

Miocardopatía restrictiva por amiloidosis de cadenas ligeras. Mejoría post CYBORD

¹Zuilma Y. Vásquez Ortiz
²Adriana E. Viñas Mendieta
³Rolando D. Ramírez Cervantes
⁴Sandra Rosales Uvera
⁵María José Lizardo

Correspondencia

Zuilma Y. Vásquez Ortiz
 zuilmay.vasquezo@gmail.com

¹Cardióloga Clínica, Ecocardiografista, Cardio-oncóloga. Laboratorio de Ecocardiografía, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, Belisario Domínguez Secc 16, Tlalpan, 14080 Ciudad de México, CDMX.

²Residente de Cardiología Clínica. Centro Médico Naval "Cirujano Mayor Santiago Távara". Bellavista 07006, Lima, Perú. Universidad de San Martín de Porres, Lima, Perú.

³Médico General. Laboratorio de Ecocardiografía, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, Belisario Domínguez Secc 16, Tlalpan, 14080 Ciudad de México, CDMX.

⁴Departamento de Resonancia Magnética Cardíaca. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, Belisario Domínguez Secc 16, Tlalpan, 14080 Ciudad de México, CDMX.

⁵Residente de Patología Clínica, Departamento de patología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, Belisario Domínguez Secc 16, Tlalpan, 14080 Ciudad de México, CDMX. None.

Todos los autores asumen la responsabilidad de todos los aspectos de la confiabilidad de los datos presentados y su interpretación discutida.

Enviado: 31/07/2022

Aceptado: 04/08/2022

En línea: 31/12/2022

Citar como: Vásquez-Ortiz Zuilma Y, Viñas-Mendieta Adriana E, Ramírez-Cervantes Rolando D, Rosales-Uvera Sandra, Lizardo María José. Miocardopatía restrictiva por amiloidosis de cadenas ligeras. Mejoría post CYBORD. RETIC. 2022 (Diciembre); 5 (3): 31-36. doi: 10.37615/retic.v5n3a7.

Cite this as: Vásquez-Ortiz Zuilma Y, Viñas-Mendieta Adriana E, Ramírez-Cervantes Rolando D, Rosales-Uvera Sandra, Lizardo María José. Restrictive cardiomyopathy due to light chain amyloidosis. Post CYBORD improvement. RETIC. 2022 (December); 5 (3): 31-36. doi: 10.37615/retic.v5n3a7.

Palabras clave

- ▷ Amiloidosis
- ▷ Ecocardiografía
- ▷ Insuficiencia Cardíaca

Keywords

- ▷ Amyloidosis
- ▷ Echocardiography
- ▷ Heart Failure

RESUMEN

La amiloidosis cardíaca AL es una enfermedad por depósito extracelular de proteínas insolubles. Sin tratamiento, la supervivencia suele ser inferior a seis meses tras el inicio de síntomas de falla cardíaca. El esquema CYBORD-D es de primera elección por su seguridad y evolución favorable. Presentamos el caso de un paciente con amiloidosis AL con clínica de disfunción cardíaca y extracardíaca severas, además con todos los parámetros de laboratorio y ecocardiográficos de mal pronóstico. Al año de seguimiento, tras ocho ciclos de esquema CYBORD, presentó gran mejoría clínica, respuesta hematológica completa, disminución de biomarcadores cardíacos y progreso favorable de la función cardíaca.

ABSTRACT

AL cardiac amyloidosis is a disease caused by extracellular deposition of insoluble proteins. Without treatment, survival is usually less than six months after the onset of symptoms of heart failure. The CYBORD-D scheme is the first choice for its safety and favorable evolution. We present the case of a patient with AL amyloidosis with symptoms of severe cardiac and extracardiac dysfunction, also with all laboratory and echocardiographic parameters of poor prognosis. At one year of follow-up, after eight cycles of the CYBORD regimen, presented great clinical improvement, complete hematological response, decrease in cardiac biomarkers and favorable progress in cardiac function.

Presentación del caso

Paciente varón de 66 años, sin antecedentes de importancia. Acudió a urgencias por fatiga de 6 meses de evolución (con tiempo de enfermedad 6 meses caracterizado por fatiga), disnea progresiva NYHA IV, lipotimia, edema de miembros inferiores y diarrea. Al examen físico se encontraba taquipneico, con murmullo vesicular bibasal disminuido, ruidos cardíacos rítmicos de regular intensidad, no

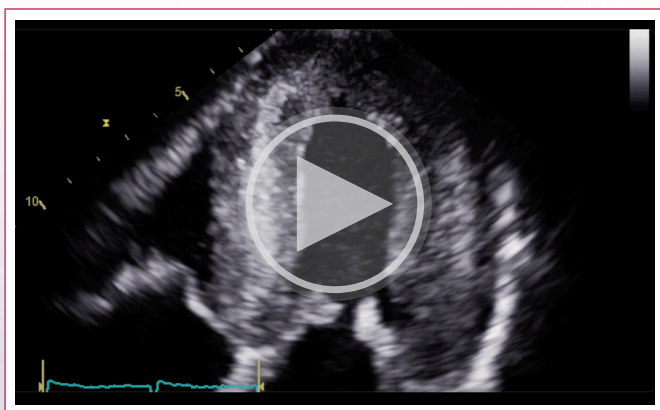
soplos, ingurgitación yugular de segundo grado, reflujo hepatoyugular, equimosis peri orbitarias y edema blando, frío e indoloro de miembros inferiores.

