

## Caso 5 - Mujer de 50 Años con Cardiomiopatía Restrictiva, Insuficiencia Renal y Proteinuria

*Odilson Marcos Silvestre, Henrique Barbosa Ribeiro, Leonardo Jorge C. de Paula, Sérgio Ricardo V. Macêdo, Jussara Bianchi Castelli*

*Instituto do Coração (InCor) HC-FMUSP, São Paulo, SP - Brasil*

Mujer de 50 años de edad, natural de Pernambuco y procedente de São Paulo, requirió atención médica por disnea desencadenada por esfuerzos pequeños.

Hace 4 meses hubo aparición de disnea desencadenada a esfuerzos medios, que desde hace 2 meses había desarrollado esfuerzos mínimos y ortopnea. Además de ello, presentó edema de miembros inferiores. Requirió atención médica, recibió el diagnóstico de insuficiencia cardíaca y se internó para tratamiento. La paciente sabía que era portadora de hipotiroidismo desde hace años.

Durante la internación se sometió a la toracocentesis para drenaje de derramen pleural. El análisis bioquímico del líquido pleural (6 Dic 2007) reveló deshidrogenasa láctica (DHL) (derrame pleural/suero)  $104/216 = 0,48$ ; proteína (derrame pleural/suero)  $2,8/6,2 = 0,45$ ; gradiente de albumina = 1,5.

La paciente recibió alta hospitalaria con prescripción de 80 mg de furosemida, 50 mg de espironolactona, 75 mg de captopril, 100  $\mu\text{g}$  de levotiroxina diariamente, además de 0,25 mg, en días alternados, de digoxina.

Aunque ante la mejora de la disnea, después del alta la paciente presentó nuevo empeoramiento del cuadro con disnea a los esfuerzos menores que los habituales y buscó atención en este Hospital.

El examen físico (9 Ene 2008) reveló paciente eupneica, con incremento de la presión venosa yugular, frecuencia cardíaca de 100 lpm y presión arterial 90/80 mm Hg. El examen de los pulmones reveló disminución de murmullo vesicular en el tercio medio del hemitórax derecho y abolición en el tercio inferior de ambos hemitórax. La semiología cardíaca reveló 4º ruido, no había soplos o atrito pericárdico. El abdomen era doloroso a la percusión y palpación en hipocondrio derecho. El hígado se palpó a 10

cm del reborde costal derecho; había edema +++/4+ en miembros inferiores.

La radiografía de tórax (9 Ene 2008) reveló gran derrame pleural bilateral.

El ECG (14 Ene 2008) reveló ritmo sinusal, frecuencia cardíaca 100 lpm, sobrecarga atrial izquierda, señales indirectas de sobrecarga atrial derecha (Peñalosa-Tranchesi), bajo voltaje del QRS en el plano frontal, onda R poco progresiva de  $V_1$  a  $V_4$  (Figura 1).

Los exámenes de laboratorio (9 Ene 2008) revelaron elevación de la creatinina (Tabla 1).

El ecocardiograma (10 Ene 2008) reveló: aorta 29 mm, atrio izquierdo 41 mm, diámetro diastólico de ventrículo derecho 29 mm, dimensiones del ventrículo izquierdo (diástole/sístole) 38 mm/28 mm, espesores septo interventricular y pared posterior de 13 mm y fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 52%. Se hizo el diagnóstico de hipertrofia concéntrica de grado moderado. Había hiperrefringencia del septo interventricular. La función ventricular sistólica estaba disminuida a expensas de hipocinesia difusa. Los hallazgos del Doppler fueron compatibles con el estándar restrictivo sin reversión tras la maniobra de Valsalva. El ventrículo derecho demostró hipertrofia discreta e hipocinesia moderada y había insuficiencia tricúspide acentuada.

Se realizó punción y drenaje de derrame pleural e se instituyó la terapéutica para insuficiencia cardíaca, con utilización de furosemida por vía endovenosa y mantenimiento de las medicaciones en uso.

Una nueva evaluación del líquido pleural (16 Ene 08) reveló las razones de DHL (derrame pleural/suero)  $120/210 = 0,57$ ; proteínas (derramen pleural/suero)  $3,6/6,7 = 0,54$ ; gradiente de albumina = 1,2, 440 leucócitos/ $\text{mm}^3$ , colesterol <50 mg/dl, glucosa 119 mg/dl

La ultrasonografía de abdome (14 Ene 08) reveló área hiperecogénica en lobo hepático, cuyo aspecto ultrasonográfico era compatible con hemangioma; además de ascitis de pequeño volumen y derramen pleural bilateral. No había otras alteraciones.

La ultrasonografía de vía urinarias (22 Ene 2008) se halló normal.

La tomografía de tórax (17 Ene 2008) reveló volumoso derrame pleural bilateral con atelectasia de los lobos inferiores y de los segmentos posteriores de los lobos superiores.

Pese a la mejora de la disnea hubo persistencia del derrame

### Palabras clave

Amiloidosis, cardiomiopatía restrictiva, shock cardiogénico, embolia pulmonar.

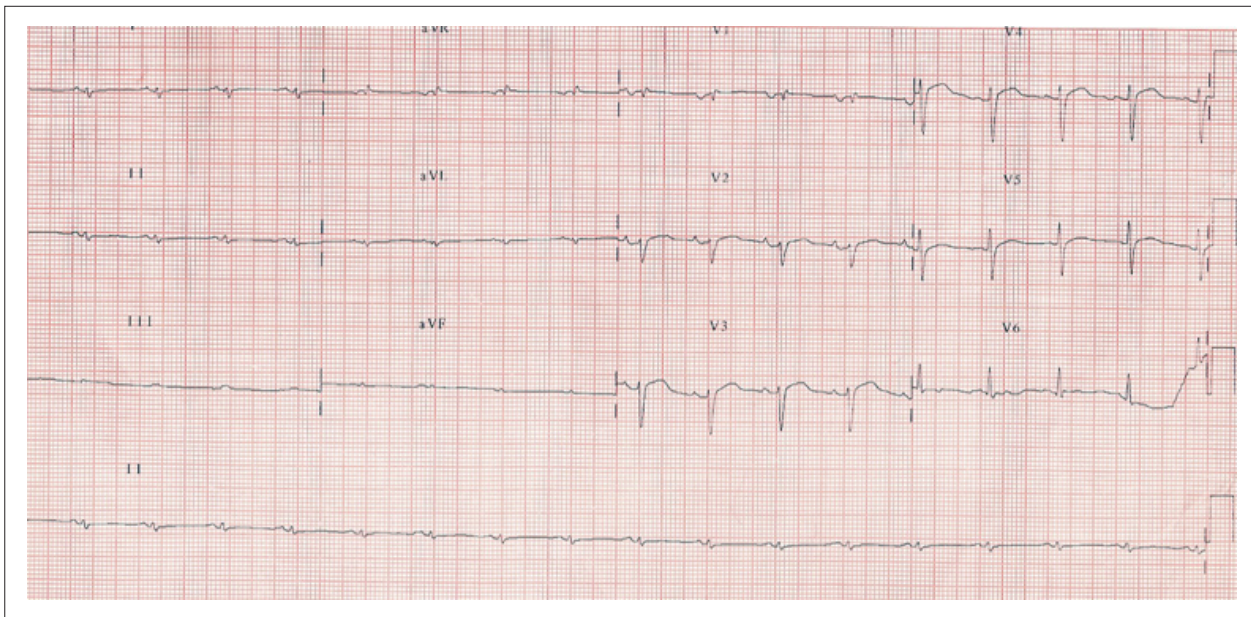
**Editor de la Sección:** Alfredo José Mansur (ajmansur@incor.usp.br)

