

SESIÓN BIBLIOGRÁFICA

Miriam Liñán Alonso
6/9/2019



**Diagnóstico no invasivo de amiloidosis cardiaca por transtirretina.
Caso clínico**

***Non-invasive diagnosis of cardiac amyloidosis due to transthyretin.
Case report***

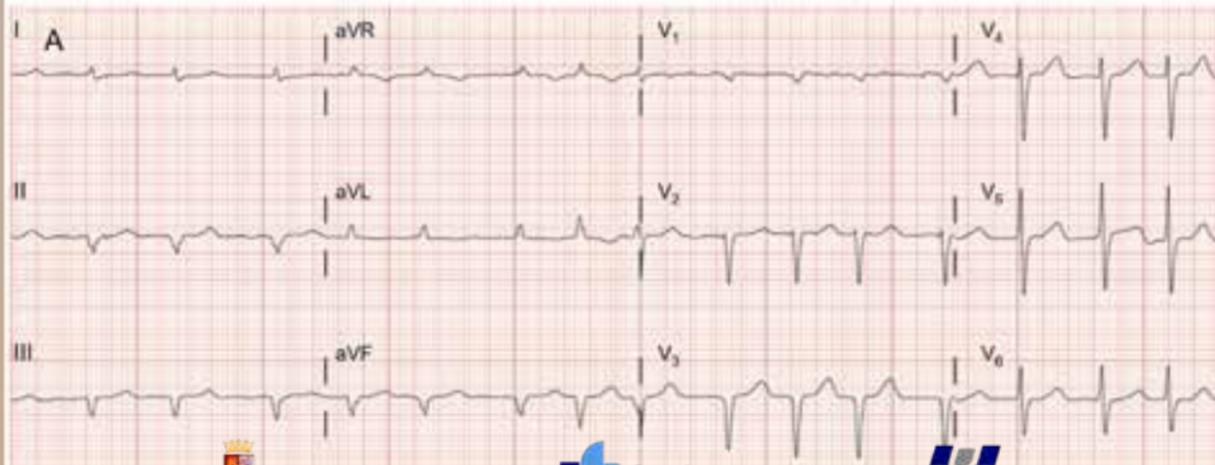
doi.org/10.23938/ASSN.0295

**M. Povar Echeverría¹, P.E. Auquilla Clavijo², J.A. Escobedo Palau¹, P. Navarro Beltrán³,
J. Povar Marco⁴**

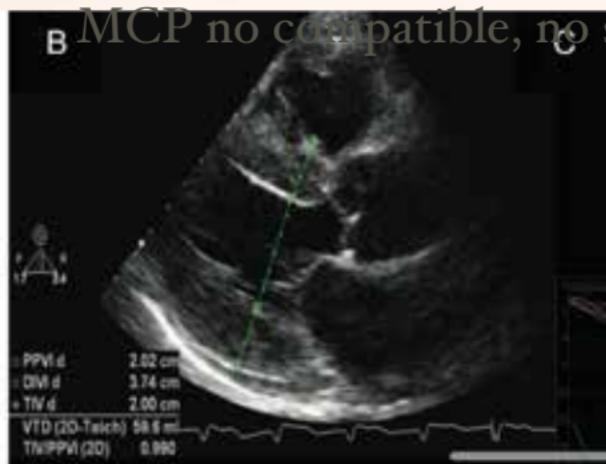
- ❖ Varón de 80 años. Ingresa por I. Cardíaca
- ❖ Antecedentes médicos: EPOC. SAOS con BIPAP.
- ❖ I.Qx: prótesis de cadera. T. Carpiano bilateral.
- ❖ Ant. Cardiológicos: varios ingresos por ICC con FEp. HTP y cor pulmonale ecográficamente. ACxFA (desde hace 3 años). MCP definitivo hace un año por sd. Bradi-taquicardia.

- ❖ Ingreso actual: cuadro florido de ICC de predominio izquierdo, con aumento de PV yugular, NT proBNP elevado, ortopnea y edemas.