Exámenes de laboratorio: Troponina ultra sensible 74.4 ng/L (0-15.6), BNP 2182 pg/mL (0-100), albúmina 2.9 g/dL (3.5-5.7), fosfatasa alcalina 122 U/L (34-104), gammaglutamil transferasa 300.8 U/L (9-64), aspartato aminotransferasa 71.6 U/L (13-39), alanina aminotransferasa 64.3 U/L (7-52), creatinina 1.25 mg/dL (0.7-1.3), microalbuminuria 1532 mg/24 h, proteína de Bence-Jones en orina,

cadena ligera en suero con patrón monoclonal lambda 178 mg/L (8.3-27) e inmunofijación sérica con patrón monoclonal IgG lambda.

El ecocardiograma transtorácico mostró hallazgos sugestivos de enfermedad infiltrativa, gran engrosamiento de ambos ventrículos (masa 199g/m², GPR 0.97), aspecto moteado difuso, engrosamiento de las cuatro válvulas y *septum* interatrial (**Video 1**), fracción de eyección (FE) por ecocardiografía 3D del ventrículo izquierdo (VI) en 47% (**Figura 1A**).

El análisis avanzado funcional de VI mostró patrón típico de cardiomiopatía por amiloidosis, *strain* longitudinal global (SGL) -5%, índice FE/-SGL 8.4 con relativo mantenimiento del *strain* apical (RELAPS) 1.7 (**Figura 2A**), gran afectación de curvas de rotación, *twist* y *strain* circunferencial (SC) -10% (**Figura 3**). Las curvas de trabajo miocárdico muestran severa disminución del índice de trabajo global (GWI) 371 mmHg% y trabajo global constructivo (GCW) 398 mmHg% con mayor disminución de segmentos medios y basales (**Figura 4A y C**). Disfunción diastólica tipo III con incremento de presiones de llenado del VI (**Figura 5A-B-C**) y miopatía auricular caracterizada por dilatación severa de aurícula izquierda (AI) con volumen indexado de 79ml/m² y gran deterioro del *strain* en sus tres fases (**Figura 2E**). Ventrículo derecho (VD) disfuncionante con TAPSE 12mm, cambio de área fraccional (CAF) 25% y *strain* de pared libre (SLGPLVD) -12% (**Figura 2C**). Alta probabilidad de hipertensión pulmonar con velocidad máxima de insuficiencia tricúspidea (ITVM) 3.5m/s y presión sistólica de arteria pulmonar (PSAP) estimada en 60mmHg.



Video 1. Ecocardiograma pre CYBORD, se muestran vistas apical cuatro, tres y dos cámaras con gran engrosamiento de las paredes, imagen típica en vidrio despulido, se observa línea binaria, evidente engrosamiento de las válvulas aórtica y mitral, altamente sugestiva de enfermedad infiltrativa tipo cardiomiopatía amiloidótica.

La resonancia magnética cardíaca (RMC) mostró realce tardío de gadolinio (RTG) subendocárdico y mesocárdico difuso biventricular, característico de cardiomiopatía por amiloidosis (**Figura 6**).

La biopsia de tejido adiposo periumbilical demostró depósitos extracelulares de material amorfo con tinción rojo congo y violeta cristal positivos que confirmó presunción diagnóstica (**Figura 7**). Biopsia ósea con 40% de células plasmáticas con restricción lambda.

Se estableció el diagnóstico de amiloidosis AL estadio IIIB, recibió ocho ciclos del esquema CYBORD, bumetanida, espironolactona y carvedilol, con adecuada tolerancia.

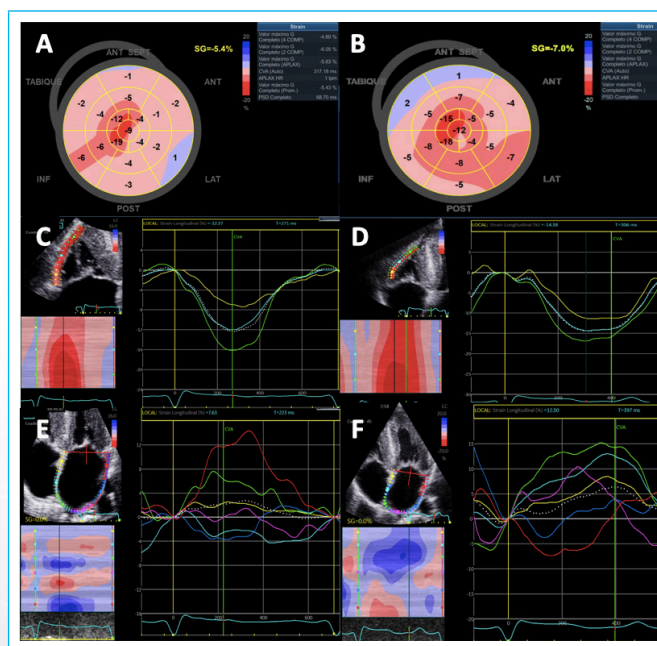


Figura 2. (A y B) Mapa polar de SLG comparativo pre y post CYBORD respectivamente donde se evidencia gran afectación de las fibras subendocárdicas con disminución de la deformación predominantemente en segmentos medios y basales y mejoría significativa post CYBORD con SLG -5% vs -7%, RELAPS 1.7 vs 1.1. (C y D) SGLPLVD comparativo pre y post CYBORD respectivamente -12% vs -14%. (E y F) Miopatía de AI comparativo pre y post CYBORD respectivamente, *strain* fase reservorio 7.6% vs 12%, conducto 3% vs 5%, con pérdida de contribución auricular y leve mejoría al seguimiento.

