

Caso clínico

11/10/23

Dra. Suárez – M. Residente Medicina Interna
Dra. Palmier – M. Adjunto Medicina Interna

Mujer de 76 años...

Acude a Urgencias tras caída



ANTECEDENTES PERSONALES:

- Sin alergias/intolerancias conocidas.
- Situación basal: Independiente para ABVD. Vive con su marido en domicilio. Tiene dos hijos. NYHA II-III. Sedentaria.
- FRCV: HTA esencial bien controlada con 2 fármacos. Dislipemia. Hiperuricemia. Obesidad grado 2. IMC 37.
- Asma bronquial.
- Insuficiencia cardiaca. ETT 2020: FEVI conservada sin alteraciones segmentarias. Hipertrofia de VI. Sin valvulopatías significativas.

Mujer de 76 años...

Acude a Urgencias tras caída



ANTECEDENTES PERSONALES:

- Gonartrosis izquierda. Lumbalgia crónica.
- IQx: Cirugía tendón de hombro dcho. Prótesis rodilla dcha. Hemangioma venoso cutáneo submandibular. Apendicectomía.
- Sin antecedentes familiares de interés.
- Tratamiento: tramadol 50 mg 1/24h, Olmetec plus 20/12,5 mg 1/24h, Livazo 4 mg 1/24h, Foster 100/6 mcg 2/12h, furosemida 40 mg 1/24h, omeprazol 20 mg 1/24h, alopurinol 100 mg 1/24h, Adiro 100 mg 1/24h.

Mujer de 76 años...



ENFERMEDAD ACTUAL:

- Caída accidental sobre hemicuerpo derecho sin TCE ni pérdida de nivel de consciencia. No dolor torácico, palpitaciones o mareo previo. No síndrome febril o semiología infecciosa los días previos. No dolor abdominal náuseas ni vómitos. No alteraciones del tránsito.
- Refiere desde hace dos meses empeoramiento de clase funcional con disnea de mínimos-moderados esfuerzos, edemas en MMII hasta rodillas y ortopnea. Oliguria que no había mejorado a pesar de tratamiento con furosemida pautado por su MAP recientemente.
- Niega mal control tensional reciente. Su MAP le había bajado hace 1 mes aprox la dosis de Olmetec por buen control. Buena adherencia terapéutica.
- Asimismo, refiere prurito vaginal de meses de evolución que no ha mejorado con múltiples tratamientos tópicos.

Mujer de 76 años...

EXPLORACIÓN FÍSICA

PA 101/69 mmHg, FC 106 lpm, SatO2 91% basal. T 36,2C. Taquipnea a Fr 28 rpm.

BEG. Hiperpigmentación cutánea. Normohidratada. Obesidad central.

ORL: Equímosis palpebral bilateral. Cianosis central.

ACP: Arritmico sin soplos. MV disminuido con crepitantes bibasales. Candiadiasis submamaria con hematomas de pequeño tamaño submamaros.

Abdomen: Globuloso, depresible, no doloroso a la palpación. No IP. RHA normales. No palpo masas ni megalias.

MMII: Edemas con fovea hasta rodillas bilateral. Signos de IVC. Hematoma en rodilla derecha doloroso a la palpación. Leve limitación funcional de la flexión de rodilla por dolor.

Genitales: Exudado seroso en labios mayores. No lesiones cutáneas ni eritema.

NRL: Glasgow 15. Orientada en espacio, tiempo y persona. PICNR. MOEs conservados. No focalidad neurológica grosera.

Mujer de 76 años...

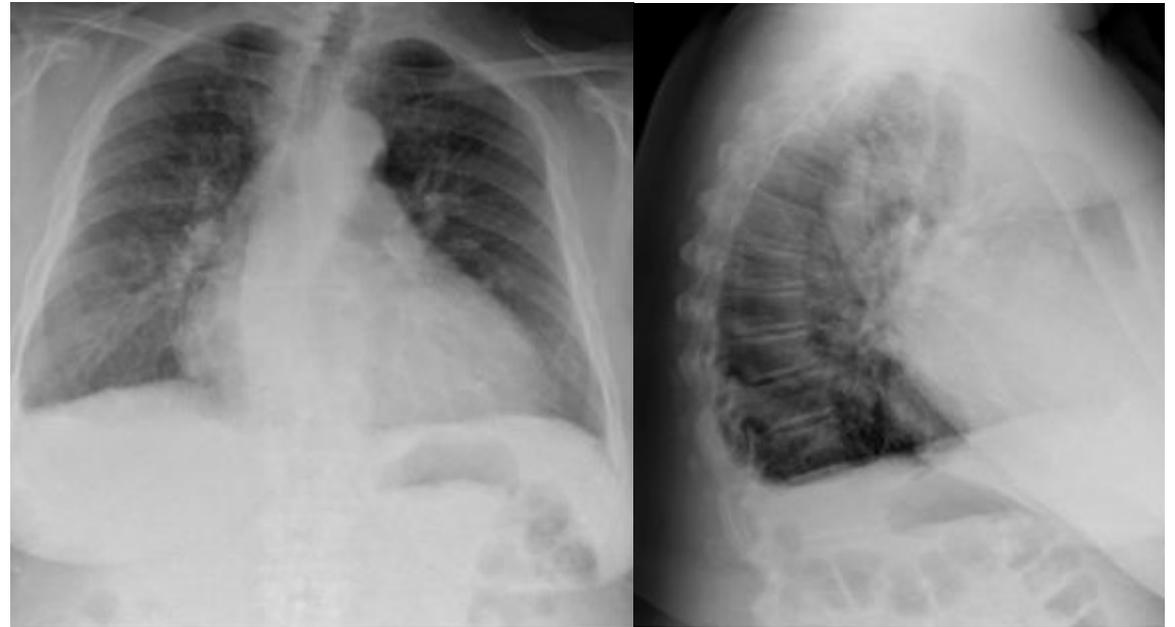
ANALÍTICA

- Hemograma: Leucocitos 9.300 (N 7.090, Li 1.260), Hb 12, Hto 36.7, VCM 96.8, HCM 31.8, Pla_q 144.000.
- Coagulación: INR 1.15, TP 81%, Fib 599.
- Bioquímica: Glucosa 154, Urea 79, Cr 1.42, FG 36, Na⁺ 140, K 4.69, proBNP 9239, TUS 123, PCR 8.5.

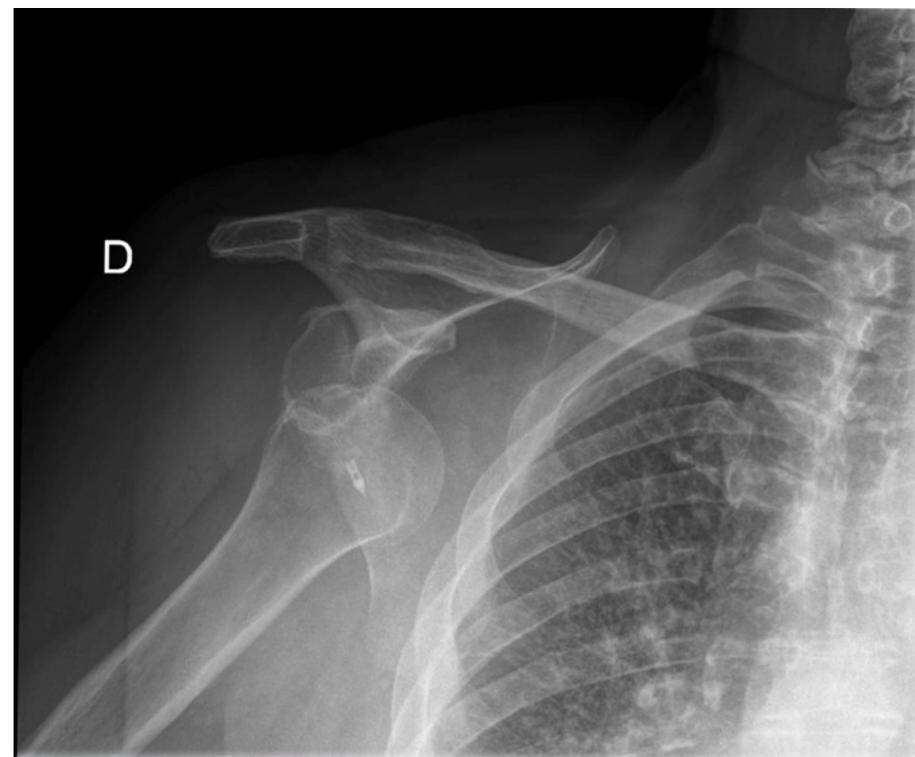
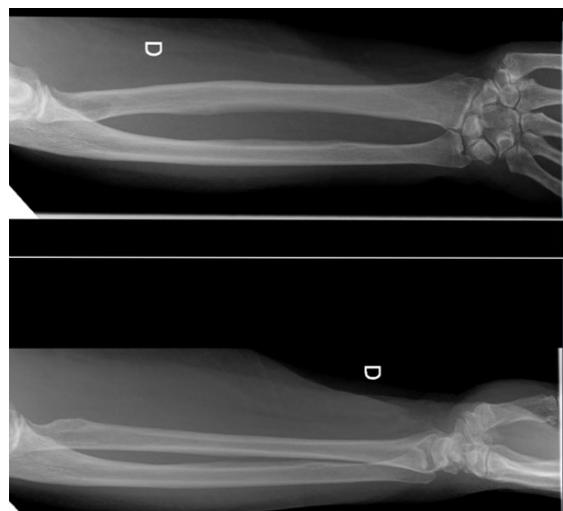
ECG

FA 100 lpm, QRS -60° y estrecho, voltajes bajos en cara inferior y lateral, no alteraciones agudas de la repolarización.

RX TÓRAX



Mujer de 76 años...



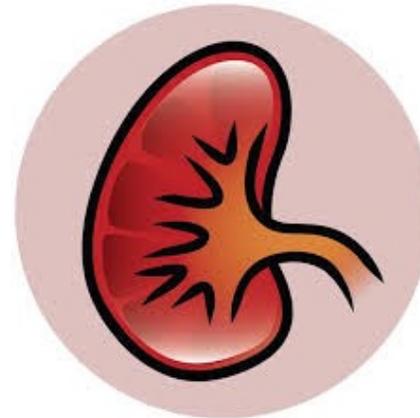
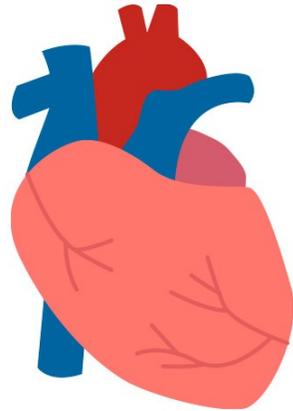
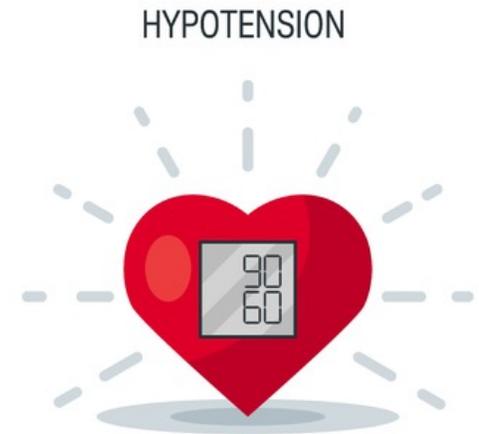
Mujer de 76 años...

ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO



Hipertrofia ventricular izquierda concéntrica con fracción de eyección ligeramente reducida (dependiente del ciclo cardiaco, en ciclos más largos mejora la fracción de eyección), estimada en **0,45-0,50**. Grosor del **tabique 16mm**. **Ventrículo derecho moderadamente dilatado** y disfuncionante con reducción del acortamiento radial y longitudinal. No se observan anomalías valvulares significativas salvo una regurgitación tricúspide ligera que permite estimar una hipertensión pulmonar moderada/severa con elevadas resistencias vasculares (flujo pulmonar tipo 3) con probabilidad intermedia. La presencia de una regurgitación pulmonar ligera permite confirmar la **hipertensión pulmonar de >15 mmHg**. **Llenado izquierdo restrictivo con presencia de onda L** y dilatación auricular izquierda severa. **Derrame pericárdico ligero** posterior.

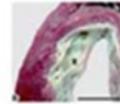
RESUMEN



Insuficiencia cardiaca

Alteraciones en la función diastólica del VI:

- a) Reducción de la elasticidad -> miocardiopatía restrictiva
- b) Aumento de grosor parietal -> miocardiopatía hipertrófica

	PATRÓN ANATOMO-FUNCIONAL	DISFUNCIÓN MECÁNICA	VOLUMEN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO	FRACCIÓN DE EYECCIÓN	ESPESOR PARIETAL
DILATADA		SISTÓLICA	↑↑	20 – 40%	No ↓
HIPERTRÓFICA		DIASTÓLICA	↓ o ↓↓	55 – 70%	↑↑
RESTRICTIVA		DIASTÓLICA	No ↓	50 – 60%	No ↑

Miocardiopatía hipertrófica

Hereditaria

- MCH sindrómica (Sd. Noonan, Sd. LEOPARD, Ataxia de Friedreich)
- Enfermedad de Fabry
- Amiloidosis por transtirretina (ATTR)
- Mutaciones de proteínas del sarcómero



No hereditaria

- Amiloidosis por cadenas ligeras (AL)

- Trastorno genético más frecuente (1:500).
- AD. Cadena pesada B-miosina.
- Disfunción diastólica e hipertrofia que condiciona obstrucción del tracto de salida VI -> arritmias.
- Síntomas durante los 20-40 años (ejercicio).

Miocardopatía restrictiva en el adulto

Malformaciones genéticas

Enfermedad de Fabry

Enfermedad de Gaucher

Hemocromatosis

Enfermedad de Gaucher (tipo I)

- Deficiencia de la enzima glucocerebrosidasa.
- Autosómica recesiva.
- Heterogénea, puede diagnosticarse en la edad adulta.
- El tipo I es la forma más común y menos grave.
- Cuadro clínico de anemia, trombocitopenia, hepatoesplenomegalia y compromiso óseo.
- Afectación cardíaca: poco frecuente.

Miocardopatía restrictiva y engrosamiento de pared.

Hemocromatosis

- Herencia autosómica recesiva.
- Sobrecarga férrica (hígado, bazo, articulaciones...).
- Triada típica de cirrosis, **piel bronceada** y diabetes mellitus es extremadamente variable y a menudo está ausente.
- La afectación cardíaca: disnea de esfuerzo debida a disfunción diastólica del VI, BAV y arritmias supraventriculares.
- **El grosor de la pared del VI no está aumentado.**

Miocardiopatía restrictiva en el adulto

Malformaciones genéticas

Enfermedad de Fabry
Enfermedad de Gaucher
Hemocromatosis

Enfermedad de Fabry

- 2ª enfermedad de depósito lisosomal más frecuente (1: 8.500-117.000).
- Herencia ligada al X (región Xq22.1).
- Error en el metabolismo de glicoesfingolípidos → alteración galactosidasa alpha → acumulación de Gb3.
- Causa insuficiencia cardiaca con FEVI conservada y arritmias en varones de >30 a y mujeres de > 40 a.
- Patrón restrictivo con engrosamiento e HVI.
- Gravedad depende de mutación específica (gran espectro clínico en función de la gravedad del déficit enzimático).

Fatiga

Cómea verticillata

Hipohidrosis

- Piel seca
- Intolerancia al calor, frío, ejercicio

Complicaciones cardíacas

- Arritmias
- Anomalías circulatorias
- Disfunción valvular
- Hipertrofia ventrículo izquierdo
- Infarto miocárdico
- Insuficiencia cardíaca
- Muerte súbita

Neuropatías periféricas

- Dolor ardiente crónico
- Crisis de dolor
- Parestesia
- Anomalías sensoriales

Problemas psicológicos
(ej. depresión)

Ictus, TIAs

Perdida audición, tinnitus

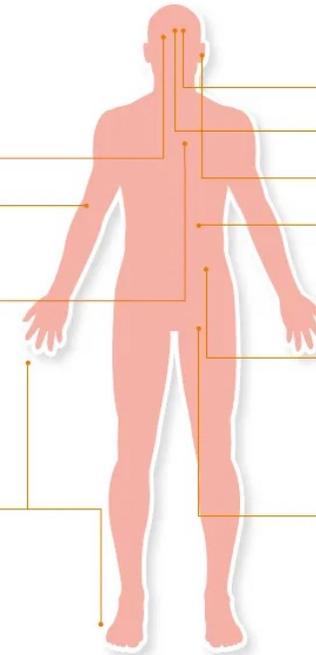
Complicaciones renales

- Disminución FGR
- Proteinuria
- Estado terminal renal

GI alteración de la motilidad

- Calambres abdominales
- Diarrea
- Hinchazón
- Náusea

Angioqueratoma



Miocardiopatía restrictiva en el adulto

Trastornos del tejido conectivo

Amiloidosis

Esclerosis sistémica generalizada

Fibroelastosis endocárdica

Otras

Tumores carcinoides

Fibrosis endomiocárdica (FEM)

Síndrome hipereosinófilo (incluyendo el síndrome de Löffler)

Radiación

Sarcoidosis

Miocardiopatía restrictiva familiar, idiopática, tóxicos...

