

SESIÓN DE RESIDENTES

Allan Rivera

SERVICIO DE CARDIOLOGÍA

AMILOIDOSIS CARDIACA PRIMARIA



AMILOIDOSIS

- ▶ Enfermedad caracterizada por el depósito de material proteináceo extracelular conocido como amiloide (Virchow-> similar al almidón).
- ▶ Origen y composición variable, sin embargo su apariencia anatomopatológica es idéntica en las diferentes formas: material hialino que tiñe con rojo congo (refringencia verde en luz polarizada).
- ▶ Al menos 21 diferentes proteínas asociadas.

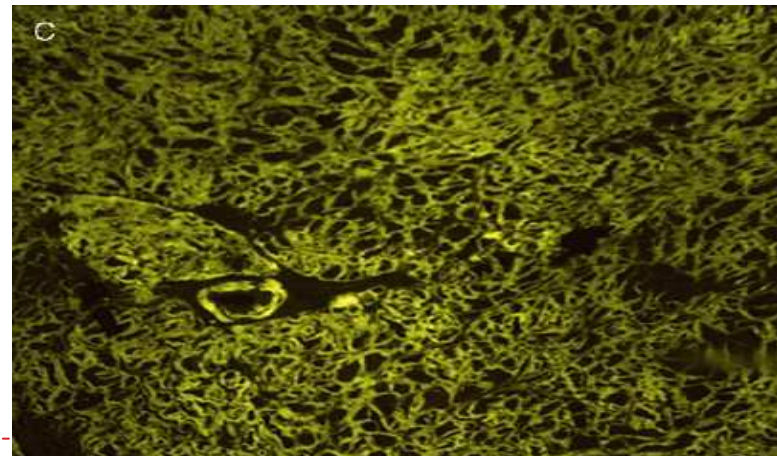
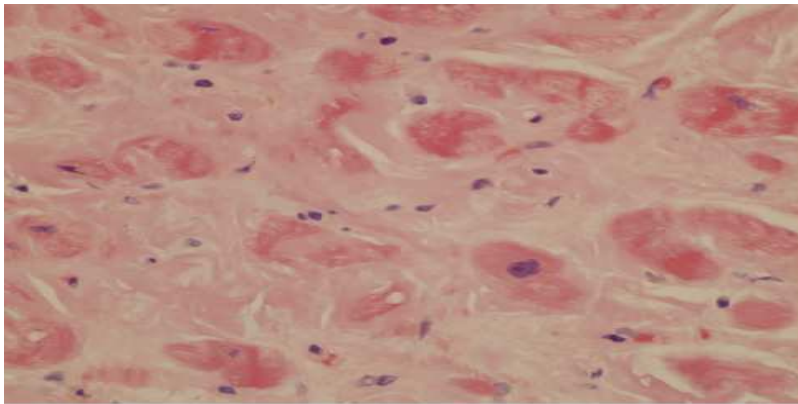


Figure 1. Endomyocardial biopsy showing extensive amyloid deposition as pale eosinophilic material surrounding myocardial cells (H&E, x40).