**Editores Asociados:** Desidério Favarato (dclfavarato@incor.usp.br)

Vera Demarchi Aiello (anpvera@incor.usp.br)

**Correspondencia:** Vera D. Aiello •

InCor – Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – 05403-000 – São Paulo, SP  
E-mail: anpvera@incor.usp.br



**Figura 1** - ECG: ritmo sinusal, sobrecarga atrial izquierda, señales indirectas de sobrecarga atrial derecha (señal de Peñaloza-Tranchesi), y bajo voltaje del QRS en el plano frontal, onda R poco progresiva de V1 a V4.

pleural a la derecha y progresivo empeoramiento de la función renal (Tab. 1), con paciente manteniendo siempre presión arterial de 90/60 mm Hg. Se suspendieron los diuréticos, captopril y digoxina y se inició el uso de dobutamina; se indicó hemodiálisis y se trasladó a la paciente a la unidad de cuidados Intensivos.

La biopsia de piel (16 Ene 08) fue negativa para la sustancia amiloides (tinción rojo-Congo).

Por la noche del 27 de enero de 2008 presentó parada cardíaca en actividad eléctrica sin pulso que se recuperó. La paciente evolucionó hipotensa. Se llevó a cabo un nuevo ecocardiograma para descartar tamponamiento cardíaco, el que reveló ventrículo izquierdo con hipertrofia concéntrica de grado discreto e hiperrefringencia del septo, sugestiva de proceso infiltrativo, y función sistólica disminuida a expensas de hipocinesia difusa. El ventrículo derecho tenía hipocinesia acentuada y derrame pericárdico de grado discreto a moderado.

Se efectuó la punción torácica a la derecha y no había señales de hemotórax. La radiografía de tórax tras los catéteres centrales no reveló neumotórax. Cerca de una hora tras la parada cardíaca inicial hubo nueva parada en actividad eléctrica sin pulso, esta irreversible (27 Ene 2008).

## Aspectos clínicos

El caso descrito está referido a una mujer de 50 años de edad con historia de hipotireoidismo, que presentó disnea progresiva en los últimos cuatro meses pese al tratamiento para insuficiencia cardíaca.

La insuficiencia cardíaca (IC) constituyó diagnóstico clínico que se hizo por la recopilación de datos de la anamnesis y examen físico<sup>1</sup>. La historia clínica de la IC se caracteriza por disnea o cansancio a los esfuerzos. Ortopnea y disnea paroxística nocturna son

hallazgos más específicos para el diagnóstico de este síndrome. Se resalta la importancia de la búsqueda de factores de riesgo o de enfermedad cardiovascular previa. El examen físico tiene mayor contribución en la IC descompensada, ya que la sensibilidad es baja cuando está compensada. Las alteraciones están relacionadas a la congestión o a la cardiomegalia, además de hallazgos que pueden sugerir la enfermedad cardíaca. De esta manera, se deben buscar en la evaluación propedeutica edema periférico, taquicardia en reposo, estertores pulmonares, turgencia venosa yugular, reflujo hepatoyugular, hepatomegalia, íctus desviado y ruidos accesorios. La presencia de soplos o golpe (knock) pericárdico, respectivamente<sup>2</sup> puede denunciar la enfermedad valvular o pericárdica.

La paciente en cuestión tiene una historia de disnea relacionada a los esfuerzos que progresó a lo largo del tiempo, culminando con los síntomas a los mínimos esfuerzos, ortopnea y necesidad de internación. Es importante que se resalte la no descripción de factores de riesgo cardiovasculares ni enfermedad cardíaca previa. La prueba física reveló importantes hallazgos para el diagnóstico del síndrome y también datos para el inicio de la reflexión acerca de la etiología de la IC. La presencia de taquicardia en el reposo es un hallazgo común, pero de poca especificidad para el diagnóstico. No hay descripción del íctus cardíaco, dato de importancia diagnóstica incuestionable. El relato de turgencia venosa yugular, hepatomegalia y el edema periférico nos llevan a pensar en congestión sistémica, es decir, insuficiencia cardíaca derecha. Se debe resaltar que la presencia de turgencia venosa yugular y de presión de pulso disminuida (PA 90 x 80 mmHg) determinan el empeoramiento pronóstico al caso. La presencia del cuarto ruido sugiere disfunción diastólica del miocardio. Vale recordar que la hepatomegalia acentuada puede sugerir, además de la congestión, infiltración del tejido hepático. Los hallazgos de la propedeutica evidencian aún la existencia de derrame pleural bilateral, principalmente a la derecha, así como ocurre

Tabla 1 - Exámenes laboratoriales

	9 ene 2008	14 ene 2008	21 ene 2008	27 ene 2008
Hemoglobina (g/dl)	13,8			13,3
Hematocrito (%)	42			39
VCM (fl)	100			98
Leucocitos/mm <sup>3</sup>	5500			12100
Neutrófilos (%)	64			82
Eosinófilos (%)	8			0
Basófilos (%)	1			0
Linfocitos (%)	20			10
Monocitos (%)	7			8
Plaquetas/mm <sup>3</sup>	210000			
Creatinina (mg/dl)	1,81	1,8	3,8	4,98
Urea (mg/dl)	66	83	164	218
Potasio (mEq/l)	4,8			5,8
Sodio (mEq/l)	137			132
TSH (μUI/ml)	normal			6,87
T4 libre (ng/dl)	normal			1
Electroforesis proteínas				
Proteínas totales (g/dl)	6,5			
Albumina (g/dl)	3,7			2,9
Alfa-1 globulina (g/dl)	0,3			
Alfa-2 globulina (g/dl)	0,5			
Beta globulina (g/dl)	1,0			
Gama globulina (g/dl)	1,0			
Proteína orina (g/2h)		1,28		
Proteína orina (g/l)		6,42		5,7
Ferro sérico (μg/dl)		35		
Ferritina (ng/ml)		363		
ALT (UI/l)				40
AST (UI/l)				32
Gama GT (UI/l)				120

generalmente en la IC. Probablemente el derrame haya aportado al surgimiento de la disnea. El análisis del líquido pleural se llevó a cabo en dos momentos. Al inicio de la internación, el primero análisis a la luz de los criterios de Light caracterizó el líquido como transudato, lo que corrobora la afirmativa de derrame secundario a la IC. Sin embargo, en la segunda punción, el líquido tiene parámetros que sugieren exsudato, pero vale notar que en este momento la paciente estaba en uso de diuréticos, lo que puede explicar la modificación bioquímica del líquido.

