

11205

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

116



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA IGNACIO CHAVEZ

AMILOIDOSIS CARDIACA.
PRESENTACION DE UN CASO Y REVISION DE LA
LITERATURA.

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN:
CARDIOLOGIA
PRESENTA
DRA. SILVIA SERRANO ARELLANO

TUTOR DE TESIS: DR. GERARDO VIEYRA HERRERA.



MEXICO, D. F.

14 DE SEPTIEMBRE DEL 2007

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1



Universidad Nacional
Autónoma de México



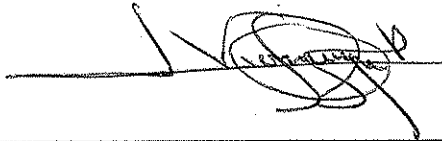
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

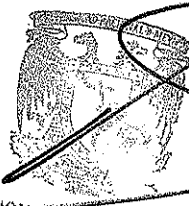
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

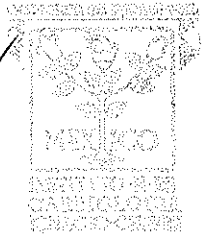
TUTOR:



DR GERARDO VIEYRA HERRERA.



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.



Dirección de
Enseñanza

Agradecimientos:

A Dios, por todo lo que me ha dado.

A mi familia: A Padres que siempre me han apoyado en todo lo que he realizado; a mi esposo Víctor Hugo , y a mis hijos: Víctor Hugo y Emilio Augusto, que con su amor son el principal estímulo para que cada día sea mejor tanto a nivel personal como profesional.

A mi tutor: Dr Gerardo Vieyra Herrera que con su apoyo y enseñanza permitió la realización de esta obra.

En especial mi gratitud al Dr José Angel Romero, y Dra. Ma. Del Carmen Ávila Casado por su valiosa colaboración en la terminación de esta obra.

INDICE

INTRODUCCIÓN	5
PRESENTACIÓN DEL CASO	5
REVISIÓN DE LA LITERATURA	7
IMÁGENES	14
BIBLIOGRAFÍA	24

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCION

La amiloidosis es un proceso patológico que resulta del depósito peculiar de fibrillas B trenzadas en hojas plegadas formadas por varias proteínas.^{1,2,3} Se puede encontrar amiloide en casi todos los órganos, pero la enfermedad clínicamente evidente aparece solo si existe infiltración extensa y en general se puede clasificar en dos tipos: amiloidosis primaria y amiloidosis secundaria. La amiloidosis primaria es causada por el depósito de una proteína amiloide compuesta de porciones de inmunoglobulinas de cadena ligera (designada AL), producidas por una población monoclonal de células plasmáticas, a menudo como causa de un mieloma múltiple.⁴

La amiloidosis secundaria se debe a la producción de una proteína, no inmunoglobulina, denominada AA.² También existe la amiloidosis familiar que se hereda con carácter autosómico dominante y depende de la producción de una proteína llamada transtiretina. Esta última tiene tres presentaciones clínicas: a) neuropatía progresiva, b) miocardiopatía y c) neuropatía.^{5,6,7} La amiloidosis sistémica senil se debe a la producción de una proteína parecida al factor natriurético auricular o transtiretina.^{2,8}

La afección cardíaca es frecuente en caso de amiloidosis asociada a discrasia por inmunocitos⁹ y es menos frecuente en las otras entidades, la amiloidosis cardíaca es más común en hombres que en mujeres y es rara antes de los 30 años de edad.³ La afección del aparato cardiovascular por amiloide produce varias manifestaciones clínicas. La forma más frecuente de presentación es la de una miocardiopatía restrictiva,¹⁰ La segunda manifestación más frecuente es la de una insuficiencia cardíaca congestiva debida a disfunción sistólica,^{7,10} seguida por la hipotensión ortostática, que se presenta en 10% de los casos.¹¹ Otra anomalía se da a nivel de la formación y conducción del impulso cardíaco, originando arritmias y trastornos de la conducción.² A continuación se presenta el caso de una mujer con amiloidosis cardíaca que presentaba tres de estas manifestaciones.

PRESENTACION DEL CASO.

Mujer de 64 años de edad con antecedentes de tabaquismo crónico, histerectomía a los 44 años por miomatosis uterina, inició 1 año previo a su hospitalización con astenia, adinamia, hiporexia, pérdida de peso de aproximadamente 15 Kg, y edema de miembros inferiores que fue progresivo y ascendente Cuatro meses previos a su ingreso presentaba disnea de pequeños esfuerzos, ortopnea y eventos de disnea paroxística nocturna, por lo que acudió con médico privado quién la encontró con datos de insuficiencia cardíaca descompensada, por lo que le inició manejo con diuréticos. Le realizó además estudios de laboratorio y gabinete entre ellos, ultrasonido abdominal de hígado y vías biliares, documentando litiasis vesicular. La serie gastroduodenal reportó compresión extrínseca de la segunda porción del duodeno, siendo ésta sugestiva de la presencia de un cáncer de páncreas, por lo que se decidió realizar tomografía computada de abdomen que descartó la presencia de masas tumorales o de otra patología intraabdominal. Ante los datos de falla ventricular se le realizó, en medio particular, un ecocardiograma transtorácico el cual demostró la presencia de masa intraauricular izquierda. El trazo ECG tomado en su localidad registraba un ritmo nodal, por lo que fue finalmente enviada al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, y de ahí referida a este Instituto para el estudio de su patología cardíaca. La paciente ingresó a la unidad coronaria con los siguientes datos a la EF: TA 110/60 mmHg, FC. 60/min FR 20/min. Femenino de complexión delgada, en malas condiciones generales sin tolerar decúbito, cuello con plétora yugular grado III, sin adenomegalias, pulsos carotídeos presentes de buena amplitud e intensidad,⁵ sin soplos, área precordial con apex en 5° EII y LMC. A la auscultación se escuchaban ruidos⁵

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCION

La amiloidosis es un proceso patológico que resulta del depósito peculiar de fibrillas B trenzadas en hojas plegadas formadas por varias proteínas.^{1,2,3} Se puede encontrar amiloide en casi todos los órganos, pero la enfermedad clínicamente evidente aparece solo si existe infiltración extensa y en general se puede clasificar en dos tipos: amiloidosis primaria y amiloidosis secundaria. La amiloidosis primaria es causada por el depósito de una proteína amiloide compuesta de porciones de inmunoglobulinas de cadena ligera (designada AL), producidas por una población monoclonal de células plasmáticas, a menudo como causa de un mieloma múltiple.⁴

La amiloidosis secundaria se debe a la producción de una proteína, no inmunoglobulina, denominada AA.² También existe la amiloidosis familiar que se hereda con carácter autosómico dominante y depende de la producción de una proteína llamada transtiretina. Esta última tiene tres presentaciones clínicas: a) neuropatía progresiva, b) miocardiopatía y c) neuropatía.^{5,6,7} La amiloidosis sistémica senil se debe a la producción de una proteína parecida al factor natriurético auricular o transtiretina.^{2,8}

La afección cardíaca es frecuente en caso de amiloidosis asociada a discrasia por inmunocitos⁹ y es menos frecuente en las otras entidades, la amiloidosis cardíaca es más común en hombres que en mujeres y es rara antes de los 30 años de edad.³ La afección del aparato cardiovascular por amiloide produce varias manifestaciones clínicas. La forma más frecuente de presentación es la de una miocardiopatía restrictiva,¹⁰ La segunda manifestación más frecuente es la de una insuficiencia cardíaca congestiva debida a disfunción sistólica,^{7,10} seguida por la hipotensión ortostática, que se presenta en 10% de los casos.¹¹ Otra anomalía se da a nivel de la formación y conducción del impulso cardíaco, originando arritmias y trastornos de la conducción.² A continuación se presenta el caso de una mujer con amiloidosis cardíaca que presentaba tres de estas manifestaciones.

PRESENTACION DEL CASO.

Mujer de 64 años de edad con antecedentes de tabaquismo crónico, histerectomía a los 44 años por miomatosis uterina, inició 1 año previo a su hospitalización con astenia, adinamia, hiporexia, pérdida de peso de aproximadamente 15 Kg, y edema de miembros inferiores que fue progresivo y ascendente Cuatro meses previos a su ingreso presentaba disnea de pequeños esfuerzos, ortopnea y eventos de disnea paroxística nocturna, por lo que acudió con médico privado quién la encontró con datos de insuficiencia cardíaca descompensada, por lo que le inició manejo con diuréticos. Le realizó además estudios de laboratorio y gabinete entre ellos, ultrasonido abdominal de hígado y vías biliares, documentando litiasis vesicular. La serie gastroduodenal reportó compresión extrínseca de la segunda porción del duodeno, siendo ésta sugestiva de la presencia de un cáncer de páncreas, por lo que se decidió realizar tomografía computada de abdomen que descartó la presencia de masas tumorales o de otra patología intraabdominal. Ante los datos de falla ventricular se le realizó, en medio particular, un ecocardiograma transtorácico el cual demostró la presencia de masa intraauricular izquierda. El trazo ECG tomado en su localidad registraba un ritmo nodal, por lo que fue finalmente enviada al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, y de ahí referida a este Instituto para el estudio de su patología cardíaca. La paciente ingresó a la unidad coronaria con los siguientes datos a la EF: TA 110/60 mmHg, FC. 60/min FR 20/min. Femenino de complejión delgada, en malas condiciones generales sin tolerar decúbito, cuello con plétora yugular grado III, sin adenomegalias, pulsos carotídeos presentes de buena amplitud e intensidad,⁵ sin soplos, área precordial con apex en 5° EII y LMC. A la auscultación se escuchaban ruidos⁵

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

cardiacos rítmicos, 1° y 2° ruido normal, con tercer ruido, sin soplos, ni frote pericárdico. Campos pulmonares con presencia de estertores crepitantes subescapulares, bilaterales y con integración del síndrome de derrame pleural derecho en región basal. El abdomen se encontró globoso a expensas de líquido de ascitis, presencia de dolor a la palpación en hipocondrio derecho, hepatomegalia de 4cm x 3 cm x 3 cm por debajo del borde costal derecho. Peristalsis presente, de características normales. Miembros inferiores con edema bilateral (+++) hasta la porción superior de ambas piernas.