Sarcoidosis

- Enfermedad granulomatosa de etiología desconocida. Mujeres 20-29 o >50 a.
- Presentación clínica variada. Más frec. pulmonar. También sd. poliadenopático, eritema nodoso, uveítis...
- Puede ser asintomático.
- BAV es la presentación cardiológica más frecuente.

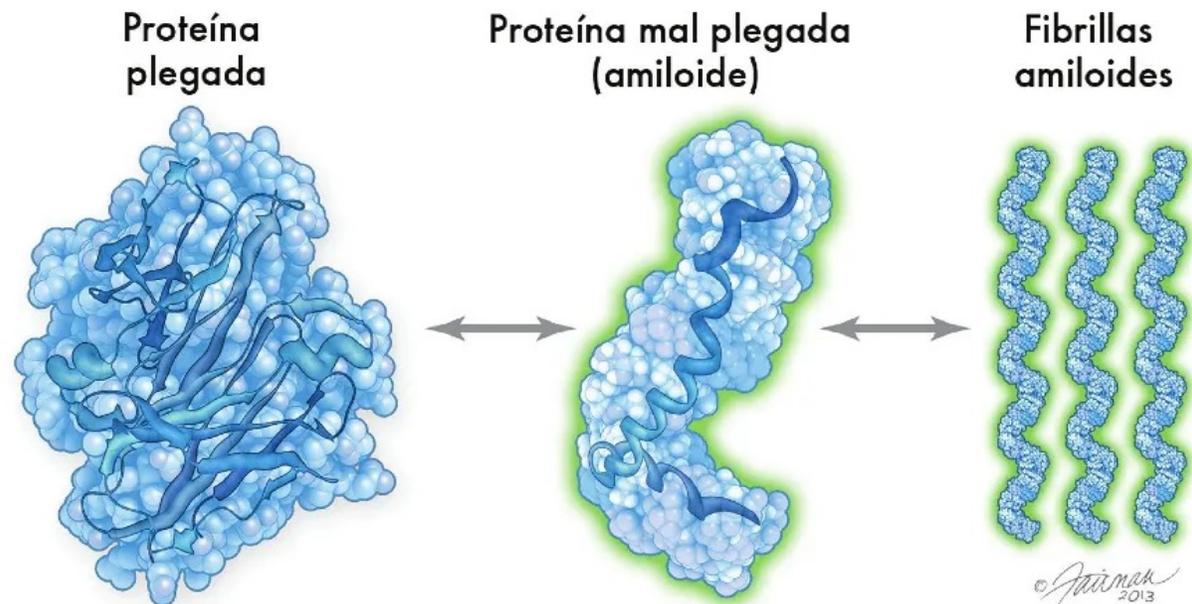
Esclerosis sistémica

- Mujeres 40 años. Posible componente genético (no hereditaria).
- Clínica: Raynaud, esclerodactilia, artralgias, calcinosis, proteinuria...

Miocardiopatía restrictiva en el adulto

Amiloidosis

- Amiloidosis por cadenas ligeras (AL).
- Amiloidosis por transtirretina (ATTR): "wild type" o senil (ATTRwt) o hereditaria (ATTRm).
- Amiloidosis secundaria (AA).



Miocardiopatía restrictiva en el adulto

Amiloidosis por transtirretina (ATTR)

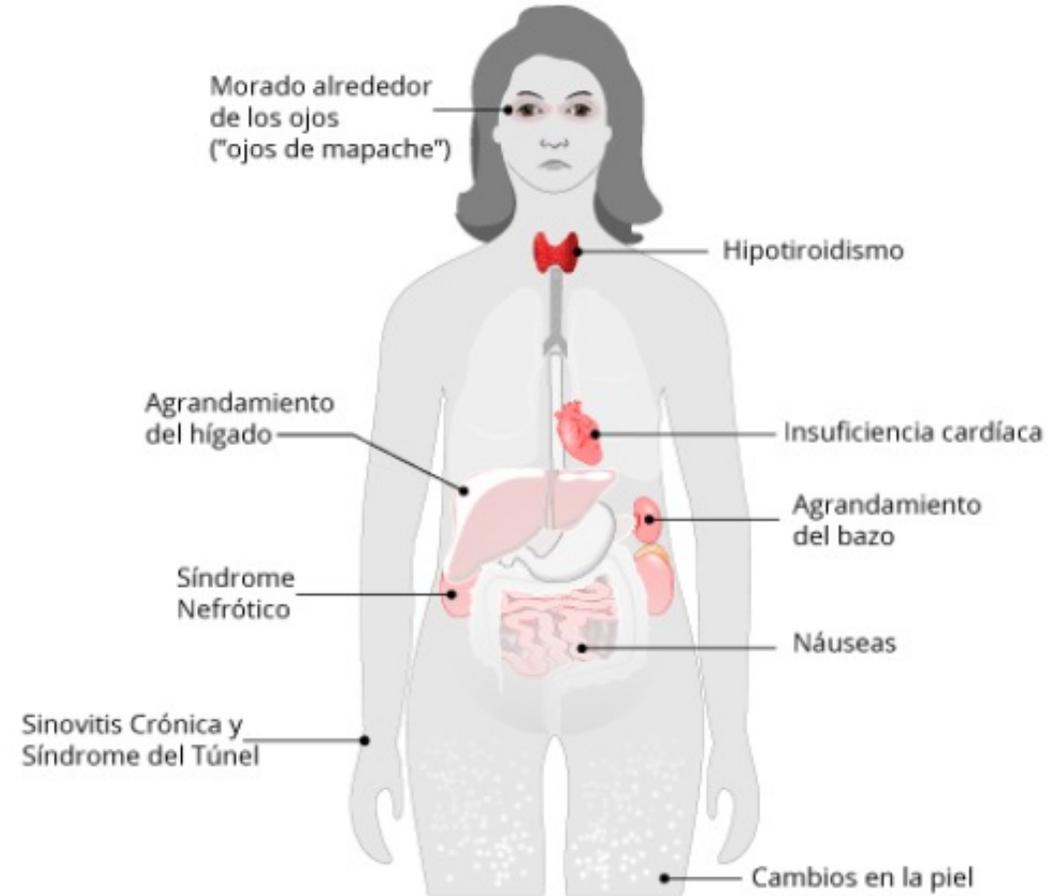
- “Wild type” o senil (ATTRwt).
- Hereditaria (ATTRm).

	ATTRwt	ATTRm
<i>Prevalencia</i>	Desconocida. Parece muy frecuente	< 1:100.000
<i>Estudio genético</i>	Ausencia de mutaciones en TTR	Mutación en TTR
<i>Edad de presentación habitual</i>	> 60 años	Variable según mutación causal
<i>Sexo</i>	Predominio masculino. 80% casos	Predominio masculino, con fenotipo más agresivo
<i>Manifestaciones extracardiacas</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome del túnel del carpo (33-49%) • Estenosis del canal lumbar • Rotura atraumática 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
<i>Afectación cardiaca</i>	Constante	Variable según mutación causal
<i>Presentación cardiaca</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia cardiaca (53-86%) • Trastornos de la conducción • FA (43-67%) • EAo degenerativa 	<ul style="list-style-type: none"> • Trastornos de conducción • Insuficiencia cardiaca • FA poco frecuente (10%)
<i>Técnicas diagnósticas</i>		
<i>ECG</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Patrón de seudoinfarto (63-66%) • Bajo voltaje (22-33%) • HVI Sokolow (6-13%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Patrón de seudoinfarto (18-69%) • Bajo voltaje (2-25%) • HVI Sokolow (3-8%)
<i>ECO</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertrofia moderada-grave • FEVI leve-moderadamente deprimida (30%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertrofia moderada • FEVI habitualmente conservada

Miocardiopatía restrictiva en el adulto

Amiloidosis por cadenas ligeras (AL)

- Es la amiloidosis generalizada más frecuente.
- Prevalencia 1-9/100.000.
- Edad media al diagnóstico 65 años (muy raro <50 a).
- Afectación de múltiples órganos.
- Signos: ojos de mapache, macroglosia, síndrome del túnel carpiano, síndrome nefrótico, neuropatía y síndrome hemorrágico por déficit factores IX y X.
- Más frec. afectación de hueso, articulaciones, pulmón y afectación ganglionar.
- Los signos sistémicos ocupan el primer plano (síndrome general).
- NT-proBNP y TUS son pronósticos.
- La prevalencia de AL asociada a MM varía desde el 13 al 26 %.



Insuficiencia cardiaca con FEVI
moderadamente reducida secundaria a
amiloidosis por cadenas ligeras (AL)

Diagnóstico

- Sospecha clínica + ECG (datos de HVI, arritmias, voltajes bajos...) + ETT (HVI, engrosamiento valvular y de septo, velocidades bajas en doppler tisular).
- Gammagrafía cardiaca (99mTc-DPD) -> si negativa y alta sospecha realizar RM cardiaca.
- Orina 24 horas con cadenas ligeras en orina y proteína de Bence Jones.
- Cadenas ligeras en sangre, proteinograma e inmunofijación. VSG.
- Confirmación histológica: PAAF grasa subcutánea o biopsia endomiocárdica.



Signos y síntomas; datos ECG, ecocardiograma y resonancia magnética cardíaca sugestivos de amiloidosis cardíaca

GAMMAGRAFIA ÓSEA
^{99m}Tc-DPD/PYP/HMDP

ESTUDIO HEMATOLÓGICO

Cadenas ligeras en suero
EEF con Inmunofijación en suero
EEF con Inmunofijación en orina

Gammagrafía SIN
captación

Estudio hematológico
NORMAL

Amiloidosis cardíaca
poco probable

Valorar BEM si persiste
sospecha

Gammagrafía CON captación
Estudio hematológico NORMAL

Captación
Grado 1

Necesidad de
confirmación
histológica: BEM o
extracardíaca

Captación
Grado 2-3

Amiloidosis
cardíaca
ATTR

Estudio genético
TTR:
ATTRv vs ATTRwt

Gammagrafía SIN
captación

Estudio hematológico
ANORMAL

Posible amiloidosis
cardíaca AL

Necesidad de
confirmación
histológica: BEM o
extracardíaca

Gammagrafía CON
captación (Grados 1-3)

Estudio hematológico
ANORMAL

Amiloidosis cardíaca
AL o ATTR

Necesidad de
identificación
histológica del subtipo
mediante BEM

Evaluación de la extensión de la amiloidosis.

	Exámenes complementarios sistemáticos	Exámenes complementarios realizados en función de la clínica
Riñón	Proteinuria, creatininemia, ecografía	
Corazón	Radiografía torácica, electrocardiograma, ecografía cardíaca <i>BNP on NT-pro-BNP</i> , troponinas	Holter RM Gammagrafía con trazador óseo
Tubo digestivo	Electroforesis de proteínas séricas	Manometría, malabsorción
Hígado	Enzimas hepáticas, ecografía	
Bazo	Ecografía, hemograma	
Pulmón	Radiografía de tórax	Gases en sangre, tomografía computarizada, PFR
Hemostasia	TP, TCA	Factores IX, X
Suprarrenal	Cortisol	
Nervio		Examen eléctrico
Ojo		Fondo de ojo, lámpara de hendidura

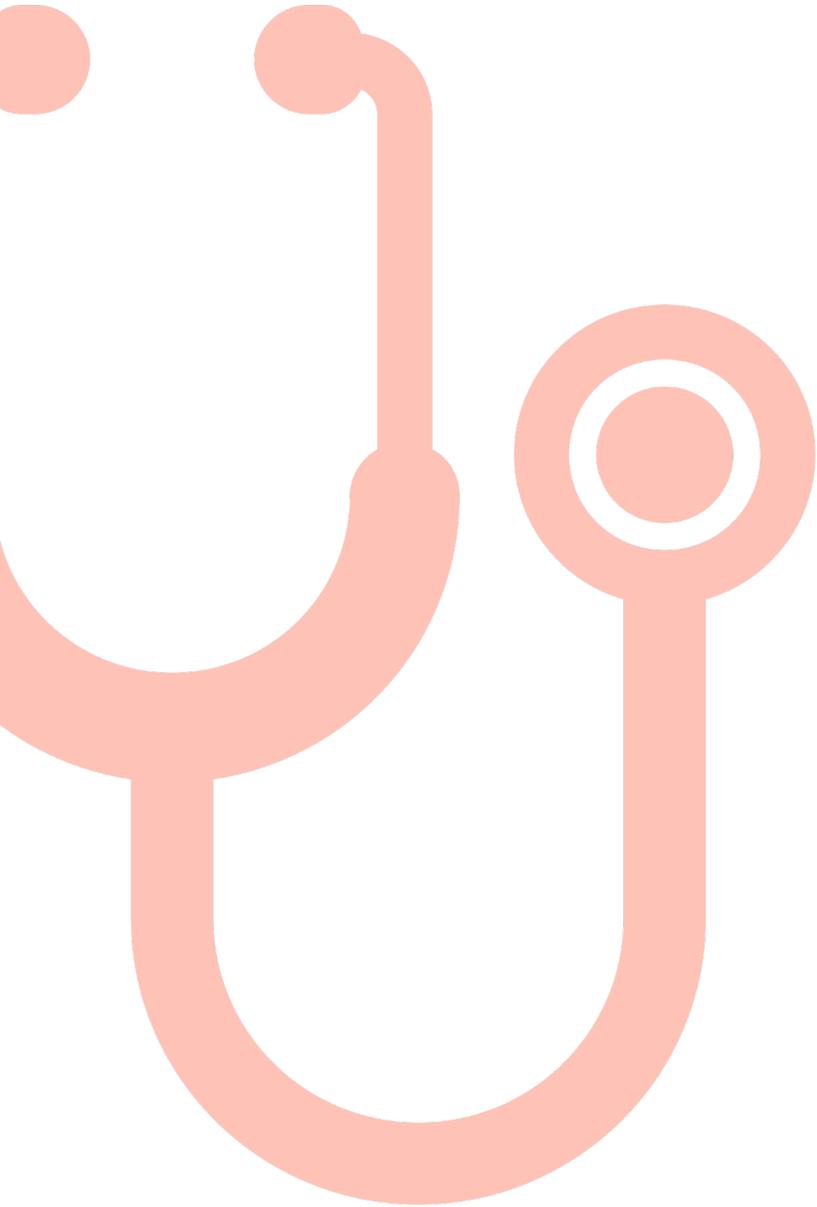
RM: resonancia magnética; TP: tiempo de protrombina; TCA: tiempo de tromboplastina parcial activada; BNP: péptido natriurético cerebral; PFR: pruebas funcionales respiratorias.

Bibliografía

- Georjin-Lavialle, S et al. Amiloidosis. Tratado de medicina. June 1, 2019. Volume 23, Issue 2. Páginas 1-7.201
- Peña, M. L., Palomino, J., Ochoa, J. P., & Barriales, R. (2015). Diagnóstico y tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica: Comparación de las guías europeas y americanas. *Cardioco*, 50(2), Article 2. <https://doi.org/10.1016/j.carcor.2014.11.004>
- Silveira-Torre, L. H. (2006). Afección cardíaca en la esclerosis sistémica. *Reumatología Clínica*, 2, S31-S36. [https://doi.org/10.1016/S1699-258X\(06\)73105-9](https://doi.org/10.1016/S1699-258X(06)73105-9)
- Up to date. Cardiomyopathies. https://www.uptodate.com/contents/definition-and-classification-of-the-cardiomyopathies?search=miocardiopatas&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H4

¡GRACIAS!





CASO CLÍNICO 12

OCTUBRE

HISTORIA CLÍNICA

Mujer de 76 años...

Antecedentes Personales:

- No antecedentes familiares de interés
- Sin alergias/intolerancias conocidas.
- FRCV: HTA esencial bien controlada con 2 fármacos. Dislipemia. Obesidad tipo II IMC 37. Sedentarismo.
- Hiperuricemia.
- Asma bronquial
- Insuficiencia cardiaca. ETT 2020: VI de tamaño normal con FEVI conservada sin alteraciones segmentarias. Hipertrofia de VI. Sin valvulopatías significativas.
- Gonartrosis izquierda
- Lumbalgia crónica.
- IQx: Cirugía tendón de hombro dcho. Prótesis rodilla dcha. Hemangioma venoso cutáneo submandibular. Apendicectomía.
- Situación basal: Independiente para ABVD. Vive con su marido en domicilio. Tiene dos hijos. NYHA II-III



Tratamiento actual:

- Tramadol 50 mg 1-0-0
- Olometec plus 20/12,5mg 1-0-0
- Livazo 4mg 0-0-1
- Foster inh 100/6 mcg 2-0-2
- Furosemida 40 mg 1-0-0
- Omeprazol 20 mg 1-0-0
- Alopurinol 100 mg 0-1-0
- A. Acetilsalicílico 100 mg 0-1-0



Mujer de 76 años que acude por presentar en domicilio **caída accidental sobre hemicuerpo derecho** sin TCE ni pérdida de nivel de consciencia. No dolor torácico, palpitaciones o mareo previo. No síndrome febril o semiología infecciosa los días previos. No dolor abdominal náuseas ni vómitos. No alteraciones del tránsito.