Los datos de anamnesis y examen físico posibilitan el diagnóstico sindrómico de IC. No obstante, la historia clínica no revela datos que puedan sugerir la etiología, ya que no hay relato de hipertensión, enfermedad isquémica o aun factores de riesgo cardiovasculares. La prueba física nos señala un predominio de hallazgos compatibles con IC derecha.

En el análisis de los exámenes complementarios, la radiografía de tórax confirmó la presencia de gran derrame pleural bilateral, pero no hubo relato del tamaño del área cardiaca.

Los exámenes laboratoriales de ingreso revelaron ausencia de alteración consistente en las series hematológicas. La dosificación de hormonas tiroideas evidenció que el hipotireoidismo estaba compensado. La función renal estuvo alterada desde el inicio, siempre con una relación urea: creatinina > 40, sugiriendo estándar pre renal. Sin embargo, la presencia de proteinuria patológica en la urina de 24 horas sugiere enfermedad del parénquima renal. El aumento progresivo de las escorias nitrogenadas posiblemente estuvo relacionado al uso de diuréticos durante la internación.

El electrocardiograma inicial evidenciaba señales de sobrecarga batrial, bajo voltaje del QRS en la crónica, además de la onda R que poco progresaba de V1 a V4. Entre las condiciones que cursan con bajo voltaje del QRS tenemos derrame pericárdico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e hipotiroidismo. Todavía ninguna de ellas justifica aumento de la masa cardiaca que se detectó por el ecocardiograma transtorácico (ETT). A ello se añadió la ausencia de derrame pericárdico al ETT, la ausencia de antecedente de enfermedad obstructiva pulmonar crónica, así como TSH y T4 libre normales. Por otro lado, el aumento de la masa miocárdica, en función de condiciones como hipertensión o cardiomiopatía hipertrófica, se asocia al voltaje normal o aumentado en el electrocardiograma, lo que no se observó en nuestro caso. De este modo, la presencia de hipertrofia al ETT, asociada al bajo voltaje electrocardiográfico son hallazgos exclusivos de las enfermedades miocárdicas infiltrativas<sup>3, 4</sup>.

La amiloidosis en hasta el 50% de los pacientes puede determinar al ECG un bajo voltaje del QRS en derivaciones de miembros<sup>4,5</sup>. Otra alteración muy frecuente en esta enfermedad es la presencia de estándar de pseudoinfarto. Tanto en la amiloidosis, como en las demás enfermedades infiltrativas del corazón, como la hemocromatosis, sarcoidosis o la enfermedad de Fabry, son comunes los disturbios de conducción, muchas veces con bloqueos avanzados, lo que no se verificó en nuestro caso. Además de ello, estas referidas enfermedades también cursan con fibrilación atrial paroxística o persistente, especialmente la amiloidosis y la enfermedad de Fabry, lo que también no pudimos observar.

Las enfermedades infiltrativas miocárdicas al principio llevan la disfunción diastólica asociada a la hipertrofia de pared, siendo que la disfunción diastólica de ventrículo derecho también puede ocurrir<sup>6</sup>. En casos más avanzados, hay la progresión de la hipertrofia de pared, que resulta en cardiomiopatía restrictiva, con cavidad ventricular izquierda no dilatada y pequeña<sup>6</sup>. Este estándar, aliado al aumento batrial son asimismo más frecuentes en la amiloidosis, ya que en la sarcoidosis, y sobre todo en la hemocromatosis, la dilatación del ventrículo izquierdo es más prevalente.

Otros factores importantes obtenidos para el diagnóstico diferencial a partir del ETT son la presencia de miocardio "cintilante", y ausencia de valvulopatía importante (solamente espesor de las cúspides) que están presentes en la amiloidosis. El miocardio cintilante es un hallazgo poco sensible (el 26% en una serie) y no puede utilizarse para descartar la amiloidosis<sup>4</sup>. Por otro lado, la dilatación del ventrículo derecho, más allá de considerarse como pronóstica en la amiloidosis, aliada al aumento

## Correlación Anatomoclínica

de las presiones de llenado, justifica la insuficiencia tricúspide muchas veces presente, como en nuestro caso. Otras enfermedades infiltrativas miocárdicas, como la sarcoidosis y la enfermedad de Fabry pueden cursar con valvulopatía específicamente mitral y aórtica<sup>6</sup>.

Ante los datos presentados hasta el momento, consideramos la amiloidosis como principal hipótesis. Ésta consiste en un grupo heterogéneo de desórdenes hereditarios, inflamatorios, o neoplásicos, que resultan en depósitos de fibrillas amiloides en diversos órganos, tales como corazón, riñones y sistema nervioso. Se consideran las fibrillas amiloides como subunidades proteicas de bajo peso molecular derivadas de proteínas séricas normales o aberrantes<sup>7</sup>. El acometimiento cardíaco se debe a la infiltración miocárdica de estas proteínas, por mecanismos patogénicos diferentes, volviéndose clínicamente aparente cuando el depósito extracelular de amiloides altera la arquitectura del tejido normal<sup>7</sup>.

En las enfermedades infiltrativas, muchas veces la etiología se confirma por la biopsia endomiocárdica. Esto puede ocurrir, por ejemplo, por la tinción con rojo-Congo de los depósitos amiloides, en la amiloidosis; granulomas sarcoidosis, en la sarcoidosis; y corpúsculos lamelares en la enfermedad de Fabry. Sin embargo, la biopsia endomiocárdica presenta complicaciones y muchas veces no se la puede realizar. En este sentido, otras modalidades diagnósticas se deben utilizar. En el caso de la amiloidosis esto se puede llevar a cabo mediante la demostración de depósitos amiloides en el examen histopatológico de biopsias extraídas de tejidos como grasa abdominal, reto o de los riñones. En esa paciente, se recolectó una muestra del tejido celular subcutáneo, sin embargo resultó negativo para sustancia amiloide. En trabajos retrospectivos la sensibilidad del examen es bastante alta, específicamente cuando se utilizan diversas muestras (cercanas al 100% cuando se llevaban a cabo 4 muestras como mínimo)<sup>8</sup>.

Otro examen bastante elucidativo en las cardiopatías infiltrativas es la resonancia nuclear magnética que, en este caso, no hay descripción de su realización, posiblemente por el riesgo renal presentada, con disfunción de evolución para fibrosis nefrogénica sistémica.

En suma, tenemos el caso de una paciente del sexo enfermedad de 50 años, sin historia previa de femenino cardiovascular o comorbidades conocidas, que evolucionó hacia disnea rápidamente progresiva llegando a mínimos esfuerzos, asociada a ortopnea y congestión sistémica (aumento del volumen hepático y edema de miembros inferiores). Presentaba síntomas inespecíficos, pero al ETT se evidenció la hipertrofia ventricular, hiperrefringencia del septo ventricular y estándar restrictivo al Doppler, hallazgos estos compatibles con procesos infiltrativos miocárdicos. Ante la presentación clínica, alteraciones electrocardiográficas y ecocardiográficas, presencia de proteinuria y hepatomegalia, la amiloidosis se vuelve en la principal hipótesis diagnóstica. Sin embargo, otras enfermedades infiltrativas miocárdicas se deben investigar asimismo, en función de los síntomas presentados y específicamente mediante el hecho de la biopsia de tejido celular subcutáneo haber sido negativa.

