

# Amiloidosis cardíaca a través de la imagen multimodalidad

Inés Díaz-Dorronsoro  
Joaquín Barba

## Correspondencia

Ines Diaz-Dorronsoro  
email: adiazdo@unav.es

Departamento de Cardiología. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. España

## Palabras clave

- ▷ Amiloidosis cardíaca
- ▷ Técnicas de imagen cardíaca

## Keywords

- ▷ Cardiac amyloidosis
- ▷ Cardiac imaging techniques

## RESUMEN

La amiloidosis cardíaca se produce por el depósito de sustancia amiloide en el corazón. Existen diferentes subtipos de la enfermedad, que están causados por una variedad de proteínas. Las formas más comunes en los países desarrollados son la amiloidosis de cadenas ligeras y la amiloidosis por transtiretina. Dadas sus implicaciones pronósticas y terapéuticas, es necesaria la correcta identificación del tipo de amiloidosis. Las técnicas de imagen que se suelen utilizar para establecer un diagnóstico de sospecha son la ecocardiografía, la resonancia magnética cardíaca y la gammagrafía con <sup>99</sup>Tc-DPD. En este artículo se comentan las principales herramientas que se han desarrollado en estas técnicas para identificar el subtipo de amiloidosis.

## ABSTRACT

*Cardiac amyloidosis is a condition produced due to the deposition of amyloid in the heart. There are different subtypes of the disease that are caused by a variety of proteins. The most common types in developed countries are: light chain amyloidosis and transthyretin amyloidosis. Given its prognostic implications and the treatments that are being developed, it is necessary an accurate identification of the types of amyloidosis. The usual imaging techniques for diagnosis of this disease are echocardiography, cardiac resonance and <sup>99</sup>Tc-DPD scintigraphy. In this article, we discuss the main tools that these techniques have contributed to identify the subtypes of amyloidosis.*

## Presentación del caso

La amiloidosis es una enfermedad producida por el depósito de sustancia amiloide en diferentes órganos y tejidos. La sustancia amiloide es de naturaleza proteica y se produce por cambios estructurales en diversas proteínas. El depósito de dicha sustancia produce una alteración en los distintos órganos y sistemas. Según los órganos afectados, las amiloidosis se pueden clasificar en formas sistémicas o formas localizadas.

La amiloidosis cardíaca consiste en la afectación del corazón por el depósito de sustancia amiloide y ocurre con más frecuencia en las formas de amiloidosis sistémica. Se conocen más de 30 proteínas implicadas en la formación de sustancia amiloide que puede afectar al corazón, pero son sólo unas pocas las que lo afectan de manera significativa. En concreto, en los países desarrollados, las formas principales de amiloidosis cardíaca son la amiloidosis de cadenas ligeras (AL), y la amiloidosis por transtiretina, tanto en su forma familiar (ATTRm), por mutación de dicha proteína, como en su forma natural (wild type), también conocida como amiloidosis sistémica senil (ATTRw), en la que no hay mutación. En los países en vías de desarrollo, la amiloidosis cardíaca más prevalente es la secundaria, debida a procesos inflamatorios no resueltos o infecciones crónicas, en la que se produce un depósito de proteína Amiloide A (AA)<sup>(1)</sup>.

El diagnóstico precoz es importante para poder establecer un tratamiento adecuado, dado el mal pronóstico que la afectación cardíaca tiene en las diversas

formas de amiloidosis. En otras palabras, se produce una mejoría en la supervivencia de estos pacientes gracias a los nuevos tratamientos disponibles, cuando se instauran en las primeras fases de la amiloidosis cardíaca.

## Presentación clínica

La sustancia amiloide puede infiltrar cualquier estructura cardíaca, siendo lo más característico la infiltración del miocardio, que produce un engrosamiento de las paredes ventriculares. Dicho engrosamiento provoca un empeoramiento de la distensibilidad y, como consecuencia, una alteración grave de la función diastólica. Por ello la amiloidosis cardíaca se considera tradicionalmente una forma de miocardiopatía restrictiva. También puede observarse trastornos de la conducción por infiltración del tejido de conducción y diversos grados de afectación valvular.