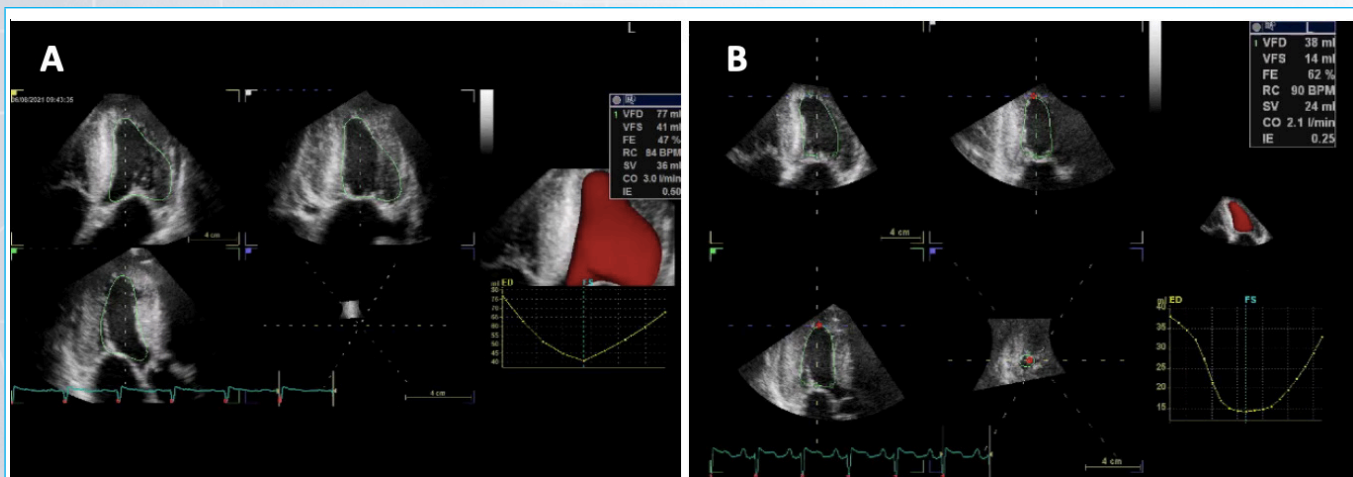


Figura 1. A. Se muestra fracción de eyección 3D pre CYBORD en 47%. B. Recuperación sustancial de fracción de eyección 3D a 62%.

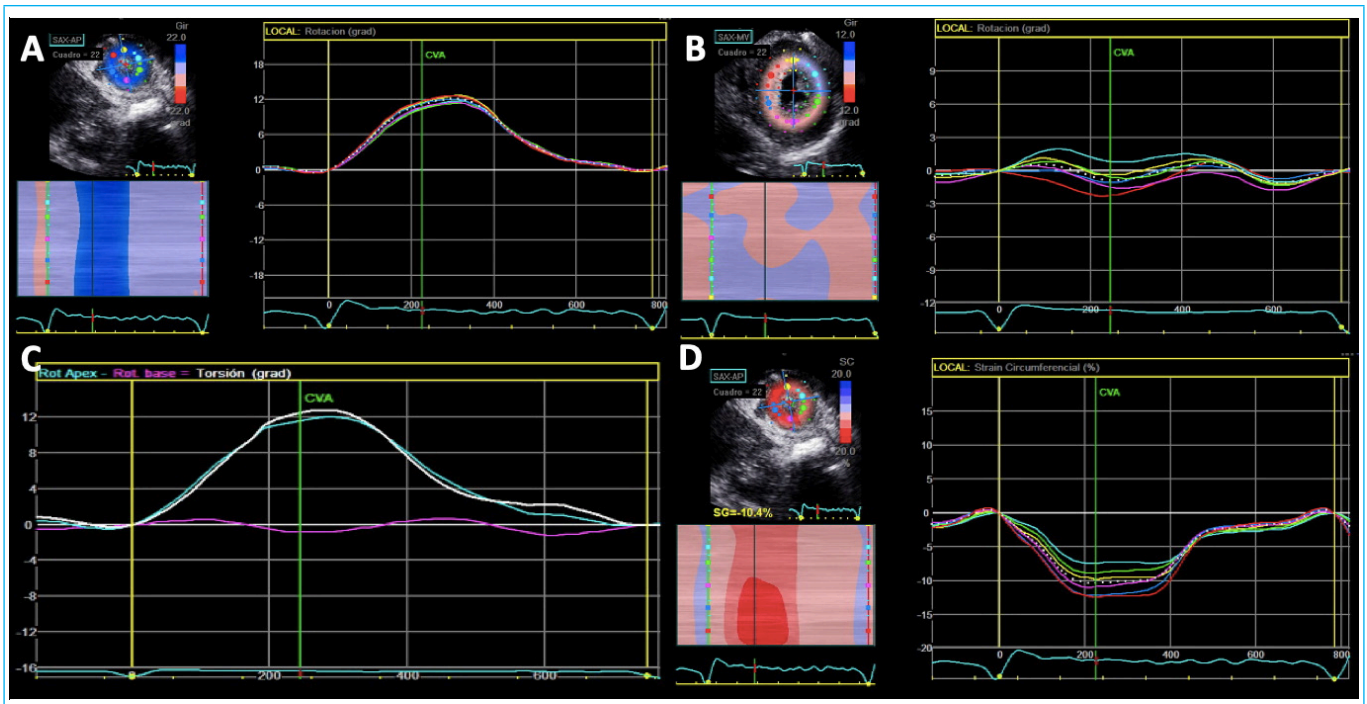


Figura 3. Evaluación pre CYBORD de la deformación torsional severamente comprometida. (A) Curva de rotación apical en 12°, (B) Curva de rotación basal cercana a 0° (C) Twist de 12°. (D) SC -10.4%.