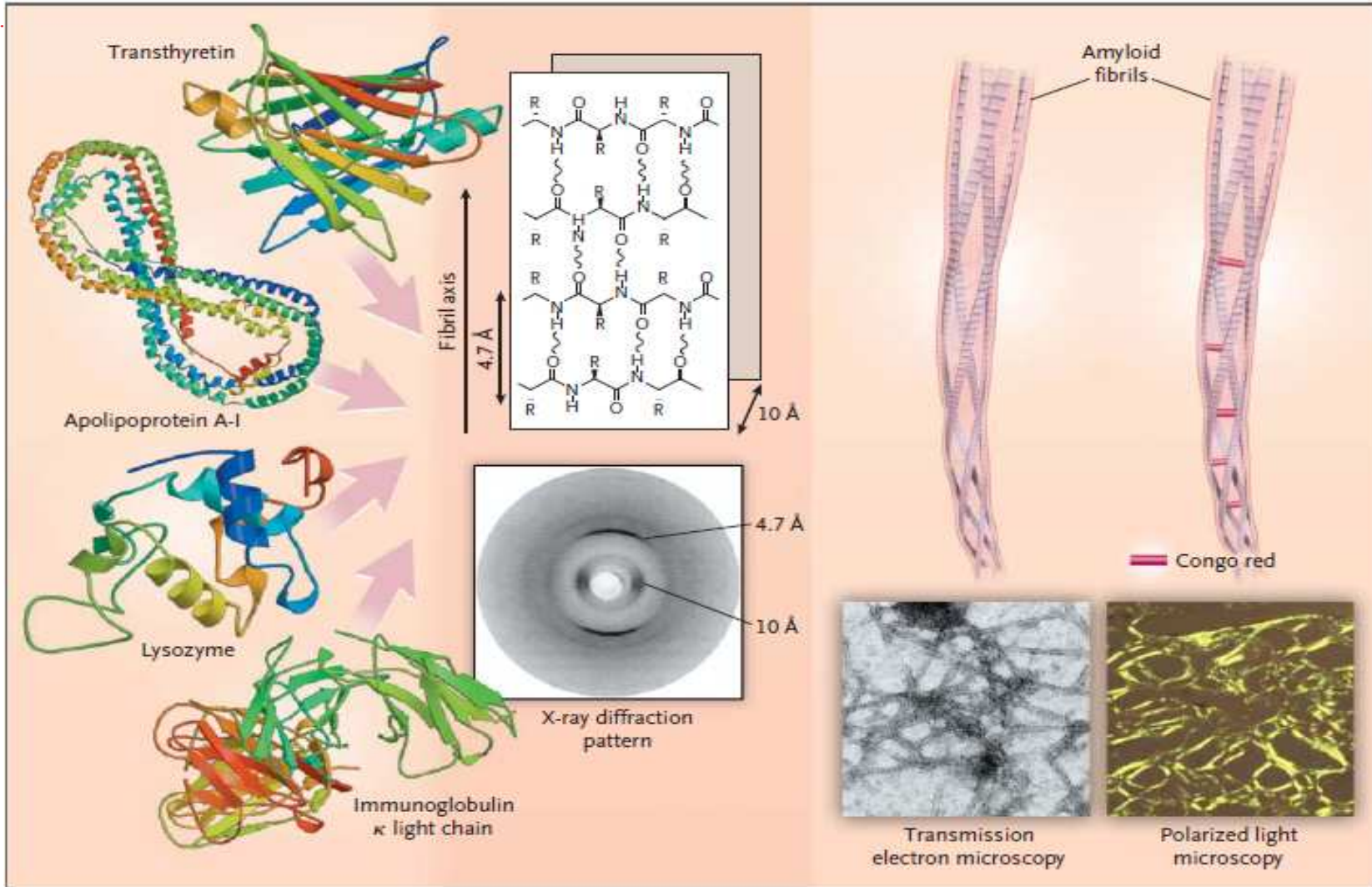


Figure 2. Structural Features of Amyloid.

Mecanismos moleculares

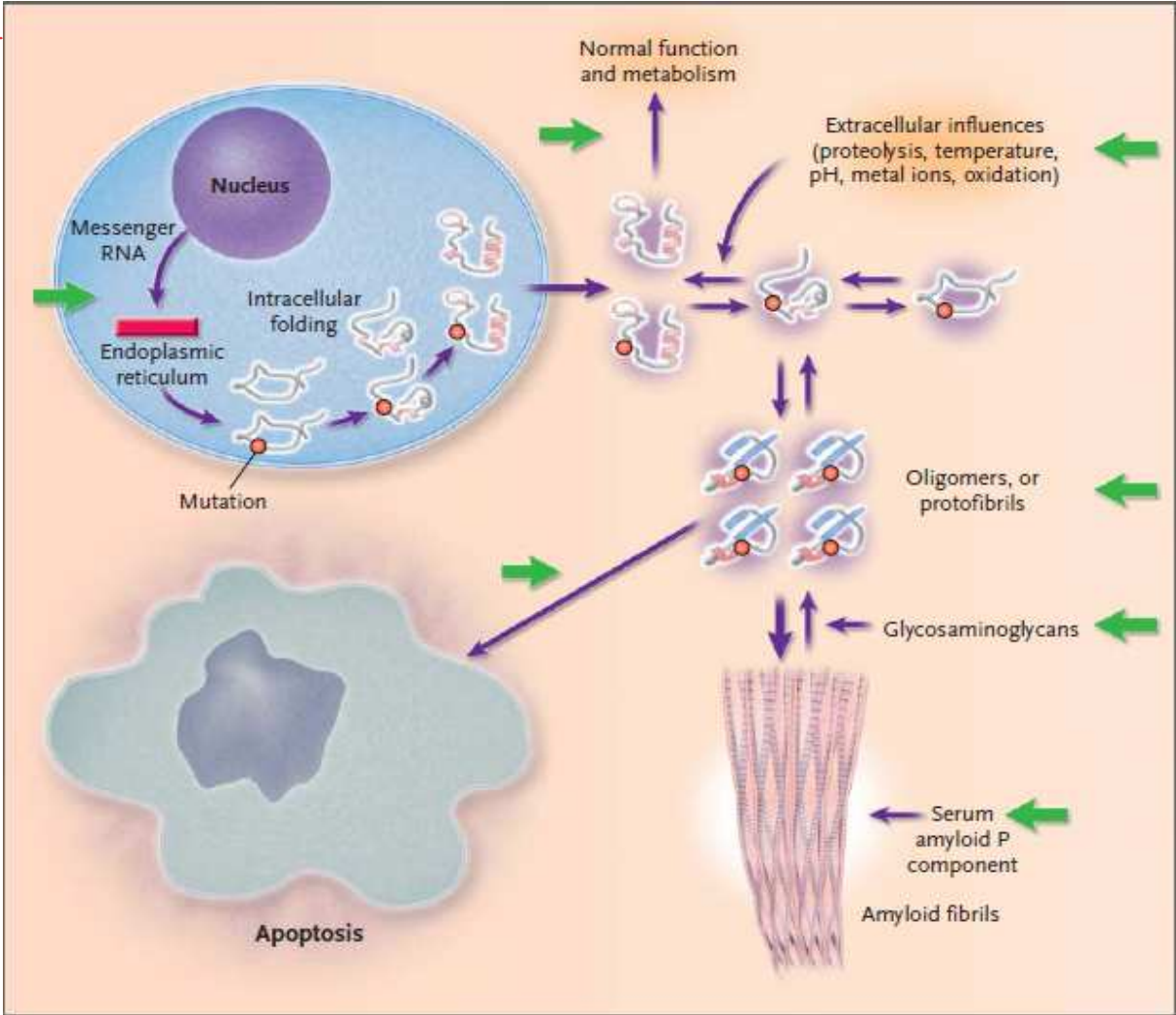


Figure 4. Pathway Followed by a Newly Synthesized Polypeptide Chain in a Patient Who Is Heterozygous for an Amyloidogenic Mutation.

AMILOIDOSIS CARDIACA.

- ▶ Miocardiopatía infiltrativa progresiva.
- ▶ Aunque varios tipos de amiloide pueden infiltrar el corazón, sólo algunas pueden producir clínica cardiovascular:
 - ▶ **Primaria AL**
 - ▶ Secundaria AA
 - ▶ Hereditarias (ATTR, Aapo A-I, Afib)
 - ▶ Senil
 - ▶ Secundaria a péptido natriurético atrial (AANP): alto riesgo FA
- ▶ Puede afectar tanto función contráctil, flujo vascular y el sistema de conducción
- ▶ Fases.
- ▶ Inicio de síntomas.



