

# Amiloidosis y estenosis aórtica. Asociación epidemiológica y bases patogénicas en común

Lucía Florio<sup>1</sup>

## Importancia del tema

La estenosis valvular aórtica (EA) y la amiloidosis cardíaca (AC) son patologías que aumentan su prevalencia con la edad. La concomitancia de ambas entidades en un mismo paciente añoso no es una rareza y representa un desafío diagnóstico, pronóstico y terapéutico<sup>(1)</sup>.

La EA degenerativa es una de las valvulopatías más prevalentes y la que con más frecuencia requiere intervención en el adulto mayor; la EA severa está presente en más del 4% de los mayores de 70 años y se aproxima al 10% en los mayores de 80 años<sup>(2)</sup>. Dicha entidad impone al ventrículo izquierdo (VI) una sobrecarga de presión que lleva a su hipertrofia, con aumento de las presiones de llenado y desarrollo de insuficiencia cardíaca (IC), la mayoría de las veces con función sistólica preservada. El comienzo de los síntomas marca un cambio en la historia natural de la enfermedad, con aumento significativo de la mortalidad. La sustitución valvular aórtica impacta sobre la curva de supervivencia, haciéndola comparable con el resto de la población de similar edad.

La AC es la miocardiopatía infiltrativa más frecuente, afectando hasta el 25% de los pacientes mayores de 80 años<sup>(3)</sup>. El infiltrado amiloide progresivo produce un aumento del grosor parietal del VI y otras estructuras cardíacas, lo que provoca también disfunción diastólica e IC con fracción de eyección del VI (FEVI) normal o levemente disminuida. Los pacientes con AC diagnosticada tienen mal pronóstico vital, peor aún que los pacientes con EA severa sintomática. La pesquisa de AC ha mejorado en los últimos años, en probable relación con un mejor conocimiento de la patología y el desarrollo de técnicas de imagen que permiten sospechar la enfermedad e incluso confirmarla sin necesidad de pruebas invasivas. Además, en

los últimos años han aparecido nuevas opciones terapéuticas específicas para algunas formas de AC, que impactan de manera positiva sobre el pronóstico.

La asociación de ambas patologías (EA y AC) en un mismo paciente, antes considerada excepcional, se estima en hasta 15% de los pacientes con EA severa, pudiendo alcanzar 30% en aquellos con perfil de bajo gradiente-bajo flujo<sup>(4)</sup>. Por otra parte, en sujetos con TTR-AC reconocida se encuentra una prevalencia de EA moderada a severa de hasta 16%<sup>(5)</sup> (figura 1).

## Bases patogénicas comunes

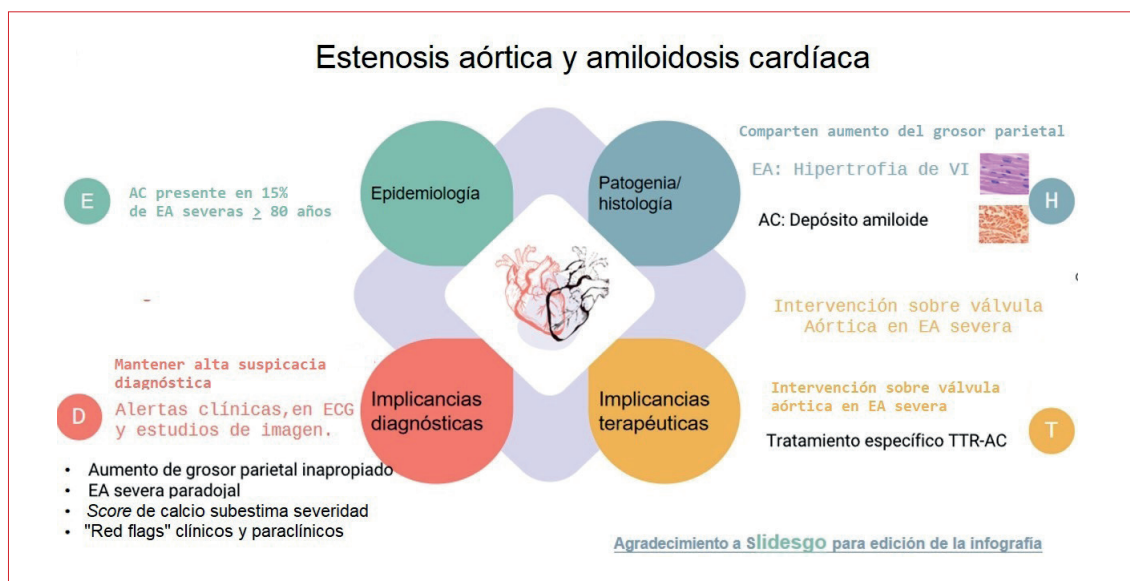
La pregunta es si se trata de una asociación estadística, simplemente por la alta prevalencia de ambas patologías en las personas añosas, o si existe un vínculo etiopatogénico entre ambas. Pensar en una asociación estadística simple, sin relación de causalidad, resulta tentador. Sin embargo, la evidencia disponible sugiere que no parece tratarse sólo de una asociación entre dos patologías prevalentes, sino que podrían compartir varios rasgos de morfología, patogenia y fisiopatología.