Refiere **desde hace dos meses empeoramiento de clase funcional con disnea de mínimos-moderados esfuerzos, edemas en MMII hasta rodillas y ortopnea. Oliguria** que no había mejorado a pesar de tratamiento con furosemida pautado por su MAP recientemente.

Niega mal control tensional reciente. Su MAP le había bajado hace 1 mes aprox la dosis de Olmetec por buen control. Buena adherencia terapéutica.

Asimismo refiere prurito vaginal de meses de evolución que no ha mejorado con múltiples tratamientos tópicos.

EXPLORACIÓN FÍSICA

PA 101/69 mmHg, FC 106lpm,
SatO2 91% basal. T 36,2C.

Taquipnea a Fr 28 rpm. BEG.
Hiperpigmentación cutánea.
Normohidratada. Obesidad central.



NRL: Glasgow 15. Orientada en espacio, tiempo y persona. PICNR. MOEs conservados. No focalidad neurológica grosera.



ORL: **Equimosis palpebral bilateral.** **Cianosis central.**

Abdomen: Globuloso, depresible, no doloroso a la palpación. No IP. RHA normales. No palpo masas ni megalias.



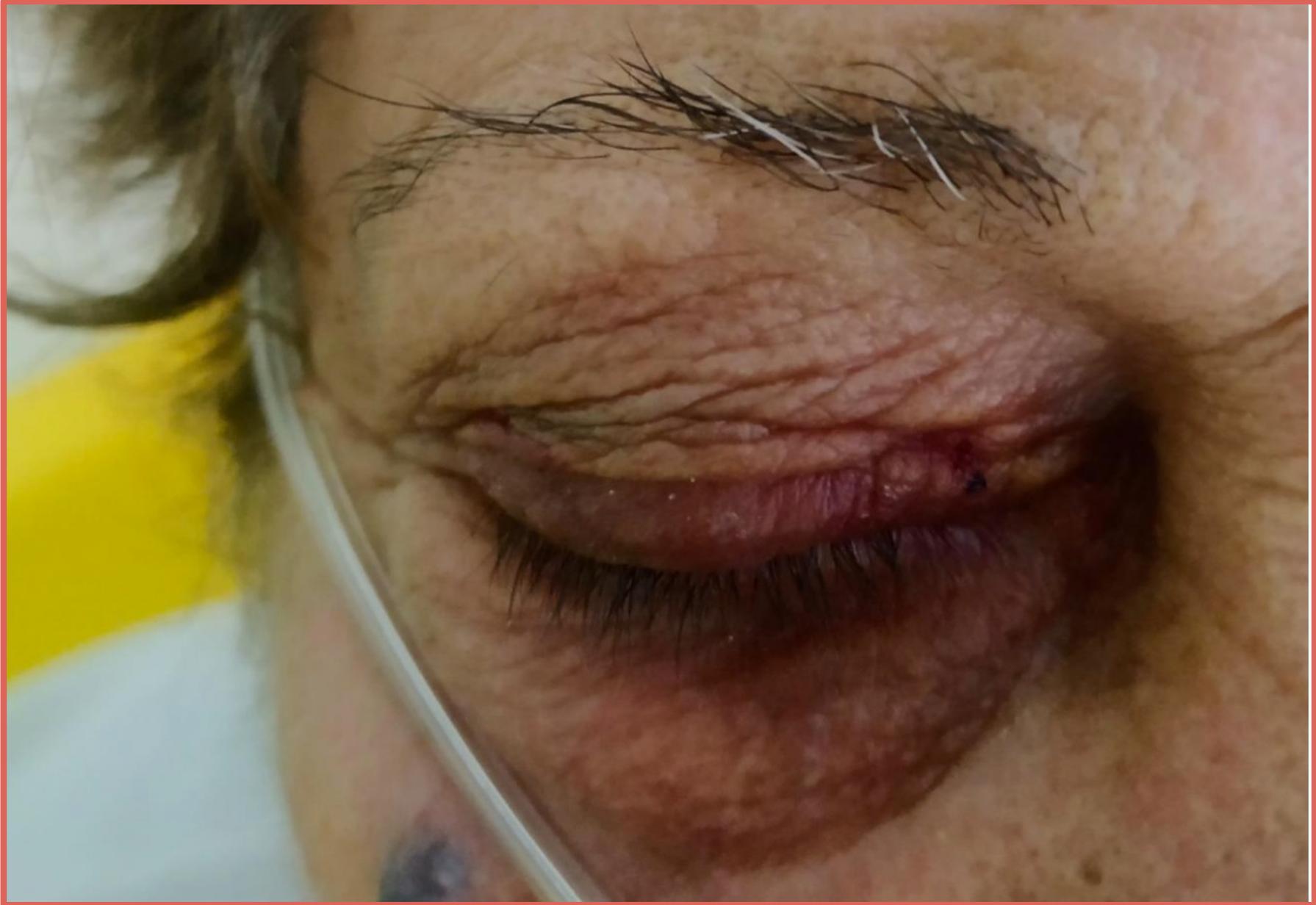
ACP: **Arritmico** sin soplos. MV disminuido con **crepitantes bibasales.** **Candiadiasis submamaria** con hematomas de pequeño tamaño submamarios.

MMSS: **Dolor a la movilización de hombro derecho e impotencia funcional.**

MMII: **Edemas con fovea hasta rodillas bilateral.** Signos de IVC. **Hematoma en rodilla** derecha doloroso a la palpación. Leve limitación funcional de la flexión de rodilla por dolor.



Genitales: **Exudado seroso en labios mayores.** No lesiones cutáneas ni eritema.

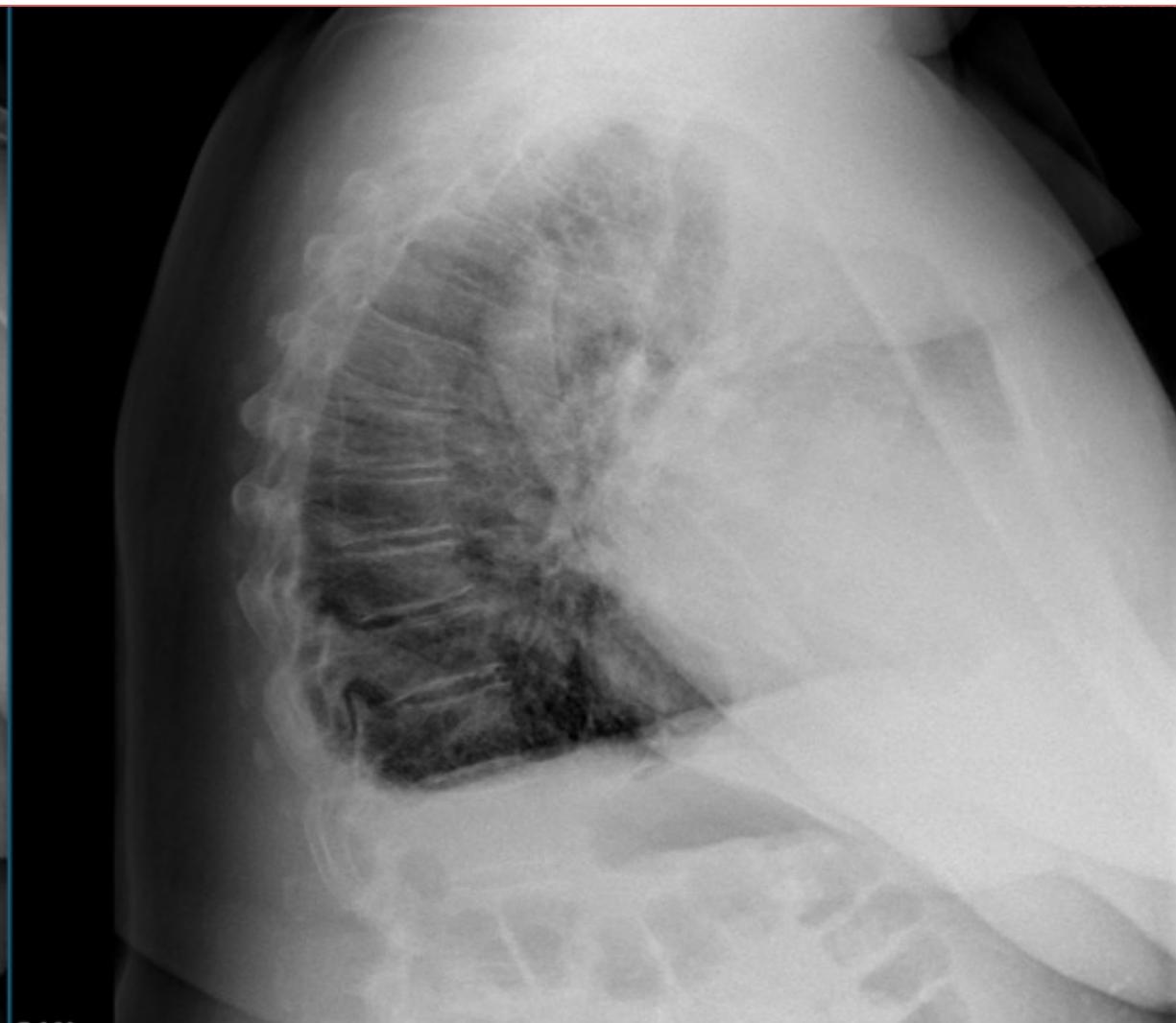
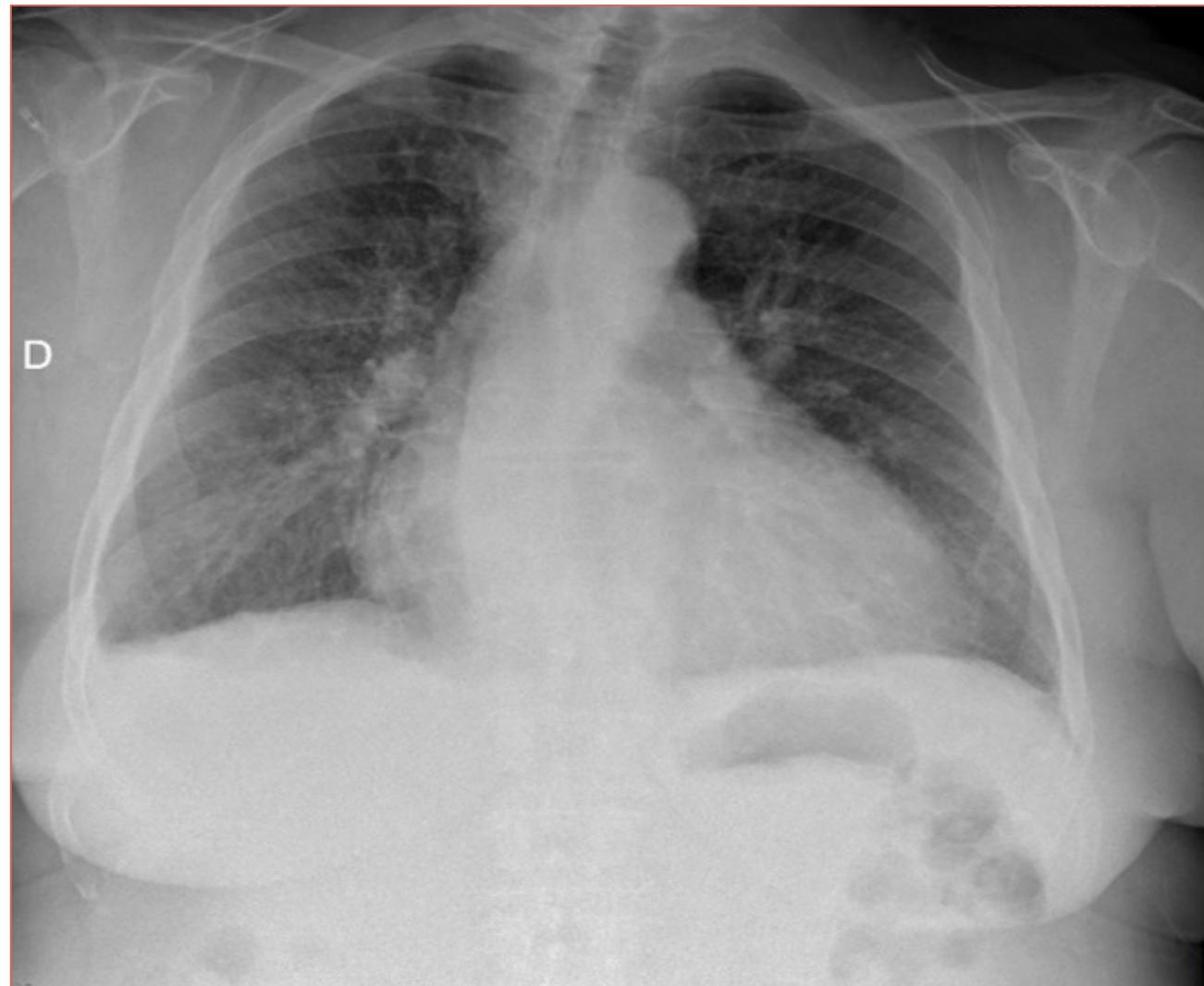


PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

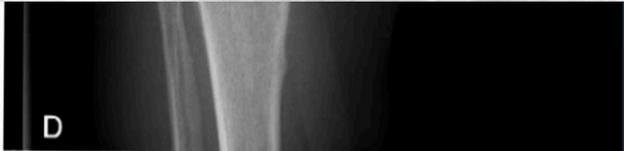
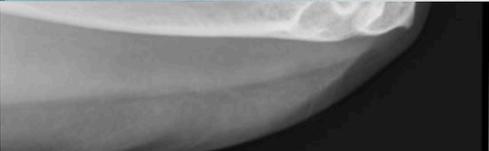
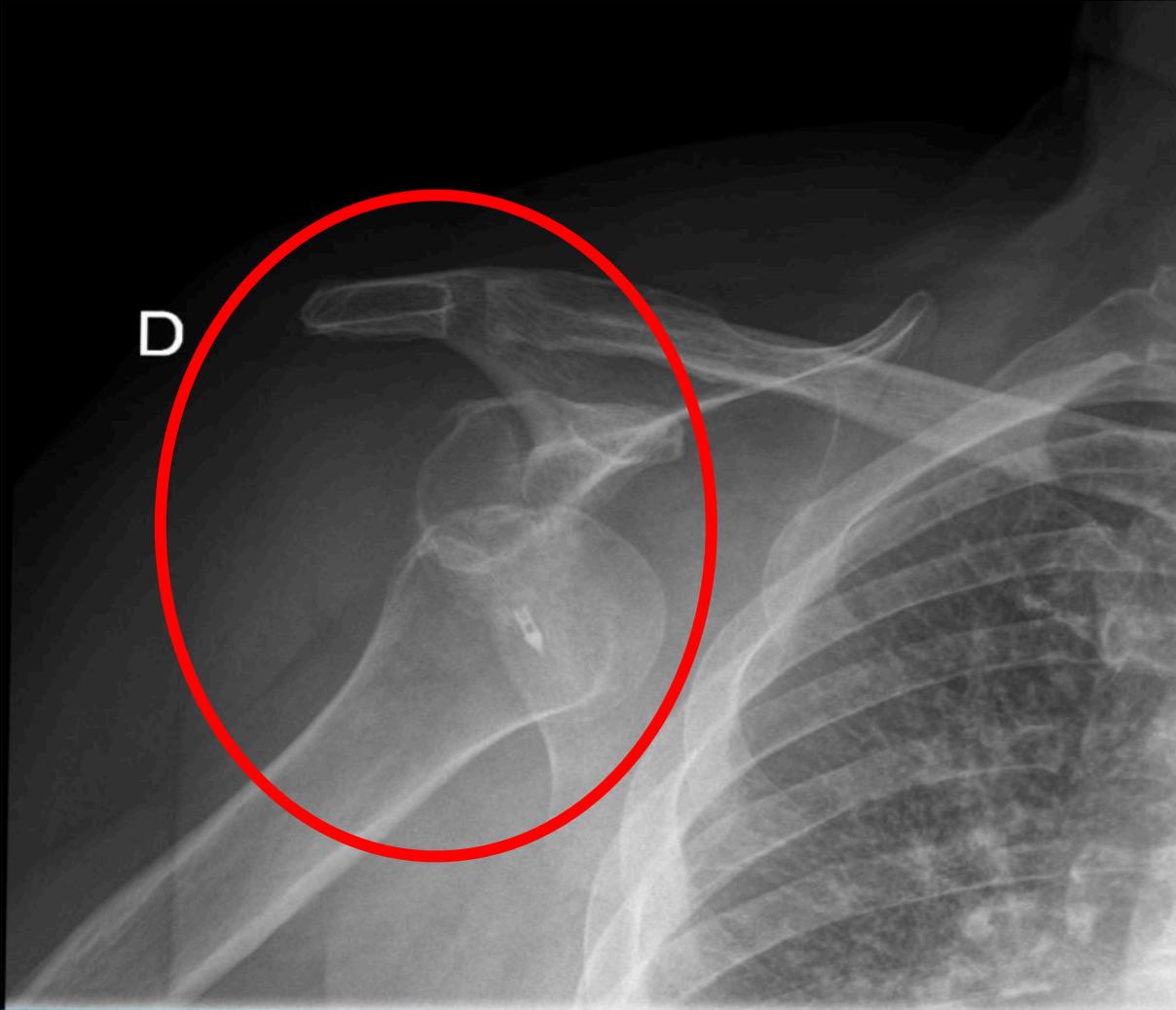
- **Analítica:** Leucos 9.300 (N 7.090, Li 1.260), Hb 12, Hto 36.7, VCM 96.8, HCM 31.8, Plaq 144.000. INR 1.15, TP 81%, Fib 599. Gluc 154, Urea 79, **Cr 1.42, FGR 36**, Na 140, K 4.69, **proBNP 9239**, PCR 8.5.
- **ECG Urgencias:** **FA 100 lpm**, QRS -60° y estrecho, **voltajes bajos en cara inferior y lateral**, no alteraciones agudas de la repolarización.