Necler, J. M. et al. TAC y TEP



- ❖ Gen hemocromatosis negativo. Bence Jones negativo.



- ❖ Estudio genético: no mutación gen TTR
- ❖ Bx grasa subcutánea: no concluyente



Artículo de revisión

Amiloidosis. También una enfermedad del corazón

Pablo García-Pavía^{A,*}, María Teresa Tomé-Esteban^B y Claudio Rapezzi^C

^AUnidad de Miocardiopatías, Servicio de Insuficiencias Cardíaca y Transplante, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

^BInherited Cardiovascular Disease Unit, Department of Cardiology, The Heart Hospital, University College of London, Londres, Reino Unido

^CUnidad de Cardiología, Università degli Studi, Policlinico S. Croce-Malpighi, Università di Bologna, Bologna, Italia

Historia del artículo:

On-line el 19 de julio de 2011

Palabras clave:

Amiloidosis

Amiloidosis

Amiloidosis cardíaca

RESUMEN

El término amiloidosis cardíaca hace referencia a la afección del corazón como consecuencia del depósito de amiloide en el tejido cardíaco, ya sea en el contexto de una afección sistémica o de una forma localizada. Diversas proteínas protoamiloidóticas pueden dar lugar a depósitos amiloides en el corazón. Cada una de las amiloidosis producidas por estas proteínas presenta evolución, diagnóstico y tratamiento específicos, así como una clínica (cardíaca y extracardíaca) más característica. Dado que la primera manifestación de los pacientes con amiloidosis puede deberse a la afección cardíaca, el cardiólogo puede ser el primer profesional que atiende a estos pacientes y debe plantearse este diagnóstico siempre. En esta revisión presentamos, desde el punto de vista del cardiólogo y a la luz de nuestra experiencia, las características de las diferentes amiloidosis que pueden cursar con afección cardíaca revisando detalladamente cuándo y cómo establecer su diagnóstico. Además, repasamos el manejo terapéutico en estos pacientes tanto en lo referente a la afección cardíaca como a la enfermedad de base productora de la proteína amiloidótica.

© 2011 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.



Figura 1. Depósitos cardíacos de amiloide en un paciente con amiloidosis sistémica a inmunoglobulina ligera (AL). A) Sección de hematoxilina-eosina (H&E) del depósito de amiloide (*) después de una tinción anterior entre sus envolturas de amiloide (arriba) para demostrar la birrefringencia (—400). B) Depósito cubo rojo polarizado. C) Sección de hematoxilina-eosina (H&E) después de amiloido, evidencia el carácter eosinofílico de los envolturas que se corresponden con depósitos de inmunoglobulina ligera (AL) (arriba de la foto). Foto: del Hospital Universitario Príncipe de Felipe, Madrid, España.

Tabla 2

Subtipos de amiloidosis que afectan significativamente al corazón

Tipo de amiloidosis	Proteína	Afección cardíaca	Mediana de supervivencia (meses)
Primaria (AL)	Inmunoglobulina ligera	50%	13 (4 si IC al diagnóstico y sin tratamiento)
Secundaria (AA)	Amiloide A sérico	5%	24,5
Hereditaria TTR (ATTR)	Transtiretina	Variable, en función de la mutación	70
Hereditaria Apo-AI (AApoAI)	Apolipoproteína A-I	Variable, en función de la mutación	Sin datos
Hereditaria fibrinógeno A (AFib)	Fibrinógeno	Variable, rara	Sin datos
Senil (ATTR)	Transtiretina	100%	75

Pablo García-Pavia^{a,*}, María Teresa Tunón-Esteban^b y Claudio Rapez^c

^a Unidad de Amiloidosis, Unidad de Hematología Clínica y Diagnóstico, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Príncipe de Felipe, Valladolid, Madrid, España

^b Instituto Cardiovascular, División de Diagnóstico y Tratamiento, The Heart Hospital, University College of London, London, Reino Unido

^c Servicio de Cardiología, Hospital de Sagunto, Instituto de Salud Carlos III, Sagunto, Valencia, España