Las enfermedades infiltrativas miocárdicas se clasifican en el grupo de las cardiopatías restrictivas, siendo éstas caracterizadas por la rigidez de las paredes miocárdicas asociadas a la no complacencia de uno o de ambos ventrículos, siendo más común la implicación del ventrículo izquierdo, conllevando el llenado ventricular inadecuado y consecuente incremento de la presión

diastólica final<sup>9</sup>.

Este grupo de cardiomiopatías se divide en tres clases distintas entre sí:

1) las infiltraciones miocárdicas, en la que el miocardio se infiltra mediante una sustancia anormal (como en la amiloidosis, sarcoidosis, hemocromatosis y enfermedad de Fabry);

2) las afecciones fibróticas del miocardio, con extensión fibrosis por toda pared miocárdica (cardiomiopatía familiar e idiopática);

3) las afecciones fibróticas endomiocárdicas, en la que hay acometimiento principalmente del endocardio y subendocardio (enfermedades (EMF), síndrome hipereosinofílico y metástasis de endomiocardiofibrosis tumorales)<sup>9</sup>.

Entre las enfermedades infiltrativas del corazón debemos recordar la sarcoidosis cardíaca como diagnóstico diferencial. Ésta es una enfermedad sistémica, de etiología desconocida, que se caracteriza por la formación de granulomas no caseosos en cualquier órgano del cuerpo, conllevando desarreglo de las estructuras tisulares<sup>10</sup>. Generalmente, el diagnóstico de la enfermedad cardíaca se hace tras algunos años del desarrollo de síntomas relacionados a la disfunción de otros órganos (pulmón, hígado, piel y ojos). No obstante, en una minoría de pacientes puede haber acometimiento cardíaco puro, sin cualquier otra manifestación de la enfermedad<sup>11</sup>. El acometimiento cardíaco ocurre en hasta el 30% de los pacientes, pese a que sólo el 5% de ellos manifiesta clínicamente la enfermedad, y ésta se caracteriza por bloqueos atrioventriculares avanzados y espesor anormal de la pared<sup>12-14</sup>. Casi la totalidad de los pacientes presenta acometimiento del trato respiratorio, manifestándose como linfadenopatía hiliar e infiltrado pulmonar intersticial. La linfadenopatía hiliar acomete el 90% de los individuos con la enfermedad. De este modo, a partir de la presentación clínica y radiológica del paciente, puede sopecharse del diagnóstico, sin embargo la confirmación se debe hacerse a partir de biopsia con demostración de granulomas no caseosos<sup>15</sup>.

Además de la disfunción cardíaca la paciente en cuestión presentaba hepatomegalia con imágenes hiperecogénicas semejantes a hemangiomas. En la sarcoidosis, ocurre raramente la disfunción hepática importante, pero puede haber discreto aumento de enzimas hepáticas y aumento más importante de enzimas canaliculares, lo que por veces puede llevar a síntomas de hipertensión portal<sup>10</sup>. En la evolución del caso, ante las hipótesis diagnósticas, podría haber sido realizada biopsia hepática o miocárdica, ya que el hallazgo de granulomas sella el diagnóstico. No obstante, el resultado falso negativo puede ocurrir debido al hecho del acometimiento no ser homogéneo, principalmente en la afección cardíaca<sup>16</sup>. Lo que opera en contra el diagnóstico de sarcoidosis cardíaca en la paciente es la presencia de hiperrefringencia del septo en el ETT, ya que en la sarcoidosis las alteraciones son inespecíficas, pudiéndose encontrar aneurisma ventricular, dilatación de la cavidad y espesor de pared<sup>17</sup>.

Otro diagnóstico diferencial posible es la hemocromatosis hereditaria. Ella está caracterizada como enfermedad autosómica recesiva en la que la mutación en el gene HFE causa aumento de la absorción intestinal de hierro, llevando a manifestaciones clínicas secundarias al exceso de depósito de hierro en los tejidos, especialmente hígado, corazón, páncreas e hipófisis<sup>18</sup>. El modo

heterocigoto de la enfermedad normalmente no se manifiesta clínicamente durante la vida, pudiendo ser un hallazgo a partir de la dosificación de la saturación de la transferrina (razón entre la concentración de hierro sérico por la capacidad total de unión al hierro)<sup>19</sup>. Sin embargo, la forma homocigota puede llevar a manifestaciones severas de la enfermedad, generalmente tras los 40 años de edad, y es más tardío en el sexo femenino debido a las pérdidas menstruales en la fase pre menopausa<sup>20, 21</sup>. Las manifestaciones más frecuentes son alteraciones de la función hepática, letargia, hiperpigmentación cutánea, diabetes mellitus y anomalías electrocardiográficas<sup>22</sup>. Los trastornos cardíacos más comunes son la dilatación ventricular caracterizada por el desarrollo de insuficiencia cardíaca y trastornos de conducción<sup>23</sup>. La hipertrofia ventricular no es característica, así como la hiperrefringencia al ETT. En el caso expuesto, además de la disfunción cardíaca no ser típica, la dosificación sérica de hierro y ferritina eran normales, hechos estos que excluyen el diagnóstico.

En la investigación de la paciente, un diagnóstico menos probable, pero que se debe notar es la enfermedad de Fabry. Es una enfermedad de depósito de glicolípidos relacionada al cromosoma X que se ocasiona por la actividad deficiente de la enzima liposomal Alfa-galactosidasa A, conllevando la acumulación y el depósito tisular subsiguiente de globotriaosilceramida<sup>24</sup>. Una característica importante es que la manifestación clínica generalmente ocurre antes de los 10 años de edad, incluyendo lesiones cutáneas y neuropatía periférica, pese a que algunos estudios de rastreo poblacional evidencian su inicio más tardío (tras los 40 años de edad)<sup>25</sup>. Con relación al acometimiento cardíaco, este puede llevar a hipertrofia ventricular importante, defectos de conducción, enfermedad arterial coronaria e insuficiencia de las válvulas aórtica y mitral. No obstante, los principales síntomas son de palpitations, angina de pecho y disnea, siendo mucho inusuales los síntomas importantes de falla ventricular. Se resalta la presencia de acometimiento cardíaco aislado en algunas mutaciones<sup>25, 26</sup>. Este hecho explica la razón de realizarse el rastreo de la enfermedad en pacientes con hipertrofia ventricular aislada sin otra causa aparente.

La investigación inicial se puede realizar con la demostración de bajos niveles de alfa-galactosidasa A y el diagnóstico confirmado con biopsia endomiocárdica evidenciando cuerpos lamelares concéntricos en el tejido sarcoplasmático de las células<sup>24</sup>. De modo menos invasivo, el ETT puede distinguir la hipertrofia miocárdica de la enfermedad de Fabry de otras formas de hipertrofia ventricular, a partir de la demostración de espesor hiperecogénico del endocardio y subendocardio por la deposición glicolípida. A la vez, hay engrosamiento hipocogénico en paralelo a lo largo de todo el contorno miocárdico, alteración que se denomina de apariencia binaria de borde endocárdico del ventrículo<sup>27</sup>. En el caso expuesto, el estándar ecocardiográfico no se asemeja al descrito para la enfermedad, así como no hay historia familiar sabida de enfermedades relacionadas al cromosoma X o la historia familiar de hipertrofia ventricular, datos considerados como de mayor relevancia para la realización de investigación de la enfermedad<sup>28</sup>.

