

# UNIVERSIDAD ABIERTA INTERAMERICANA



## **“Amiloidosis cardíaca: Revisión bibliográfica y experiencia en nuestro hospital”**

**Autor: Dr. Godoy, Ulises**

**Tutor: Dr. Pérez Baztarrica, Gabriel**

**Lugar de trabajo: Hospital de la Universidad Abierta Interamericana.**

## **INDICE:**

### **I. RESUMEN**

### **II. ABSTRACT**

### **III. INTRODUCCIÓN:**

1. Planteo del problema.
2. Hipótesis.
3. Objetivos.
  - 3.1 Objetivo General
  - 3.2 Objetivos específicos.
4. Relevancia

### **IV. MARCO TEÓRICO.**

1. Amiloidosis: descripción general de la patología.
2. Incidencia y prevalencia.
3. Amiloidosis: consideraciones genéticas, bioquímicas y anatomopatológicas.
4. Amiloidosis: una aproximación clasificatoria.
5. Amiloidosis: presentación clínica.
6. Amiloidosis cardíaca.
  - 6.1. Descripción general.
  - 6.2 Tipos de amiloidosis que provocan afección cardíaca.
  - 6.3 Presentación clínica cardiovascular.
    - Insuficiencia cardíaca.
    - Angina.
    - Síncope o presíncope.
    - Arritmias.
    - Otras formas de presentación.
    - Clínica extracardíaca.
7. Diagnóstico.
  - 7.1 Sospecha clínica.
  - 7.2 Evaluación cardíaca.
    - Electrocardiograma.
    - Ecocardiograma.
    - Resonancia Magnética.
    - Biomarcadores cardíacos.
    - Toma de Biopsia.
    - Diagnóstico del tipo de amiloidosis.
- 8 Tratamiento.
  - 8.1 Tratamiento cardiovascular: breve reseña.
  - 8.2 Tratamiento de la enfermedad de base: resumen.

## **V. MATERIAL Y MÉTODOS:**

1. Tipo de diseño.
2. Universo.
3. Muestra.
4. Criterios de inclusión.
5. Criterios de exclusión.
6. Fuentes e instrumentos.

## **VI. RESULTADOS.**

- 6.1 Resultados obtenidos.
- 6.2 Análisis de los resultados.

## **VII. DISCUSIÓN.**

## **VIII. CONCLUSIONES.**

## **IX. BIBLIOGRAFÍA.**

## **X. ANEXOS.**

## I. RESUMEN

**Introducción:** Bajo el término Amiloidosis, se engloba un grupo de entidades clínicas de etología aun no muy aclarada, con la característica común de la existencia de un depósito extracelular de proteínas fibrilares denominada amiloide, en una o varias localizaciones del organismo y que provoca alteraciones diversas dependiendo de la cantidad del depósito y/o del órgano afectado. La amiloidosis cardíaca, por su parte, puede originarse ya sea en el contexto de una afección sistémica, como es lo más frecuente, o de una forma localizada. Solo algunos de los precursores amiloideos producen afección cardíaca y su naturaleza variada hace que reconocerla de forma precoz como para instalar el tratamiento no sea una tarea sencilla. La amiloidosis es una enfermedad infrecuente. Alrededor del 75% de los pacientes tiene una amiloidosis tipo AL, el 5% de los individuos afectados padecen una AA y menos del 5% desarrollan amiloidosis familiar. Las personas afectadas por AL en general son mayores de 40 años y aparentemente, es más frecuente en el sexo masculino. Su incidencia se calcula en aproximadamente 8 pacientes por cada millón de habitantes por año. Aunque varios tipos de sustancia amiloide pueden infiltrar el corazón, solo la variedad senil, la secundaria o AA, la primaria AL y algunas formas de las hereditarias (ATTR, AApoA-I y AFib) pueden producir clínica cardiovascular significativa. El patrón infiltrativo cardíaco es similar en todas ellas y puede afectar tanto a la función contráctil como al flujo vascular y a la conducción eléctrica. La amiloidosis cardíaca, independientemente del tipo, se presenta como una miocardiopatía restrictiva caracterizada por la disfunción progresiva biventricular diastólica y sistólica y, posteriormente, arritmia. Dado que la clínica cardíaca puede ser la primera manifestación de esta enfermedad compleja, es muy probable que el médico cardiólogo sea el primer profesional que tome contacto con estos pacientes y el enfoque diagnóstico, así como el inicio precoz del tratamiento dependan de su habilidad para reconocerla y de su conocimiento como para sospecharla. **Planteo del Problema:** ¿Tendrán los pacientes con amiloidosis una sintomatología en común que pueda aumentar el índice de sospecha en la valoración práctica? **Hipótesis:** Los pacientes con amiloidosis diagnosticados en la serie de muestra presentan sintomatología en común, sugestiva y orientadora de la enfermedad. **Material y Métodos:** Este trabajo se estructura en un modelo descriptivo, observacional y retrospectivo. Asimismo es unicéntrico y cuantitativo. Se analizan tanto la bibliografía disponible como la concordancia con los casos que se han presentado y diagnosticado en el Hospital Universitario de la UAI. Se realiza una revisión de tres casos a los que se ha arribado al diagnóstico de amiloidosis. Se revisan sus historias clínicas, motivos de consulta, motivos de internación, sospechas diagnósticas, selección de estudios complementarios y forma de presentación de la patología. **Resultados:** Se han relevado tres historias clínicas documentadas. En los tres casos de pacientes con diagnóstico establecido de amiloidosis cardíaca se destacaron los siguientes datos: todos de sexo masculino, entre 58 y 66 años de edad en coincidencia con la bibliografía en cuanto a la edad guía para sospecha. Los tres pacientes internados presentaron los siguientes criterios en común: insuficiencia cardíaca, trastornos renales acompañados de proteinuria, alteraciones electrocardiográficas

(trastornos en la conducción, microvoltaje en todas las derivaciones), alteraciones ecocardiográficas (FSVI conservada, grosos ventriculares aumentados, ecorrefringencia miocárdica, dilatación auricular) y diagnóstico de amiloidosis confirmado por biopsia. **Discusión:** Si bien las individualidades en la presentación de los pacientes analizados son notables como en todo caso clínico, la sintomatología en común ha sido sugestiva de amiloidosis, del mismo modo que la forma de presentación. Coincidentemente con la literatura, las manifestaciones cardíacas y extracardíacas en los tres casos, ha permitido arribar al diagnóstico de amiloidosis cardíaca en tiempos dispares, debido a los elementos disponibles y a la evaluación de otros posibles diagnósticos diferenciales en cada caso. **Conclusión:** Se debe sospechar y plantear el diagnóstico de amiloidosis cardíaca en todo paciente que presente insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos renales, ECG con microvoltaje y ecocardiograma con paredes engrosadas. La presencia de síntomas extracardíacos y o antecedentes familiares clásicos como neuropatías, síndrome de túnel carpiano o insuficiencia cardíaca a partir de los 50 años también deben orientar la sospecha. El diagnóstico de amiloidosis se apoya en datos electrocardiográficos, ecocardiográficos, resonancia magnética, biomarcadores y el gold standard que sigue siendo la biopsia endomiocárdica. Una vez frente a un paciente con amiloidosis, es necesario el diagnóstico diferencial del tipo amiloidótico que padece, puesto que presentará solamente una de las clases posibles y eso orienta no solo el tratamiento sino que establece el pronóstico.

## II. ABSTRACT

**Introduction:** Under the term amyloidosis , it encompasses a group of clinical entities of ethology but not very enlightened, with the common characteristic of the existence of a deposit extracellular fibrillar protein called amyloid , in one or more areas of the body and causes various disorders depending on the amount of the deposit and / or the affected organ. Cardiac amyloidosis , in turn, can originate either in the context of a systemic condition , as is most common , or a localized form . Only some of the amyloid precursor produce heart condition and their very nature makes recognize at an early stage , to install the treatment is not a simple task. Amyloidosis is a rare disease . About 75 % of patients have a AL amyloidosis, 5% of affected individuals suffering from AA and less than 5% developed familial amyloidosis. People affected by AL in general are older than 40 years and apparently is more common in males. Its incidence is estimated at approximately 8 patients per million population per year. Although several types of amyloid can infiltrate the heart, only different senile, secondary or AA, AL primary and some forms of hereditary ( ATTR, AApoA -I and AFib ) can produce clinically significant cardiovascular. The cardiac infiltrative pattern is similar in all of them and can affect both contractile function and the vascular flow and electrical conduction. Cardiac amyloidosis, regardless of type, is presented as a restrictive cardiomyopathy characterized by progressive dysfunction biventricular diastolic and systolic and subsequently arrhythmia. Since the cardiac clinic may be the first manifestation of this complex disease, it is likely that the cardiologist is the first professional to come in contact with these patients and the diagnostic approach and early initiation of treatment depend on your ability to recognize and their knowledge to suspect it. **I pose the problem:** Will the patients with amyloidosis common symptomatology that may increase the index of suspicion in the practical assessment ? **Hypothesis:** amyloidosis patients diagnosed in the series of displays have symptoms in common, and guiding suggestive of disease. **Material and Methods:** This paper is divided into a descriptive model, observational and retrospective . It is also quantitative unicentric. We analyzed the available literature and the agreement with the cases that have been presented and diagnosed at the University Hospital of the UAI. We review three cases that have been reached to the diagnosis of amyloidosis. We reviewed their medical histories, reasons for consultation, reasons for hospitalization, diagnostic suspicion, complementary study selection and presentation of the pathology. **Results:** We surveyed three documented histories. In all three cases of patients with an established diagnosis of cardiac amyloidosis included the following data: all male, between 58 and 66 years old in agreement with the literature regarding age guide to suspicion. All three patients presented the following criteria interned in common: heart failure, kidney disease accompanied by proteinuria, electrocardiographic abnormalities (conduction disorders, microvoltage in all leads), echocardiographic (LVSF preserved, increased ventricular thickness, echo- myocardial atrial dilatation) and diagnosis of biopsy-proven amyloidosis. **Discussion:** Although the individuals in the presentation of the patients analyzed is in any case remarkable and clinical symptoms in common was suggestive of amyloidosis, the same way as the presentation . Coincidentally with the literature, cardiac and extracardiac manifestations in all three cases, has allowed to arrive at diagnosis of cardiac amyloidosis in disparate times, due to the available items

and the evaluation of other differential diagnosis in each case. **Conclusion:** Suspect and propose the diagnosis of cardiac amyloidosis in all patients who present congestive heart failure, kidney disorders, ECG and echocardiography microvoltage thickened walls. The presence of family history I extracardiac symptoms classics such as neuropathy, carpal tunnel syndrome or heart failure after age 50 should also guide suspicion. The diagnosis of amyloidosis is based on data electrocardiography, echocardiography, magnetic resonance imaging, biomarkers and the gold standard is still the endomyocardial biopsy. When faced with a patient with amyloidosis, differential diagnosis is necessary amyloidotic type you have, since present only one of the possible classes and that aims not only treatment but also provides the forecast.

### III. INTRODUCCIÓN

Bajo el término amiloidosis, se engloba un grupo de entidades clínicas de etología aun no muy aclarada, con la característica común de la existencia de un depósito extracelular de proteínas fibrilares, en una o varias localizaciones del organismo denominada amiloide y que provoca alteraciones diversas dependiendo de la cantidad del depósito y/o del órgano afectado.

La denominación de la enfermedad es antigua y deviene de la coloración azul que tomaban los órganos infiltrados al tratarlos con yodo, como ocurre con el almidón (amylos: almidón) situación que había sido ya observada por científicos a lo largo de la historia.

Más de treinta clases distintas de moléculas de proteínas son reconocidas como responsables en la formación de fibrillas de amiloide en vivo, las cuales causan la enfermedad al dañar en forma progresiva la estructura y la función de los tejidos afectados. Los depósitos de amiloide pueden tener tal magnitud que pueden llegar a reemplazar sustancialmente los tejidos cardíaco o de otro tipo.

Al margen de las amiloidosis localizadas, las familiares, las formas seniles y la que suelen padecer los pacientes hemodializados, las amiloidosis sistémicas pueden clasificarse en dos grandes grupos. En uno de ellos las fibrillas están constituidas esencialmente por fragmentos móviles de las cadenas ligeras denominada amiloidosis primaria o AL, y en el otro, el constituyente principal está formado por fibrillas de proteína A, denominada amiloidosis secundaria o AA, aceptándose que pueden existir en las diferentes formas, componentes o factores comunes en la producción de las mismas.

En principio se realizara una breve descripción general y puesta al día de las actualizaciones acerca de la enfermedad para luego profundizar en la temática particular que motiva el presente trabajo.