La AC lleva al depósito de amiloide en el intersticio miocárdico y también en otras estructuras como las valvas y la pared auricular. Se reconocen dos formas principales de proteínas relacionadas con la AC: la transtiretina (TTR) y la inmuglobulina de cadena liviana (AL). A su vez, la forma de AC a TTR reconoce dos variedades: senil o salvaje (*wild type*: wt-TTR), prevalente en octogenarios, y la forma hereditaria (h-TTR). Mientras que la forma senil no está bien comprendida desde el punto de vista etiopatogénico y parece ser algo más importante que el simple proceso de envejecimiento general, la forma hereditaria es una enfermedad

1. Profesora Agregada de Cardiología. Departamento de Cardiología, Centro Cardiovascular Universitario. Facultad de Medicina, UDELAR

Correspondencia: Dra. Lucía Florio. Correo electrónico: lu.florio@gmail.com

Recibido Set 24, 2021; aceptado Mar 7, 2022



**Figura 1.** Infografía de resumen sobre la epidemiología, bases patogénicas e implicancias diagnósticas y pronósticas de la asociación entre estenosis aórtica severa y amiloidosis cardíaca. EA: estenosis aórtica; AC: amiloidosis cardíaca.

genética con transmisión autosómica dominante que puede verse en sujetos más jóvenes y, según la variedad de la mutación, puede tener mayor o menor grado de compromiso cardíaco o neurológico<sup>(6)</sup>. Lo cierto es que la EA se asocia mayormente a la forma TTR, en particular en mayores de 70 años, mientras que es infrecuente en la forma a AL, que se debe a la producción y acumulación de esta proteína por una discrasia de células plasmáticas primaria. El depósito de amiloide característico del miocardio ventricular que se produce con preservación inicial de la contractilidad en los segmentos apicales, en un inicio determina la aparición de disfunción diastólica que predispone al aumento de las presiones intracavitarias y al desarrollo de IC con función sistólica preservada. La EA comparte la fisiopatología general de la IC por disfunción diastólica predominante, por lo que la concomitancia de ambas enfermedades agrava los síntomas de IC, y a la vez dificulta el reconocimiento de la AC en el paciente con EA severa conocida. El depósito valvar de amiloide, además de provocar un engrosamiento de la válvula (ya presente por presunta etiología degenerativa), también puede agravar la magnitud de la EA; de esta manera, empeoran los síntomas al tiempo que se mimetiza con la patología degenerativa prevalente. En un trabajo que estudió 100 válvulas aórticas estenóticas que fueron reemplazadas por cirugía cardíaca y enviadas a anatomía patológica, se encontró depósito de amiloide en 74 de ellas, lo que demostró una altísima prevalencia de