Respecto a las afecciones fibróticas endomiocárdicas como diagnóstico diferencial del presente caso, se debe notar la endomiocardiofibrosis, la entidad de etiología indefinida, prevalente en la zona de los trópicos<sup>29</sup>. Se caracteriza por la envoltura fibrótica del endocardio y el

miocardio adyacente, el ápice y la vía de entrada de los ventrículos. El proceso fibrótico afecta frecuentemente los músculos papilares determinando la disfunción de las válvulas atrioventriculares. Este cuadro genera restricción al llenado ventricular, ocasionando las manifestaciones clínicas y desórdenes hemodinámicas sugestivas de la enfermedad. Incide igualmente en ambos sexos, habiendo sido descrita en sujetos de los 4 a los 70 años, a pesar de su mayor prevalencia en niños y adultos jóvenes<sup>29</sup>.

Clínicamente, el paciente con EMF se puede presentar con manifestaciones de IC derecha, izquierda o ambas, dependiendo del grado de envoltura de los ventrículos. Frecuentemente ocurre insuficiencia de una o ambas válvulas atrioventriculares, por la afectación de los músculos papilares. El inicio de la enfermedad es normalmente insidioso, raramente la enfermedad puede estabilizarse, evolucionando con falla miocárdica progresiva.

La obliteración del ápice del ventrículo implicado al ETT es un punto principal de la enfermedad, además de átrios dilatados, con cavidades ventriculares normales o discretamente dilatadas. También hay engrosamiento de la pared posterior o del septo ventricular anterior en pacientes con envoltura del ventrículo izquierdo o derecho, respectivamente<sup>29</sup>. El ETT puede evidenciar derrame pericárdico asociado. La paciente del caso no presentaba ETT compatible con la descripción clásica de la EMF, debido a la ausencia de imagen de obliteración de los ápices ventriculares, además de demostrar engrosamiento difuso del septo, lo que sugiere enfermedad infiltrativa. Se añade a ello el grupo de edad poco compatible con el cuadro.

En la evolución de la paciente, a pesar del tratamiento clínico para la IC, hubo persistencia de los síntomas, progresivo empeoramiento de la función renal e hipotensión. Se trasladó la paciente a la unidad de cuidados intensivos, donde evolucionó con parada cardiorrespiratoria (PCR), en actividad eléctrica sin pulso (AESP). De modo general, las posibles causas de la PCR en AESP son: hipoxemia, hipovolemia, hipotermia, hipercalcemia, acidosis, infarto agudo de miocardio, hipoglucemia, tromboembolismo pulmonar, neumotórax, tamponamiento, drogas, trauma. El potasio dosificado al día de la PCR era de 5,8 mg/dL, siendo que no hay descripción de gasometría o glucemia. La investigación que se hizo con la radiografía de tórax no demostró neumotórax, ni tampoco otras complicaciones advinidas de procedimiento médico invasivo. El ETT reveló las alteraciones ya existentes, descartó tamponamiento, sin embargo evidenció disfunción derecha importante que había sido descrita como moderada en ETT previo. De esta manera, consideramos como TEP con evolución hacia el shock la principal hipótesis para la causa mortis. Sin embargo, la hipercalcemia, pese a que no sea tan importante, también no se puede descartar como factor decisivo.

**Dr. Odilson Marcos Silvestre,**

**Dr. Henrique Barbosa Ribeiro,**

**Dr. Leonardo Jorge C. de Paula,**

**Dr. Sérgio Ricardo V. Macedo**

**Hipótesis diagnóstica:** amiloidosis sistémica con afectación hepática, renal y cardíaca, determinando disfunción

## Correlación Anatomoclínica

miocárdica derecha e izquierda; shock cardiogénico; tromboembolismo pulmonar.

**Dr. Odilson Marcos Silvestre,**  
**Dr. Henrique Barbosa Ribeiro,**  
**Dr. Leonardo Jorge C. de Paula,**  
**Dr. Sérgio Ricardo V. Macedo**

### Necropsia

En la necropsia, el corazón presentaba aumento del espesor de las paredes y dilatación del ventrículo izquierdo leve y, el mismo, en grado moderado, en el ventrículo derecho (Figura 2a). El miocardio como un todo se presentaba rígido, con una apariencia de caucho y una tonalidad castaña amarillenta, y se notaba aún granulosis amarillentas discretas en la superficie endocárdica del átrio izquierdo (b, c y d). Se constataron también señales de insuficiencia cardiaca congestiva, tales como: derrames cavitarios (hidrotórax - con 1.560 mL a la derecha y 1.200 mL a la izquierda, y hidroperitonio - con 960 mL, de líquido amarillo-citrino), así como aspecto de congestión pasiva crónica en pulmones e hígado.

El examen histológico del miocardio reveló abundante depósito de material amorfo y color rosa dentro del sarcolema de los miocardiocitos y en el intersticio cerca de estos, que fue positivo por la tinción de rojo-Congo (Figura 3), con refringencia en tonalidad verde botella o verde manzana por la luz polarizada, consistente con el depósito amiloides (Figura 4). La deposición amiloides se observó, todavía, en vasos y musculatura lisa de múltiples órganos, tales como: pulmones (en septos alveolares y vasos); bazo (en regiones periarteriolas

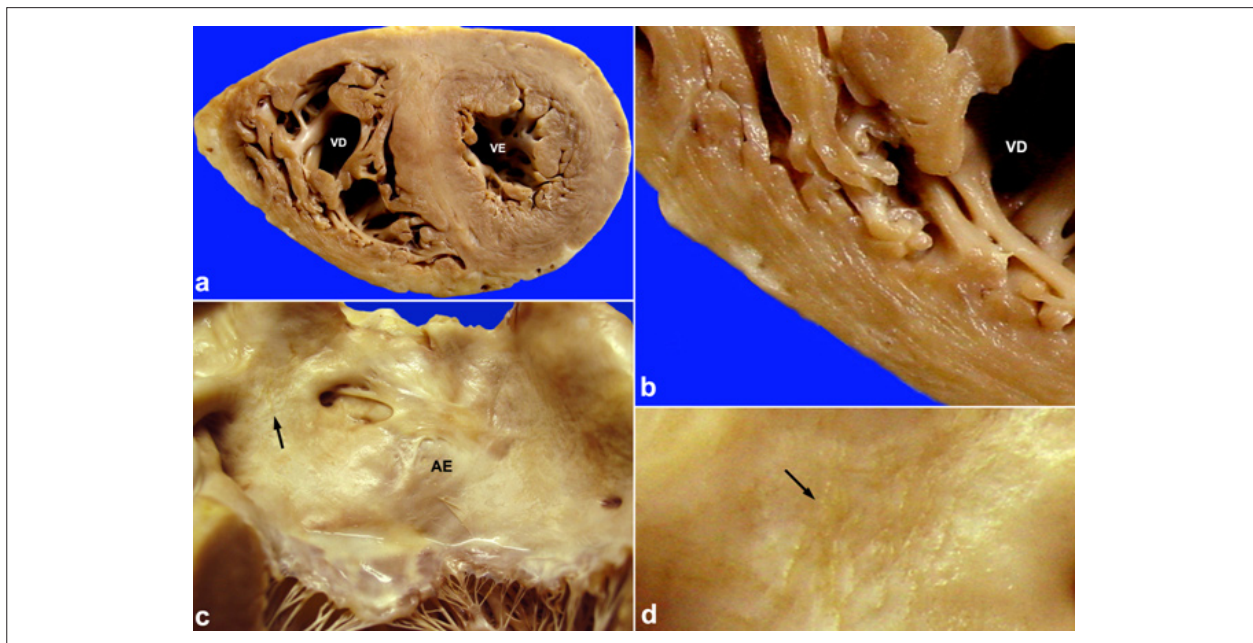
y junto a folículos); riñones (en vasos); intestinos (musculatura lisa de la pared y vasos); tiroide (en vasos).