***Este trabajo se centra específicamente en la amiloidosis cardíaca.***

#### 1. Planteo del problema

La amiloidosis, estadísticamente es menos frecuente que otras patologías cardiovasculares con las que el médico se enfrenta a diario y maneja con solvencia.

Esto no significa que no se presenten en la consulta, pacientes con una evolución incipiente o con un cuadro ya instalado. La anamnesis y la historia clínica darán cuenta de estos hechos y orientarán la sospecha diagnóstica de amiloidosis, siempre que se la tenga presente.

Por lo tanto es oportuno plantearse los siguientes problemas como ejes que atraviesan y estructuran como hilo conductor el presente trabajo:

- ¿Tendrán los pacientes con amiloidosis una sintomatología en común que pueda aumentar el índice de sospecha en la valoración práctica?
- ¿Es frecuente en la práctica cotidiana tener presente a la amiloidosis como un diagnóstico posible en la valoración de un paciente con manifestaciones cardíacas?

## **2. Hipótesis**

Los pacientes con amiloidosis diagnosticados en la serie de muestra presentan sintomatología en común, sugestiva y orientadora de la enfermedad. No siempre se tiene en cuenta la patología amiloidosis al evaluar un paciente cardiológico.

## **3. Objetivos**

### 3.1 Objetivo general:

- Realizar una puesta al día y actualización de la patología conocida como amiloidosis cardiaca y establecer criterios de sospecha.

### 3.2 Objetivos específicos:

- Evidenciar las características clínicas y las manifestaciones cardíacas de la amiloidosis.
- Disponer de la información publicada y ordenar los conceptos en forma jerarquizada
- Actualizar las estrategias diagnósticas.
- Releva y resumir dichos criterios diagnósticos.
- Describir la casuística trabajada hasta el momento en un centro de salud especializado.
- Evidenciar los signos y síntomas en común en los pacientes de la muestra.
- Proporcionar para el reconocimiento de esta enfermedad, algunos indicadores de sospecha para el clínico y el cardiólogo.

## **4. Relevancia**

Teniendo en cuenta que las manifestaciones cardiológicas pueden ser no solo las primeras sino las únicas que se presenten en el transcurso de esta enfermedad en los pacientes que consultan al especialista, su conocimiento y alto índice de sospecha adquiere relevancia para el médico cardiólogo en función de un rápido diagnóstico y tratamiento precoz.

Para ello, es importante el conocimiento acabado de esta enfermedad y los signos de alarma guía para poder orientar los exámenes complementarios que nos acerquen racionalmente a la presunción.

Esto permitirá un diagnóstico temprano, y por lo tanto una mejor calidad de vida de los pacientes afectados, quienes tienen derecho a la mejor atención de calidad y complejidad.

## **IV. MARCO TEORICO**

### **1. Amiloidosis: descripción general de la patología.**

El termino amiloidosis, hace referencia a una enfermedad de depósito extracelular de proteínas autólogas que conforman fibrillas anormales insolubles compuestas por diferentes subunidades de bajo peso molecular. Estos depósitos que proceden de proteínas séricas después de sufrir cambios en su conformación, adoptan una estructura predominante en hoja beta plegada alineadas en forma anti paralela, es decir como fibrillas de amiloide.<sup>1</sup>

Según los órganos afectados, la amiloidosis puede ser clasificada en:

Formas sistémicas

- En las amiloidosis de tipo sistémicas los depósitos de sustancia se alojan en múltiples órganos, en las paredes vasculares y en el tejido conectivo dando lugar a una clínica de afección multiorgánica.

Formas localizadas:

- En las formas localizadas, los depósitos se encuentran circunscriptos a un solo sitio.

A su vez y según su origen, la amiloidosis sistémica puede ser también clasificada en:

- Primaria o AL
- Secundaria o AA

La amiloidosis cardíaca, por su parte, puede originarse ya sea en el contexto de una afección sistémica, como es lo más frecuente, o de una forma localizada. Solo algunos de los precursores amiloideos producen afección cardíaca y su naturaleza variada hace que reconocerla de forma precoz como para instalar el tratamiento no sea una tarea sencilla.

### **2. Incidencia y prevalencia:**

La amiloidosis es una enfermedad infrecuente. Alrededor del 75% de los pacientes tiene una amiloidosis tipo AL, el 5% de los individuos afectados padecen una AA y menos del 5% desarrollan amiloidosis familiar.

Las personas afectadas por AL en general son mayores de 40 años y aparentemente, es más frecuente en el sexo masculino. Su incidencia se calcula en aproximadamente 8 pacientes por cada millón de habitantes por año.<sup>2</sup>

### **3. Amiloidosis: consideraciones genéticas, bioquímicas y anatomopatológicas.**

El amiloide es una sustancia que, al microscopio óptico, ofrece un aspecto homogéneo y amorfo, se tiñe de rosa con hematoxilina eosina y presenta metacromasia con violeta de metilo azul cristal. El rojo Congo, por su parte, produce con luz polarizada una birrefringencia característica y patognomónica de color verde manzana.

---

<sup>1</sup> Rev.Esp.Cardiol.2011;64(9)797.Garcia Pavia Carlos y Cols." Amiloidosis también una enfermedad del corazón".

<sup>2</sup> Herrera Ramon N, Amiloidosis, en Revista de la Facultad de Medicina, vol.6 Nro.5 año 2005

Cuando se observa con microscopio electrónico, el amiloide está constituido por agregados fibrilares rígidos, lineales, no ramificados y de una longitud indeterminada. El hecho de disponerse de manera beta plegada, determina sus características ópticas y de tinción.

Anatomopatológicamente los depósitos de amiloide aparecen como material hialino. Estas fibrillas insolubles resisten la digestión proteolítica, reemplazando el tejido normal.

También se considera que en los dos tipos de amiloidosis, AL y AA, existe un segundo componente plasmático o componente P, común para ambos, de ultraestructura y caracteres químicos diferentes, representando aproximadamente un 15% de la sustancia amiloidea. Se trata de una globulina sérica muy similar a la proteína C reactiva pero sin el comportamiento de reactante de fase aguda, siendo su papel poco claro hasta el momento.

Los depósitos de amiloide también contienen componentes no fibrilares de menor importancia, incluyendo no solamente el comentado componente amiloide P sérico (APS), sino también la apolipoproteína E, los componentes del tejido conectivo (glucosaminoglicanos, colágeno) y los componentes de las membranas basales (fibronectina, laminina).

La importancia de la herencia en la expresión de las amiloidosis es de mucha relevancia. Algunas de ellas se deben casi exclusivamente a defectos genéticos, pero en otras en las cuales la enfermedad es adquirida por otras razones preexistentes, probablemente influyan otros factores también determinados genéticamente.

Se han identificado tres tipos de anomalías genéticas en relación con las proteínas precursoras de amiloidosis: polimorfismos, mutaciones y modificaciones postraslacionales, incluso grandes diferencias en la presentación y curso clínico de la enfermedad entre pacientes con el mismo defecto genético, por lo tanto el factor ambiental y los genes modificadores tienen un rol fundamental en su expresión.<sup>3</sup>

La identificación de los pacientes con defecto genético tiene implicancias no solo en el tratamiento sino en el consejo genético familiar. Por lo tanto es importante tener en cuenta las causas hereditarias de amiloidosis.

La amiloidosis denominada AL está causada por la deposición de fibrillas compuestas por cadenas monoclonales ligeras de inmunoglobulina y se asocia con otras discrasias de células plasmáticas clonales o células B. Los pacientes en este caso pueden padecer solo amiloidosis o bien en asociación con algunas enfermedades tales como mieloma múltiple, gammaglobulinemia de Waldenström, etc.

El espectro y el patrón de afectación de los órganos es muy amplio, pero en la mitad de los casos hay participación cardíaca siendo a veces la amiloidosis cardíaca la única manifestación, y que puede ser rápidamente progresiva. Varias mutaciones en los genes, como la TTR, el fibrinógeno y las apolipoproteínas A1 y A2, pueden ser las responsables de la amiloidosis hereditaria, pero en gran medida la causa más común de la amiloidosis variante ATTR es la mutación del gen de TTR que causa la neuropatía y, muy a

---

<sup>3</sup> Peter D Gorevic, MD, Section Editor, Peter H Schur, MD, Deputy Editor, Paul L Romain, MD Disclosures, An overview of amyloidosis, Literature review current through: Feb 2013. | This topic last updated: sep 13, 2012.

menudo la afección cardíaca. El gen TTR se sintetiza en el hígado habiéndose descrito varios puntos de mutación, pero la más común es la mutación Val122Ile. La neuropatía no es en general una característica de la ATTR Val122Ile. Las mutaciones en el gen de la apolipoproteína A1 pueden ser responsables de la participación sistémica de la amiloidosis, provocando con frecuencia insuficiencia renal y hepática, aunque el compromiso cardíaco es bien reconocido. La amiloidosis sistémica senil denominada tipo salvaje tiene como distintivo que los depósitos de amiloide ATTR o de tipo salvaje se encuentran en la autopsia de aproximadamente el 25% de la población de pacientes mayores de 80 años, pero aún no está muy establecida su importancia clínica.

#### 4. **Amiloidosis**: una aproximación clasificatoria

Realizadas las consideraciones anteriores, en la literatura consultada aparecen seis grandes grupos de amiloidosis, con sus características particulares:

- **Amiloidosis primaria o AL:** en ella no existe evidencia de enfermedades previas o coexistentes. Dentro de este grupo se acepta como asociación establecida el mieloma múltiple, teniendo en cuenta que la estructura bioquímica, la microscopia electrónica y las localizaciones anatómicas de la sustancia amiloide asociada al mieloma son idénticas a la AL de las formas primarias.<sup>4</sup>

- **Amiloidosis secundaria:** contrapuesta con la anterior, esta forma incluye a aquellos casos en íntima relación con procesos patológicos de base o concomitantes, especialmente enfermedades reumatológicas como la artritis reumatoidea y la espondilitis anquilosante, seguidas de infecciones como TBC, bronquiectasias y neoplasias.

- **Amiloidosis localizada:** se acumula amiloide especialmente en un órgano como puede ser la tráquea, pulmón o piel, planteando en ocasiones verdaderos problemas de diagnóstico diferencial con diversas neoplasias. En patología tumoral como carcinoma medular de tiroides y feocromocitoma, es frecuente el depósito de amiloide intratumoral. Cabe destacar también la similitud con las fibrillas amiloideas de la enfermedad de Alzheimer.

- **Amiloidosis familiar:** el depósito de amiloide afecta en muchos casos al sistema nervioso periférico constituyendo este hecho la base de una **serie de enfermedades hereditarias autosómicas recesivas**. Así, la forma polineuropática sensitivo motora con predominio en las extremidades inferiores, que inicia dentro de los 20 a 30 años y es la más conocida en Portugal y Japón.

- **Amiloidosis senil:** en el corazón, páncreas, articulaciones y SNC de pacientes ancianos suele hallarse en las necropsias, placas de material amiloide, que no han tenido trascendencia clínica en vida. En las formas cardíacas, la fibrilla amiloide AS contiene una secuencia de aminoácidos similar a la de la pre albumina.

---

<sup>4</sup> S Vincent Rajkumar, MD, Section Editors, Richard J Glasscock, MD, MACP, Robert A Kyle, MD, Steve J Schwab, MD, Deputy Editor, Rebecca F Connor, MD, Disclosures, Pathogenesis of immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis and light and heavy chain deposition diseases, Literature review current through: Feb 2013. | This topic last updated: nov 27, 2012.

- **Amiloidosis en pacientes hemodializados:** Al cabo de años de hemodiálisis, pudo observarse en pacientes, la manifestación de artropatías crónicas con localizaciones en grandes articulaciones. Es muy frecuente el síndrome de túnel carpiano como dato orientador.

A continuación se ofrece un cuadro resumen adaptado:<sup>5</sup>

<u>Tipo de amiloidosis</u>	<u>Tipo de amiloide</u>	<u>Componente proteico principal</u>
<b>Amiloidosis primaria:</b> Sin signos de enfermedad previa o preexistente, excepto mieloma múltiple	<b>AL</b>	<b>IgVt</b>
<b>Amiloidosis secundaria</b> Coexistente con otras enfermedades, como infecciosas, tumorales o reumatoideas	<b>AA</b>	<b>Proteína A</b>
<b>Amiloidosis localizada</b> Compromiso de un órgano sin signos de afección generalizada	<b>AL</b>	<b>IgVt</b>
<b>Amiloidosis familiar</b> Portuguesa Japonesa Sueca Fiebre mediterránea familiar	<b>AF</b>	<b>Transtirretina o TTR</b>
<b>Amiloidosis senil</b> Amiloidosis cardiaca senil Amiloidosis auricular aislada	<b>ASd</b>	<b>Transtirretina o TTR</b>
<b>Amiloidosis neurológica</b>	<b>ASd</b>	
<b>Amiloidosis en pacientes hemodializados</b>	<b>AD</b>	<b>B2 micro globulina</b>

## 5. Amiloidosis: presentación Clínica

Salvo la asociación entre plasmocitoma con la amiloidosis primaria y la ineludible asociación de la amiloidosis secundaria a procesos patológicos crónicos como infecciones, enfermedades reumáticas y neoplásicas, los mecanismos etiopatogénicos aun permanecen dudosos.

