

Terapia mediante ultrafiltración peritoneal como una alternativa de mejora pronóstica en un caso de amiloidosis primaria por cadenas ligeras AL con afectación cardiaca

Peritoneal ultrafiltration therapy as an alternative for prognostic improvement in a case of AL amyloidosis light chain with cardiac involvement

Fernando Candanedo ¹, Marta Alonso ², Mónica Martín ³, Francisco Javier Camacho ⁴, Francisco José Morales ⁵, Pedro Quirós ⁶

ABSTRACT

Amyloidosis is a systemic disease characterized by poor protein processing and systemic deposition. Amyloid material shows positive staining for “Congo red” under light microscopy. Many proteins can lead to amyloid deposition. The most frequent forms of this disease are primary amyloidosis (AL) due to alpha light chains and amyloidosis due to transthyretin. In alpha light chain AL amyloidosis, there is an exaggerated clonal proliferation of a single alpha light chain subtype. The kidney is the most frequently affected organ, followed by the heart. Kidney protein deposition can be at the glomerular or tubular level. The most frequent form is at the glomerular level, causing proteinuria, nephrotic syndrome in some cases, and kidney dysfunction. In the heart, the deposition of these proteins causes left ventricular hypertrophy, valvular involvement, and cardiac rhythm disorders, all of which contribute to an evolution towards heart failure with preserved left ventricle ejection fraction (LVEF).

Cardiac involvement, specifically when it results in congestive symptoms, determines this disease's prognosis, morbidity, and mortality. The congestive symptoms will mark the course of the disease, as occurs in most patients with heart failure, regardless of the etiology that causes it. Refractory congestion occurs when congestive signs and symptoms do not respond to the usual treatment with diuretics. Peritoneal ultrafiltration has been positioned as an alternative for the clinical management of refractory systemic congestion. Peritoneal ultrafiltration, unlike hemodialysis, allows a more continuous and physiological depletion with less stress on the myocardium and better preservation of residual renal function.

We present the case of a patient studied for heart failure with preserved LVEF and chronic kidney disease with a final diagnosis of AL light chain amyloidosis. Despite receiving chemotherapy treatment, he presented a rapid progression of the disease with severe cardiac involvement, the development of

Correspondencia:
Fernando Candanedo
ORCID:
0000-0002-2296-1297
fercandanedo@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 30-11-2022
Corregido: 29-05-2023
Aceptado: 03-08-2023

- 1) Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de Puerto Real. Puerto Real (Cádiz). España.
- 2) Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Av. Ana de Viya, 21, 11009 Cádiz. España.
- 3) Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de Puerto Real. Puerto Real (Cádiz). España.
- 4) Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de Puerto Real. Puerto Real (Cádiz). España.
- 5) Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de Puerto Real. Puerto Real (Cádiz). España.
- 6) Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Puerto Real. Puerto Real (Cádiz). España.

clinical congestion refractory to medical treatment, and minimal quality of life. He was proposed to participate in the peritoneal ultrafiltration program as a therapeutic measure for congestive symptoms. After being included in the treatment, this technique allowed him to control his symptoms and improve the prognosis of his disease in the short term, significantly improving his quality of life.

KEYWORDS: amyloidosis; heart failure; congestion; peritoneal ultrafiltration

RESUMEN

La amiloidosis es una enfermedad sistémica caracterizada por un mal procesamiento de proteínas y un posterior depósito sistémico de las mismas. Típicamente el material amiloide presenta, en la microscopía óptica, tinción “Rojo Congo” positiva. Son numerosas las proteínas que pueden dar lugar a un depósito de material amiloide. Las formas más frecuentes de esta enfermedad son la amiloidosis primaria (AL) por cadenas ligeras alfa y la amiloidosis por transtiretina. En la amiloidosis AL por cadenas ligeras alfa existe una proliferación clonal exagerada de un único subtipo de cadenas ligeras alfa. El riñón es el órgano afectado con más frecuencia en esta enfermedad, seguido del corazón. A nivel renal el depósito de proteínas puede estar a nivel glomerular o tubular. La forma más frecuente es a nivel glomerular provocando la aparición de proteinuria, síndrome nefrótico y en algunos casos, evolución hacia disfunción renal. En el corazón el depósito de estas proteínas provoca hipertrofia ventricular izquierda, así como afectación valvular y trastornos del ritmo cardiaco y todo ello contribuye a una evolución hacia la insuficiencia cardiaca con FEVI conservada. La afectación cardiaca, y más concretamente la clínica de congestión va a condicionar el pronóstico y la morbimortalidad de esta enfermedad. Los síntomas congestivos van a marcar el curso de la enfermedad como ocurre en la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardiaca independiente de la etiología que cause la misma. Cuando los signos y síntomas congestivos no responden al tratamiento habitual mediante diuréticos hablamos de congestión refractaria. En los últimos años la terapia mediante ultrafiltración peritoneal se ha posicionado como una alternativa terapéutica eficaz para el tratamiento de la congestión sistémica refractaria. La ultrafiltración peritoneal a diferencia