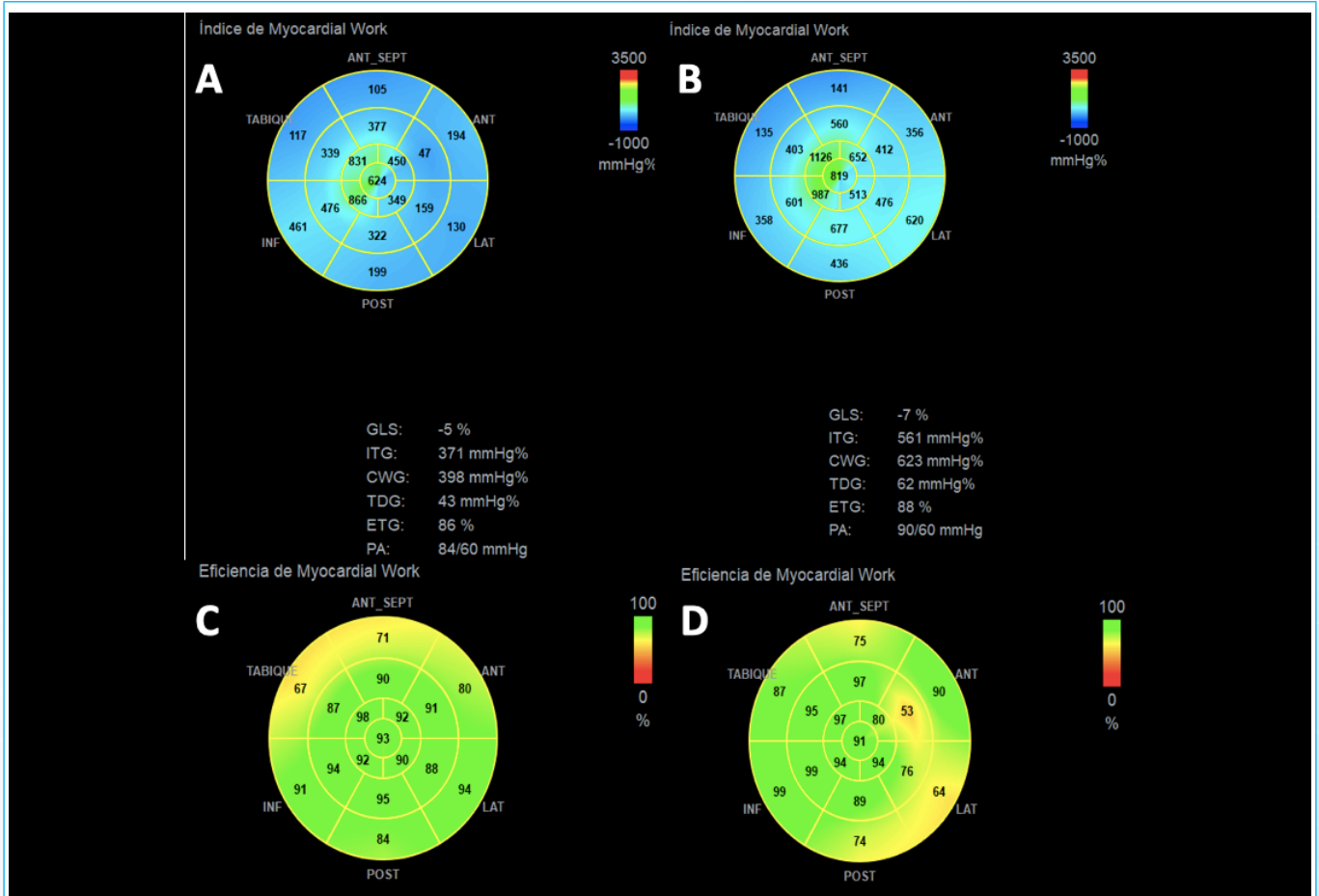


Figura 4. Mapa polar y curva de trabajo miocárdico comparativas pre CYBORD (A) y post CYBORD (B). Se muestra evolución favorable del GWI 371 vs 561mmHg, GCW 398mmHg vs 623mmHg. Se evidencia además una disminución del trabajo miocárdico en todos los segmentos predominantemente basales y medios. Mapa polar de eficiencia miocárdica pre CYBORD (C) y post CYBORD (D) con leve incremento 86% vs 88%, se evidencia mayor eficiencia en segmentos apicales.