Laboratorios de ingreso:

Hb g/dl	Hto %	Leuc Cel/mm ³	Plaq. /mm ³	Creat. mg/dl	BUN mg/dl	Gluc. mg/dl	Na mEq/L	K mEq/L
14.6	43	5,200	319,000	1.1	24	129	125	4.8

Gasometría arterial: pH 7.42, PO₂: 49 mmHg, PCO₂: 28.3 mmHg y SatO₂ del 85%.

Exámenes de gabinete:

Radiografía de tórax: cardiomegalia grado II con hipertensión venocapilar severa y derrame pleural derecho de aproximadamente un 50%.(figura 1)

Trazo electrocardiográfico: ritmo nodal con Fc. de 65 por min., QRS 90 mseg. eje ARS - 30° con bloqueo de fascículo anterior de la rama izquierda de Haz de His y pobre progresión del primer vector de V1 a V3. Onda QS en DII, DIII y AVF.

(Figura 2)

Con lo anterior se inició manejo para la falla cardíaca con O₂, reposo, diurético, IECA, e inotrópicos.

06/JUL/99: Después de su ingreso en la Unidad de Cuidados Coronarios (UCC) se le realizó ecocardiograma que reportó: Rao 33 mm, AI 47mm, SIV 14mm, PP 10mm, DDVI 39mm, DSVI 25mm, FE 50%, con velocidades de tracto de salida y de grandes vasos normales, movilidad global disminuida y dilatación de ambas aurículas. El flujo dopler transmitral sugirió un patrón restrictivo, el septum interauricular y ventricular se encontraron engrosados (figura 3), con insuficiencia mitral, tricúspidea y pulmonar ligeras. Se observó además la presencia de una tumoración en atrio izquierdo, en la pared lateral y posterior, de aproximadamente 26x18mm sugestivo de trombo intracavitario.(Figura 4) Por las características previas se sospechó masa intra-cardíaca (probable metástasis) en el contexto de probable cáncer de páncreas (debido al reporte de la SEG D del 30/JUN/99 que reportaba compresión extrínseca a nivel de la segunda porción duodenal), versus el diagnóstico de miocardiopatía restrictiva probablemente infiltrativa.

La TAC tóraco-abdominal se observó con importante derrame pleural derecho en aproximadamente un 50% y derrame pleural izquierdo en aproximadamente 20%, (figura5). Se observaron cavidades cardíacas de tamaño normal con septum interauricular y ventricular engrosados. No se demostró la presencia de masa tumoral en páncreas o a cualquier otro nivel por lo que, aunado a la realización de marcadores tumorales que se reportaron negativos, se pudo razonablemente descartar el diagnóstico de cáncer de páncreas.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

9/JUL/99. Se realizó ecocardiograma transesofágico, con dopler pulsado en válvula mitral que demostró un patrón de llenado restrictivo(figura 6) y la presencia de múltiples trombos en ambas aurículas con engrosamiento significativo en las paredes auriculares de aproximadamente 10 mm (figura 7 y 8), sugiriendo la presencia de un proceso infiltrativo... Debido a la presencia de trombosis auricular se decidió agregar anticoagulación con heparina, además del manejo ya establecido. La evolución de la paciente fue tórpida a pesar del tratamiento. El derrame pleural derecho presentado a su ingreso se resolvió , pero continuó con datos de falla ventricular.

14/JUL/99. La paciente es egresada de la UCC e ingresa a hospitalización para continuar manejo y estudio.

16/JUL/99. Debido al trastorno del ritmo presentado por la paciente, el servicio de arritmias decidió realizar Holter de 24 horas. El reporte de éste fue: ritmo de base nodal, con una FVM de 62/min con extrasístoles ventriculares frecuentes de una sola morfología y sin pausas mayores de 2.5 segundos. Con esto se recomendó solamente vigilancia médica estrecha.

La evolución siguió siendo tórpida, con desarrollo de hiporexia y caquexia importante. Se encontraron datos de falla prerrenal con elevación discreta de azoados.

18/JUL/99. Ante la evidencia sugestiva de miocardiopatía restrictiva con probable infiltración. se sospechó la posibilidad de infiltración amiloide. Se realizó biopsia de grasa periumbilical para confirmar diagnóstico, sin embargo, ésta se reportó negativa para presencia de material amiloide.

20/JUL/99. Se intentó realizar cateterismo cardiaco derecho e izquierdo con ventriculografía. sin embargo, éste fue suspendido en varias ocasiones por intolerancia de la paciente al decúbito. Finalmente se logró realizar el procedimiento con toma de biopsia de endocardio derecho. El reporte histopatológico fue la presencia de infiltrado cardiaco extracelular patognomónico de material amiloide.(figura 9 y 10)).

Con esto, el diagnóstico final fue el de una amiloidosis primaria con gammopatía fundamental no caracterizada con afección cardiaca, ya que se realizó electroforesis de proteínas (para descartar la presencia de cadenas ligeras en orina) descartándose la posibilidad de una amiloidosis primaria asociada a discrasia sanguínea del tipo de mieloma múltiple.

Toda vez que se completó diagnóstico y después de haber hablado con sus familiares acerca de las características de la enfermedad, del hecho de no existir cura para la amiloidosis, y haber comentado el pronóstico malo a corto plazo, se decide de común acuerdo, por el servicio tratante y los familiares, su egreso a domicilio.

17/AGO/99. La paciente fue dada de alta por máximo beneficio y con tratamiento de apoyo a base de anticoagulantes y diuréticos, falleciendo finalmente en su domicilio, por lo que no fue posible solicitar el estudio anatomopatológico.

REVISIÓN DE LA LITERATURA.

La amiloidosis es una enfermedad caracterizada por el depósito de proteínas amiloideas de carácter insoluble y fibrilar, casi siempre en los espacios extracelulares de órganos y tejidos. Las proteínas fueron descritas por primera vez por Virchow en 1854, que las denominó de ésta⁷

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

9/JUL/99. Se realizó ecocardiograma transesofágico, con dopler pulsado en válvula mitral que demostró un patrón de llenado restrictivo(figura 6) y la presencia de múltiples trombos en ambas aurículas con engrosamiento significativo en las paredes auriculares de aproximadamente 10 mm (figura 7 y 8), sugiriendo la presencia de un proceso infiltrativo... Debido a la presencia de trombosis auricular se decidió agregar anticoagulación con heparina, además del manejo ya establecido. La evolución de la paciente fue tórpida a pesar del tratamiento. El derrame pleural derecho presentado a su ingreso se resolvió , pero continuó con datos de falla ventricular.

14/JUL/99. La paciente es egresada de la UCC e ingresa a hospitalización para continuar manejo y estudio.

16/JUL/99. Debido al trastorno del ritmo presentado por la paciente, el servicio de arritmias decidió realizar Holter de 24 horas. El reporte de éste fue: ritmo de base nodal, con una FVM de 62/min con extrasístoles ventriculares frecuentes de una sola morfología y sin pausas mayores de 2.5 segundos. Con esto se recomendó solamente vigilancia médica estrecha.

La evolución siguió siendo tórpida, con desarrollo de hiporexia y caquexia importante. Se encontraron datos de falla prerrenal con elevación discreta de azoados.

18/JUL/99. Ante la evidencia sugestiva de miocardiopatía restrictiva con probable infiltración. se sospechó la posibilidad de infiltración amiloide. Se realizó biopsia de grasa periumbilical para confirmar diagnóstico, sin embargo, ésta se reportó negativa para presencia de material amiloide.

20/JUL/99. Se intentó realizar cateterismo cardiaco derecho e izquierdo con ventriculografía. sin embargo, éste fue suspendido en varias ocasiones por intolerancia de la paciente al decúbito. Finalmente se logró realizar el procedimiento con toma de biopsia de endocardio derecho. El reporte histopatológico fue la presencia de infiltrado cardiaco extracelular patognomónico de material amiloide.(figura 9 y 10)).

Con esto, el diagnóstico final fue el de una amiloidosis primaria con gammopatía fundamental no caracterizada con afección cardiaca, ya que se realizó electroforesis de proteínas (para descartar la presencia de cadenas ligeras en orina) descartándose la posibilidad de una amiloidosis primaria asociada a discrasia sanguínea del tipo de mieloma múltiple.

Toda vez que se completó diagnóstico y después de haber hablado con sus familiares acerca de las características de la enfermedad, del hecho de no existir cura para la amiloidosis, y haber comentado el pronóstico malo a corto plazo, se decide de común acuerdo, por el servicio tratante y los familiares, su egreso a domicilio.

