

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

RESUMEN

La amiloidosis cardiaca por transtirretina se considera en la actualidad la forma más frecuente de amiloidosis cardiaca y su incidencia está aumentando gracias al avance de las técnicas de diagnóstico por imagen. Recientemente se han publicado unos criterios de diagnóstico no invasivo para esta entidad, y se están desarrollando nuevos fármacos para el tratamiento específico de este tipo de amiloidosis cardiaca. Por ello, la amiloidosis cardiaca por transtirretina podría pasar de ser una enfermedad rara a frecuente, y de incurable a potencialmente tratable.

Presentamos el caso de un varón de 80 años diagnosticado de amiloidosis cardiaca mediante gammagrafía con ^{99m}Tc dicarboxipropano difosfonato (^{99m}Tc-DPD) según los nuevos criterios de diagnóstico no invasivo.

Palabras clave. Amiloidosis. Transtirretina. Cardiomiopatía. Insuficiencia cardiaca. ^{99m}Tc-DPD gammagrafía.

ABSTRACT

Amyloidosis due to deposits of transthyretin (ATTR) is currently considered the most frequent form of cardiac amyloidosis and its incidence is increasing thanks to the advances in diagnostic imaging techniques. Some non-invasive diagnostic criteria have recently been published on this entity that due to the development of new drugs for the specific treatment of cardiac ATTR, have prognostic and therapeutic implications. That is why cardiac ATTR could cease to be a rare disease and become a frequent one, and become potentially treatable instead of incurable.

We present the case of an 80-year-old male diagnosed with non-hereditary cardiac ATTR by means of gammagraphy with ^{99m}Tc diphosfonate scintigraphy (^{99m}Tc-DPD) following the new criteria of non-invasive diagnosis.

Keywords. Amyloidosis. Transthyretin. Cardiomyopathy. Heart failure. ^{99m}Tc-DPD scintigraphy.

An. Sist. Sanit. Navar. 2018; 41 (2): 263-267

1. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.
2. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.
3. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.
4. Servicio de Urgencias. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

Recepción: 16/03/2018
Aceptación provisional: 17/04/2018
Aceptación definitiva: 23/04/2018

Correspondencia:

Marina Povar Echeverría
Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario Miguel Servet
Paseo Isabel la Católica nº 1-3
50009 Zaragoza
E-mail: marina.povar89@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La amiloidosis cardiaca es una enfermedad producida por el depósito extracelular de fibrillas anormales insolubles en el tejido cardiaco^{1,2}. Aunque se han descrito más de 30 proteínas que pueden producir depósitos amiloides, existen pocas formas que puedan producir enfermedad cardiovascular significativa². Entre ellas se encuentran la amiloidosis primaria por depósito de cadenas ligeras (AL), el componente sérico A que da lugar a amiloidosis secundaria (AA), la amiloidosis por depósitos de transtirretina (ATTR) tanto en su forma hereditaria (ATTRm) como natural o *wild-type* (ATTRwt), y otras formas hereditarias menos frecuentes^{1,2}.

La ATTRwt está considerada hoy en día como la forma de amiloidosis cardiaca más frecuente^{1,3,4}. Aunque clásicamente el diagnóstico definitivo de la enfermedad se realiza mediante la confirmación histológica, las nuevas guías para el manejo de ATTR cardiaca han propuesto criterios para realizar el diagnóstico de forma no invasiva⁵. El diagnóstico de esta entidad tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas⁶.

El objetivo de este artículo es presentar un caso de amiloidosis cardiaca ATTRwt diagnosticado por gammagrafía cardiaca, según los nuevos criterios de diagnóstico no invasivo propuestos por Gillmore y col⁵.

