



NOTA CLÍNICA

Amiloidosis cardiaca senil y estenosis aórtica degenerativa: 2 enfermedades interrelacionadas en el anciano



Sofía Calero Núñez*, Antonia Tercero Martínez, Juan Carlos García López y Jesús Jiménez-Mazuecos

Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Albacete, Albacete, España

R E S U M E N

Palabras clave:

Amiloidosis cardiaca senil
Estenosis aórtica
Implante percutáneo de prótesis valvular aórtica
Anciano

La variedad senil de la amiloidosis por transtiretina (ATTRwt) presenta algunas características clínicas que se superponen con las de la estenosis aórtica (EA) degenerativa. Recientemente se ha planteado la posibilidad de que algunas de las complicaciones que pueden tener lugar durante y tras el implante percutáneo de prótesis valvular aórtica (TAVI), puedan deberse a una ATTRwt coexistente, puesto que se ha encontrado amiloidosis hasta en un tercio de las autopsias de pacientes sometidos a implante de TAVI. A continuación describimos 2 casos de ATTRwt en pacientes con EA que iban dirigidos a implante de TAVI. Dado que se ha visto que la ATTRwt tiene un curso clínico lento, habría que replantear las decisiones sobre la actitud terapéutica en estos pacientes.

© 2016 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Wild-type transthyretin-related cardiac amyloidosis and degenerative aortic stenosis: Two inter-related pathologies in the elderly

A B S T R A C T

Keywords:

Wild-Type Transthyretin-related Cardiac Amyloidosis
Aortic stenosis
Transcatheter aortic valve replacement
Elderly

Wild-type transthyretin-related cardiac amyloidosis (ATTRwt) and degenerative aortic stenosis share a common demographic and clinical profile. It was recently suggested that some of the complications arising during and after transcatheter aortic valve replacement (TAVR) could be due to a co-existing cardiac amyloidosis. In a series of autopsies of patients who had undergone TAVR, researchers found ATTR amyloidosis in one third of the cases. A report is presented on two patients with aortic stenosis who were diagnosed with ATTRwt when they were about to undergo a TAVI. ATTRwt is a slowly progressing disease so we need to review the decisions on the therapeutic approach in these patients.

© 2016 SEGG. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Amiloidosis cardiaca por transtiretina en su variedad senil

La amiloidosis es una enfermedad caracterizada por el depósito extracelular de fibrillas insolubles que dañan la estructura de los tejidos. Estos depósitos proceden de proteínas solubles que sufren cambios conformacionales. Solo algunas variedades de amiloidosis producen afectación cardíaca: la amiloidosis secundaria (AA), debida al depósito de proteína amiloide sérica que se encuentra

elevada persistentemente en procesos infecciosos e inflamatorios crónicos; la amiloidosis primaria (AL), producida por el depósito monoclonal de una cadena de inmunoglobulinas ligeras; y la debida al depósito de transtiretina (TTR). Esta última puede dar lugar a 2 tipos distintos de amiloidosis: una forma hereditaria, autosómica dominante cuyo gen se localiza en el cromosoma 18, y sus principales manifestaciones son neurológicas y cardiológicas; y otra forma senil, debida al depósito de TTR no mutada, que con el paso de los años, por causas que se desconocen tiende a agregarse. La ATTRwt es la forma más frecuente de amiloidosis cardiaca (AC), con una prevalencia estimada de hasta un 10% en mayores de 80 años¹, aunque se piensa que podría estar infradiagnosticada, siendo la causa de un 13% de casos de insuficiencia cardiaca (IC) con fracción de eyección preservada (ICFEVIp), que es su manifestación

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sofia.caleron@gmail.com (S. Calero Núñez).

más frecuente². A diferencia de los otros tipos de amiloidosis, en la ATTRwt la afectación extracardiaca es excepcional, exceptuando el síndrome del túnel carpiano y la estenosis del canal lumbar^{3,4}.