17/AGO/99. La paciente fue dada de alta por máximo beneficio y con tratamiento de apoyo a base de anticoagulantes y diuréticos, falleciendo finalmente en su domicilio, por lo que no fue posible solicitar el estudio anatomopatológico.

REVISIÓN DE LA LITERATURA.

La amiloidosis es una enfermedad caracterizada por el depósito de proteínas amiloideas de carácter insoluble y fibrilar, casi siempre en los espacios extracelulares de órganos y tejidos. Las proteínas fueron descritas por primera vez por Virchow en 1854, que las denominó de ésta⁷

manera por su color tras la tinción con yodo y ácido sulfúrico. Todas las proteínas amiloideas comparten una estructura fibrilar exclusiva. El amiloide aparece como un material homogéneo y amorfo bajo el microscopio de luz, pero en realidad consiste en un rígido y lineal agregado fibrilar de 7.5 a 10 nM de ancho y de largo. Cada fibrilla consiste de dos a 5 filamentos y está arreglada en sentido antiparalelo o cruzado con en una configuración de lámina plegada, la cual es responsable de sus características ópticas. La tinción con rojo congo es la tinción más específica y produce un color verde manzana birrefringente del material amiloide ante la luz polarizada. El microscopio electrónico revela un modelo fibrilar; el amiloide fibrilar se deposita extracelularmente y generalmente resiste la digestión proteo lítica., estos depósitos causan una pérdida de los elementos del tejido normal y desorganización de la arquitectura del tejido.¹²

La amiloidosis puede ser hereditaria o adquirida y el deposito puede ser focal, localizado o de distribución sistémica la forma local o focalizada puede ser incidental, particularmente en el viejo, mientras que la amiloidosis sistémica es progresiva y usualmente fatal.

El depósito amiloide está compuesto de proteínas fibrilares, en el que la subunidad del péptido difiere en las diferentes formas de enfermedad y constituye la base para la clasificación de la amiloidosis clínica¹³

Todos los tipo de amiloide comparten una estructura central similar una lámina beta con bandas perpendiculares a su eje largo, a pesar de su marcada heterogeneidad en su secuencia y hallazgos tintoriales de varias de sus proteínas precursoras.¹⁴

Los depósitos de amiloide son ricos en glucosaminoglicanos, en la forma de heparán-sulfato y dermatán-sulfato, el cual forma unión no covalente con las fibrillas amiloideas.¹⁵ El papel preciso de los glucosaminoglicanos en el amiloide permanece incierto, pero evidencias experimentales sugieren que pueden tener efectos fibrilogénicos sobre ciertas proteínas de precursor fibrilar amiloide. Otro constituyente universal del deposito amiloide es el componente P amiloide (Baltz et al 1986),¹⁶ el componente P amiloide esta unido a fibrillas amiloideas de un modo dependiente de calcio y puede contribuir a la relativa estabilidad de los depósitos amiloideas en vivo.¹⁷

El diagnóstico de amiloidosis siempre va seguido de la caracterización del tipo de proteína fibrilar para determinar un apropiado manejo. En el presente no hay tratamiento para la movilización de amiloide, pero observaciones recientes de varios tipos de amiloidosis han revelado que ha medida que se reduce el suplemento de las respectivas proteínas precursoras de amiloide fibrilar, frecuentemente resulta en una mayor regresión de los depósitos; esto indica que la amiloidosis es un proceso dinámico.¹⁸

Patogénesis de la Amiloidosis.

La formación, depósito y persistencia de las fibrillas amiloideas necesitan de la producción de su respectiva proteína precursora de la fibrilla. La estructura primaria del las proteínas precursoras de la fibrilla es indudablemente el mayor determinante de su amiloidogenicidad, y aunque las moléculas precursoras intactas en ocasiones forman las fibrillas amiloideas in vivo.^{19,20} éstas están frecuentemente compuestas de fragmentos que han sido parcialmente hidrolizados.^{21,22} El momento exacto en que se produce la hidrólisis que da lugar a la formación de la fibrilla es desconocido.

Las razones por la cual el amiloide es depositado en ciertos individuos y no en otros, los factores de distribución anatómica, la frecuencia de inicio, la diferente tasa de progresión, y los efectos clínicos de los depósitos de amiloide, continúan siendo desconocidos.²³

Los depósitos de amiloide probablemente ejercen mucho de su efecto patológico a través de su presencia física, causando disrupción de la arquitectura normal del tejido. Es posible además, sin embargo que las fibrillas amiloideas sean citotóxicas, por ejemplo pueden inducir apoptosis, y en algunas de sus efectos en condiciones tales como enfermedades, en los que los depósitos son escasos, son mediados por esta vía.²⁴

En los estados Unidos, el 85% de los pacientes con amiloidosis sistémica tiene el tipo primaria (AL), en la cual la fibrilla consiste de cadenas ligeras monoclonales Kapa y Lambda,¹² los que contienen la proteína A forma la amiloidosis secundaria (AA), la transtiretina (prealbúmina) en la amiloidosis hereditaria (ATTR), la amiloidosis sistémica senil (SSA) y la beta2 micro globulina que esta asociada con diálisis crónica, estos diferentes tipos de amiloide puede ser reconocido en la selección de tejidos con el uso de antisueros específicos de los componentes de la proteína.^{25,26}

Se ha estimado que existe de 1000 a 2225 nuevos casos de amiloidosis primaria (AL) cada año en los Estados Unidos^{12,27} y además una media predicha de 100 a 200 casos nuevos diagnosticados de amiloidosis familiar por año.²⁸

Amiloidosis Primaria. La amiloidosis primaria (AL) es una enfermedad sistémica infiltrativa que involucra a las estructuras cardiacas, ocasionando una miocardiopatía infiltrativa de tipo restrictivo causada por el deposito de cadenas ligeras de inmunoglobulinas, como una matriz fibrilar insoluble que afecta todas la estructuras cardiacas.^{29,30} El involucro del corazón crea un resultado extremadamente pobre, en el cual el desarrollo de la falla cardiaca es particularmente devastadora y da como resultado una sobre vivencia menor a 6 meses.¹² Los pacientes con amiloidosis cardiaca primaria frecuentemente presentan signos de falla cardiaca derecha^{31,32} atribuidos tanto a la fisiología restrictiva del ventrículo derecho³³ como a la disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo.^{34,35} Característicamente el tamaño de la cavidad ventricular es normal o pequeña en la mayoría de los casos de enfermedad cardiaca por amiloidosis primaria (AL).^{29,31,36} Sin embargo, se ha descrito el desarrollo de ventrículos dilatados.³⁷ Los cambios geométricos del ventrículo derecho pueden ser desde el punto de vista académico semejante a otras formas de enfermedades cardiacas tales como miocarditis,³⁸ cardiomiopatía isquémica,³⁹ miocardiopatía dilatada idiopática⁴⁰ y enfermedades valvulares cardiacas. Se ha documentado que la dilatación del ventrículo derecho y su disfunción están asociados con un pobre pronóstico para los pacientes.⁴¹

La mayoría de las veces suele presentarse en las discrasia de células beta, incluyendo en un 15% de los pacientes con mieloma múltiple y en menor proporción en aquellos con linfomas, macroglobulinemia y otras gammopatías monoclonales benignas. El componente monoclonal esta presente en el suero o en la orina en 65% y 86%, respectivamente, pero en cerca del 14% de los pacientes con amiloidosis primaria (AL), la gammopatía fundamental no puede ser caracterizada.⁴²

Otras manifestaciones clínicas de la amiloidosis primaria son producidas, a casi cualquier órgano⁹

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Otras manifestaciones clínicas de la amiloidosis primaria son producidas, a casi cualquier órgano además del cerebro el cual puede ser directamente afectado. El depósito renal de (AL) tiene los mismos efectos que el amiloide (AA), la afección del intestino puede causar disturbios de motilidad(también causa neuropatía periférica), mala-absorción, perforación, hemorragia u obstrucción, puede haber hipoesplenismo, ocasionalmente con esplenomegalia. El síndrome del túnel carpiano ocurre en un 40% y la neuropatía sensoriomotora periférica en un 20%, frecuentemente en asociación con neuropatía autonómica. La afección en la piel se manifiesta como pápulas, nódulos o placas usualmente sobre la cara y el involucro de los vasos sanguíneos dérmicos resulta una púrpura característica alrededor de los ojos y la macroglosia es poco frecuente, pero casi siempre patognomónico. La deficiencia del factor X, y ocasionalmente del factor IX, puede ocasionar diátesis hemorrágica.⁴³

Amiloidosis hereditaria sistémica. Es extremadamente rara pero existe en varias formas. Es debida a un mecanismo de herencia autosómico dominante el cual da origen al desarrollo de varias proteínas amiloidogénicas. La primera de estas proteínas es la transtiretina (TTR), que ha sido identificada como la causa más común de amiloidosis hereditaria. La acumulación de esta proteína usualmente da como resultando el síndrome clínico denominado polineuropatía amiloidótica familiar (FAP).⁴⁴ Varias mutaciones en el gen de la TTR han sido reportadas como causa de amiloidosis. La TTR es producida predominantemente en el hígado y esta involucrada en el transporte de las hormonas tiroideas y de la vitamina A.⁴⁵