## Diagnóstico

El diagnóstico definitivo de amiloidosis cardíaca se realiza mediante biopsia: depósito de amiloide en el corazón o en otro órgano afectado. El diagnóstico no invasivo se ha basado habitualmente en el estudio ecocardiográfico, sin embargo, en los últimos 10 años, otras técnicas de imagen han demostrado una buena sensibilidad y especificidad para su diagnóstico y se han propues-

to distintos algoritmos para para el diagnóstico no invasivo de la amiloidosis cardíaca<sup>(2)</sup>.

## Diagnóstico por imagen

### Ecocardiografía

La ecocardiografía continúa siendo una herramienta fundamental para establecer el diagnóstico de sospecha de amiloidosis cardíaca. Se ha establecido como criterio diagnóstico de amiloidosis cardíaca la presencia de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) o engrosamiento miocárdico con un septo interventricular mayor de 12 mm en ausencia de otra causa de HVI que justifique dicho crecimiento<sup>(3)</sup> (Video 1). La HVI suele ser concéntrica, aunque pueden existir formas asimétricas. La fracción de eyección suele estar conservada si bien en algunas series se observa un alto porcentaje de pacientes con fracción de eyección disminuida<sup>(4-5)</sup>. Además de la HVI, es característica la presencia de crecimiento biauricular, hipertrofia del ventrículo derecho, engrosamiento valvular y presencia de derrame pericárdico que suele ser de pequeña cuantía (Video 2).

En cuanto a la función diastólica, es característico el patrón de llenado restrictivo con un tiempo de deceleración corto y una disminución global de las velocidades tisulares (Figura 1).

En los últimos años, las técnicas de imagen ecocardiográficas mediante *speckle tracking* han permitido caracterizar mejor la amiloidosis cardíaca. El patrón típico consiste en una disminución del *strain* longitudinal en los segmentos basales y medios con valores normales en los segmentos apicales<sup>(6)</sup> (Figura 2). Este hallazgo permite distinguir la amiloidosis cardíaca de otras formas de miocardiopatía. Más recientemente, el *speckle tracking* tridimensional ha permitido un mejor estudio de la deformidad miocárdica tanto del ventrículo izquierdo como del derecho en esta enfermedad, confirmando que la disminución del *strain* longitudinal y circunferencial en segmentos basales está asociado a un mayor grado de afectación cardíaca en pacientes con amiloidosis cardíaca<sup>(7)</sup>.

### Gammagrafía cardíaca

La utilización de radiotrazadores en pacientes con amiloidosis cardíaca va en aumento desde los primeros trabajos publicados a comienzos del siglo XXI<sup>(8)</sup>. En concreto el radiotrazador <sup>99m</sup>Tc-DPD (Figura 3) ha demostrado que es capaz de distinguir entre depósito de AL frente al de TTR. Así se ha establecido un sistema de graduación de captación cardíaca en comparación con la captación ósea que va desde la captación nula (grado 0) hasta la captación severa (grado 3). Diversos trabajos han demostrado cómo en pacientes con amiloidosis cardíaca producida por depósito de TTR se observa una captación de radiotrazador que no estaría presente, al menos con la misma intensidad, en los pacientes con AL<sup>(9-10)</sup>. Otra ventaja importante de la gammagrafía es que puede detectar los depósitos de amiloide incluso antes de que se presenten alteraciones morfológicas en la ecocardiografía<sup>(11)</sup>.

Recientemente se han puesto en marcha estudios mediante tomografía de emisión de positrones con un nuevo radiotrazador, el <sup>18</sup>F-florbetapir, y los datos hasta ahora observados permiten augurar que posee una alta capacidad para descartar o confirmar la afectación cardíaca en pacientes con amiloidosis<sup>(12-13)</sup>.

