

INSUFICIENCIA CARDIACA SECUNDARIA A AMILOIDOSIS AL: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

EUGENIA PÉREZ LLOVERAS¹, SANTIAGO DECOTTO², EUGENIA VILLANUEVA²,
MARÍA AGUSTINA MARCO¹, MARCELINA CARRETERO¹, MARÍA LOURDES POSADAS-MARTINEZ³,
DIEGO PÉREZ DE ARENAZA², ELSA NUCIFORA⁴, MARÍA ADELA AGUIRRE¹

¹Servicio de Medicina Interna, ²Servicio de Cardiología, ³Área de Investigación en Medicina Interna-Servicio de Clínica, Departamento de Investigación, Instituto de Medicina Traslacional e Ingeniería Biomédica, CONICET-Instituto Universitario del Hospital Italiano, ⁴Servicio de Hematología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Santiago Decotto, Hospital Italiano de Buenos Aires, Tte. Gral. Juan D. Perón 4190, 1199 Buenos Aires, Argentina

E-mail: santiago.decotto@hospitalitaliano.org.ar

Recibido: 11-I-2023

Aceptado: 11-IV-2023

Resumen

La amiloidosis por depósito de cadenas livianas de inmunoglobulinas (AL) es una enfermedad poco frecuente y subdiagnosticada. El mejor tratamiento disponible al momento es el trasplante autólogo de médula ósea (TMO). El compromiso cardíaco es el principal determinante pronóstico en esta patología y en ocasiones un impedimento para recibir el TMO. Se presenta el caso de un varón de 44 años que consultó por signos y síntomas de insuficiencia cardíaca (IC) con biomarcadores cardíacos elevados. Se realizó un ecocardiograma transtorácico donde se objetivó aumento de espesores parietales con hipoquinesia global y fracción de eyección deteriorada en grado leve (50%). El paciente se internó en unidad coronaria para balance negativo y para estudio etiológico del cuadro. Ante la sospecha de enfermedad infiltrativa, se solicitaron un centellograma óseo con pirofosfato y cadenas livianas libres en suero. El centellograma óseo resultó no sugestivo para amiloidosis por transtiretina y las cadenas livianas libres mostraron una relación menor a 0.26 con predominio lambda. Se realizó una biopsia de encía que confirmó el diagnóstico de amiloidosis AL. Posterior al diagnóstico comenzó tratamiento quimioterápico específico con Ciclofosfamida, Bortezomib y Dexametasona (esquema CYBORD) y Daratumumab. Evolucionó con IC refractaria por lo que ingresó a lista de trasplante cardíaco, recibiendo el mismo al poco tiempo con buena evolución. Esto permitió reiniciar el esquema

quimioterápico y en segundo término finalmente recibir el TMO, con buena evolución.

Palabras clave: amiloidosis AL, insuficiencia cardíaca, trasplante cardíaco, trasplante autólogo de médula ósea

Abstract

Heart failure secondary to amyloidosis AL: diagnosis and treatment

Light chain amyloidosis (AL) is a rare and underdiagnosed disease. The best treatment available is autologous bone marrow transplantation (BMT). Cardiac involvement is the main prognostic determinant in this pathology and sometimes an impediment to receive BMT. We present a clinical case of a 44-year-old who consulted for signs and symptoms of heart failure (HF) with elevated cardiac biomarkers. A transthoracic echocardiogram showed increased wall thickness with global hypokinesia and mildly impaired ejection fraction (50%). The patient was admitted to the coronary unit for treatment with diuretics and for etiological study of the condition. In view of the suspicion of infiltrative disease, a bone scintigraphy with pyrophosphate and free light chains in serum were requested. The bone scintigraphy was not suggestive of transthyretin amyloidosis and the free light chains showed a ratio of less than 0.26

with lambda predominance. A gum biopsy was performed and confirmed the diagnosis of AL amyloidosis. After diagnosis, specific chemotherapy treatment with Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CYBORD scheme) and Daratumumab was started. He evolved with refractory HF so it was decided to admit him to the cardiac transplantation list, receiving the same soon after, with good evolution. This allowed the patient to restart the chemotherapy regimen and finally receive BMT, with good evolution.

