

Trasplante cardíaco y de médula ósea en un paciente con amiloidosis AL e insuficiencia cardíaca refractaria

CÉSAR BELZITI^{MTSAC, 1}, RODRIGO BAGNATI¹, CAROLINA TORRES BIANQUI¹, JORGE ARBELBIDE², ELSA NUCIFORA², ALBERTO DOMENECH^{MTSAC, 3}, RICARDO MARENCHINO³, NORBERTO VULCANO^{MTSAC, 1}, ARTURO CAGIDE^{MTSAC, 1}

Recibido: 22/05/2009

Aceptado: 03/06/2009

Dirección para separatas:

Dr. César A. Belziti
Servicio de Cardiología
Hospital Italiano de
Buenos Aires
Gascón 450
(C1181ACH) CABA

RESUMEN

La amiloidosis es una enfermedad infiltrativa sistémica que compromete al corazón y representa una causa importante de miocardiopatía restrictiva.

Se describe el caso de un paciente masculino de 35 años con insuficiencia cardíaca avanzada secundaria a miocardiopatía infiltrativa por depósito amiloide. Durante su evaluación se realizó diagnóstico de neoplasia de células plasmáticas. Debido a la rápida progresión de los síntomas, el deterioro de la función ventricular y la incapacidad para tolerar el tratamiento adecuado para su enfermedad hematológica, se realizó trasplante cardíaco seguido de trasplante autólogo de médula ósea sin complicaciones. La presentación de este caso constituye la primera comunicación en nuestro país de trasplante cardíaco seguido de trasplante de médula ósea como tratamiento de la amiloidosis cardíaca.

REV ARGENT CARDIOL 2009;77;309-311.

Palabras clave >

Trasplante de corazón - Trasplante de médula ósea - Amiloidosis - Insuficiencia cardíaca

Abreviaturas >

BNP Péptido natriurético cerebral
CF Clase funcional

ECG Electrocardiograma
VI Ventrículo izquierdo

INTRODUCCIÓN

La amiloidosis es una enfermedad infiltrativa sistémica que compromete al corazón y representa una causa importante de miocardiopatía restrictiva. En la amiloidosis por cadenas livianas, amiloidosis AL, el compromiso cardíaco ocurre en hasta un 50% de los casos y su afectación aislada es rara. La presentación clínica más frecuente es la falla cardíaca derecha, aunque puede presentar falla izquierda por disfunción diastólica o sistólica con síndrome de bajo volumen minuto. El síncope de causa multifactorial y el compromiso del sistema de conducción son otras de las manifestaciones más frecuentes. Desde el momento en que se detecta cualquier signo de compromiso cardíaco, el promedio de supervivencia es de 1,1 años y disminuye a 6-9 meses desde el momento en que se desarrolla insuficiencia cardíaca. (1, 2) El trasplante cardíaco en este contexto puede extender la supervivencia. (1, 3)

CASO CLÍNICO

La presentación de este caso constituye la primera comunicación en el país de trasplante cardíaco previo al de médula ósea como tratamiento de la amiloidosis cardíaca secundaria a mieloma múltiple.

Paciente de 35 años, sexo masculino, sin factores de riesgo o antecedentes personales de enfermedad cardiovascular. Ingresó al hospital para su estudio el día 03/06/2008, derivado de otro centro, con diagnóstico de insuficiencia cardíaca descompensada.

Como antecedentes de enfermedad actual, el paciente refiere que hasta fines del año 2007 realizaba actividad deportiva diaria sin inconvenientes. A partir de ese momento comienza con disnea en clase funcional II de la NYHA, que en pocos meses progresa a CF IV.

Es internado con evidencias de sobrecarga de volumen, por lo que recibe tratamiento con diuréticos intravenosos. El ECG mostraba ritmo sinusal, eje de QRS desviado a la derecha (+120°), mala progresión de r de V1 a V3 con ausencia de ella en cara inferior. No se observaron cambios isquémicos agudos. El ecocardiograma Doppler informó función sistólica del ventrículo izquierdo conservada, hipertrofia concéntrica del VI, patrón de llenado ventricular izquierdo restrictivo, dilatación biauricular e insuficiencia mitral leve.