### Resonancia cardíaca

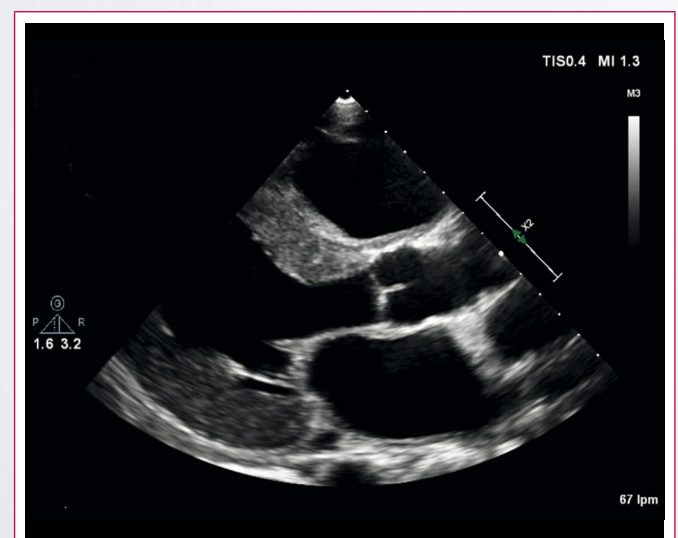
La resonancia magnética cardíaca (cardio-RM) aporta información tanto estructural como funcional del corazón. Permite una mayor precisión en el cálculo del volumen, la masa y el grosor miocárdico (técnica de referencia). Además,

la amiloidosis cardíaca produce un aumento importante del volumen extracelular del miocárdico (VEC): acúmulo de amiloide en el corazón. Este fenómeno se puede estudiar con esta técnica mediante secuencias de realce tardío o mediante mapeo T1.

En las secuencias de "realce precoz y tardío" el depósito de amiloide altera significativamente la cinética de distribución del gadolinio entre la sangre y el miocardio. Tras la administración de gadolinio se produce un acortamiento del T1 subendocárdico y aumenta la diferencia entre la señal en T1 de subendocardio y la sangre. Por ello, el patrón de distribución del gadolinio en la amiloidosis cardíaca es característicamente subendocárdico y difuso<sup>(14)</sup>. Sin embargo, no es infrecuente encontrar otros tipos de patrones de realce: realce parcheado o incluso transmural (Figura 4). Es muy importante tener en cuenta que en esta enfermedad el gadolinio desaparece del miocardio rápidamente (cinética alterada), de manera que si se espera 6-7 minutos para obtener la imágenes de realce tardío es probable que no se observen las alteraciones anteriormente descritas.

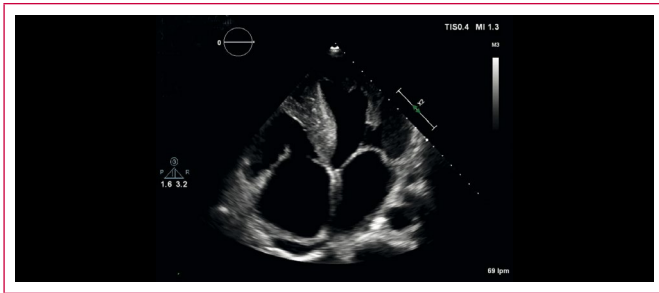
En los últimos años, las técnicas de mapeo T1 y el cálculo del VEC se han impuesto como herramientas diagnósticas para la amiloidosis cardíaca mediante cardio-RM. En un mapa T1 (Figura 5) la intensidad de señal de cada vóxel es directamente proporcional al tiempo T1 del tejido en que se encuentra. Se pueden realizar mapas T1 nativos (sin contraste) y también mapas T1 poscontraste para poder estimar de forma no invasiva el VEC. En los pacientes con amiloidosis cardíaca los valores de T1 nativo están muy aumentados, siendo este valor mayor en los pacientes con AL frente a los pacientes con ATTR. El cálculo del VEC se lleva a cabo teniendo en cuenta el coeficiente de reparto, que indica la relación entre los cambios de T1 del miocardio y la sangre antes y después de la administración del contraste, y el valor del hematocrito en el momento de realizar la cardio-RM. El valor normal del VEC varía entre un 20% y un 30%. En pacientes con amiloidosis cardíaca se ha encontrado un VEC de hasta un 40-70%, existiendo también diferencias respecto a los distintos tipos de amiloidosis cardíaca, siendo el VEC más elevado en la ATTR que en la AL<sup>(15)</sup>.