Tabla 2

Subtipos de amiloidosis que afectan significativamente al corazón

Tipo de amiloidosis	Proteína	Afección cardíaca	Mediana de supervivencia (meses)	Clinica extracardiaca habitual	Tratamiento
Primaria (AL)	Inmunoglobulina ligera	50%	13 (4 si IC al diagnóstico y sin tratamiento)	Nefropatía, proteinuria, disfunción autonómica, STC, neuropatía, macroglosia, púrpura	Quimioterapia+TMO
Secundaria (AA)	Amiloide A sérico	5%	24,5	Nefropatía, proteinuria, hepatomegalia	Tratamiento de proceso inflamatorio/infeccioso subyacente
Hereditaria TTR (ATTR)	Transtiretina	Variable, en función de la mutación	70	Neuropatía, disfunción autonómica	Trasplante hepático
Hereditaria Apo-AI (AApoAI)	Apolipoproteína A-I	Variable, en función de la mutación	Sin datos	Nefropatía	Trasplante hepático
Hereditaria fibrinógeno A (AFib)	Fibrinógeno	Variable, rara	Sin datos	Nefropatía	Trasplante hepático
Senil (ATTR)	Transtiretina	100%	75	STC	Soporte

IC: insuficiencia cardíaca; STC: síndrome del túnel carpiano; TMO: trasplante de médula ósea.

- Importancia de identificación de amiloidosis por defecto genético:
 - Tratamiento específico
 - Trascendencia para familiares
 - No es infrecuente la presencia de bandas monoclonales en población >70 años (10%)



-
- ▶ La presencia y severidad de la afectación cardíaca es lo que marca el pronóstico.



Amiloidosis cardíaca primaria (AL).

- ▶ Forma más común en países desarrollados.
- ▶ Depósito de dominio variable procedente de una forma monoclonal de cadenas de Ig ligeras.
- ▶ Cualquier discrasia de linfocitos B (cels plasmáticas) puede producirla: mieloma (<20%), linfoma de cels B, macroglobulinemia.
- ▶ Predomina cadenas Lambda sobre Kappa 2:1
- ▶ Inicio: encima de 50 años.
- ▶ Ligero predominio en varones.



-
- ▶ Afectación cardíaca aislada (Stiff heart syndrome) : 5%
 - ▶ Depósito en 90% casos -> sólo 50% síntomas al dx
 - ▶ Supervivencia: 13 meses sin tratamiento, disminuye a 4 meses si IC al momento de dx.



Clínica cardiovascular (60%)

- ▶ Insuficiencia cardíaca: diastólica.
- ▶ Angina: infiltración de amiloide vascular, predomina en microcirculación.
- ▶ Síncope o presíncope.
 - ▶ Disfunción autonómica
 - ▶ Arritmias
 - ▶ Si presente al esfuerzo: pronóstico ominoso -> MCR severa (mortalidad 3 meses)
- ▶ Desaparición de HTA si antecedente.
- ▶ Arritmias:
 - ▶ FA (10-20%)
 - ▶ BAV alto grado y disfunción sinusal es rara.
 - ▶ Arritmias ventriculares: causa infrecuente de síncope o MS
- ▶ Taponamiento pericárdico: muy raro



Clínica extracardíaca:

- ▶ Afectación renal (70%): proteinuria, insuficiencia renal.
- ▶ Signos dermatológicos: púrpura periorbitaria y fragilidad capilar.
- ▶ Macroglosia (10-20%).

La combinación anteriores altamente específico.

- ▶ Uñas quebradizas y crecimiento lento
- ▶ Síntomas neurológicos:
 - ▶ SX TUNEL DEL CARPO
 - ▶ POLINEUROPATIA SENSITIVA (20%) AUTONÓMICA (15%)
- ▶ Hepatomegalia y colestasis (25%)
- ▶ Malabsorción intestinal

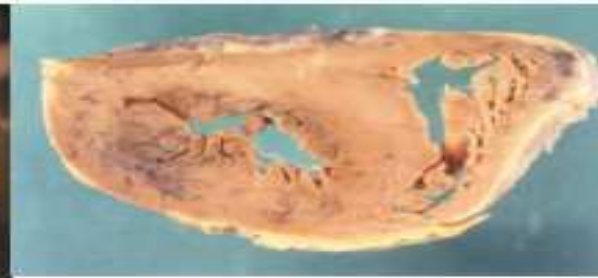




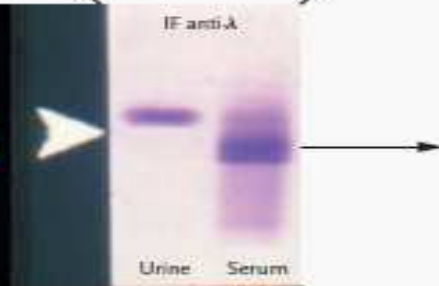
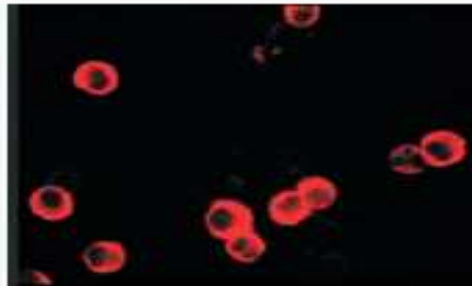
Kidney (46%)



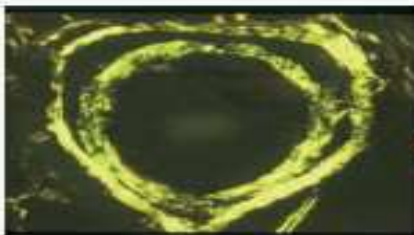
Heart (30%)



Liver (9%)



Gastrointestinal tract (7%)



Soft tissues (3%)



Peripheral nervous system (5%)

Evaluación diagnóstica: ECG

- ▶ Bajo voltaje (46%): plano frontal $<0.5\text{mV}$, precordiales $<1\text{mV}$, menos presente en ATTR (30%)
- ▶ Pseudoinfarto anteroseptal (46%).
- ▶ Bloqueo de rama (14%)
- ▶ FA o flutter auricular (10%)
- ▶ BAV de alto grado (3%)

