio del corazón. Esta proteína anómala puede tener diferentes orígenes y composición molecular, y así da lugar a los distintos tipos de amiloidosis. La AC puede formar parte de una enfermedad sistémica y coexistir con la afección de otros órganos o, más raramente, puede afectar ex-

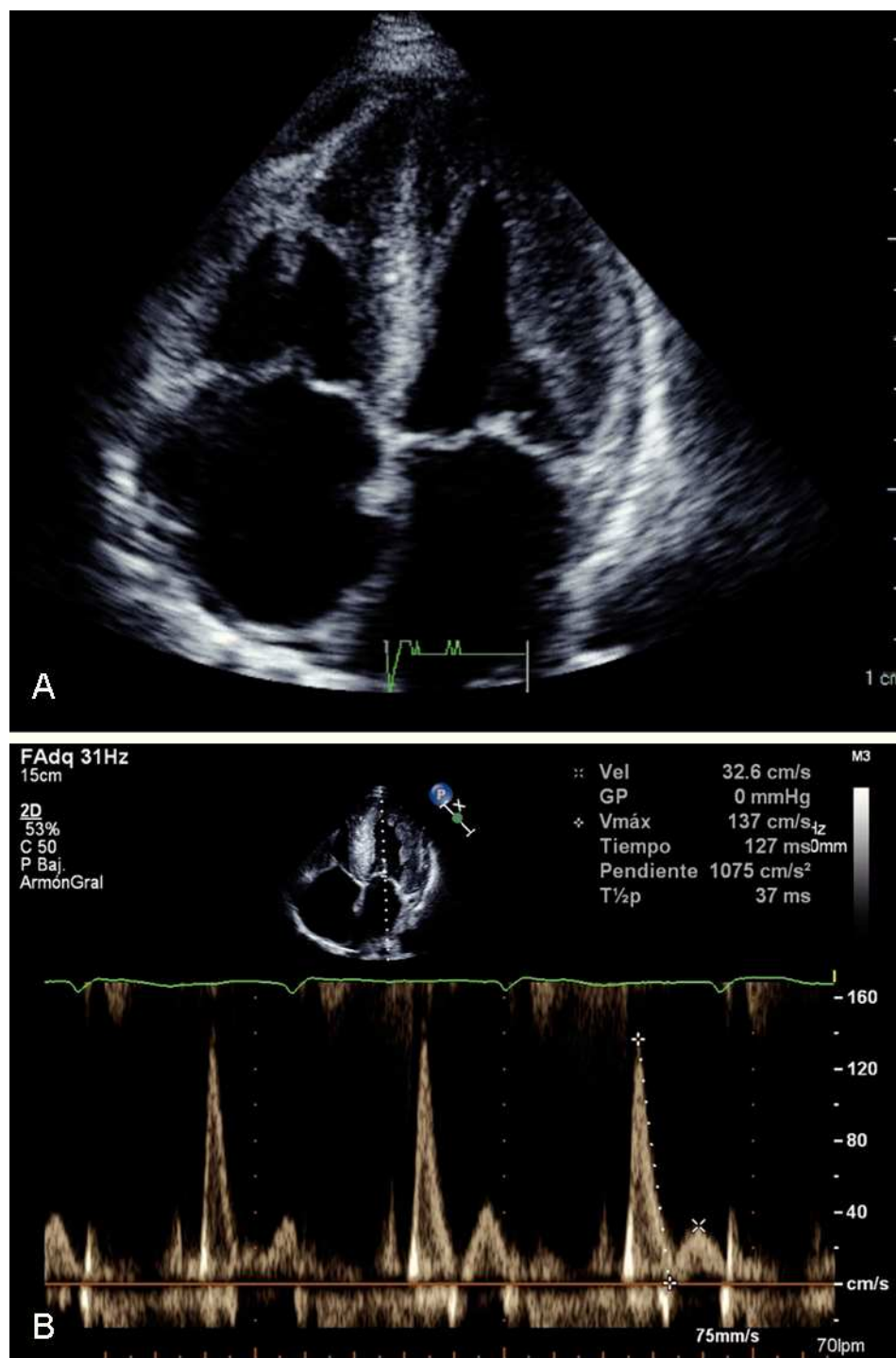
clusivamente al corazón. Suele presentarse como una miocardiopatía restrictiva que lleva a la muerte por insuficiencia cardiaca en la mayoría de los pacientes. La indicación de trasplante cardiaco (TxC) en este trastorno es controvertida debido a la pobre supervivencia postrasplante, relacionada con su afección multiorgánica y con la probabilidad de recidiva en el órgano trasplantado. Afortunadamente, en los últimos años se han producido avances en el manejo de la AC que han mejorado la expectativa vital de estos enfermos.