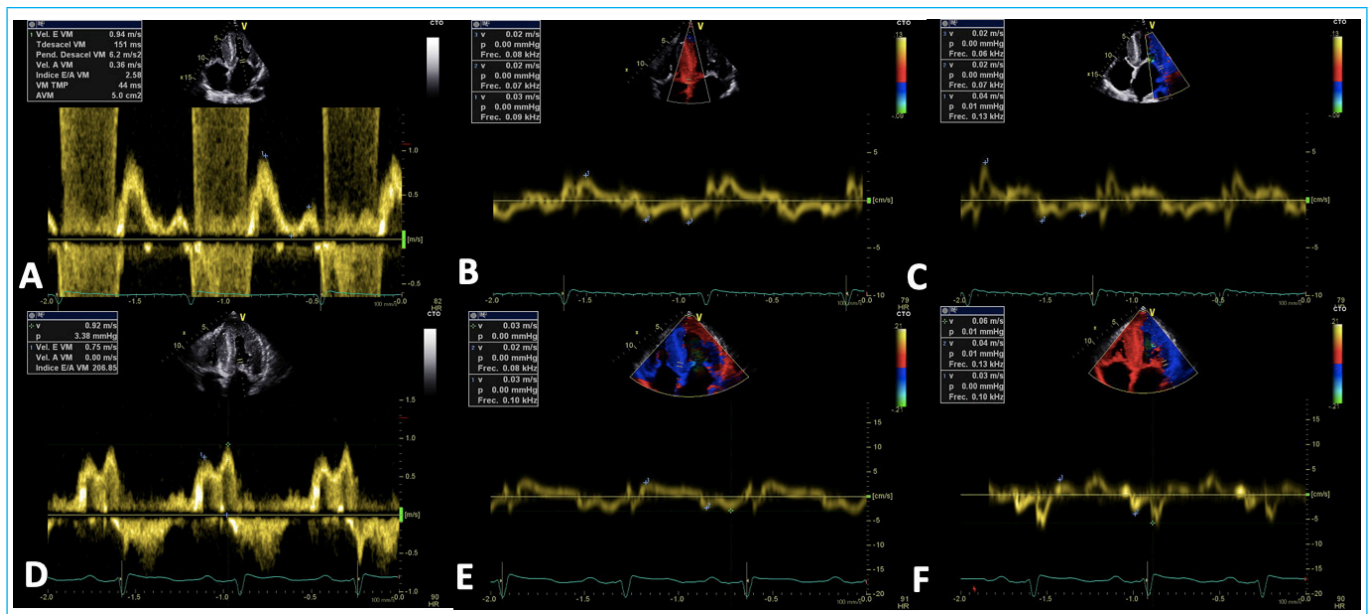


Figura 5. Evaluación de función diastólica. Pre CYBORD (A-B-C), Disfunción diastólica tipo III, con signos de incremento de presiones de llenado de VI, E/A 2.58, disminución importante de las velocidades del DTI septal y lateral. Post CYBORD (D-E-F) Disfunción diastólica tipo II, con signos de incremento de presiones de llenado de VI, E/A 0.81, persiste disminución de velocidades de DTI septal y lateral.

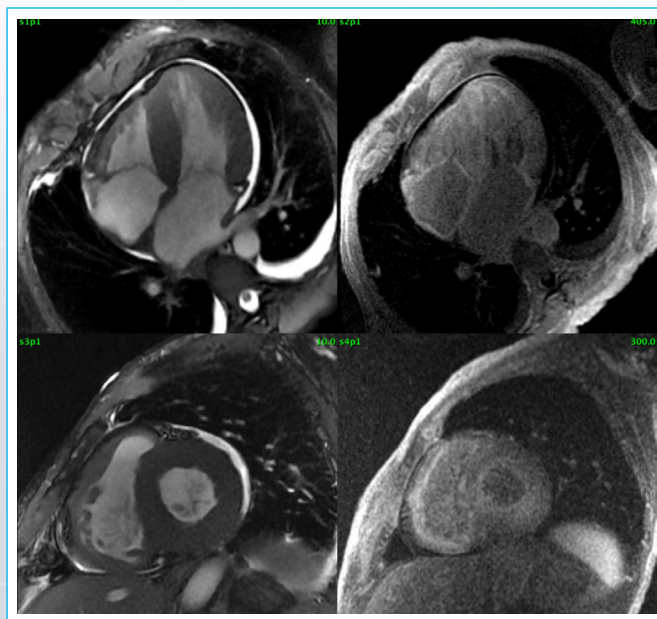


Figura 6. Realce tardío subendocárdico y mesocárdico de forma global en la pared de las 4 cámaras cardíacas. Engrosamiento concéntrico del miocardio con grosor diastólico máximo de 19mm en pared septal.

Al año de seguimiento, su evolución clínica fue favorable, disnea NYHA I, ausencia de ortopnea, edema de miembros inferiores, sintomatología digestiva o eventos hemorrágicos. Respuesta hematológica con disminución sustancial de cadenas lambda séricas y ausencia en orina, reducción del 31% de Hs-TnI y 79% de BNP (**Figura 8**).

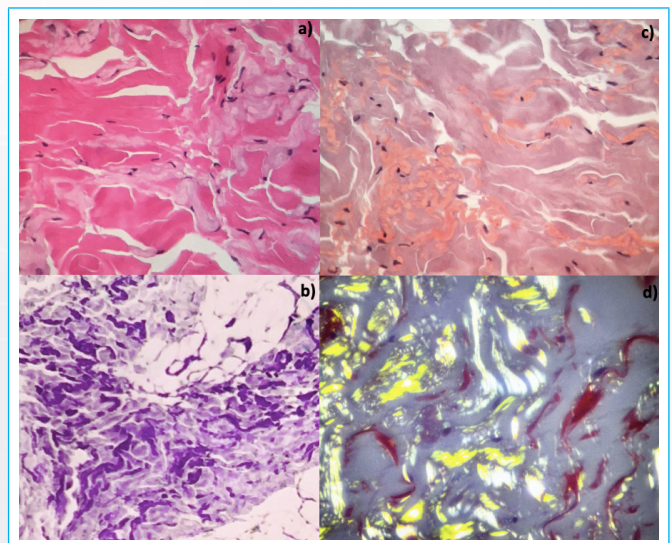


Figura 7. En el examen microscópico de biopsia de grasa periumbilical, **A)** Depósitos de amiloide intersticial entremezclados con fibras de colágeno. **B)** La tinción con Crystal Violet da un tono violáceo metacromático característico en los depósitos de amiloide. **C)** La tinción con Rojo Congo resalta los depósitos de amiloide, vistos en rojo claro. **D)** Una vez polarizados, los depósitos de amiloide dan una birrefringencia verde manzana.