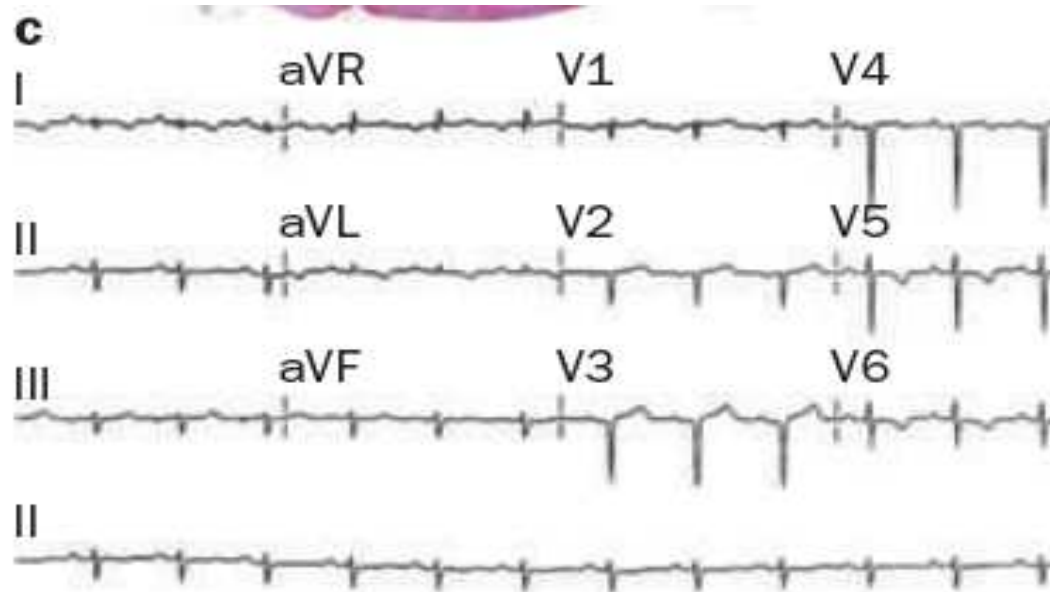




Fig 6. Serial electrocardiograms over a 10-year period in a patient with progressive wall thickening and progressive heart failure due to Val122Ile familial cardiomyopathy. Note the progressive diminution of voltage, which occurred as the ventricular walls thickened.

Left atrial size—Another Differentiator for Cardiac Amyloidosis

- ▶ Analisis retrospectivo : 36 px con amiloidosis (BEM +) en The Cleveland Clinic con grupo control ajustado x edad, sexo, grosor septo IV.
- ▶ Exclusión: valvulopatía significativa y FA.
- ▶ Mediciones biplano de tamaño y volumen AI/VI.

Table 1. Baseline Characteristics.

	Amyloid	HT	<i>p</i>
IVS	16.9 mm	16.8	0.80
PW	15.7 mm	15.4	0.51
EF	54%	56	0.14
EDD	40.0 mm	41.6	0.24
Age	54 years	56	NS
F/M	14/22	13/23	

Table 2. Echocardiographic Comparison Between the Amyloid and Hypertensive Groups.

	Amyloid	Hypertension	<i>p</i> value	95% Confidence Levels
IVS	1.69 cm	1.68 cm	0.80	0.08–0.10
PW	1.57 cm	1.54 cm	0.51	0.06–0.12
LA area	29 cm ²	19 cm ²	<0.001	6.06–12.27
LA vol	99 cm ³	54 cm ³	<0.001	31.74–61.17
DF	Higher	Lower	<0.0001	

▶ **Resultados:**

▶ Area AI: utilidad como discriminador.

▶ >24 cm²: sensibilidad (S) y especificidad (E) 78%

▶ Volumen AI:

▶ >69 cm³: S y E 85%

▶ Razón volumen AI/grosor septo IV:

▶ 0.24: S y E 83% y 85%

▶ **Conclusión:** dilatación auricular útil como marcador visual.



Cardio-RNM:

- ▶ Estudio prospectivo 29 px con histología + amiloidosis, grupo control con 16 px HTA.
- ▶ Realce tardío con gadolinio:
 - ▶ Presente en 69% de px (100% TTR, 64% AL).
 - ▶ Distribución subendocárdica global en todos.
 - ▶ Si RTG negativo-> menor índice masa VI y VD, > FEVI.
- ▶ Cinética gadolinio en sangre/miocardio (análisis T1): Marcador de carga amiloidea
 - ▶ Aclaramiento en sangre más rápido; contrariamente más lento a nivel sub (principalmente) y subepicárdico.
- ▶ En conjunto: exactitud diagnóstica: 87% (RTG+T1 miocardico), mejora a 97% con gradiente subendocardio-sangre (Puntos de corte por análisis ROC: T1 subendocardico de 535 ms a los 4 min, gradiente subendocardico-sangre 191 ms a 4 min).