## Estudio por imagen

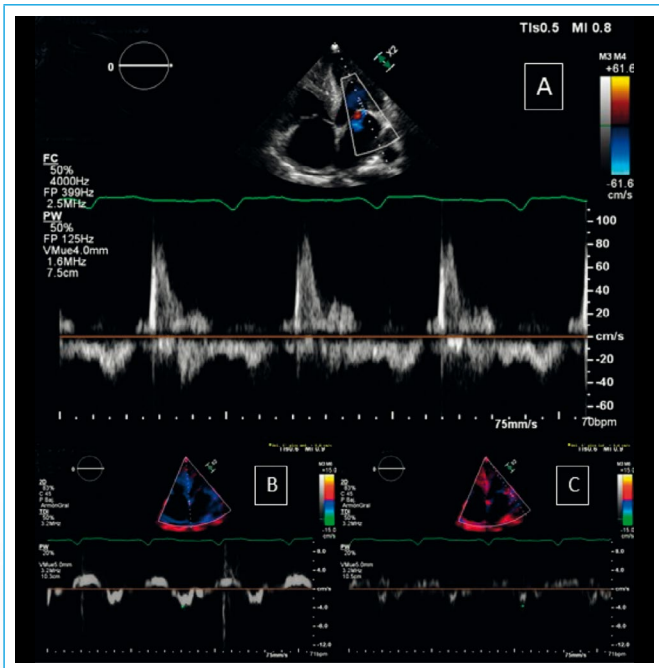


Video 1. Ecocardiografía bidimensional en un plano eje largo de un paciente con ATTR. Se aprecia el engrosamiento general del miocardio, así como de las válvulas. La función sistólica está levemente disminuida

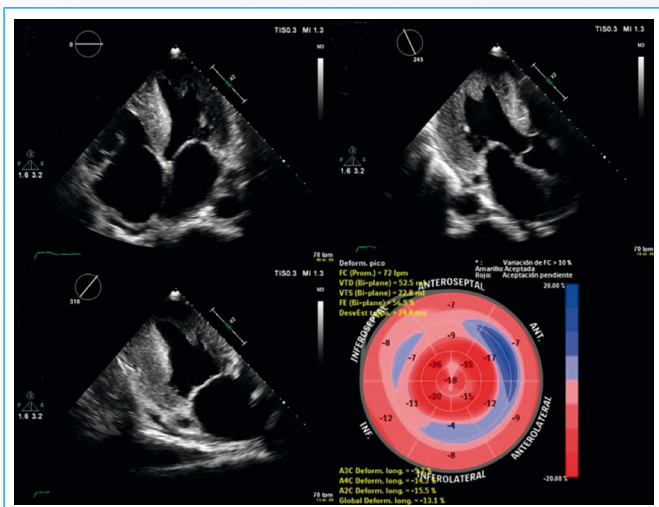




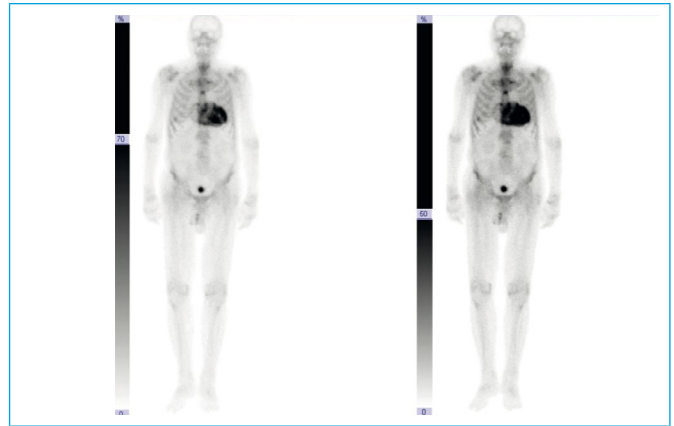
**Vídeo 2.** Ecocardiografía bidimensional en un plano apical de cuatro cámaras en un paciente con ATTR. Se observa engrosamiento valvular, crecimiento auricular y un pequeño derrame pericárdico



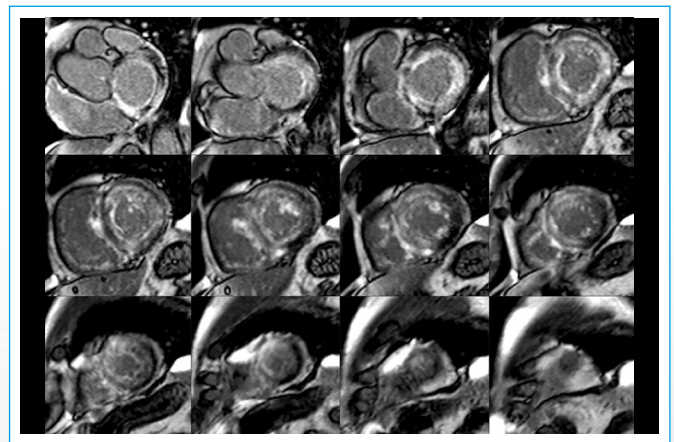
**Figura 1.** Doppler del flujo transmitral (A), Doppler tisular en el anillo septal (B) y lateral (C) de un paciente con ATTR. Se puede observar el acortamiento del tiempo de deceleración con una relación e/a > 2 y una disminución de la velocidad E' del Doppler tisular



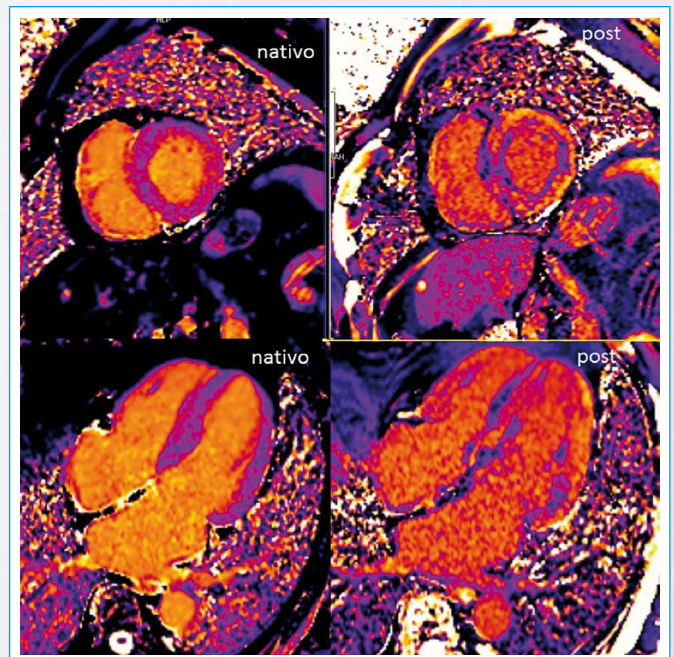
**Figura 2.** Strain global longitudinal medido en los planos apicales de cuatro, tres y dos cámaras de un paciente con ATTR. Se aprecia la disminución del strain en los segmentos basales y medios y su normalidad en los segmentos apicales



**Figura 3.** Gammagrafía con <sup>99m</sup>Tc-DPD de un paciente con ATTR. Se observa captación cardíaca de <sup>99m</sup>Tc-DPD de elevada intensidad en ambos ventrículos, mayor en el izquierdo, con captación ósea difusa de intensidad baja (grado 3 de Perugini)



**Figura 4.** Secuencias de realce tardío de gadolinio en un paciente con ATTR. Se observa realce subendocárdico circunferencial y en ocasiones transmural afectando a ambos ventrículos



**Figura 5.** Mapa T1 nativo y posgadolinio de un paciente con ATTR. Se observa elevación de T1 nativo con un VEC del 49%

## Discusión

Aunque la biopsia endomiocárdica (inmunohistoquímica o espectrometría de masas) sigue siendo el patrón oro para establecer un diagnóstico definitivo<sup>(16)</sup>, esta técnica es invasiva y su interpretación puede ser difícil.

Como se ha expuesto hoy en día disponemos de diversas pruebas de imagen no invasivas, como la gammagrafía y la cardio-RM, que son especialmente útiles en el diagnóstico de esta enfermedad.

