

Amiloidosis con compromiso cardíaco, hepático e intestinal: caso clínico

Javier Delgado G.⁽¹⁾, Rocío Fuentes G.⁽²⁾, Marcelo Fuentes V.⁽¹⁾, Alexis Iracheta M.⁽¹⁾

⁽¹⁾Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina, HCUCH

⁽²⁾Departamento de Medicina, HCUCH

SUMMARY

Amyloidosis is a rare disease characterized by amyloid deposits in tissues, mainly affecting the kidneys and heart. Diagnosis requires positive evidence of amyloid deposits by Congo red staining. It is usually a disease with a poor prognosis due to late diagnosis and advanced involvement in affected organs. This report presents the case of a 62-year-old woman with a history of recently diagnosed chronic liver damage, which was notable in the liver profile for elevated alkaline phosphatase, hepatomegaly without splenomegaly, and an unknown etiological study. She was admitted in the context of septic shock with an abdominal focus and a history of chronic diarrhea and symptoms of heart failure. During hospitalization, a broad study was carried out with an echocardiographic study suggesting infiltrative disease and biopsies of subcutaneous fat and colon biopsies consistent with amyloidosis. Given the resolution of the septic condition and clinical stability, she was discharged from the hospital with an indication for multidisciplinary outpatient follow-up.

Keywords: amyloidosis, systemic disease, ventricular dysfunction, chronic diarrhea, Congo red.

Fecha recepción: 5 agosto 2024 | Fecha aceptación: 1 noviembre 2024

INTRODUCCIÓN

La amiloidosis es una enfermedad sistémica poco común que se caracteriza por el depósito extracelular de proteína amiloide en varios órganos. La afectación progresiva conduce a un mal funcionamiento de los mismos y a la muerte, generalmente como resultado del compromiso renal o cardíaco. La amplia variedad de síntomas inespecíficos dificulta el diagnóstico clínico de forma temprana. El diagnóstico de amiloidosis depende de una biopsia de tejido para confirmar la presencia de depósitos de amiloide⁽¹⁾.

Se presenta el siguiente caso de amiloidosis con compromiso cardíaco, hepático e intestinal.

PACIENTE Y MÉTODO

Mujer chilena de 62 años, con antecedentes de daño hepático crónico (DHC) de reciente diagnóstico, por ascitis no complicada, etiología en estudio, usuaria de espirolactona, furosemina, carvedilol, omeprazol, tabaquismo activo IPA 30, sin historia de consumo de alcohol. Historia previa de baja de peso de 20 kg, apetito disminuido y diarrea crónica que cede con ayuno. Ingresó en

contexto de *shock* séptico de foco abdominal, en relación con historia previa de diarrea.

Al examen físico de ingreso destaca mal estado general, enflaquecida, deshidratada. Signos vitales con presión arterial media de 50 mmHg, frecuencia cardiaca de 120 lpm, llene capilar 4 segundos. Al examen segmentario, destaca macroglosia, ascitis grado 2 y edema pretibial. Se maneja con el paquete de sepsis (*bundle*) e ingresa a UPC por deshidratación severa y necesidad de vasopresores. Se descarta peritonitis bacteriana espontánea en contexto de ascitis. Se aísla en hemocultivos, *E. coli* sensible y panel gastrointestinal negativo, evolucionando favorablemente, por lo que se traslada a sala, donde evoluciona con neumonía lobar en lóbulo superior derecho, por lo que se escala antibioticoterapia. Estudio microbiológico negativo.

Durante tratamiento de neumonía se observa mayor disnea, ingurgitación yugular y edema sacro. Se realiza electrocardiograma en que destaca complejos de bajo voltaje y pro-bnp 7870, troponina 8.4 ng/ml, con ecocardiograma que muestra hipertrofia severa de ambos ventrículos, FeVI 42% disfunción diastólica grado 2 y disminución severa de la deformación longitudinal, altamente sugerente de infiltración. Se planteó realizar resonancia magnética cardiaca, pero se difirió por intolerancia al decúbito de la paciente. Se manejó con terapia depletiva, con resolución de síntomas y edema periférico.