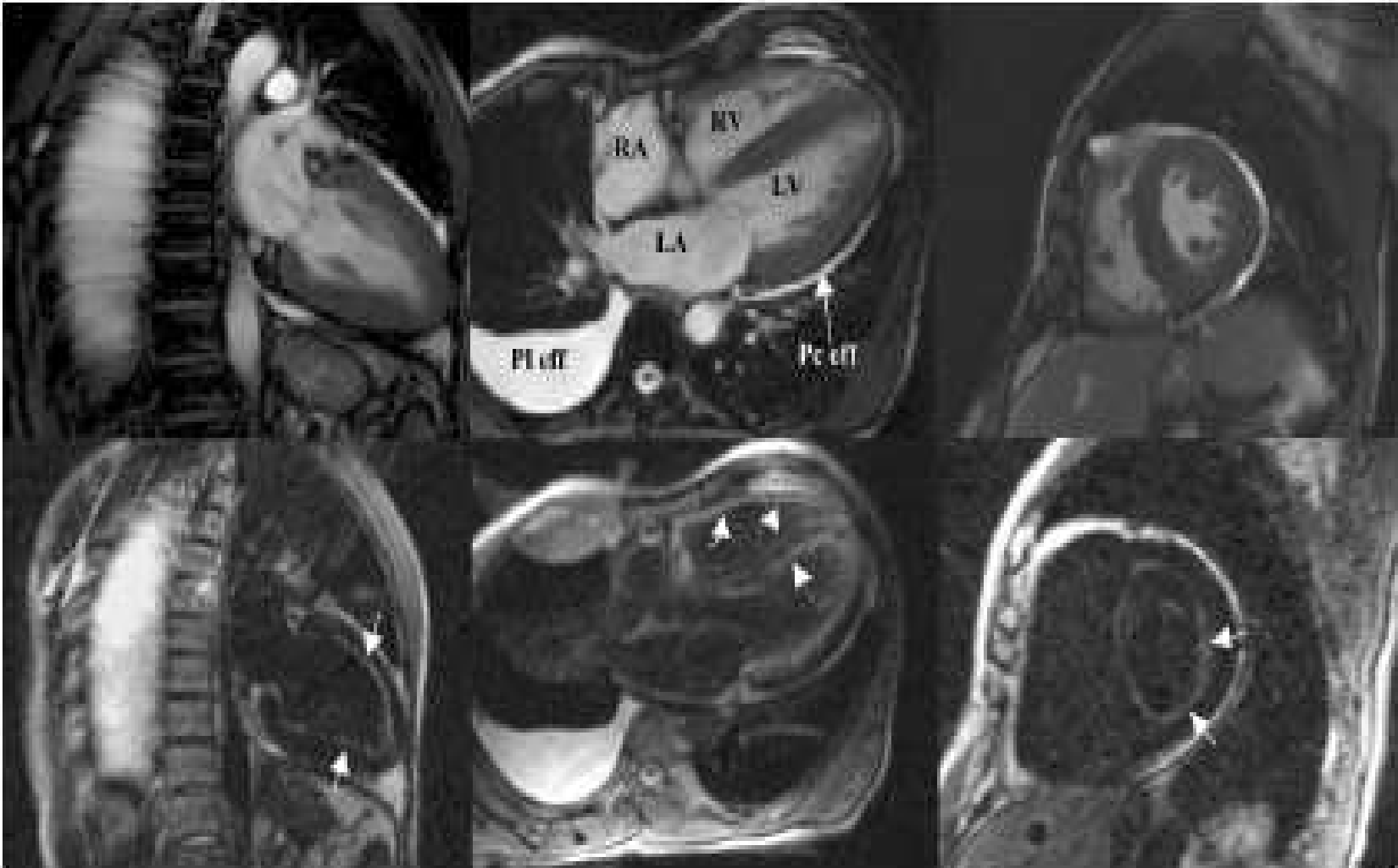


Figure 1. CMR in a patient with systemic AL amyloidosis. Top row shows diastolic frames from cine (vertical long axis, horizontal long



Diagnóstico definitivo

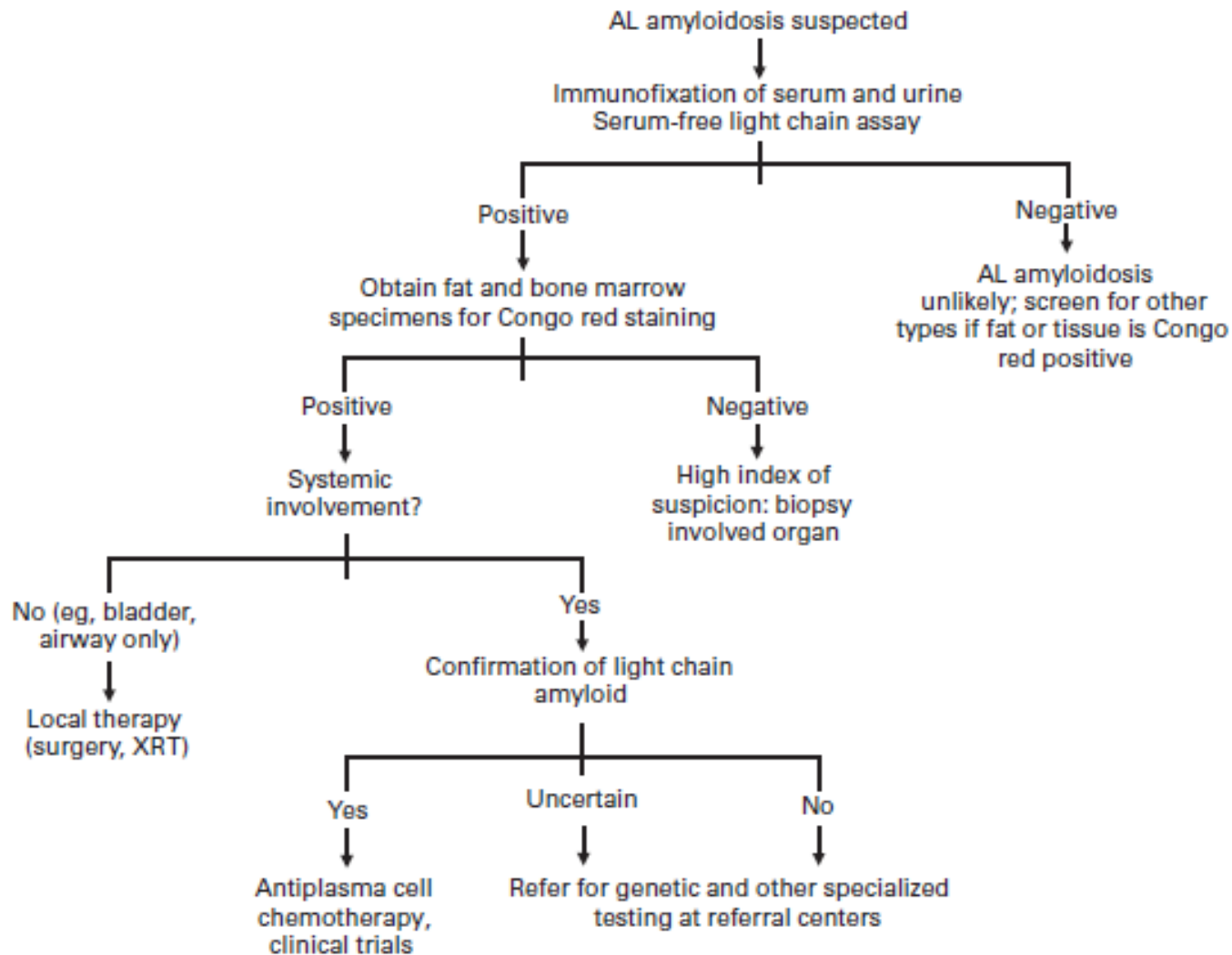
- ▶ Demostrar depósito amiloide histológico
- ▶ Si ETT típico + Biopsia de otro tejido (+)
 - ▶ Tejidos accesibles:
 - ▶ Aspirado de grasa abdominal (S 84-88%)
 - ▶ Glándula salival (S 50%)
 - ▶ Mucosa rectal (S 80%)
- ▶ Si negativa y sospecha persiste: BEM x 4 (S 100%)
- ▶ Fundamental especificar tipo de amiloidosis:
pronóstico y tratamiento