Se investigó la médula ósea por la posibilidad de discrasia plasmocitaria y se constató infiltración acentuada por plasmocitos, moderadamente y bien diferenciados, totalizando cerca del 80% de los elementos celulares. El estudio inmunohistoquímico con anticuerpos para cadenas leves kappa y lambda, reveló el perfil monoclonal lambda de la infiltración plasmocitaria presente en la médula ósea (Figura 5). Se observaron aún émbolos de células plasmocitarias en vasos de los pulmones, que podrían corresponder a la leucemización. Además de ello, los riñones presentaban las alteraciones descritas en casos de mieloma múltiple, con superficie renal difusa y finamente granulosa y, en la histología, numerosos cilindros hialinos o finamente granulosos, en túbulo de la médula renal. A estos hallazgos estaban todavía asociadas alteraciones de exámenes laboratoriales (anemia normocítica normocrómica, aumento de creatinina y proteinuria).

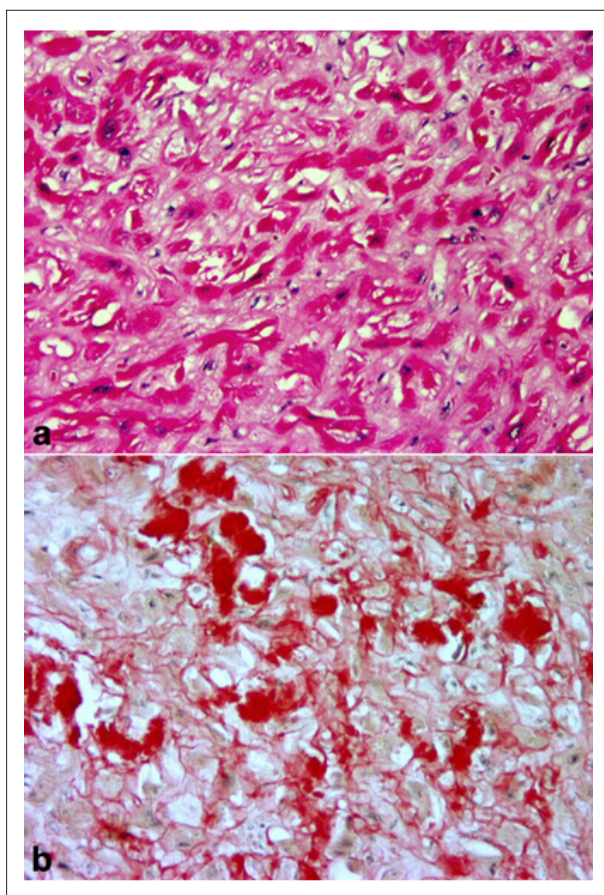
Otros hallazgos de menor importancia para el cuadro clínico fueron un hemangioma hepático, con 1,5 cm y ateromas discretísimas de la aorta.

Como causa terminal del óbito se observó tromboembolismo pulmonar derecho, con tromboémbolo en arteria lobar, con extensa área de hemorragia en lobo inferior derecho, y consecuente shock cardiogénico, con edema cerebral (1240g), con leve achatamiento de giros en la convexidad y herniación de amígdalas cerebelares.

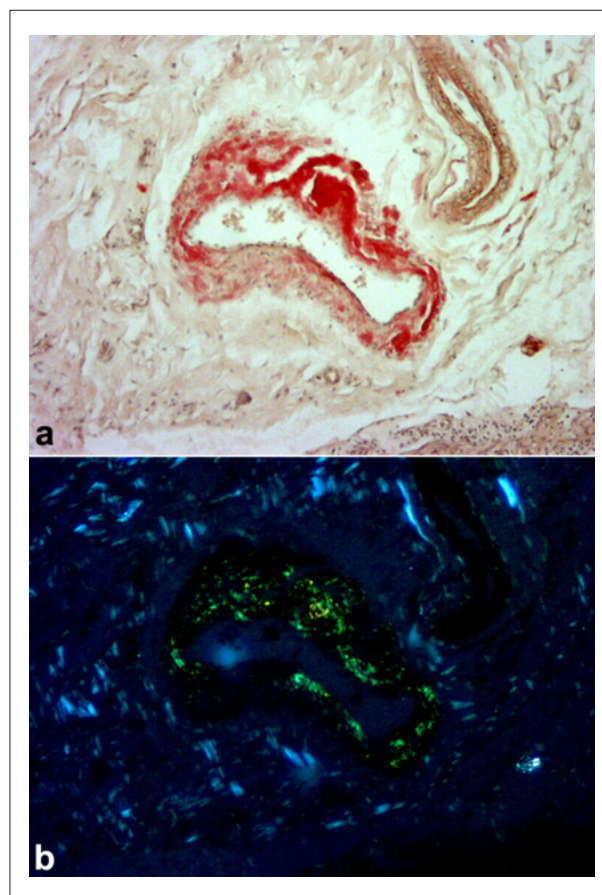
**Dra. Jussara Bianchi Castelli**



**Figura 2** - - Imágenes del corazón. En (a) observamos aumento de la masa muscular y dilatación de la cavidad de ambos ventrículos, en grado leve en el izquierdo (VI) y moderado en el derecho (VD). El miocardio presenta tonalidad castaña amarillenta, mejor observada en el detalle (b). En el átrio izquierdo (AE) había estrías y granulosis amarillentas en la superficie endocárdica sugestivas de depósito amiloides. La flecha en (c) indica área donde este aspecto es bien evidente, la que se muestra en detalle por la flecha en (d).



**Figura 3** - - Imágenes de la histología del miocardio. En (a), observamos depósito de material amorfo y color rosa, sugestivo de amiloides, dentro del sarcolema de miocardiocitos y en el intersticio que cerca estos. En (b), la tinción roja corresponde a la reacción de rojo-Congo positiva, confirmando la deposición amiloides miocárdica [Hematoxilina & eosina en (a) y rojo-Congo en (b); objetiva de 5X en ambas imágenes].