El síndrome clínico FAP es caracterizado por una neuropatía autonómica y periférica progresiva con varios grados de depósito amiloide visceral en el bazo, corazón, vítreo de los ojos, glándulas adrenales y tiroideas, la neuropatía craneal amiloidótica con afección sistémica fue reportada con mayor prevalencia en Finlandia, resultando de la mutación de los genes que codifican la proteína gelsolin.⁴⁶

Las mutaciones en los genes de la lisozima,⁴⁷ la apolipoproteína A148,⁴⁹ y en el fibrinógeno alfa,⁵⁰ están asociados con amiloidosis sistémica no neuropática: La mayoría de los pacientes presentan hipertensión y falla renal, aunque el corazón, bazo, hígado, hueso, tejido conectivo, y las glándulas exocrinas, también pueden estar involucrados en grado variable.⁴³

Amiloidosis relacionada a diálisis (ARD). La beta2 micro globulina es una cadena ligera de antígenos de la clase I MHC. Esta presente en todas las células nucleadas, y forma las fibrillas amiloideas en la ARD. Los niveles elevados persistentes de BETA2M resulta en una falla de la membrana dialítica, lo cual es un prerrequisito para el desarrollo de la ARD, que se desarrolla tanto en hemodiálisis⁵¹ como en laDPCA.⁵² El depósito de amiloide se encuentra predominantemente en articulaciones, hueso y tejido peri articular manifestándose principalmente con la presencia de artralgias y del síndrome del túnel carpiano.⁴³

Amiloidosis Sistémica Senil. Hasta un 25% de los ancianos tienen depósitos sistémicos clínicamente silentes de un tipo precursor normal de TTR. Ocasionalmente los depósitos extensos en el corazón causan falla cardiaca y pueden tener consecuencias fatales.⁴³

Amiloidosis localizada. El depósito amiloide localizado a órganos específicos se produce en una amplia variedad de formas y refleja, presumiblemente, la producción local de precursores de las fibrillas. Las formas clínicas más comunes de depósito de amiloide local ocurren en la piel, en el tracto respiratorio y en el tracto genital y son básicamente del tipo A1. Esta forma de amiloidosis

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

esta asociada con la presencia de células beta monoclonales o con la proliferación de células plasmáticas. La resección quirúrgica de estos amiloidomas puede ser curativa.⁴³

Amiloidosis cerebral. Aunque los vasos sanguíneos cerebrales y el cerebro son raramente afectados en la amiloidosis sistémica, éstos constituyen sitios importantes de depósitos locales de amiloide.⁵³ El tipo más frecuente e importante de material amiloide cerebral es la proteína beta-amiloide, que se ha asociado con el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Esta proteína se encuentra también presente en el Sx de Down y en la angiopatía amiloide hereditaria de Dutch. La proteína beta amiloide es producida mediante hidrólisis y procede de la secuencia que va del residuo 39 al 43 del precursor de la proteína beta-amiloide (APP).⁵⁴

AMILOIDOSIS CARDIACA.

La afección del corazón es un dato común y es la causa más frecuente de muerte en caso de amiloidosis vinculada con discrasia por inmunocitos.⁹ La cardiopatía clínicamente evidente esta presente en 33% de los pacientes, aunque el corazón casi siempre se ve afectado en el estudio histopatológico.⁵⁵ Por otra parte, en la amiloidosis secundaria la afección cardiaca clínicamente importante es rara,⁵⁶ y los depósitos miocárdicos son típicamente pequeños y perivasculares. los cuales no suelen dar disfunción miocárdica importante.⁵⁷ La amiloidosis familiar solo ocasionalmente presenta afección cardiaca franca y se presenta tardíamente en la evolución de la enfermedad.⁵⁸ La afección cardiaca en la amiloidosis senil varia desde pequeños depósitos auriculares, que no dan por resultado alteración funcional, hasta afección ventricular extensa con insuficiencia cardiaca.⁷

ANATOMIA PATOLÓGICA.

Los datos patológicos incluyen crecimiento leve de las aurículas sin dilatación ventricular relevante. Las paredes de ambos ventrículos son característicamente firmes, duras, no distensibles y engrosadas. La sustancia amiloide esta presente entre las fibras miocárdicas, con deposito extenso en músculos papilares y en las válvulas cardiacas. Es frecuente la afección cardiaca de aurículas y ventrículos.⁴ Las arterias y venas coronarias intramurales contienen depósitos amiloideos en las capa media y adventicia que en ocasiones reducen la luz de los vasos.^{6,59}

MANIFESTACIONES CLINICAS.

La afección de aparto cardiovascular por amiloidosis se presenta en cualquiera de las cuatro formas generales, y muchos de éstos pacientes presentan una combinación de estas cuatro formas.⁶⁰ La manifestación clínica más frecuente de la amiloidosis cardiaca es la miocardiopatía restrictiva.¹⁰ Las manifestaciones en el hemicordio derecho dominan el cuadro clínico, con edema periférico relevante,¹ la infiltración amiloide del miocardio hace que aumente la rigidez del miocardio, lo que provoca descenso rápido con meseta diastólica característica (signo de la raíz cuadrada) en la curva de presión ventricular que puede simular pericarditis constrictiva. a diferencia del llenado diastólico acelerado inicial del ventrículo izquierdo de la pericarditis constrictiva, la amiloidosis cardiaca se caracteriza por velocidad disminuida del llenado diastólico inicial.⁶⁰

Una segunda manifestación frecuente es las insuficiencia cardiaca congestiva debida a disfunción sistólica.^{7,10} En algunos pacientes el depósito de amiloide en la aurícula puede originar perdida de la función de transporte auricular, a pesar de la conservación de ritmo sinusal eléctrico, y el

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

desencadenamiento de insuficiencia cardiaca congestiva.⁴ La evolución de esta forma de enfermedad por lo general es tórpida y con mala respuesta al tratamiento.⁵⁹

La hipotensión ortostática es la tercera forma en que se presenta en 10% de los casos; aunque es más probable que se deba a infiltración amiloide del sistema nervioso autónomo o de los vasos sanguíneos, el depósito amiloide en el corazón y glándulas suprarrenales contribuye a esta manifestación. (58).

Una anomalía en la formación y conducción del impulso cardiaco es el cuarto modo y menos común de la presentación: origina arritmias y trastornos de la conducción. (57). La muerte súbita debida a arritmias es sumamente común. (58).

TROMBOSIS AURICULAR.

Dubrey y colegas⁶⁸ reportaron una serie de pacientes con amiloidosis cardiaca y presencia de trombo atrial y evidenciaron la disociación electromecánica atrial. Ellos sugieren que la anticoagulación sistémica puede estar indicada en falla de la función sistólica atrial Plehn et al describieron un caso similar que presentó embolización sistémica y nuevamente es recomendada la anticoagulación en falla atrial en amiloidosis.⁴

ESTUDIOS NO INVASIVOS.

En la radiografía de tórax se puede observar cardiomegalia en pacientes con disfunción sistólica, pero el tamaño del corazón es normal en pacientes con la forma restrictiva., la congestión pulmonar suele ser importante en enfermos con insuficiencia cardiaca congestiva.⁶⁰

ELECTROCARDIOGRAMA.

Suele ser anormal, el elemento más característico pero a menudo ausente es la disminución diseminada del voltaje (I), suele haber semejanza con datos de infarto del miocardio, debido a ondas R ausentes o pequeñas en derivaciones precordiales derechas, con menor frecuencia a ondas Q en las derivaciones inferiores.⁵⁷ Las arritmias son comunes en particular la fibrilación auricular, aunque rara vez son la manifestación inicial de amiloidosi cardiaca. En pacientes con amiloidosis cardiaca son frecuentes las arritmias ventriculares complejas y en algunos puede ser presagio de muerte súbita.⁶ A menudo se observan diversas formas de defectos de la conducción auriculoventricular, las anomalías de conducción AV son más frecuentes en amiloidosis familiar con poli neuropatía, la afección del nodo sinusal es frecuente y puede haber características clínicas y electrocardiográficas de enfermedad del nodo sinusal.⁵⁸

ECOCARDIOGRAFIA.

En casos avanzados revela con mayor frecuencia grosor aumentado de las paredes de los ventrículos, cavidades ventriculares pequeñas, aurículas dilatadas y engrosamiento del tabique interauricular.⁵⁷ Aunque los datos son más notorios en la forma familiar que en la primaria (AL),⁵⁹ tal vez en esta última se pueda observar disfunción del ventriculo izquierdo en casos avanzados, pero la función sistólica suele ser habitualmente normal.⁵⁹ Aunque puede haber engrosamiento de las válvulas cardiacas, por lo general sus movimiento es normal.⁷ Se observa a menudo derrame pericárdico, pero rara vez causa tamponamiento. El aspecto de las paredes cardiacas engrosadas suele ser distintivo en la ecocardiografía bidimensional, y demuestra una textura brillante granular debida al depósito de amiloide.^{10,61}

GAMAGRAFIA CARDIACA.



Realizada con pirofosfato de tecnecio -99m suele ser fuertemente positiva con afección notoria por amiloide,⁶² aunque en una minoría de casos es falsamente negativa.^{10,61} Las gammagrafías con resultados positivos tienden a correlacionarse con afección cardíaca extensa. La gammagrafía con anticuerpos contra miosina marcados con Indio también permite detectar afección cardíaca por amiloide.⁶³

DIAGNOSTICO.