El diagnóstico definitivo de la ATTRwt se basa en la detección de material amiloide en la biopsia endomiocárdica (BEM), junto con la exclusión de mutación del gen TTR. Sin embargo, debido a que la BEM es una técnica invasiva y limitada a centros con experiencia, en la práctica clínica el diagnóstico de esta entidad se basa en los hallazgos de las técnicas de imagen multidisciplinar no invasivas apoyadas por la historia clínica⁵. El diagnóstico por ecocardiografía tiene como limitación diferenciar la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) producida por infiltración amiloide de la debida a otras causas, como por ejemplo la sobrecarga de presión en la cardiopatía hipertensiva, la EA o el corazón de atleta, o la debida a otras miocardiopatías como la hipertrófica o la enfermedad de Anderson-Fabry⁶. El avance en las nuevas técnicas de imagen no invasivas permiten un estudio detallado de la HVI, permitiendo en la mayoría de los casos lograr un diagnóstico etiológico sin tener que recurrir a técnicas invasivas. La resonancia magnética cardiaca (RMC), mediante la detección de un patrón de realce tardío de gadolinio (RTG) subendocárdico y circunferencial, alcanza una sensibilidad del 80% con una especificidad del 94% para el diagnóstico de amiloidosis cardiaca⁶. La gammagrafía cardiaca con ^{99m}Tc-DPD permite diferenciar la ATTR de la afectación cardiaca por AL^{2,5,7}.

La historia natural de esta enfermedad es poco conocida, pero a pesar de ser típica en varones de edad avanzada, y causar mayor hipertrofia miocárdica que otros tipos de amiloidosis, es la que tiene mejor pronóstico, con una buena respuesta al tratamiento sintomático y una supervivencia media de hasta 8 años.

Debido a que no se dispone de un tratamiento específico de la ATTRwt, estos pacientes reciben tratamiento sintomático de la IC, evitando la digoxina y los calcioantagonistas por su potencial

toxicidad, y usando betabloqueantes y diuréticos con precaución. Actualmente están en estudio nuevos fármacos que han demostrado ser eficaces en la amiloidosis hereditaria por TTR y existen datos preliminares de que algunos, podrían ser efectivos también en el tratamiento de la ICFEVIp por ATTRwt².

Estenosis aórtica degenerativa

La EA degenerativa es una causa creciente de IC y muerte en ancianos siendo la indicación más frecuente de cirugía de recambio valvular aórtico (RVA)⁸. La EA severa se define como área valvular aórtica (AVA) < 1 cm (indexada < 0,6 cm²/m²), gradiente medio transvalvular (GM) > 40 mmHg y velocidad máxima (v. máx) > 4 m/s. La mayoría de los pacientes con EA severa, mantienen FEVI conservada y gradientes altos transvalvulares, lo que es suficiente para el diagnóstico. Sin embargo, hay pacientes con FEVI deprimida (debido a la propia EA o a otras causas como a una cardiopatía isquémica concomitante) los cuales presentan AVA pequeña con bajos gradientes. Esta discordancia suele ser debida a la presencia de bajo flujo ventricular izquierdo, definido como índice de volumen sistólico (IVS) < 35 ml/m² y da lugar a una entidad conocida como EA severa de bajo flujo bajo gradiente (EABFBG)⁹. El reto diagnóstico en la EABFBG con FEVI deprimida es distinguir la EA severa de la pseudosevera. En la primera, la lesión culpable es la válvula, y la disfunción ventricular es secundaria y, por tanto, generalmente se beneficiarán de RVA. En la pseudosevera, el principal factor es la enfermedad miocárdica que sobreestima la gravedad de la EA debido a que la válvula no se abre por el estado de BF, por lo tanto no se beneficiarán de cirugía. En este contexto, el ecocardiograma de estrés con bajas dosis de dobutamina (DSE) puede servir para distinguirlas; la EA severa presenta discretos cambios en el AVA (aumento < 0,2 cm² manteniéndose en < 1 cm²) con