de la hemodiálisis permite una depleción más continua y fisiológica con un menor aturdimiento a nivel del miocárdico y preservando mejor la función renal residual. Presentamos el caso de un paciente estudiado inicialmente por insuficiencia cardiaca con FEVI conservada y enfermedad renal crónica con diagnóstico final de amiloidosis por cadenas ligeras AL. A pesar de recibir tratamiento quimioterápico presentó una rápida progresión de la enfermedad con una severa afectación cardiaca, con desarrollo clínico de congestión refractaria al tratamiento médico y una calidad de vida muy limitada por la misma. Fue propuesto para inicio de programa de ultrafiltración peritoneal como medida terapéutica para los síntomas congestivos, y tras comenzar tratamiento mediante esta técnica consiguió controlar la sintomatología y mejorar el pronóstico de su enfermedad a corto plazo consiguiendo a su vez una importante mejoría en su calidad de vida.

PALABRAS CLAVE: amiloidosis; insuficiencia cardiaca; congestión; ultrafiltración peritoneal

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 73 años con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, fibrilación auricular (FA) permanente y disfunción eréctil. En junio de 2020 ingresa por debut de Insuficiencia Cardiaca (IC) y FA con respuesta ventricular rápida. Se realizó una ecocardiografía transtorácica que mostraba hipertrofia ventricular izquierda (HVI) severa, con datos sugestivos de enfermedad infiltrativa y fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) conservada. Durante dicho ingreso se diagnosticó enfermedad renal crónica estadio G4A2, sin seguimiento previo por Nefrología y con signos de nefropatía médica en ecografía reglada, lo que no permitía biopsia renal. Al alta, se solicitó estudio hematológico y gammagrafía con difosfono-propanodicarboxílico (DPD) para despistaje de amiloidosis cardiaca.

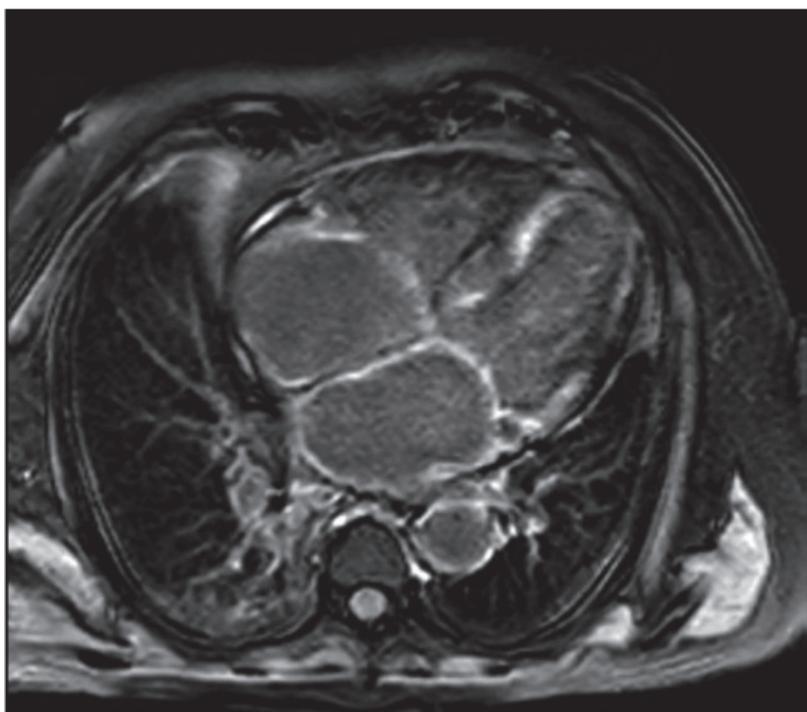
El proteinograma solicitado mostró un dudoso pico monoclonal de cadenas ligeras por lo que se solicitó la realización de una biopsia de médula ósea, que evidenció un bajo porcentaje de células plasmáticas de morfología atípica con inmunofenotipo no compatible con amiloidosis. La gammagrafía con DPD presentó un score de

Perugini de 0.