-
- ▶ Inmunofijación en suero y orina (mejor que electroforesis)
 - ▶ Detección de cadenas ligeras (CL) libres en plasma (sensibilidad 10x más) -> utilidad diagnóstica y respuesta a tratamiento.
 - ▶ Test cuantitativos.
 - ▶ Miden la concentración de CL libres kappa y lambda y la relación kappa/lambda (nl 0.26-1.65)
 - ▶ Biopsia de médula ósea



Algoritmo Dx Amiloidosis AL:



Biomarcadores cardíacos: MAYO CLINIC STAGING SYSTEM

- ▶ Evaluación cuantitativa de Troponinas y NT-proBNP: son los predictores pronósticos mas importantes.
 - ▶ Puntos de corte: Trop T 0.035 ug/L, NT-proBNP 332 ug/L

Estadío	Troponina T	NT-proBNP	Supervivencia
1 (33% px)	Menor	Menor	26.4 meses
2 (37%)	+ o -	+ o -	10.5 meses
3 (30%)	+	+	3.5 meses

- ▶ Evaluación de Trop T hs en 167 px, junto a score previo:
 - ▶ Trop T hs (punto de corte 77 ng/L): Es el mejor marcador pronóstico basal
 - ▶ Sólo 2 estadios: Mortalidad a 12 meses: estadio I 9% vs estadio II 52%



TRATAMIENTO



Tratamiento de IC

- ▶ Diuréticos : es el pilar de tratamiento.
- ▶ Betabloqueantes: alto riesgo de hipotensión y bradicardia x neuropatía autonómica asociada.
- ▶ IECA/ARA II: mala tolerancia, riesgo hipoTA (dependencia de angiotensina)
- ▶ Digoxina: unión a depósito amiloide ->riesgo de toxicidad sin correlación con niveles séricos.
- ▶ Calcio antagonistas: no utilidad. Unión a depósito amiloide.
- ▶ Anticoagulación:
 - ▶ FA, trombo intracavitario, si velocidad onda A transmitral ≤ 20 cm/s
- ▶ Amiodarona: buena tolerancia si necesario su uso.
- ▶ Muerte súbita: se relaciona con DEM. Uso de DAI ???

Tratamiento de Amiloidosis AL:

▶ Objetivos

- ▶ Eliminación pronta de CL amiloidogénicas mal plegadas
- ▶ Minimizar la toxicidad del tratamiento
- ▶ Apoyar el funcionamiento de órganos diana



Criteria de respuesta orgánica y hematológica

Table 2. Updated Hematologic and Organ Response Criteria

Response Type	Abbreviation	Criteria
Hematologic response		
Complete response	CR	Negative serum and urine IFE normal κ/λ ratio
Very good partial response	VGPR	dFLC < 40 mg/L*
Partial response	PR	dFLC decrease \geq 50%
No response	NR	Other
Organ response†		
Heart		Mean interventricular septal thickness decreased by 2 mm, 20% improvement in ejection fraction, improvement by two New York Heart Association classes without an increase in diuretic use, and no increase in wall thickness and/or a reduction (\geq 30% and \geq 300 ng/L) of NT-proBNP in patients in whom the eGFR is \geq 45 mL/min/1.73 m ²
Kidney		50% decrease in 24-hour urinary protein excretion in the absence of a reduction in eGFR \geq 25% or an increase in serum creatinine \geq 0.5 mg/dL
Liver		50% decrease in abnormal alkaline phosphatase value Decrease in liver size radiographically at least 2 cm



QUIMIOTERAPIA

- ▶ Agentes alquilantes:

- ▶ Melfalán + Prednisona

- ▶ Tiempo de respuesta media: 7 meses

- ▶ Respuesta hematológica: 28%

- ▶ Melfalán + Dexametasona (MDex)

- ▶ Respuesta Hematológica: 65%, RC 30%.