**Figura 4** - - Imágenes de un vaso del trato gastrointestinal. En (a), el rojo-Congo demuestra la deposición amiloides en la pared del vaso (tinción roja). En (b), observamos la tonalidad verde-manzana o verde-botella característica del depósito amiloides teñido por el rojo-Congo y observado a la luz polarizada. [Rojo-Congo; objetiva de 40X en ambas imágenes].

### Diagnósticos anatomopatológicos

Neoplasia maligna de células plasmocitárias lambda en la médula ósea, asociada a demás alteraciones anatomopatológicas y laboratoriales, consistente con el diagnóstico de mieloma múltiple, incluyendo amiloidosis primaria o amiloidosis sistémica AL, con depósitos en corazón (acentuado), pulmones, bazo, riñones, trato digestório y tiroide; tromboembolismo pulmonar a la derecha; shock cardiogénico; hemangioma hepático; aterosclerosis leve de la aorta.

**Dra. Jussara Bianchi Castelli**

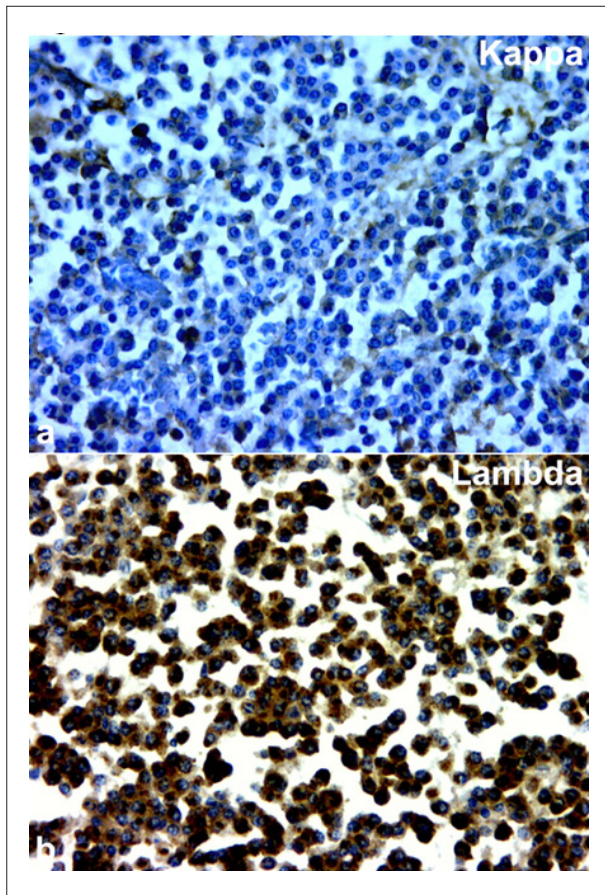
### Comentarios

La amiloidosis es un proceso asociado a múltiples enfermedades que tienen en común la deposición de proteínas de apariencia similar (naturaleza física semejante), con variable rompimiento estructural y funcional del órgano comprometido por el depósito<sup>30,31</sup>. En la microscopía electrónica, cristalografía de rayos X y espectroscopia infrarroja, la estructura fibrilar es idéntica en todos los tipos de amiloidosis, y el amiloides constituido de proteínas fibrilares (95%) y de glicoproteínas

(5%). Se distingue, sin embargo, en cuanto a su naturaleza química, que incluye 15 formas bioquímicas distintas, son tres las más comunes: AL, AA y Ap<sup>31</sup>.

La forma AL (amiloides de cadena leve), la más común de amiloidosis, está conformada por fragmentos de cadenas leves de inmunoglobulinas. Ocurre entre el 5% y el 15% de los pacientes con mieloma múltiple y también en pacientes sin mieloma: estos últimos tendrían aumento en el número de plasmócitos en la médula ósea (discrasia plasmocitária), que son las llamadas gammapatías monoclonales, disproteinemias o paraproteinemias. Por lo tanto, la amiloidosis AL puede estar presente en condiciones malignas (como en el presente caso), benignas o pre-malignas. En este tipo, el linfócito B maduro en proliferación monoclonal produce un único tipo de inmunoglobulina, que se deposita. En la amiloidosis primaria, cerca del 80% de los pacientes tienen solamente la inmunoglobulina monoclonal, la mayoría lambda, con la plasmocitosis medular modesta, el 20%, mieloma múltiple<sup>30,31</sup>.

La forma AA está relacionada a un derivado de la proteína plasmática SAA (del inglés "serum amyloid associated protein"), producida en el hígado para auxiliar la fagocitosis por macrófagos.



**Figura 5** - Histología de la médula ósea del hueso iliaco. El tejido hematopoyético fue extensamente sustituido por las células plasmocitárias, que se observan en estas imágenes y que, en (a), fueron negativas para el anticuerpo anticadena leve kappa y, en (b), fueron positivas para el anticuerpo anticadena leve lambda evidenciando la monoclonalidad (la tinción marrón corresponde a positivo). (Reacciones inmunohistoquímicas para cadenas leves; objetiva de 40x en ambas imágenes).

Ocurre en la vigencia de enfermedades inflamatorias crónicas, tales como lepra lepromatosa, tuberculosis, osteomielitis, bronquiectasias, y artritis reumatoide, con duración de años<sup>31</sup>.

La forma A $\beta$  se encontra en la enfermedad cerebral (placas) y en vasos de la lesión de Alzheimer. Además de esto, hay también la ATTR (derivada de la transtiretina o pre albumina), proteína plasmática que transporta tiroxina y retinol (vitamina

A), que está presente en grupos de distúrbios genéticamente determinados (familiar) y en el depósito encontrado en el corazón de adultos mayores (amiloidosis sistémica senil), entre otras formas que no se detallarán aquí<sup>31</sup>.

En cuanto al diagnóstico de la amiloidosis, este depende de la identificación morfológica del amiloide en muestras de tejido apropiadas y observadas en la microscopia óptica<sup>31,32</sup>. En la sospecha clínica, el primer paso sería la demostración del depósito amiloide y viene siendo utilizada la biopsia de grasa abdominal<sup>33,34</sup>, que es positiva en el 85% de los casos de amiloidosis AL<sup>33</sup>. Una vez detectado el depósito sospechoso, que se caracteriza por material amorfo y eosinofílico claro en el tejido, este se debe analizar con tinción de rojo-Congo, idealmente en cortes de 10  $\mu$ m de espesor. Esta tinción, de positiva, resultará en tonalidad roja, en la luz normal, y verde-manzana o verde-botella a la luz polarizada. A partir de ahí, la investigación del tipo de amiloide debe proseguir conforme algoritmo ya establecido<sup>33</sup>. Si no hay historia familiar, se piensa primeramente en el tipo AL que abarca la mayoría de los casos. Así, la investigación sigue con la búsqueda de discrasia plasmocitárea a través de la investigación proteica por inmunofijación de la sangre ósea y orina, además de la médula ósea. La inmunofijación, que sustituye la técnica de inmunoelectroforesis por ser más sensible y rápida, combina las técnicas de electroforesis e inmunoprecipitación, que por la interacción antígenoanticuerpo aumenta la capacidad de identificar las inmunoglobulinas específicas mediante el uso de anticuerpos específicos. La biopsia de médula ósea se debe estudiar con empleo de inmunohistoquímica para las cadenas leves kappa y lambda. Si las investigaciones son negativas, la investigación debe seguir hacia las demás formas<sup>33</sup>. La determinación del tipo de amiloide es necesaria, ya que el tratamiento, además de soporte de acuerdo con el órgano afectado, debe dirigirse hacia la causa básica para la reducción o parada de la deposición amiloide<sup>33-35</sup>, siendo aún la inhibición de la formación de las fibrillas amiloide y drogas antiamiloides con acción proteolítica, dos otros blancos de tratamiento todavía en estudio<sup>34,35</sup>.