Se completa además estudio etiológico de DHC, con anticuerpos AML, AMA, ANA, ATG negativos, perfil de hierro con ferropenia, serología para VHC y VHB negativos. Destaca inmunoglobulinas disminuidas (IgA 10.8, IgG 131, IgM <4.67), alteración persistente de fosfatasa alcalina >1.5 veces VN durante toda la hospitalización y hepatomegalia en ecografía abdominal, sin esplenomegalia. Además, se rescató endoscopia digestiva alta ambulatoria, donde destaca ausencia de varices

esofágicas y elementos de gastropatía portal. Considerando ausencia de otros elementos sugerentes de hipertensión portal, salvo ascitis y alteraciones del ecocardiograma, se plantea etiología infiltrativa de DHC, específicamente amiloidosis y se decide realizar biopsia de grasa subcutánea. Dado persistencia de diarrea, se decidió realizar colonoscopia y biopsias escalonadas, en la que se describe colitis inespecífica de predominio derecho. En ambas biopsias obtenidas se demostró acumulación de tejido amiloide con tinción de rojo Congo positiva.

Se inicia estudio buscando proteína monoclonal, destacando cadenas livianas libres: kappa 253.95, lambda 8.29, ratio 30. Biopsia médula ósea e inmunofenotipo con 90% de células plasmáticas patológicas, restricción de cadenas livianas kappa 5-10% compatibles con gammapatía monoclonal. Al alta, la paciente fue referida a su centro de origen para iniciar tratamiento.

DISCUSIÓN

La amiloidosis es una enfermedad poco común, con una incidencia en EEUU de 9 casos por millón de personas al año⁽²⁾. Comprende un grupo de enfermedades desencadenadas por el mal plegamiento de una proteína precursora soluble, que conduce a la formación de oligómeros y fibrillas de amiloide que se depositan extracelularmente en diferentes órganos y tejidos con la consecuente disfunción orgánica progresiva y muerte⁽³⁾.

La gran mayoría de las amiloidosis sistémicas son atribuibles a tres subtipos: la amiloidosis de cadena ligera (AL), que se produce por el depósito de cadenas ligeras de inmunoglobulina mal plegada principalmente en el contexto de gammapatía monoclonal o mieloma múltiple, y otras menos frecuentes: dos formas de la llamada amiloidosis causada por depósito de transtirretina (ATTR), ya sea de tipo silvestre ATTRwt que afecta predomi-

nantemente al corazón, y la amiloidosis variante mutada ATTRv⁽⁴⁾.

La edad media al momento del diagnóstico es de 64 años, con un ligero predominio masculino en el 60% de los casos⁽⁵⁾.

Casi el 70% de los pacientes tiene afectación de múltiples órganos al momento del diagnóstico. En particular los riñones y el corazón son los afectados con mayor frecuencia, seguidos del hígado, tubo digestivo y sistema nervioso autónomo⁽⁶⁾.

Nuestro caso se presentó en contexto de una paciente con probable daño hepático crónico de reciente evolución y un cuadro agudo en contexto *shock* séptico de foco abdominal. Esta enfermedad se caracteriza por una evolución rápidamente progresiva con síntomas clínicos que dependen del órgano afectado y el grado de compromiso.

Los síntomas inespecíficos como pérdida de peso, fatiga, disnea de esfuerzo, edema son frecuentes⁽⁴⁾.

Con respecto a la macroglosia, fue una de las características del examen físico más relevante, aunque es un hallazgo poco frecuente. En menos del 9% de los casos suele ser asintomática. Es resultado del

depósito de amiloide en el músculo esquelético⁽⁷⁾. Su presencia no es exclusiva de amiloidosis; se puede presentar en otras patologías como el hipotiroidismo, el cáncer de lengua y la acromegalia. En el caso de la amiloidosis, sólo se presenta en el tipo AL⁽⁸⁾. Debido a este hallazgo, en nuestro paciente se sospechó esta patología, considerando algunos hallazgos como atípicos en el contexto de un paciente cirrótico. Otros hallazgos que pueden ser encontrados son la presencia del púrpura periorbitaria, que es más frecuente en amiloidosis AL, y el síndrome del túnel carpiano que ocurre hasta en el 75% de los casos de amiloidosis ATTRwt. Se suele manifestar entre 5 a 10 años antes del compromiso cardíaco⁽⁴⁾. El dolor neuropático de causa no clara y la hipotensión ortostática también pueden estar presentes.