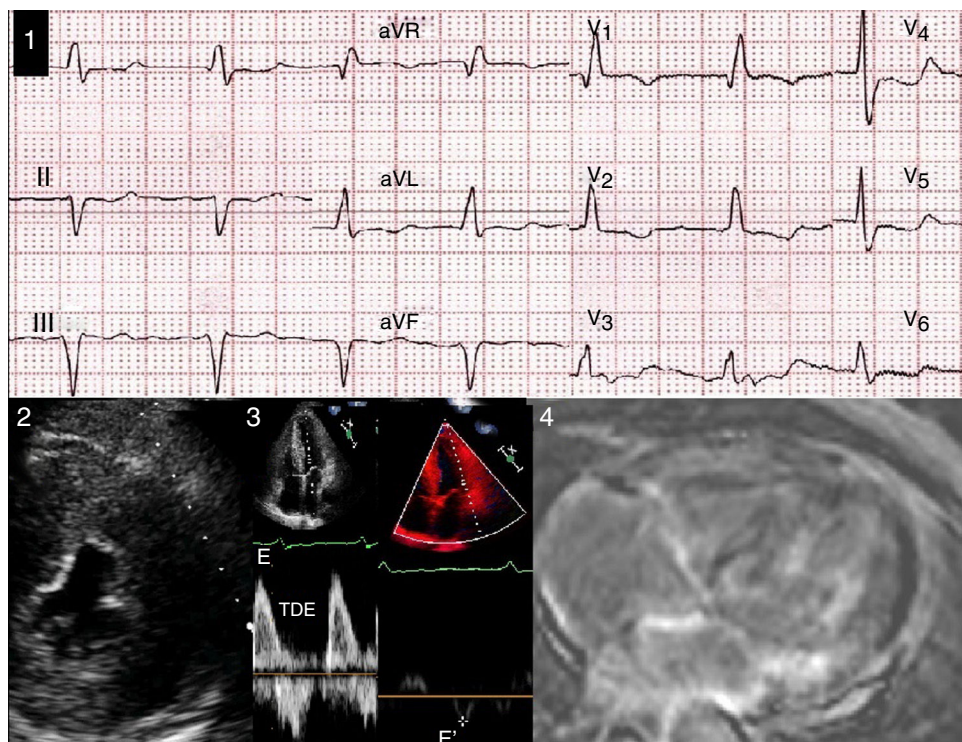


Figura 1. 1) ECG del caso 1 que muestra fibrilación auricular, BCRDHH con alteraciones secundarias de la repolarización y patrón de seudonecrosis inferior (ondas Qs patológicas en II, III y aVF). 2) Ecocardiograma transtorácico, plano paraesternal eje corto, que muestra aumento concéntrico de espesores de la pared del ventrículo izquierdo, con un aspecto birrefringente y moteado del miocardio. 3) A la izquierda, Doppler pulsado transmitral que muestra una onda E 103 cm/s y un tiempo de deceleración de la onda E (TDE) de 100 ms; a la derecha Doppler tisular de la pared lateral de VI que muestra una onda E' de 4 cm/s, por lo tanto la relación E/E' es anormal: 103/4 = 27,75, hecho que sugiere aumento de presiones de llenado. 4) Resonancia magnética cardiaca del mismo paciente, secuencias de realce tardío de gadolinio mostrando realce tardío subendocárdico difuso que afecta a las aurículas.

incrementos en los gradientes ($GM > 40$ mmHg); mientras que la EA pseudosevera muestra aumentos marcados en el AVA con cambios pequeños en los gradientes. Además, esta prueba determina la presencia de reserva contráctil (aumento $> 20\%$ del IVS), lo cual tiene implicaciones pronósticas⁸. La cuantificación del calcio valvular por tomografía computarizada (TC) también puede ser útil para confirmar la severidad de la estenosis, un score de calcio > 1.651 tiene un 93% de sensibilidad y un 75% de especificidad para identificar a pacientes con EA severa¹⁰.