Ante los resultados obtenidos y dada la persistencia de la sospecha clínica, se realizó una resonancia magnética cardíaca (**imagen 1**), que mostraba espesor ventricular izquierdo severamente aumentando de tamaño,

disfunción ventricular moderada, aumento de T1 nativo y realce tardío con Gadolinio con patrón subendocárdico y múltiples zonas de transmuralidad, difuso y muy extenso, afectando a la totalidad de las cámaras cardíacas; todo ello compatible con amiloidosis.

Imagen 1: RMN cardíaca.



Se observa secuencia de realce tardío con gadolinio con patrón subendocárdico y múltiples zonas de realce transmural, difuso y extenso, afectando a la totalidad de cámaras cardíacas.

Tras una biopsia de grasa subcutánea negativa se solicitó biopsia miocárdica. El estudio anatomopatológico mediante técnicas de inmunohistoquímica e inmunofluorescencia de la muestra mostró tejido miocárdico con depósito de material amiloide interfibrilar que no expresaba prealbúmina (estudio para transtiretina negativo) y mostraba ligera restricción a cadena ligera lambda sobre kappa. Con estos datos, se confirmó histológicamente el diagnóstico de amiloidosis por cadenas ligeras alfa (AL). El paciente fue remitido a Hematología, quienes inician tratamiento quimioterápico mediante ciclos mensuales de Bortezomib + Dexametasona + Ciclofosfamida con un total de 5 ciclos que fueron bien tolerados.

Presentó una evolución clínica tórpida con hasta cinco ingresos hospitalarios, tres de ellos en dos meses por IC, manteniéndose posteriormente en clase funcional NYHA III-IV con congestión

sistémica muy severa e importante deterioro subagudo de su función renal basal. De manera progresiva presentó resistencia al tratamiento diurético, por lo que se intentó bloqueo secuencial de la nefrona, así como tratamiento con suero hipertónico sin conseguir respuesta clínica. Con ello el paciente inició un cuadro depresivo mayor, presentando una limitación funcional severa, llegando a una situación de dependencia parcial para las actividades de la vida diaria. Se decidió en dicho momento iniciar tratamiento con terapia de ultrafiltración peritoneal con esquema de un intercambio nocturno con icodextrina 1500 ml con ultrafiltración de 1000 ml en cada uno de ellos. A las dos semanas del inicio de dicho tratamiento, pudo evidenciarse una franca mejoría clínica, encontrándose el paciente desde entonces y hasta ahora en clase funcional NYHA I, sin congestión sistémica y con función renal estable.

Esta mejoría clínica supuso una mejoría sustancial de la calidad de vida del paciente permitiéndole volver a una situación basal muy similar a la previa al diagnóstico de la enfermedad (**Tabla 1**).

Evolución de los principales parámetros analíticos monitorizados durante el primer año de seguimiento tras la inclusión en programa de ultrafiltración peritoneal.

Tabla 1

	Inicio terapia	6 meses	1º año
Creatinina (mg/dl)	3.19	3.66	2.66
Filtrado glomerular estimado – CKD EPI (ml/min/1.73m ²)	18	17	23
Urea (mg/dl)	138	139	116
Sodio (mEq/L)	139	131	142
Potasio (mEq/L)	4.4	4.8	4.3
Calcio corregido con proteínas totales (mg/dl)	10.16	9.4	9.6
Fósforo (mg/dl)	4.3	4.2	3.4
Hemoglobina (g/dl)	10.2	10.6	10

DISCUSIÓN

La amiloidosis engloba a un grupo de enfermedades sistémicas caracterizadas por un mal plegamiento de proteínas solubles que se depositan de manera sistémica ^(1,2). En este caso describimos un paciente con amiloidosis por cadenas ligeras alfa, cuya afectación renal incluye a dos tercios de los pacientes, seguida de afectación cardíaca hasta en un 50% ⁽²⁾. En esta enfermedad existe un clon de células plasmáticas que prolifera de manera inapropiada y exagerada produciendo grandes cantidades del dominio variable de un único subtipo de cadena ligera alfa ⁽³⁾.