La afección cardíaca se observa en el 60% de los pacientes y se caracteriza por síntomas de insuficiencia cardíaca, debido a disfunción diastólica y en el curso posterior, disfunción sistólica con un fenotipo cardíaco que se asemeja en la mayoría de los casos a una miocardiopatía hipertrófica. En este contexto es común la elevación de proBNP⁽⁹⁾. El electrocardiograma se caracteriza por un bajo voltaje del complejo QRS (≤ 5 mm o 0,5 mV en derivaciones de las extremidades y ≤ 10 mm en derivaciones precordiales) que suele ocurrir en la mitad de los casos (Figura 1).

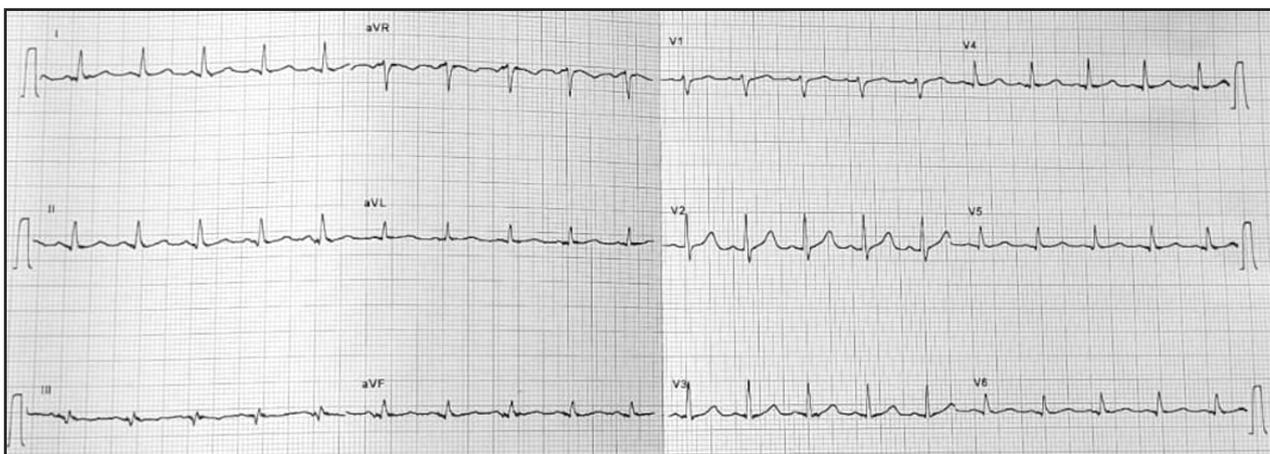


Figura 1. Electrocardiograma (ECG): bajo voltaje del complejo QRS (≤ 5 mm o 0,5 mV en derivaciones de las extremidades y ≤ 10 mm en derivaciones precordiales).

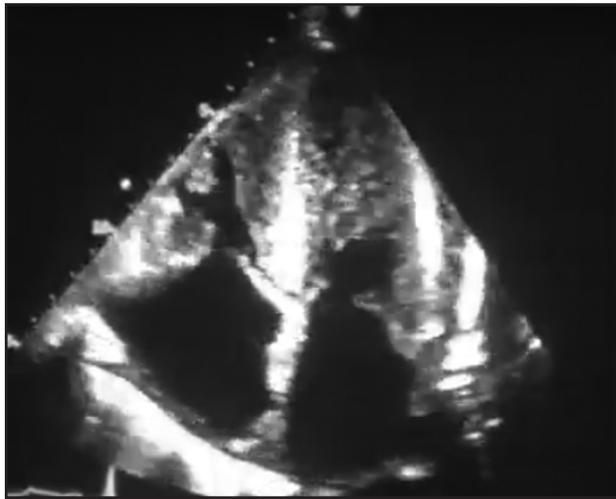


Figura 2. Ecocardiograma: hipertrofia severa de ambos ventrículos, engrosamiento difuso de válvulas AV.

En el ecocardiograma existe un engrosamiento del ventrículo izquierdo o biventricular asociado a un espesor de pared >12 mm, aunque este punto de corte presenta un alto grado de sensibilidad, pero es poco específico⁽¹⁰⁾ (Figura 2). En una cohorte de pacientes, la insuficiencia cardíaca es la forma más frecuente de presentación en un 93% de los casos⁽¹¹⁾. Dentro de otros estudios complementarios se incluye la resonancia magnética cardíaca que lamentablemente dada las condiciones clínicas de nuestro paciente no pudo ser realizada; sin embargo, es una técnica que ha revolucionado el diagnóstico de las miocardiopatías, particularmente de la amiloidosis, ya que proporciona detalles sobre la presencia, ubicación y distribución de la hipertrofia, así como la visualización de la infiltración amiloidea a través de imágenes con realce tardío con gadolinio y la medición de la carga amiloide cardíaca con mapeo T1 y determinación del volumen extracelular⁽¹²⁾. En nuestro paciente los signos congestivos fueron secundarios a compromiso cardíológico, los cuales respondieron satisfactoriamente a terapia depleitiva.