Esta situación de EABFBG puede darse en pacientes con FEVI conservada ($> 50\%$), se piensa que es debido a una fisiología restrictiva con reducción en la distensibilidad y el llenado del VI. Tiene una prevalencia entre el 3–24% de los pacientes con EA, siendo más frecuente en mujeres de edad avanzada¹¹. Inicialmente se pensó que era un estadio más avanzado con peor pronóstico que la EA clásica con gradientes altos, por lo que las guías actuales recomiendan el RVA⁸. Sin embargo, el pronóstico de esta entidad está todavía en debate, por lo que la estrategia terapéutica debe ser individualizada.

Cada vez son más los artículos que abogan por la existencia de una asociación entre la ATTRwt y la EABFBG paradójico, con estos 2 casos clínicos queremos elevar la sospecha clínica para su diagnóstico y subrayar la necesidad de llevar a cabo más estudios para establecer cuáles serían las actitudes diagnósticas y terapéuticas más apropiadas en estos pacientes, valorando también la opción de reemplazo valvular percutáneo.

Casos clínicos

Caso 1

Varón de 87 años, diabético, hipertenso (HTA) y diagnosticado de fibrilación auricular (FA), era independiente para las actividades básicas de la vida diaria (AVD) (índice de Barthel: 100/100; índice de Lawton: 5/8), conservando íntegramente sus funciones superiores. Fue hospitalizado por IC de predominio derecho, el ECG mostró FA con BCRHH y patrón deseudonecrosis inferior (Figura A1), el ecocardiograma transtorácico (ETT) documentó una EA severa definida por AVA $0,55 \text{ cm}^2$ (indexada $0,31 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), v. máx $3,2 \text{ m/s}$, GM 28 mmHg , FEVI conservada (55%) y volumen sistólico bajo (17 ml/m^2). Llamaba la atención un aumento concéntrico de espesores: septo interventricular (SIV) 20 mm , pared posterior (PP) 19 mm , con aspecto birrefringente y moteado del miocardio (figura A2), con patrón de llenado mitral restrictivo (figura A3). Estos hallazgos se interpretaron como HVI secundaria a EA e HTA, se diagnosticó al paciente de EA severa de BF paradójico, continuando con el resto de estudios de la valoración pre-TAVI; el ecocardiograma transesofágico mostró un AVA por planimetría de $0,8 \text{ cm}^2$, y de nuevo un aspecto del miocardio llamativo, y el TC documentó un score de calcio de 908 y úlceras ateroscleróticas en cayado aórtico, lo cual supone una contraindicación relativa para la realización de procedimientos percutáneos aórticos. Se presentó el caso en sesión médico-quirúrgica decidiéndose solicitar RMC para despistaje de enfermedad infiltrativa miocárdica, la cual mostró un RTG subendocárdico difuso biventricular con afectación de las aurículas, sugestivo de amiloidosis (figura A4). Ante todos estos datos y teniendo en cuenta que los síntomas del paciente con predominio de IC derecha podían ser debidos a la AC más que a la EA, en una nueva reunión médico-quirúrgica se acordó mantener una actitud inicial conservadora con tratamiento médico, no solicitándose más estudios invasivos y se derivó a consulta externa para seguimiento.