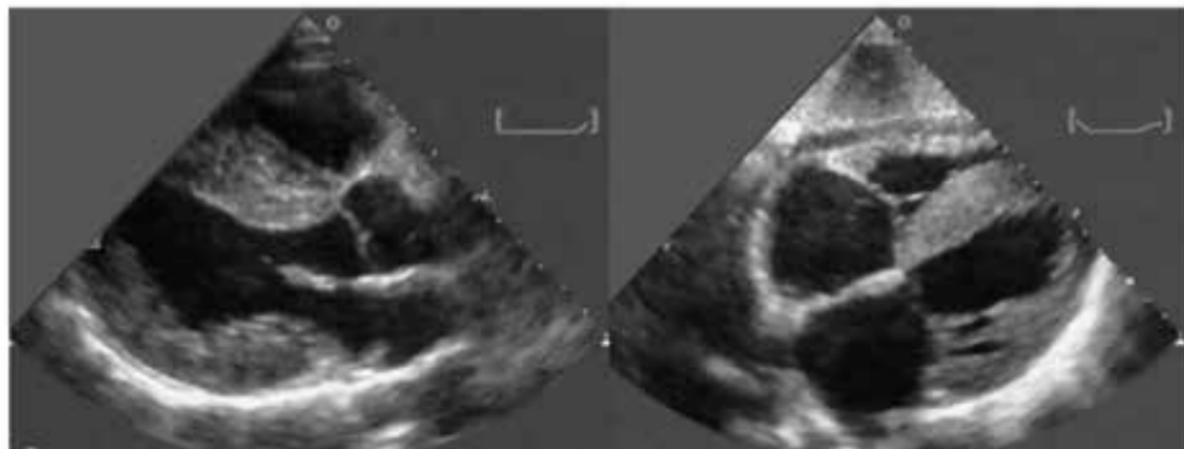
AMILOIDOSIS ATTR (WT)

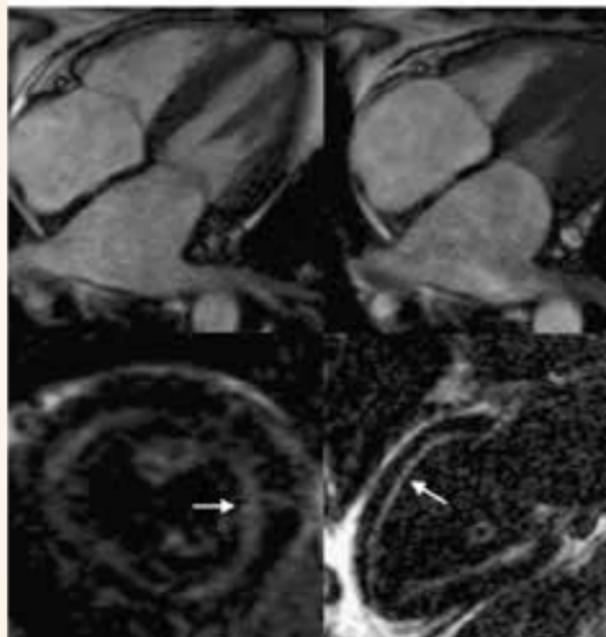
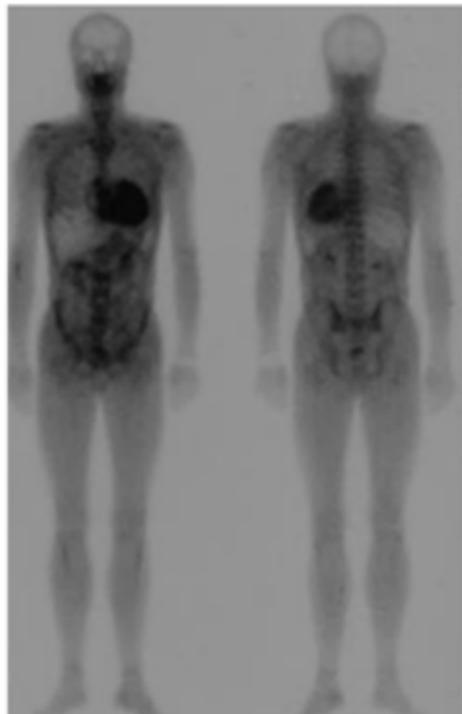
- ❖ Varones >60 años
- ❖ Prevalencia: hasta 30% por encima de 80 años (necropsias)
- ❖ Rentabilidad Bx extracardiaca: baja (S 75%)
- ❖ Gold Standard: Bx endomiocárdica
- ❖ Criterios de Gillmore: S y VPP cerca del 100%