El control ecocardiográfico mostró incremento de FE 3D de VI 47% vs 62% (**Figura 1B**); mejoría en todos los parámetros de mecánica de VI, del llenado diastólico, y de la función de la AI y del VD descritas en las **figuras 2 (B,D,F)**, **4 (B, D)**, **5 (D,E,F)** y **9**. la velocidad de la insuficiencia tricúspide se redujo de 3.5m/s a 2.4m/s con reducción de la PSAP estimada de 60mmHg a 30mmHg.

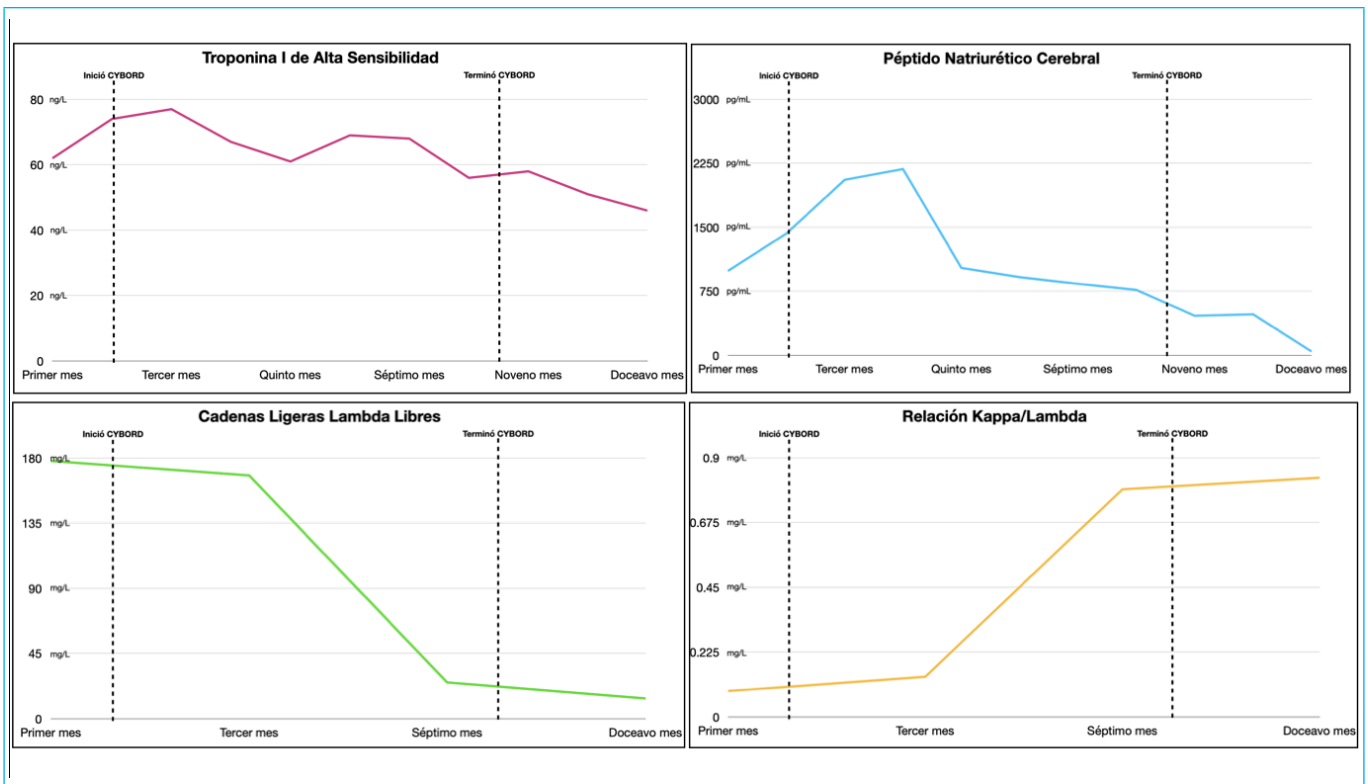


Figura 8. A) Disminución sustancial y mantenimiento de Troponina I de alta sensibilidad. B) Disminución sustancial y mantenimiento del Péptido natriurético cerebral. C) Disminución sustancial y mantenimiento de las Cadenas ligeras Lambda libres. D) Aumento y regularización de la relación Kappa/Lambda.