El pronóstico se reserva en la amiloidosis generalizada del tipo AL, con sobrevida de 1 a 2 años<sup>33</sup>. Hay mejora de la evolución con la utilización combinada del trasplante autólogo de médula ósea y la quimioterapia<sup>4,35</sup>. En la sistémica reativa (AA), el pronóstico es dependiente del disturbio subyacente<sup>33</sup>.

**Dra. Jussara Bianchi Castelli**

## Referencias

- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Franas GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2005; 112: 154-235.
- Chizner MA. The diagnosis of heart disease by clinical assessment alone. *Curr Probl Cardiol*. 2001; 26: 285-379.
- Simons M, Isner JM. Assessment of relative sensitivities of noninvasive tests for cardiac amyloidosis in documented cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 1992; 69: 425-7.
- Rahman JE, Helou EF, Gelzer-Bell R, Thompson RE, Kuo C, Rodriguez ER, et al. Noninvasive diagnosis of biopsy-proven cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 410-5.



5. Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA, Kyle RA, Tajik AJ, Grogan M. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. *Am J Cardiol.* 2005; 95: 535-7.
6. Patel AR, Dubrey SW, Mendes LA, Skinner A, Cupples RH, Falk RH, et al. Right ventricular dilation in primary amyloidosis: an independent predictor of survival. *Am J Cardiol.* 1997; 80: 486-92.
7. McCarthy RE 3rd, Kasper EK. A review of the amyloidoses that infiltrate the heart. *Clin Cardiol.* 1998; 21: 547-52.
8. Pellikka PA, Holmes DR Jr, Edwards WD, Nishimura RA, Tajik AJ, Kyle RA. Endomyocardial biopsy in 30 patients with primary amyloidosis and suspected cardiac involvement. *Arch Intern Med.* 1988; 148: 662-6.
9. Barreto ACP, Dauar D. Cardiomiopatia restritiva. *Rev Bras Med.* 1986; 5: 29-31.
10. Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med.* 1997; 336: 1224-34.
11. Smedema JP, Snoep G, van Kroonenburgh MP, van Geuns RJ, Dassen WR, Gorgels AP, et al. Cardiac involvement in patients with pulmonary sarcoidosis assessed at two university medical centers in the Netherlands. *Chest.* 2005; 128: 30-5.
12. Chapelon-Abrie C, de Zuttere D, Duhaut P, Veyssier P, Wechsler B, Huong DL, et al. Cardiac sarcoidosis: a retrospective study of 41 cases. *Medicine (Baltimore).* 2004; 83: 315-34.
13. Iwai K, Sekiguti M, Hosoda Y, DeRemee RA, Tazelaar HD, Sharma OP, et al. Racial difference in cardiac sarcoidosis incidence observed at autopsy. *Sarcoidosis.* 1994; 11: 26-31.
14. Thomsen TK, Eriksson T. Myocardial sarcoidosis in forensic medicine. *Am J Forensic Med Pathol.* 1999; 20: 52-6.
15. Winterbauer RH, Lammert J, Selland M, Wu R, Corley D, Springmeyer SC. Bronchoalveolar lavage cell populations in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest.* 1993; 104: 352-61.
16. Uemura A, Morimoto S, Hiramitsu S, Kato Y, Ito T, Hishida H. Histologic diagnostic rate of cardiac sarcoidosis: evaluation of endomyocardial biopsies. *Am Heart J.* 1999; 138: 299-302.
17. Fahy GJ, Marwick T, McCreery CJ, Quigley PJ, Maurer BJ. Doppler echocardiographic detection of left ventricular diastolic dysfunction in patients with pulmonary sarcoidosis. *Chest.* 1996; 109: 62-6.
18. Edwards CQ, Kushner JP. Screening for hemochromatosis. *N Engl J Med.* 1993; 328: 1616-20.
19. Edwards CQ, Griffen LM, Goldgar D, Drummond C, Skolnick MH, Kushner JP. Prevalence of hemochromatosis among 11,065 presumably healthy blood donors. *N Engl J Med.* 1988; 318: 1355-62.
20. Lynch SR, Skikne BS, Cook JD. Food iron absorption in idiopathic hemochromatosis. *Blood.* 1989; 74: 2187-93.
21. Smith LH Jr. Pumping iron. *West J Med.* 1995; 162: 370-1.
22. Niederau C, Strohmeyer G, Stremmel W. Epidemiology, clinical spectrum and prognosis of hemochromatosis. *Adv Exp Med Biol.* 1994; 356: 293-302.
23. Olson LJ, Edwards WD, McCall JT, Ilstrup DM, Gersh BJ. Cardiac iron deposition in idiopathic hemochromatosis: histologic and analytic assessment of 14 hearts from autopsy. *J Am Coll Cardiol.* 1987; 10: 1239-43.
24. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med.* 2003; 138 (4): 338-46.
25. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, Tei C, Lee P, McKenna WJ, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2002; 105 (12): 1407-11.
26. Nakao S, Takenaka T, Maeda M, Kodama C, Tanaka A, Takahara M, et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med.* 1995; 333 (5): 288-93.
27. Pieroni M, Chimenti C, De Cobelli F, Morgante E, Del Maschio A, Gaudio C, et al. Fabry's disease cardiomyopathy: echocardiographic detection of endomyocardial glycosphingolipid compartmentalization. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47 (8): 1663-71.
28. Gersh BJ, McKenna W, Yeon SB. Cardiac manifestations of Fabry disease and screening in patients with left ventricular hypertrophy: Up to Date. (on line). [Accessed on 2009 Oct 9]. Available from: <http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topickey=~exe181lok2>.
29. Hassan WM, Fawzy ME, Al Helaly S, Hegazy H, Malik S. Pitfalls in diagnosis and clinical, echocardiographic, and hemodynamic findings in endomyocardial fibrosis: a 25-year experience. *Chest.* 2005; 128: 3985-92.
30. Shaheen SP, Talwalkar SS, Medeiros LJ. Multiple myeloma and immunosecretory disorders: an update. *Adv Anat Pathol.* 2008; 15: 196-210.
31. Robbins SL, Cotran RS, Kumar V. *Patologia estrutural e funcional.* 6a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan SA; 2000. p. 224-9.
32. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia.* 2009; 23: 3-9.
33. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. *N Engl J Med.* 1997; 337: 898-909.
34. Dember LM. Emerging treatment approaches for the systemic amyloidoses. *Kidney Int.* 2005; 68: 1377-90.
35. Wechalekar AD, Hawkins PN, Gillmore JD. Perspectives in treatment of AL amyloidosis. *Br J Haematol.* 2008; 140: 365-77.