➤ Radiografía de tórax

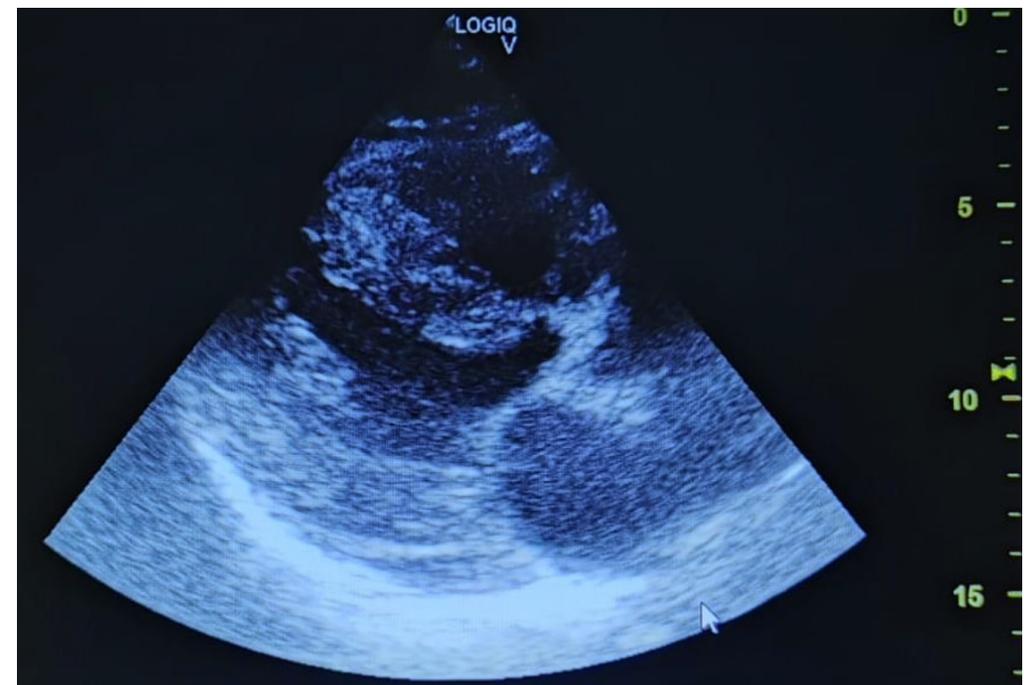


➤ Radiografía traumatológicas



➤ Ecocardiograma transtorácico

- **Hipertrofia ventricular izquierda concéntrica** con fracción de eyección ligeramente reducida (dependiente del ciclo cardiaco, en ciclos más largos mejora la fracción de eyección), estimada en 0,45-0,50. **Grosor del tabique 16mm.**
- **Ventrículo derecho moderadamente dilatado** y disfuncionante con reducción del acortamiento radial y longitudinal. No se observan anomalías valvulares significativas salvo una regurgitación tricúspide ligera que permite estimar una **hipertensión pulmonar moderada/severa** con elevadas resistencias vasculares (flujo pulmonar tipo 3) con probabilidad intermedia. La presencia de una regurgitación pulmonar ligera permite confirmar la hipertensión pulmonar de >15 mmHg.
- **Llenado izquierdo restrictivo** con presencia de onda L y dilatación auricular izquierda severa.
- **Derrame pericárdico ligero posterior.**



➤ Pruebas de laboratorio

- **Analítica:** Hb 12, Leucos 9.300 (N 7.090, Li 1.260), Plaquetas 144.000, TP 81%, INR 1.15, Fib 599. Cr 1.04, FGR 52, Ac. Úrico 7.2, urea 71, AST 21, ALT 23, FA 48, GGT 20, BrT 1,24, Na 144, K 3.7, Ca 9.7, P 3.03, Albúmina 3.38, Hierro 39, IST 19%, Transferrina 201, Ferritina 283, VitB12 466, TSH 2.1, T4 1.35, HbA1c 5.9%
- **Gasometría arterial basal:** pH 7.45, pO2 56,8, pCO2 42,8, HCO3 29, satO2 88.9%.
- **Inmunidad y marcadores tumorales:** ANA, ANCA, AntiDNAs negativo. Ca 12.5, Ca 19.9, Ca 72.4, CEA, Ca 15.3 negativos.
- **Serologías:** VHC, VHB, VIH negativo.
- **Inmunoglobulinas:** IgG 2108*, IgA 136, IgM 32. B2MG 4.49*
- Sustancia amiloide A 3.82 (normal)
- **Orina 24hr:** Proteínas 197 mg/24hr.

➤ Pruebas de laboratorio

PROTEINOGRAMA SUERO

Electroforesis capilar

PROTEINAS TOTALES	7.2	g/dL	[6.4 - 8.5]
ALBUMINA	* 3.37	g/dL	[3.75 - 5.01]
ALFA 1	0.36	g/dL	[0.21 - 0.56]
ALFA 2	0.76	g/dL	[0.38 - 0.84]
BETA	* 2.71	g/dL	[0.6 - 0.99]
beta+gamma			
GAMMA	-	g/dL	[0.72 - 1.46]
PICO PROTEINOGRAMA	1.25	g/dL	
COCIENTE A/G	ANULADO. IMPOSIBLE CALCULAR.		

INTERPRETACION PROTEINOGRAMA

Se evidencia componente monoclonal IgG Lambda en zona beta-gamma

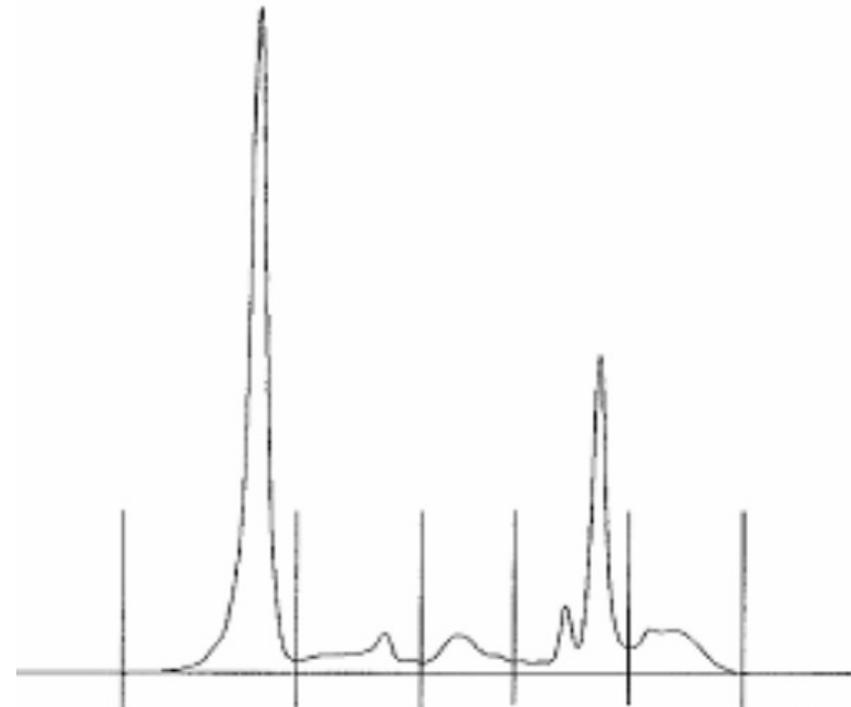
CAD KAPPA LIBRE EN SUERO	* 25.87	mg/L	[3.30 - 19.40]
CAD LAMBDA LIBRE EN SUERO	* 581.84	mg/L	[5.71 - 26.30]
COCIENTE KAPPA/LAMBDA LIBRES	* 0.04		[0.26 - 1.65]

En caso de insuficiencia renal asociada: [0.37 - 3.1]

COCIENTE LAMBDA/KAPPA LIBRES 22.49

ESTUDIO PROTEINA BENICE JONES

CAD KAPPA EN ORINA	* 0.78	mg/dL	[0 - 0.75]
CAD KAPPA EN ORINA 24 HORAS	19.5	mg/24h	
CAD LAMBDA EN ORINA	* 5.45	mg/dL	[0 - 0.41]
CAD LAMBDA EN ORINA 24 HORAS	136.25	mg/24h	
COCIENTE KAPPA/LAMBDA	* 0.14		[0.75 - 4.5]



➤ Otras pruebas complementarias

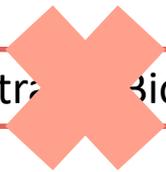
- **Serie ósea:** Dudosa fractura en el 5º arco costal lateral derecho. Granuloma milimétrico calcificado de LSD. Ligeros derrames pleurales y líneas B de Kerley por probable patología cardiaca congestiva. Signos de **desmineralización ósea difusa y osteoartrosis degenerativa crónica en todo el esqueleto axial** sin identificar llamativos acúñamientos vertebrales ni otras alteraciones. Coxartrosis bilateral. Probable granulomas hepáticos y esplénicos, milimétricos y calcificados.



➤ Otras pruebas complementarias



- **Biopsia cutánea párpado sup-izdo y grasa palpebral** (realizada la semana antes del ingreso por OFT):
 - **Amplio depósito de material amiloide. Tinción rojo congo positiva. Compatible con amiloidosis cutánea.**
 - IHQ para determinación de cadenas ligeras Kappa y Lambda. **Ambas cadenas muestran positividad**, por lo que no es posible identificar restricción de cadenas en la material amiloide mediante técnica de IHQ.
 - Negatividad para el amiloide A.

Solicita nueva muestra  Biopsia de grasa subcutánea

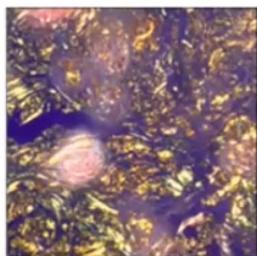
Envia Hosp. La Coruña para 2º opinión y espectrometría de masas

AMILOIDOSIS

Revisión de 11.000 pacientes con Amiloidosis, monocentrico, desde 1987 hasta 2019: 56% AL, 21% ATTR y 8% AA

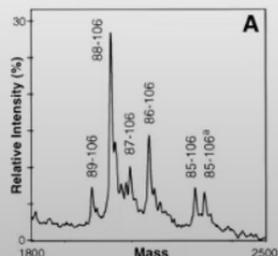
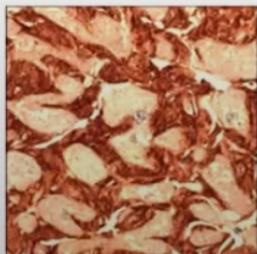
Rojo Congo +

Birrefringencia verde manzana



Amiloide (común)

Inmunohistoquímica Espectrometría de masas



Proteína precursora

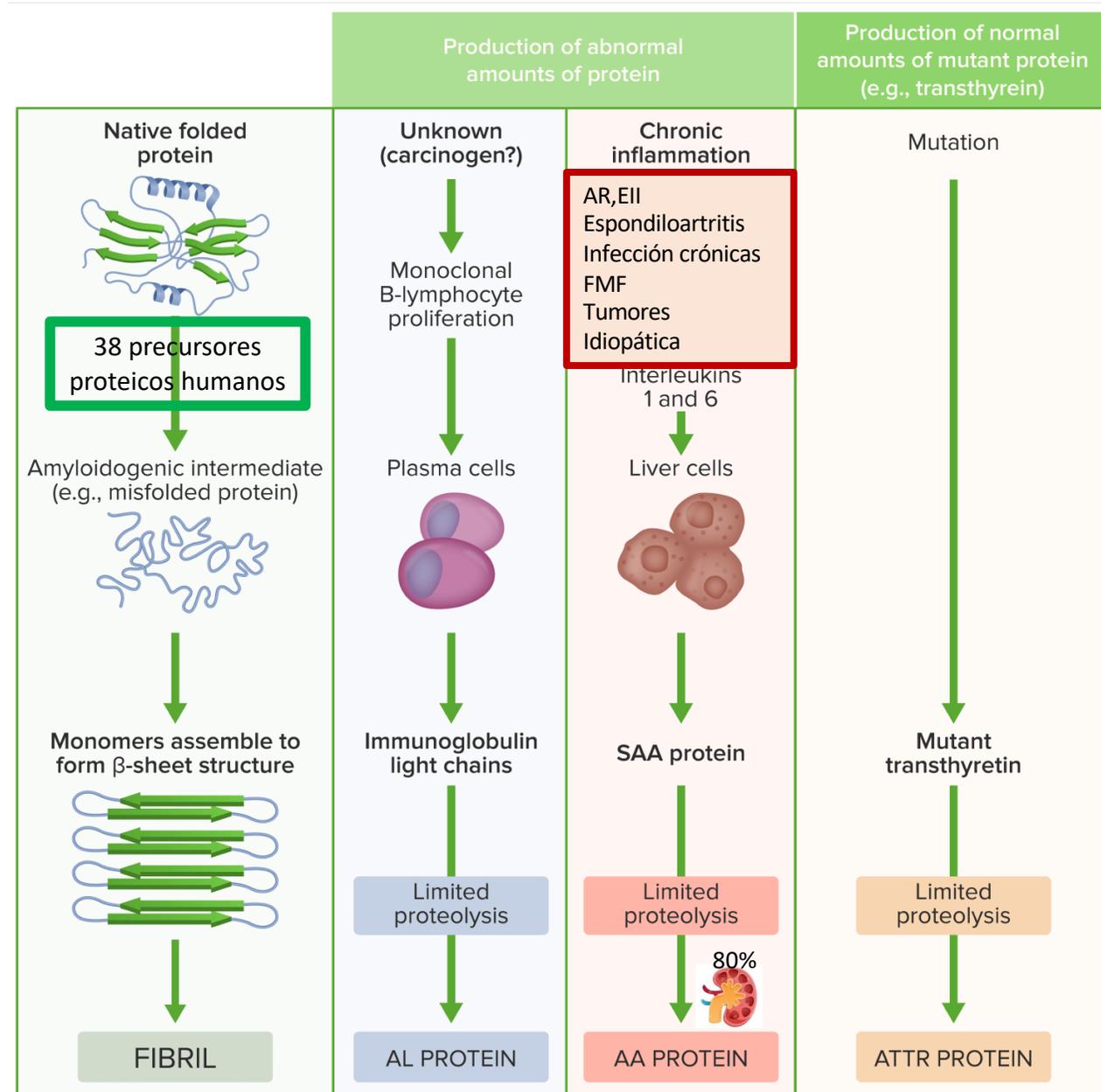


Table 1 Amyloidosis subtypes that affect the heart

Amyloidosis type	Protein	Hereditary	Frequency of heart involvement	Median survival from diagnosis (months)	Usual extracardiac signs
AL	Immunoglobulin light chain	No	70%	24 6 (if HF at diagnosis and not treated)	Nephropathy, proteinuria, autonomic dysfunction, polyneuropathy, macroglossia, spontaneous bruising, liver involvement
ATTRwt	Transthyretin	No	100%	57	CTS, LSS, ruptured biceps tendon
ATTRv	Transthyretin	Yes	30–100% Depending on the mutation	31 (Val142Ile) 69 (non-Val142Ile)	Polyneuropathy, orthostatic hypotension, vitreous opacities, gastrointestinal problems
AA	Serum amyloid A	No	5%	133	Renal impairment (95%), proteinuria, hepatomegaly, gastrointestinal problems
AFib	Fibrinogen α	Yes	Rare	180	Renal impairment, proteinuria
AApoAI	Apolipoprotein A-I	Yes	Rare Depending on the mutation	No data. Probably >120	Primarily renal impairment, proteinuria, hepatosplenomegaly, adrenal insufficiency, dysphonia due to laryngeal involvement
AApoAII	Apolipoprotein A-II	Yes	Rare Depending on the mutation	No data	Primarily renal impairment, proteinuria
AApoAIV	Apolipoprotein A-IV	No	Unknown	79	Primarily renal impairment
A β 2M	β 2-microglobulin	No	80%	No data	Long-term dialysis, CTS, joint problems
AGel	Gelsolin	Yes	5% Primarily conduction disease	Near normal life expectancy	Corneal lattice dystrophy, cutis laxa, drooping eyelids, paresthesia, proteinuria (rare)

AA, serum amyloid A amyloidosis; AApoAI, apolipoprotein AI amyloidosis; AApoAII, apolipoprotein AII amyloidosis; AApoAIV, apolipoprotein A-IV amyloidosis; A β 2M, β 2-microglobulin amyloidosis; AFib, fibrinogen amyloidosis; AGel, gelsolin amyloidosis; AL, light-chain amyloidosis; ATTRv, hereditary transthyretin amyloidosis; ATTRwt, wild-type transthyretin amyloidosis; CTS, carpal tunnel syndrome; HF, heart failure; LSS, lumbar spinal stenosis.