CUÁNDO SOSPECHAR

- ❖ ICC con FE preservada
- ❖ Hipertrofia ventricular en ausencia de valvulopatía o HTA
- ❖ A veces MCP ya implantado (arritmias auriculares y alt. Conducción)
- ❖ Sd tunel carpiano, roturas tendinosas, estenosis canal lumbar
- ❖ Discordancia bajos voltajes ECG/hipertrofia VI en ecocardiograma

P. García-Pavía et al / Rev Esp Cardiol. 2011;64(9):797-808





CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson

M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. Eur Heart J 2017

- ❖ ICC (clínica, NT proBNP, ecocardiograma)
- ❖ ECO o RMN sugestivas
- ❖ Captación cardíaca en gammagrafía (Tc-DPD, PYD o HMDP)
- ❖ Ausencia de paraproteína monoclonal (inmunofijación en sangre y en orina)

Artículo de revisión

Diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardiaca por transtiretina. Progreso y esperanza



Esther González-López^{1,3}, Ángela López-Sainz⁴ y Pablo Garcia-Pavia^{1,2,3,4}

¹Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, España

³Facultad de Medicina, Universidad Francisco de Vitoria, Madrid, España

TRANSTIRETINA

- ❖ Proteína tetramérica que transporta Tiroxina y prot ligada al retinol
- ❖ Síntesis: hígado y en menor cantidad plexos coroideos y retina
- ❖ Predisposición a disgregarse en dímeros y monómeros (son los que precipitan y se ensamblan formando fibras)
- ❖ ATTRm: 1/100.000 pacientes (el triple en Mallorca y en Valverde del Camino). Mutación presente en el 4% de afroamericanos
- ❖ ATTRwt: el caso descrito más joven: 47 años

ATTRwt	ATTRm
Desconocida. Parece muy frecuente	< 1:100.000
Ausencia de mutaciones en TTR	Mutación en TTR
> 60 años	Variable según mutación causal
Predominio masculino. 80% casos	Predominio masculino, con fenotipo más agresivo
<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome del túnel del carpo (33-49%) • Estenosis del canal lumbar • Rotura traumática del tendón bíceps braquial (32%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Polineuropatía sensitivo-motora bilateral ascendente • Disautonomía: hipotensión ortostática, diarrea-estreñimiento, disfunción eréctil • Afectación ocular: glaucoma, depósitos intravítreos, pupila festoneada
Constante	Variable según mutación causal
<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia cardíaca (53-86%) • Trastornos de la conducción • FA (43-67%) • EAo degenerativa 	<ul style="list-style-type: none"> • Trastornos de conducción • Insuficiencia cardíaca • FA poco frecuente (10%)