CASO CLÍNICO

Paciente de 80 años sin alergias farmacológicas conocidas, con factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial y diabetes mellitus) y antecedentes personales de hipotiroidismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grado moderado y síndrome de apnea obstructiva del sueño en grado leve. Intervenido de prótesis de cadera izquierda y de síndrome de túnel carpiano bilateral. Como antecedentes cardiológicos destacan múltiples ingresos desde 2014 por insuficiencia cardiaca (IC) de predominio derecho, con datos ecocardiográficos de disfunción de predominio derecho atribuido a su condición de EPOC. En fibrilación auricular permanente desde 2016, con síndrome bradicardia-taquicardia asociado por el que precisó implante de marcapasos en modo de estimulación VVI.

En 2017 ingresa por IC congestiva con edemas, ascitis y datos de presión venosa central elevada asociados a síntomas de IC izquierda. En el electrocardiograma se objetiva fibrilación au-

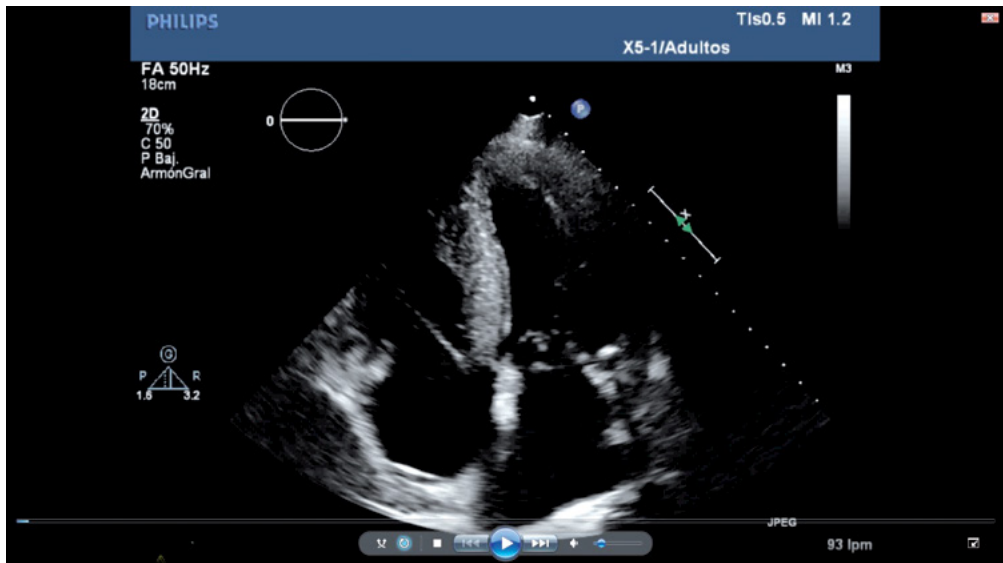


Figura 1. Ecocardiograma transtorácico. Plano apical de 4 cámaras. Se observa ventrículo izquierdo de dimensiones normales con hipertrofia concéntrica de grado severo. Dilatación biauricular severa con engrosamiento del septo interauricular. Se evidencia electrodo de marcapasos en cavidades derechas.

ricular, bloqueo de rama derecha, hemibloqueo anterosuperior izquierdo y bajos voltajes en derivaciones precordiales. En el ingreso se inicia tratamiento deplectivo con furosemida endovenosa en perfusión continua, con disminución progresiva de la clínica congestiva. Se descartó tromboembolismo pulmonar por angioTC y el ecocardiograma tratorácico mostró hipertrofia ventricular severa izquierda y derecha, con disfunción sistólica biventricular y disfunción diastólica en estadio III (patrón restrictivo) (Fig. 1).

Con la sospecha de miocardiopatía restrictiva se solicitó estudio genético de hemocromatosis que fue negativo y se descartó amiloidosis renal por filtrado glomerular normal y estudio

de proteinuria y Bence Jones en orina negativos. Ante la imposibilidad de realizar una resonancia magnética cardíaca (el paciente era portador de marcapasos no compatible) se solicitó gammagrafía ósea con ^{99m}Tc dicarboxipropano difosfonato (^{99m}Tc -DPD) que evidenció captación del radiotrazador en ambas cavidades ventriculares compatibles con el diagnóstico de sospecha de amiloidosis cardíaca (Fig. 2). Se realizó biopsia de grasa abdominal sin resultado concluyente y estudio genético mediante amplificación por PCR sin encontrar mutaciones en el gen TTR. El diagnóstico final de ATTR cardíaca variante *wild-type* (ATTRwt) se estableció por los nuevos criterios de diagnóstico no invasivo.