Aunque son cerca de **40** las proteínas descritas que pueden causar la enfermedad, más del **98%** de los casos de **amiloidosis cardiaca (AC)** se deben a **2** de ellas: las cadenas ligeras (**AL**) y la transtirretina (**ATTR**), en la que se diferencian una forma hereditaria o variante (ATTRv) y una forma no hereditaria o *wild-type* (ATTRwt)

Figure 1. Physical Examination Findings Characteristic for Amyloid Disease

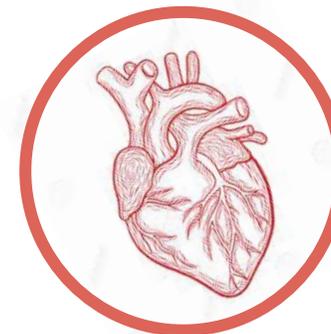
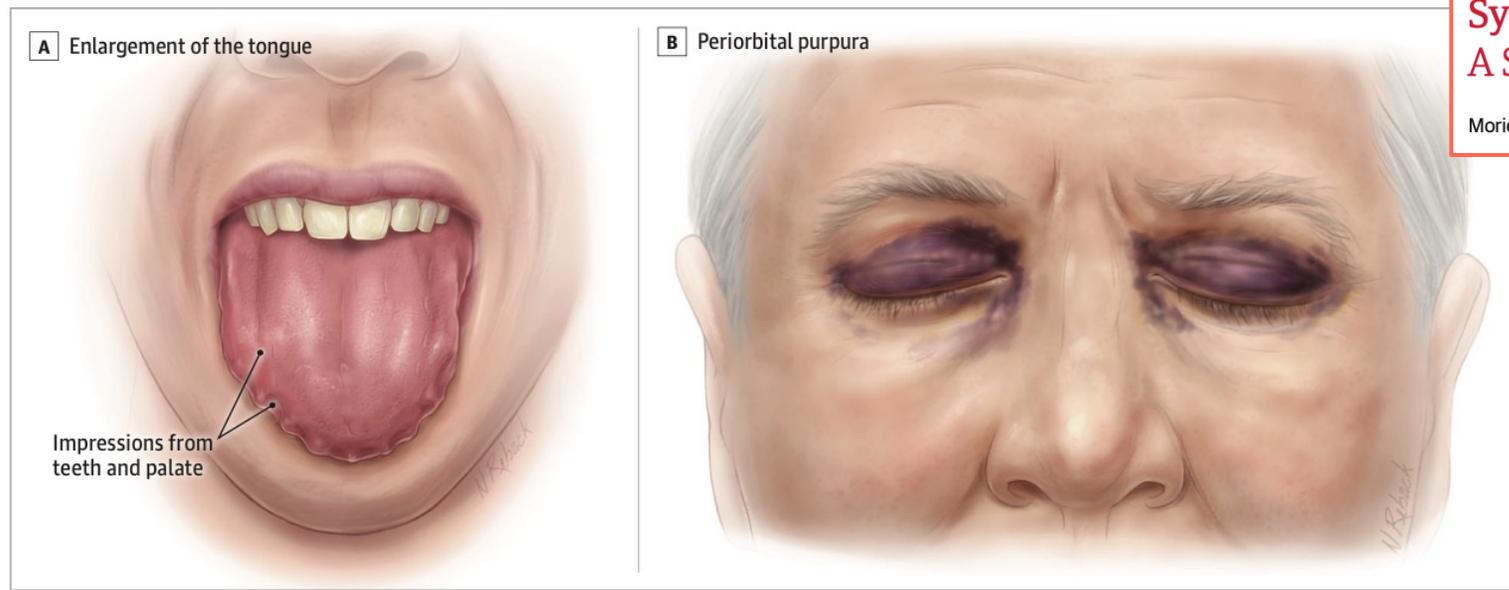


Table 1. Symptoms of Individuals Presenting With Systemic Amyloidosis

Symptom	Immunoglobulin light chain amyloidosis	Wild-type transthyretin amyloidosis	Variant transthyretin amyloidosis
Atypical MGUS or smoldering myeloma	X		
Diastolic dysfunction, HFpEF	X	XX	X
Proteinuria, nondiabetic	X		
Small fiber neuropathy	X		X
Autonomic dysfunction	X		X
Hepatomegaly, no imaging defects	X		
Purpura on the face and/or neck	X		
Macroglossia	X		
Bilateral carpal tunnel	X	X	X
Spinal stenosis/pseudoclaudication	X	XX	X
Biceps rupture		X	

Abbreviations: HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; MGUS, monoclonal gammopathy of undetermined significance.

- ❖ Insuficiencia cardiaca (forma de presentación clínica más frecuente)
 - ❖ IC-FEVlp (13%)**
 - ❖ IC-FEVlr (11%)**
- ❖ Fibrilación auricular (40-50% ATTRwt)/
↑ Riesgo embólico
- ❖ Otros trastornos de la conducción (2%)
- ❖ Estenosis aórtica
 - ❖ TAVI (10-16%)

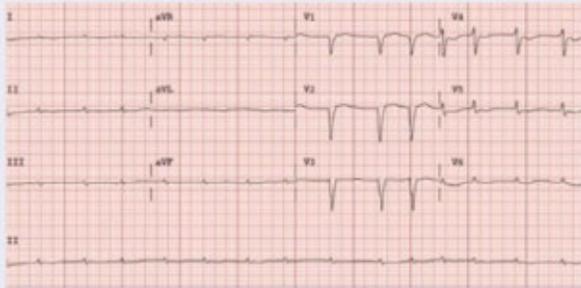
** Prevalencia de AC-ATTRwt en pacientes > 60 años con engrosamiento de VI > 12 mm ingresados por IC

Electrocardiográficas

- Patrón de pseudoinfarto (70%)



- Patrón de bajos voltajes (28-43%)



- Índice de Sokolow-Lyon $\leq 1,5\text{mV}$

Ecocardiográficas

- Hipertrofia biventricular

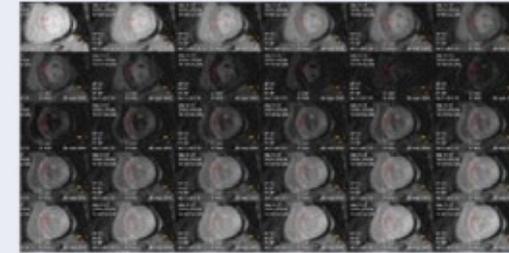
La alteración estructural más característica es el engrosamiento concéntrico de las paredes del ventrículo izquierdo ≥ 12 mm. Afectación asimétrica, como el predominio septal no son infrecuentes.

- Engrosamiento de las válvulas AV y del septo interauricular
- Derrame pericárdico
- Reducción del *strain* longitudinal global, con patrón segmentario *cherry-on-top*

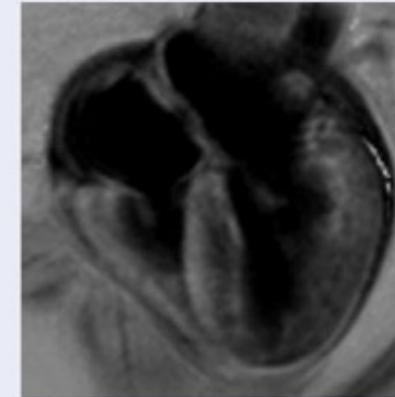


RMC

- Alteración de la cinética de gadolinio



- Realce tardío transmural o subendocárdico global



- T1 nativo elevado
- Volumen extracelular aumentado

➤ Cuando sospechar Amiloidosis cardiaca???



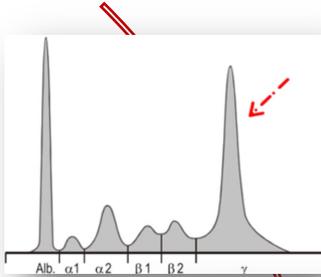
Left Ventricular
Wall Thickness
≥ 12 mm

+ ≥1 of

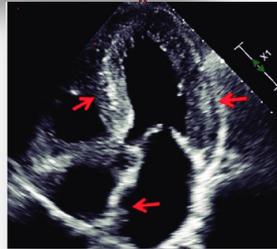
- Heart failure in ≥ 65 years
- Aortic stenosis in ≥ 65 years
- Hypotension or normotensive if previously hypertensive
- Sensory involvement, autonomic dysfunction
- Peripheral polyneuropathy
- Proteinuria
- Skin bruising
- Bilateral carpal tunnel syndrome
- Ruptured biceps tendon
- Subendocardial/transmural LGE or increased ECV
- Reduced longitudinal strain with apical sparing
- Decreased QRS voltage to mass ratio
- Pseudo Q waves on ECG
- AV conduction disease
- Possible family history

Figure 3 Screening for cardiac amyloidosis. AV, atrio-ventricular; ECG, electrocardiogram; ECV, extracellular volume; LGE, late gadolinium enhancement.

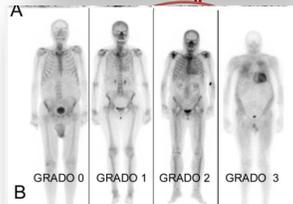
➤ Que pruebas debemos solicitar ante la sospecha de Amiloidosis ???



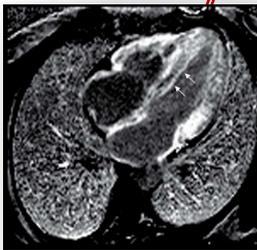
Analítica: pro NT-BNP, troponina, CCr, **test hematológicos**



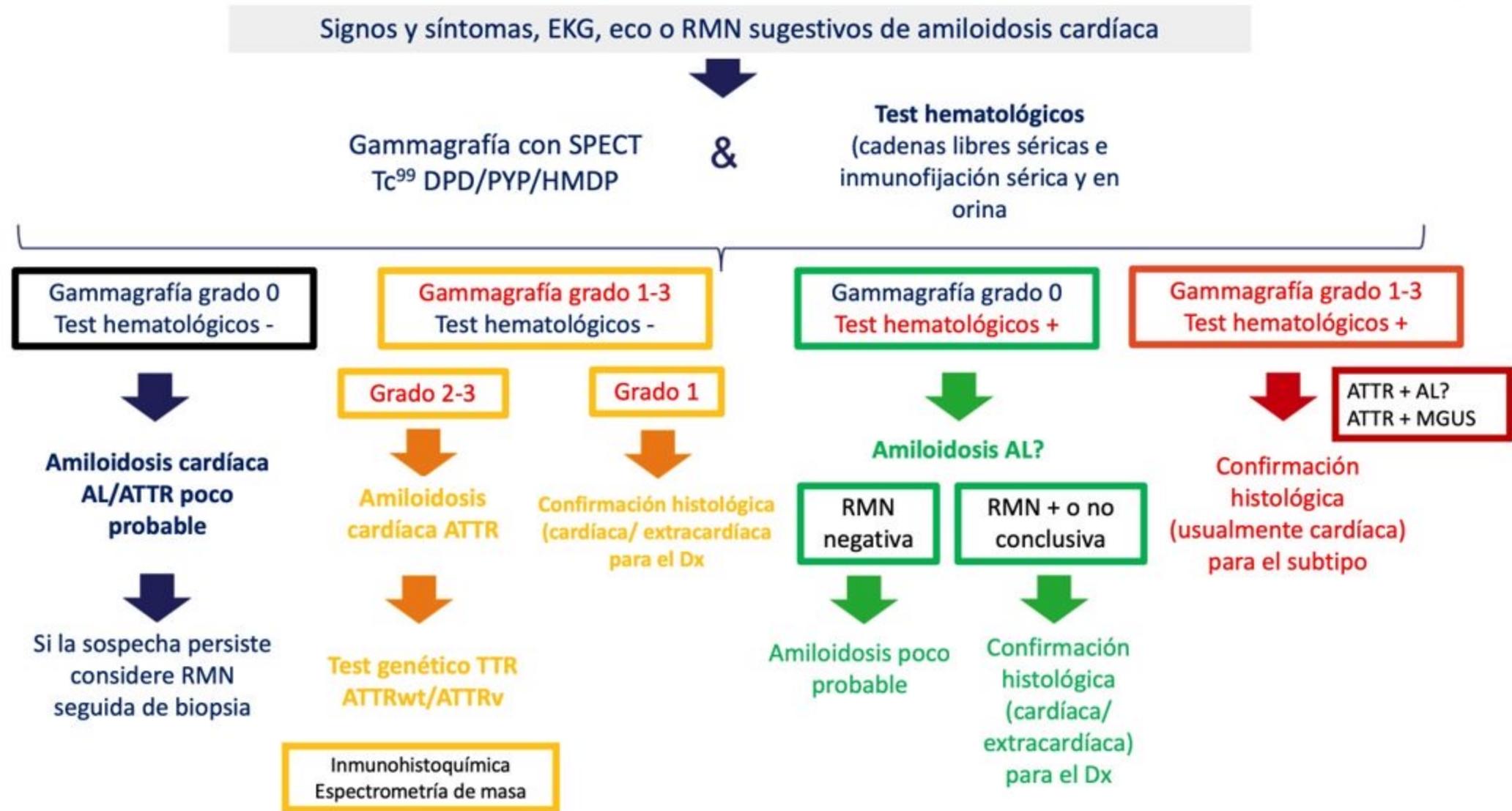
Electrocardiograma y Ecocardiograma



GM cardiaca ^{99m}Tc -DPD/HMDP/PYP



RMN cardiaca (si disponibilidad)



Traducido y adaptado de: Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur J Heart Fail. 2021 Apr;23(4):512-526. doi: 10.1002/ejhf.2140. MGUS: Gammapatía monoclonal de significado incierto.

➤ Debería pedir test genético ante la sospecha de ATTR???