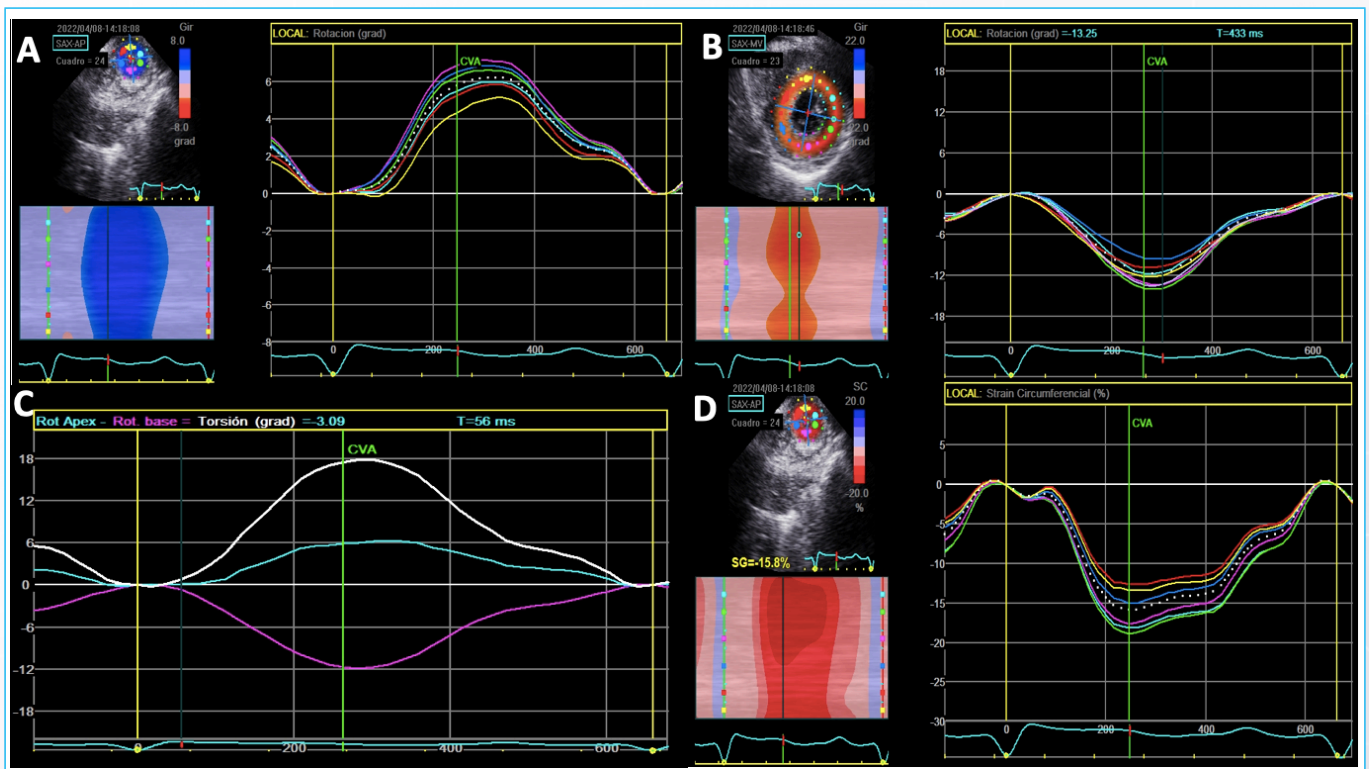


Figura 9. Evaluación post CYBORD de deformación torsional con mejoría respecto al inicial. (A y B) Curva de rotación apical con disminución al seguimiento 12° vs 7° y basal con mejoría 0° vs -14°. (C) Curva de twist 12° vs 18°. (D) SC con incremento -10.4% vs -16%

Discusión

La amiloidosis es una enfermedad multisistémica subdiagnosticada y poco reportada en Latinoamérica; causada por depósitos extracelulares de material amorfo derivado de proteínas precursoras mal plegadas; el compromiso cardíaco es factor pronóstico¹. Los fenotipos más frecuentes de afectación cardíaca son por cadenas ligeras (AL) y transtiretina (ATTR) subdividida en hereditario y salvaje². En AL, las fibrillas amiloides están compuestas por replicación monoclonal de cadenas ligeras de inmunoglobulinas, frecuentemente por células plasmáticas o linfocitos B y es de peor pronóstico porque, de no recibir tratamiento, tiene supervivencia de seis meses siendo la toxicidad por especies reactivas de oxígeno y disfunción lisosomal las causas de su rápido progreso¹. La clínica de amiloidosis AL depende del órgano afectado. En el electrocardiograma muchos no presentan patrón de pseudoinfarto o voltajes bajos, voltajes normales en contexto de hipertrofia incrementa la sospecha^{1,3}.

El proteinograma electroforético y dosaje de cadenas ligeras requieren complementarse con biopsia; es importante solicitar biomarcadores cardíacos porque indican afectación miocárdica, estratificación y pronóstico⁴. La biopsia endomiocárdica tiene sensibilidad y especificidad del 100%, muestras extracardíacas tienen sensibilidad variable entre 14% y 90%; toda biopsia requiere tipificación con inmunohistoquímica⁵.

En ecocardiografía, las características que nos acercan al diagnóstico y permiten diferenciarla de otras cardiopatías infiltrativas son RELAPS >1 e Índice FE/-SGL >4.1; existen valores pronósticos como SGL con punto de corte -14.2% o en otras literaturas -10.2%, volumen sistólico <33ml/m², CAF <34% y fase de reservorio de AI <20%^{6,7}. El trabajo miocárdico de VI es una técnica novedosa para valorar función y pronóstico. Clemmense *et al.*, concluyeron que pacientes con GWI <1043 mmHg% tenían mayor eventos adversos, GWI <1039 mmHg% mayor riesgo de mortalidad por todas las causas y también el ratio de trabajo ápico-basal >3, mientras que el SGL no fue predictor de mortalidad por todas las causas comparado con GWI⁸.