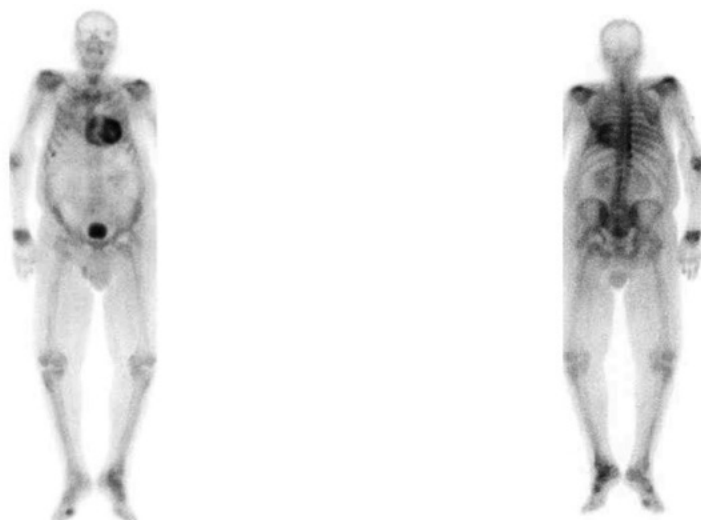


Figura 2. Gammagrafía ósea realizada con ^{99m}Tc dicarboxipropano difosfonato. Se observa notable captación del radiotrazador en ambas cavidades ventriculares cardíacas indicando miocardiopatía, compatible con el diagnóstico de sospecha de amiloidosis.

DISCUSIÓN

La ATTRwt afecta fundamentalmente a varones mayores de 60 años, aunque algunos estudios sugieren que la prevalencia en mujeres podría ser mayor de la descrita^{6,7} y, por tanto, el sexo femenino no debe ser un factor que disminuya la sospecha. La prevalencia por encima de los 80 años² es del 30%.

Debemos sospechar amiloidosis cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección (FE) preservada, miocardiopatía restrictiva o hipertrofia ven-

tricular en ausencia de valvulopatía o hipertensión arterial significativa. Cuando se diagnostica en fases avanzadas, como ocurrió en nuestro caso, la FE del ventrículo izquierdo puede estar también comprometida. Son frecuentes las arritmias auriculares y los trastornos de conducción y, en ocasiones, cuando se realiza el diagnóstico de amiloidosis cardíaca el paciente ya es portador de marcapasos. La presencia de síntomas extracardiacos también nos debe orientar al diagnóstico, especialmente el síndrome del túnel carpiano^{2,8}. En nuestro caso nos encontramos ante un paciente varón de edad

avanzada con hipertrofia biventricular severa y alteración diastólica, portador de marcapasos e intervenido de síndrome de túnel carpiano bilateral. Todos estos signos son banderas rojas que deben poner al clínico sobre alerta para sospechar el diagnóstico de esta enfermedad.

El diagnóstico de amiloidosis cardiaca se apoya en las pruebas de imagen. El hallazgo de bajos voltajes en el ECG (amplitud de QRS <0,5 mV en todas las derivaciones de miembros o <1,0 mV en todas las derivaciones precordiales) es frecuente, así como el engrosamiento de la pared ventricular y la evidencia de disfunción diastólica en el ecocardiograma^{1,2}. La discordancia entre los bajos voltajes del ECG y la severa hipertrofia ventricular que presentaba nuestro paciente hizo sospechar una miocardiopatía infiltrativa o de depósito. Esta combinación tiene mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de amiloidosis que ambas pruebas por separado^{2,9}.