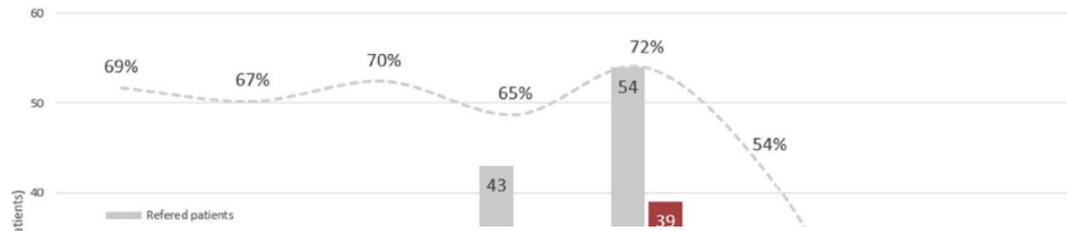


Figure 2 Proportion of

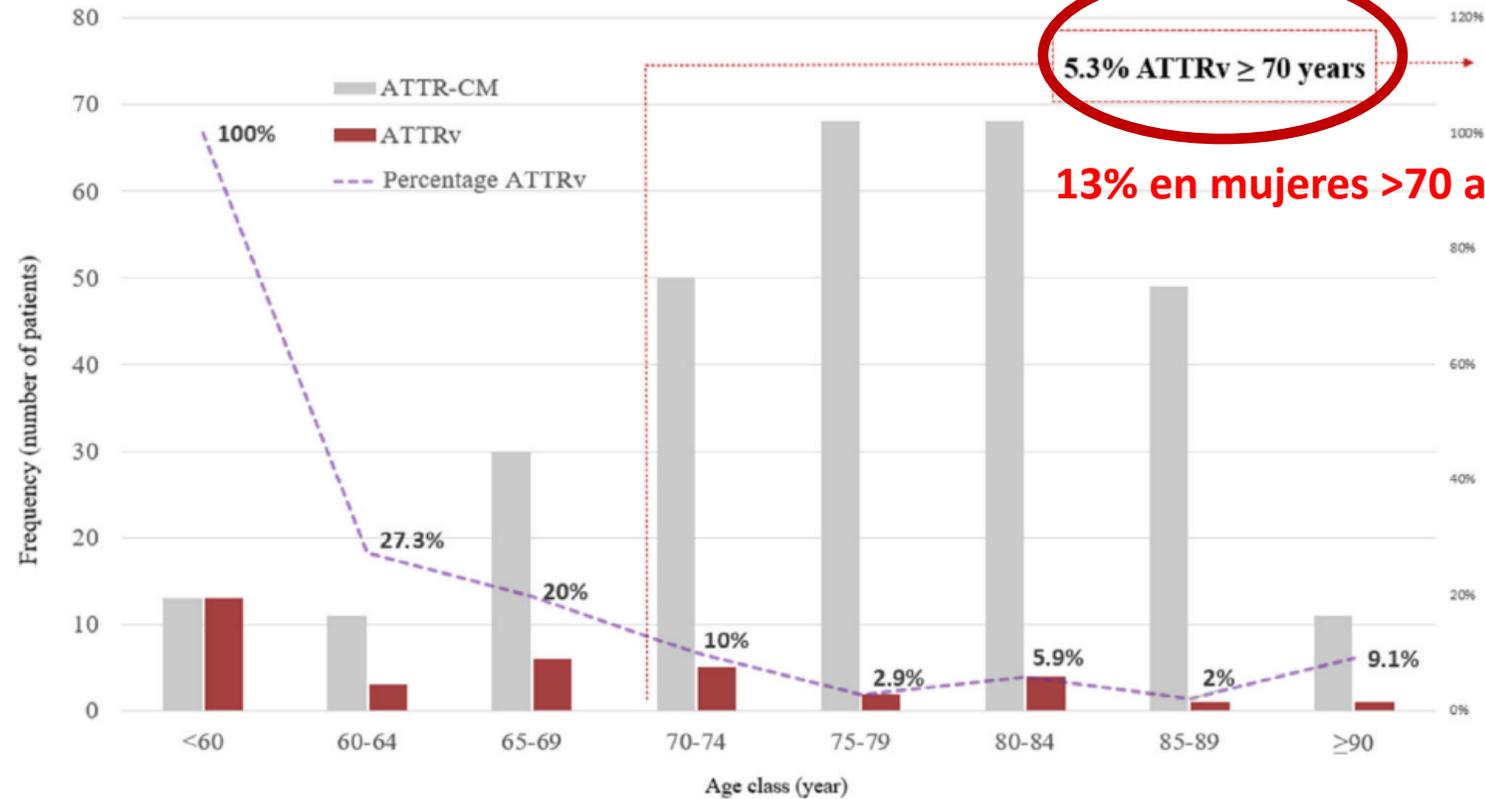
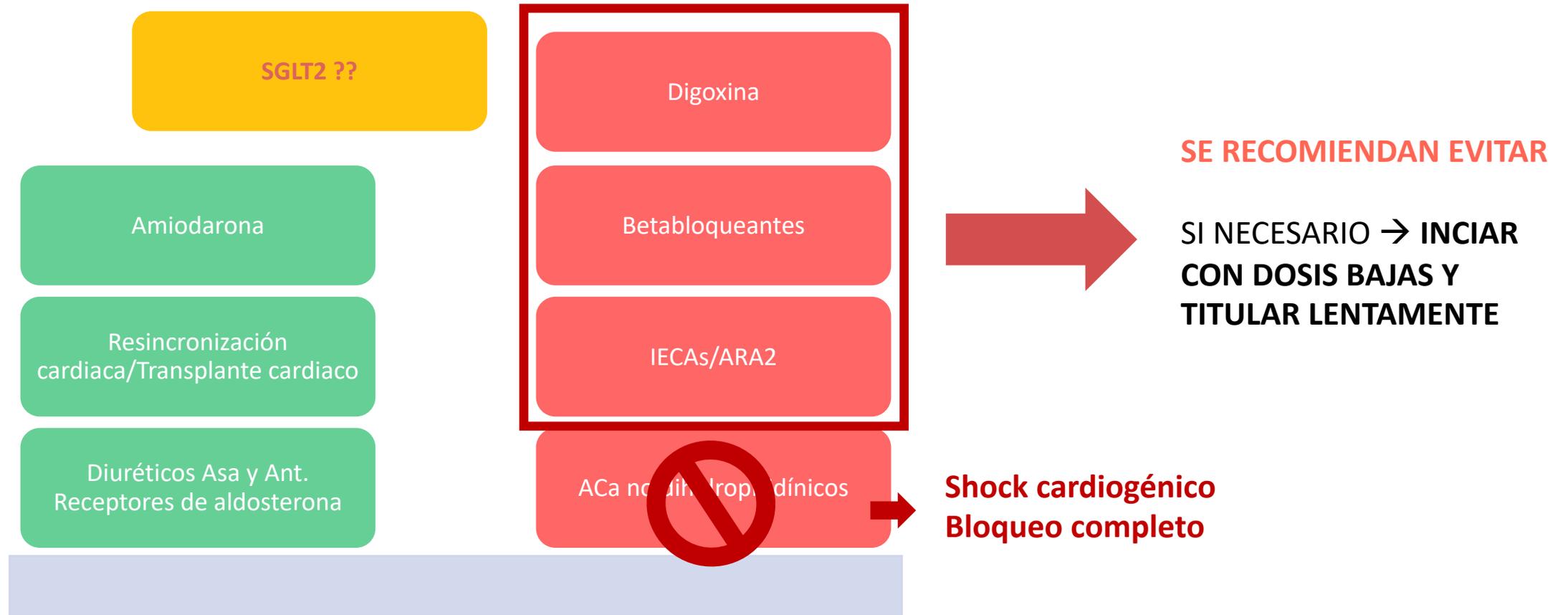


Figure 3 Prevalence of hereditary transthyretin amyloidosis (ATTRv) in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM) according to age.

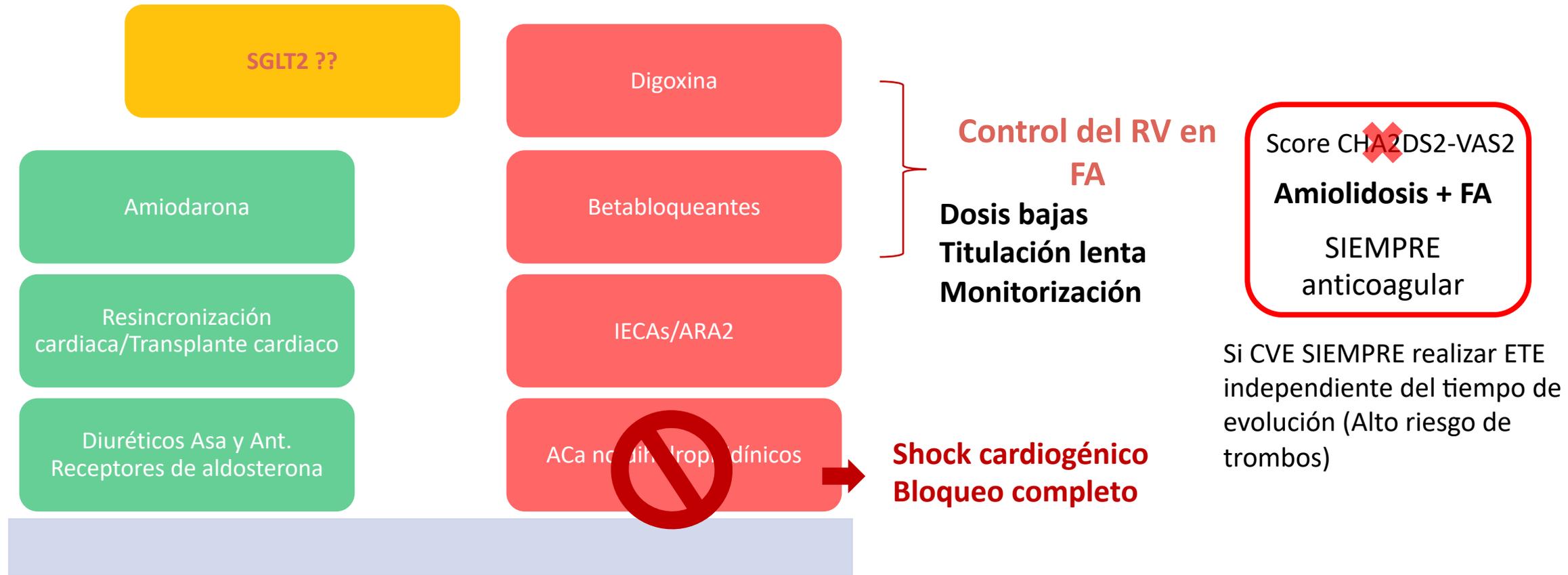
➤ Tratamiento NO ESPECÍFICO de la Amiloidosis cardiaca



➤ Tratamiento médico de la IC

Control estricto de peso diario y restricción hídrica

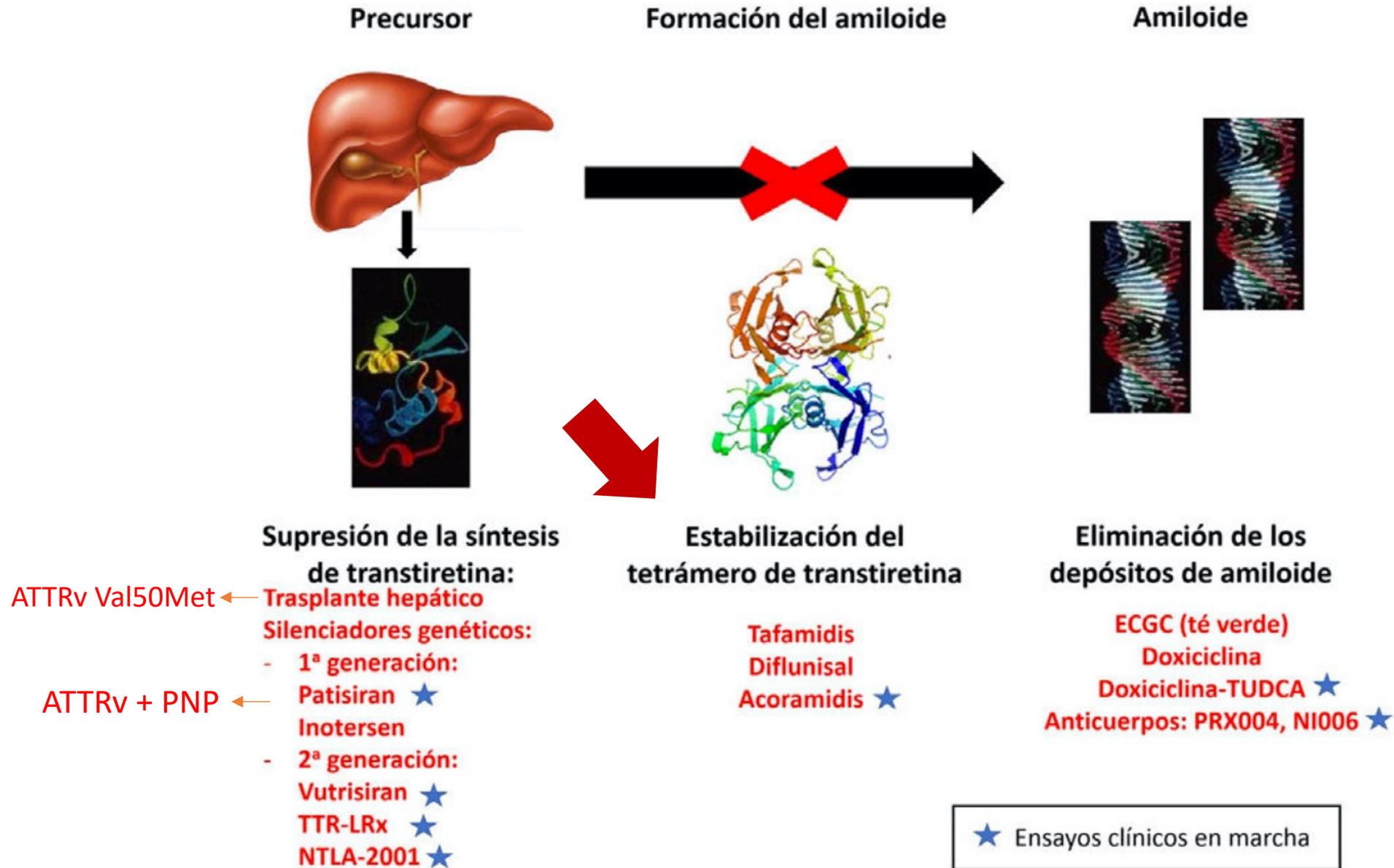
➤ Tratamiento NO ESPECÍFICO de la Amiloidosis cardiaca



➤ Tratamiento médico de la IC

Control estricto de peso diario y restricción hídrica

➤ Tratamiento ESPECÍFICO de la Amiloidosis cardiaca por TTR



ESTABILIZADORES



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO Informe de Posicionamiento Terapéutico de tafamidis (Vyndaqel®) en el tratamiento de la amiloidosis cardiaca por transtiretina en pacientes adultos (ATTR-CM)

IPT, 18/2022. V1

Fecha de publicación: 24 de febrero de 2022†

ACORAMIDIS

TAFAMIDIS (VYNDAQEL®) (15)

Tafamidis está indicado en el tratamiento de la amiloidosis por transtiretina nativa o hereditaria en pacientes adultos con miocardiopatía (ATTR-CM). Esta indicación es objeto del presente informe de posicionamiento terapéutico.

Tafamidis también está indicado en el tratamiento de la amiloidosis por transtiretina en pacientes adultos con polineuropatía sintomática en estadio 1 para retrasar la alteración neurológica periférica. Para esta indicación la dosis recomendada es de 20 mg de tafamidis meglumina (equivalente a 12,2 mg de tafamidis) por vía oral una vez al día.

SILENCIADORES

VULTRISIRAN

Ensayo clínico HELIOS en fase III

EPLONTERSEN

Ensayo clínico Cardio-TRANSFORM en fase III

PATISIRAN → ATTRv+PNP

Ensayo APOLLO (ATTRv + PNP) → mejoría síntomas neurológicos y calidad de vida. Subestudio AC → ↓HVI, NTproBNP. → APOLLO-B en proceso para AC.

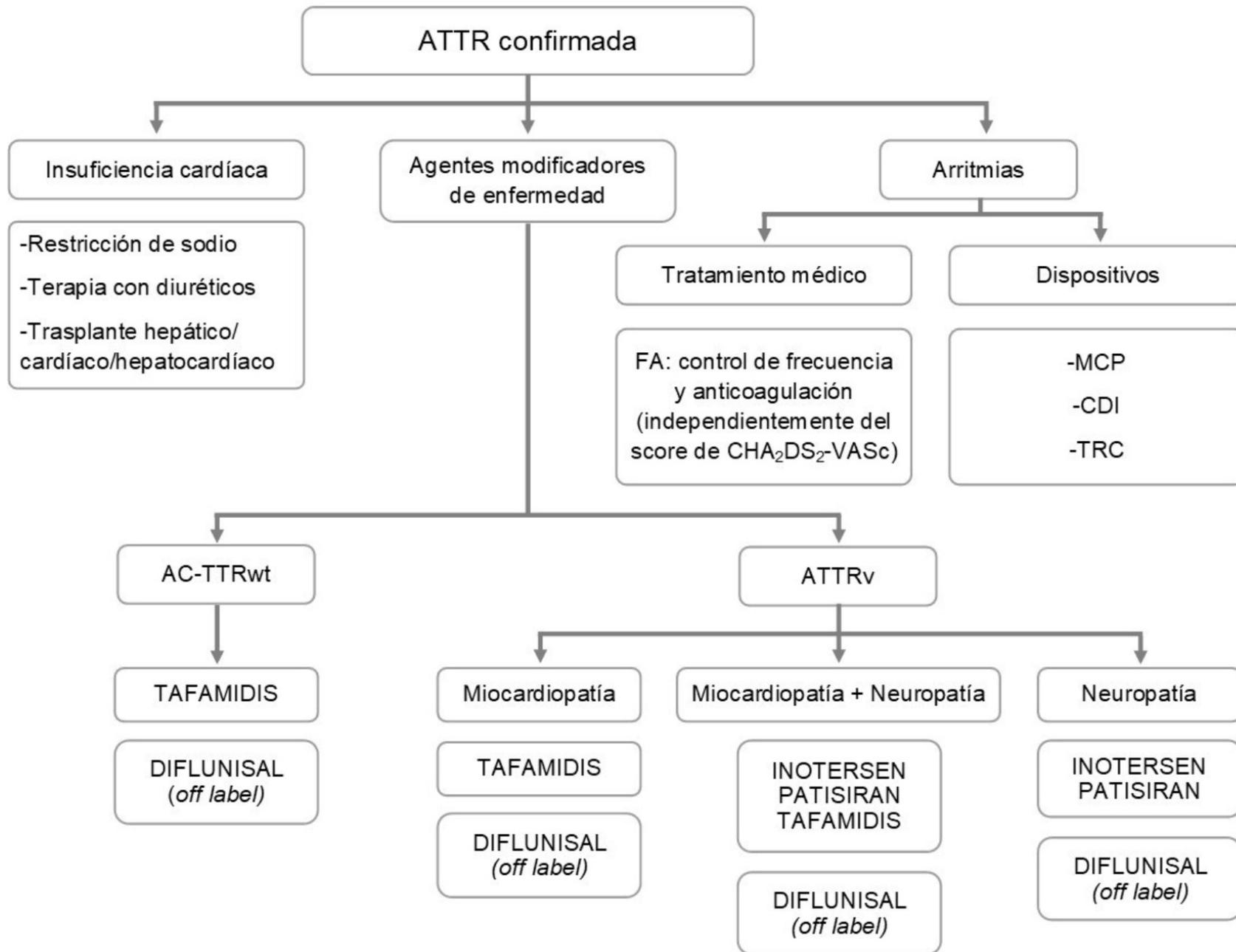
NTLA-2001

Basado en la técnica CRISPR-Cas9
Administración única de por vida

ELIMINADORES

→ Ensayos con **AC monoclonales dirigidos frente la transtirretina**





¿Cómo enfrentarse a una sospecha clínica de amiloidosis cardíaca? Un enfoque práctico para el diagnóstico