Con respecto al compromiso hepático se presenta en general con elevación de fosfatasa alcalina en 86% de los casos y hepatomegalia en 81%; sin em-

bargo, la hiperbilirrubinemia puede ocurrir como un evento terminal. La afectación esplénica se manifiesta como hipoesplenismo⁽¹³⁾.

El compromiso intestinal es una manifestación muy rara de amiloidosis, que va de un 3-28%. Se puede generar por infiltración de la mucosa, manifestándose hasta en 46% como diarrea crónica con o sin esteatorrea y baja de peso; sin embargo, puede no presentar características endoscópicas específicas. El depósito de amiloide en el colon puede imitar patologías, como la enfermedad inflamatoria intestinal, la colitis isquémica y microscópica que debemos considerar en el diagnóstico diferencial⁽¹⁴⁾.

Está descrita la relación de amiloidosis con otros trastornos de células plasmáticas, como la gammapatía monoclonal de significado incierto; sin embargo, una cantidad menor de estos pacientes pueden evolucionar a mieloma múltiple o incluso pueden coexistir al momento del diagnóstico⁽¹⁵⁾.

Para confirmar el diagnóstico se requiere la evidencia de depósito de amiloide positiva a la tinción rojo Congo o la visualización de fibrillas de amiloide en la microscopía electrónica del tejido/órgano afectado⁽¹⁶⁾.

Con respecto al manejo del paciente con amiloidosis y afección cardíaca en etapa de insuficiencia cardíaca, se basa principalmente en la titulación correcta de los diuréticos. Se debe tener precaución con el uso de inhibidores de ECA y betabloqueadores por el riesgo de hipotensión sintomática.

En relación al tratamiento específico de la amiloidosis AL que se relaciona con discrasia de células plasmáticas o enfermedad clonal de células B, el tratamiento utilizado son similares a los utilizados en el mieloma múltiple en base a melfalán

en altas dosis seguida de trasplante autólogo de células madres. En casos de insuficiencia cardíaca avanzada, insuficiencia renal, falla multiorgánica que los excluyen de la primera posibilidad, se utiliza esquemas con melfalán/dexametasona o terapias combinadas con el inhibidor de proteosoma bortezomib.

Por otra parte, en amiloidosis ATTR con afectación cardíaca, en los últimos años se han desarrollado varias estrategias de tratamiento; entre ellos, el tafamidis, un medicamento estabilizador de la transtiretina que ha demostrado reducir la mortalidad; sin embargo, no está recomendado en pacientes con insuficiencia cardíaca clase IV de la NYHA⁽⁴⁾.

En contexto de insuficiencia cardíaca refractaria se considera como opción ofrecer cuidados paliativos; sin embargo, la elección de trasplante cardíaco va depender del tipo de amiloidosis. En el tipo AL podría ser factible, si el trastorno hematológico subyacente puede tratarse con éxito; sin embargo, estos pacientes tienen otras disfunciones que limitan esta alternativa. En amiloidosis ATTRwt que afecta únicamente al corazón es una opción el trasplante, pero existe poca evidencia que lo respalde. En amiloidosis ATTRv la producción de amiloide anormal se da en el hígado, por lo que en estos ca-

sos se podría plantear en casos seleccionados trasplante cardíaco y hepático^(17,18).

En general, la amiloidosis tiene un mal pronóstico cuando se detecta en etapas avanzadas, con supervivencia de tan solo cuatro a seis meses. La insuficiencia cardíaca o hepática y las infecciones son las principales causas de muerte; sin embargo, los pacientes con afectación limitada pueden tener una supervivencia media superior a cinco años con terapias actuales⁽¹⁹⁾.

En nuestro caso, dada estabilidad clínica y una vez realizado el diagnóstico, fue evaluado durante hospitalización por equipo multidisciplinario (Cardiología, Hematología, Dermatología y Gastroenterología) y se decide dar el alta con seguimiento ambulatorio donde se definirá inicio de terapia.