- ▶ Respuesta orgánica: 35%

- ▶

High-dose melphalan/stem cell transplantation (HDM/SCT):

- ▶ Tratamiento de elección.
- ▶ En A. AL: se reporta índices de mortalidad asociada a tratamiento \geq a 40% en px con afectación cardíaca.
- ▶ Contraindicado en: ICC, FEVI $<$ 40%, Tas $<$ 90 mmHg, \geq a 2 órganos afectados significativamente.
- ▶ Sus beneficios son de larga duración
- ▶ Estudio de 80 px con seguimiento $>$ 10 años:
 - ▶ Supervivencia media: 57 meses. RC 40%
 - ▶ Los que consiguieron RC hematológica \rightarrow supervivencia $>$ 10 años



BORTEZOMIB (B):

- ▶ Inhibe proteosoma en células plasmáticas proamiloidóticas.
- ▶ Primer estudio realizado: B-Dex
 - ▶ RH 94% (incluidos px con recaídas a tx previos)
- ▶ Actualmente estudios fase II:
 - ▶ RH 71% con 25% de respuesta completa. Respuesta cardíaca en 29%. Supervivencia a 1 año 76%.
 - ▶ Tiempo medio a respuesta: 1.2 meses
 - ▶ EA: fatiga, neuropatía periférica, aumento de hipotensión ortostática, diarrea, ICC, protrombosis.
- ▶ B+Melfalán vs B+ciclofosfamida (series pequeñas):
 - ▶ RH 94% y 100% respectivamente.



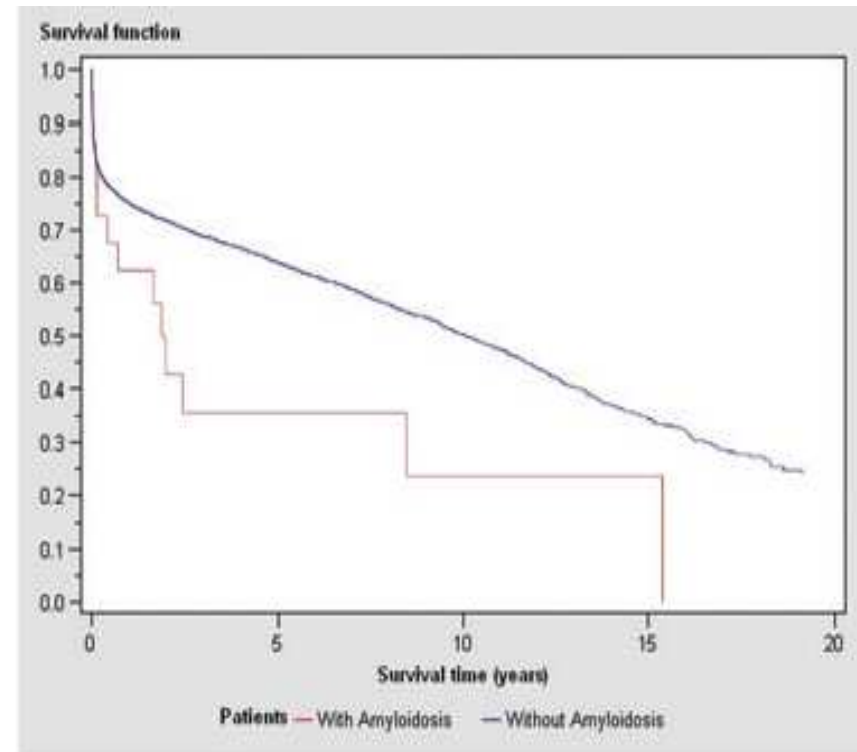
TRANSPLANTE CARDIACO

- ▶ Consenso de expertos para indicación de Tx cardíaco combinado con SCT:
 - ▶ Afectación cardíaca aislada, NO proteinuria significativa (<500 mg/día), neuropatía ni hepatopatía significativa.
- ▶ A continuación: altas dosis de QTx+SCT:
ventana de 6 meses- 1 año



Evolución del TxC en amiloidosis cardíaca: subanálisis del registro español de TxC:

- ▶ 25 pacientes fueron elegibles (0.4% total TxC de 5198)
 - ▶ Amiloidosis AL: 13
 - ▶ Heditaria TTR: 10
 - ▶ Secundaria AA: 2
- ▶ Edad media R: 59 +/-9, D: 34+/-14.
- ▶ Desglose A. AL:
 - ▶ Muerte 1er mes: 3
 - ▶ Sólo 3 recibieron HDM/SCT: 2/3 vivos a los 10 años.
- ▶ Mortalidad en 1er mes: no diferencias a grupo general.



Experiencia publicada de TxC + HDM/SCT

- ▶ Massachusetts General Hospital, Boston. EEUU
 - ▶ 18 px elegibles con A. AL con CF III-IV NYHA a pesar de tto médico: 9 recibieron TxC
 - ▶ Protocolo: intervalo medio de 7 meses
 - ▶ TxC -> dosis corticoide en descenso y retiro MFM
 - ▶ Recolección de células madre, estímulo con GCSF
 - ▶ Alta dosis melfalán IV -> Infusión células madre.



Outcomes Following Sequential OHT and ASCT.

	Age/sex	Time: Dx To OHT, months *	Time: OHT to ASCT, months **	Therapy Pre-OHT	Status of Remission at day 100 post-ASCT	Recurrence of plasma cell dyscrasia (mos after ASCT)	Recurrent amyloidosis (mos after ASCT)	Serial cardiac biopsies (amyloid)	Current status; (months after OHT)
1	61/M	3	9	No	CR	No	No	negative	Alive and well (101)
2	58/M	10	8	Yes (MP)	CR	No	No	negative	Alive and well (77)
3	55/F	5	11	No	CR	Yes (18)	? ecchymosis Gastroparesis (28)	negative	Sudden death (45)
4	67/M	8	7	Yes (MP)	CR	Yes (50)	No	negative	Alive and well (65)
5	38/F	8	4	No	PR	Yes (11)	Yes, hepatomegaly, biopsy positive (20)	Yes (20)	Died (35)
6	45/M	6	7	No	CR	No	No	negative	Alive and well (49)
7	54/M	14	6	No	CR	No	No	negative	Alive and well (61)
8	57/M	3	7	Dex	NE	NE	NE	negative	Died (7)

Sobrevivencia a 7 años de px TxC+ASCT: 60%, similar a TxC por otra causa.