La afectación renal más frecuente es el depósito de cadenas ligeras a nivel glomerular, dando lugar a proteinuria, a veces en rango nefrótico, y en mayor o menor medida disfunción renal progresiva ⁽⁴⁾. A nivel cardíaco, el depósito de cadenas ligeras produce HVI, arritmias y valvulopatías, y todo ello en conjunción puede condicionar IC progresiva con FEVI inicialmente conservada ⁽²⁾.

El pronóstico de esta enfermedad es malo, con una mortalidad a los dos años del diagnóstico del 80% con tratamiento, basado en quimioterapia sistémica asociada en algunos casos a trasplante de órganos hematopoyéticos ⁽⁴⁾. La mortalidad de esta enfermedad viene marcada por la disfunción de órganos afectados por el depósito de proteínas y es la afectación cardíaca la principal causa de la morbilidad y mortalidad condicionando el

pronóstico ^(4,5).

Como hemos descrito previamente, una de las principales limitaciones de los pacientes con amiloidosis AL y que llega a constituirse como marcador pronóstico, es la clínica de congestión sistémica. En nuestro caso estos síntomas evolucionaron rápidamente a una situación de resistencia a los diuréticos. Llegados a este punto, la ultrafiltración peritoneal como tratamiento para la congestión refractaria, ha sido avalada en los últimos años por varios estudios como medida terapéutica eficaz ^(6,7). Esta técnica permite una ultrafiltración en pacientes con una situación hemodinámica comprometida basalmente, la cual provoca un menor aturdimiento miocárdico, si la comparamos con la hemodiálisis, con una mejor preservación de la FEVI y de la función renal residual ^(6,7). Esto permite una depleción más continua y fisiológica, desaparición evidente de los signos y síntomas congestivos y mejoría de la clase funcional, así como de la calidad de vida de los pacientes ^(6,7).

En conclusión, la congestión refractaria supone una importante causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca y esta condiciona, a su vez, la morbimortalidad de enfermedades sistémicas como la amiloidosis AL ⁽⁸⁾. Recientemente, la ultrafiltración peritoneal se ha presentado como una opción terapéutica eficaz, mejorando la calidad de vida y el pronóstico

de pacientes en los que estos síntomas son determinantes en el curso de la enfermedad ⁽⁸⁾, llegando en casos como el presentado a mejorar la clase funcional y descenso de morbilidad con una enfermedad sistémica de mal pronóstico asociado.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Mohty D, Damy T, Cosnay P, et al. Cardiac amyloidosis: Updates in diagnosis and management. *Archives of Cardiovascular Disease* 2013; 106: 528-40.
- 2) Oerlemans M, Rutten K, Minnema M, et al. Cardiac amyloidosis: the need for early diagnosis. *Neth Heart J*. 2019; 27(11):525-36.
- 3) Barge-Caballero G, Couto-Mallón D, Barge-Caballero E, et al. ¿Cómo enfrentarse a una sospecha clínica de amiloidosis cardíaca? Un enfoque práctico para el diagnóstico. *CardiCore*. 2017; 52(1): 27–34.
- 4) Redondo-Pachón MD, Enríquez R, Sirvent A et al. Debut de amiloidosis AL con afectación grave cardíaca y renal: una asociación poco frecuente de infausto pronóstico. A raíz de 2 casos. *Nefrología* 2012; 32(6): 848-50.
- 5) Carretero M, Aguirre MA, Villanueva E, et al. Características y evolución de los pacientes con amiloidosis sistémica y compromiso cardíaco. *Arch Cardiol Mex*. 2022; 92(1): 60-67.
- 6) François K, Claudio Ronco C, Bargmana JM. Peritoneal Dialysis for Chronic Congestive Heart Failure. *Blood Purif* 2015; 40: 45–52.
- 7) Nuñez J, Gonzalez M, Miñana G, et al. Diálisis peritoneal ambulatoria continua y evolución clínica de pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva refractaria. *Rev Esp Cardiol*. 2012; 65(11): 986–95.
- 8) Lu R, Muciño-Bermejo MJ, Ribeiro LC, et al. Peritoneal Dialysis in Patients with Refractory Congestive Heart Failure: A Systematic Review. *Cardiorenal Med* 2015; 5: 145–56.