Extracardíaca

Cardíaca

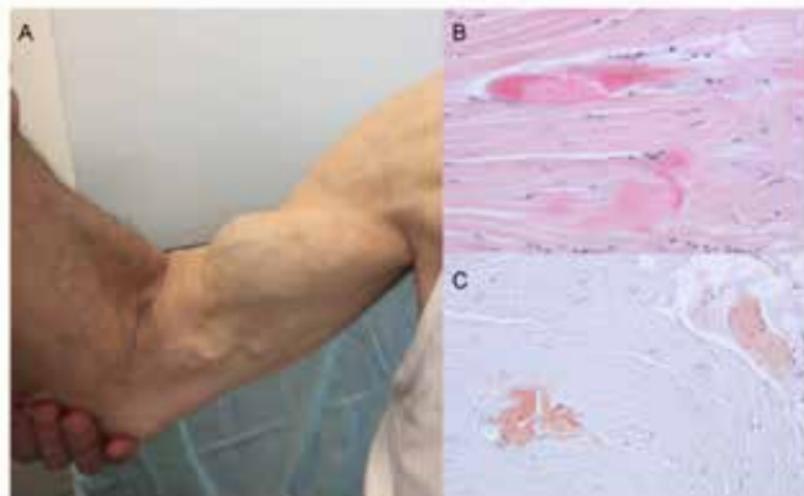


Figura 1. Signos y síntomas en amiloidosis por transtiretina. A: rotura traumática del tendón bíceps derecho (signo de Popesey). B y C: tinción con hematoxilina-eosina (B) y con rojo-congo (C), ambas $\times 200$, de muestra de ligamento del carpo que muestra haces de colágeno denso con presencia de material acetular. Cortesía de la Dra. Clara Salas Antón.

- ❖ El depósito precede a la clínica en varios años
- ❖ Puede infiltrar cualquier estructura cardíaca: alteración en la distensibilidad y del sistema de conducción
- ❖ Es una fenocopia de la Miocardiopatía hipertrófica obstructiva
- ❖ Debería descartarse ATTRwt en toda FA no valvular en paciente geriátrico (Clínica Mayo)

ATTRwt

- Patrón de seudoinfarto (63-66%)
- Bajo voltaje (22-33%)
- HVI Sokolow (6-13%)

ECG

ATTRm

- Patrón de seudoinfarto (18-69%)
- Bajo voltaje (2-25%)
- HVI Sokolow (3-8%)

- Hipertrofia moderada-grave
- FEVI leve-moderadamente deprimida (30%)

ECO

- Hipertrofia moderada
- FEVI habitualmente conservada

- Realce tardío
- Elevación de T1 nativo y VEC

RMN

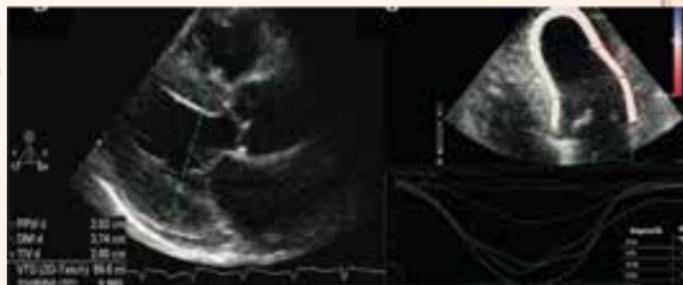
- Grado 2-3

Gamma

- Grado 0: portadores asintomáticos
- Grado 1: afección cardiaca inicial
- Grado 2-3: afección cardiaca significativa

ALTERACIONES ECOGRÁFICAS

- ❖ Hipertrofia concéntrica (Septo > 12 mm)
- ❖ Patrón moteado
- ❖ FEVI < 50% en el 50% de los casos
- ❖ Dilatación biauricular
- ❖ Hipertrofia tabique interauricular
- ❖ Derrame pericárdico
- ❖ Strain longitudinal afectado (precoz)