depósitos valvares, aunque no se pudo confirmar la presencia de las proteínas más comunes en la AC. Se hipotetizó que el estrés hemodinámico y ciertos mecanismos inflamatorios locales pudieran ser la causa de dichos depósitos, que terminan agravando el engrosamiento y la estenosis funcional valvar<sup>(7)</sup>. Audet y col. plantean, asimismo, que el depósito de amiloide puede favorecer la calcificación, al evidenciar depósito amiloide con apolipoproteína AI en los estudios histológicos de las válvulas aórticas estenóticas. Estos hallazgos sugieren que esta apolipoproteína podría promover la calcificación a través de la apoptosis de las células intersticiales valvares, con posterior mineralización<sup>(8)</sup>. Sin embargo, la información actual no es uniforme en este sentido. Hussain y col. reportan un estudio de una serie de casos con estenosis aórtica severa y TTR-AC, en los cuales la tomografía cardíaca (TC) sin contraste informaba valores de calcio menores al límite aceptado de severidad (1.200 AU en mujeres y 2.000 AU en hombres). La explicación a esta disociación podría deberse a una supraestimación de la EA por ecocardiografía, considerando además la mayor prevalencia de EA de bajo flujo-bajo gradiente y FEVI normal, o también a una subestimación de la severidad por TC debido al infiltrado amiloide preponderante sobre el calcio depositado. Este último punto nos agrega un problema en la evaluación diagnóstica de la severidad en aquellos pacientes con EA presumiblemente severa que asocian AC y se presentan con un patrón paradójal (FEVI normal y bajo

flujo-bajo gradiente), donde el *score* de calcio por TC podría no ser el método más acertado para definir severidad, tal como podría ser en otro escenario de acuerdo con las guías de práctica clínica<sup>(9)</sup>.

### Implicancias diagnósticas, pronósticas y terapéuticas

La EA y la AC guardan también similitud en su presentación clínica (aparición o empeoramiento de disnea y/o fatigabilidad en el paciente añoso) y comparten características ecocardiográficas, como el aumento del grosor parietal y la disfunción diastólica, por lo que al evaluar una EA significativa, la presencia de AC concomitante puede pasar desapercibida. Recordemos también que la AC tiene una prevalencia de 20%, predominando también la forma wt-TTR en pacientes con IC y FEVI preservada<sup>(10)</sup>.

Al momento de analizar un paciente con EA mediante ecocardiografía, la sospecha del operador debe ser elevada, pues la mayoría de las alteraciones encontradas pueden ser rápidamente explicadas por la EA, sobre todo si esta es severa. Sin embargo, la presencia de hipertrofia y disfunción diastólica importante deben hacer sospechar la presencia simultánea de ambas patologías, tanto si estamos investigando una posible AC como una EA. La presencia de un área valvular aórtica  $\leq 1 \text{ cm}^2$  en presencia de FEVI preservada y bajo flujo y bajo gradiente (EA paradójal) es otro llamado de atención para despistar la asociación de ambas etiologías. En este último contexto hemodinámico, algunas experiencias han demostrado el valor del ecocardiograma de estrés con dobutamina para diferenciar la EA severa verdadera de la pseudoestenosis aórtica (esta última más frecuente en la AC pura)<sup>(11)</sup>. Destacamos que el uso del eco estrés con dobutamina no está avalado por las guías de práctica clínica para la EA con FEVI preservada y sí para diferenciar la EA severa de la pseudoestenosis en un escenario de FEVI disminuida, bajo flujo y bajo gradiente<sup>(12)</sup>. En concreto, las últimas guías de valvulopatías de la Sociedad Europea de Cardiología aconsejan el uso del *score* de calcio por TC para diferenciar EA severa de no severa en estos pacientes. Sin embargo, en el escenario particular de la AC, y a la luz de lo que hemos explicado previamente, creemos que el *score* de calcio puede subestimar la severidad de la EA y ser confundente en la toma de decisiones terapéuticas.

Además, debe subrayarse el valor del patrón de distribución del *strain* longitudinal del VI, que muestra el típico patrón de preservación de la

deformación apical y disminución de los valores de deformación en los segmentos basales y medios (patrón de *bandera de Japón*), que al estar presente en todos los pacientes con EA y AC<sup>(11)</sup>, sugeriría fuertemente su diagnóstico, aunque no sea patognomónico. Evidentemente, el cardiólogo debe estar atento a otros llamadores de atención de la patología amiloidótica (*red flags*): otros síntomas o signos sugestivos de amiloidosis como síndrome del túnel carpiano, rotura de la cabeza del tendón bicipital, polineuropatía o disautonomía; bajos voltajes en el ECG coincidiendo con aumento del grosor parietal en el ecocardiograma, leve aumento de troponinas séricas en forma persistente, patrón característico de realce tardío en la resonancia magnética con dificultad para anular el miocardio y/o el ya mencionado patrón de *strain* longitudinal del VI<sup>(13)</sup>.

La TTR-AC tiene una mediana de supervivencia de unos 3,6 años<sup>(14)</sup> y la coexistencia de EA y AC implica un peor pronóstico y la presencia de síntomas más marcados. No obstante, Sperry y col., en un estudio retrospectivo de 171 pacientes con TTR-AC, concluyeron que, si bien la asociación de ambas patologías era de mal pronóstico vital a largo plazo, la pesquisa de AC en sujetos con EA de bajo flujo-bajo gradiente y FEVI preservada (los autores destacan el rol del centellograma miocárdico con <sup>99m</sup>Tc y el estudio de patrón de deformación miocárdica) son útiles para iniciar la terapéutica específica precozmente y mejorar el pronóstico<sup>(5)</sup>.

En este último sentido, merecen resaltarse los siguientes aspectos de importancia clínica: el tratamiento con tafamidis como terapéutica emergente para la TTR-AC con capacidad de mejorar los síntomas y el pronóstico a largo plazo<sup>(15)</sup>; la posibilidad de identificar la EA severa de la pseudoestenosis a través del eco estrés con dobutamina en los pacientes con AC; la identificación de los pacientes con EA severa que son candidatos a sustitución aórtica (quirúrgica o percutánea)<sup>(11)</sup>; y el reconocimiento de la AC en los pacientes con EA severa que van a ser intervenidos, con la intención de mejorar la estratificación de riesgo y prevenir las complicaciones vinculadas al tratamiento<sup>(14)</sup>.

Se realizó una breve revisión, actualizando la información disponible en cuanto a la asociación epidemiológica y patogénica de la EA y AC. La información que surge de la investigación de los últimos años y la mejor comprensión de la etiopatogenia han permitido esclarecer el panorama respecto a ciertas vicisitudes diagnósticas, implicancias pronósticas y oportunidades terapéuticas

en ambas patologías, tanto cuando se presentan en forma independiente como cuando se encuentran asociadas. Sabemos que la presencia de AC, si bien implica un peor pronóstico en pacientes con EA severa, no es una limitante para su tratamiento invasivo, y que, al mismo tiempo, el tratamiento específico de la AC mejora los síntomas y el pronóstico en estos pacientes. Recientes avances en el entendimiento de la IC con FEVI preservada con la inclusión de tratamientos *metabólicos*, como las glifosinas, y nuevos estudios disponibles respecto a tratamientos específicos como el tafamidis expanden las opciones terapéuticas farmacológicas, a la vez que mejoran la comprensión de las bases patogénicas subyacentes. Se esperan los resultados de estudios como: “Prevalence and Post-surgical Outcomes of CARDiac Wild-type TransthyrEtin amyloidoSIs in Elderly Patients With Aortic steNosis Referred for Valvular Replacement (AMYLO-CARTESIAN)” (NCT02260466), The Role of Occult Cardiac Amyloid in the Elderly With Aortic Stenosis (ATTRact-AS) (NCT03029026) y Prevalence of Transthyretin Cardiac Amyloidosis in Clinically Significant Aortic Stenosis (NCT04899180), todos en etapa de reclutamiento, que esperamos contribuyan a profundizar la comprensión sobre ambas patologías por separado y sobre su compleja asociación.