## MÉTODOS

Presentamos 3 casos de AC valorados en nuestra unidad en el período 2005-2007 y sometidos a tratamientos combinados que incluyeron el TxC.

Correspondencia: Dr. M. Gómez Bueno.  
Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante. Servicio de Cardiología.  
Hospital Universitario Puerta de Hierro.  
Manuel de Falla, 1. 28222 Majadahonda. Madrid. España.  
Correo electrónico: [mgomezbueno@secardiologia.es](mailto:mgomezbueno@secardiologia.es)

Recibido el 11 de febrero de 2008.  
Aceptado para su publicación el 12 de septiembre de 2008.



**Fig. 1.** Ecocardiograma del paciente 1. A: dilatación de ambas aurículas con aumento de grosor del septo interauricular. Ventriculo izquierdo con engrosamiento de paredes y ecogenicidad aumentada. Válvulas engrosadas. B: Doppler mitral con datos de restricción severa.

## RESULTADOS

### Caso 1

Varón de 53 años con cuadro de disnea, astenia y distensión abdominal, con evidente ingurgitación yugular, tercer ruido cardíaco, hepatomegalia, ascitis y edemas. Su electrocardiograma mostraba ritmo sinusal y voltajes disminuidos. El ecocardiograma

indicaba miocardiopatía restrictiva infiltrativa (fig. 1). Una biopsia endomiocárdica (BEM) confirmó la sospecha de AC, y una biopsia de médula ósea (BMO) mostró un 8% de células plasmáticas monoclonales, lo que confirmó el diagnóstico de amiloidosis AL. Un estudio de extensión descartó afección significativa de otros órganos.

Por su rápido deterioro hemodinámico, el paciente requirió balón intraaórtico de contrapulsión



**Fig. 2.** Corazón explantado del paciente 2. Se aprecian ambos ventrículos engrosados con coloración nacarada más llamativa en el subendocardio. Electrodo de marcapasos en ventrículo derecho.

ción, hasta la realización de un TxC urgente. Tras un postoperatorio complicado inicialmente con insuficiencia renal, fue dado de alta en excelente situación clínica y analítica. En el séptimo mes posttrasplante se procedió a un autotrasplante de médula ósea (TMO), con reducción temporal de la inmunosupresión para favorecer la movilización de progenitores hematopoyéticos, que se infundieron 1 mes después tras acondicionamiento con melfalán y prednisona intravenosos. El paciente fue dado de alta asintomático y con adecuadas concentraciones de inmunosupresores, pero 2 semanas más tarde falleció súbitamente en su domicilio. La autopsia mostró rechazo celular grave en el injerto cardíaco.

## Caso 2

Varón de 52 años sin antecedentes familiares de interés, con historia de síndrome de túnel carpiano bilateral e implante de marcapasos por fibrilación auricular y respuesta ventricular lenta 4 años atrás. Dos años después, a raíz de un episodio de insuficiencia cardíaca, fue diagnosticado de amiloidosis AL tras un ecocardiograma compatible con miocardiopatía restrictiva y una biopsia de grasa abdominal positiva. En los 2 años siguientes el paciente presentó varios síncope ortostáticos e ingresos por insuficiencia cardíaca, por lo que nos fue remitido para valorar TxC.

La clínica, poco típica de amiloidosis primaria por su lenta evolución, la ausencia de pico monoclonal en sangre y orina y una BMO normal hicieron sospechar un diagnóstico alternativo. Se realizó una gammagrafía con  $^{99m}\text{Tc-DPD}$ , que mostró captación de radioisótopo en el miocardio, y técnicas inmunohistoquímicas en muestras de BEM, que mostraron depósito de transtiretina. El estudio genético confirmó una mutación heterocigota Glu89Lys del gen de la transtiretina, con lo que se diagnosticó de amiloidosis neuropática familiar (ATTR). El estudio se completó con un electroneurograma, que evidenció una polineuropatía sensitivomotriz de grado moderado.