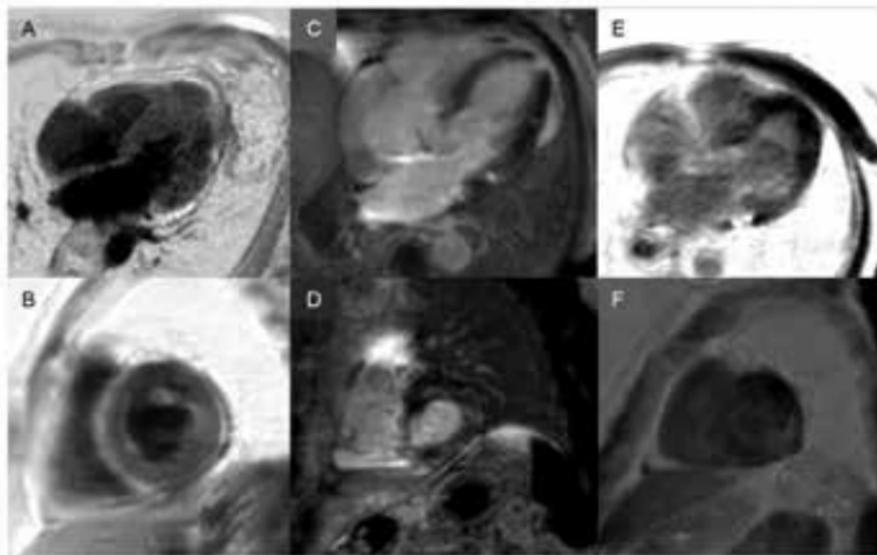


Figura 3. Diversidad de patrones de realce tardío por resonancia magnética cardíaca en amiloidosis por transtiretina. A y B: secuencias de realce tardío en plano de 4 cámaras y eje corto a nivel medial, respectivamente, de paciente con amiloidosis por transtiretina hereditaria (ATTR) que muestran depósito patológico de gálibano difuso transmural. C y D: secuencias de realce tardío en plano de 4 cámaras y eje corto a nivel basal, respectivamente, de paciente con ATTR que muestran depósito patológico de gálibano parcheado, con área focal inferoseptal inferior e inferolateral basal. E y F: secuencias de realce tardío en plano de 4 cámaras y eje corto a nivel apical, respectivamente, de paciente con ATTR que muestran depósito patológico extenso transmural, respetando únicamente segmentos anterolaterales basal y medios. Cortesía del Dr. Jesús González Meriás.

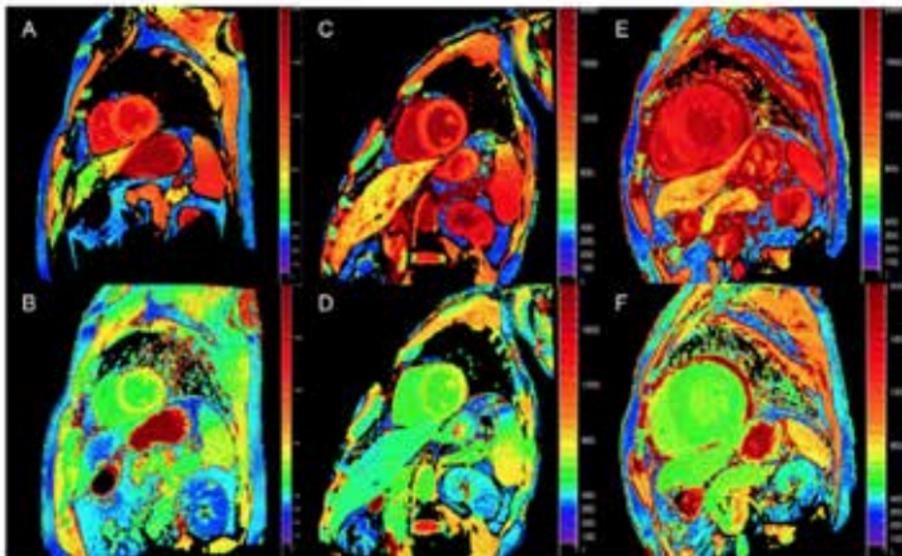
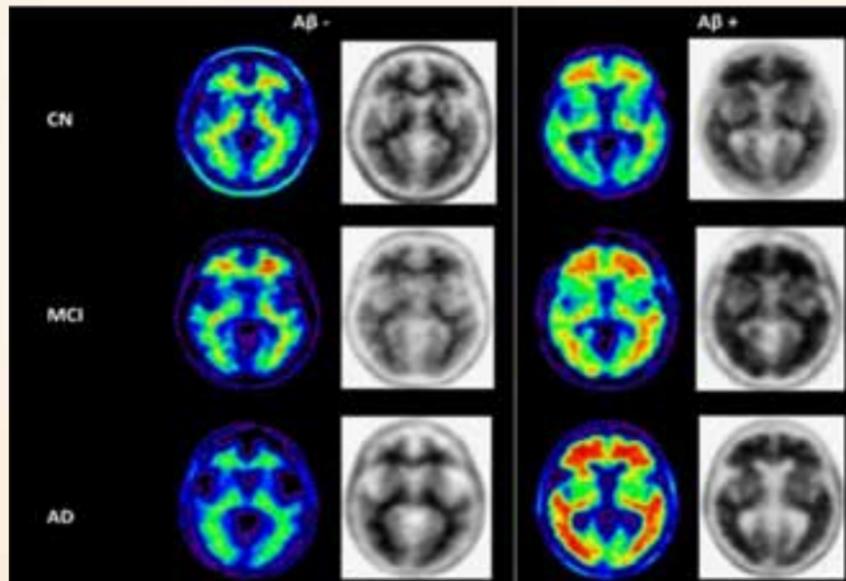