<sup>5</sup> J.M.Martinez Vazquez en:Farreras Rozman; "Amiloidosis" Medicina Interna; Vol.I. 13ra edición

Las manifestaciones clínicas de la amiloidosis son independientes de su etiología, y están, como es esperable, en estrecha relación con los órganos afectados. En ocasiones se aprecian solamente masas infiltrativas en la piel o en la lengua. En las formas localizadas, la clínica queda sujeta a la manifestación de la zona en cuestión, en las formas seniles y endocrinológicas se llega al diagnóstico en la mayoría de los casos tras el estudio anatomopatológico.

Al margen de la clínica de las formas familiares, debe pensarse en una amiloidosis generalizada, independientemente de que se trate de una forma primaria AL o una secundaria AA, ante todo paciente que presente un cuadro de:

- Astenia.
- Pérdida de peso.
- Edemas maleolares.
- Disnea.
- Púrpura, equimosis.
- Parestesias.
- Cefalea y cambios en la voz.
- Dolor óseo.
- Diarrea.
- Signos y síntomas de compromiso renal.
- Signos y síntomas cardiológicos.
- Hepatoesplenomegalia.
- Disfagia.
- Tumefacción parotídea.

Las edades de presentación son variables, pero en promedio, se presenta a a partir de los 65 años en las formas primarias y desde los 50 años en las secundarias, con igual frecuencia entre sexos.

La manifestación clínica más común en ambas formas es el **edema maleolar seguido en gran medida por todo el cortejo renal, del SNA como hipotensión postural, diarrea persistente, síncope y disnea por insuficiencia cardiaca.**

El riñón es el órgano que más a menudo se afecta, casi en el 90% de los casos. Inicialmente lo hace en forma de una proteinuria mínima que posterior y rápidamente adquiere carácter nefrótico y en forma lenta, pero progresivamente evoluciona a insuficiencia renal, constituyendo junto con la insuficiencia cardiaca, una de las causas principales de mortalidad de esta patología.

Un amplio porcentaje de las amiloidosis primarias presenta clínica debido al depósito de amiloide en el corazón, que ocasiona principalmente una **miocardiopatía infiltrativa, arritmias y con menor frecuencia, ágor.** Estos síntomas se deben a la característica restrictiva como puede confirmarse ecográficamente.

**En resumen y a modo orientativo, los signos "de alarma" más importantes de la amiloidosis sistémica a tener en cuenta incluyen, el síndrome nefrótico, la neuropatía autonómica (hipotensión postural, diarrea), infiltraciones de los tejidos blandos (macroglosia, síndrome del túnel carpiano, enfermedad respiratoria), hemorragias (cutánea,**

periorbitaria, gastrointestinal), desnutrición, predisposición genética (historia familiar, origen étnico) e insuficiencia cardíaca. Es necesario destacar que el 9% de los casos se presenta con claudicación mandibular, síntoma clínico que a veces es confundido con enfermedad de Horner.

## **6. Amiloidosis cardíaca**

6.1. ***Descripción general:*** Aunque varios tipos de sustancia amiloide pueden infiltrar el corazón, solo la variedad senil, la secundaria o AA, la primaria AL y algunas formas de las hereditarias (ATTR, AApoA-I y AFib) pueden producir clínica cardiovascular significativa.

El patrón infiltrativo cardíaco es similar en todas ellas y puede afectar tanto a la función contráctil como al flujo vascular y a la conducción eléctrica.

**La amiloidosis cardíaca, independientemente del tipo, se presenta como una miocardiopatía restrictiva caracterizada por la disfunción progresiva biventricular diastólica, sistólica y posteriormente, arritmia.**<sup>6</sup> Las primeras manifestaciones cardíacas pueden aparecer como intolerancia al ejercicio y más adelante como insuficiencia cardíaca progresiva, signos y síntomas a tener en cuenta en la evaluación de pacientes en el consultorio. Dado que la clínica cardíaca puede ser la primera manifestación de esta enfermedad compleja, es muy probable que el médico cardiólogo sea el primer profesional que tome contacto con estos pacientes y el enfoque diagnóstico, así como el inicio precoz del tratamiento, dependan de su habilidad para reconocerla y de su conocimiento como para sospecharla. Debido a que los depósitos de sustancia amiloidea se distribuyen en forma de agregados nodulares con ramificaciones que envuelven y aíslan a los miocitos, en las fases iniciales estos producen una disfunción diastólica leve. Al progresar la infiltración, se produce un engrosamiento de las paredes cardíacas con el consecuente empeoramiento de la relajación y la distensibilidad ventricular. El aumento de presiones origina una fisiología restrictiva en las fases más avanzadas y una dilatación auricular a tener muy en cuenta. Definitivamente se produce una necrosis de los miocitos por efecto tóxico directo del amiloide y el desarrollo de fibrosis intersticial. Así también se produce una isquemia resultante de la misma infiltración de la microvasculatura. La afectación difusa de la misma genera numerosos focos endomiocárdicos de isquemia y micro infartos. Si bien los depósitos en el tejido de conducción cardíaca no son habituales, la fibrosis perivascular secundaria a la isquemia puede afectar al nodo sinusal y al Haz de His. Finalmente, y por efecto de todos estos acontecimientos puede haber deterioro en la función sistólica en las fases avanzadas de la enfermedad. La presentación cardíaca puede ir acompañada de manifestaciones en otros órganos, en particular en la amiloidosis AL, como por ejemplo síndrome nefrótico, neuropatía autonómica y afectación pulmonar o bronquial entre otras. El edema pulmonar no es común al principio del proceso, pero se suele observar derrame pleural pericárdico y arritmias auriculares. El síncope es común y se instala como un signo de mal pronóstico. Por lo general, suele ser de esfuerzo o postprandial como parte de la miocardiopatía, sensible a la depleción de volumen intravascular, en combinación con la neuropatía

---

<sup>6</sup> Wechalekar Sanjay M. Banypersad, James C. Moon, Carol Whelan, Philip N. Hawkins and Ashutosh D.. J Am Heart Assoc. 2012;1:e000364 doi.

autonómica, o por compromiso del tejido de conducción (nódulos auriculoventricular o sinoauricular) o, arritmias ventriculares. Estas últimas rara vez causan síncope recurrente. La desproporcionada acumulación de amiloide septal imita a la miocardiopatía hipertrófica con obstrucción dinámica del tracto de salida del ventrículo izquierdo (VI), la cual es rara pero bien documentada. Los depósitos de amiloide dentro de la vasculatura miocárdica pueden provocar isquemia miocárdica mientras que los trombos auriculares son comunes, especialmente en la amiloidosis AL, los que a veces aparecen antes de que ocurra la fibrilación auricular.

Los trombos intracardiacos pueden embolizar ocasionando ataques isquémicos transitorios o accidentes cerebrovasculares, y pueden ser uno de los primeros cuadros de presentación.

**6.2 Tipos de amiloidosis que provocan afección cardíaca:** una vez frente a un paciente con amiloidosis, es necesario el diagnóstico diferencial del tipo que padece, puesto que presentará solamente una de las clases posibles y eso orienta no solo el tratamiento sino establece el pronóstico.

- **Amiloidosis AL o PRIMARIA**

Es la forma más común en países desarrollados, producida por depósito de amiloide de cadena ligera. Prácticamente cualquier discrasia sanguínea que afecte a los linfocitos B (mieloma, linfoma, macroglobulinemia) puede producir esta forma monoclonal y dar lugar a amiloidosis. La afección multiorgánica es lo habitual, con leve predominio masculino y una edad promedio por encima de los 50 años.<sup>7</sup>

Característicamente son comunes los complejos QRS de bajo voltaje en el ECG, sobre todo en las derivaciones de las extremidades. El engrosamiento de la pared del VI suele ser leve a moderado. Rara vez es mayor a 18 mm, incluso en la enfermedad avanzada. El depósito cardíaco de amiloide AL se acompaña de una marcada elevación de los biomarcadores PNC y troponina cardíaca, incluso en una fase temprana. La participación de los depósitos de amiloide en la patología cardíaca es la causa más frecuente de muerte en la amiloidosis AL y es un determinante importante del pronóstico; sin compromiso cardíaco, los pacientes con amiloidosis AL tienen una supervivencia media de alrededor de 4 años, pero el pronóstico de los pacientes con elevación marcada del PNC y troponina cardíaca (enfermedad en estadio III de Mayo) es del orden de los 8 meses.

Otros trabajos hablan acerca de que la afección cardíaca marcaría el pronóstico con una mediana de supervivencia total de 13 meses que se reduce a 4 meses si no se instala el tratamiento si existen ya signos de insuficiencia cardíaca al momento del diagnóstico.

Si el paciente es diagnosticado y la forma sistémica es la predominante, el compromiso cardíaco se convierte en el peor factor pronóstico. Se considera que la expectativa de supervivencia de la amiloidosis AL es sensiblemente peor que otro tipo de amiloidosis cardíacas y que las cadenas ligeras podrían tener un efecto tóxico directo.

---

<sup>7</sup> Wechalekar Sanjay M. Banypersad, James C. Moon, Carol Whelan, Philip N. Hawkins and Ashutosh D. J Am Heart Assoc. 2012;1:e000364 doi.

- **Amiloidosis AA o SECUNDARIA:**

En nuestro medio suele aparecer asociada a colagenopatías o infecciones crónicas. En este caso, la afección renal es dominante en el cuadro clínico siendo la afección cardíaca rara, casi menos que el 5% de los casos, y si la hay, suele ser leve. La mediana de supervivencia con amiloidosis AA es algo superior a los 2 años.

- **Amiloidosis hereditaria:**

Se trata de condiciones autosómicas dominantes en las que los agregados de sustancia son consecuencia de depósitos proteicos mutados. De las distintas amiloidosis hereditarias, solo la apolipoproteína A-I, el fibrinógeno A y con mucha mayor frecuencia la TTR pueden depositarse en miocardio.

En un gran estudio de autopsias que incluyó individuos con amiloidosis cardíaca, el Alelo Val122Ile TTR estuvo presente en el 3,9% de todos los afroamericanos y el 23% de los afroamericanos con amiloidosis cardíaca.

La penetrancia de la mutación no es bien conocida y se asocia con una miocardiopatía de inicio tardío que es indistinguible de la amiloidosis cardíaca senil.<sup>8</sup> Aunque la prevalencia de la enfermedad causada por esta mutación se desconoce, prácticamente no es diagnosticada debido a que el engrosamiento de la pared suele ser atribuido incorrectamente al cuadro de cardiopatía hipertensiva. La afectación cardíaca varía con las mutaciones ATTR y puede ser la presentación o de hecho, la única manifestación clínica. Por ejemplo, la afectación cardíaca es poco frecuente en la variante ATTR asociada a Val30Met (una variante común en Portugal o Suecia), pero es universal y se desarrolla casi al principio en los individuos con la variante ATTR por mutación Thr60Ala (una mutación común en Irlanda).

Las manifestaciones clínicas en caso de que la amiloidosis se deba a la apolipoproteína A1 varían en función del tipo y localización de la mutación del gen, además del compromiso cardíaco, se incluyen nefropatía, neuropatía, depósito de amiloide en sitios cutáneos, afección hepática y disfunción laríngea.

En cuanto a la expresión del gen que determina la participación del fibrinógeno A, se manifiesta clínica y casi exclusivamente con afección renal.

La participación de la TTR implica afectación tanto cardíaca como renal, neuropática y ocular por depósito de amiloide intravítreo.

La afección cardíaca suele aparecer a partir de los 50 años y pareciera ser más prevalente en varones.

---

<sup>8</sup> Peter D Gorevic, MD,Section Editors ,Peter H Schur, MD,Benjamin A Raby, MD, MPH Deputy Editor,Paul L Romain, MD,Disclosures,Genetic factors in the amyloid diseases Literature review current through: Feb 2013. |This topic last updated: jul 13, 2012.

- **Amiloidosis sistémica senil (también denominada de tipo salvaje):**

La prevalencia de los depósitos de TTR de tipo salvaje que llevan al síndrome clínico de amiloidosis ATTR cardíaca queda por determinar, pero es evidente que el este es más raro y diferente. La ATTR de tipo salvaje es una enfermedad predominantemente cardíaca, y la única manifestación extra cardíaca es el antecedente de síndrome del túnel carpiano, que a menudo precede a la insuficiencia cardíaca en 3 a 5 años.