Ante la mala evolución clínica, se le incluyó en lista de espera de TxC, que se llevó a cabo sin complicaciones (fig. 2). Seis meses después fue incluido en lista de trasplante hepático (TxH) en la que permaneció año y medio, tiempo durante el cual no se detectó amiloide en las BEM y la neuropatía progresó lentamente, sin llegar a causar incapacidad significativa. Tres años después del TxC y 1 año tras el TxH, el paciente lleva una vida normal.

## Caso 3

Mujer de 45 años que consultó por cuadro de 4 meses de astenia, disnea y edemas. La analítica era normal excepto el NT-proBNP, de 16.560 pg/ml, y



**Fig. 3.** Resonancia magnética del paciente 3. Se aprecia grosor aumentado de paredes y realce con gadolinio en el subendocardio de ambos ventrículos, aurículas y septos, produciendo el «signo de rail de tren». (Cortesía de los Dres. M.A. Cavero y M. Pastrana).

un ecocardiograma mostró datos de miocardiopatía restrictiva. La resonancia magnética con gadolinio mostró un patrón típico de realce subendocárdico (fig. 3). Una BEM confirmó la presencia de amiloide y la BMO mostró un 11% de células plasmáticas monoclonales CD56+ productoras de cadenas kappa. Con el diagnóstico de amiloidosis AL, acordamos administrar ciclos orales de melfalán y prednisona, con lo que se logró la desaparición de la población plasmocitaria monoclonal en pocas semanas. A pesar de ello, la paciente presentó nuevos ingresos por insuficiencia cardíaca, el NT-proBNP y la troponina aumentaron y el ecocardiograma mostró deterioro de la función sistólica biventricular, por lo que, una vez descartado que otros órganos estuvieran significativamente afectados, optamos por el doble trasplante.

El postoperatorio del TxC se prolongó por derrames pleurales recurrentes, y la paciente fue dada de alta 40 días después. En el sexto mes postrasplante, la paciente ingresó para TMO, pero no se movilizaron suficientes células progenitoras, por lo que, en ausencia de paraproteína circulante y células plasmáticas patológicas en la médula, se decidió seguimiento y realizar tratamiento con bortezomib y/o nuevo intento de TMO, según evolución. Año y medio después del TxC, la paciente se encuentra en excelente situación clínica, sin amiloide en el injerto cardíaco, sin cadenas ligeras de inmunoglobulinas en plasma y sin células plasmáticas monoclonales en la BMO.

## DISCUSIÓN

En la amiloidosis AL o primaria, la sustancia amiloide está formada por cadenas ligeras de inmunoglobulinas producidas por una discrasia de células plasmáticas. Aunque la infiltración suele ser multiorgánica, el corazón se afecta en más del 50% de los casos y condiciona un pésimo pronóstico, con una supervivencia mediana de 6 meses tras el diagnóstico de la enfermedad. El tratamiento de soporte de la insuficiencia cardíaca se basa en los diuréticos. Los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina y bloqueadores beta son mal tolerados por hipotensión sintomática, y la digoxina y los antagonistas del calcio están desaconsejados por su tendencia a unirse a la proteína anómala<sup>1</sup>. El tratamiento dirigido contra el clon de células plasmáticas puede detener e incluso revertir los depósitos ya formados y mejorar la función de los órganos afectados. Los fármacos más utilizados son el melfalán y la prednisona, aunque otros como vincristina, lenalidomida, rituximab y bortezomib (inhibidor del proteosoma que reduce la síntesis de amiloide) han mostrado utilidad variable<sup>2</sup>. El TMO consigue las mejores respuestas, aunque se desaconseja en pacientes con cardiopatía avanzada<sup>3</sup>. En casos seleccionados, y en centros con experiencia, la estrategia más aceptada es realizar primero el TxC —asumiendo que será un trasplante de alto riesgo, como lo fue en nuestros 2 casos— y después el tratamiento etiológico de la amiloidosis (quimio-

rapia y/o TMO). Sin tratamiento específico después del TxC, la supervivencia es menor de 5 años, y la muerte suele acontecer por fallo de otros órganos afectados o por recurrencia de la amiloidosis en el injerto<sup>4</sup>.