La Resonancia Magnética Cardíaca (RMC) permite caracterización tisular; RTG, mapeo T1 nativo y volumen extracelular >0,40, son secuencias que nos acercan al diagnóstico pero no tipifican⁴; 30% de pacientes con AL tienen gammagrafía cardíaca positiva y el diagnóstico diferencial con ATTR es la presencia de gammapatía monoclonal⁵.

El esquema CYBORD incluye ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona y en la actualidad su asociación a daratumumab (CYBORD-D) es de primera línea porque presenta buenos resultados, pocos efectos adversos y respuesta hematológica del 60% que depende del estadio clínico⁹. Un registro de 189 pacientes indicó que reducción de cadenas ligeras ≥50% post quimioterapia se relaciona a incremento de SGL >10 puntos porcentuales (el paciente incrementó 28 puntos porcentuales respecto al basal), menor E/e', rigidez auricular y NT-proBNP ≥20%, dependiendo del estadio clínico^{7,8}. Otro estudio concluyó que la masa y GPR son marcadores de respuesta menos sensibles⁸. Pacientes con respuesta completa al tratamiento suelen tener mayor reducción de NT-ProBNP sin diferencia significativa de troponinas en pacientes respondedores frente a los no respondedores⁷.

El tratamiento estándar de insuficiencia cardíaca suele ser mal tolerado, el pilar es el uso de diuréticos y restricción de sal⁵.

El paciente se encontraba en estadio clínico avanzado, sintomatología florida cardíaca y extracardíaca, gran deterioro de clase funcional con todos los parámetros ecocardiográficos y de laboratorio de mal pronóstico. Al año de seguimiento post CYBORD, a pesar de lo avanzado de su enfermedad, presentó sustancial mejoría clínica con todos los parámetros de buena respuesta tanto laboratoriales y ecocardiográficos descritos líneas arriba.

Conclusión

La amiloidosis cardíaca AL es de rápida progresión y sin tratamiento tiene sobrevivencia menor de 6 meses, es por ello la importancia de reconocer las banderas rojas de sospecha para un diagnóstico e inicio de tratamiento precoz. La biopsia endocárdica sigue siendo el gold estándar diagnóstico; sin embargo, actualmente existen algoritmos que incluyen estudios de imagen y laboratorio que permiten acercarnos al diagnóstico temprano. Es importante tomar en cuenta los parámetros de mal pronóstico y de seguimiento para poder llevar un adecuado control de los pacientes. Actualmente, existen esquemas de tratamiento basados en quimioterapia e inmunoterapia siendo de primera elección el esquema CYBORD-D que demostró gran impacto en la sobrevivencia en estadios tempranos. El paciente, a pesar de lo avanzado de su enfermedad y criterios de mal pronóstico, cumplió con todos los parámetros de buena respuesta descritos y se mantuvieron al año de seguimiento, es por eso que este caso clínico es excepcional.

Ideas para recordar

- La amiloidosis cardíaca es una enfermedad subdiagnosticada y poco reportada en Latinoamérica. El fenotipo AL, por su fisiopatología, es de progresión más rápida y con sobrevivencia menor de 6 meses sin tratamiento.
- Actualmente, hay un gran avance de los algoritmos diagnósticos que incluyen estudios de imagen multimodal y de laboratorio que permiten acercarnos al diagnóstico de forma rápida y que además predicen el pronóstico.
- Hoy en día existen distintos esquemas de tratamiento, el esquema CYBORD-D es el de primera elección. Se sabe que en etapas tempranas hay mejor respuesta al tratamiento e impacta en la sobrevivencia de los pacientes.

Bibliografía

1. AL Amyloidosis for the Cardiologist and Oncologist: Epidemiology, Diagnosis, and Management - ScienceDirect. Accessed April 8, 2022. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666087319300134>
2. Kourelis TV, Kyle RA, Dingli D, *et al.* Presentation and Outcomes of Localized Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(6):908-917. doi:10.1016/j.mayocp.2017.02.016
3. Morgan GJ, Kelly JW. The Kinetic Stability of a Full-Length Antibody Light Chain Dimer Determines whether Endoproteolysis Can Release Amyloidogenic Variable Domains. *J Mol Biol.* 2016;428(21):4280-4297. doi:10.1016/j.jmb.2016.08.021
4. Fine NM, Davis MK, Anderson K, *et al.* Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Failure Society Joint Position Statement on the Evaluation and Management of Patients With Cardiac Amyloidosis. *Can J Cardiol.* 2020;36(3):322-334. doi:10.1016/j.cjca.2019.12.034
5. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases | *European Heart Journal* | Oxford Academic. Accessed April 9, 2022. <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/16/1554/6212698?login=false>
6. Lee Chuy K, Drill E, Yang JC, *et al.* Incremental Value of Global Longitudinal Strain for Predicting Survival in Patients With Advanced AL Amyloidosis. *JACC CardioOncology.* 2020;2(2):223-231. doi:10.1016/j.jacc.2020.05.012
7. Salinaro F, Meier-Ewert HK, Miller EJ, *et al.* Longitudinal systolic strain, cardiac function improvement, and survival following treatment of light-chain (AL) cardiac amyloidosis. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging.* 2017;18(9):1057-1064. doi:10.1093/ehjci/jew298
8. Clemmensen TS, Eiskjær H, Ladefoged B, *et al.* Prognostic implications of left ventricular myocardial work indices in cardiac amyloidosis. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging.* 2021;22(6):695-704. doi:10.1093/ehjci/jeaa097