Además estas pruebas no invasivas pueden ayudar a diagnosticar qué tipo de sustancia amiloide es la que se está acumulando en el corazón.

## Conclusión

La cardio-RM y gammagrafía son técnicas de imagen no invasivas muy precisas para establecer un adecuado diagnóstico en pacientes con sospecha de afectación cardíaca por amiloidosis.

### Ideas para recordar

- La amiloidosis cardíaca es una enfermedad poco frecuente, pero de mal pronóstico una vez identificada.
- La ecocardiografía sigue siendo una herramienta muy útil en el diagnóstico de la amiloidosis cardíaca. La utilización de nuevas técnicas basadas en la medida de la deformación mediante *speckle tracking* han arrojado resultados prometedores para su caracterización.
- La resonancia magnética cardíaca es una técnica de referencia en el estudio de esta enfermedad debido a su versatilidad: estudio morfológico, realce "precoz-tardío", mapeo T1 y cálculo del VEC.
- La gammagrafía con <sup>99m</sup>Tc-DPD permite establecer un diagnóstico diferencial entre la AL y la ATTR. Nuevos radiotrazadores como el <sup>18</sup>F-florbetapir se están estudiando como cribado de la afectación cardíaca en la amiloidosis sistémica.

### Bibliografía

1. Dubrey SW, Hawkins PN, Falk RH. Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral. *Heart* 2011; 97: 75-84.
2. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016; 133: 2404-2412.
3. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. *Am J Hematol* 2005; 79: 319-328.
4. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, et al. Natural history of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis and risk stratification using a novel staging system. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 1014-1020.
5. González-López E, Gagliardi C, Dominguez F, et al. Clinical characteristics of wildtype transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. *Eur Heart J* 2017; 38: 1895-1904.
6. Quarta CC, Solomon SD, Urazei I, et al. Left ventricular structure and function in transthyretin-related versus light-chain cardiac amyloidosis. *Circulation* 2014; 129: 1840-1849.
7. Urbano-Moral JA, Gangadharamurthy D, Comenzo RL, et al. Ecocardiografía speckle tracking (rastreo de marcas) tridimensional en la amiloidosis cardíaca de cadenas ligeras: estudio de los parámetros de mecánica miocárdica ventricular izquierda y derecha. *Rev Esp Cardiol* 2015; 68: 657-664.
8. Puille M, Altland K, Linke RP, et al. <sup>99m</sup>Tc-DPD scintigraphy in transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 376-379.
9. Peruggini E, Guidalotti PL, Salvi F, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using <sup>99m</sup>Tc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1076-1084.
10. De Haro-del Moral FJ, Sánchez-Lajusticia A, Gómez-Bueno M, et al. Papel de la gammagrafía cardíaca con <sup>99m</sup>Tc-DPD en la discriminación del subtipo de amiloidosis cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2012; 65: 440-446.
11. Longhi S, Guidalotti P, Quarta C, et al. Identification of TTR-Related Subclinical Amyloidosis With <sup>99m</sup>Tc-DPD Scintigraphy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 531-532.
12. Dorbala S, Vangala D, Semer J, et al. Imaging cardiac amyloidosis: a pilot study using <sup>18</sup>F-florbetapir positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41 (9): 1652-1662.
13. García-González P, Zozar-Santiago MP, Maceira AM. Amiloidosis cardíaca detectada mediante PET/TC con <sup>18</sup>F-florbetapir. *Rev Esp Cardiol* 2016; 69: 1215.
14. Maceira AM, Joshi J, Prasad SK, et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation* 2005; 111: 186-193.
15. Fontana M, Banyersad SM, Treibel TA, et al. Differential Myocyte responses in patients with cardiac transthyretin amyloidosis and light-chain amyloidosis: a cardiac MR imaging study. *Radiology* 2015; 277: 388-397.
16. Pellikka PA, Holmes DR Jr, Edwards WD, et al. Endomyocardial biopsy in 30 patients with primary amyloidosis and suspected cardiac involvement. *Arch Intern Med* 1988; 148: 662-666.