Caso 2

Varón de 84 años, HTA, diabético, dislipémico y con una situación funcional basal de total autonomía para las AVD (índice de

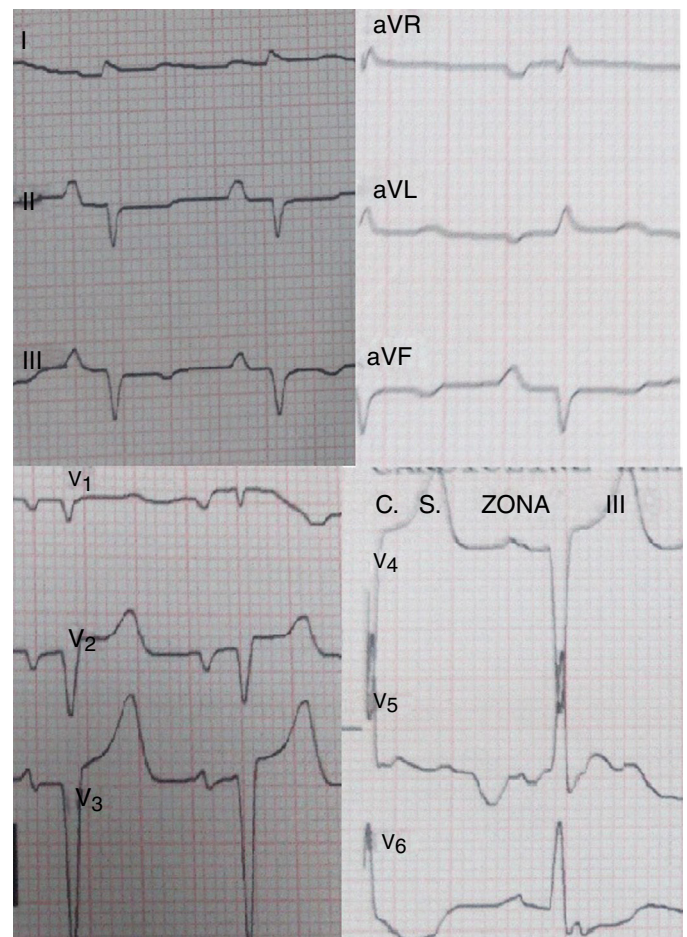


Figura 2. ECG del caso 2 que muestra ritmo sinusal, patrón deseudoinfarto (ondas Qs patológicas en cara inferior y en precordiales hasta V4).

Barthel: 100/100), libre de deterioro cognitivo, que ingresa por ICC. El ECG mostró ritmo sinusal con patrón deseudoinfarto, ondas Qs patológicas en cara inferior y en precordiales hasta V4 (fig. 2). El ecocardiograma mostró un HVI (SIV 18 mm , PP 19 mm), aumento de la refringencia miocárdica, FEVI deprimida (FEVI 27% , IVS 16 ml/m^2), dilatación de ambas aurículas y del ventrículo derecho, el cual estaba hipertrófico y disfuncionante (TAPSE 12) y patrón diastólico restrictivo. La VAo estaba calcificada con apertura reducida (AVA $0,46 \text{ cm}^2$), pero con gradientes bajos (GM 26 mmHg). Para discriminar entre una EA severa o pseudosevera, se realizó DSE, pero no hubo aumento del IVS ni de los gradientes, por lo tanto se concluyó que no había reserva contráctil y no se podía establecer el diagnóstico diferencial. Ante la sospecha de miocardiopatía infiltrativa, se completó el estudio con RMC objetivándose RTG subendocárdico difuso biventricular sugestivo de amiloidosis y el paciente fue remitido a consulta de medicina interna para completar el estudio.

Discusión

La AC es cada vez más, una causa reconocida de disfunción cardíaca, la cual presenta algunas características clínicas que se superponen notablemente con las de la EABFBG. Algunos hallazgos similares en las 2 enfermedades son: edad avanzada, elevación de marcadores cardíacos, hipertrofia ventricular severa concéntrica, deterioro de la función diastólica y patrón restrictivo¹². Por otro lado, el depósito de proteína amiloide sobre las válvulas cardíacas puede acabar generando la estenosis de estas, y por otra parte, de

forma excepcional, algunos tipos de amiloidosis producen marcada hipertrofia septal que puede causar gradiente obstructivo.