Hace dos o tres decenios, el diagnóstico clínico de amiloidosis sistémica se hacía ante-mortem en apenas 25% de los casos; en la actualidad, con LA mayor atención clínica de la enfermedad y la utilización de biopsias, el diagnóstico se realiza en casi todos los casos. La aspiración de grasa abdominal ha sido el procedimiento diagnóstico aislado más útil. También se han utilizado biopsias de recto, encías, medula ósea, hígado, riñón y otros tejidos. La biopsia endomiocárdica del ventrículo derecho o izquierdo, es muy útil para establecer el diagnóstico de amiloidosis cardíaca si el aspirado de grasa abdominal es negativo.¹

TRATAMIENTO:

El tratamiento de la amiloidosis cardíaca es poco eficaz. Aunque se ha especulado que los fármacos alquilantes pueden desempeñar algún papel en la amiloidosis primaria,^{1,7,64} éstos no han demostrado efectos clínicos significativos. El uso de glucósidos cardíacos deben hacerse con cautela, ya que los pacientes pueden ser particularmente sensibles a la digital y el empleo de dosis ordinarias causa arritmias graves. Esto se relaciona con el enlace selectivo de digoxina con las fibrillas amiloideas en el miocardio.¹ Con el uso cuidadoso de dosis bajas de diuréticos y vasodilatadores pueden obtenerse beneficios sintomáticos aunque siempre existe el riesgo real de hipotensión con su uso. La inserción de un marcapaso puede ser útil en pacientes con enfermedad sintomática del sistema de conducción.⁵¹ En pacientes con paro auricular debido a infiltración amiloide, la anticoagulación puede ser apropiada incluso en ausencia de arritmias auriculares, puesto que hay cierto riesgo de formación de trombos, quizá a causa de estasis en la aurícula.⁴ Algunos enfermos han recibido trasplante cardíaco pero los resultados han sido malos a largo plazo (supervivencia de 39% a los cuatro años en un estudio), debido a amiloidosis progresiva en otro órgano, por lo tanto, no se recomienda el trasplante de corazón en éstos enfermos.⁶⁵ Un método alternativo y heroico para tratar la forma familiar de amiloidosis cardíaca es el trasplante simultáneo de corazón e hígado, porque la transtirretina circulante en esos sujetos se produce en el hígado y puede corregirse con el trasplante de este último.^{6,7}

El pronóstico en pacientes con amiloidosis sistémica primaria con involucro cardíaco es pobre. Se ha reportado que la supervivencia media después del inicio de la falla cardíaca congestiva es de aproximadamente 6 meses.¹² Con el uso de Melfalán y prednisona la supervivencia media de todos los pacientes con amiloidosis (con o sin involucro cardíaco) es de hasta aproximadamente 18 meses.⁶⁶ La supervivencia a largo plazo (mayor de 10 años) en amiloidosis ha sido reportado en casos aislados, y aproximadamente un 5% de este grupo ha sido visto en la Clínica Mayo.⁶⁷

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

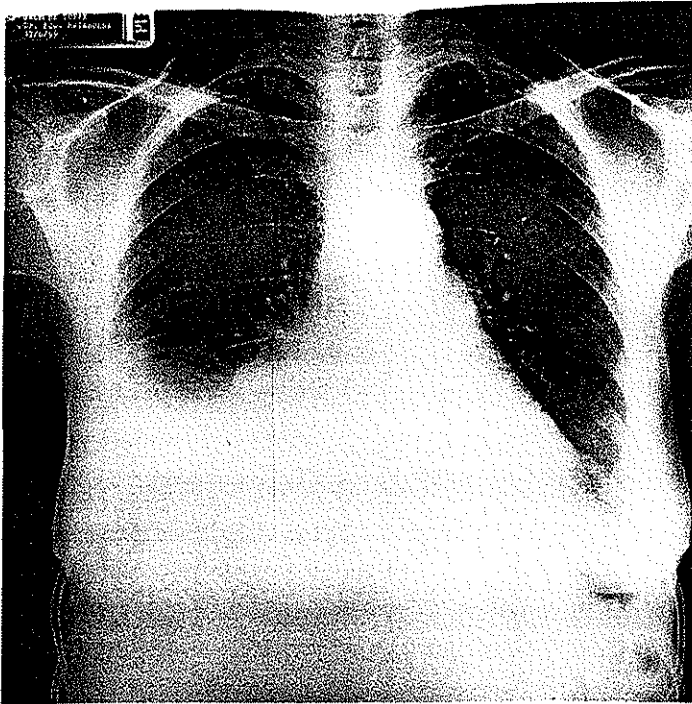
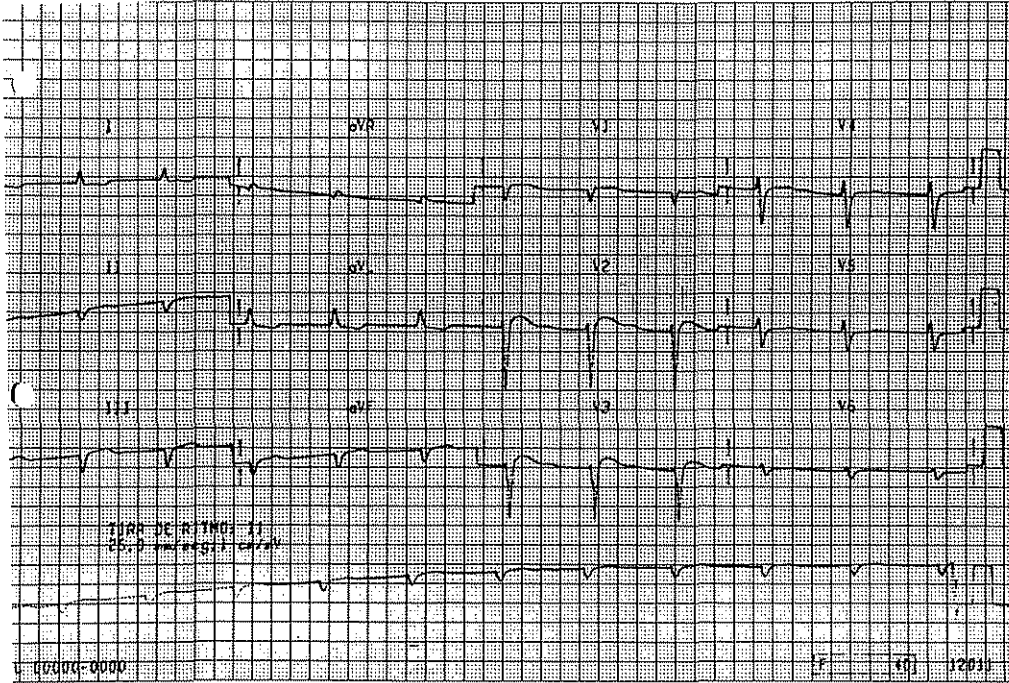


Figura 1. Radiografía de tórax posteroanterior, en la que observamos cardiomegalia grado 1, con hipertensión venocapilar pulmonar y derrame pleural derecho en aproximadamente un 50%.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



.Figura 2. Trazo electrocardiográfico a su ingreso en el cual se muestra ritmo nodal, con FVM de 65 por min. Bloqueo de fascículo anterior de la rama izquierda de Haz de His y presencia de QS en DII, DIII y AVF, con pobre progresión del primer vector de VI a V3.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

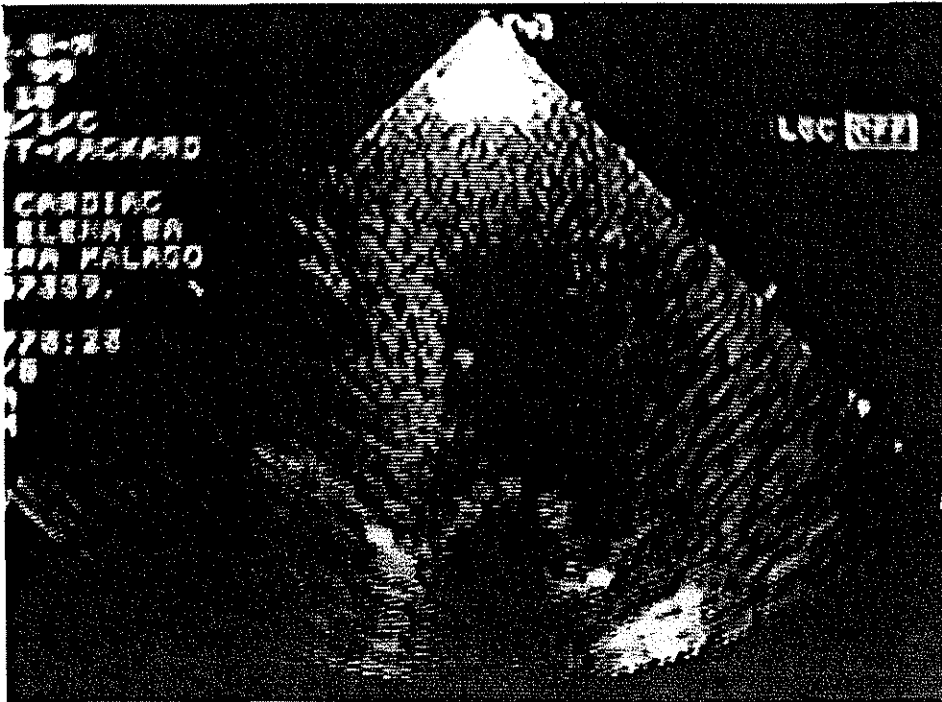


Figura 3. Ecocardiograma transtóraco apical de 4 cámaras en donde se aprecia septum interventricular y las paredes del ventrículo izquierdo con aumento en su grosor. Válvula mitral y tricúspide con ligero engrosamiento de sus velos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