CONCLUSIONES

La amiloidosis es una enfermedad rara. Generalmente se presentan los síntomas en etapas tardías relacionados al compromiso del órgano afectado. Este caso nos deja como enseñanza considerar esta enfermedad dentro de los diagnósticos diferenciales en cuadros clínicos de presentación atípica, ya que puede marcar un impacto en el pronóstico el diagnóstico en estadios tempranos.

REFERENCIAS

1. Shin YM. Hepatic amyloidosis. *Korean J Hepatol* 2011;17:80-3.
2. Kyle RA, Linos A, Beard CM, Linke RP, Gertz MA, O'Fallon WM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, from 1950 to 1989. *Blood* 1992;79:1817.
3. Merlini G, Dispenzieri A, Santhorawala V, Schönland SO, Palladini G, Hawkins PN et al. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:38.
4. Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F, Büchel R, Kindermann I, Klingel K et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK). *Clin Res Cardiol* 2021;110:479-506.
5. Quock TP, Yan T, Chang E, Guthrie S, Broder MS. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Adv* 2018;2:1046.
6. Bou Zerdan M, Nasr L, Khalid F, Allam S, Bouferraa Y, Batool S et al. Systemic AL amyloidosis: current approach and future direction. *Oncotarget* 2023;14:384-94.
7. Lawson TM, Bevan MA, Williams BD. Clinical images: Skeletal muscle pseudo-hypertrophy in myeloma-associated amyloidosis. *Arthritis Rheum* 2002;46:2251.
8. Maturana-Ramírez A, Ortega AV, Labbé FC, de Moraes Ê, Aitken-Saavedra JP. Macroglossia, the first manifestation of systemic amyloidosis associated with multiple myeloma: Case report. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 2018;119:514-7.
9. Merlini G, Lousada I, Ando Y, Dispenzieri A, Gertz MA, Grogan M et al. Rationale, application and clinical qualification for NT-proBNP as a surrogate end point in pivotal clinical trials in patients with AL amyloidosis. *Leukemia* 2016;30:1979-86.
10. Pudis M, Bastarrika Alemañ G. Current role of imaging techniques in cardiac amyloidosis. *Med Clin (Barc)* 2023;160:121-8.
11. González-López E, López-Sainz Á, García-Pavia P. Diagnosis and treatment of transthyretin cardiac amyloidosis. Progress and hope. *Rev Esp Cardiol* 2017;70:999-1004.
12. Martínez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A, Bulluck H, Zumbo G, Knight DS et al. Magnetic resonance in transthyretin cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:466-77.
13. Gertz MA, Kyle RA. Hepatic amyloidosis (primary [AL], immunoglobulin light chain): the natural history in 80 patients. *Am J Med* 1988;85:73-80.
14. Talar-Wojnarowska R, Jamroziak K. Intestinal amyloidosis: Clinical manifestations and diagnostic challenge. *Adv Clin Exp Med* 2021;30:563-70.
15. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, Dispenzieri A, Kumar S, Cerhan JR et al. Long-term follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2018;378:241-9.
16. Muchtar E, Dispenzieri A, Lacy MQ, Buadi FK, Kapoor P, Hayman SR et al. Overuse of organ biopsies in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): the consequence of failure of early recognition. *Ann Med* 2017;49:545-51.
17. Fuchs U, Zittermann A, Suhr O, Holmgren G, Tenderich G, Minami K et al. Heart transplantation in a 68-year-old patient with senile systemic amyloidosis. *Am J Transplant* 2005;5:1159-62.

18. Davis MK, Kale P, Liedtke M, Schrier S, Arai S, Wheeler M et al. Outcomes after heart transplantation for amyloid cardiomyopathy in the modern era. *Am J Transplant Mar*;15:650-8.
19. Muchtar E, Gertz MA, Kumar SK, Lacy MQ, Dingli D, Buadi FK et al. Improved outcomes for newly diagnosed AL amyloidosis between 2000 and 2014: cracking the glass ceiling of early death. *Blood* 2017;129:2111.

CORRESPONDENCIA



Dr. Javier Delgado García
Sección de Gastroenterología
Departamento de Medicina
Hospital Clínico Universidad de Chile
Dr. Carlos Lorca Tobar 999
Independencia, Santiago
Fono: 569 9250 4592
E-mail: javierdelgado@ug.uchile.cl