How to face a clinical suspicion of cardiac amyloidosis? A practical approach to the diagnosis

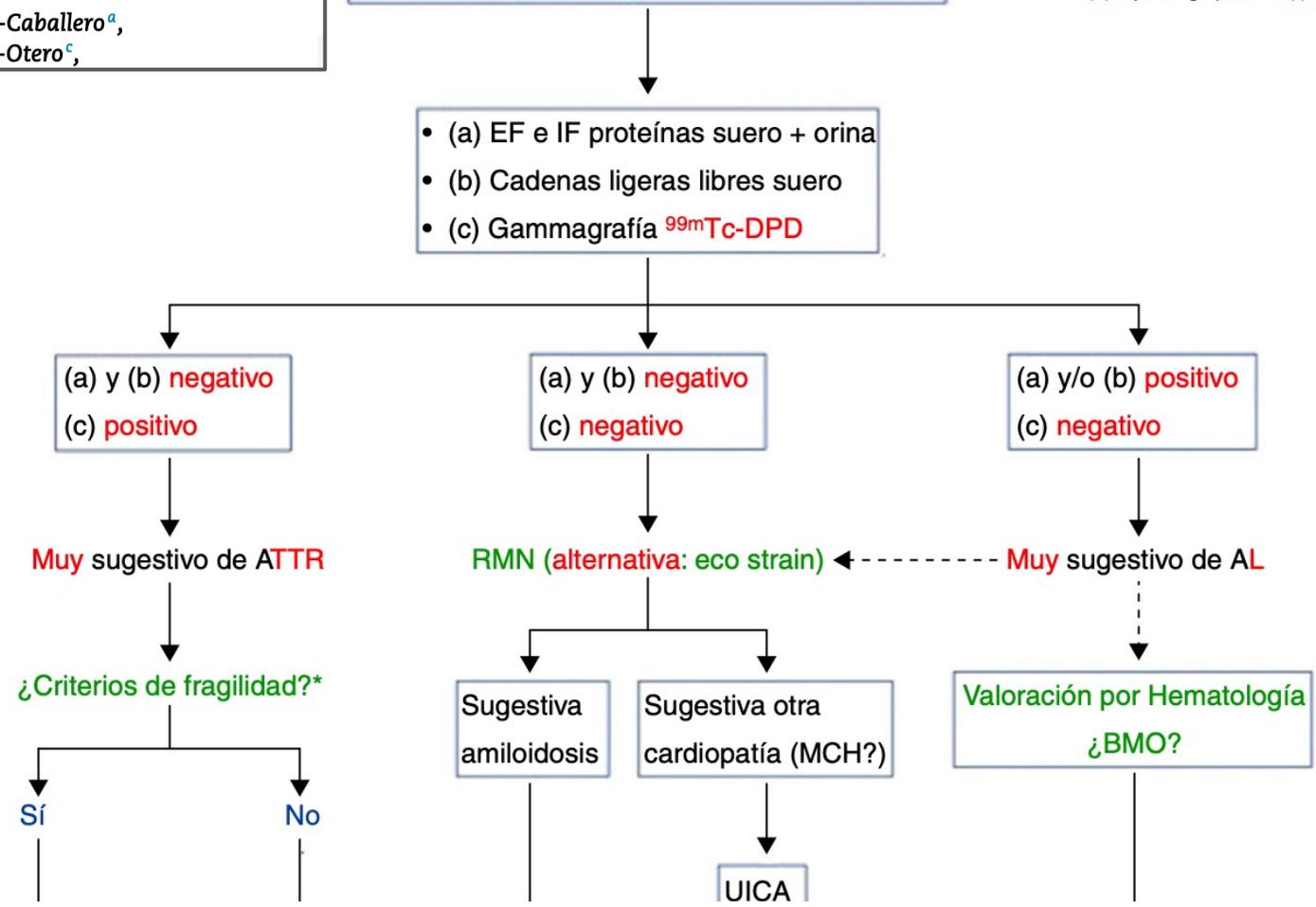
Gonzalo Barge-Caballero^{a,*}, David Couto-Mallón^a, Eduardo Barge-Caballero^a, María J. Paniagua-Martín^a, Roberto Barriales-Villa^b, Jorge Pombo-Otero^c,

Sospecha clínica de amiloidosis cardíaca (AC)

- Clínica de insuficiencia cardíaca ✓
- Clínica extracardíaca asociada ✓
- Ecocardiograma sugestivo + ECG compatible ✓

RMN: resonancia magnética nuclear
BEM: biopsia endomiocárdica
EF: electroforesis
IF: inmunofijación
BMO: Biopsia de médula ósea
UCF: unidad de cardiopatías familiares
UICA: unidad de insuficiencia cardíaca avanzada
(+) rojo congo positivo (-) rojo congo negativo

*Criterios de fragilidad:
• Edad avanzada
• Mal estado general
• Múltiples comorbilidades



¿Cómo enfrentarse a una sospecha clínica de amiloidosis cardíaca? Un enfoque práctico para el diagnóstico



How to face a clinical suspicion of cardiac amyloidosis? A practical approach to the diagnosis

Gonzalo Barge-Caballero^{a,*}, David Couto-Mallón^a, Eduardo Barge-Caballero^a, María J. Paniagua-Martín^a, Roberto Barriales-Villa^b, Jorge Pombo-Otero^c,

Sospecha clínica de amiloidosis cardíaca (AC)

- Clínica de insuficiencia cardíaca ✓
- Clínica extracardíaca asociada ✓
- Ecocardiograma sugestivo + ECG compatible ✓

RMN: resonancia magnética nuclear
BEM: biopsia endomiocárdica
EF: electroforesis
IF: inmunofijación
BMO: Biopsia de médula ósea
UCF: unidad de cardiopatías familiares
UICA: unidad de insuficiencia cardíaca avanzada
(+) rojo congo positivo (-) rojo congo negativo

- (a) EF e IF proteínas suero + orina ✓
- (b) Cadenas ligeras libres suero ✓
- (c) Gammagrafía ^{99m}Tc-DPD

(a) y (b) **negativo**
(c) **positivo**

Muy sugestivo de ATTR

¿Criterios de fragilidad?*

Sí No

- *Criterios de fragilidad:
- Edad avanzada
 - Mal estado general
 - Múltiples comorbilidades

(a) y (b) **negativo**
(c) **negativo**

RMN (alternativa: eco strain)

Sugestiva amiloidosis

Sugestiva otra cardiopatía (MCH?)

UICA

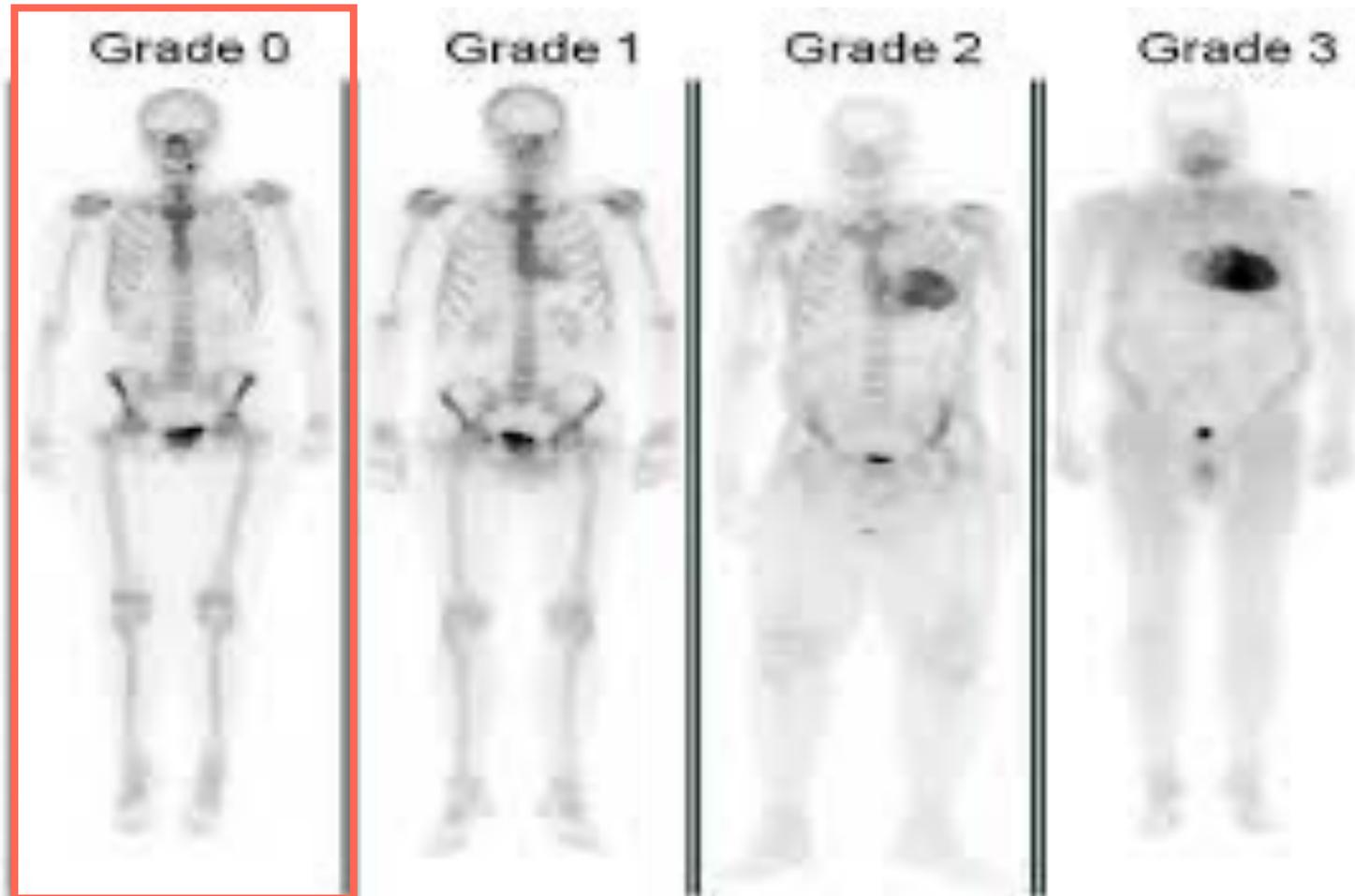
(a) y/o (b) **positivo**
(c) **negativo**

Muy sugestivo de AL

Valoración por Hematología
¿BMO?

➤ Otras pruebas complementarias

- **Gammagrafía cardiaca:** El estudio no muestra captación del radiofármaco en área cardiaca que indique la existencia de amiloidosis cardiaca por depósito de transtirretina. Conclusión: **No se observan signos gammagráficos compatibles con amiloidosis cardiaca.**



¿Cómo enfrentarse a una sospecha clínica de amiloidosis cardíaca? Un enfoque práctico para el diagnóstico



How to face a clinical suspicion of cardiac amyloidosis? A practical approach to the diagnosis

Gonzalo Barge-Caballero^{a,*}, David Couto-Mallón^a, Eduardo Barge-Caballero^a, María J. Paniagua-Martín^a, Roberto Barriales-Villa^b, Jorge Pombo-Otero^c,

Sospecha clínica de amiloidosis cardíaca (AC)

- Clínica de insuficiencia cardíaca ✓
- Clínica extracardíaca asociada ✓
- Ecocardiograma sugestivo + ECG compatible ✓

RMN: resonancia magnética nuclear
BEM: biopsia endomiocárdica
EF: electroforesis
IF: inmunofijación
BMO: Biopsia de médula ósea
UCF: unidad de cardiopatías familiares
UICA: unidad de insuficiencia cardíaca avanzada
(+) rojo congo positivo (-) rojo congo negativo

- (a) EF e IF proteínas suero + orina ✓
- (b) Cadenas ligeras libres suero ✓
- (c) Gammagrafía ^{99m}Tc-DPD ✗

(a) y (b) **negativo**
(c) **positivo**

Muy sugestivo de ATTR

¿Criterios de fragilidad?*

Sí No

- *Criterios de fragilidad:
- Edad avanzada
 - Mal estado general
 - Múltiples comorbilidades

(a) y (b) **negativo**
(c) **negativo**

RMN (alternativa: eco strain)

Sugestiva amiloidosis

Sugestiva otra cardiopatía (MCH?)

UICA

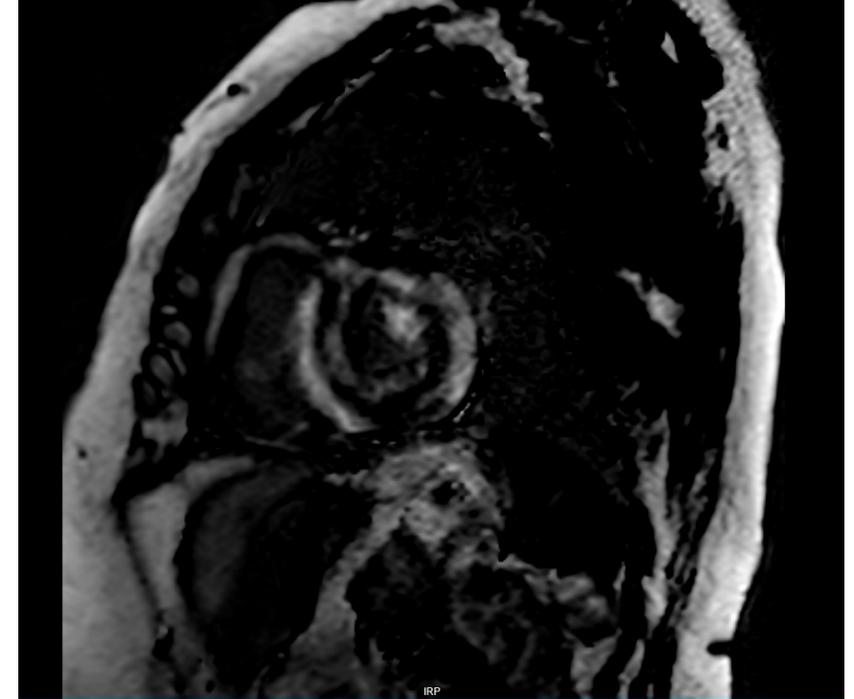
(a) y/o (b) **positivo**
(c) **negativo**

Muy sugestivo de AL

Valoración por Hematología
¿BMO?

➤ Otras pruebas complementarias

- **RMN cardiaca:** VI de tamaño normal (43 mm) con contractilidad normal. **Hipertrofia fidusa de las paredes del ventrículo izquierdo con afectación fundamentalmente de los segmentos basales y medios, el segmento con mayor engrosamiento es el septo medio (17 mm).** FEVI 55%. No se observan áreas de hipoperfusión. Realce tardío transmural en segmentos basales y medios de la pared lateral. **Realce subendocárdico y subepicárdico (“en rail de tren”) en los segmentos basales de la pared anterior e inferior y septo interventricular (x3).** También se observa realce tardío en las paredes del VD y ambas aurículas. Gradiente de realce basal-apical. **Aumento de tiempo de relajación y del volumen extracelular 72-88%.** Aurículas de tamaño aumentado. Lámina de derrames pleurales bilaterales y derrame pericárdico. **CONCLUSIÓN:** Los hallazgos descritos sugieren amiloidosis cardiaca.



¿Cómo enfrentarse a una sospecha clínica de amiloidosis cardíaca? Un enfoque práctico para el diagnóstico



How to face a clinical suspicion of cardiac amyloidosis? A practical approach to the diagnosis

Gonzalo Barge-Caballero^{a,*}, David Couto-Mallón^a, Eduardo Barge-Caballero^a, María J. Paniagua-Martín^a, Roberto Barriales-Villa^b, Jorge Pombo-Otero^c,

Sospecha clínica de amiloidosis cardíaca (AC)

- Clínica de insuficiencia cardíaca ✓
- Clínica extracardíaca asociada ✓
- Ecocardiograma sugestivo + ECG compatible ✓

RMN: resonancia magnética nuclear
BEM: biopsia endomiocárdica
EF: electroforesis
IF: inmunofijación
BMO: Biopsia de médula ósea
UCF: unidad de cardiopatías familiares
UICA: unidad de insuficiencia cardíaca avanzada
(+) rojo congo positivo (-) rojo congo negativo

- (a) EF e IF proteínas suero + orina ✓
- (b) Cadenas ligeras libres suero ✓
- (c) Gammagrafía ^{99m}Tc-DPD ✗

(a) y (b) **negativo**
(c) **positivo**

Muy sugestivo de ATTR

¿Criterios de fragilidad?*

Sí No

- *Criterios de fragilidad:
- Edad avanzada
 - Mal estado general
 - Múltiples comorbilidades

(a) y (b) **negativo**
(c) **negativo**

RMN (alternativa: eco strain)

Sugestiva amiloidosis
Sugestiva otra cardiopatía (MCH?)