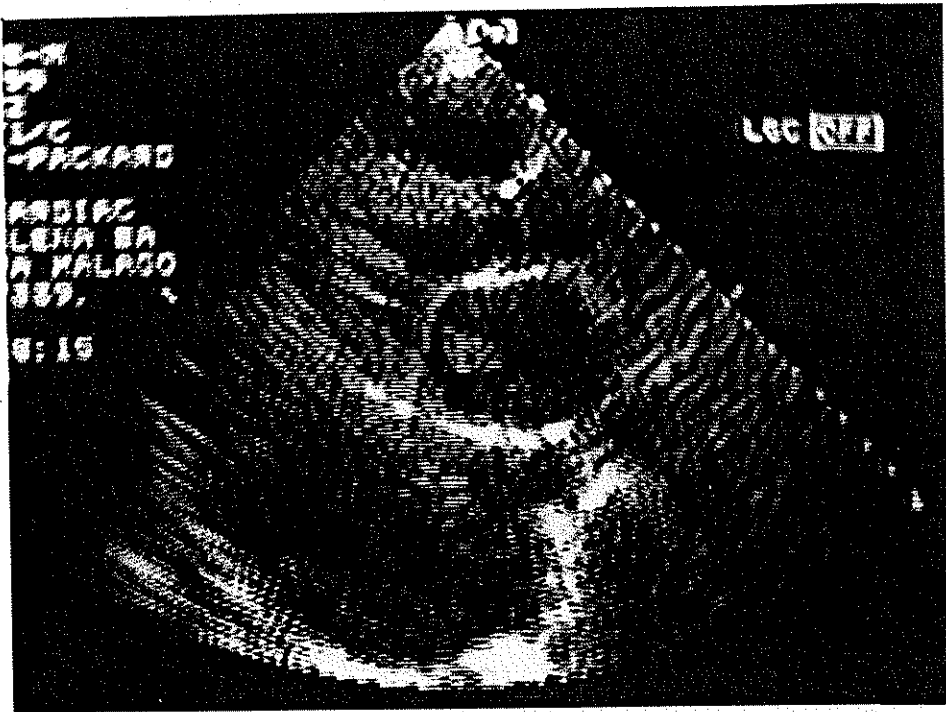


Figura 4. Ecocardiograma transtorácico en plano paraesternal longitudinal en el cual se observa la aurícula izquierda dilatada con un trombo en su interior, las estructuras musculares del ventrículo izquierdo con aumento de la reflectancia. Se observa además importante derrame pleural izquierdo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

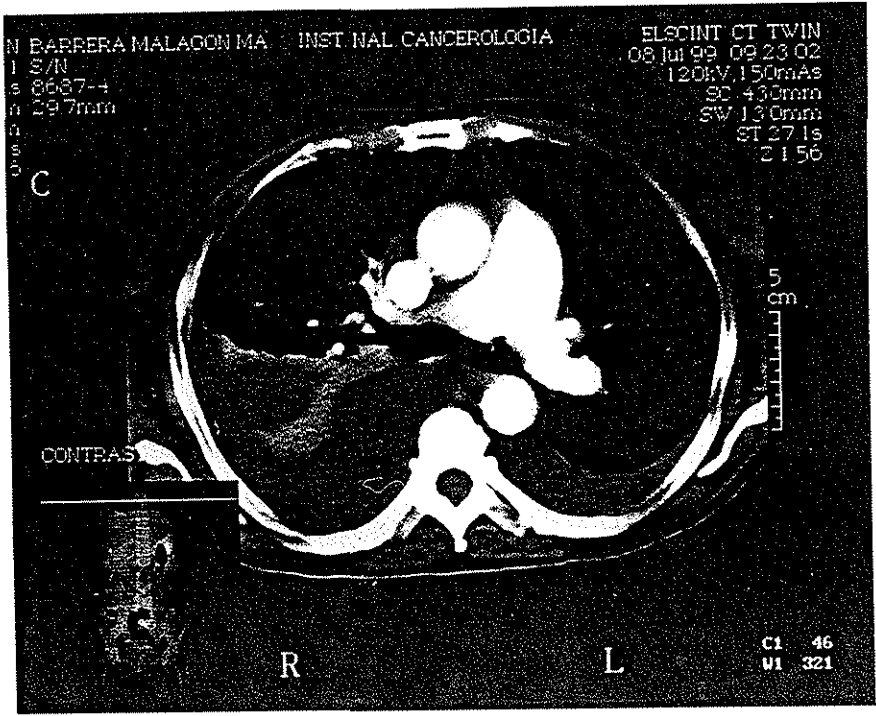


Figura 5. Tomografía axial computada con contraste en corte transversal a nivel del nacimiento de los grandes vasos en el cual se observa importante derrame pleural derecho y derrame pleural izquierdo en aproximadamente un 20%.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

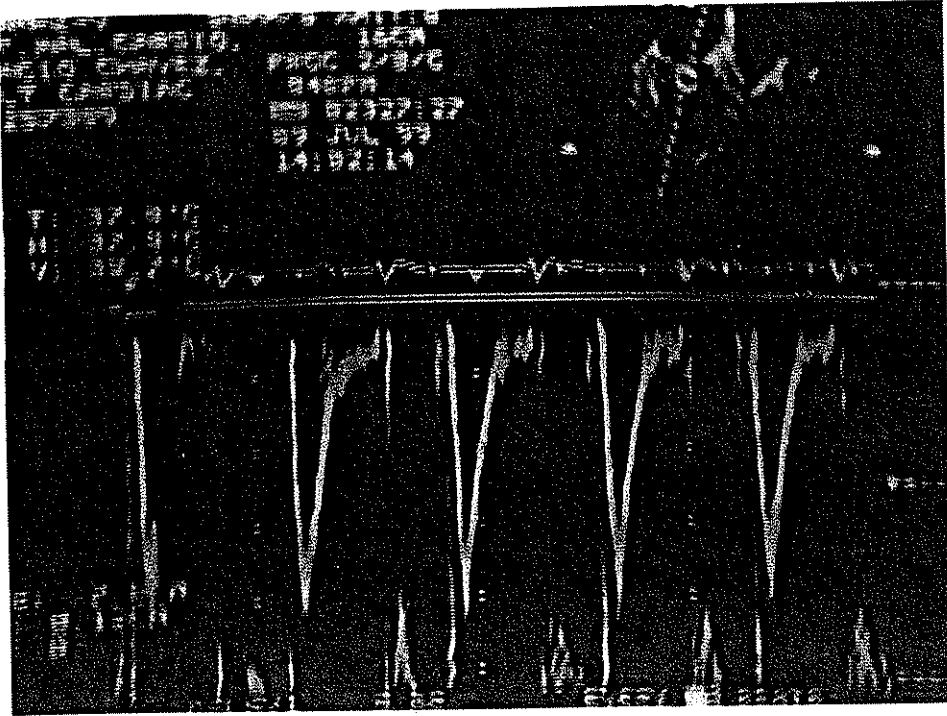


Figura 6. Ecocardiograma transesofágico dopler pulsado en el borde de las valvas de la válvula mitral, el flujo diastólico mitral muestra parámetros de llenado ventricular de fisiología restrictiva.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

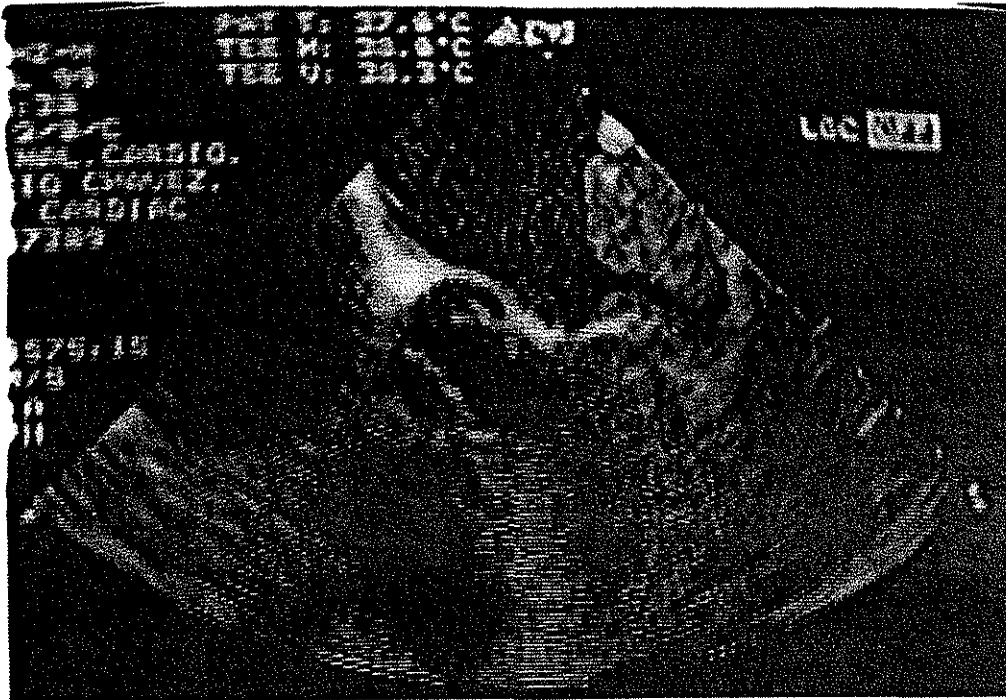


Figura 7. Ecocardiograma transesofágico se observa gran trombo que se origina en la orejuela izquierda y se proyecta al interior de la cavidad atrial, en el resto de la cavidad atrial hay ecos de contraste espontáneo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