Se completó el estudio con cinecoronariografía, que no reveló lesiones significativas. Con estos datos se realizó diagnóstico de insuficiencia cardíaca secundaria a miocardiopatía no isquémica y se decidió su derivación al Hospital Italiano de Buenos Aires para su evaluación.

A su ingreso persistía con signos de falla de bomba y tendencia a la hipotensión arterial (90/60 mm Hg) sin otros signos de bajo volumen minuto. En el ECG de ingreso no había cambios con respecto a los previos. Como datos rele-

Hospital Italiano de Buenos Aires

^{MTSAC} Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

¹ Servicio de Cardiología

² Servicio de Hematología

³ Servicio de Cirugía Cardiovascular

vantes del laboratorio presentaba anemia leve y disfunción renal, con hematocrito de 36%, hemoglobina 12,5 g/dl y depuración de creatinina de 61 ml/min/1,73 m². El valor de BNP fue de 2.461 pg/ml y el de troponina T de 1,2 ng/ml (valor de referencia < 0,04 ng/ml). La radiografía de tórax mostraba cardiomegalia con arco pulmonar tendido y signos de hipertensión venocapilar. Se repitió el ecocardiograma, que confirmó los datos previos: función ventricular izquierda conservada, hipertrofia parietal del VI (espesor septal 1,78 cm, pared posterior 1,55 cm), dilatación biauricular (aurícula izquierda 5,2 cm diámetro A-P) y patrón de llenado restrictivo. El aspecto refringente del miocardio era compatible con amiloidosis cardíaca (Figura 1). La resonancia magnética nuclear cardíaca con gadolinio mostró un patrón patognomónico de amiloidosis cardíaca, que fue confirmada por la biopsia endomiocárdica (Figuras 2 y 3).

La inmunoelectroforesis documentó la presencia de cadenas livianas lambda en sangre y en orina, que confirmó el diagnóstico de amiloidosis cardíaca secundaria a depósito de cadenas livianas lambda. La médula ósea mostró una infiltración plasmocitaria del 25% adjudicable a neoplasia de células plasmáticas.

Se indicó tratamiento con bortezomib-ciclofosfamida-dexametasona; observándose desaparición de las cadenas livianas en orina al comienzo del segundo ciclo. Se realizó criopreservación de células troncales (*stem cells*) como preparación para un futuro trasplante de médula ósea. Como efecto adverso del esquema de tratamiento presentó hipotensión y síncope, por lo que debió discontinuarse.

Evolucionó con deterioro progresivo de la función ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca de difícil manejo, razón por la que se incluyó en lista de trasplante cardíaco.

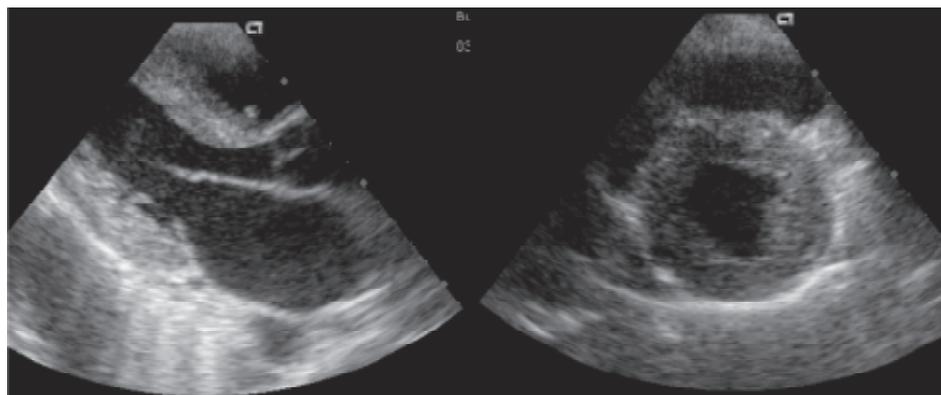


Fig. 1. Ecocardiograma de ingreso. Se observa hipertrofia pronunciada, con patrón miocárdico tipo vidrio esmerilado, diámetros del ventrículo izquierdo conservados y dilatación de la aurícula izquierda.