UICA

(a) y/o (b) **positivo**
(c) **negativo**

Muy sugestivo de AL

Valoración por Hematología
¿BMO?

➤ Otras pruebas complementarias

- Punción de Médula Ósea:

MEDULOGRAMA

Punción: Esternal

Consistencia: Disminuida

Copos: 1+/4+

Cilindro: NO

Se obtiene aspirado para Marcadores y Citogenética

Celularidad: Normal

Linfocitos: 7.2 %

Plasmáticas: 8.8 %

Histiocitos: 0.4 %

Blastos: 0.4 %

Relación M/E: 4.5

Serie Mieloide: 68.2 % (Neu: 64.4 % Eo: 2.2 %, Bas: 0.0 %, Mono: 1.6 %)

Representada proporcionalmente toda la serie. Sin alteraciones morfológicas significativas.

Serie Eritroide: 15.0 % En todos los estadios madurativos. Defectos de hemoglobinización y deflecamientos citoplasmáticos moderados.

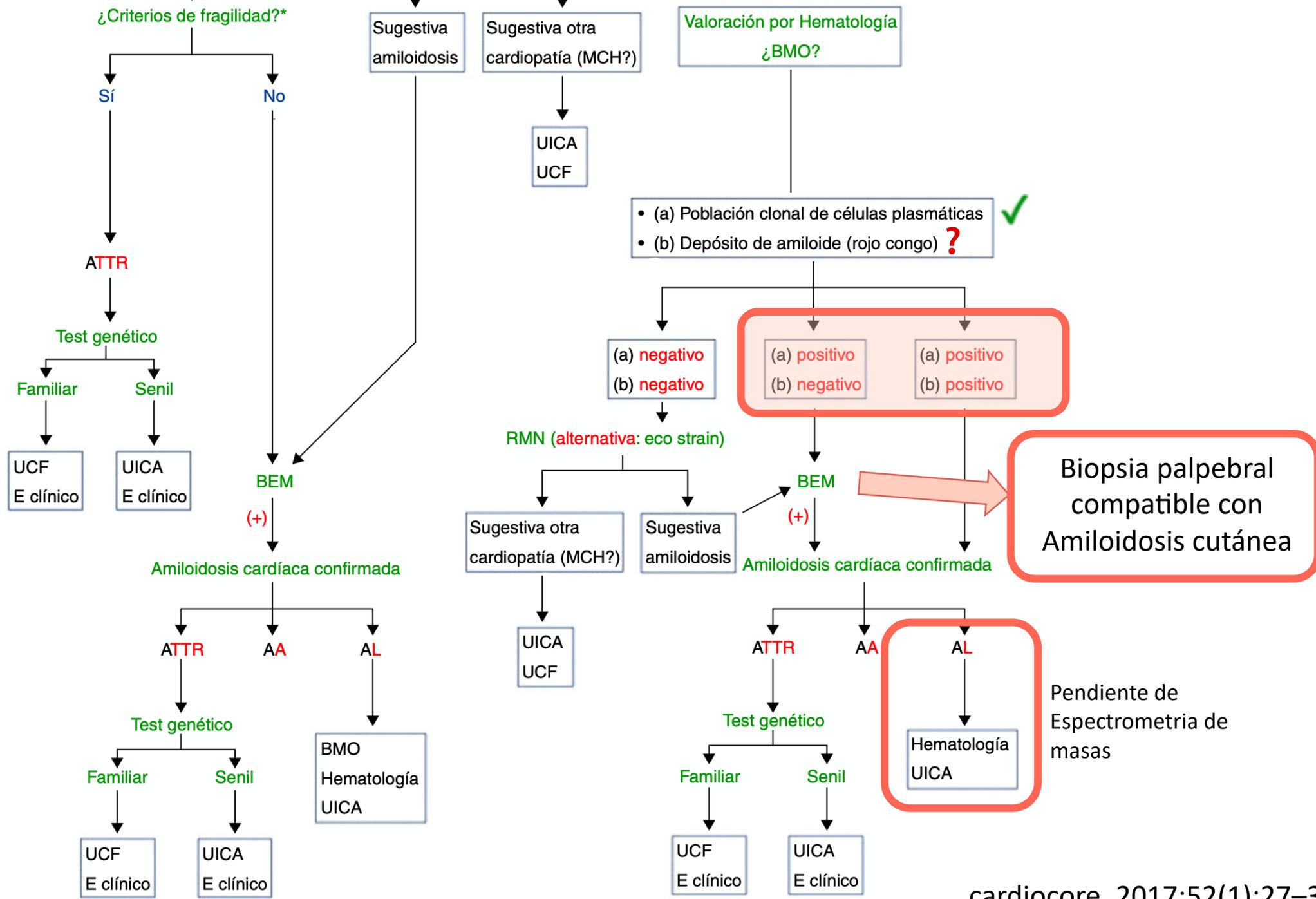
Serie Megacariocítica: Cuantitativa y cualitativamente normal

INFORME:

Mielograma normocelular con aumento de la relación M/E. Plasmocitosis de 8.8% con células plasmáticas de tamaño pequeño e intermedio, de aspecto morfológico maduro. No linfocitosis. No blastosis. Dismorfia moderada de la serie eritroide.

T. PEPLC: Hierro de depósitos muy disminuido y eritroblástico ausente (ferropenia central).

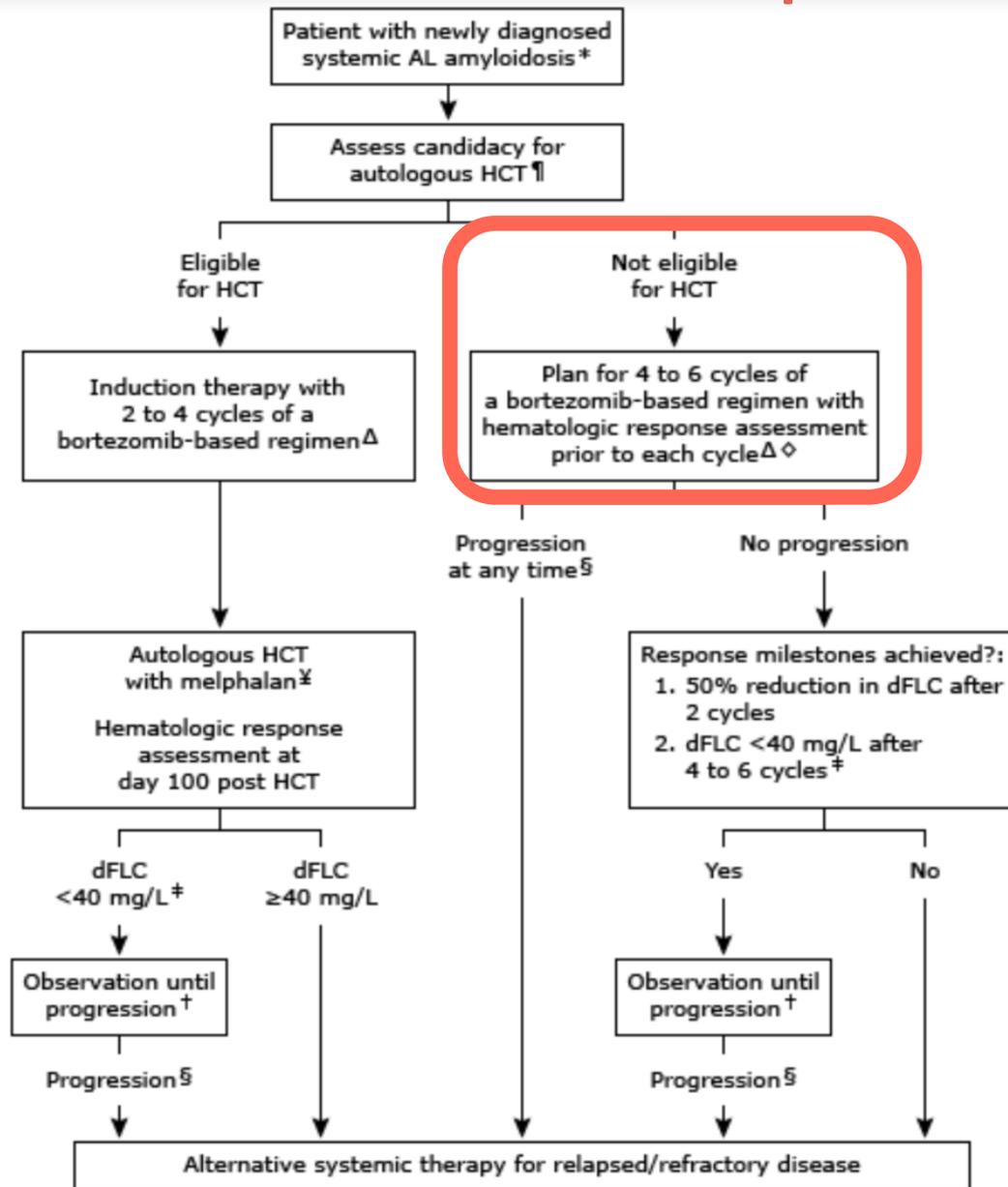
Citomorfológicamente NO cumple criterio de mieloma múltiple, el estudio es sugestivo de la sospecha clínica de amiloidosis, aunque el diagnóstico definitivo dependerá de la valoración conjunta con el resto de estudios realizados.



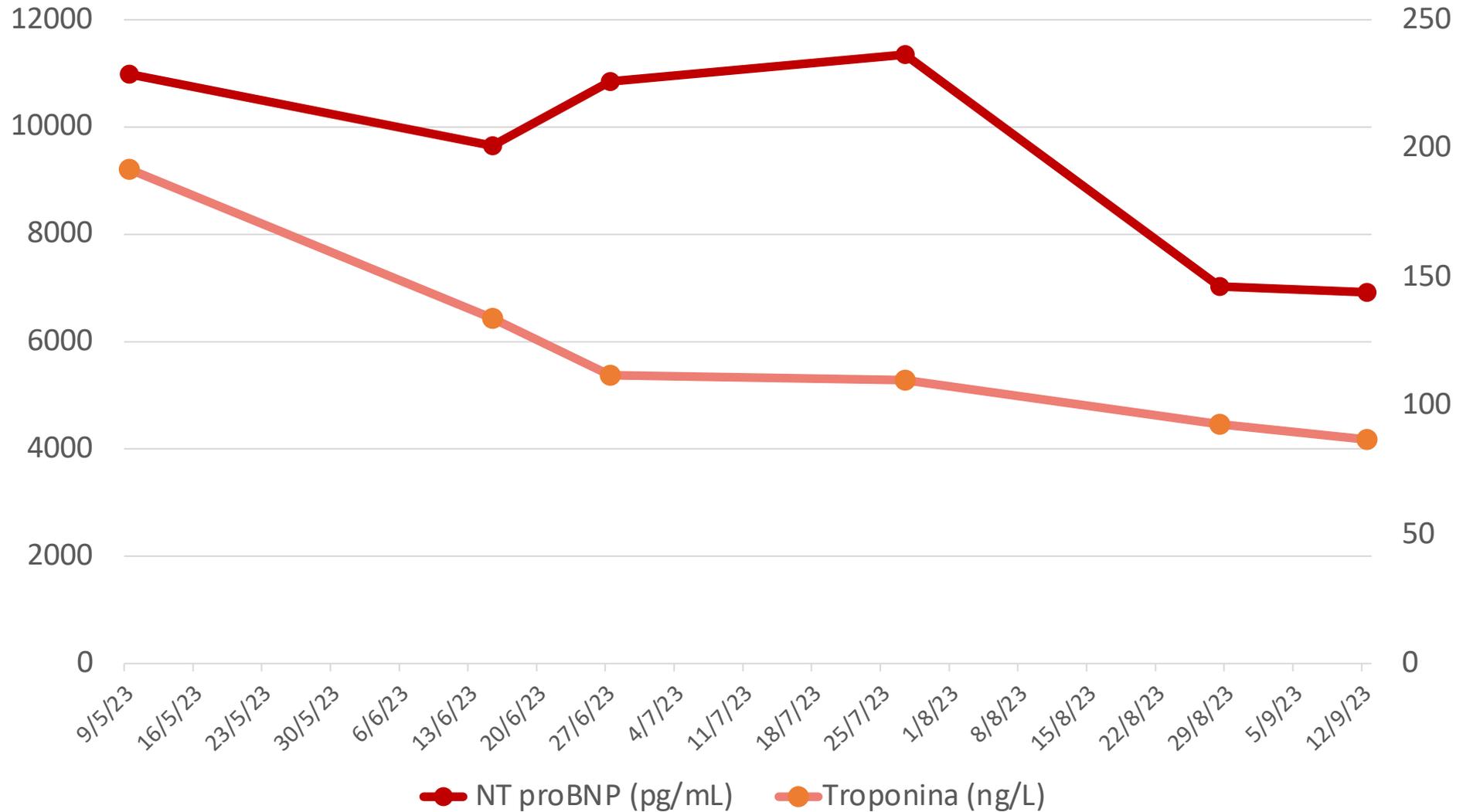


**Amiloidosis sistématica con
afectación cutánea y cardiaca,
probablemente AL en estadio IV**

➤ Tratamiento ESPECÍFICO de la Amiloidosis por cadenas ligeras (AL)



➤ Evolución de los biomarcadores???



➤ Cual es el pronóstico de estos pacientes (AL y ATTR)???

Table 6 Prognostic staging scores in light-chain and transthyretin amyloidoses

Kumar et al. ¹⁵ (Mayo)		Lilliness et al. ¹⁶ (BU)		Grogan et al. ¹⁷ (Mayo)		Gillmore et al. ¹⁸ (NAC)		Cheng et al. ¹⁹ (Columbia)	
AL		AL		ATTRwt		ATTRv and ATTRwt		ATTRv and ATTRwt	
Staging parameters:		Staging parameters:		Staging parameters:		Staging parameters:		Scoring parameters:	
FLC-diff ≥ 18 mg/dL		Troponin I > 0.1 ng/mL		Troponin T > 0.05 ng/mL		eGFR < 45 mL/min/1.73 m ²		Mayo or NAC score (0–2 points)	
Troponin T ≥ 0.025 ng/mL		BNP > 81 pg/mL				NT-proBNP > 3000 pg/mL		Daily dose of furosemide or equivalent: 0 mg/kg (0 points), >0–0.5 mg/kg (1 point), >0.5–1 mg/kg (2 points), and > 1 mg/kg (3 points)	
NT-proBNP ≥ 1800 pg/mL								NYHA class I-IV (1 to 4 points)	
Stage	5-year survival	Stage	Median survival	Stage	4-year survival/ median survival	Stage	Median survival	Score	Median survival
Stage I (0 parameters)	68%	Stage I (0 parameters)	Not reached	Stage I (0 parameters)	57% 66 months	Stage I (0 parameters)	69.2 months	Score 1–3	90.5 months
Stage II (1 parameter)	60%	Stage II (1 parameter)	112.8 months	Stage II (1 parameter)	42% 40 months	Stage II (1 parameter)	46.7 months	Score 4–6	38.5 months (Mayo) 36 months (NAC)
Stage III (2 parameters)	28%	Stage III (2 parameters)	51.6 months	Stage III (2 parameters)	18% 20 months	Stage III (2 parameters)	24.1 months	Score 7–9	20.3 months (Mayo) 19.8 months (NAC)
Stage IV (3 parameters)	14%	Stage IIIb (2 parameters and BNP > 700 pg/mL)	12 months						

FLC ratio 20
Troponina 0,123
NT-proBNP 11828

AL, light-chain amyloidosis; ATTRv, hereditary transthyretin amyloidosis; ATTRwt, wild-type transthyretin amyloidosis; BU, Boston University School of Medicine; eGFR, estimated glomerular filtration rate calculated by the Modification of Diet in Renal Disease formula; FLC-diff, difference between involved and uninvolved free light chain; NAC, UK National Amyloidosis Centre; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association.

SEGUIMIENTO TRAS EL ALTA HOSPITALARIA

**Consulta
Hematología
30/05/23**

Inicia tratamiento Paliativo
/sintomático (Melfalan-
Dexametaxona)

**Consulta
Hematología
03/08/23**

Falta de respuesta al
tratamiento → esquema
CyBorDex, con Bortezomid
semanal + Aciclovir y
Septrim.

➤ **11/08/2023 Resultado de BIOPSIA PALPEBRAL
(Hosp. De la Coruña):** Espectometría de masas →
Sin evidencia de depósito de material amiloide