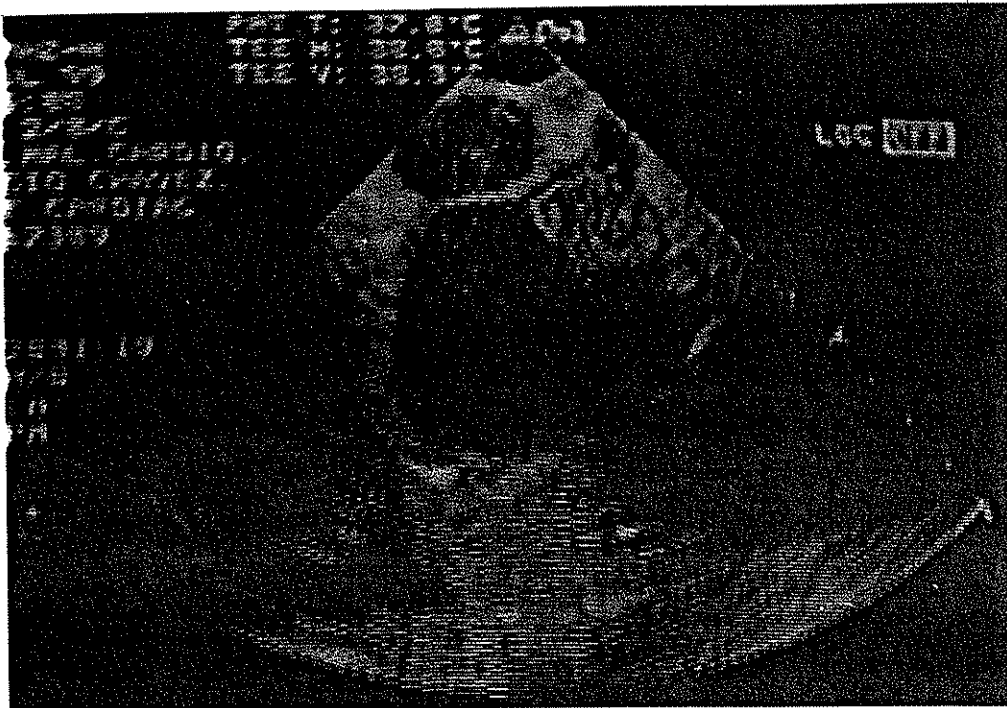


Figura 8. Ecocardiograma transesofágico . Se aprecia un gran trombo dentro de la aurícula derecha en la desembocadura del seno coronario.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Figura 9. se observa el deposito de material PAS positivo de aspecto amorfo que corresponde a amiloide que reemplaza totalmente la pared de una arteria de pequeño calibre . Se observa además el deposito de amiloide rodeando el músculo cardiaco. (400X, Tinción del ácido peryódico de Schiff).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

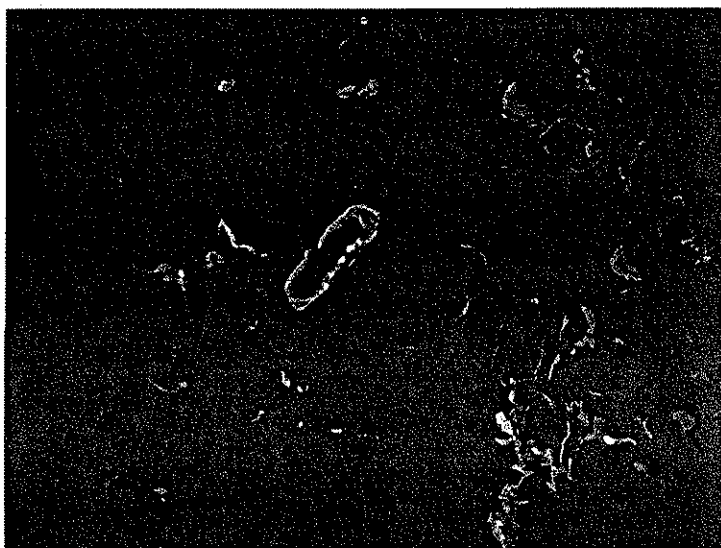


Figura 10. Tinción de Tioflavina T que muestra el depósito de fibras de amiloide en la pared de una arteriola y entre el músculo cardíaco. (400X, tinción de Tioflavina T).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFÍA.

1. Spyrou N, and Foale R: Restrictive cardiomyopathies. *Curr. Opin. Cardiol* 1994;9:344.
2. Hesse A., Altland, K., Linke, R.P., et al: Cardiac Amiloidosis: A review and report of a new transthyretin (prealbumin) variant. *Br. Heart J* 1991;70:111.
3. Gertz MA, Kyle RA. Primary systemic amyloidosis –a diagnostic primer. *Mayo Clin. Proc* 1989;64:1505.
4. Plehn JF, Southworth J, Cornwell GG. 3rd:Brief report: Atrial systolic failure in primary amyloidosis. *N Engl J Med* 1992;327:1570
5. Skinner,M.:Familial amyloidotic cardiomyopathy. *J Lab Clin Med* 1991;117:171.
6. Booth DR, Tan SY, Hawkins PN, et al . A novel variant of transthyretin, 59, associated with autosomal dominant cardiac amyloidosis in an Italian family. *Circulation* 1995;91:962.
7. Kyle RA. Amyloidosis. *Circulation* 1995;91:269.
8. Nichols WC, Liepnieks JJ, Snyder EL, and Benson MD. Senile cardiac amyloidosis associated with homozygosity for transthyretin variant (ILE 122).*J Lab Clin Med* 1991;117:175.
9. Gertz MA, Kyle RA, Noel P. Primary systemic amyloidosis : A rare complication of immunoglobulin M monoclonal gammopathies and Waldenstrom's macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 1993;11:914.
10. Wilmshurst PT, Katritsis D. Restrictive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1990;63:323.
11. Gertz MA, Kyle,RA, Thibodeau SN. Familial amyloidosis: A study of 52 North American born patients examined during a 30 year period. *Mayo Clin Proc* 1992;67:428.
12. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995;32:45-59
13. Husby G. Nomenclature and classification of amyloid and amyloidoses. *Journal of Internal Medicine* 1992;232:511-512.
14. Booth D, Sunde M, Bellotti V, Robinson C, Hutchinson L, Fraser P, Hawkins P, Dobson C, Radford S, Blake C, Pepys M. Instability, unfolding, and aggregation of human lysozyme variants underlying amyloid fibrillogenesis. *Nature* 1997;385:787-793.
15. Nelson SR, Lyon M, Gallagher JT, Johnson EA, Pepys MB. Isolation and characterization of the integral glycosaminoglycan constituents of human amyloid A and monoclonal light-chain amyloid fibrils. *Biochemical Journal* 1991;275:67-73
16. Baltz ML, Caspi D, Evans DJ, Rowe, IF, Hind CRK, Pepys MB. Circulating serum amyloid P component is the precursor of amyloid P component in tissue amyloid deposits. *Clin Exp Immunol* 1986;66:691-700.
17. Pepys MB, Rademacher TW, Amatayakul-Chantler S, Williams P, Noble GE, Hutchinson WL, Hawkins PN, Nelson SR, Gallimore JR, Herbert J, Hutton T, Dwek RA Human serum amyloid P component is an invariant constituent of amyloid deposits and has a uniquely homogeneous glycostructure. *Proced Nat Acad Sci USA* 1994;91:5602-5606.
18. Hawkins PN, Peters AM, Vigushin DM., Richardson S, Seymour A, Holmgren G, Steen L, Woo P, Hall A., Pepys, MB. SAP scintigraphy and turnover studies demonstrate regression of amyloidosis. *Nucl Med Comm* 1993;14:259-260.
19. Saraiva MJM, Birken S, Costa PP, Goodman DS. Amyloid fibril protein in familial amyloid polyneuropathy, Portuguese type: definition of molecular abnormality in transthyretin (prealbumin). *J Clin Invest* 1984;74:104-119.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