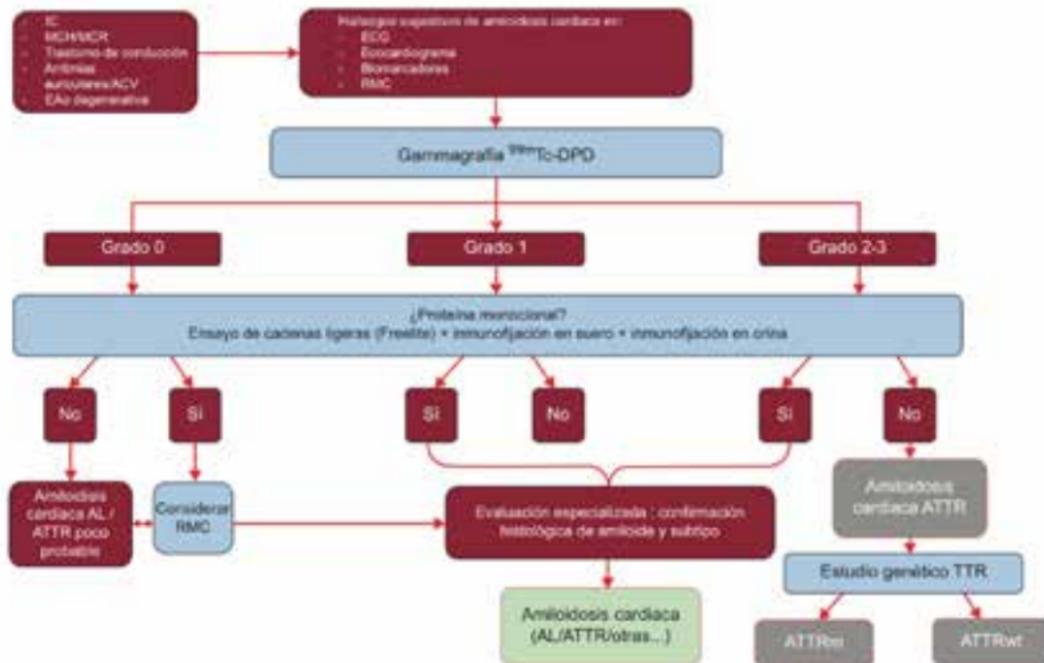
Figura 4. Mapas T1, antes y después de contraste, con inversión-recuperación de look-locker modificada (MOLLI) en resonancia magnética cardíaca 3 T de control sano, paciente con amiloidosis por transtiretina y amiloidosis primaria por cadenas ligeras. A y B: mapa T1 nativo y volumen extracelular (VEC), respectivamente, en control sano, que muestra valores normales (VEC = 0,214). C y D: mapa T1 nativo y VEC, respectivamente, en paciente con amiloidosis por transtiretina hereditaria con daño neurológico y afección cardíaca incipiente: elevación discreta de T1 nativo y VEC levemente elevado de 0,361. E y F: mapa T1 nativo y VEC, respectivamente, en paciente con amiloidosis cardíaca por transtiretina forma natural: elevación de T1 nativo y VEC muy elevado de 0,626, que refleja una infiltración amiloide masiva. Cortesía del Dr. Jesús González-Miñetis. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