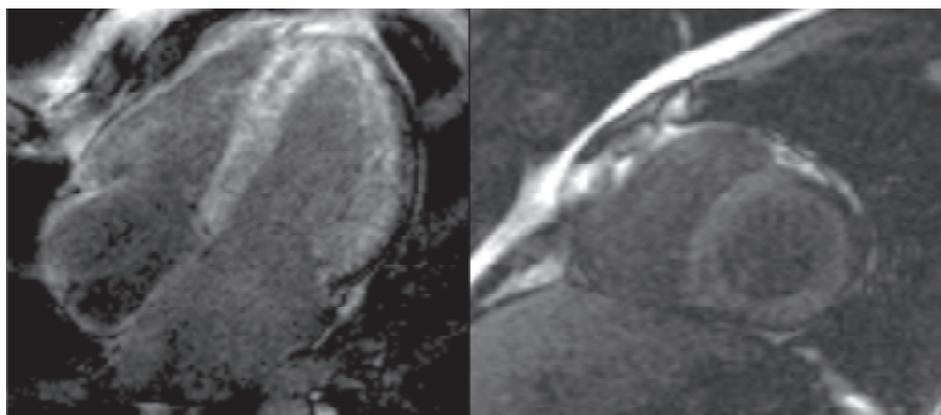


Fig. 2. Resonancia magnética cardíaca. En las imágenes de realce tardío con gadolinio se observa realce subendocárdico difuso que se hace transmural a nivel del septum. Es de notar que al suprimir la señal del miocardio normal se observa reducción marcada de la señal del *pool* sanguíneo. Estos hallazgos son compatibles con amiloidosis cardíaca.

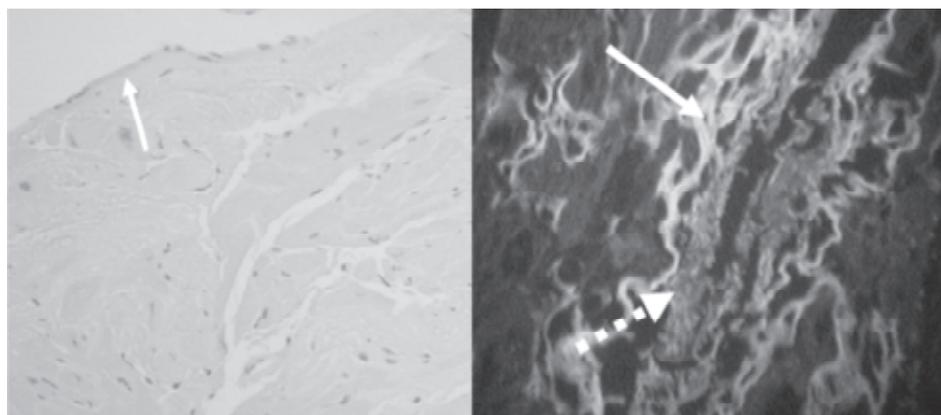


Fig. 3. *Izquierda:* Biopsia endomiocárdica; tinción hematoxilina-eosina. Se observa sustancia eosinófila, amorfa, de disposición intercelular con predominio subendocárdico (*flecha*), patrón típico de afectación cardíaca por amiloide. *Derecha:* Tinción con tioflavina del mismo tejido. Nótese el depósito de material fluorescente pericelular (*flecha*); se advierte también compromiso del intersticio que compone la pared vascular (*flecha discontinua*).

Cuatro meses después de la primera internación reingresa por insuficiencia cardíaca con signos de bajo volumen minuto. Requiere inotrópicos, diuréticos en infusión continua y balón de contrapulsación intraaórtico. El día 01/11/2008 se realiza el trasplante cardíaco sin inconvenientes. Sin presentar complicaciones, el día 20/11/2008 se otorga el alta hospitalaria. Evoluciona favorablemente, asintomático desde el punto de vista cardiovascular y recupera una capacidad funcional normal. Se repite punción de médula ósea, con resultado normal al igual que el estudio de inmunofijación en sangre y orina. Luego del tratamiento quimioterápico pretrasplante cardíaco sólo se documentó un ligero incremento de las cadenas livianas libres lambda en sangre, 33,5 mg/L (VN: 5,7-26,3 mg/L), como actividad de su amiloidosis.

La resonancia magnética cardíaca de control no evidencia signos de nueva infiltración amiloide del injerto. Se decide entonces realizar el trasplante de médula ósea como tratamiento para su enfermedad hematológica.