La resonancia magnética cardiaca puede ayudar en la identificación precoz de amiloidosis^{2,8}, mostrando con la técnica de realce tardío con gadolinio un depósito subendocárdico difuso desde fases tempranas de la enfermedad que es patognomónico de amiloidosis cardiaca. Otros patrones más frecuentes como el transmural (fases avanzadas) y el parcheado son también diagnósticos¹. En nuestro caso esta exploración no se pudo realizar por ser el paciente portador de marcapasos, por lo que se optó por la gammagrafía con ^{99m}Tc dicarboxipropano difosfonato (^{99m}Tc-DPD), la cual mostró una captación miocárdica intensa y biventricular que permitió establecer el diagnóstico de ATTR cardiaca¹⁰. La gammagrafía con ^{99m}Tc-DPD, ^{99m}Tc pirofosfato (^{99m}Tc-PYP) o ^{99m}Tc hidroximetileno difosfonato (^{99m}Tc-HMDP) permite realizar diagnóstico diferencial entre los distintos tipos de amiloidosis cardiaca, ya que solamente se fija en los depósitos de amiloide TTR^{2,6,8,10}, y ha sido incluida en las guías europeas de insuficiencia cardiaca como herramienta útil para la identificación de pacientes con ATTR¹¹.

El diagnóstico definitivo de amiloidosis cardiaca se realiza clásicamente por estu-

dio anatomopatológico⁵. La rentabilidad de la biopsia extracardiaca es baja¹, con una sensibilidad del 75-85%^{2,12}. Un resultado negativo no excluye el diagnóstico, por lo que si la sospecha clínica es elevada está indicado realizar una biopsia endomiocárdica (BEM), que es la técnica *gold standard*^{2,12} y permite diagnosticar los casos con afectación exclusivamente cardiaca¹.

Recientemente, Gillmore y col han propuesto unos criterios diagnósticos no invasivos que permiten el diagnóstico de ATTR cardiaca con una sensibilidad y un valor predictivo positivo del 100%, sin necesidad de confirmación histológica^{5,13}. Estos criterios son: IC con ecocardiografía o resonancia magnética cardiaca sugestivas de amiloidosis, captación cardiaca (grado 2 o 3) de radiotrazador ^{99m}Tc-DPD, ^{99m}Tc-PYP o ^{99m}Tc-HMDP en gammagrafía, en ausencia de proteína monoclonal detectable mediante inmunofijación en sangre y orina^{1,5}. En nuestro paciente la sospecha clínica de amiloidosis cardiaca era elevada, pero el estudio anatomopatológico del aspirado de grasa abdominal fue negativo; el diagnóstico se estableció sin necesidad de realizar biopsia endomiocárdica, dado que cumplía todos los criterios de Gillmore.

Algunos estudios sugieren que un porcentaje importante de pacientes con IC con FE preservada podrían corresponder a ATTRwt no diagnosticada⁶. Consideramos que la utilización de los criterios no invasivos recientemente publicados permitirá el diagnóstico de un grupo de pacientes en los que, por su edad y comorbilidad, no se realizan exploraciones invasivas y permanecen infradiagnosticados.

El diagnóstico etiológico de ATTR cardiaca puede tener consecuencias relevantes para los pacientes en varios aspectos:

- Permite optimizar y adecuar el tratamiento de la IC. El empleo de diuréticos, beta bloqueantes e inhibidores del eje renina-angiotensina debe individualizarse en cada paciente, para evitar situaciones de hipotensión y bajo gasto cardiaco que podrían ser deletéreas. El uso de antagonistas del calcio y digoxina está contraindicado dada la toxicidad producida

por la potencial unión a los depósitos amiloideos^{1,6}.

- El riesgo tromboembólico es mayor por lo que, en presencia de trombos intraauriculares o fibrilación auricular, está indicada la anticoagulación con independencia de la puntuación en la escala CHADS₂-VASC¹.
- El diagnóstico etiológico permite definir mejor el pronóstico, ya que la supervivencia de la ATTRwt es superior respecto a los otros tipos de amiloidosis, con una mediana de 75 meses frente a 13 meses en la amiloidosis AL².
- El diagnóstico de ATTR obliga a realizar un estudio genético para diferenciar la variante *wild-type* de la hereditaria y, en este último caso, ampliar el estudio genético a los familiares del paciente.

En cuanto al tratamiento específico de esta enfermedad, actualmente se encuentran en investigación una gran variedad de fármacos que podrían cambiar la historia natural de la misma^{1,6,7}.

En conclusión, consideramos que el nuevo algoritmo de diagnóstico no invasivo de ATTRwt cardiaca facilitará el diagnóstico de esta entidad en un grupo de pacientes que hasta ahora permanecían infradiagnosticados y permitirá que puedan beneficiarse de las implicaciones pronósticas y terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. GÓNZALEZ LOPEZ E, LÓPEZ SAINZ A, GARCÍA PAVIA P. Diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardiaca por transtirretina. Progreso y esperanza. Rev Esp Cardiol 2017; 70: 999-1004.
2. GARCÍA-PAVIA P, TOMÉ-ESTEBAN MT, RAPEZZI C. Amiloidosis. También una enfermedad del corazón. Rev Esp Cardiol 2011; 64: 797-808.
3. RAPEZZI C, LORENZINI M, LONGHI S, MILANDRI A, GAGLIARDI C, BARTOLOMEI I et al. Cardiac amyloidosis: the great pretender. Heart Fail Rev 2015; 20: 117-124.
4. MAURER MS, ELLIOTT P, COMENZO R, SEMIGRAN M, RAPEZZI C. Addressing common questions en-

countered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. Circulation 2017; 135: 1357-1377.

5. GILLMORE JD, MAURER MS, FALK RH, MERLINI G, DAMY T, DISPENZIERI A et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. Circulation 2016; 133: 2404-2012.
6. GONZÁLEZ-LÓPEZ E, GALLEGU-DELGADO M, GUZZO-MERELLO G, DE HARO-DEL MORAL FJ, COBO-MARCOS M, ROBLES C et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J 2015; 36: 2585-2594.
7. GONZÁLEZ-LÓPEZ E, GAGLIARDI C, DOMINGUEZ F, QUARTA CC, DE HARO-DEL MORAL FJ, MILANDRI A et al. Clinical characteristics of wildtype transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. Eur Heart J 2017; 38: 1895-1904.
8. CULOTTA V, MOON JC. Amiloidosis cardiaca por transtirretina: antes una enfermedad monogénica minoritaria, ¿ahora una vía común de insuficiencia cardiaca? Rev Esp Cardiol 2016; 69: 888-889.
9. RAHMAN JE, HELOU EF, GELZER-BELL R, THOMPSON RE, KUO C, RODRIGUEZ ER et al. Noninvasive diagnosis of biopsy-proven cardiac amyloidosis. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 410-415.
10. HARO DEL MORAL FJ, SÁNCHEZ-LAJUSTICIA A, GÓMEZ-BUENO M, GARCÍA-PAVIA P, SALAS-ANTÓN C, SEGOVIA-CUBERO J. Papel de la gammagrafía cardiaca con ^{99m}Tc-DPD en la discriminación del tipo de amiloidosis cardíaca. Rev Esp Cardiol 2012; 65: 440-446.
11. PONIKOWSKI P, VOORS AA, ANKER SD, BUENO H, CLELAND JG, COATS AJ et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016; 37: 2129-2200.
12. QUARTA CC, GONZALEZ-LOPEZ E, GILBERTSON JA, BOTCHER N, ROWCZENIO D, PETRIE A et al. Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis. EHJ 2017; 38: 1905-1908.
13. 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. doi: 10.1093/eurheartj/ehx589.