Está descrito el hallazgo de RTG en RMC, así como la necesidad de implante de marcapasos definitivo en pacientes tras implante de TAVI. Clásicamente el hallazgo RTG en la resonancia se ha atribuido o bien a fibrosis difusa debido a la hipertrofia miocárdica producida por la EA, o en otros casos se interpretaron como realces isquémicos; por otro lado, el implante de marcapasos definitivo se ha asociado al daño directo sobre el sistema de conducción intraventricular durante el procedimiento de implante de TAVI, pero recientemente se han publicado varios artículos que plantean la posibilidad de que tanto el RTG detectado en RMC como las alteraciones de la conducción en los pacientes con EA severa sean debidos a una AC no diagnosticada¹³. La sospecha inicial se basa en el estudio de Nietlispach et al.¹⁴ que encontraron ATTR hasta en un tercio de las autopsias de pacientes sometidos a implante de TAVI. Es necesario tomar conciencia sobre la ATTRwt, puesto que es una enfermedad prevalente en la población anciana, cuyo diagnóstico es difícil si no existe la sospecha clínica; y dado que se ha visto que tiene un curso clínico lento, habría que replantear las decisiones terapéuticas en este grupo de pacientes.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.regg.2016.05.002>.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- García-Pavía P, Tomé-Esteban MT, Rapezzi C. Amiloidosis también una enfermedad del corazón. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:797–808.
- González-López E, Gallego-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;36:2585–94.
- Westermarck P, Westermarck GT, Suhr OB, Berg S. Transthyretin-derived amyloidosis: Probably a common cause of lumbar spinal stenosis. *Ups J Med Sci*. 2014;119:223–8.
- Yanagisawa A, Ueda M, Sueyoshi T, Okada T, Fujimoto T, Ogi Y, et al. Amyloid deposits derived from transthyretin in the ligamentum flavum as related to lumbar spinal canal stenosis. *Mod Pathol*. 2015;28:201–7.
- Haloui F, Salaun E, Maysou L, Dehaene A, Habib G. Cardiac amyloidosis: An unusual cause of low flow-low gradient aortic stenosis with preserved ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17:383.
- Debonnaire P, Delgado V, Bax JJ. Potential role of fibrosis imaging in severe valvular heart disease. *Heart*. 2015;101:397–407.
- Vogelsberg H, Mahroldt H, Deluigi CC, Yilmaz A, Kispert EM, Greulich S, et al. Cardiovascular magnetic resonance in clinically suspected cardiac amyloidosis: Noninvasive imaging compared to endomyocardial biopsy. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1022–30.
- Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al., ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;42:S1–44.
- Carabello BA, Green LH, Grossman W, Cohn LH, Koster JK, Collins JJ, Jr. Hemodynamic determinants of prognosis of aortic valve replacement in critical aortic stenosis and advanced congestive heart failure. *Circulation*. 1980;62:42–8.
- Cueff C, Serfaty JM, Cimadevilla C, Laissy JP, Himbert D, Tubach F, et al. Measurement of aortic valve calcification using multislice computed tomography: Correlation with haemodynamic severity of aortic stenosis and clinical implication for patients with low ejection fraction. *Heart*. 2011;97:721–6.
- Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, Pibarot P. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation*. 2007;115:2856–64.
- Longhi S, Lorenzini M, Gagliardi C, Milandri A, Marzocchi A, Marrozzini C, et al. C of degenerative aortic stenosis and wild-type transthyretin-related cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9:325–7.
- Castaño A, Bokhari S, Maurer MS. Could late enhancement and need for permanent pacemaker implantation in patients undergoing TAVR be explained by undiagnosed transthyretin cardiac amyloidosis? *J Am Coll Cardiol*. 2015;27:311–2.
- Nietlispach F, Webb JG, Ye J, Cheung A, Lichtenstein SV, Carere RG, et al. Pathology of transcatheter valve therapy. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2012;5:582–90.