El día 19/03/09 se realiza el trasplante autólogo de médula ósea previa infusión de melfalán 200 mg/m²/dosis. Como únicas complicaciones presentó mucositis y foliculitis de tronco y cara secundaria al uso de corticoides. Actualmente, 1 año después del diagnóstico, se encuentra en control ambulatorio, asintomático, con biopsias miocárdicas sin depósito amiloide, cadenas livianas lambda libres séricas normales y en muy buena situación clínica.

DISCUSIÓN

La miocardiopatía infiltrativa por depósito amiloide es una enfermedad de mal pronóstico con una sobrevida menor al año en pacientes sin tratamiento. El trasplante cardíaco no se ha utilizado como rutina en pacientes con amiloidosis primaria o secundaria debido a que habitualmente presentan depósito amiloide extracardíaco grave y por la posibilidad de recurrencia en el corazón trasplantado con mal pronóstico a largo plazo. (1-4)

En los últimos años se han comunicado resultados prometedores en el tratamiento de la amiloidosis AL con dosis altas de melfalán asociadas con el trasplante autólogo de médula ósea. Este tratamiento permite suprimir e incluso erradicar el clon de células plasmáticas y llegar a la remisión completa en hasta un 50% de los casos. Sin embargo, la tasa de mortalidad relacionada con el tratamiento es alta (14-30%), especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada incapaces de tolerar este esquema. En estos casos, cuando el compromiso sistémico no es extenso, el trasplante cardíaco puede constituir una opción terapéutica para la insuficiencia cardíaca, permitiendo tolerar el tratamiento quimioterápico y posteriormente el trasplante de médula

ósea. (5) Los resultados con esta estrategia han resultado prometedores, con mejora del pronóstico a corto y a mediano plazos. (6-7)

SUMMARY

Heart Transplantation and Bone Marrow Transplantation in a Patient with AL Amyloidosis and Refractory Heart Failure

Primary amyloidosis is a systemic infiltrative disease that compromises the heart and represents an important cause of restrictive cardiomyopathy.

We describe a 35-year old man with advanced heart failure secondary to an infiltrative cardiomyopathy with amyloid deposition. A plasma cell neoplasm was also diagnosed. The patient evolved with rapid progression of symptoms and deterioration of ventricular function, and did not tolerate the adequate therapy due to the hematological disease. For this reason, he underwent heart transplantation followed by autologous bone marrow transplantation; no complications were reported. This is the first case of heart transplantation followed by bone marrow transplantation reported in our country for the treatment of cardiac amyloidosis.

Key words > Heart Transplantation - Bone Marrow Transplantation - Amyloidosis - Heart Failure

BIBLIOGRAFÍA

- Hassan W, Al-Sergani H, Mourad W, Tabbaa R. Amyloid heart disease. New frontiers and insights in pathophysiology, diagnosis, and management. *Tex Heart Inst J* 2005;32:178-84.
- Marin JE, Duque M, Medina LE, Uribe W, Velásquez JE. Cardiac amyloidosis. *Rev Col Cardiol* 2005;11:389-96.
- Dubrey SW, Burke MM, Hawkins PN, Banner NR. Cardiac transplantation for amyloid heart disease: the United Kingdom experience. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:1142-53.
- Dubrey SW, Burke MM, Khaghani A, Hawkins PN, Yacoub MH, Banner NR. Long term results of heart transplantation in patients with amyloid heart disease. *Heart* 2001;85:202-7.
- Perz JB, Kristen AV, Rahemtulla A, Parameshwar J, Sack FU, Apperley JF, et al. Long-term survival in a patient with AL amyloidosis after cardiac transplantation followed by autologous stem cell transplantation. *Clin Res Cardiol* 2006;95:671-4.
- Hosenpud JD, Uretsky BF, Griffith BP, O'Connell JB, Olivari MT, Valentine HA. Successful intermediate-term outcome for patients with cardiac amyloidosis undergoing heart transplantation: results of a multicenter survey. *J Heart Transplant* 1990;9:346-50.
- Maurer MS, Raina A, Hesdorffer C, Bijou R, Colombo P, Deng M, et al. Cardiac transplantation using extended-donor criteria organs for systemic amyloidosis complicated by heart failure. *Transplantation* 2007;83:539-45.