Key words: AL amyloidosis, heart failure, cardiac transplantation, autologous bone marrow transplantation

La amiloidosis sistémica es una enfermedad producida por los depósitos de proteínas amiloides anormales en diferentes tejidos (corazón, riñón, hígado, intestino, sistema nervioso, etc.) alterando su normal funcionamiento. En la amiloidosis por depósito de cadenas livianas (AL) la proteína amiloidogénica es producida por células plasmáticas monoclonales aberrantes¹. La incidencia de amiloidosis AL en EE.UU. es de 5-12 personas por millón por año. En Argentina se estima en 11 personas por millón por año, sin embargo, la incidencia podría ser mayor en Latinoamérica donde existen escasos datos².

Distintos esquemas de quimioterapia supresoras de la producción de cadenas livianas pueden prolongar la supervivencia de estos pacientes. El trasplante de médula ósea (TMO), en pacientes elegibles, es el tratamiento que se asocia hasta el momento con una mayor supervivencia³. Debido al retraso en el diagnóstico y a la rápida progresión de la enfermedad, solamente el 30% de los pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL son elegibles para trasplante autólogo de médula ósea al momento del diagnóstico. El compromiso cardíaco es una limitante para las terapéuticas descritas y define el pronóstico de la enfermedad, siendo el causante de más del 90% de la mortalidad.

Antiguamente, el trasplante cardiaco estaba contraindicado en pacientes con amiloidosis cardíaca, por tratarse de una enfermedad sistémica y con mal pronóstico. Sin embargo, actualmente es una opción en aquellos con insuficiencia cardiaca (IC) refractaria, otorgando la posibilidad de recibir el tratamiento específico en segunda instancia⁴.

Se presenta el caso clínico de un paciente con diagnóstico de amiloidosis AL con compromiso cardiaco, que recibió un trasplante cardiaco y posteriormente quimioterapia específica supresora y TMO, mejorando así su condición clínica.

Caso clínico

Varón de 44 años, con antecedente de cirugía por túnel carpiano bilateral y sin otros antecedentes de relevancia. Consultó por presentar disnea progresiva hasta clase funcional III de meses de evolución juntamente con edemas en miembros inferiores, aumento de peso y episodios de mareos con un único cuadro sincopal. En el examen físico, presentaba tendencia a la hipotensión arterial (90/60 mmHg), con el resto de los signos vitales conservados, buena mecánica ventilatoria con rales crepitantes en ambas bases pulmonares, edemas en miembros inferiores 3 / 6 con Godet positivo y marcada disminución de la capacidad de apertura bucal. El electrocardiograma evidenció ritmo sinusal a 75 latidos por minuto con eje eléctrico desviado a la izquierda, presencia de bloqueo de rama derecha con micro voltaje en derivaciones de los miembros (Fig. 1). En la radiografía de tórax se observó un índice cardiorádico en el límite superior de lo normal con signos de redistribución de flujo hacia campos pulmonares superiores y presencia de derrame pleural derecho moderado. En el laboratorio se destacó un valor de creatinina normal, de 1 mg/dl, y propéptido natriurético cerebral N-terminal (Pro BNP) de 3500 pg/ml (para un valor normal ajustado a edad de hasta 210 pg/ml). Se realizó un ecocardiograma Doppler transtorácico donde se evidenció aumento difuso de espesores parietales (espesor septal 1.93 cm, pared posterior 1.7 cm) y de la masa ventricular, con hipoquinesia de los segmentos basal y medio ventriculares con deterioro leve de la fracción de eyección (51.7%) (Fig. 2A y 2B). El strain longitudinal global, técnica que mide la deformación en el sentido base-punta de la cavidad ventricular y que se considera más sensible que la fracción de eyección fue de -10.5% (se considera normal entre -18 y -22%; valores menos negativos sugieren una pobre deformación miocárdica). Además, se observó marcado gradiente apicobasal, patrón característico de amiloidosis cardíaca. No presentaba valvulopatías izquierdas significativas. En el ventrículo derecho se observaba un leve deterioro de los índices de función sistólica, con aumento de espesor de pared libre, sin signos de hipertensión pulmonar.

El cuadro se interpretó como IC y se indicaron diuréticos con buena respuesta inicial. Ante la sospecha de enfermedad infiltrativa, se solicitaron un centellograma óseo con pirofosfato y cadenas livianas libres en suero. El

Figura 1 | Electrocardiograma de 12 derivaciones con ritmo sinusal, frecuencia cardíaca 100 latidos por minuto, eje eléctrico desviado a la izquierda, QRS con imagen de bloqueo de rama derecha. Se observa patrón de pseudoinfarto en cara inferior y voltaje disminuido para la marcada hipertrofia descrita en el ecocardiograma

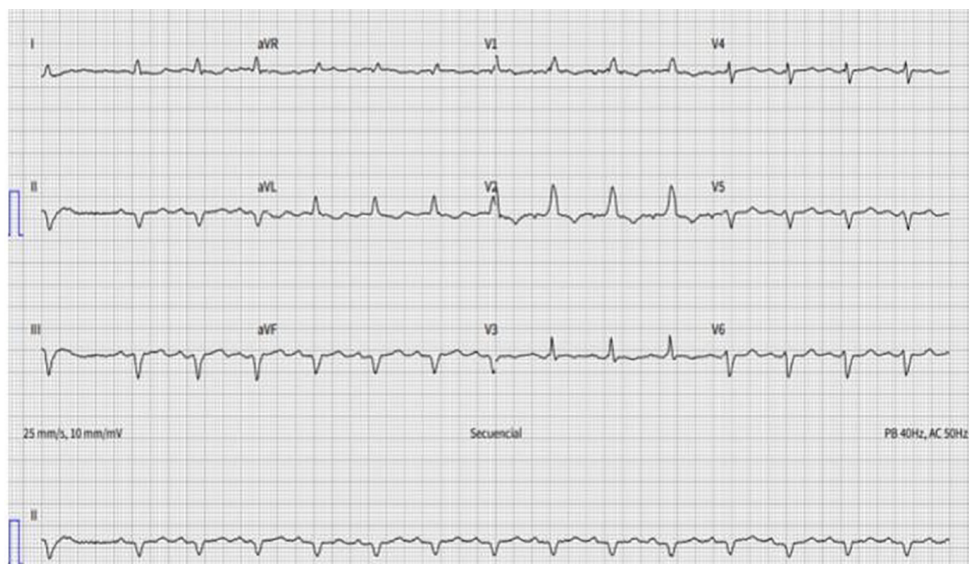
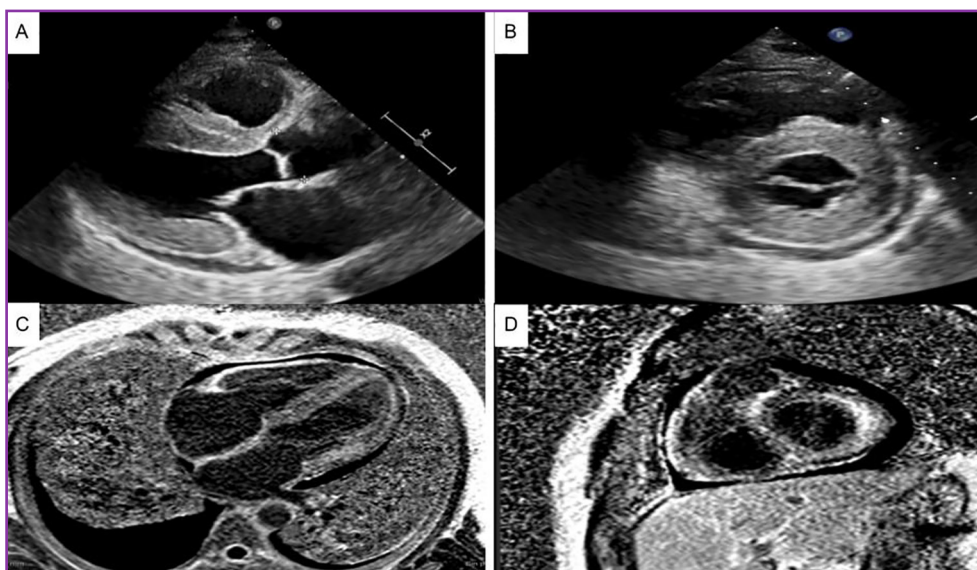


Figura 2 | A: Ecocardiograma transtorácico vista eje largo paraesternal izquierdo donde se observan diámetros del ventrículo izquierdo conservados. Aumento de espesores parietales, con espesor septal de 1.93 cm y de pared posterior de 1.7 cm. B: Ecocardiograma transtorácico vista de eje corto a nivel de la válvula mitral. Se observa un gran aumento de los espesores parietales del ventrículo izquierdo, así como también signos de hipertrofia ventricular derecha. C: Resonancia magnética cardíaca con contraste. Vista de 4 cámaras en la que se observa el realce tardío de gadolinio subendocárdico difuso, con anulación del *pool* sanguíneo. D: Resonancia magnética cardíaca con contraste. Vista de eje corto donde se observa marcado realce tardío de gadolinio y anulación del *pool* sanguíneo



centellograma óseo resultó con score visual de Perugini de 1 no sugestivo para amiloidosis por transtiretina. Las cadenas livianas libres lambda fueron de 163 mg/dl (rango

normal entre 5.7 a 26.3 mg/dl) y las cadenas libres kappa de 8 mg/dl (rango normal entre 3.3 a 19.4 mg/dl) con una relación kappa/lambda menor a 0.26, para valores consi-

derados normales entre 0.26 a 1.65. En la inmunoelectroforesis en suero se halló un componente monoclonal tipo lambda. También se realizó una resonancia magnética cardíaca con contraste, donde se observó una fracción de eyección del ventrículo izquierdo similar a la del ecocardiograma, con realce tardío de gadolinio subendocárdico difuso, con anulación del pool sanguíneo (Fig. 2C y D). Con estos resultados, se realizó una biopsia de ecia que confirmó el diagnóstico de amiloidosis AL.

Posterior a la confirmación diagnóstica, comenzó de inmediato tratamiento quimioterápico con ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona (esquema CYBORD) y Daratumumab. Luego del tercer ciclo evolucionó con IC refractaria a diuréticos por lo que se suspendió el tratamiento específico y se internó en Unidad de Cuidados Intensivos Cardiológicos, con requerimientos de diuréticos endovenosos en infusión continua y drogas inotrópicas. Se repitió el ecocardiograma que mostró una fracción de eyección similar a la anterior. Luego de una compleja evaluación multidisciplinaria se decidió su ingreso a lista de urgencia para trasplante cardíaco. Al mes del diagnóstico de la enfermedad tuvo la posibilidad de recibir el mismo con buena evolución. Esto permitió reiniciar a los tres meses del trasplante cardíaco un esquema de quimioterapia supresora con buena tolerancia para posteriormente recibir el TMO a los 8 meses de haber recibido el primer trasplante, mejorando así su condición clínica y pronóstico. Durante el seguimiento, no se observó recaída de la enfermedad y tuvo una buena evolución sin nuevas internaciones.

El paciente firmó el correspondiente consentimiento informado.

Discusión

En la actualidad, el trasplante cardíaco es una opción para el tratamiento de la amiloidosis AL en pacientes con compromiso cardíaco e IC refractaria al tratamiento médico. Esta estrategia permite a muchos pacientes recibir en un segundo tiempo el TMO, considerado al día de la fecha el mejor tratamiento disponible para esta enfermedad compleja. Varias series internacionales han demostrado resultados alentadores con esta secuencia de tratamiento⁵⁻⁷ y recientemente se han publicado datos locales en un es-

tudio de cohorte retrospectivo donde 12 pacientes con Amiloidosis AL y compromiso cardíaco recibieron un trasplante cardíaco y la mitad de ellos recibió durante el seguimiento el TMO mejorando así el pronóstico de estos⁸.

Cabe destacar que, al tratarse de una miocardiopatía de tipo restrictiva, los pacientes presentan IC refractaria con valores de fracción de eyección del ventrículo izquierdo superiores a las de otras miocardiopatías avanzadas, como fue el caso del paciente presentado. La disfunción diastólica en contexto del gran componente infiltrativo, que genera restricción al llenado ventricular, juega un rol fisiopatológico fundamental en este grupo. Esta característica particular puede ser motivo del contacto tardío con el especialista en IC y derivar en el retardo en el ingreso a lista de trasplante.

Otro punto para remarcar es que, debido a la complejidad de la enfermedad en cuestión, es crucial contar con un equipo multidisciplinario para la valoración integral previo al ingreso en lista de trasplante. El principal aspecto a evaluar es la probabilidad de recaída de la enfermedad posterior al trasplante cardíaco^{9, 10}. Instaurar el tratamiento quimioterápico supresor posterior al mismo, cuando las condiciones clínicas lo permitan, es crítico para la evolución de los pacientes. De esta manera, aquellos pacientes elegibles, con buena respuesta a la terapia supresiva, pueden ser candidatos a recibir el TMO en última instancia y así cambiar el curso de la enfermedad.

El caso clínico presentado representa un ejemplo de la secuencia de tratamiento llevada a cabo en un paciente con amiloidosis AL con compromiso cardíaco e IC refractaria. En este caso, el trasplante cardíaco permitió ofrecer el mejor tratamiento disponible para la enfermedad de base. Además, también permite destacar la importancia del trabajo multidisciplinario para la toma de decisiones en una afección sistémica y compleja como es la amiloidosis AL.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Sousa M, Monohan G, Rajagopalan N, Grigorian A, Guglin M. Heart transplantation in cardiac amyloidosis. *Heart Failure Reviews* 2017; 22: 317-27.
2. Brulc EB, Carretero M, Aguirre MA, et al. Recomendaciones para el tratamiento de la amiloidosis AL. *Medicina (B Aires)* 2022; 82: 591-604.
3. Wechalekar AD, Schonland SO, Kastritis E, et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. *Blood* 2013; 121: 3420-7.
4. Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S. AL (light-chain) cardiac amyloidosis: A review of diagnosis and therapy. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 1323-41.
5. Dubrey SW, Burke MM, Hawkins PN, Banner NR. Cardiac transplantation for amyloid heart disease: The United Kingdom experience. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 1142-53.
6. Kpodonu J, Massad MG, Caines A, Geha AS. Outcome of heart transplantation in patients with amyloid cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1763-5.
7. Varr BC, Liedtke M, Arai S, Lafayette RA, Schrier SL, Witteles RM. Heart transplantation and cardiac amyloidosis: approach to screening and novel management strategies. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31:325-31.
8. Decotto S, Villanueva E, Pérez de Arenaza D, et al. Heart transplantation in amyloidosis. Clinical and imaging manifestations. *Arch Cardiol Mex* 2022; 92: 320-6.
9. Dey BR, Chung SS, Spitzer TR, et al. Cardiac transplantation followed by dose-intensive melphalan and autologous stem-cell transplantation for light chain amyloidosis and heart failure. *Transplantation* 2010; 90: 905-11
10. Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR, et al. Autologous stem cell transplant after heart transplant for light chain (AL) amyloid cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27: 823-9.