GAMMAGRAFÍA CON TC

- ❖ Puntuación: según la comparación con la captación ósea
- ❖ Altas S y E
- ❖ Diagnostica cuando ECO y RMN todavía son normales
- ❖ Diagnósticos casuales al hacer un estudio óseo por otra causa

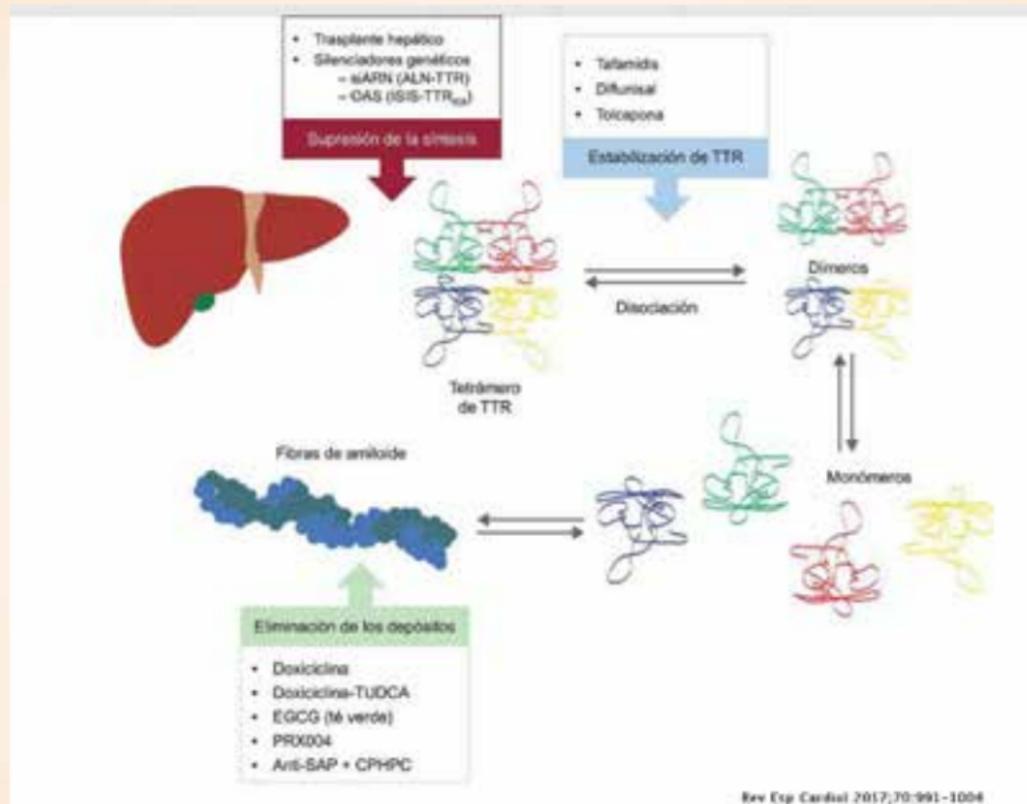
FLORBETRAPIR (AMYVID) EN PET





CONSECUENCIAS DEL DX ATTR:

- ❖ Optimización tto (evitar hipotensión, antag. del Calcio y Digoxina). Betabloqueo efecto neutro o desfavorable en ATTRm
- ❖ Riesgo Tromboembólico alto: ACO si ACxFA independientemente de CHAS₂-VASC₂
- ❖ Pronóstico. Mediana 75 meses (AL 13 meses)
- ❖ Obliga a estudio genético para diferenciar wt de m y estudio de familiares en su caso



Rev Esp Cardiol 2017;70:991-1004



revisualización



140:177 (2.43.0 s)



B
Fre
Gn
E/A
Map
D
DR
FR
AO

5-

10-

Gracias