El TMO en pacientes con TxC tiene riesgos añadidos, relacionados en parte con la dificultad en mantener un grado estable de inmunosupresión, como sucedió en nuestro caso 1, en que el paciente falleció por rechazo grave 9 meses tras el TxC, a pesar de la vigilancia a la que fue sometido con BEM y ecocardiogramas periódicos. En el caso 3, sin embargo, la inmunodeficiencia ha impedido poder realizar un TMO, aunque la respuesta conseguida con quimioterapia ha sido tan favorable que 1,5 años después de la última dosis no hay signos de amiloide circulante. La posibilidad de detectar en sangre las cadenas libres de inmunoglobulinas precursoras de amiloide facilita la monitorización de la enfermedad y permite individualizar el tratamiento. En caso de que la paraproteína reaparezca en nuestra enferma, las opciones terapéuticas incluyen diversos fármacos, el TMO autólogo y el TMO heterólogo.

La amiloidosis ATTR, enfermedad de Corino-Andrade o amiloidosis neuropática familiar, se produce por una variante anómala de la transtiretina o prealbúmina, proteína originada en el hígado que se deposita fundamentalmente en el corazón y en el sistema nervioso. Se han reconocido más de 100 mutaciones genéticas diferentes que causan la ATTR. Dependiendo del tipo de mutación, la afección será predominantemente del corazón, el sistema nervioso o ambos órganos<sup>5</sup>. Aunque los hallazgos ecocardiográficos en el momento del diagnóstico son indistinguibles de la amiloidosis AL, la progresión de la ATTR es más lenta, y la supervivencia media de los pacientes, más prolongada. La fijación del isótopo <sup>99m</sup>Tc-DPD en el corazón con ATTR puede ayudar a distinguirla de otros tipos de amiloidosis<sup>6</sup>. Fármacos antiinflamatorios como el diflunisal consiguen estabilizar la transtiretina y prevenir la formación de amiloide *in vitro*<sup>7</sup>, aunque en la clínica no existe ningún tratamiento específico para este tipo de amiloidosis,

aparte del TxC en casos de insuficiencia cardíaca avanzada y del TxH para eliminar el órgano productor de amiloide (caso 2). La identificación de portadores del gen anómalo en familiares de enfermos con ATTR puede permitir la realización de un TxH precoz en la fase inicial en que comienzan a afectarse el corazón y/o el sistema nervioso.

Existen otros tipos de amiloidosis, como la amiloidosis AA o secundaria, que aparece en situaciones de inflamación crónica y no suele afectar al corazón, y la amiloidosis senil, excepcional en individuos menores de 60 años, en la que no se suele plantear la opción del TxC.

En conclusión, el desarrollo de técnicas para identificar el tipo de AC y monitorizar la respuesta al tratamiento, la aparición de fármacos con capacidad de disminuir la producción de amiloide y de favorecer la regresión de los depósitos ya existentes y, sobre todo, la formación de equipos multidisciplinarios especializados en el manejo de esta enfermedad que incluyan la posibilidad de trasplantes de múltiples órganos parecen abrir una esperanza para el futuro de los pacientes con AC.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2005;112:2047-60.
2. Selvanayagam JB, Hawkins PN, Paul B, Myerson SG, Neubauer S. Evaluation and management of the cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2101-10.
3. Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR, Kumar S, Kyle RA, Rajkumar SV, et al. Autologous stem cell transplant after heart transplant for light chain amyloid cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27:823-9.
4. Dubrey SW, Burke MM, Hawkins PN, Banner NR. Cardiac transplantation for amyloid heart disease: the United Kingdom experience. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23:1142-53.
5. Suhr OB, Svendsen IH, Andersson R, Danielsson A, Holmgren G, Ranløv PJ. Hereditary transthyretin amyloidosis from a Scandinavian perspective. *J Intern Med*. 2003;254:225-35.
6. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RM, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using <sup>99m</sup>Tc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1076-84.
7. Sekijima Y, Dendle MA, Kelly JW. Orally administered diflunisal stabilizes transthyretin against dissociation required for amyloidogenesis. *Amyloid*. 2006;13:236-49.