**Lucía Florio**, ORCID 0000-0002-9608-2666

Editor responsable: Federico Ferrando

## Bibliografía

1. Ternacle J, Krapf L, Mohty D, Magne J, Nguyen A, Galat A, et al. Aortic stenosis and cardiac amyloidosis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74(21):2638-51. doi: 10.1016/j.jacc.2019.09.056.
2. Danielsen R, Aspelund T, Harris T, Gudnason V. The prevalence of aortic stenosis in the elderly in Iceland and predictions for the coming decades: the AGES-Reykjavík study. *Int J Cardiol* 2014; 176(3):916-22. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.08.053.
3. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, Notkola I, Sulkava R, Hardy J, et al. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study. *Ann Med* 2008; 40(3):232-9. doi: 10.1080/07853890701842988.
4. Ruberg F, Grogan M, Hanna M, Kelly J, Maurer M. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(22):2872-91. doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.003.
5. Sperry B, Jones B, Vranian M, Hanna M, Jaber W. Recognizing transthyretin cardiac amyloidosis in patients with aortic stenosis: impact on prognosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016; 9(7):904-6. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.10.023.
6. Maurer M, Hanna M, Grogan M, Dispenzieri A, Witteles R, Drachman B, et al; THAOS Investigators. Genotype and phenotype of transthyretin cardiac amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *J Am Coll Cardiol* 2016; 68(2):161-72. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.596.
7. Kristen A, Schnabel P, Winter B, Helmke B, Longereich T, Hardt S, et al. High prevalence of amyloid in 150 surgically removed heart valves--a comparison of histological and clinical data reveals a correlation to atheroinflammatory conditions. *Cardiovasc Pathol* 2010; 19(4):228-35. doi: 10.1016/j.carpath.2009.04.005.
8. Audet A, Côté N, Couture C, Bossé Y, Després J, Pibarot P, et al. Amyloid substance within stenotic aortic valves promotes mineralization. *Histopathology* 2012; 61(4):610-9. doi: 10.1111/j.1365-2559.2012.04265.x.
9. Hussain M, Hanna M, Rodríguez L, Griffin B, Watson C, Phelan D, et al. Subthreshold aortic valve calcium scores in severe aortic stenosis and transthyretin cardiac amyloidosis. *JACC Case Rep* 2020; 2(14):2205-9. doi: 10.1016/j.jaccas.2020.10.002.
10. Mohammed S, Mirzoyev S, Edwards W, Dogan A, Grogan D, Dunlay S, et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2014; 2(2):113-22. doi: 10.1016/j.jchf.2013.11.004.
11. Piskó G, Jenei Z, Varga G, Apor A, Vágó H, Czibor S, et al. Coexistence of aortic valve stenosis and cardiac amyloidosis: echocardiographic and clinical significance. *Cardiovasc Ultrasound* 2019; 17(1):32. doi: 10.1186/s12947-019-0182-y.
12. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022; 43(7):561-632. doi: 10.1093/eurheartj/ehab395.
13. Kwok C, Farzaneh-Far A, Mamas M. Red flags in cardiac amyloidosis. *Eur J Prev Cardiol* 2020; 27(17):1804-05. doi: 10.1177/2047487319884371.
14. Grogan M, Scott C, Kyle R, Zeldenrust S, Gertz M, Lin G, et al. Natural history of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis and risk stratification using a novel staging system. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68(10):1014-20. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.033.
15. Maurer M, Schwartz J, Gundapaneni B, Elliott P, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al; ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018; 379(11):1007-16. doi: 10.1056/NEJMoa1805689.