

Patología del corazón de origen extracardíaco (II)

Repercusión cardíaca de la amiloidosis y de la hemocromatosis

Juan Fernández-Yáñez, Jesús Palomo, Nicasio Castellano, Javier García, Bernardo García de la Villa y Juan Luis Delcán

Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

amiloidosis/ hemocromatosis/ miocardiopatías

Del grupo de enfermedades infiltrativas y de depósito, la amiloidosis y la hemocromatosis son, dentro de su rareza, las que con mayor frecuencia afectan al corazón. Su forma más habitual de presentarse es como síndrome de insuficiencia cardíaca, frecuentemente con hemodinámica restrictiva en el caso de la amiloidosis. A menudo el diagnóstico se ve facilitado por una historia previa de afectación de otros órganos, pero no es infrecuente que los primeros en producirse sean síntomas cardiológicos. La inespecificidad en su forma de presentación y el que se trate de cardiopatías poco prevalentes, obligan al médico a mantener siempre un alto índice de sospecha para poder diagnosticarlas. Una vez que provocan manifestaciones clínicas, evolucionan muy rápidamente. A su mal pronóstico puede unirse la ausencia de un tratamiento específico eficaz. La indicación de trasplante cardíaco en las fases más avanzadas se ve cuestionada por el alto índice de recurrencias.

CARDIAC REPERCUSSION OF AMYLOIDOSIS AND HEMOCHROMATOSIS

Although rare, amyloidosis and hemochromatosis are the infiltrative diseases in which the heart is more frequently involved. The most common clinical presentation is heart failure with hemodynamic features of restrictive heart disease in cardiac amyloidosis. The diagnosis is often made because of symptoms of other organ involvement, although sometimes cardiac symptoms may be the initial manifestation. The non-specific clinical presentation and the low prevalence of these cardiomyopathies make the diagnosis difficult if the clinician does not suspect it. Once symptoms develop, the evolution is fast. Usually, the unsatisfactory and ineffective treatment of amyloidosis and hemochromatosis contribute to the poor prognosis. The indication of cardiac transplantation in advanced cases is questionable because of the high recurrence of the illness.

(*Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 790-801)

AMILOIDOSIS CARDÍACA

La sustancia amiloide

Los depósitos de amiloide están formados por acumulaciones de fibrillas rígidas, no ramificadas, de una anchura de 7 a 10 nm y de longitud variable. Cada fibrilla está formada a su vez por dos o cinco filamentos

laminares, plegados en configuración perpendicular al eje principal de la fibrilla (configuración β)¹. La composición química de las fibrillas de amiloide es diversa, de manera que la amiloidosis no puede ser considerada un proceso patológico único, pero es común en todo caso la conformación espacial referida, que le confiere propiedades ópticas tintoriales características, puestas de manifiesto en la tinción con Rojo Congo, que produce birrefringencia verde manzana en la observación con luz polarizada. Dicha configuración es, asimismo, responsable de la resistencia a la digestión proteolítica normal, siendo este hecho de la mayor importancia en el proceso de depósito y acumulación de las fibrillas, depósito que se produce en el espacio extracelular y que finalmente conlleva atrofia y muerte

Correspondencia: Dr. J. Fernández-Yáñez.
Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid.

de los tejidos vecinos con el consiguiente deterioro en la función de los órganos afectados.

Clasificación

La composición química de las fibrillas amiloideas es diferente según la entidad clínica que las produce, aun manteniendo una estructura terciaria común. Cuatro tipos de amiloidosis son potencialmente causantes de cardiopatía amiloide²:

1. En la *amiloidosis primaria o inmunocítica* (AL), las fibrillas están formadas por cadenas ligeras κ y λ , ocurriendo en el seno de gammapatía monoclonal o de mieloma múltiple y más raramente en otras discrasias inmunocíticas como macroglobulinemia de Waldenström o en la enfermedad de cadenas pesadas. Puede manifestarse como síndrome nefrótico, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, síndrome del túnel carpiano, neuropatía periférica o hipotensión ortostática. En más de un 90% de los casos se identifica una proteína monoclonal, especialmente proteína de Bence-Jones, en el suero u orina y en más de la mitad de los casos existe plasmocitosis en el aspirado de la médula ósea. Los depósitos amiloides pueden identificarse en la biopsia de grasa abdominal o médula ósea en un 90% de los pacientes. Un 25% de los casos desarrollan síndrome de insuficiencia cardíaca.

2. La *amiloidosis secundaria o reactiva* (AA) forma sus fibrillas a partir de la proteína sérica SAA, un reactante de fase aguda. Se desarrolla en diversos procesos crónicos o recurrentes infecciosos supurativos o granulomatosos (tuberculosis o lepra), inflamatorios (artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, espondilitis anquilopoyética, etc.) o neoplásicos no inmunocíticos (enfermedad de Hodgkin o hipernefoma). Rara vez se desarrolla afectación cardíaca.

3. La *amiloidosis familiar* tiene su origen en un defecto genético transmitido con carácter autosómico dominante y que produce mutaciones en la composición de la proteína transtirretina (prealbúmina), proteína que normalmente transporta tiroxina y retinol. Se han descrito más de 50 mutaciones del gen de la transtirretina en relación con este tipo de amiloidosis³, la mayor parte de las cuales causan depósito amiloide primariamente en corazón y nervios periféricos. La edad de expresión de la enfermedad es muy variable, desde la segunda década de la vida. Suele presentarse como neuropatía periférica, si bien se describen mutaciones que se expresan inicialmente como cardiopatía⁴. Son prominentes los síntomas de disfunción autonómica (diarrea, impotencia o incontinencia). En gran parte de los casos existen antecedentes familiares de neuropatía o cardiopatía en el momento del diagnóstico.

Es importante reconocer esta entidad porque es en ella donde se han comunicado buenos resultados en la detención de la progresión de la enfermedad tras el

trasplante hepático^{5,6}, órgano en el que es producida la variante de transtirretina.

4. En la *amiloidosis cardíaca senil* las fibrillas están formadas de transtirretina normal. En la autopsia de pacientes ancianos es frecuente encontrar depósitos cardíacos de amiloide. No obstante, el desarrollo de síntomas atribuibles a amiloidosis exige que dichos depósitos sean extensos⁷. Clínicamente se manifiesta como síndrome de insuficiencia cardíaca o como fibrilación auricular. La diferenciación con la forma primaria de amiloidosis viene dada por la ausencia de proteína monoclonal en el suero o en la orina y por la ausencia de manifestaciones extracardíacas. También se diferencian en el tiempo medio de supervivencia, meses en caso de la amiloidosis primaria, años en la cardíaca senil.

Anatomía patológica⁸

Macroscópica. En el estudio autopsico del corazón afectado de amiloidosis se describe característicamente su consistencia firme similar al caucho⁹, con pesos aumentados respecto al normal. Ambas aurículas se encuentran dilatadas. Los ventrículos son de tamaño normal, pero pueden estar dilatados independientemente de que exista o no otra patología causal (infartos o enfermedad pulmonar crónica), presentando aumento del grosor de sus paredes que en algunos casos es asimétrica, con un grosor septal que supera en 1,3 veces el grosor de la pared libre. Los depósitos de amiloide son identificables en el endocardio de una o ambas aurículas prácticamente en todos los casos. Frecuentemente se observan también en el endocardio valvular, más en las válvulas auriculoventriculares (80%) que en las semilunares (50%). Por el contrario, es infrecuente el hallazgo de depósitos ventriculares por inspección imprecisa. En casos graves pueden observarse depósitos pericárdicos. Se identifican trombos en una cuarta parte de los casos, pudiendo localizarse en más de una cámara cardíaca. La localización más frecuente de los trombos es en las orejuelas de ambas aurículas.

Microscópica. Los depósitos de amiloide se localizan tanto en el intersticio, entre las fibras miocárdicas, como en el endocardio, generalmente de todas las cámaras cardíacas, así como en las paredes de las arterias coronarias intramiocárdicas, llegando a provocar incluso la obstrucción de los vasos afectados, con imágenes de cicatrización y necrosis subendocárdica en los casos más graves. No se observa afectación de las arterias epicárdicas, incluso en casos seleccionados con síntomas isquémicos¹⁰.

Los depósitos intersticiales son de dos tipos¹¹, bien agregados nodulares o bien redes pericelulares de anchura variable que rodean los miocitos. La presencia de depósitos nodulares se ha relacionado con peor pronóstico¹². Los miocitos sufren descenso en el diámetro

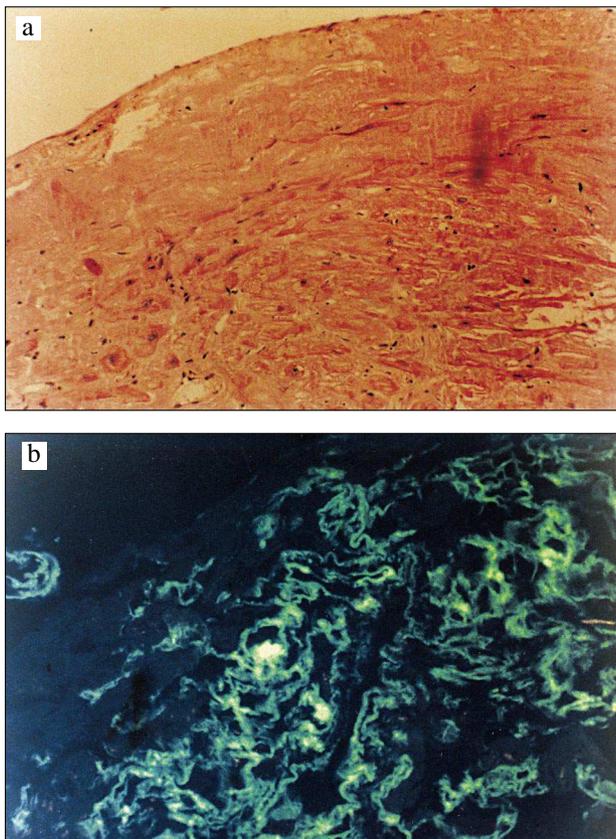


Fig. 1. Biopsia endomiocárdica de paciente con amiloidosis cardíaca. a) tinción con hematoxilina-eosina; b) tinción con tioflavina y observación con técnica de inmunofluorescencia que pone de manifiesto la acumulación amiloide difusa intersticial y perivascular.

celular y signos degenerativos, con pérdida de miofilamentos y alteraciones mitocondriales.

La técnica clásica para detectar depósitos de amiloide es la tinción con Rojo Congo y observación por microscopio de luz polarizada. No obstante, en tejidos normales se observan en ocasiones pequeñas cantidades de birrefringencia no específica cuando se emplea dicha tinción, motivo por el que se debe confirmar el diagnóstico con otras técnicas como observación con microscopio de fluorescencia en tinciones con tioflavina (fig. 1) y observación con microscopio electrónico¹². Asimismo, se han desarrollado técnicas inmunohistoquímicas de identificación del tipo de sustancia amiloide. La distinción no es banal, dadas las diferencias en el pronóstico y en el tratamiento que el sufrir uno u otro tipo de amiloidosis comporta^{12,13}.

Manifestaciones clínicas

No existen datos que permitan conocer la incidencia de amiloidosis cardíaca en la población general. Depósitos de amiloide de escasa cuantía son hallazgos frecuentes en los corazones de personas ancianas, no correlacionándose con sintomatología clínica en vida del sujeto.

La amiloidosis primaria afecta ligeramente más a varones, en una razón de 1,6:1. La amiloidosis senil es más frecuente en varones, en una razón de 5,5:1⁷. La edad de presentación varía según el tipo de amiloidosis, más jóvenes generalmente en la amiloidosis hereditaria que en la primaria y significativamente mayores en la forma senil. La amiloidosis primaria o inmunocítica es la que más a menudo produce manifestaciones cardíacas.

La forma más común de manifestación de la amiloidosis cardíaca es como *síndrome de insuficiencia cardíaca congestiva*, con disnea y edemas, ingurgitación yugular, galope y soplos, generalmente de bajo grado, de insuficiencia valvular mitral y tricúspide. En el estudio mencionado de Roberts⁸, en un análisis autopsico de 54 pacientes con amiloidosis cardíaca fatal, 46 (85%) habían sufrido manifestaciones de insuficiencia cardíaca en algún momento de su evolución, variando la duración de los síntomas entre 1 y 108 meses, con una media de 18, el 64% de los pacientes sobrevivió menos de un año y tan sólo un 13% superó los 5 años de supervivencia desde su presentación.

En este mismo estudio, los 8 pacientes (15%) que no habían tenido manifestaciones de insuficiencia cardíaca, sufrieron *muerte súbita*, hecho recogido también en la serie de Smith⁷, con 12 casos en 47 autopsias de pacientes con amiloidosis cardíaca demostrada.

No es infrecuente la ocurrencia de *arritmias y alteraciones en la conducción*, fundamentalmente fibrilación auricular, extrasistolia, supra y ventricular, diversos grados de bloqueo auriculoventricular y bloqueos de rama. Su presencia no se relaciona con infiltración del sistema de conducción por la sustancia amiloide y sí con la existencia de fibrosis y atrofia del tejido de conducción¹⁴.

Es lógico pensar que sean algunas de estas arritmias potenciales causantes de *síncope*, presente en un 7% de los pacientes de Roberts. Es frecuente, asimismo, la existencia de sintomatología de *hipotensión postural* por disfunción autonómica.

No es tampoco infrecuente la ocurrencia de *angina*, si bien en una menor proporción de lo esperado por lo frecuente de la afectación microvascular. Así, Roberts⁸ reconoce depósito de amiloide con frecuente obstrucción intensa de la luz en sus 54 casos de autopsia de amiloidosis cardíaca, siendo tan sólo 4 los que tenían antecedentes clínicos de angina, 2 de los cuales presentaban enfermedad arteriosclerótica de las arterias epicárdicas. Smith¹⁰, en un estudio autopsico de 108 amiloidosis cardíacas, señala una frecuencia del 5% de depósitos amiloideos gravemente obstructivos en las arterias intramiocárdicas, de los cuales sólo 1 tenía antecedentes de angina de pecho. No obstante, en algún caso puede ser la única manifestación de amiloidosis cardíaca¹⁵.

Se han comunicado casos de *tromboembolismo pulmonar y sistémico*. En la serie de Smith⁷ se identifica

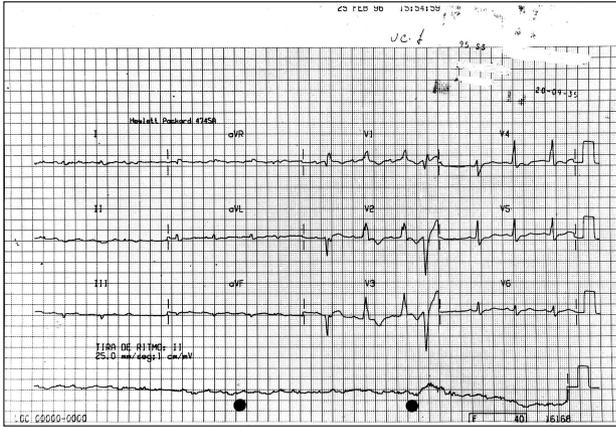


Fig. 2. ECG de un paciente con amiloidosis cardíaca. Se aprecia un bajo voltaje en plano frontal con ondas QS en III y aVF junto con bloqueo de rama derecha y extrasistolia ventricular.

un fenómeno embólico como causa de muerte en 10 de los 47 casos estudiados, siendo 5 de ellos pulmonares y 5 cerebrovasculares. Como se indicó, es frecuente el hallazgo autópsico de trombos intracavitarios, especialmente en las orejuelas de ambas aurículas, también detectables en estudios ecocardiográficos^{16,17}, no dependiendo su existencia de la presencia previa de fibrilación auricular, por lo que se han invocado otros mecanismos en su producción, fundamentalmente la estasis sanguínea secundaria a disfunción sistólica auricular por la infiltración amiloide^{17,18}, si bien otros autores señalan potenciales contribuciones de la ocurrencia de un estado hipercoagulable o disrupciones endoteliales por amiloide¹⁹.

Clásicamente se ha descrito la *sensibilidad incrementada a digital* que sufren los pacientes con amiloidosis²⁰, probablemente relacionada con la fijación de digoxina a las fibrillas de amiloide, demostrada en un estudio in vitro por Rubinow et al²¹. Por otra parte, el deterioro en la función sistólica es el mecanismo invocado en el empeoramiento de los síntomas de insuficiencia cardíaca que pueden desarrollar los pacientes tratados con calcioantagonistas²².

Anecdóticamente, se han descrito casos de *taponamiento cardíaco*²³ y de *disfunción valvular grave*²⁴.

Pruebas diagnósticas. ECG y radiografía de tórax

En casos de amiloidosis cardíaca clínicamente significativa, el ECG siempre es anormal. Los hallazgos más frecuentes son⁸: la presencia de bajo voltaje (suma de voltaje de QRS en derivaciones I-II y III < 15 mm) y patrones de necrosis, sobre todo anterior, en ausencia de antecedentes clínicos de infarto («patrón de seudoinfarto») (fig. 2). Junto a éstos, son frecuentes la existencia de arritmias, fundamentalmente fibrilación auricular, taquicardias auriculares y extrasístoles supra o ventriculares, y las alteraciones en la conducción,

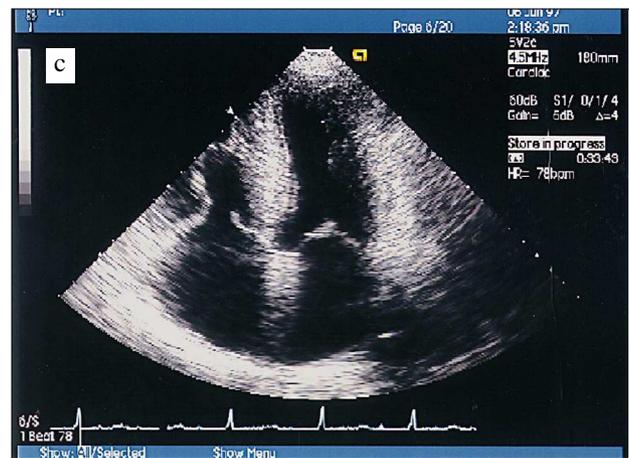
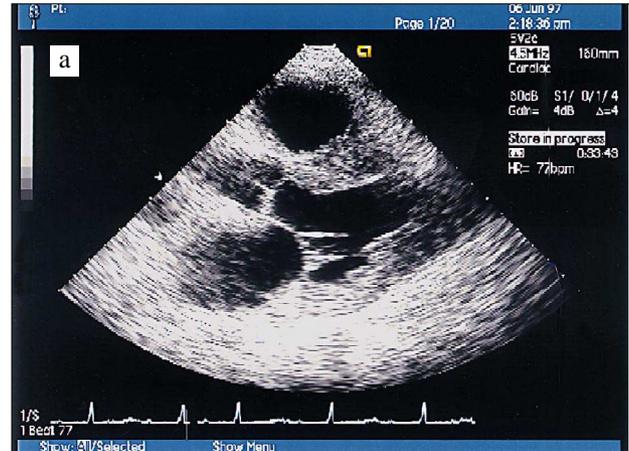


Fig. 3. Ecocardiograma de pacientes con amiloidosis cardíaca; a) eje largo paraesternal; b) eje corto paraesternal, y c) plano apical 4 cámaras. Se aprecia la existencia de hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo. En presencia de bajo voltaje en el ECG, obliga a sospechar el diagnóstico de infiltración amiloidea.

con distintos grados de bloqueo auriculoventricular y bloqueos de rama.

La radiografía de tórax en fases iniciales de la enfermedad suele mostrar una silueta cardíaca normal. En la evolución se desarrolla cardiomegalia, generalmente no excesiva, salvo que concurra derrame pericárdico.

Ecocardiograma y Doppler

El hallazgo más característico en el estudio 2D es la existencia de grados variables de aumento del grosor de paredes del ventrículo izquierdo con hiperecogenicidad miocárdica, produciendo un típico aspecto granular²⁵. Este signo ha sido propuesto como altamente sensible y específico de amiloidosis. Falk²⁶ describió una sensibilidad del 87% y una especificidad del 81% en un estudio comparativo de pacientes con amiloidosis confrontados con registros de controles con hipertrofia ventricular izquierda de otra causa. Si se consideraba conjuntamente la existencia de hiperecogenicidad e incremento del grosor parietal, se obtenía una especificidad del 100% con una sensibilidad del 60%. Por otra parte, el incremento del grosor miocárdico contrasta con el habitual hallazgo de bajo voltaje en el registro ECG, por lo que esta disparidad debería suscitar la sospecha diagnóstica (fig. 3).

La cavidad ventricular es normal o reducida, pudiendo estar, asimismo, disminuida la función sistólica ventricular izquierda, en mayor o menor grado dependiendo de la gravedad de la enfermedad. Las aurículas están dilatadas. Se ha descrito también un aumento en el grosor de la pared libre del ventrículo derecho²⁷. Pueden encontrarse grados, en general ligeros o moderados, de derrame pericárdico.

El espectro de alteraciones ecocardiográficas en la amiloidosis varía lógicamente, con el grado evolutivo de la enfermedad. Cueto-García et al²⁸, en un estudio de seguimiento ecográfico de pacientes con amiloidosis cardíaca probada, encuentran un 19% de estudios normales. Con grados leves de afectación, se inicia el incremento en el grosor de las paredes ventriculares, con preservación de la función sistólica. La presencia de síntomas de insuficiencia cardíaca se correlaciona con mayor número y mayor grado de anomalías. Un mayor grado de espesor de las paredes ventriculares y de disminución del acortamiento fraccional del ventrículo izquierdo son factores correlacionados con un peor pronóstico.

El registro Doppler añade datos importantes en la comprensión fisiopatológica del proceso de infiltración amiloidea. En un estudio de 64 pacientes, Klein et al²⁹ encuentran, en fases con afectación leve definida como grosor de paredes mayor de 12 mm pero menor de 15 mm, signos de alteración del patrón de relajación del ventrículo izquierdo, con disminución de la onda E de llenado inicial e incremento de la onda A correspondiente al llenado por contracción auricular y la subsiguiente disminución de la relación E/A, y con prolongación del tiempo de relajación isovolumétrica. Este modelo es observado en otros procesos patológicos como cardiopatía isquémica, hipertensión y miocardiopatía hipertrófica y está frecuentemente presente en ancianos. En grados avanzados de infiltración amiloidea, con grosores de pared mayores de 15 mm, se

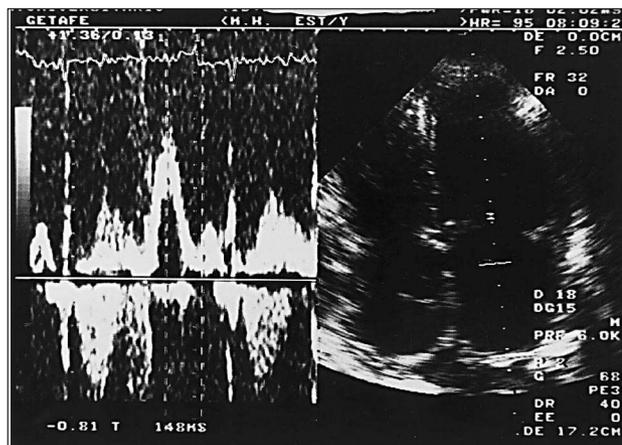


Fig. 4. Registro Doppler de flujo transmitral de llenado ventricular izquierdo en un paciente con cardiopatía restrictiva terminal secundaria a amiloidosis. Obsérvese el acortamiento del período de desaceleración diastólica, con un valor de 148 ms y la relación aumentada (> 2) entre el valor de la velocidad pico de la onda E inicial y de la onda A de contracción auricular.

pone de manifiesto el patrón restrictivo característico de la cardiopatía amiloidea, con tiempo de desaceleración muy disminuido en la curva de flujo de llenado ventricular izquierdo (fig. 4), manifestando el rápido incremento de presión diastólica ventricular izquierda, con abrupta finalización del flujo transmitral al igualarse las presiones a ambos lados de la válvula. Un tiempo de desaceleración disminuido en la curva de llenado ventricular ha demostrado corresponderse con la morfología *dip-plateau* de la curva de presión ventricular, descrito en la fisiología restrictiva³⁰. En la curva de flujo de venas pulmonares se produce un descenso en el pico de velocidad de la onda de flujo sistólico y un aumento en el pico de velocidad de la onda de flujo diastólico, correspondiéndose con el rápido descenso en el llenado auricular al principio de la diástole. No encontraron diferencias en la relación E/A de este grupo respecto al grupo control, señalado por otros autores, probablemente por la existencia de pacientes con curvas seudonormalizadas. Estos mismos autores demostraron, en un estudio posterior, el cambio del patrón del flujo de llenado ventricular izquierdo desde uno caracterizado por alteración de la relajación o por uno pseudonormal hasta el típico restrictivo³¹, cambio que tenía lugar en el primer año de seguimiento.

La existencia de un modelo de llenado restrictivo ha demostrado ser predictivo de mal pronóstico. En un estudio de 63 pacientes, Klein et al³² demostraron que la combinación de un tiempo de desaceleración por debajo de 150 ms y un mayor valor de la relación E/A fueron mejores predictores de muerte cardíaca que los hallazgos ecocardiográficos de un mayor grosor de las paredes ventriculares y una fracción de acortamiento disminuida.

No es infrecuente la existencia de hipertrofia septal asimétrica incluso con evidencia de obstrucción dinámica al tracto de salida ventricular izquierdo^{33,34}.

Otro hallazgo frecuente es la existencia de grados diversos de regurgitación mitral, que tiende a aumentar en gravedad en los casos más avanzados²⁹.

Estudios con isótopos radiactivos

Wizemberg et al³⁵ describieron 10 pacientes con amiloidosis en los que se producía una intensa captación cardíaca de tecnecio-99m-pirofosfato (fig. 5). Falk et al³⁶ confirmaron estos hallazgos en un estudio prospectivo posterior de 20 pacientes con amiloidosis primaria, de los cuales 11 presentaban rasgos clínicos y ecocardiográficos definitivos de afectación cardíaca, 9 de ellos con evidencia de insuficiencia cardíaca; empleando como controles 10 pacientes con cardiopatía de origen no coronario, incluyendo 6 con cardiopatía dilatada, 1 con miocardiopatía hipertrófica, 1 con pericarditis constrictiva y 2 con cardiopatía hipertensiva. El estudio reveló intensa captación del isótopo radiactivo en 9 de los 11 pacientes con cardiopatía amiloidea definitiva y en 8 de los 9 con insuficiencia cardíaca. Dos de los 9 pacientes sin evidencia ecocardiográfica de infiltración cardíaca presentaron, asimismo, un resultado positivo. Tan sólo 1 de los controles presentó un débil depósito de isótopo. Como posible mecanismo para explicar la captación de pirofosfato sugieren el incremento de la concentración de calcio en el tejido infiltrado por amiloide. Concluyen que esta técnica de imagen es un sensible indicador de amiloidosis cardíaca como complemento fundamentalmente al estudio ecocardiográfico en pacientes con insuficiencia cardíaca y sospecha de amiloidosis, pero no en pacientes cardiológicamente asintomáticos con amiloidosis sistémica.

Hemodinámica

La cardiopatía amiloidea ha sido clásicamente modelo de fisiología restrictiva, lo que implica una fase de llenado ventricular rápido inicial seguido por una abrupta dificultad al llenado durante el resto de la diástole. Chew et al³⁷ describen a tres pacientes con amiloidosis cardíaca sintomática probada histológicamente. Destacan la existencia de bajo gasto cardíaco y el incremento importante en las presiones auriculares, así como en las diastólicas iniciales de ambos ventrículos, que progresivamente se incrementan a lo largo de todo el período de llenado, resaltando el mayor grado de incremento de las presiones del lado derecho respecto del izquierdo, en más de 10 mmHg. El volumen ventricular izquierdo diastólico es normal, estando aumentado el sistólico, con grados moderados de reducción en la fracción de eyección. Con medidas simultáneas de presión y volumen ventriculares, demos-

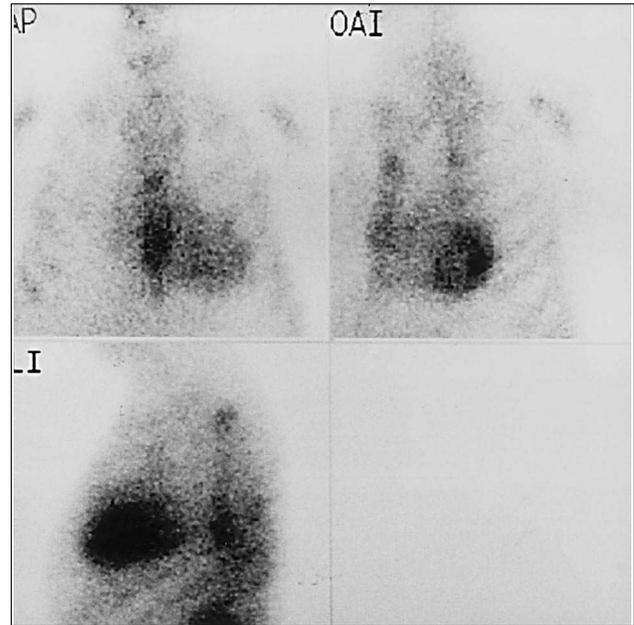


Fig. 5. Gammagrafía cardíaca con tecnecio-99m-pirofosfato, en un paciente con amiloidosis cardíaca avanzada en la que se observa una intensa y difusa captación del radiotrazador; AP: plano anteroposterior; OAI: oblicuo anterior izquierdo; LI: lateral izquierdo.

traron una reducida distensibilidad ventricular izquierda, con cambios en la relación presión/volumen ($\Delta P/\Delta V$) aumentados a lo largo de toda la diástole (*stiff heart*). Meaney et al³⁸ constatan hallazgos similares en su estudio de tres pacientes con amiloidosis cardíaca sintomática empleando, asimismo, catéteres con micromanómetros de alta fidelidad. Tras un breve período de llenado rápido, el volumen ventricular permanecía constante el resto de la diástole. En la curva simultánea de presiones sólo uno de los pacientes, con una diástole prolongada, mostraba la morfología *dip-plateau*, hallazgo presente en los dos pacientes con pericarditis constrictiva también estudiados. Como en los pacientes del estudio de Chew antes reseñado, la presión diastólica ventricular izquierda superaba en más de 10 mmHg la observada en el ventrículo derecho, a diferencia de los pacientes con pericarditis constrictiva, en los que la medida de presión telediastólica en ambos ventrículos era prácticamente idéntica. La morfología *dip-plateau* fue observada en 4 de 5 pacientes estudiados por Swanton et al³⁹ con catéteres convencionales. En este estudio, 3 de los 5 pacientes tenían fracción de eyección normal. Como en los pacientes de Chew y de Meaney, se resalta una diferencia significativa entre las presiones diastólicas de ambos ventrículos, en este estudio de al menos 7 mmHg.

Estudios con isótopos radiactivos en fase subclínica de infiltración amiloidea⁴⁰ han demostrado disminución en el ritmo de llenado precoz del ventrículo izquierdo, con incrementos compensatorios en la contribución auricular al final de la diástole, no pre-

sentando en el estudio hemodinámico morfología *dip-plateau*.

Esta aparente discrepancia en los perfiles hemodinámicos de pacientes con amiloidosis obliga a no categorizar genéricamente a los pacientes por su perfil de función diastólica. Diferentes grados de afectación de cada paciente, de cada cámara cardíaca, la presencia de infiltración pericárdica y de diversos grados de insuficiencia mitral darán lugar a patrones hemodinámicos diferentes⁴¹.

Diagnóstico

En ausencia de manifestaciones sistémicas asociadas a amiloidosis, el diagnóstico de cardiopatía amiloidea puede ser difícil si no se mantiene un alto grado de sospecha ante hallazgos discordantes. Así, por ejemplo, debe sospecharse en un paciente con insuficiencia cardíaca, con cardiomegalia radiológica ante la coexistencia de un patrón de bajo voltaje electrocardiográfico sin derrame pericárdico u otra causa que lo justifique. Probablemente sea el ecocardiograma la prueba que proporciona las mejores pistas hacia el diagnóstico, al mostrar engrosamiento de las paredes ventriculares y fracción de eyección ventricular izquierda normal o tan sólo ligeramente deprimida, especialmente si la curva Doppler de llenado ventricular demuestra un patrón restrictivo. El diagnóstico definitivo debe incluir necesariamente la confirmación histológica de la presencia de infiltración amiloidea en biopsia endomiocárdica o de algún otro órgano extracardíaco afectado. Por último, una vez efectuado el diagnóstico genérico de amiloidosis y dadas las implicaciones pronósticas diferentes de los distintos tipos de la enfermedad, se debe hacer un esfuerzo por categorizarla, para lo que debe insistirse en la existencia o no de antecedentes familiares, la presencia de sintomatología de un proceso sistémico, la evidencia de discrasia sanguínea o los hallazgos de paraproteína anormal en el suero o la orina. Si es posible, se debe efectuar una categorización inmunohistoquímica del tipo de proteína involucrado.

El diagnóstico diferencial obliga a descartar otros procesos con similar presentación y con pronóstico y tratamiento radicalmente diferente. De entre ellos, sin duda es la pericarditis constrictiva la que mayor semejanza guarda con enfermedades que, como la amiloidosis, provocan una fisiopatología restrictiva. Aunque los datos de la historia clínica y las pruebas complementarias permiten hacer el diagnóstico correctamente, puede ser necesaria la realización de una biopsia endomiocárdica y, en ocasiones, la realización de pericardiectomía.

El hallazgo de hipertrofia septal asimétrica, incluso con gradiente dinámico en tracto de salida del ventrículo izquierdo, es otra fuente potencial de error diagnóstico, especialmente si se considera la similitud de muchas de las formas de presentación de ambas enti-

dades, como disnea, síncope, arritmias y embolismos sistémicos. Dado el habitual empleo del ecocardiograma como aproximación diagnóstica al paciente con los síntomas mencionados, no sería extraño que en el futuro se incrementara esta dualidad diagnóstica. Desde luego, la existencia de bajo voltaje electrocardiográfico en un paciente con hipertrofia ecocardiográfica debe ser la primera fuente de sospecha, a la que pueden seguir la mala respuesta a fármacos habitualmente empleados en la miocardiopatía hipertrófica, como calcioantagonistas y betabloqueantes y la existencia de un patrón Doppler restrictivo en la curva de llenado ventricular izquierdo. De nuevo, la realización de una biopsia endomiocárdica puede ser necesaria para fijar el diagnóstico definitivo.

Pronóstico y tratamiento

El pronóstico de la amiloidosis una vez que suceden síntomas de afectación cardíaca es muy malo a corto plazo, si bien depende en gran medida del tipo de amiloidosis. En la serie de Kyle y Greipp⁴², de 229 pacientes, la media de supervivencia de los pacientes con amiloidosis primaria e insuficiencia cardíaca fue de 6 meses. Estos mismos autores señalan una supervivencia media de 5 años para los pacientes con amiloidosis cardíaca senil².

No existe un tratamiento específico para la amiloidosis. Gertz et al⁴³ siguieron prospectivamente a 153 pacientes con amiloidosis primaria tratados con melfalán y prednisona. En el caso de pacientes con insuficiencia cardíaca, definieron como respuesta adecuada al tratamiento la desaparición de las manifestaciones clínicas de la misma. De 34 pacientes que presentaban cardiopatía amiloidea, respondieron adecuadamente 5, de los cuales 2 sobrevivían 10 años después de iniciada la terapia. En un estudio de 100 pacientes con amiloidosis primaria comparando tratamiento con sólo colchicina frente a melfalán más prednisona más colchicina, Skinner et al⁴⁴ refieren prolongación de la supervivencia en los pacientes con triple terapia y manifestaciones nefrológicas o neurológicas predominantes, pero no lograron resultados en ninguno de los dos grupos cuando el paciente presentaba manifestaciones cardíacas. En un estudio muy reciente, Kyle et al alcanzan similares conclusiones⁴⁵. En un estudio de 220 pacientes con amiloidosis primaria, los aleatorizados a tratamiento con únicamente colchicina alcanzaron una supervivencia global de 8,5 meses, de 18 meses los tratados con colchicina y melfalán y de 17 meses los tratados con los tres fármacos. En presencia de amiloidosis cardíaca, la supervivencia media tras la aleatorización fue de 5 meses. Treinta y cuatro de los 220 pacientes sobrevivieron más de 5 años; de ellos tan sólo 3 de los 46 cuya manifestación principal era cardíaca. No existen experiencias terapéuticas similares en caso de amiloidosis senil o familiar.

Dado el mal pronóstico de la amiloidosis cardíaca, diversos autores han propugnado la realización de trasplante cardíaco en pacientes seleccionados. Los casos publicados reflejan inicialmente una evolución similar a la del resto de enfermos trasplantados, si bien en todos ellos se produce finalmente recurrencia del proceso amiloidótico. Hosenpud et al⁴⁶ recogen un seguimiento de 10 pacientes trasplantados. Al cabo de 5 años, 4 pacientes de los 8 con un seguimiento adecuado habían fallecido y el resto presentaba manifestaciones graves de recurrencia, concluyendo que la presencia de amiloidosis contraindica el trasplante. No obstante, otros autores cuestionan esta actitud, pues contraponen la notable mejoría en la supervivencia y en la calidad de vida de unos pacientes abocados a la muerte en escasos meses. Se señala, además, que el trasplante abre la posibilidad a la aplicación de tratamientos que como la referida asociación de melfalán, prednisona y colchicina pueden precisar un tiempo crítico antes de procurar una regresión en el proceso de la enfermedad⁴⁷. En la amiloidosis familiar, en la que una transtirretina anormal es sintetizada en el hígado, la realización de trasplante hepático parece detener la progresión de la enfermedad^{6,48}.

El tratamiento sintomático consiste en un manejo adecuado de diuréticos para el tratamiento de los síntomas congestivos. Deben evitarse medicaciones como la digoxina, dada la proclividad a desarrollar toxicidad digitálica de estos pacientes y los calcioantagonistas, por la posibilidad mencionada de facilitar un empeoramiento clínico. Se aconseja el empleo de anticoagulación crónica por la asociación no infrecuente de fenómenos tromboembólicos. Puede ser precisa la colocación de un marcapasos en los casos con afectación sintomática grave de la conducción.

HEMOCROMATOSIS CARDÍACA

La hemocromatosis es una enfermedad originada por una excesiva acumulación de hierro en diversos órganos. A las manifestaciones clínicas típicas, hiperpigmentación melánica de la piel, cirrosis hepática, diabetes mellitus («diabetes bronceada»), y dolores articulares, se une, en un 15% de los casos, la afectación cardíaca.

Etiología

La *hemocromatosis primaria* tiene su origen en un defecto genético transmitido con carácter autosómico recesivo. El gen responsable está íntimamente asociado con el locus HLA-A en el brazo corto del cromosoma 6. Las manifestaciones clínicas ocurren únicamente en personas homocigóticas. La penetrancia está vinculada a la edad y puede ser incompleta especialmente en mujeres. En blancos, 5 de cada 1.000 personas son homocigotas y 1 de cada 10 heterocigotas⁴⁹. El

principal defecto es una inapropiadamente elevada absorción de hierro desde el tracto gastrointestinal.

En la *hemocromatosis secundaria*, el hierro se ofrece parenteralmente, a través de transfusiones repetidas. Se trata generalmente de anemias congénitas, presentes desde la infancia como la talasemia. Se juzga en un mínimo de 100 unidades de sangre transfundida la cantidad necesaria para provocar depósitos de hierro clínicamente significativos⁵⁰.

Anatomía patológica

La hemocromatosis cardíaca es una verdadera enfermedad de depósito, al acumularse el hierro en el interior de las células del órgano afectado. Así, en el corazón el hierro es únicamente sarcoplásmico y nunca intersticial⁵¹. La afectación cardíaca conlleva siempre la afectación de algún otro órgano, principalmente el hígado. El aspecto grosero del corazón muestra una coloración marrón óxido. El peso global de la víscera está aumentado y puede ocurrir diferentes grados de hipertrofia, generalmente ligera, y dilatación ventricular. Los ventrículos resultan más frecuentemente afectados que las aurículas y el tejido muscular más que el sistema de conducción. En el miocardio, la mayor cantidad de hierro se concentra en el epicardio, siendo intermedia en subendocardio y menor en el tercio medio de las paredes⁵⁰. El depósito puede respetar el aspecto septal del ventrículo derecho, pese a existir en otras localizaciones, lo que debe tenerse en cuenta a la hora de plantear una biopsia endomiocárdica cuando clínicamente se sospecha hemocromatosis, al ser éste el punto comúnmente empleado para las tomas, si bien es la norma encontrar depósitos de hierro en la biopsia endomiocárdica cuando existe disfunción sistólica ventricular izquierda⁵². Cuando se afecta el tejido de conducción lo hace más frecuentemente el nodo AV y ramas del His y sólo esporádicamente se ha reportado afectación del nodo sinusal⁵³⁻⁵⁵. Puede existir un grado ligero de fibrosis intersticial y en los casos graves de necrosis celular miocárdica. Estudios inmunohistoquímicos han demostrado en biopsias endomiocárdicas de pacientes con evidencia analítica y por biopsia hepática de sobrecarga férrica una mayor concentración de ferritina miocárdica que en corazones de sujetos controles, lo que sugiere que la detección de esta sustancia podría ser un temprano marcador de sobrecarga cardíaca de hierro⁵⁶.

Manifestaciones clínicas

El grado mayor o menor de depósito condiciona el desarrollo o no de manifestaciones clínicas. Los varones resultan más comúnmente afectados, en parte por la menor penetrancia del gen anómalo en mujeres y por las pérdidas menstruales de hierro. La edad de presentación depende de la etiología del proceso. En la

forma genética, la edad de manifestación en varones suele ser en la quinta década de la vida y en la sexta en mujeres. La forma secundaria se presenta en relación con el número de unidades de sangre transfundidas.

Cuando se manifiesta, la hemocromatosis cardíaca lo hace generalmente como *síndrome de insuficiencia cardíaca congestiva*. En la serie autopsica de Buja y Roberts⁵⁰, de 135 casos de hemocromatosis, 19 presentaban depósitos cardíacos, de los cuales 5 presentaron sintomatología de insuficiencia cardíaca, con disnea, ortopnea, galope y edema periférico. La duración de la sintomatología varió entre 2 semanas y 6 años. En un estudio prospectivo sobre 36 pacientes consecutivos con hemocromatosis primaria estudiados por Cecchetti et al⁵⁷, tan sólo 6 presentaban síntomas de insuficiencia cardíaca, 2 en fallo congestivo que fallecieron en el seguimiento. En los 22 pacientes también de etiología primaria estudiados por Candell-Riera et al⁵⁸, 5 (23%) presentaban síntomas de insuficiencia cardíaca, de los cuales 3 murieron en el seguimiento. El patrón hemodinámico predominante es el de una cardiopatía dilatada⁵², si bien se han comunicado casos de restricción⁵⁹⁻⁶¹.

El resto de las manifestaciones cardíacas pueden considerarse marginales, habiéndose comunicado casos de *arritmias supraventriculares*, incluyendo *flutter* y fibrilación auricular y *bloqueo auriculoventricular*^{53,54}, no encontrando los autores relación entre la existencia de depósitos significativos en el sistema de conducción y la aparición de la arritmia clínica. Rosenqvist y Hulcrantz⁶² estudiaron una población de 232 sujetos tratados con marcapasos permanente por bradicardia sintomática. En seis pacientes (2,6%) existían unos parámetros bioquímicos diagnósticos de sobrecarga férrica, en tres de ellos no existía otra causa aparente que justificara la bradiarritmia y en ellos, los tres con bloqueo auriculoventricular de alto grado, se comprobó la existencia de depósitos aumentados de hierro en el hígado. Concluyen que la prevalencia de hemocromatosis en este tipo de enfermos es significativamente más alta que la encontrada en la población general y, por tanto, aconsejan la detección sistemática de hemocromatosis en pacientes con bloqueo auriculoventricular de alto grado de etiología desconocida.

En varias de las series mencionadas se han descrito casos de *síncope y muerte súbita*^{50,51,53,58}.

Se ha descrito asimismo la existencia de *angina* en ausencia de enfermedad coronaria⁵⁰, o como forma de presentación de la hemocromatosis⁶³.

Pruebas complementarias

Hallazgos analíticos

Las alteraciones típicas de la hemocromatosis incluyen un intenso incremento en las cifras séricas de ferritina y en el porcentaje de saturación de transferrina.

El hierro sérico suele estar elevado, pero puede no ser un dato relevante. La concentración hepática de hierro está muy aumentada.

Electrocardiograma

El 53% de los pacientes de Cecchetti et al⁵⁷ presentaban un ECG anormal, con alteraciones de la repolarización, hipertrofia de aurícula y ventrículo izquierdo, bajo voltaje, ondas U prominentes y arritmias supraventriculares como principales alteraciones.

Ecocardiograma

Los hallazgos ecocardiográficos en la hemocromatosis cardíaca dependen en gran medida de la etiología del proceso y del estado de sobrecarga férrica en la que el paciente se encuentre. Así, en los pacientes de Cecchetti et al⁵⁷, con una escasa incidencia de insuficiencia cardíaca (5,5%), aquellos con baja sobrecarga férrica presentaban fundamentalmente incremento en el grosor de paredes de ventrículo izquierdo, del diámetro de la aurícula izquierda y de la masa ventricular izquierda, con preservación de los parámetros de función ventricular, en contraposición a los pacientes con mayor sobrecarga férrica, en los que es demostrable un deterioro en la fracción de acortamiento y en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, con incremento en los diámetros ventriculares. Basándose en estos hallazgos, los autores sugieren que en los estadios iniciales de la cardiopatía, el depósito de hierro en el miocardio induce un incremento en el grosor de las paredes del ventrículo izquierdo, con reducción en su compliancia. Sólo en estadios posteriores de mayor sobrecarga férrica se manifiestan los parámetros de disfunción ventricular izquierda. El que estos datos discrepen de otras series se justificaría por seleccionar a estos pacientes en un estadio más evolucionado. Así, Candell-Riera et al⁵⁸, en un estudio de 22 pacientes con hemocromatosis primaria con una incidencia de insuficiencia cardíaca del 23%, constatan un incremento significativo en los diámetros ventriculares y de aurícula izquierda junto con un deterioro de los parámetros de función del ventrículo izquierdo, pero no encuentran cambios en el grosor de las paredes ventriculares. De igual modo, en 5 de los 19 pacientes con hemocromatosis primaria estudiados por Olson et al⁶⁴ se reproducía un patrón ecocardiográfico de cardiopatía dilatada, sin incremento del grosor de las paredes ventriculares. Henry et al⁶⁵ estudiaron por ecocardiograma a 54 pacientes con hemocromatosis secundaria. Sus hallazgos mostraron aumento tanto en el grosor como en los diámetros transversales del ventrículo izquierdo, estando preservada la fracción de eyección del mismo en todos salvo en 4 de los pacientes, que fallecieron en un período de seguimiento de 6 meses. Concluyen que los hallazgos ecocardiográficos de la

hemocromatosis secundaria son difícilmente distinguibles de los explicables por la ocurrencia de la anemia crónica subyacente, lo que no mitiga el valor de la técnica en asestar cambios seriados en el seguimiento individualizado de pacientes crónicamente sometidos a transfusión, siendo el deterioro de la función sistólica del ventrículo izquierdo un rasgo de mal pronóstico. Este hecho es constatado también en el resto de las series mencionadas. Así, en la serie de Cecchetti et al⁵⁷, 2 de los 3 pacientes que presentaban deterioro de la función sistólica ventricular izquierda murieron a los 6 y 20 meses de seguimiento. En la serie de Candell-Riera et al⁵⁸, de los 3 fallecimientos ocurridos, 2 lo fueron en los pacientes con mayor afectación en los parámetros de función sistólica.

De manera similar a lo observado en la amiloidosis, algunos autores han comunicado la apariencia ecocardiográfica de una textura miocárdica anormal. Lestuzzi et al⁶⁶, en 2 de 7 pacientes con hemocromatosis idiopática reseñan engrosamiento y aumento de la ecogenicidad en el septo interventricular y en el ápex en ambos ventrículos. Por el contrario, más profundamente en la pared ventricular, el miocardio aparecía menos ecogénico de lo normal. Candell-Riera et al⁶⁷ señalan en 3 de 20 pacientes con hemocromatosis estudiados con modo M la ocurrencia de estratificación de los ecos miocárdicos, especialmente septales, probablemente correspondiéndose con el aspecto granular hiperecogénico descrito en el estudio bidimensional en los pacientes con amiloidosis cardíaca.

Otras técnicas de imagen

Se han descrito depósitos miocárdicos de hierro detectados por resonancia magnética nuclear⁶⁸.

Diagnóstico

La existencia de hemocromatosis cardíaca debe sospecharse ante cualquier paciente con insuficiencia cardíaca de causa desconocida, especialmente si concurren circunstancias tales como transfusiones repetidas en un período prolongado de tiempo o bien datos de afectación de otros órganos, si bien existen casos bien documentados de afectación cardíaca como primera manifestación de la enfermedad⁶⁹. Las alteraciones típicas de laboratorio contribuyen importantemente al diagnóstico, que debe ser finalmente confirmado con una biopsia de hígado con medida de la concentración hepática de hierro. La biopsia endomiocárdica puede ser útil para confirmar el diagnóstico cuando las primeras manifestaciones son cardíacas en origen⁵².

Pronóstico y tratamiento

El pronóstico de la hemocromatosis cardíaca ha mejorado sensiblemente desde la introducción de manio-

bras terapéuticas tendentes a reducir la carga de hierro total del organismo. Existen numerosas publicaciones que demuestran regresión de la afectación cardíaca tanto en la hemocromatosis primaria, con flebotomías periódicas, como con el empleo de sustancias quelantes del hierro en pacientes con hemocromatosis secundaria a transfusiones múltiples^{58,69-74}.

La realización de flebotomías repetidas es la terapéutica más efectiva y económica para movilizar y reducir los depósitos de hierro. Se extrae una unidad de 250 o 500 ml de sangre semanalmente hasta que se consigue una deficiencia ligera de hierro, con valores de ferritina por debajo de 20 ng/ml. La mayoría de los pacientes precisan uno o dos años hasta que se consigue depleción efectivamente los depósitos de hierro. En la hemocromatosis secundaria, la ocurrencia de anemia crónica hace inviable la realización de flebotomías, por lo que se realiza quelación con mesilato de desferroxamina, administrada mediante infusión continua por vía subcutánea⁷⁵.

Aun así, el tratamiento no siempre logra detener el proceso de deterioro en la función cardíaca; incluso pese a la demostración de depleción de los depósitos de hierro, la cardiopatía puede progresar probablemente por ocurrencia de lesión celular irreversible por peroxidación lipídica inducida por hierro, con disrupción de la membrana celular y alteración de su permeabilidad⁷⁶. Se ha comunicado un caso de doble trasplante cardíaco y hepático con buen resultado inicial⁷⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. Glenner GG. Amyloid deposits and amyloidosis. The β -Fibrilloses. *N Engl J Med* 1980; 302: 1.283-1.292 y 1.333-1.343.
2. Kyle RA. Amyloidosis. *Circulation* 1995; 91: 1.269-1.271.
3. Benson MD. Aging, amyloid, and cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997; 336: 502-504.
4. Booth DR, Tan SY, Hawkins PN, Pepys MB, Frustaci A. A novel variant of transthyretina, 59^{Thr→Lys}, associated with autosomal dominant cardiac amyloidosis in an Italian family. *Circulation* 1995; 91: 962-967.
5. Holmgren G, Ericzon BG, Groth CG, Steen L, Suhr O, Andersen O et al. Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. *Lancet* 1993; 341: 1.113-1.116.
6. Skinner M, Lewis D, Jones LA, Kasirsky J, Kane K, Ju ST et al. Liver transplantation as a treatment for familial amyloidotic polyneuropathy. *Ann Intern Med* 1994; 120: 133-134.
7. Smith TJ, Kyle RA, Lie JT. Clinical significance of histopathologic patterns of cardiac amyloidosis. *Mayo Clin Proc* 1984; 59: 547-555.
8. Roberts WC, Waller BF. Cardiac amyloidosis causing cardiac dysfunction: analysis of 54 necropsy patients. *Am J Cardiol* 1983; 52: 137-146.
9. Buja M, Khoi NB, Roberts WC. Clinically significant cardiac amyloidosis. Clinicopathologic findings in 15 patients. *Am J Cardiol* 1970; 26: 394-405.
10. Smith RR, Hutchins GM. Ischemic heart disease secondary to amyloidosis of intramiocardial arteries. *Am J Cardiol* 1979; 44: 413-417.

11. Arbustini E, Merlini G, Gavazzi A, Grasso M, Diegoli M, Fasani R et al. Cardiac immunocyte derived (AL) amyloidosis: an endomyocardial biopsy study in 11 patients. *Am Heart J* 1995; 130: 528-536.
12. Schroeder JS, Billingham ME, Rider AK, Cardiac amyloidosis. Diagnosis by transvenous endomyocardial biopsy. *Am J Med* 1975; 59: 269-273.
13. Olson LJ, Gertz MA, Edwards WD, Li CY, Pellikka PA, Holmes DR et al. Senile cardiac amyloidosis with myocardial dysfunction. Diagnosis by endomyocardial biopsy and immunohistochemistry. *N Engl J Med* 1987; 317: 738-742.
14. Ridolfi RL, Bulkley BH, Hutchins GM. The conduction system in cardiac amyloidosis. Clinical and pathologic features of 23 patients. *Am J Med* 1977; 62: 677-686.
15. Saffitz JE, Szazama K, Roberts WC. Amyloidosis limited to small arteries causing angina pectoris and sudden death. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1.234-1.235.
16. Willens HJ, Levy R, Kessler KM. Thromboembolic complications in cardiac amyloidosis detected by transesophageal echocardiography. *Am Heart J* 1995; 129: 405-406.
17. Dubrey S, Pollack A, Skinner M, Falk RH. Atrial thrombi occurring during sinus rhythm in cardiac amyloidosis: evidence for atrial electromechanical dissociation. *Br Heart J* 1995; 74: 541-544.
18. Plein JF, Southworth AB, Cornwell GG. Brief report: atrial systolic failure in primary amyloidosis. *N Engl J Med* 1992; 327: 1.570-1.573.
19. Browne RS, Schneiderman H, Kayani N, Radford MJ, Hager WD. Amyloid heart disease manifested by systemic arterial thromboemboli. *Chest* 1992; 102: 304-307.
20. Cassidy JT. Cardiac amyloidosis: two cases with digitalis sensitivity. *Ann Intern Med* 1961; 55: 989-994.
21. Rubinow A, Skinner M, Cohen AS. Digoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy. *Circulation* 1981; 63: 1.285-1.288.
22. Getz MA, Falk RH, Skinner M, Cohen AS, Kyle RA. Worsening of congestive heart failure in amyloid heart disease treated by calcium channel-blocking agents. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1.645.
23. Brodarick S, Paine R, Higa E, Carmichael KA. Pericardial tamponade, a new complication of amyloid heart disease. *Am J Med* 1982; 73: 133-135.
24. Engelmeier RS, O'Connell JB, Subramanian R. Cardiac amyloidosis presenting severe regurgitation. *Int J Cardiol* 1983; 4: 325-327.
25. Siqueira-Filho AG, Cunha CLP, Tajik AJ, Seward JV, Schottenberg TT, Guiliani ER. M-mode and two-dimensional echocardiographic features in cardiac amyloidosis. *Circulation* 1981; 63: 188-196.
26. Falk RH, Plehn JF, Deering T, Schick EC Jr, Boinay P, Rubinow A et al. Sensitivity and specificity of the echocardiographic features of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 1987; 59: 418-422.
27. Child JS, Krivokapich J, Abbasi AS. Increased right ventricular wall thickness on echocardiography in amyloid infiltrative cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1979; 1.391-1.395.
28. Cueto-García L, Reeder GS, Kyle RA, Wood DL, Seward JB, Naessens J et al. Echocardiographic findings in systemic amyloidosis: spectrum of cardiac involvement and relation to survival. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 737-743.
29. Klein AL, Hatle LK, Burstow DJ, Seward JB, Kyle RA, Bailey KR et al. Doppler characterization of left ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1.017-1.026.
30. Benotti JR, Grossman W, Cohn PF. Clinical profile of restrictive cardiomyopathy. *Circulation* 1980; 61: 1.206-1.212.
31. Klein AL, Hatle LK, Talierecio CP, Taylor CL, Kyle RA, Bailey KR et al. Serial doppler echocardiographic follow-up of left ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1.135-1.141.
32. Klein AL, Hatle LV, Talierecio 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: 808-816.
33. Sedlis SP, Saffitz JE, Schwob VS, Jaffe AS. Cardiac amyloidosis simulating hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1984; 53: 969-970.
34. Oh JK, Tajik AJ, Edwards WD, Bresnahan JF, Kyle RA. Dynamic left ventricular outflow tract obstruction in cardiac amyloidosis detected by continuous-wave doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1987; 59: 1.008-1.010.
35. Wizemberg TA, Mu J, Sohn YH, Samiowski W, Weissler AM. Value of positive myocardial technetium-99m pyrophosphate scintigraphy in the non invasive diagnostics of cardiac amyloidosis. *Am Heart J* 1982; 103: 468-473.
36. Falk RH, Lee VW, Rubinow A, Hood WB Jr, Cohen AS. Sensitivity of technetium-99m-pyrophosphate scintigraphy in diagnosing cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 1983; 51: 826-830.
37. Chew C, Ziady GM, Raphael MJ, Oakley CM. The functional defect in amyloid heart disease. The «Stiff heart» syndrome. *Am J Cardiol* 1975; 36: 438-444.
38. Meaney E, Shabetai R, Bhargava V, Shearer M, Weidner C, Mangiardi LM et al. Cardiac amyloidosis. Constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1976; 38: 547-556.
39. Swanton RH, Brooksby IB, Davies MJ, Coltart DJ, Jenkins BS, Webb-People MA et al. Systolic and diastolic ventricular function in cardiac amyloidosis. Studies in six cases diagnosed with endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol* 1976; 39: 658-664.
40. Hongo M, Fujii T, Hirayama J, Kinoshita O, Tanaka M, Okubo S. Radionuclide angiographic assessment of left ventricular diastolic filling in amyloid heart disease: a study of patients with familial amyloid polyneuropathy. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 48-53.
41. Plehn JF, Friedman BJ. Diastolic dysfunction in amyloid heart disease: restrictive cardiomyopathy or not? *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 54-56.
42. Kyle RA, Greipp PR. Amyloidosis (AL). Clinical and laboratory features in 229 cases. *Mayo Clin Proc* 1983; 58: 665-683.
43. Gertz MA, Kyle RA, Greipp PR. Response rates and survival in primary systemic amyloidosis. *Blood* 1991; 77: 257-262.
44. Skinner M, Anderson JJ, Simms R, Falk R, Wang M, Libbey CA et al. Treatment of 100 patients with primary amyloidosis: a randomized trial of melphalan, prednisone and colchicine versus colchicine only. *Am J Med* 1996; 100: 290-298.
45. Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ. Atrial of three regimens for primary amyloidosis: colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone, and colchicine. *N Engl J Med* 1997; 336: 1.202-1.207.
46. Hosenpud JD, DeMarco T, Frazier H, Griffith BP, Uretsky BF, Menkis AH et al. Progression of systemic disease and reduced long-term survival in patients with cardiac amyloidosis undergoing heart transplantation. Follow-up results of a multicenter survey. *Circulation* 1991; 84 (Supl 3): 338-343.
47. Dubrey S, Slimms RW, Skinner M, Falk RH. Recurrence of primary (AL) amyloidosis in a transplanted with four year survival. *Am J Cardiol* 1995; 76: 739-741.
48. Holmgren G, Ericzon BG, Groth CG, Steen L, Surh O, Andersen O et al. Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. *Lancet* 1993; 341: 1.113-1.116.
49. Edwards CQ, Griffen LM, Goldgar D, Drummond C, Skolnick MH, Kushner JP. Prevalence of hemochromatosis among 11,065 presumably healthy blood donors. *N Engl J Med* 1988; 318: 1.355-1.362.
50. Buja LM, Roberts WC. Iron in the heart. *Am J Med* 1971; 51: 209-221.
51. Olson LJ, Edwards WD, McCall JT, Ilstrup DM, Gersh BJ. Cardiac iron deposition in idiopathic hemochromatosis: histologic and analytic assessment of 14 hearts from autopsy. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 1.239-1.243.
52. Olson LJ, Edwards WD, Holmes DR Jr, Miller JA Jr, Nordstrom LA, Baldus WP. Endomyocardial biopsy in hemochromatosis: clinicopathologic correlates in six cases. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 116-120.

53. James TN. Pathology of the cardiac conduction system in hemochromatosis. *N Engl J Med* 1964; 271: 92-94.
54. Schellhammer PF, Engle MA, Hagstrom JWC. Histochemical studies of the myocardium and conduction system in acquired iron-storage disease. *Circulation* 1967; 35: 631-637.
55. Vigorita VJ, Hutchins GM. Cardiac conduction system in hemochromatosis: clinical and pathologic features of six patients. *Am J Cardiol* 1979; 44: 418-423.
56. Arbustini E, Grasso M, Rindi G, Arosio P, Gavazzi A, Diegoli M et al. H and L ferritins in myocardium in iron overload. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1.233-1.236.
57. Cecchetti G, Binda A, Piperno A, Fargion S, Fiorelli G. Cardiac alterations in 36 consecutive patients with idiopathic haemochromatosis: polygraphic and echocardiographic evaluation. *Eur Heart J* 1991; 12: 224-230.
58. Candell-Riera J, Lu L, Seres L, González JB, Batlle G, Permanyer-Miralda G et al. Cardiac hemochromatosis: beneficial effects of iron removal therapy. An echocardiography study. *Am J Cardiol* 1983; 52: 824-829.
59. Cutler J, Isner JM, Bracey AW, Hufnagel CA, Conrad PW, Roberts WC et al. Hemochromatosis heart disease: an unemphasized cause of potentially reversible restrictive cardiomyopathy. *Am J Med* 1980; 69: 923-928.
60. Calvo L, Gallego FG, Gamallo C, Sotillo J, Almendral J, Rodríguez JI et al. Hemochromatosis primaria con afectación cardíaca como primera manifestación clínica. Presentación de un caso. *Rev Esp Cardiol* 1983; 36: 421-424.
61. Barriales V, Simarro C, Suárez E, Rodríguez V, Segovia E, Barriales R et al. Afectación cardíaca restrictiva en una paciente con anemia diseritropoyética y hemochromatosis secundaria. *Rev Esp Cardiol* 1996; 49: 618-620.
62. Rosenqvist M, Hulterantz R. Prevalence of a hemochromatosis among men with clinically significant bradyarrhythmias. *Eur Heart J* 1989; 10: 473-478.
63. Feely J, Counihan TB. Haemochromatosis presenting as angina and responding to venesection. *Br Med J* 1977; 2: 681-682.
64. Olson LJ, Baldus WP, Tajik J. Echocardiographic features of idiopathic hemochromatosis. *Am J Cardiol* 1987; 60: 885-889.
65. Henry WL, Niehuis AW, Wiener M, Miller DR, Canale VC, Piomelli S. Echocardiography abnormalities in patients with transfusion-dependent anemia and secondary myocardial iron deposition. *Am J Med* 1978; 64: 547-555.
66. Lestuzzi C, Nicolosi GL, Marin MG, Pavan D, Burelli C, Cantarin AA et al. Abnormal myocardial texture demonstrated by ultrasound in two patients with idiopathic haemochromatosis. *Eur Heart J* 1987; 8: 630-633.
67. Candell-Riera J, Lu L, Seres L, Batlle J, García del Castillo H, Soler-Soler J. Estudio ecocardiográfico en la amiloidosis y en la hemochromatosis idiopática. *Rev Esp Cardiol* 1983; 36: 411-416.
68. Johnston DL, Rice L, Vick GW, Hedrick TD, Rokey R. Assessment of tissue iron overload by nuclear magnetic resonance imaging. *Am J Med* 1989; 87: 40-47.
69. Skinner C, Kenmure ACF. Haemochromatosis presenting as congestive cardiomyopathy and responding to venesection. *Br Heart J* 1973; 35: 466-468.
70. Easley RM Jr, Schreiner BF Jr, Yu PN. Reversible cardiomyopathy associated with hemochromatosis. *N Engl J Med* 1972; 287: 866-867.
71. Dabestani A, Child JS, Eberhard H, Perloff JK, Schon H, Figueroa WG et al. Primary hemochromatosis: anatomic and physiologic characteristics of the cardiac ventricles and their response to phlebotomy. *Am J Cardiol* 1984; 54: 153-159.
72. Rivers J, Garrahy P, Robinson W, Murphy A. Reversible cardiac dysfunction in hemochromatosis. *Am Heart J* 1987; 113: 216-217.
73. Rahko PS, Salerni R, Uretsky BF. Successful reversal by chelation therapy of congestive cardiomyopathy due to iron overload. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 436-440.
74. Politi A, Sticca M, Galli M. Reversal of haemochromatotic cardiomyopathy in β thalassaemia by chelation therapy. *Br Heart J* 1995; 73: 486-487.
75. Crawley IS. Miocardiopatía restrictiva. En: Hurst JW, editor. Tratamiento actual de las enfermedades cardiovasculares. Barcelona: JIMMSA, 1991; 300.
76. Westra WH, Hruban RH, Baughman KL, Olson JL, Porterfield JK, Mitchell MC et al. Progressive hemochromatotic cardiomyopathy despite reversal of iron deposition after liver transplantation. *Am J Clin Pathol* 1993; 99: 39-44.
77. Gore JM, Fallon JT. Case record of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1994; 331: 460-466.