Algoritmo de tratamiento

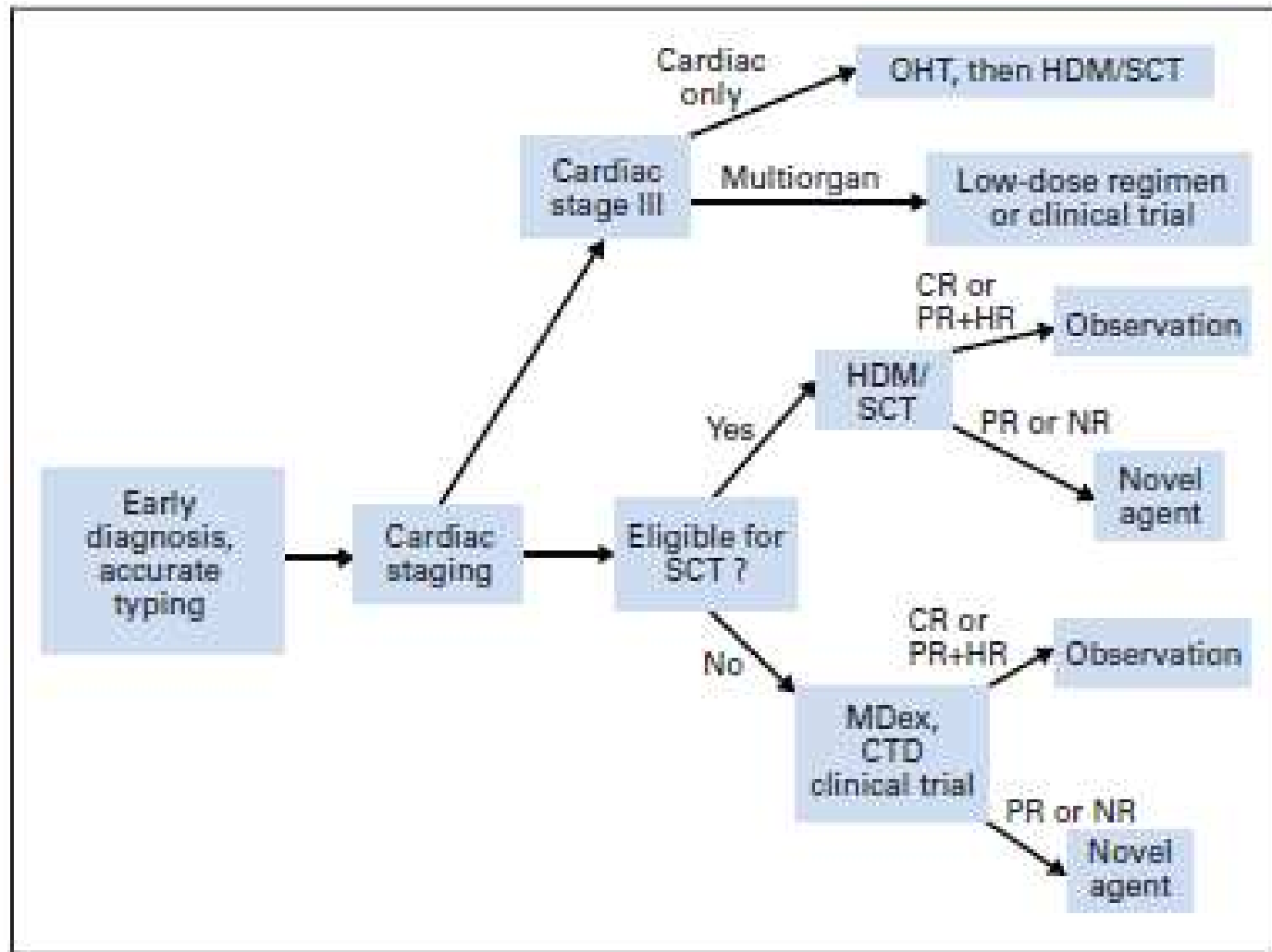


Fig 3. Treatment algorithm for immunoglobulin light chain amyloidosis. Patients

Conclusiones

- ▶ Mantener alto índice de sospecha. Plantear Dx ante todo px con:
 - ▶ IC diastólica, MC restrictiva
 - ▶ Engrosamiento de paredes ventriculares (ETT) en ausencia de HTA
 - ▶ ECG bajo voltaje
- ▶ Presentación multisistémica
- ▶ Manejo peculiar de IC.
- ▶ Opciones novedosas de tratamiento; siendo el trasplante cardíaco considerable en afectación aislada.
- ▶ Cardiopatía RARA, de baja prevalencia. Tendrá un espacio en CERCO ????



Bibliografía

- ▶ Thompson L., et al. Cardiovascular magnetic resonance in clinically suspected cardiac amyloidosis, *JACC* Vol. 51, No. 10, 2008
- ▶ Falk R, et al. Amyloid heart disease. *Progress in Cardiovascular Diseases* 52 (2010) 347–361
- ▶ Bhupathy S. Stiff heart syndrome, *Clinical Medicine & Research*, Volume 9, Number 2: 92-99, 2011
- ▶ Maceira A., et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis. *Circulation* 2005, 111:186-193: originally published online January 3, 2005
- ▶ Fitzgerald G. Left atrial size, another differentiator for cardiac amyloidosis. *Heart, Lung and Circulation* (2011);20:574–578)
- ▶ Gomez-Bueno M., et al. La amiloidosis cardiaca: importancia del manejo multidisciplinario. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62(6):698-702
- ▶ Merlini G. Molecular mechanism of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003;349:583-96.
- ▶ Bimalangshu D., et al. Cardiac Transplantation Followed by Dose-Intensive Melphalan and Autologous Stem Cell Transplantation for AL Amyloidosis and Heart Failure Transplantation. 2010 October 27; 90(8): 905–911
- ▶ García-Pavía P. Amiloidosis. También una enfermedad del corazón. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(9):797–808
- ▶ Roig E. Outcomes of Heart Transplantation for Cardiac Amyloidosis: Subanalysis of the Spanish Registry for Heart Transplantation *American Journal of Transplantation* 2009; 9: 1414–1419