La participación extra cardíaca es inusual. Tanto la ATTR de tipo salvaje como la ATTR Val122Ile son enfermedades que aparecen a partir de los 60 años y a menudo los pacientes reciben el diagnóstico equivocado de cardiopatía hipertensiva. La ATTR de tipo salvaje tiene una gran predominancia masculina y la historia natural sigue siendo poco conocida, pero los estudios indican una supervivencia media de unos 7 años desde su presentación. Es probable que la verdadera incidencia de la ATTR de tipo salvaje sea subestimada y la reciente incorporación de la resonancia magnética cardíaca (RMC) haya mejorado considerablemente la detección de la amiloidosis cardíaca en vida, lo que sugiere que la ATTR de tipo salvaje es más común de lo que se pensaba: representa el 0,5% de todos los pacientes del Reino Unido con amiloidosis atendidos en el centro asistencial hasta 2001, pero que ahora corresponde al 7% de los 1100 casos de amiloidosis atendidos desde fines de 2009 (datos no publicados). Aunque las manifestaciones ecocardiográficas de la ATTR cardíaca pueden ser indistinguibles de la amiloidosis AL avanzada, los pacientes portadores de la primera tienen menos síntomas y mejor supervivencia.

- **Otros tipos de amiloidosis cardíaca:**

En las autopsias de pacientes añosos, suele encontrarse depósito de amiloide en aurícula, provenientes de acumulaciones de PNA (péptido natriurético atrial), como en los ventrículos en donde la responsable es la forma no mutada de la TTR, y provocan cardiomegalia e insuficiencia cardíaca. Afecta casi exclusivamente a varones y es poco frecuente por debajo de los 60 años. A diferencia de otras formas de amiloidosis, la forma senil, que es la que nos ocupa en este párrafo, la afectación de otros órganos es excepcional, exceptuando la presencia de túnel carpiano. La muerte de estos pacientes suele estar en relación con la progresión de la insuficiencia cardíaca y la aparición de arritmias. Los depósitos de amiloide localizados en la aurícula y derivados del péptido natriurético auricular se han asociado con fibrilación auricular, en particular, durante el posoperatorio, tornándose omnipresente con la edad y en la autopsia del 80% de las personas mayores de 70 años.

La amiloidosis AA sistémica que complica a las enfermedades inflamatorias crónicas, en las cuales las fibrillas derivan de la proteína amiloide A sérica de reactante de fase aguda involucra al corazón en el 2% de los casos con amiloidosis AA sistémica. En general, la incidencia de la amiloidosis AA está disminuyendo, lo que posiblemente refleja el mejoramiento de los tratamientos de los trastornos reumatológicos con agentes biológicos.

### **6.3 Presentación clínica cardiovascular**

- **Insuficiencia cardíaca:**

La afectación cardiovascular está dominada por el desarrollo de insuficiencia cardíaca diastólica a predominio de signos congestivos. Pese a que la sobrecarga izquierda es elevada, el edema pulmonar es infrecuente. En estadios avanzados se genera insuficiencia cardíaca sistólica.

- **Angina:**

Cuando hay infiltración y compromiso vascular, los pacientes pueden presentarse con dolor anginoso. Normalmente los vasos afectados son los intramiocárdicos mientras que las arterias epicárdicas no suelen mostrar alteraciones.

- **Sincope o pre sincope:**

Se presentan habitualmente dentro del cuadro clínico de amiloidosis cardíaca, siendo el resultado de la sumatoria de disfunción autonómica y/o arritmias sumado a un corazón con poca reserva funcional.

Con frecuencia se observa la desaparición de la hipertensión arterial si el paciente era hipertenso, instalándose por el contrario la hipotensión postural secundaria a la excesiva diuresis o a la neuropatía autonómica, con alteraciones en todo el cortejo neurohumoral.

La aparición de sincope de esfuerzo tiene un pronóstico poco favorable puesto que es un marcador de miocardiopatía restrictiva severa y se asocia a una elevada mortalidad dentro de los 3 meses siguientes, normalmente en relación con la muerte súbita.

- **Arritmias:**

La presencia de fibrilación auricular es frecuente debido a la dilatación progresiva de las aurículas y a la fisiología restrictiva. Se asocia a una alta incidencia de tromboembolias.

Aunque las arritmias ventriculares son frecuentes, son motivo infrecuente de sincopes y no suelen ser el síntoma de presentación.

Los bloqueos AV y la disfunción nodal son raros.

La muerte súbita de estos pacientes, suele deberse más a disociación electromecánica que al desarrollo de arritmias ventriculares.

- **Otras formas de presentación:**

Una forma rara pero posible de presentación es el taponamiento cardíaco por depósito de amiloide en pericardio o en el septum ventricular que se asemeja a una miocardiopatía hipertrófica.

Aunque la obstrucción dinámica del tracto de salida del ventrículo izquierdo puede aparecer, es rara. El accidente cerebrovascular puede ser una forma de presentación pero muy poco frecuente y representar la consecuencia del origen cardioembólico relacionado con los trombos intracardíacos.<sup>9</sup>

---

<sup>9</sup> Michael Simons, MD, S Vincent Rajkumar, MD, Rodney H Falk, MD, Section Editor, William J McKenna, MD, Deputy Editor, Susan B Yeon, MD, JD, FACC, Disclosures, Clinical manifestations and diagnosis of amyloid cardiomyopathy, Literature review current through: Feb 2013. | This topic last updated: feb 25, 2013.

- **Clínica extracardíaca:**

Aunque sus expresiones varían en función del tipo de amiloidosis, en general hay algún otro órgano afectado. La presencia de síntomas extracardíacos debe explorarse sistemáticamente, como los depósitos cutáneos de amiloide, hematomas cutáneos o periorbitarios, macroglosia, disgeusia, disfonía.

Si bien la combinación de macroglosia y purpura periorbitaria tienen baja sensibilidad como para pensar en amiloidosis, tienen alta especificidad para establecer diagnóstico en asociación con manifestaciones cardíacas.

Como se expresara con anterioridad, las manifestaciones neurológicas como historia de síndrome de túnel carpiano, polineuropatía sensitiva y autonómica son elementos a evaluar en estos pacientes.

Finalmente la afección renal debe ser sistemáticamente investigada por la constancia de su aparición. La proteinuria en rango nefrótico es habitual y su comprobación puede ser la primera sospecha diagnóstica con historia compatible.

## **7. Diagnóstico**

### **7.1 Sospecha clínica:**

Se debe sospechar y plantear el diagnóstico de amiloidosis cardíaca en todo paciente que presente insuficiencia cardíaca diastólica, miocardiopatía restrictiva o engrosamiento de las paredes ventriculares en ausencia de alteración valvular o hipertensión, o ante una hipertensión que se resuelve espontáneamente.

La presencia de síntomas extracardíacos y o antecedentes familiares clásicos como neuropatías, síndrome de túnel carpiano o insuficiencias cardíaca a partir de los 50 años también deben orientar la sospecha.

### **7.2 Evaluación cardiovascular:**

- **Electrocardiograma:** El 46% de los pacientes presentan el trazado clásico de bajos voltajes que definiremos como amplitud de QRS 0.5mV en todas las derivaciones de los miembros inferiores o de 1mV en todas las derivaciones precordiales. Se encuentran signos de hipertrofia ventricular, que definiremos con los criterios de Cornell o Sokolov, en el 16% de los casos. Otros hallazgos incluyen la presencia habitual de patrones de pseudoinfarto, sin su correlato en el ecocardiograma en el 47% de los pacientes.

En una gran mayoría de los casos, casi un 76% de la estadística, los pacientes no presentan alteraciones en el ECG como trastornos de conducción, y solo el 3% suele padecer bloqueos auriculoventriculares de segundo o tercer grado, mientras que un 21% lo presentan en primer grado.

Los bloqueos de rama pueden ser sugestivos y pueden presentarse en un 14% de las series, a predominio del de rama derecha. La fibrilación auricular es poco frecuente. La combinación de bajos voltajes y engrosamiento ventricular es sensible para la sospecha diagnóstica. Asimismo, la presencia de bajos

voltajes en el ECG es más frecuente en amiloidosis AL y es significativamente menor en pacientes con ATTR.

El ECG Holter identifica las arritmias asintomática en más del 75% de los pacientes con amiloidosis cardíaca AL (principalmente las taquiarritmias supraventriculares y algunas taquicardias ventriculares no sostenidas).<sup>10</sup>

- **Ecocardiograma:** Mediante este estudio poco invasivo se pueden encontrar diferentes signos de esta patología aunque los clásicos sean de las fases ya avanzadas de la enfermedad. El hallazgo como signo más temprano es el engrosamiento de la pared ventricular izquierda, particularmente en ausencia de hipertensión arterial en asociación con disfunción diastólica.

Si bien la presencia de paredes engrosadas está presente en otras patologías como la cardiopatía hipertensiva, la miocardiopatía hipertrófica y enfermedades infiltrativas como sarcoidosis o hemocromatosis, convierte a este dato en poco sensible por sí solo, en el análisis general suma a los signos de alerta.

La disfunción diastólica en cambio es el hallazgo del ecocardiograma que lo convierte en característico puesto que está presente en algún grado, en prácticamente todos los pacientes con amiloidosis.

Esta disfunción se explica debido a que los depósitos de amiloide afectan la distensibilidad del ventrículo, lo que se traduce en una disminución de la velocidad del flujo a través de la válvula mitral en la fase inicial de la diástole (disminución de la onda E) y un aumento en la fase tardía (aumento de la onda A) por mayor dependencia en la contracción auricular en el llenado del ventrículo. La disminución en la relación E:A es un signo temprano de afección. Sin embargo, a medida que los ventrículos se vuelven menos distensibles, la presión dentro de la aurícula aumenta y del mismo modo la velocidad inicial de llenado, por lo tanto se produce una pseudonormalización de la relación E:A. Finalmente en las fases avanzadas, la regla general es encontrar un patrón de llenado restrictivo con un tiempo de desaceleración de la onda E reducido y baja velocidad de la onda A, esto asociado a anomalías en el flujo de las venas pulmonares.

Según la bibliografía y en los centros de referencia, se habla de que el uso de Doppler tisular, puede ser de especial interés en esta enfermedad. De este modo y utilizando estos instrumentos de técnica se puede encontrar reducción en las velocidades diastólicas tanto en fases tempranas como tardías en la amiloidosis y permite su identificación incluso cuando no hay hipertrofia ventricular.<sup>11</sup>

El strain permite documentar en forma precoz la afección cardíaca al detectar un deterioro en la función contráctil longitudinal y sus hallazgos se han relacionado con el desarrollo posterior de IC con la posibilidad de diferenciar distintos tipos de amiloidosis.

Otros hallazgos ecocardiográficos incluyen la presencia de valvas engrosadas, derrame pericárdico leve, dilatación biauricular y engrosamiento del septo interauricular aunque este último sea menos frecuente respecto de los

---

<sup>10</sup> Keyur B. Shah, MD; Yoshio Inoue, MD; Mandeep R. Mehra, MD Amyloidosis and the Heart *A Comprehensive Review* Downloaded From: <http://archinte.jamanetwork.com/> on 04/24/2013

<sup>11</sup> Rodney H. Falka,?, Simon W. Dubreyb,aHarvard Vanguard Medical Associates, Harvard Medical School, Boston, MA, USA,bHillingdon Hospital Uxbridge, United Kingdom, Amyloid Heart Disease Progress in Cardiovascular Diseases 52 (2010) 347–361, [www.onlinepcd.com](http://www.onlinepcd.com).

primeros, sobre todo en pacientes en fases avanzadas de la patología. Por su parte hay que destacar que la disfunción sistólica tampoco aparece sino hasta las fases finales.

Si bien la disfunción diastólica es una de las primeras anomalías ecocardiográficas y puede ocurrir antes de la aparición de los síntomas cardíacos, al igual que con todas las investigaciones, la ecocardiografía debe ser interpretada dentro del contexto clínico. Aunque el aspecto miocárdico moteado o granular es característico de la amiloide, dicho hallazgo es inexacto ya que depende de la configuración de la máquina.

La dilatación biauricular, en presencia de engrosamiento biventricular, valvular o septal interauricular, es una pista útil para el diagnóstico.

Las técnicas ecocardiográficas más avanzadas están comenzando a revelar más sobre la patología subyacente y las anomalías funcionales, tales como el movimiento de torsión y distorsión cardíaca, que puede estar aumentado por mecanismos de compensación antes de llegar más tarde al deterioro durante el curso de la enfermedad. Las imágenes de la tensión y velocidad de deformación que derivan de la ecografía speckle tracking pueden ayudar a diferenciar la amiloidosis cardíaca de la miocardiopatía hipertrófica.

En general, la restricción del movimiento es mucho mayor en la zona basal que en la apical. La media de la presión basal del VI es un predictor independiente tanto de las muertes cardíacas como de las muertes en general. La ecocardiografía con contraste utilizando contraste de burbujas transpulmonar puede mostrar la disfunción de la amiloidosis AL. Aunque en un tercio de los casos de amiloidosis AL la ecografía transesofágica puede ayudar a detectar un trombo en la orejuela auricular, esta ventaja todavía no tiene aplicación clínica por falta de más investigación.

- **Resonancia magnética:**

Es especialmente útil cuando existen limitaciones técnicas en las imágenes del ecocardiograma puesto que permite una caracterización morfológica más aceptable y con la ventaja de permitir el estudio de realce con gadolinio.

Los depósitos de amiloide afectan específicamente la cinética de distribución del gadolinio entre sangre y miocardio, manifestándose tras su administración, un mayor acortamiento del T1 subendocárdico y de la diferencia entre la señal en T1 subendocárdico y de sangre.

Esta menor diferencia entre el subendocardio y la sangre se considera que refleja la rápida captación del gadolinio por los depósitos de amiloide del miocardio y su rápida desaparición de la sangre. El patrón de captación de gadolinio en los pacientes con amiloidosis cardíaca se ha descrito inicialmente como subendocárdico y general, sin afección circunscripta a un territorio en particular como ocurre en la cardiopatía isquémica. Más tarde se comprueba que incluso en patrón puede ser en parches o transmural, o no mostrar captación de gadolinio. Aunque no esté por completo establecido el papel diagnóstico de la RM, la coexistencia de patrones sugestivos de captación junto con la demostración de amiloide en otro órgano, puede interpretarse como sinónimo de amiloidosis cardíaca y por lo tanto, no sería necesaria la toma de muestra para biopsia.

El problema se presenta en las fases precoces de la enfermedad, en las cuales se desconoce todavía el papel de la RM en cuanto a su especificidad.

- **Biomarcadores cardíacos:**

Las mediciones del PNC, su fragmento más estable, el N-terminal (NT-proBNP) y las troponinas cardíacas, son extremadamente informativas en la amiloidosis AL, el único tipo de amiloidosis en el que se ha estudiado en forma sistemática. Su valor en la amiloidosis TTR aún no se ha determinado. El PNC/NT-proPNC se elimina por los riñones (el PNC también lo hace en parte por el hígado), lo que motiva errores en la evaluación de los pacientes con afectación renal. El nivel elevado del NT-proPNC en la amiloidosis sistémica es un marcador sensible de afectación cardíaca; un punto de corte  $>152$  pmol/l se asocia con mayor tasa de mortalidad (72% vs. 7,6% por año). Un NT-proPNC anormal es un factor predictivo de manifestaciones clínicas de un compromiso cardíaco significativo en el futuro. En general, el PNC/NT-proPNC refleja las presiones de llenado elevadas, pero los depósitos de amiloide pueden tener un efecto de gránulos de PNC locales que se hallan en mayores cantidades en los miocitos adyacentes a los depósitos de amiloide. La elevación de los marcadores de troponina es de mal pronóstico, pero el mecanismo sigue siendo poco conocido. La troponina de alta sensibilidad es anormal en más del 90% de los pacientes cardíacos, y la combinación de PNC/NT-proPNC más las mediciones de la troponina se utilizan para estadificar y estratificar el riesgo de los pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL. Se destaca que la concentración de PNC/NT-proPNC en la amiloidosis AL puede caer ostensiblemente unas semanas después del tratamiento que reduce sobre todo la producción de cadenas livianas amiloidogénicas. La base de este acelerado fenómeno, que no se refleja en los cambios ecocardiográficos o de la RMC, todavía se desconoce, pero un descenso importante se asocia con mejores resultados. Un aumento precoz transitorio de PNC/NT-proPNC puede ocurrir después del tratamiento con los inmunomoduladores utilizados con frecuencia para el manejo de la amiloidosis, pero las causas y el significado son poco claros.

- **Confirmación del diagnóstico de amiloidosis cardíaca: toma de Biopsia**

Se requiere la demostración de depósitos de sustancia amiloide en una muestra para biopsia, si bien esta no necesariamente debe ser cardíaca.

La biopsia endomiocárdica ha sido considerada el estándar de oro para demostrar los depósitos de amiloide en el corazón. Aunque el compromiso cardíaco puede deducirse razonablemente en los pacientes con amiloidosis sistémica comprobada por las características clínicas, el ECG, el ecocardiograma, y los biomarcadores, etc., cuando se sospecha amiloidosis cardíaca aislada o de tipo fibrilar o cuando no puede identificarse de otras maneras se hace necesaria la biopsia endomiocárdica. En la práctica, la indicación más común de la biopsia endomiocárdica es diferenciar entre la amiloidosis AL y la ATTR en los pacientes de mayor edad, de los cuales casi un 5% tiene gammapatía monoclonal no determinada.

También está indicada en los pacientes con un VI engrosado confirmado por ecocardiografía después de haber excluido la hipertensión, las valvulopatías y una historia familiar de miocardiopatía hipertrófica, en particular si el paciente es joven. Las complicaciones como la perforación siguen siendo un riesgo pequeño pero real y puede no ser bien tolerada en la miocardiopatía restrictiva. La presencia de depósitos de amiloide debe ser confirmada por tinción con Rojo Congo mientras que la inmunohistoquímica puede resultar útil para identificar el tipo fibrilar en alrededor del 60-70% de los casos.<sup>12</sup>

Si hay signosintomatología clínica, signos ecocardiográficos típicos y se demuestra depósito de amiloide en otros tejidos, puede darse como asumido el diagnóstico de amiloidosis cardiaca.

Puede recurrirse a biopsia de mucosa rectal, aspirado de grasa abdominal, glándulas salivales. De ser negativa la demostración en estos tejidos y la sospecha es firme, la biopsia cardiaca es necesaria. Se toman cuatro muestras endomiocárdicas puesto que aseguran una sensibilidad del 100%.

Como se expresara en párrafos anteriores, las fibrillas de amiloide se tiñen con Rojo Congo, dando la birrefringencia verde manzana patognomónica bajo la microscopía de luz de polarización cruzada, que sigue siendo el estándar de oro para la identificación de los depósitos de amiloide.

- **Diagnóstico de la clase de amiloidosis:**

Reconocer frente a cuál de los subtipos nos encontramos frente a un paciente con diagnóstico de amiloidosis cobra relevancia puesto que de ello dependen no solo el tratamiento sino el pronóstico de la enfermedad.

Distintas técnicas inmunohistoquímicas y de inmunofluorescencia permiten distinguir el tipo de material amiloide aunque no estén disponibles en todos los centros de diagnóstico, incluso no suelen incluir subtipos inhabituales o subtipos dentro de las amiloidosis TTR senil y hereditaria. Para estas dos últimas es necesario un examen genético.

La literatura recomienda que mientras no se haya podido realizar determinación del subtipo en biopsia, deberá descartarse amiloidosis AL mediante la exclusión de alguna discrasia productora de cadenas ligeras. Para ello se recomienda realizar la inmunofijación en suero y orina más que la electroforesis puesto que la cantidad de para proteínas puede ser pequeña y la inmunofijación tiene mayor sensibilidad.

La gammagrafía de detección del componente P de amiloide sérico se ha empleado en algunos centros especializados para evaluar la extensión de los depósitos de amiloide, incluso para el monitoreo del tratamiento, sucede que no está disponible comercialmente y que no logra identificar la amiloidosis TTR ni los depósitos en amiloidosis cardiaca. La gammagrafía con tecnecio di fosfato se ha propuesto como una técnica interesante para distinguir entre los depósitos cardiacos de amiloide TTR frente a los de la amiloidosis AL. Los corazones de los pacientes con amiloidosis TTR, sea hereditaria o senil, captan el tecnecio mientras que los de aquellos con amiloidosis AL no lo captan. Según la bibliografía, se lleva varios años aplicando esta técnica y se considera que cuando la captación es abundante o nula, efectivamente permite discriminar las dos etiologías aunque un escaso porcentaje de pacientes con amiloidosis AL presenten ligera captación a nivel cardiaco.

---

<sup>12</sup> Soledad Pérez S. "Amiloidosis", Becada de Inmunología Clínica, Sección Inmunología y Alergología, Depto. de Medicina, Hospital Clínico, Universidad de Chile.

## **8. Tratamiento**

### **8.1 Tratamiento cardiovascular: breve reseña**

Si bien el tratamiento de esta patología es complejo y se requiere el seguimiento bien cercano como la atención, tanto de la patología de base como de todo el cortejo orgánico involucrado, en este caso se hará una breve reseña del abordaje cardiológico.

La base del tratamiento es la administración de diuréticos a los efectos de controlar los síntomas congestivos, a altas dosis si se combina con afección renal con proteinuria a rango nefrótico. El control de peso y balance hídricos en este caso serán fundamentales.

Respecto de los beta bloqueantes no hay demasiados datos en la literatura acerca de su conveniencia dado que si el paciente asocia neuropatía autonómica, pueden causarle hipotensión y bradicardia.

Respecto de los IECA, estos suelen ser pobremente tolerados salvo en la amiloidosis senil, pero su riesgo sigue siendo la hipotensión severa.

La digoxina así como algunos antagonistas del calcio se unen a los depósitos de amiloide siendo muy difícil controlar sus concentraciones, por lo tanto el riesgo consiste en una intoxicación digitalica incluso con concentraciones normales en sangre.

En caso de documentarse trombos intracardiacos, fibrilación auricular o ausencia de contracción auricular en el ecocardiograma debe iniciarse terapia anticoagulante.

Antiarrítmicos como la amiodarona suelen indicarse y ser bien tolerados si se decide su uso para mantener el ritmo sinusal. Si bien la muerte súbita no es infrecuente, se relaciona mas con disociaciones electromecánicas que con arritmias ventriculares de manera que la utilidad del desfibrilador en esta población no está clara.

La indicación de marcapasos por su parte, debe seguir las indicaciones generales, solo que como en estos pacientes coexisten factores que agravan episodios de bajo gasto cardiaco como la neuropatía autonómica o la hipoalbuminemia, el umbral para la indicación de estos dispositivos suele ser muy bajo.

### **8.2 Tratamiento de la enfermedad de base: resumen**

Respecto de la amiloidosis AL, el tratamiento se basa en la administración de la quimioterapia adecuada destinada a eliminar o controlar la discrasia productora de paraproteína amiloidótica, pudiendo en algunos casos conducir a la regresión de los depósitos en algunos pacientes. Existen diversos regímenes entre ellos pautas con nuevos fármacos como el ruituximab o el bortezomib. Altas dosis de mefalán asociada a trasplante de medula ósea es el procedimiento de elección en amiloidosis AL pese a su alta mortalidad.

La afectación cardiaca es un gran condicionante de la respuesta satisfactoria al tratamiento, de modo que aquellos individuos con insuficiencia cardiaca descompensada, fracción de eyección menor de 40% o presión arterial sistólica menos a 90 mmHg no se someten a TMO. Aquellos pacientes con más de un

tejido afectado, tienen alta mortalidad por lo tanto no se los considera buenos candidatos para este procedimiento.

En cuanto a las amiloidosis hereditarias, se considera que el único procedimiento efectivo para tratar la fuente productora de amiloide es el trasplante hepático.

En cuanto a los pacientes con amiloidosis AA, el tratamiento efectivo de las enfermedades inflamatorias o infecciosas de base reduce las concentraciones plasmáticas y mejora el pronóstico. Los inhibidores del FNT así como la interleukina 1 suprimen la respuesta aguda en pacientes con enfermedades autoinmunes y previenen el desarrollo de amiloidosis.

El recurso del trasplante cardíaco se convierte en la única alternativa cuando la afección cardíaca es muy grave. Se ha realizado esporádicamente ante la posibilidad de progresión de la enfermedad en otros órganos y recurrencia de la amiloidosis en el injerto.

Se recurre al trasplante si se comprueba que la afección amiloidótica significativa solo afecta al corazón.

De todas maneras, dependiendo del tipo de amiloidosis, de la extensión, de la localización única o múltiple y el estado crítico del paciente, la decisión de trasplante se evalúa de forma multidisciplinaria y para cada caso en particular debido a la alta mortalidad del procedimiento en estos individuos.

### **Nuevas terapias:**

Varias moléculas que actúan sobre los depósitos de amiloide se pusieron a consideración en los últimos años como potenciales tratamientos para estos pacientes. Algunas de ellas tienen un mecanismo de acción que consiste en eliminar el componente SAP de los depósitos con la finalidad de que esto reduzca los agregados de sustancia. La evaluación de las dosis y tolerabilidad aun está en estudio.

Otra posibilidad es la estabilización de la molécula TTR para evitar su plegamiento anormal y por lo tanto su depósito, mediante la incorporación de Diflusinal o ácido flumenamico. Estas moléculas son antiinflamatorios que estabilizan la forma tetramérica de TTR, aunque los estudios actuales solo incluyen pacientes con afectación neuropática y sin compromiso cardíaco significativo.

Un ensayo que evalúa la efectividad de una droga Fx1006A en pacientes con afección neuropática o cardíaca, se completó en pacientes con mutación Va122Ile o en la forma senil pero aun no se dispone de experiencia en argentina.

## **V.MATERIAL Y METODOS**

### **1.Tipo de diseño**

Este trabajo se estructura en un modelo descriptivo, observacional y retrospectivo. Asimismo es unicéntrico y cuantitativo.

Se analizan tanto la bibliografía disponible como la concordancia con los casos que se han presentado y diagnosticado en el Hospital Universitario de la UAI.

Se realiza una revisión de tres casos a los que se ha arribado al diagnóstico de amiloidosis. Se revisan sus historias clínicas, motivos de consulta, motivos de internación, sospechas diagnósticas, selección de estudios complementarios y forma de presentación de la patología.

Se destaca que entre el primer y el tercer paciente, la secuencia diagnóstica se ha modificado y optimizado en tiempo debido a la rapidez con que se ha sospechado amiloidosis, a la experiencia acumulada y a la performance en el manejo de estos casos.

Asimismo, se entrevista al plantel clínico de la Institución para aproximar el nivel de sospecha que se tiene de la enfermedad.

### **2.Universo:**

Pacientes tratados en el servicio de cardiología del Hospital Universitario de la UAI con internación en UCO.

### **3.Muestra:**

La casuística trabajada en este centro de complejidad se compone de tres pacientes con diagnóstico final de amiloidosis cardíaca, cantidad que para la frecuencia de esta patología representa una muestra significativa.

A los efectos de evidenciar las características comunes que presentaron estos pacientes y que han dado origen a la sospecha de amiloidosis cardíaca, se ofrecerá un cuadro resumen solamente con aquellos datos relevantes y significativos que se relacionen en forma manifiesta con la patología que motiva esta presentación.

### **4.Criterios de inclusión:**

Se incluyen en el presente trabajo, pacientes con patología cardiovascular sugerente de amiloidosis internados en el periodo 2012 a 2013 y que han sido motivo de ateneos de discusión o presentación.

Asimismo se incluyen estos pacientes a quienes se ha diagnosticado amiloidosis cardíaca por biopsia como gold standard.

### **5.Criterios de exclusión:**

En el presente trabajo no se considera casuística anterior al 2012, pacientes con diagnóstico establecido con anterioridad, ni pacientes con sospecha de amiloidosis sin diagnóstico anatomopatológico por biopsia.

Se excluyen pacientes con presentación similar pero con diagnóstico de miocardiopatía hipertensiva o miocardiopatías de otra etiología.

### **6.Fuentes e instrumentos:**

Se recurre a las historias clínicas de los pacientes involucrados, a la entrevista con dichos individuos, a la entrevista con el equipo tratante, a la bibliografía disponible y a la preparación de las presentaciones en ateneo que como residente se me han encomendado con estos casos en particular.

En el plan y realización del trabajo, la obtención de los resultados fueron facilitados por la observación, estudio, separación y comparación de los diferentes datos o informaciones aportados por cada una de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico presuntivo de amiloidosis, que cumplieron criterios de internación. Obtenido todo el material, los datos que se consideraron más sobresalientes fueron volcados en un cuadro.

Posteriormente, luego de ser evaluados y analizados, el procesamiento de los mismos fue volcado en las tablas y gráficos para la presentación de los resultados obtenidos.

## **VI.RESULTADOS:**

### **6.1 Resultados obtenidos:**

En el Hospital Universitario de la UAI, ubicado en la Ciudad de Buenos Aires, tuvo lugar la realización del presente trabajo que conto con un universo total de tres pacientes internados con diagnostico presuntivo y final de amiloidosis cardiaca.

A continuación y como se anticipara en el apartado descriptivo de la muestra, se presenta a modo de resumen un cuadro síntesis con los aspectos más relevantes de las historias clínicas disponibles de estos pacientes, a quienes el diagnóstico de amiloidosis se les ha establecido por biopsia.

<b>Características clínicas y cardiológicas</b>	<b>Paciente 1</b>	<b>Paciente 2</b>	<b>Paciente 3</b>
<b>Edad</b>	65 años	58 años	66 años
<b>Sexo</b>	masculino	masculino	masculino
<b>ANTECEDENTES CARDIOLOGICOS</b>	Hipertensión arterial		Hipertensión arterial IAM previo ATC con stent
<b>SIGNO SINTOMATOLOGÍA</b>	<b>INSUFICIENCIA CARDIACA:</b> Ingurgitación yugular 2:3	<b>INSUFICIENCIA CARDIACA:</b> Ingurgitación yugular 2:3	<b>INSUFICIENCIA CARDIACA:</b> Ingurgitación yugular 2:3
	Sin cardiomegalia	Cardiomegalia	Sin cardiomegalia
	Edema de miembros inferiores 3:6	Edema de miembros inferiores 3:6	Edema de miembros inferiores 3:6
	Rales crepitantes bibasales	Rales crepitantes bibasales	
	Hepatomegalia	Hepatomegalia	Hepatomegalia
			Presíncope
	No derrame pleural	Derrame pleural derecho	Anasarca

	<b>Disnea progresiva</b>	<b>Disnea progresiva</b>	<b>Sin síntomas respiratorios</b>
<b>ANTECEDENTES CLINICOS</b>	<b>Insuficiencia renal post renal, hemodiálisis temporaria previa</b>	<b>Hemodiálisis temporaria en internación</b>	<b>Insuficiencia renal crónica Proteinuria en rango nefrótico, hemoglobinuria Amiloidosis renal diagnosticada por biopsia.</b>
	<b>Oliguria</b>	<b>Oliguria</b>	<b>Oliguria</b>
	<b>Descenso de peso</b>	<b>Descenso de peso</b>	
<b>ECG</b>	<b>Microvoltaje en todo el trazado</b>	<b>Microvoltaje en todo el trazado</b>	<b>R.S secuela anterior e inferior y microvoltaje</b>
<b>ECOCARDIOGRAMA</b>	<b>FSVI conservada</b>	<b>FSVI conservada</b>	<b>FSVI y D conservadas</b>
	<b>FEY 60%</b>	<b>FEY 60%</b>	<b>FEY 56%</b>
	<b>Grosor parietal severamente aumentado</b>	<b>Grosor parietal aumentado en ventrículo izquierdo</b>	<b>Grosos parietales biventriculares aumentados</b>
	<b>Hipertrofia ventricular derecha</b>		<b>Hipertrofia ventricular izquierda concéntrica leve</b>
		<b>Hipertrofia moderada a severa de ventrículo izquierdo</b>	
	<b>IM moderada IT leve</b>	<b>IM leve IT leve</b>	<b>Estenosis aórtica severa, insuficiencia aórtica y tricuspídea leves</b>
	<b>Aurícula derecha e izquierda dilatadas</b>	<b>Aurícula derecha dilatada</b>	<b>Aurícula izquierda con leve dilatación</b>
	<b>Hipertrofia de septum interauricular</b>		
	<b>Ecorrefringencia miocárdica</b>	<b>Ecorrefringencia miocárdica</b>	<b>Ecorrefringencia miocárdica</b>
		<b>Derrame pericárdico</b>	
<b>Pruebas de estres</b>	<b>Negativo para isquemia</b>	<b>Negativo para isquemia miocárdica</b>	<b>Negativo para isquemia miocárdica</b>

<b>SOSPECHA DIAGNOSTICA</b>	Miocardiopatía hipertrófica Miocardiopatía infiltrativa	Miocardiopatía hipertrófica Miocardiopatía infiltrativa	Amiloidosis cardíaca
<b>RNM CARDIACA</b>	Miocardiopatía hipertrófica localizada no obstructiva de VI con función sistólica conservada IT leve a moderada AD dilatada No se detecta infiltración ni fibrosis intramiocárdica	Miocardiopatía hipertrófica	No se solicitó
<b>EVALUACION DEL PACIENTE</b>	Sin coincidencia entre sospecha clínica, ECG, Ecocardiografía y resonancia magnética Se solicita biopsia endomiocárdica	Signosintomatología sugestiva para amiloidosis con coincidencia entre estudios complementarios. Se solicita biopsia gingival	Signosintomatología con criterios clínicos, de laboratorio y con estudios complementarios sugestiva de amiloidosis. Se solicita biopsia endomiocárdica
<b>BIOPSIA ENDOMIOCARDICA o gingival</b>	Amiloidosis cardíaca	Amiloidosis cardíaca	Amiloidosis cardíaca

## **6.2 Análisis de los resultados:**

Se han relevado tres historias clínicas documentadas.  
En los tres casos de pacientes con diagnóstico establecido de amiloidosis cardíaca se destacaron los siguientes datos:

Todos de sexo masculino, entre 58 y 66 años de edad en coincidencia con la bibliografía en cuanto a la edad guía para sospecha.

Los tres pacientes internados presentaron los siguientes criterios en común:

<b>Clínica</b>	<b>ECG</b>	<b>Ecocardiograma</b>	<b>Ecoestres</b>	<b>Biopsia endo Miocárdica y o gingival</b>
<p>Insuficiencia cardíaca:                      Ingurgitación yugular 2:3,                      edema de miembros inferiores,                      hepatomegalia</p> <p>Trastornos renales acompañados de proteinuria y oliguria</p>	<p>Alteraciones de la conducción,                      Microvoltaje en todas las derivaciones.</p>	<p>FSV conservadas                      FEY alteradas</p> <p>Grosos ventriculares patológicos</p> <p>Hipertrofias ventriculares</p> <p>Ecorrefringencia miocárdica</p> <p>Insuficiencias valvulares</p> <p>Dilatación auricular</p>	<p>Negativos para isquemia miocárdica</p>	<p><b>Amiloidosis cardíaca confirmada</b></p>

Dos de los pacientes presentaron dos criterios en común, asociados a los anteriores:

- Hipertensión arterial
- Sin cardiomegalia
- Disnea progresiva
- Rales crepitantes bibasales
- Derrame pleural
- Miocardiopatía hipertrófica

En un solo caso un solo criterio asociado al resto:

- Pre síncope
- Hipotensión ortostática

- Sin síntomas respiratorios
- Amiloidosis renal previamente diagnosticada
- Anasarca
- Hipertrofia de septum ventricular
- Derrame pericárdico

Los resultados de las pruebas inmunohistoquímicas que revelan la clase de amiloidosis que han sufrido estos pacientes no serán comentadas en este trabajo por exceder sus alcances y por no constar en sus historia clínicas debidamente documentadas.

Asimismo cabe destacar que en las entrevistas con médicos del plantel clínico, los colegas han destacado conocer la enfermedad y derivar a los pacientes a la interconsulta con cardiología cuando la sintomatología lo amerita. Del mismo modo, en la discusión conjunta de los pacientes, se comparten los criterios de sospecha, pero, también se considera oportuno contar con un algoritmo diagnóstico que permita la rápida toma de decisiones en beneficio de los pacientes con sospecha de amiloidosis.

A continuación se muestra un algoritmo posible, reorganizado según la bibliografía disponible y que estará a consideración de todo el plantel en el momento en que se considere oportuno, adaptado a la realidad de nuestra Institución:

**Sospecha clínica:**

Insuficiencia cardíaca  
congestiva  
Trastornos renales  
Síntomas extracardíacos  
y/o antecedentes  
familiares



**Evaluación cardíaca:**

ECG  
Ecocardiograma  
Resonancia Magnética  
BNP (péptido natriurético),  
troponina I

**Evaluación extracardíaca:**

Función renal  
Sedimento urinario  
Proteinuria de 24hs  
Función hepática



**Sospecha persistente o firme:**

Muestra para biopsia:  
Mucosa rectal, aspirado  
de grasa abdominal,  
glándula salival, corazón,  
riñón.



**Biopsia positiva:  
Amiloidosis confirmada.**

La inmunohistoquímica  
para la tipificación  
dependerá de los  
materiales disponibles.

## **VII.DISCUSION**

Si bien las individualidades en la presentación de los pacientes analizados son notables como en todo caso clínico, la sintomatología en común ha sido sugestiva de amiloidosis, del mismo modo que la forma de presentación.

Coincidentemente con la literatura, las manifestaciones cardíacas y extracardíacas en los tres casos, ha permitido arribar al diagnóstico de amiloidosis cardíaca en tiempos dispares, debido a los elementos disponibles y a la evaluación de otros posibles diagnósticos diferenciales en cada caso.

En los ateneos de discusión, se han presentado estos tres casos que han servido para arribar a coincidencias en cuanto a la necesidad de contar con un algoritmo, disponer de un mayor nivel de sospecha y de este modo tener en cuenta a la amiloidosis cardíaca dentro de las patologías posibles en la presentación de los pacientes con clínica cardiológica.

Teniendo en cuenta que estadísticamente esta patología no es tan frecuente como otras enfermedades que suelen presentarse en consultorio, sería prudente pensar que su subdiagnóstico, su bajo índice de sospecha y la tardanza en solicitar los estudios complementarios adecuados tienen que ver con el conocimiento acerca de los síntomas guía orientativos y con la presentación similar que comparte con otras enfermedades.

Si bien en la literatura cardiológica sobre amiloidosis aparecen interesantes algoritmos, la gran diversidad de diagnósticos diferenciales que incluyen patologías más frecuentes, a veces retrasa la solicitud de estudios específicos.

Por este motivo, tener presentes los antecedentes, criterios electrocardiográficos y ecocardiográficos y algunos síntomas clínicos, optimizarían y acortarían el tiempo diagnóstico en el ámbito clínico.

El algoritmo diagnóstico que se ha seleccionado de la bibliografía disponible está todavía en acuerdo y consideración como para ser implementado.

## VIII.CONCLUSIÓN

El término amiloidosis, hace referencia a una enfermedad de depósito extracelular de proteínas autólogas que conforman fibrillas anormales insolubles compuestas por diferentes subunidades de bajo peso molecular. Estos depósitos que proceden de proteínas séricas después de sufrir cambios en su conformación, adoptan una estructura predominante en hoja beta plegada alineadas en forma anti paralela, es decir como fibrillas de amiloide.

El espectro y el patrón de afectación de los órganos es muy amplio, pero en la mitad de los casos hay participación cardíaca siendo a veces la amiloidosis cardíaca la única manifestación, y que puede ser rápidamente progresiva. Las manifestaciones clínicas de la amiloidosis son independientes de su etiología, y están, como es esperable, en estrecha relación con los órganos afectados.

El riñón es el órgano que más a menudo se afecta, casi en el 90% de los casos. Inicialmente lo hace en forma de una proteinuria mínima que posterior y rápidamente adquiere carácter nefrótico y en forma lenta, pero progresivamente evoluciona a insuficiencia renal, constituyendo junto con la cardíaca, una de las causas principales de mortalidad de esta patología.

Un amplio porcentaje de las amiloidosis primarias presenta clínica debido al depósito de amiloide en el corazón, que ocasiona principalmente una **miocardiopatía infiltrativa de tipo congestivo, arritmias y con menor frecuencia, ángor**. Estos síntomas se deben a la característica restrictiva como puede confirmarse ecográficamente.

La amiloidosis cardíaca, por su parte, puede originarse ya sea en el contexto de una afección sistémica como es lo más frecuente, o de una forma localizada. Solo algunos de los precursores amiloidóticos producen afección cardíaca y su naturaleza variada hace que reconocerla de forma precoz como para instalar el tratamiento no sea una tarea sencilla.

Aunque varios tipos de sustancia amiloide pueden infiltrar el corazón, solo la variedad senil, la secundaria o AA, la primaria AL y algunas formas de las hereditarias (ATTR, AApoA-I y AFib) pueden producir clínica cardiovascular significativa.

El patrón infiltrativo cardíaco es similar en todas ellas y puede afectar tanto a la función contráctil como al flujo vascular y a la conducción eléctrica.

Se debe sospechar y plantear el diagnóstico de amiloidosis cardíaca en todo paciente que presente insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos renales, ECG con microvoltaje y ecocardiograma con paredes engrosadas.

La presencia de síntomas extracardíacos y o antecedentes familiares clásicos como neuropatías, síndrome de túnel carpiano o insuficiencia cardíaca a partir de los 50 años también deben orientar la sospecha.

El diagnóstico de amiloidosis se apoya en datos electrocardiográficos, ecocardiográficos, resonancia magnética, biomarcadores y el gold standard que sigue siendo la biopsia endomiocárdica.

Una vez frente a un paciente con amiloidosis, es necesario el diagnóstico diferencial del tipo amiloidótico que padece, puesto que presentar solamente

una de las clases posibles y eso orienta no solo el tratamiento sino que establece el pronóstico.

Los tres pacientes que han sido diagnosticados de amiloidosis en el Hospital Universitario de la UAI han presentado la clínica característica de esta enfermedad, tanto en la forma de inicio, motivo de consulta, motivo de internación, evolución, tanto como en los resultados orientativos guía de los estudios complementarios que se les han realizado.

Si bien las individualidades enfrentaron a los cardiólogos con otros diagnósticos diferenciales, en estos tres casos, el nivel de sospecha ha acertado notablemente el tiempo de resolución y la decisión respecto de la solicitud de estudios complementarios adecuados.

## **IX BIBLIOGRAFIA**

- Rev.Esp.Cardiol.2011;64(9)797.Garcia Pavia Carlos y Cols."Amiloidosis también una enfermedad del corazón".
- Herrera Ramon N, Amiloidosis, en Revista de la Facultad de Medicina, vol.6 Nro.5 año 2005.
- Peter D Gorevic, MD,Section Editor,Peter H Schur, MD,Deputy Editor,Paul L Romain, MD Disclosures, An overview of amyloidosis,Literature review current through: Feb 2013. [This topic last updated: sep 13, 2012.
- Wechalekar Sanjay M. Banypersad, James C. Moon, Carol Whelan, Philip N. Hawkins and Ashutosh D.. J Am Heart Assoc. 2012
- Michael Simons, MD,S Vincent Rajkumar, MD,Rodney H Falk, MD,Section Editor,William J McKenna, MD,Deputy Editor,Susan B Yeon, MD, JD, FACC,Disclosures,Clinical manifestations and diagnosis of amyloid cardiomyopathy,Literature review current through: Feb 2013. [This topic last updated: feb 25, 2013.
- Peter D Gorevic, MD,Section Editors,Peter H Schur, MD,Benjamin A Raby, MD, MPH Deputy Editor,Paul L Romain, MD,Disclosures,Genetic factors in the amyloid diseases Literature review current through: Feb 2013. [This topic last updated: jul 13, 2012.
- S Vincent Rajkumar, MD,Section Editors,Richard J Glassock, MD, MACP,Robert A Kyle, MD,Steve J Schwab, MD,Deputy Editor,Rebecca F Connor, MD,Disclosures,Pathogenesis of immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis and light and heavy chain deposition diseases,Literature review current through: Feb 2013. [This topic last updated: nov 27, 2012.
- Soledad Pérez S. "Amiloidosis",Becada de Inmunología Clínica,Sección Inmunología y Alergología, Depto. de Medicina,Hospital Clínico, Universidad de Chile.
- Keyur B. Shah, MD; Yoshio Inoue, MD; Mandeep R. Mehra, MD Amyloidosis and the Heart *A Comprehensive Review* Downloaded From: <http://archinte.jamanetwork.com/> on 04/24/2013.
- Rodney H. Falka,?, Simon W. Dubreyb,aHarvard Vanguard Medical Associates, Harvard Medical School, Boston, MA, USA,bHillingdon Hospital Uxbridge, United Kingdom, Amyloid Heart Disease Progress in Cardiovascular Diseases 52 (2010) 347–361, [www.onlinepcd.com](http://www.onlinepcd.com).
- Sanjay M. Banypersad, James C. Moon, Carol Whelan, Philip N. Hawkins Updates in Cardiac Amyloidosis: A Review American Heart Association, 7272 doi: 10.1161/JAHA.111.000364 *J Am Heart Assoc.* 2012;1:e000364; originally published April 23, 2012;
- Kyle RA. Amyloidosis: a convoluted story. *Br J Haematol* 2001; 114:529.
- Gosal WS, Myers SL, Radford SE, Thomson NH. Amyloid under the atomic force microscope. *Protein Pept Lett* 2006; 13:261.
- Dubrey SW, Hawkins PN, Falk RH. Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral. *Heart* 2011; 97:75.
- Revesz T, Holton JL, Lashley T, et al. Genetics and molecular pathogenesis of sporadic and hereditary cerebral amyloid angiopathies. *Acta Neuropathol* 2009; 118:115.
- Howard ME, Ireton J, Daniels F, et al. Pulmonary presentations of amyloidosis. *Respirology* 2001; 6:61.
- Eder L, Bitterman H. Image in clinical medicine. Amyloid purpura. *N Engl J Med* 2007; 356:2406.
- Merlini G, Seldin DC, Gertz MA. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol* 2011; 29:1924.

## X.ANEXOS

IMÁGENES a tener en cuenta:

### Manifestaciones extra cardíacas de AMILOIDOSIS:



Imagen de un paciente con amiloidosis. Algunos hematomas en rostro.



Detalle de macroglosia en paciente con amiloidosis



Edema periorbitario en amiloidosis

Collage : Amiloidosis



Arreglado por Iñac (Crua: Constanza, Ene10)



Amyloidosis secundaria a osteomielitis



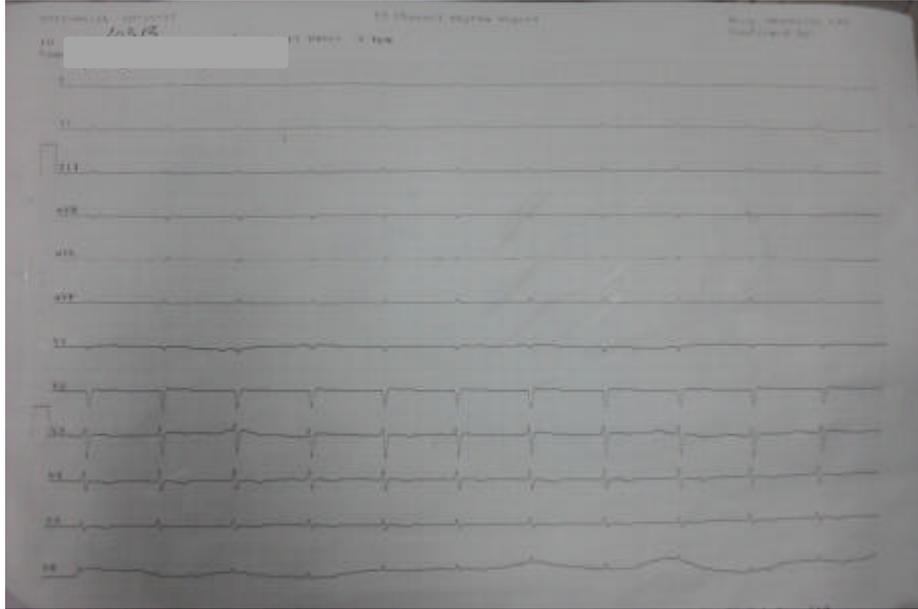
amiloidosis renal



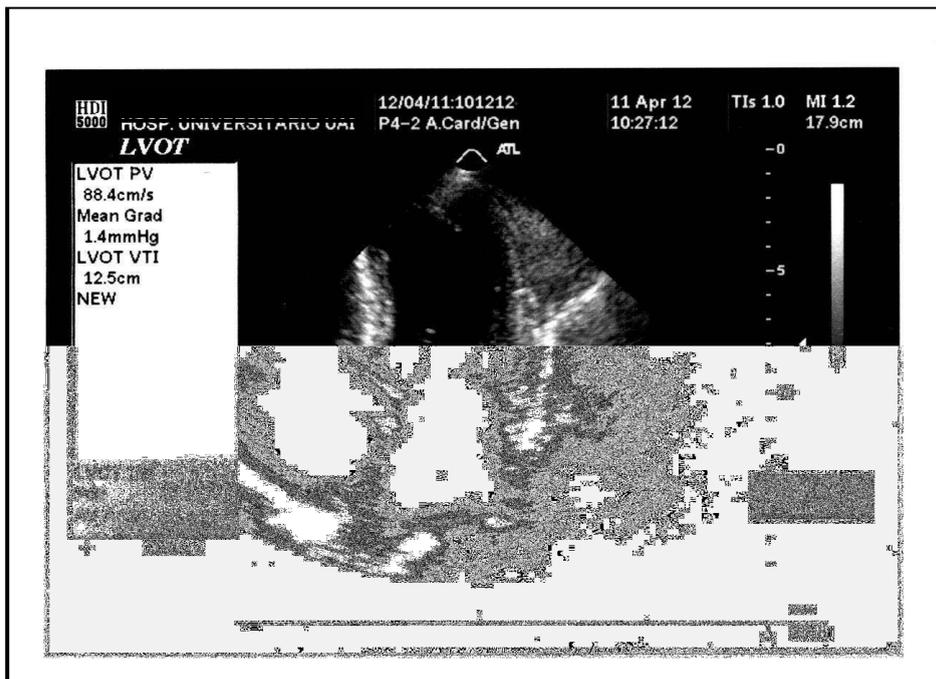
amiloidosis laríngea

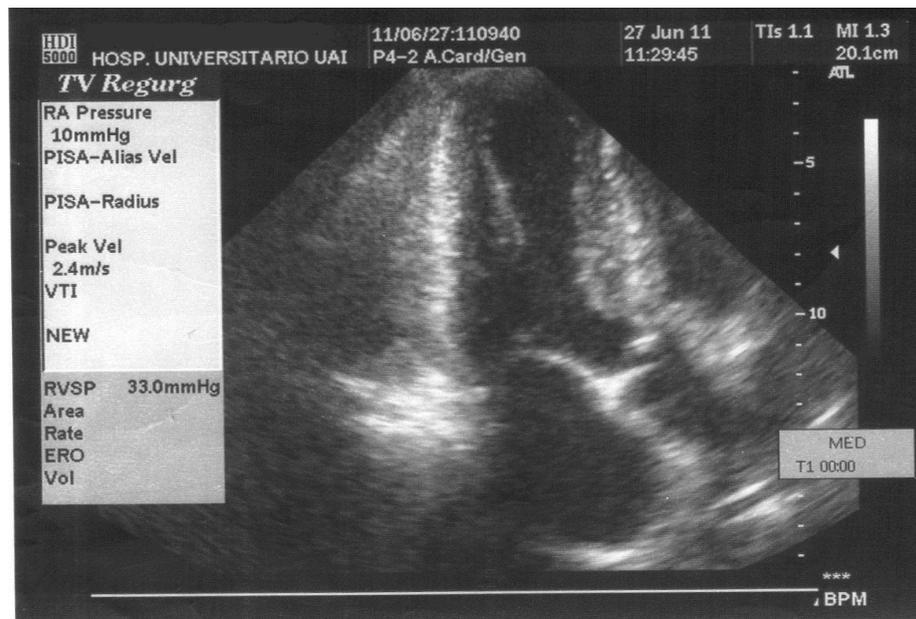
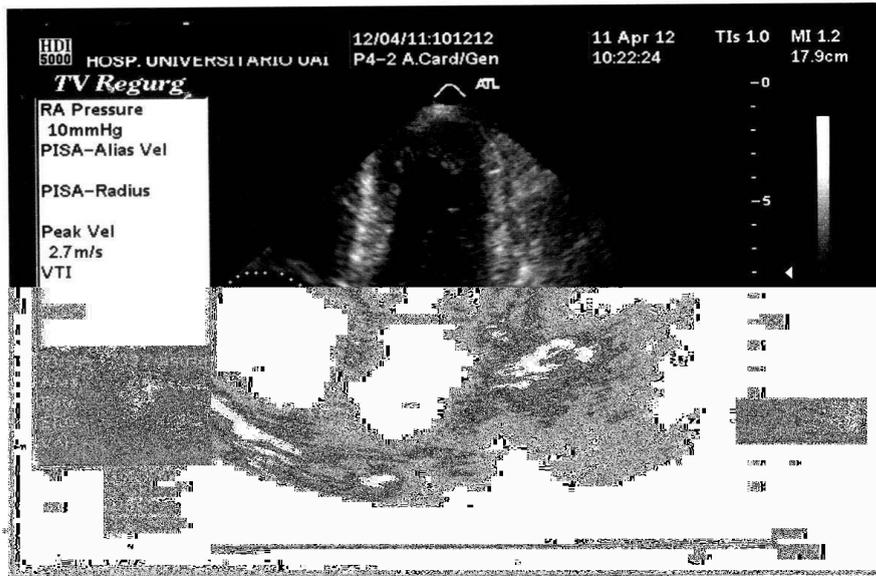
**Manifestaciones cardiacas de la AMILOIDOSIS:**

**Los estudios complementarios que se presentan a continuación corresponden a los pacientes diagnosticados en el Hospital Universitario de la UAI.**

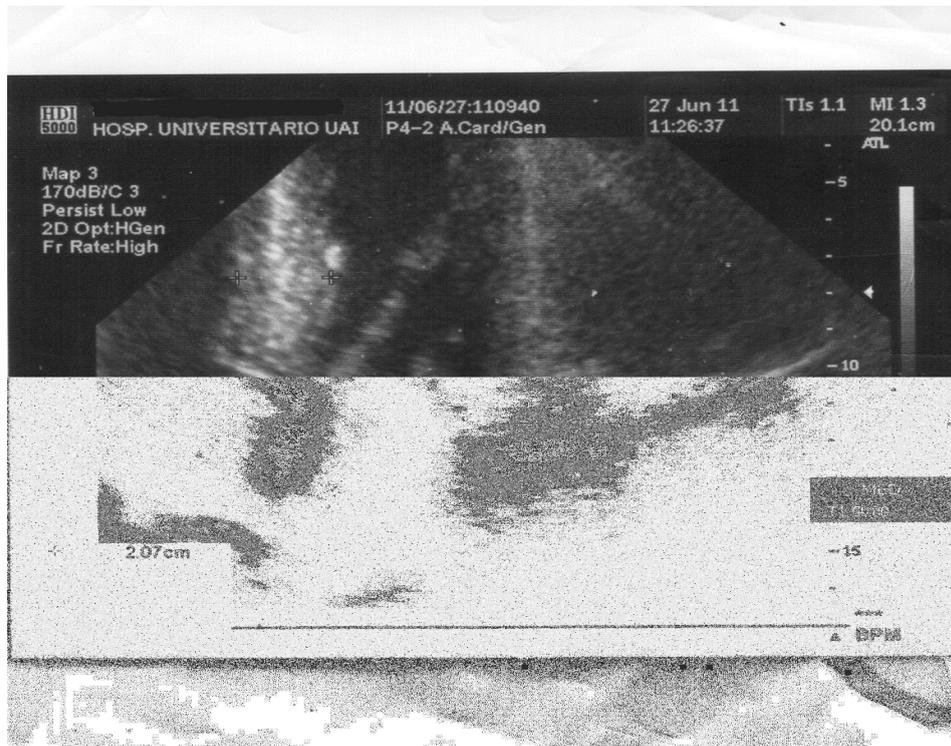


**ECG** con presencia de microvoltaje en todas las derivaciones

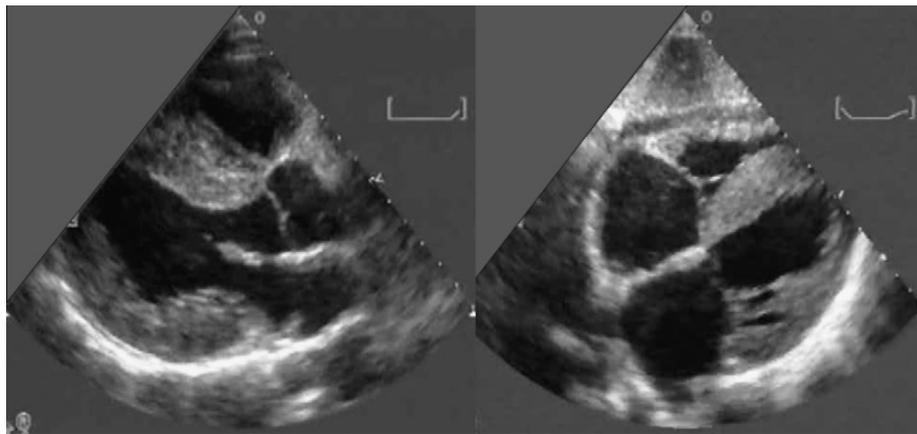




**Se observa en esta imagen aumento de la refringencia**



**Imagen similar a la anterior con aumento de birrefringencia**



Ecocardiograma característico de paciente con amiloidosis por transtiretina. Izquierda: eje paraesternal longitudinal. Derecha: plano subcostal. Obsérvese el grosor aumentado del septo interventricular, ambos ventrículos y el septo interauricular. También es evidente un derrame pericárdico ligero. Laboratorio de Imagen Cardíaca del Policlínico S. Orsola-Malpighi, Bologna, Italia.

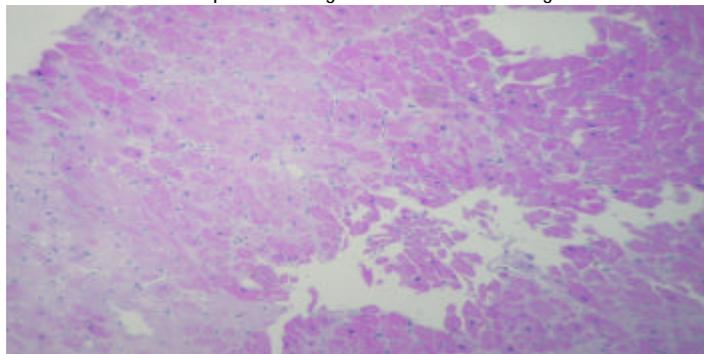
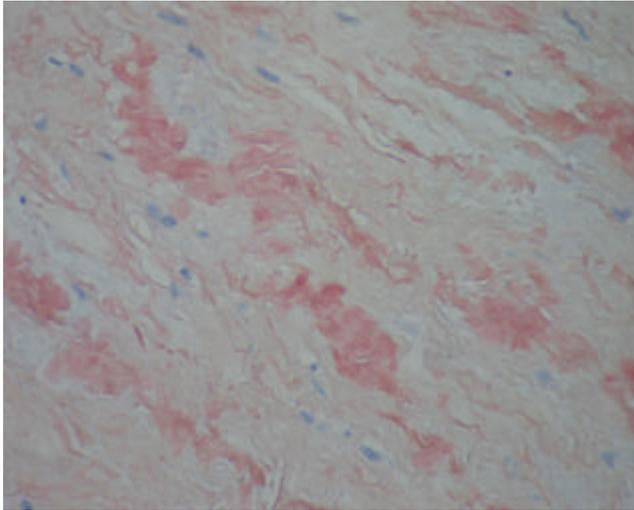
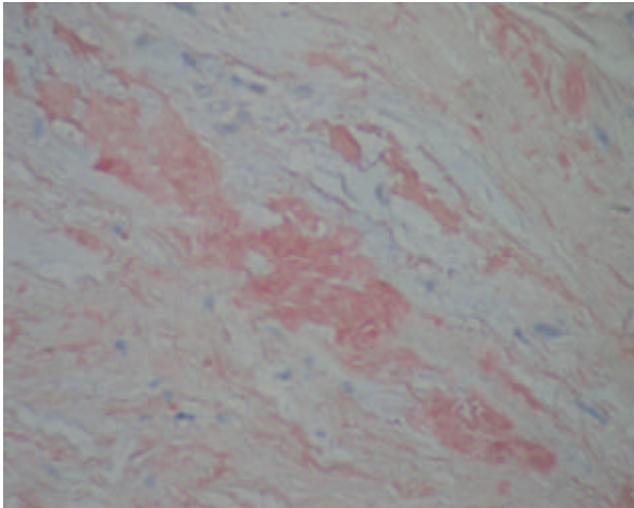


Foto N° 1: Hematoxilina-Eosina 10x La foto muestra músculo cardíaco y a nivel intersticial (entre las fibras miocárdicas) se observa material eosinófilo amorfo (que puede corresponder a amiloide).



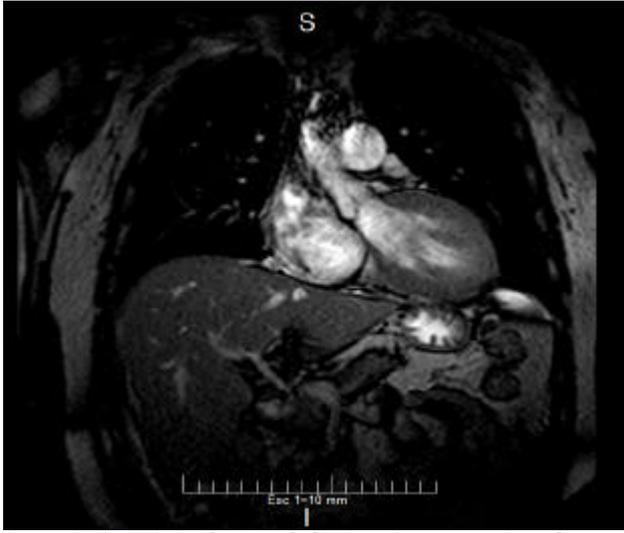
La técnica de rojo Congo es específica de amiloide muestra depósitos anaranjados



A mayor detalle se observa con la técnica de rojo Congo amiloide.



Refringencia en pieza de autopsia, correspondiente a un paciente con amiloidosis



Post infusión de gadolinio (secuencia de realce tardío) patrón característico en amiloidosis: realce difuso subendocárdico en el ventrículo izquierdo.