20. Gorevic PD, Munoz PC, Casey TT, DiRaimondo CR, Stone WJ, Prelli FC, Rodrigues MM, Ponlik MD & Frangione B. Polymerization of intact beta sub 2-microglobulin in tissues causes amyloidosis in patients on chronic hemodialysis. *Proceed Natl Acad Sci USA* 1986;83:7908-7912.
21. Glenner GG. Amyloid deposits and amyloidosis: the beta-fibrilloses. I. *N Engl J Med* 1980;302:1283-1292.
22. Glenner, GG. Amyloid deposits and amyloidosis: the beta-fibrilloses. II. *N Engl J Med* 1980;302:1333-1343.
23. Axelrad MA, Kisilevsky R, Willmer J, Chen SJ, Skinner M. Further characterisation of amyloid-enhancing factor. *Lab Invest* 1982;47:139-146.
24. Lorenzo A, Razzaboni B, Weir GC, Yanker BA. Pancreatic islet cell toxicity of amylin associated with type-2 diabetes mellitus. *Nature* 1994;368:756-760.
25. Wright JR, Calkins E, Breen WJ, et al. Relationship of amyloid to aging. Review of the literature and systematic study of 83 patients derived from a general hospital population. *Medicine (Baltimore)*.1969;48:39-60.
26. Pomerance A. Senile cardiac amyloidosis. *Br. Heart J* 1965;27:711-718.
27. Simms RW, Prout MN, Cohen AS. The epidemiology of AL and AA amyloidosis. *Balliere's Clin. Rheumatol* 1994;8:627-34.
28. Benson MD. Amyloidosis. En: Scriver CR, Beaudet AK, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. New york: Mc Graw-Hill. Vol 2 1995:4159-91.
29. Roberts WC, Waller BF. Cardiac amyloidosis causing cardiac dysfunction: analysis of 54 necropsy patients. *Am J Cardiol* 1983;52:137-146.
30. Walley VM, Kisilevsky R, Young ID. Amyloid and the cardiovascular system: a review of pathogenesis and pathology with clinical correlations. *Cardiovasc Pathol* 1995;4:79-102.
31. Cueto-Garcia L, Reeder G, Kyle RA, Wood DL, Seward JB, Naessens J, Offord KP, Greipp PR, Edwards WD, Tajik AJ. Echocardiographic findings in systemic amyloidosis: spectrum of cardiac involvement and relation to survival. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:737-743.
32. Falk RH. Cardiac amyloidosis. *Progr Cardiol* 1989;2:143-155.
33. Klein AL, Hatle LK, Burstow DL, Taliencio CP, Seward JB, Kyle RA, Kent RB, Gertz MA, Tajik AJ. Comprehensive Doppler assessment of right ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:99-108.
34. St John Sutton MG, Reichel N, Kastor JA, Giuliani ER. Computerised M-mode echocardiographic analysis of left ventricular dysfunction in cardiac amyloid. *Circulation* 1982;66:790-799.
35. Klein AL, Hatle LK, Burstow DJ, Seward JB, Kyle RA, Bailey KR, Luscher TF, Gertz MA, Tajik AJ. Doppler characterization of left ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1017-1026.
36. Siqueira-Filho AG, Cunha CLP, Tajik AJ, Seward JB, Schattenberg TT, Giuliani ER. M-mode and two-dimensional echocardiographic features in cardiac amyloidosis. *Circulation* 1981;63:188-196.
37. Nicolosi GL, Pavan D, Lestuzzi C, Burelli C, Zardo F, Zanuttini D. Prospective identification of patients with amyloid heart disease by two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1984;70:432-437



38. La Dec GW, Picard MH, Palacios IF, Newell J, Davidoff R. Right ventricular dysfunction: an independent predictor of adverse outcome in patients with myocarditis. *Am Heart J* 1994;128:301-307.
39. Polak JF, Holman BL, Wynne J, Colucci WS. Right ventricular ejection fraction: an indicator of increased mortality in patients with congestive heart failure associated with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:217-224.
40. Lewis JF, Webber JD, Sutton LL, Chesoni S, Curry CL. Discordance in degree of right and left ventricular dilation in patients with dilated cardiomyopathy: recognition and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:649-654.
41. Grose R, Strain J, Yipintosoi T. Right ventricular function in valvular heart disease: relation to pulmonary pressure. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:225-233.
42. Kyle, RA, Greipp PR, O'Fallon M. Primary systemic amyloidosis: multivariate analysis for prognostic factors in 168 cases. *Blood* 1986;68:220-224.
43. Gillmore, Julian D; Hawkins, Philip N; Pepys MB. *Amyloidosis: A Review of Recent Diagnostic and Therapeutic Developments 1997 Blackwell Science Ltd. Volume 99(2). November 1997;pp:245-256*
44. Costa PP, Figueira, AS & Bravo, FR. Amyloid fibril protein related to prealbumin in familial amyloidotic polyneuropathy. *Proceed Natl Acad Sci USA* 1978;75:4499-4503.
45. Benson MD, Uemichi T. Transthyretin amyloidosis. *Amyloid. Intl J Exp Clin Invest* 1996;3:44-56.
46. Maury CPJ. Gelsolin-related amyloidosis: identification of the amyloid protein in Finnish hereditary amyloidosis as a fragment of variant gelsolin. *Journal of Clinical Investigation* 1991;87:1195-1199.
47. Pepys MB, Hawkins PN, Booth DR, Vigushin DM, Tennet GA, Soutar AK, Totty N, Nguyen O, Blake CCF, Terry CJ, Feest TG, Zalin AM, Hsuan JJ. Human lysozyme gene mutations cause hereditary systemic amyloidosis. *Nature* 1993;362:553-557.
48. Nichols WC, Gregg RE, Brewer HBJ, Benson MD. A mutation in apolipoprotein A-I in the Iowa type of familial amyloidotic polyneuropathy. *Genomics* 1990;8:318-323.
49. Soutar, A.K., Hawkins, P.N., Vigushin, D.M., Tennent, G.A., Booth, S.E., Hutton, T., Nguyen, O., Totty, N.F., Feest, T.G., Hsuan, J.J. & Pepys, M.B. (1992) Apolipoprotein AI mutation Arg-60 causes autosomal dominant amyloidosis. *Proceed Natl Acad Sci USA* 1992;89:7389-7393.
50. Benson MD, Liepnieks J, Uemichi T, Wheller G, Correa R. Hereditary renal amyloidosis associated with a mutant fibrinogen alpha-chain. *Nature Genetics* 1993;3:252-255.
51. Gejyo F, Yamada T, Odani S, Nakogawa Y, Arakawa M, Kimitomo T, Kataoka H, Suzuki M, Hirasawa Y, Shirahama T, Cohen AS, Schmid K. A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as beta sub 2-microglobulin. *Bioch Bioph Res Comm* 1985;129:701-706.
52. Gagnon RF, Bourgouin P, Lough J, Somerville P, Kaye M. Carpal tunnel syndrome with beta 2-microglobulin-containing amyloid and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1986;8:A6
53. Duchon LW. Current status review: cerebral amyloid. *International Journal of Experimental Pathology* 1992;73:535-550.
54. Wisniewski K, Wisniewski H, Wen G. Occurrence of neuropathological changes and dementia of Alzheimer's disease in Down's syndrome. *Ann Neurol.* 1985;17:278-282.
55. Gertz MA, Kyle RA. Primary systemic amyloidosis a diagnostic primer. *Mayo Clin. Proc* 1989;64:1505.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

56. Gertz, MA, Kyle RA. Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991. 70:246.
57. Hesse A, Altland K, Linke RP, et al: Cardiac amyloidosis: a review and report of a new transthyretin (prealbumin) variant. *Br.Heart J* 1993;70:111.
58. Gertz MA, Kyle RA, Thibodeau SN. Familial amyloidosis: A study of 52 North American born patients examined during a 30 year period. *Mayo Clin Proc* 1992;67:428.
59. Benson MD. Hereditary amyloidosis and cardiomyopathy. *Am J Med* 1992;93:l.
60. Wynne J., Braunwald E., en *Míocardiopatías y miocarditis en Tratado de cardiología. 5ta Edición. Ed. MC Graw-Hill Interamericana Vol 11. pag. 1560-1562.*
61. Simmon M., and Isner J.M.; assessment of relative sensitivities of noninvasive test for cardiac amyloidosis in documented cardiac amyloidosis.. *Am J. cardiol.* 1992. 69:425.
62. Hartmann A., Frenkel. J., Hopf. R., et al: Is technetium-99m pyrophosphate scintigraphy valuable in diagnosis of cardiac amyloidosis?. *Int. J. Card.* 1990. 5:227.
63. Lekakis, J., Nanas, J., Moustafellou, C., et al : Cardiac amyloidosis detected by indium -111 antimony imaging. *AM Heart. J.* 1992. 124:1630
64. Gertz M.A., Kyle R.A, and Greipp, P.R. : response rates and survival in primary systemic amyloidosis. *Blood* 1991. 77:257.A
65. hosenpud j.D., Demarco , T., Frazier, OH., et al: Progression of systemic disease and reduced long term survival in patients with cardiac amyloidosis undergoing heart transplantation . Follow -up results of a multicenter survey . *Circulation* 1991. 84: 331-338.
66. Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Therneau TM. A trial of three regimens for primary amyloidosis: colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone, and colchicine. *N Engl J Med* 1997;336:1202-1207.
67. Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Therneau TM. Long-term survival (10 years or more) in 30 patients with primary amyloidosis. *Blood* 1999;93:1062-1066.
68. Dubrey S, Pollak A, Skinner M, Falk RH. Atrial thrombi occurring during sinus rhythm in cardiac amyloidosis: evidence for atrial electromechanical dissociation. *Br Heart J* 1995;74:541-4
69. Plehn JF, Southworth J, Cornwell GGI. Atrial systolic failure in primary amyloidosis. *N Engl J Med* 1992;327:1570-3

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN