

Ana Roteta Unceta Barrenechea

Utilización de la gammagrafía
ósea con [99mTc]tc-difosfonatos
para el diagnóstico de amiloidosis
cardiaca por transtiretina:
Mejorando la precisión diagnóstica
mediante sistemas de
cuantificación alternativos

Director/es

Andrés Gracia, Alejandro
Aibar Arregui, Miguel Ángel

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606

Tesis Doctoral

UTILIZACIÓN DE LA GAMMAGRAFÍA ÓSEA CON
[99MTC]TC-DIFOSFONATOS PARA EL
DIAGNÓSTICO DE AMILOIDOSIS CARDIACA POR
TRANSTIRETINA: MEJORANDO LA PRECISIÓN
DIAGNÓSTICA MEDIANTE SISTEMAS DE
CUANTIFICACIÓN ALTERNATIVOS

Autor

Ana Roteta Unceta Barrenechea

Director/es

Andrés Gracia, Alejandro
Aibar Arregui, Miguel Ángel

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

Programa de Doctorado en Medicina

2022



Universidad
Zaragoza

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

**UTILIZACIÓN DE LA GAMMAGRAFÍA ÓSEA CON
[^{99m}Tc]Tc-DIFOSFONATOS PARA EL DIAGNÓSTICO
DE AMILOIDOSIS CARDIACA POR TRANSTIRETINA**

**Mejorando la precisión diagnóstica mediante sistemas de
cuantificación alternativos**

Memoria para optar al grado de doctor presentada por:

Dña. ANA ROTETA UNCETA BARRENECHEA

Bajo la dirección de los Doctores:

Dr. ALEJANDRO ANDRÉS GRACIA

Dr. MIGUEL ÁNGEL AIBAR ARREGUI

Febrero de 2022

**ALEJANDRO ANDRÉS GRACIA, DOCTOR EN MEDICINA Y
CIRUGÍA Y ESPECIALISTA EN MEDICINA NUCLEAR DEL
HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO LOZANO BLESA**

DECLARA

Que la memoria presentada por Dña. Ana Roteta Unceta Barrenechea, con el título “Utilización de la gammagrafía ósea con [^{99m}Tc]Tc-difosfonatos para el diagnóstico de amiloidosis cardiaca por transtiretina. Mejorando la precisión diagnóstica mediante sistemas de cuantificación alternativos”, corresponde a un trabajo realizado bajo mi dirección. Terminada en esta fecha y revisado su contenido, estimo reúne las condiciones requeridas para optar al título de Doctor.

Zaragoza, febrero de 2022
Fdo. Alejandro Andrés Gracia

**MIGUEL ÁNGEL AIBAR ARREGUI, DOCTOR EN MEDICINA Y
CIRUGÍA Y ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA DEL
HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO LOZANO BLESÁ**

DECLARA

Que la memoria presentada por Dña. Ana Roteta Unceta Barrenechea, con el título “Utilización de la gammagrafía ósea con [^{99m}Tc]Tc-difosfonatos para el diagnóstico de amiloidosis cardiaca por transtiretina. Mejorando la precisión diagnóstica mediante sistemas de cuantificación alternativos”, corresponde a un trabajo realizado bajo mi dirección. Terminada en esta fecha y revisado su contenido, estimo reúne las condiciones requeridas para optar al título de Doctor.

Zaragoza, febrero de 2022
Fdo. Miguel Ángel Aibar Arregui

No tengo ningún talento en especial,
solo soy apasionadamente curioso.

Albert Einstein.

AGRADECIMIENTOS

En los momentos finales de esta tesis doctoral y tras años de duro trabajo, quisiera agradecer a varias personas la ayuda que me han prestado en la realización del mismo.

A mis directores, por darme la oportunidad de realizar este trabajo, por su constante ayuda y consejos durante estos años. Gracias Dr. Alejandro Andrés Gracia y Dr. Miguel Ángel Aibar Arregui, por haber confiado en mí en todo momento para la realización de esta tesis doctoral y por vuestra paciencia, tiempo y dedicación, que han permitido que esta saliera adelante.

A mi tutor, Dr. Ignacio Giménez López, por estar disponible para lo que he necesitado.

Gracias, también, a Miguel Montañés, su ayuda ha sido fundamental en la realización de este trabajo. Muchas gracias por tu interés en este proyecto, tu disposición a ayudarme, tu amabilidad y profesionalidad.

A mis compañeros del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Lozano Blesa, por todo lo aprendido de ellos en estos años a nivel profesional y personal.

A Ana Leticia Tardin Cardoso, tutora de residentes del servicio y un pilar fundamental.

A mis compañeros de residencia por su amistad y ayuda desinteresada.

Al Dr. Miguel Ángel Torralba y su grupo de investigación básica en Medicina Interna, por permitirme formar parte del grupo. Gracias por vuestro apoyo y colaboración.

Gracias a mi familia, en especial a mis padres y hermanos, por ser parte de mi vida, de mis momentos tristes y alegres, por apoyarme, por nunca dejarme caer, en definitiva, por estar siempre ahí.

A Pablo, por ayudarme día a día con cariño y paciencia. Por respetar todas las horas que he tenido que dedicar a este trabajo. Gracias por tu esfuerzo y comprensión en cada uno de los pasos que he dado.

Finalmente, quiero agradecer a mis amigos, personas que hacen que el camino sea más fácil.

¡Muchas gracias a todos!

GLOSARIO DE TÉRMINOS

[¹⁸F]NaF	Fluoruro de sodio marcado con 18F
[¹²³I]	Componente P amiloide sérico marcado con yodo 123
[^{99m}Tc]Tc-DPD	Ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico marcado con 99mTc
[^{99m}Tc]Tc-PYP	Pirofosfato marcado con 99mTc
¹¹C-PiB	Componente B Pittsburg marcado con carbono 11
AC	Amiloidosis cardiaca
AC-AL	Amiloidosis cardiaca por cadenas ligeras
AC-ATTR	Amiloidosis cardiaca por transtiretina
AL	Amiloidosis primaria
ApoA-I	Apolipoproteína A-I
Apo-E	Apolipoproteína E
ATTR	Amiloidosis por transtiretina
ATTR-v	Amiloidosis por transtiretina mutada o variante hereditaria
ATTR-wt	Amiloidosis por transtiretina variante senil
BMP	Mapa de bits
C_bone	Captación de la región de una o de las dos diáfisis femorales
C_ht	Captación de la región cardiaca
C_lung	Captación de la región del hemitórax contralateral
C_wb	Captación del cuerpo completo
CL	Cadenas ligeras
DICOM	Digital Imaging and Communication In Medicine
DPD	Dicarboxipropano difosfonato
FA	Fibrilación auricular
FAP	Cardiomiopatía amiloidótica familiar
FEVI-p	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada
H/CL	Ratio corazón – pulmón contralateral
H/P	Ratio corazón – pelvis
H/S	Ratio corazón – cráneo
H/WB	Ratio corazón – cuerpo completo
HMDP	Hidroximetilén difosfonato
Ile	Isoleucina
Kb	Kilobases
kDA	Kilodalton
KeV	Kiloelectronvoltio
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LDH	Lactato deshidrogenasa
Leu	Leucina
mCi	Milicurio
MDP	Metilén difosfonato
Met	Metionina
MIBG	Metayodobenzilguanidina
NT-proBNP	Porción N-terminal del pro-peptido natriurético tipo B

PACS	Picture Archiving and Communication System
PCR	Proteína C reactiva
PET	Tomografía por emisión de positrones
Phe	Fenilalanina
PNT	Procedimiento Normalizado de Trabajo
pro-BNP	Péptico natriurético tipo B
PRQ	Pureza radioquímica
PSA	Antígeno prostático específico
PYP	Pirofosfato
RMC	Resonancia magnética cardiaca
R_bone	Ratio corazón – diáfisis femoral
R_lung	Ratio corazón – hemitórax contralateral
R_wb	Ratio corazón – cuerpo completo
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROI	Región de interés
SAP	Componente P amiloide sérico
SNA	Sistema nervioso autónomo
SPECT	Tomografía computarizada de emisión monofotónica
SSA	Proteína sérica A
SUV	Standardized Uptake Value
TC	Tomografía computarizada
TTR	Transtiretina
Val	Valina
VEC	Volumen extracelular cardiaco
VOI	Volumen de interés
VSG	Volumen de sedimentación globular

ÍNDICE

	Página
1 Introducción	1
1.1 Amiloidosis	3
1.1.1 Patogénesis del amiloide	3
1.1.2 Estructura del amiloide	5
1.1.3 Fases de la amiloidogénesis	8
1.2 Tipos de amiloidosis sistémicas	9
1.2.1 Amiloidosis primaria	9
1.2.2 Amiloidosis secundaria	9
1.2.3 Amiloidosis por depósito de transtiretina	10
1.3 Amiloidosis por depósitos de transtiretina	11
1.3.1 Generalidades	11
1.3.2 Estructura de la transtiretina	11
1.3.3 Funciones de la transtiretina	11
1.3.4 Patogénesis	11
1.3.5 Tipos de depósito de transtiretina	13
1.4 Tipos de amiloidosis por depósito de transtiretina	13
1.4.1 ATTR variante senil	13
1.4.2 ATTR variante hereditaria	15
1.5 Amiloidosis cardiaca	20
1.5.1 Fisiopatología	20
1.5.2 Cuadro clínico	20
1.5.3 Diagnóstico	21
1.5.4 Tratamiento	28
1.6 Medicina Nuclear	30
1.6.1 Composición de los radiofármacos	30
1.6.2 Características de los radiofármacos	31
1.6.3 Preparación de los radiofármacos	32
1.6.4 Control de los radiofármacos	33
1.7 Medicina Nuclear en la amiloidosis	36
1.7.1 Radiofármacos convencionales específicos para amiloidosis	36
1.7.2 Radiofármacos convencionales no específicos para amiloidosis	38
2 Hipótesis y objetivos	49
2.1 Hipótesis	51
2.2 Objetivos	52
2.2.1 Objetivos primarios	52
2.2.2 Objetivos secundarios	52

3	Material y métodos	53
3.1	Revisión bibliográfica	55
3.2	Diseño previo del estudio	56
3.3	Selección de la población a estudio	57
3.4	Recogida de los datos de los pacientes	57
3.5	Estudio de amiloidosis cardiaca por transtiretina en nuestra muestra	60
3.6	Nuevo método de cuantificación para amiloidosis cardiaca	61
3.7	Programa de procesado de imágenes	61
3.8	Análisis estadístico	71
4	Resultados	75
4.1	Características generales de la muestra	77
4.1.1	Características demográficas	78
4.1.2	Síntomas y signos clínicos	79
4.1.3	Parámetros bioquímicos	81
4.1.4	Electrocardiograma y pruebas de imagen	84
4.1.5	Estudio de cadenas ligeras, estudio genético y biopsia	86
4.1.6	Pronóstico y supervivencia	88
4.2	Descripción de cada grupo	90
4.2.1	Grupo de no amiloidosis cardiaca	90
4.2.2	Grupo de amiloidosis cardiaca por ATTR	92
4.2.3	Grupo de probable amiloidosis cardiaca AL	94
4.2.4	Grupo de amiloidosis cardiaca no filiada	96
4.2.5	Grupo de portadores presintomáticas de variantes patológicas	98
4.3	Análisis estadístico de las variables	99
4.3.1	Variables cuantitativas	99
4.3.2	Variables cualitativas	101
4.3.3	Análisis de supervivencia	102
4.4	Discriminación diagnóstica, validez de los sistemas de cuantificación y análisis de concordancia	103
4.4.1	Variabilidad de los datos	103
4.4.2	Discriminación diagnóstica y validez de los sistemas de cuantificación	104
4.4.3	Exactitud de los sistemas de cuantificación	105
4.4.4	Análisis de concordancia	106
5	Discusión	109
5.1	Características generales de la muestra	111
5.2	Los sistemas de cuantificación para amiloidosis cardiaca	118
5.2.1	Aplicabilidad de la metodología usada	118
5.2.2	Utilidad del índice R_Bone	119
5.2.3	Impacto de nuestro estudio	121
5.2.4	Consideraciones finales	123
6	Conclusiones	125

7 Bibliografía	129
8 Índice de tablas	141
9 Índice de figuras	145
10 Anexos	151
Anexo 1	153
Anexo 2	155
Anexo 3	157
11 Publicaciones	159
Publicación nº1	161
Publicación nº2	171
Publicación nº3	181

INTRODUCCIÓN

1.1 AMILOIDOSIS

Las amiloidosis son un grupo de enfermedades caracterizadas por el depósito extracelular de proteínas insolubles denominado amiloide, que está compuesto por subunidades de bajo peso molecular (entre 5 y 25 kDa) (1).

El depósito de amiloide puede ser localizado (restringido a un órgano o región) o sistémico (en varios órganos y tejidos) causando la distorsión de la arquitectura del tejido y, en última instancia, conduciendo a la disfunción del órgano (1).

Posiblemente el primer caso descrito de amiloidosis fue en 1639 por Nicolaus Fontanus (Fonteyn) en un hombre joven, en el que tras la realización de una autopsia se indicó la presencia de múltiples nodulillos blanquecinos en el bazo (“bazo de sagú”). Posteriormente, en 1842, Carl F. Rokitansky en el estudio de varias autopsias describió la infiltración de diversos órganos por una sustancia albuminosa y gelatinosa, siendo esta la primera descripción de las alteraciones morfológicas. Sin embargo, no fue hasta el 1854 cuando Rudolf Virchow introdujo el término “Amiloide” (del griego Amylon, almidón) al evidenciar que el depósito del material extracelular adquiría una coloración azulada, similar al almidón, tras su conservación en yodo. Futuras investigaciones probaron que los depósitos amiloides están compuesto por proteínas y no por polisacáridos como se pensó en un primer lugar. No obstante, los términos “amiloide” y “amiloidosis” siguen utilizándose para referirnos a este grupo heterogéneo de enfermedades (2,3).

1.1.1 Patogénesis del amiloide

Las causas por las que estas proteínas solubles se transforman en precursores amiloidogénicos son inciertas. Sin embargo, se han descrito diferentes mecanismos que acontecen en este proceso que pueden ocurrir de manera independiente o asociados (1,4,5):

i. Plegamiento anómalo de las proteínas

Las proteínas poseen una estructura química central, basada en una cadena lineal y unidimensional de aminoácidos. Contienen la información necesaria para que la molécula adopte la estructura tridimensional estable y funcional a través del complejo proceso de plegamiento, que comienza en el citoplasma (6).

Los organismos vivos poseen complejos sistemas que controlan el plegamiento de las proteínas, eliminando aquellas mal plegadas que pueden tener más tendencia a la agregación (7,8). Entre los componentes fundamentales de estos sistemas de control se encuentran las chaperonas, que se unen reversiblemente a las proteínas de reciente síntesis y les ayudan a plegarse en su estado nativo (9). Además de las chaperonas, varias proteasas muy especializadas degradan a través de la proteasoma las moléculas proteicas que no han conseguido plegarse correctamente. Estos mecanismos también están alterados en la proteína precursora amiloide β APP en la enfermedad de Alzheimer (10,11).

La proteína puede tener tendencia natural a adoptar una conformación patogénica que se vuelve más evidente con la edad, como ocurre por ejemplo con la amiloidosis por transtiretina senil (ATTR-wt) (12).

Existen factores que influyen en la adopción de una correcta estructura tridimensional de las proteínas. Entre los factores internos se halla la proteólisis, mientras que entre los externos se describen la temperatura, el pH, los iones metálicos y la oxidación (13).

ii. Alta concentración de la proteína en suero

Ante una situación de estrés celular tiene lugar, por un lado, un incremento sostenido de la síntesis de proteínas y, por otro lado, una disminución de los sistemas de control del plegamiento. Su resultado provoca un incremento de la concentración de la proteína, que puede prolongarse durante un largo periodo de tiempo, como ocurre con la concentración de la proteína beta-2-microglobulina en los pacientes sometidos a diálisis o con la concentración de la proteína sérica A en pacientes que padecen procesos inflamatorios crónicos como en algunas enfermedades reumatológicas o enfermedades inflamatorias intestinales (14).

iii. Mutaciones predisponentes

La alteración de la estructura de la proteína puede estar determinada genéticamente, como ocurre en la amiloidosis por transtiretina mutada (ATTR-v) (15).

1.1.2 Estructura del amiloide

Los depósitos de material amiloide comparten una estructura similar, en el que se puede diferenciar un componente fibrilar y un componente no fibrilar. El componente fibrilar corresponde al 95% de la estructura del amiloide, mientras que el otro 5% corresponde a factores procedentes de la matriz extracelular del tejido de depósito que, probablemente, contribuyen a la estabilización.

i. Componente fibrilar

El componente fibrilar del material amiloide está compuesto por polímeros insolubles que se originan de una determinada proteína soluble, que variará en función del tipo de amiloidosis. Estas adoptan una estructura secundaria en forma de cadenas β , que, al unirse entre sí mediante puentes de hidrógeno, originan las láminas β , que se agregan de forma cruzada dando lugar a protofibras (o protofilamentos) y, finalmente, fibras maduras no ramificadas de hasta unos 10 nm de diámetro.

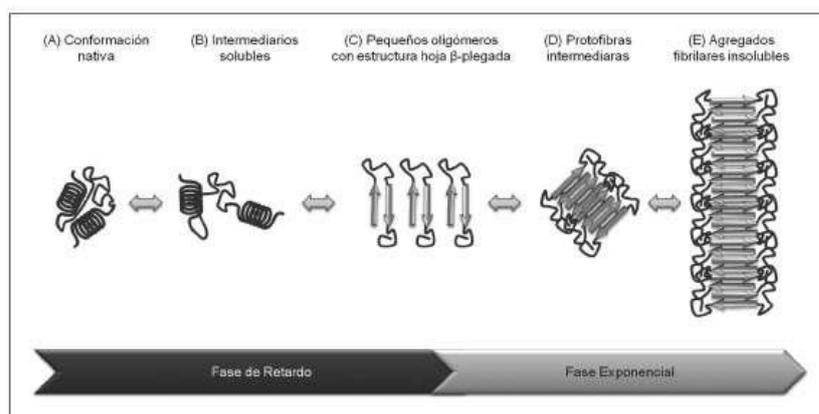


Figura 1. Modelo de nucleación-polimerización en la formación de amiloide (16).

Esta estructura fibrilar es insoluble y muy resistente a la proteólisis, depositándose en la matriz extracelular y destruyendo la arquitectura tisular.

Además, tiene la capacidad de teñirse con la tinción rojo Congo dando lugar a distintas refringencias (verde, amarilla o naranja) a la luz polarizada.

ii. Componente no fibrilar

El material amiloide está compuesto por un núcleo común, formado por glucosaminoglicanos y por un componente P amiloide sérico (SAP), que actúa como reactante de fase aguda y es resistente a la acción de las proteasas endógenas. Asimismo, a este núcleo común se le une una proteína característica de cada tipo de amiloidosis, facilitando su agregación y su estabilización (1,17).

- Componente P amiloide sérico: se origina de una glicoproteína plasmática de síntesis hepática que pertenece a la familia de las pentraxinas. Este compuesto protege a las fibras de la proteólisis (18).
- Glucosaminoglicanos: formado por heparán sulfato y dermatán sulfato, que interaccionan con los componentes de la matriz extracelular (laminina, entactina y colágeno IV). Forma una estructura que facilita la fase inicial de la nucleación (3,4).
- Apolipoproteína E (Apo-E): su papel es incierto. Una de las hipótesis defiende que la Apo-E actúa de manera similar a una chaperona patológica, pudiendo modular y/o estabilizar la agregación de las proteínas amiloidogénicas en su conformación de láminas β (19,20).

En la literatura aparecen descritas más de 30 proteínas causantes de la enfermedad y se sugiere que cualquier proteína podría producir depósitos amiloideos en determinadas circunstancias (21).

Tabla 1. Proteínas amiloidogénicas y sus precursores (21).

Proteína fibrilar	Proteína precursora	Sistémico o localizado	Adquirido o hereditario	Órganos diana
AH	Inmunoglobina de cadena pesada	S, L	A	Todos los órganos, excepto el SNC
AA	(Apo) Amiloide sérico A	S	A	Todos los órganos, excepto el SNC
ATTR	Transtiretina, wild type	S	A	Corazón principalmente en hombres, ligamentos, tendón
	Transtiretina, variante	S	H	SNP, SNA, corazón, leptomeninges
Aβ2M	β 2-Microglobulina, wild type	S	A	Sistema musculo esquelético
	β 2-Microglobulina, variante	S	H	SNA
AApoAI	Apolipoproteína A I, variante	S	H	Corazón, hígado, riñón, SNP, testículos, laringe, piel
AApoAII	Apolipoproteína A II, variante	S	H	Riñón
AApoAIV	Apolipoproteína A IV, wild type	S	A	Riñón
AApoCII	Apolipoproteína C II, variante	S	H	Riñón
AApoCIII	Apolipoproteína C III, variante	S	H	Riñón
AGel	Gelsolina, variantes	S	H	SNP, cornea
ALys	Lisozima, variantes	S	H	Riñón
ALECT2	Factor quimiotáctico de leucocito 2	S	A	Riñón
AFib	Cadena Fibrinógeno α .	S	H	Riñón
ACys	Cistatina C	S	H	SNP, piel
ABri	ABriPP	S	H	SNC
ADan	ADanPP	L	H	SNC
Aβ	Proteína precursora A β , wild type	L	A	SNC
	Proteína precursora A β , variante	L	H	SNC
AαSyn	α -Sinucleína	L	A	SNC
ATau	Tau	L	A	SNC
APrP	Proteína priónica, wild type	L	A	ECJ, síndrome insomnio fatal
	Proteína priónica, variante	L	H	ECJ, GSS, síndrome insomnio fatal, SNP
ACal	(Pro)calcitonina	L	A	Tumores de tiroides de células C
AIAPP	Polipéptido amiloide de los islotes	L	A	Islotes de Langerh, SNA, insulinomas
AANF	Factor natriurético auricular	L	A	Aurícula cardíaca
APro	Prolactina	L	A	Prolactinomas hipofisarios
AIns	Insulina	L	A	Iatrogénico, inyección local
ASPC	Proteína surfactante pulmonar	L	A	Pulmón
AGal7	Galectina 7	L	A	Piel
ACor	Corneodesmosina	L	A	Epitelio comificado, folículos capilares
AMed	Lactaderina	L	A	Media de aorta
AKer	Querato-epitelina	L	A	Cornea
ALac	Lactoferrina	L	A	Cornea
AOAAP	Proteína odontogénica asociada a meloblasto	L	A	Tumores odontogénicos
ASem1	Semenogelina 1	L	A	Vesícula seminal
AEnf	Enfuvritida	L	A	Iatrogénica

A, adquirido; ECJ, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; GSS, síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker; H, hereditario; L, localizado; S, sistémico; SNA, sistema nervioso autónomo; SNC, sistema nervioso central; SNP, sistema nervioso periférico.

1.1.3 Fases de la amiloidogénesis

En el desarrollo del material amiloide se pueden diferenciar tres fases (22):

i. Fase de latencia

La fase de latencia, también conocida como fase “template independent”, se produce la formación de un núcleo termodinámicamente desfavorable, para lo cual se requiere la presencia prolongada de proteínas amiloidogénicas.

ii. Fase de crecimiento exponencial

La fase de crecimiento exponencial, también llamada fase “template dependent”, las proteínas monoméricas se asocian al núcleo dando lugar a la fase de crecimiento fibrilar.

iii. Fase estacionaria

A medida que las proteínas monoméricas se van consumiendo, la fase de crecimiento se va decelerando hasta llegar a una fase estacionaria, donde no se produce más crecimiento fibrilar (ensamblaje/desensamblaje).

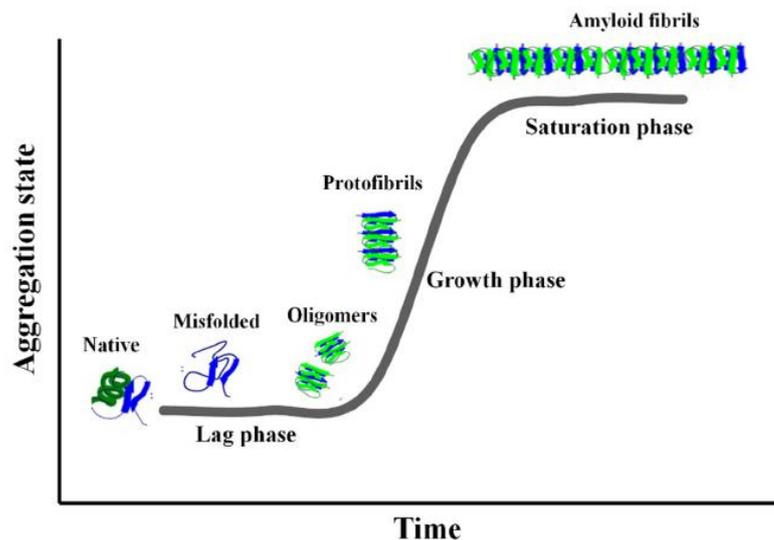


Figura 2. Fases de la amiloidogénesis (22).

1.2 TIPOS DE AMILOIDOSIS SISTÉMICAS

En la actualidad, los tipos de amiloidosis se clasifican en función de la proteína precursora que la origina (10). Los tipos más frecuentes de amiloidosis sistémicas son (1,17,23):

1.2.1 Amiloidosis primaria (AL) (24)

i. Patogénesis

Se produce por el depósito de cadenas ligeras kappa (κ) o lambda (λ) producidas por un clon de células plasmáticas medulares y que se asocia a discrasias sanguíneas.

ii. Clínica

El riñón y el corazón son los órganos más frecuentemente afectados por los depósitos amiloides, provocando insuficiencia renal y/o albuminuria e insuficiencia cardíaca crónica, respectivamente. Asimismo, puede afectar al sistema nervioso periférico y autónomo, tejidos blandos, hígado y tracto gastrointestinal.

iii. Tratamiento

El objetivo fundamental del tratamiento es erradicar el clon de células plasmáticas medulares responsables de la producción de la cadena ligera responsable del depósito de amiloide. Para ello, se utilizan tratamientos quimioterápicos y el trasplante de médula ósea.

iv. Pronóstico

La media de supervivencia oscila entre los 6 y 12 meses desde su diagnóstico.

1.2.2 Amiloidosis secundaria (AA) (25)

i. Patogénesis

Por depósito de la proteína sérica A (SSA), una apolipoproteína de alta densidad que actúa como reactante de fase aguda. La SSA se sintetiza en el hígado en respuesta a citocinas proinflamatorias como la interleukina 1, interleukina 6 y el factor de necrosis tumoral alfa.

Se relaciona con enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria intestinal o la fiebre reumática.

ii. Clínica

La manifestación más frecuente es la insuficiencia renal y/o presencia de proteinuria en rango nefrótico, seguido de la afectación hepática. La afectación cardíaca en estos pacientes es rara (5%) y, en su caso, no suele ser el cuadro clínico dominante.

iii. Tratamiento

La diana del tratamiento consiste en el control de la enfermedad inflamatoria de base del paciente.

iv. Pronóstico

La media de supervivencia oscila entre los 3 y 4 años desde su diagnóstico.

1.2.3 Amiloidosis por depósito de transtiretina (ATTR) (26)

Como este es el tema central de la tesis, se explicará en profundidad en los siguientes apartados.

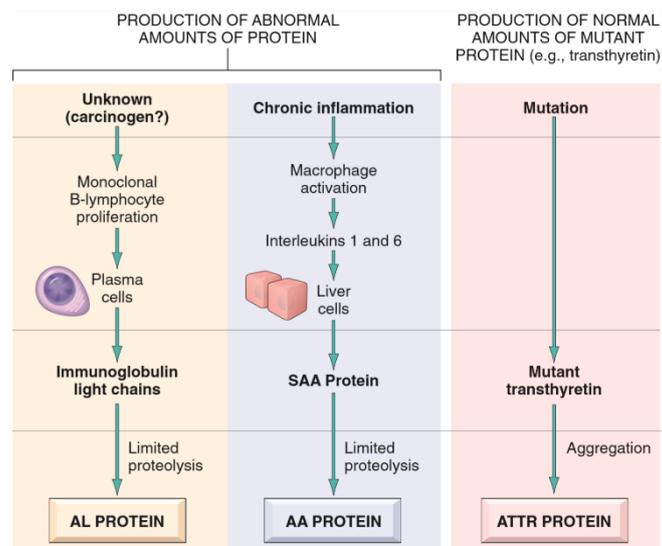


Figura 3. Patogénesis de las tres principales amiloidosis sistémica (26).

1.3 AMILOIDOSIS POR DEPÓSITO DE TRANSTIRETINA (ATTR)

1.3.1 Generalidades

La transtiretina (TTR) es una proteína tetramérica de 55 kDa, que se produce fundamentalmente en el hígado y, en menor medida, en los plexos coroideos cerebrales y el epitelio pigmentario de la retina (27).

1.3.2 Estructura de la transtiretina

Esta proteína tetramérica está constituida por cuatro monómeros idénticos de 127 aminoácidos. Está codificada por un gen (7 Kb), compuesto de 4 exones (cada uno de 200 bases), que se localiza en el brazo largo del cromosoma 18 (18q12.1). El exón 1 codifica para el péptido señal formado por 20 aminoácidos y para los primeros tres residuos de la proteína madura. El exón 2, el exón 3 y el exón 4 codifican para los aminoácidos 4 – 47, aminoácidos 48 – 92 y aminoácidos 93 – 127 de la proteína madura, respectivamente (27–29).

1.3.3 Funciones de la transtiretina

La transtiretina se encuentra predominantemente en sangre y en líquido cefalorraquídeo (LCR) a una concentración de 20 a 40 mg/dl y de 1,5 a 2,5 mg/dl, respectivamente.

La transtiretina es una de las proteínas partícipes del transporte de tiroxina y de retinol. Se encarga del transporte del 15% de la tiroxina en plasma y del 80% en LCR. Además, tiene una actividad proteasa capaz de escindir el dominio carboxilo terminal de la apoA-I, que afecta al transporte inverso del colesterol y puede influir en el desarrollo de aterosclerosis. Asimismo, la transtiretina tiene la capacidad de escindir el neuropéptido Y y el péptido A β , así como de degradar los agregados de A β . Los péptidos resultantes de la escisión del péptido A β tienen un menor potencial amiloidogénico (30–32).

1.3.4 Patogénesis

Las teorías indican que en un primer lugar el tetrámero se disocia en dímeros y, a continuación, en monómeros. Los monómeros adoptan una conformación intermedia y se adhieren entre sí dando lugar a agregados solubles. Estos agregados constituyen las fibras amiloides insolubles, que se van depositando extracelularmente (23,33,34).

Las fibras amiloides, así como los productos intermedios que se producen durante su formación desencadenan una respuesta de estrés celular, creando un ambiente pro-inflamatorio, que resulta en un daño tisular y toxicidad celular (35,36).

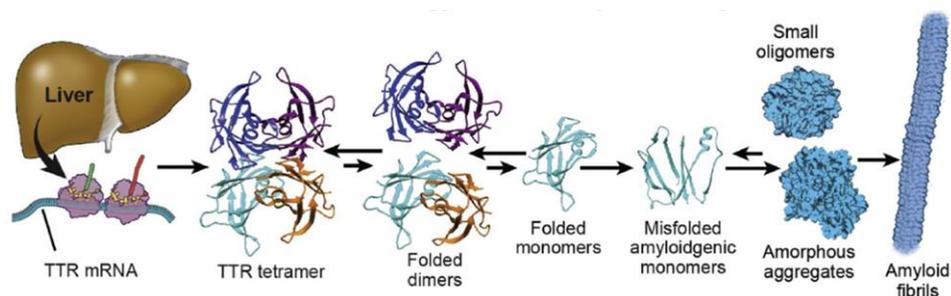


Figura 4. Mecanismo de formación de los depósitos amiloides en la amiloidosis por TTR (37).

Se han propuesto distintos mecanismos que intentan explicar el punto clave de la formación de los depósitos amiloides:

i. Cinética de disociación del tetrámero de TTR en monómeros

La disociación de los tetrámeros comienza por la separación en dímero-dímero y, posteriormente, se disocian a monómeros. Las mutaciones de la transtiretina alteran la cinética de disociación del tetrámero, de manera que la velocidad de disociación podría condicionar la edad de inicio y la agresividad del cuadro clínico (38–40).

ii. Estabilidad del monómero intermedio

Los monómeros no-nativos que tengan poca estabilidad termodinámica, tenderán a adoptar conformaciones más propensas a formar agregados solubles que constituyen las fibras de amiloide. Por ello, las mutaciones causantes de monómeros no-nativos con mayor inestabilidad térmica serán las más patógenas (41,42).

iii. Reconstrucción del tetrámero versus agregación

Una vez se generan los monómeros, estos están en equilibrio entre la agregación (formación de depósitos insolubles) y la reconstrucción del tetrámero original. Los estudios in vivo han demostrado que cuanto más lenta sea la velocidad de reconstrucción, la cantidad de monómero que podrá agregarse será mayor y, como consecuencia, se formará más amiloide (43).

1.3.5 Tipos de depósito de transtiretina

Westermarck et al. después de estudiar los depósitos de amiloide en pacientes con la mutación p.Val50Met del gen de la transtiretina, describieron dos tipos de fibras de amiloide en dichos pacientes (44,45).

- Fibras de tipo A: formadas por fragmentos C-terminal de la proteína y por la proteína TTR completa.
- Fibras de tipo B: formadas exclusivamente por la proteína completa.

La composición del depósito amiloide influye tanto en el inicio de la enfermedad, relacionándose las fibras de tipo B con la aparición más precoz de la enfermedad, como en las manifestaciones clínicas que se desarrollarán.

Tabla 2. Tipos de depósitos de amiloide por transtiretina (44,45).

	TIPO A	TIPO B
Composición	Fragmentos C-terminal y TTR completa	TTR completa
Tipo de amiloidosis	ATTR-wt y ATTR-v	ATTR-v
Inicio de la enfermedad	Tardío	Precoz
Afinidad al Rojo Congo	Baja	Alta
Afectación cardíaca	Sí	No

1.4 TIPOS DE AMILOIDOSIS POR DEPÓSITO DE TRANSTIRETINA

La TTR puede producir dos tipos de amiloidosis: la variante senil y a la variante hereditaria.

1.4.1 ATTR variante senil

La variante senil, también conocida como asociada a la edad o “wild-type ATTR”, se produce de forma esporádica y se asocia al envejecimiento. Es más frecuente en varones mayores de 60 años y su incidencia aumenta con la edad. En estos casos, a pesar de que el gen TTR no esté mutado, la transtiretina tiene una tendencia natural a formar depósitos amiloides, que se van acumulando extracelularmente y, finalmente, provocan daño tisular (46,47).

i. Epidemiología

La prevalencia de esta enfermedad es desconocida, ya que varios estudios indican que es una entidad infradiagnosticada (48,49).

- Estudios post-mortem reflejan que la prevalencia de depósitos amiloides de ATTR-wt en personas mayores de 80 años es del 25% (50).
- El 25% de la población mayor de 80 años con complicaciones cardíacas presentan depósitos de ATTR-wt (51).
- El 5% de los individuos con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada (FEVI-p), presentan depósitos de ATTR (52).
- El 13% de los pacientes mayores de 60 años con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada (FEVI-p) y con hipertrofia ventricular izquierda tienen amiloidosis ATTR-wt (48).

ii. Cuadro clínico

La ATTR-wt afecta principalmente al corazón y, en menor medida, a otros órganos como se indicará más adelante.

a. Amiloidosis cardíaca

En las etapas iniciales los síntomas son inespecíficos, los pacientes pueden padecer astenia y debilidad. En las etapas tardías, las manifestaciones clínicas más frecuentes son insuficiencia cardíaca con FEVI-p, seguida de arritmias, siendo la más frecuente la auricular, y defectos de la conducción cardíaca que llega a ser la primera manifestación clínica hasta en el 5% de los casos (53).

b. Otros síntomas

Además de los órganos previamente mencionados, el depósito de amiloide puede provocar manifestaciones gastrointestinales, nefropatía, neuropatía autonómica, estenosis del canal lumbar, rotura del tendón del bíceps y síndrome del túnel carpiano entre otras.

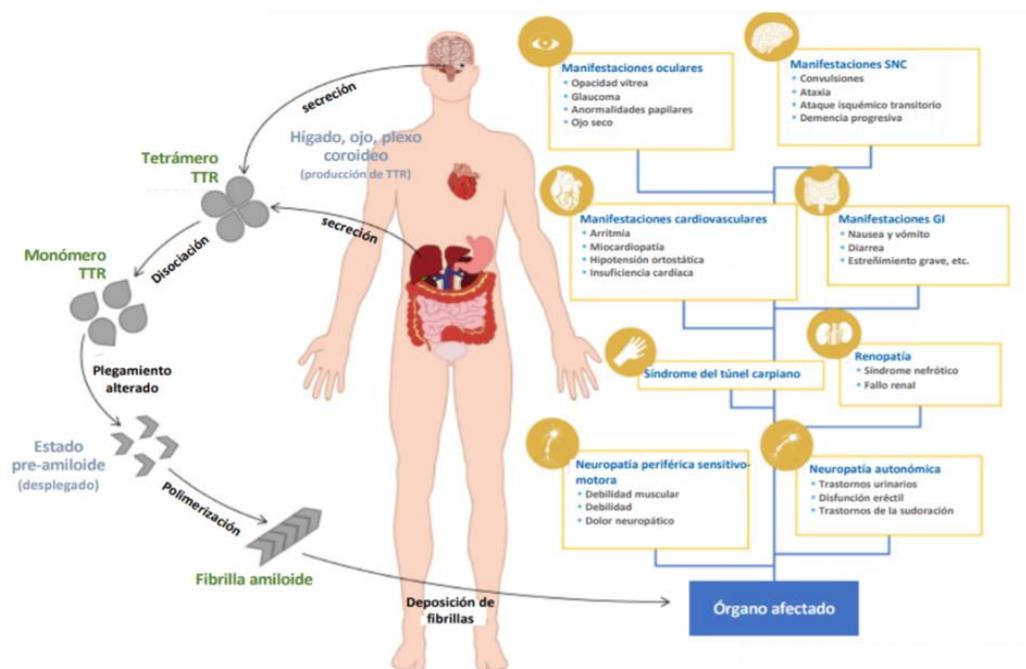


Figura 5. Manifestaciones clínicas de la ATTR (53).

iii. Pronóstico

La supervivencia media desde el inicio de los síntomas en pacientes ATTR-wt es de 6 años, aproximadamente (47).

Gillmore et al. desarrollaron un sistema de estadiaje pronóstico, validado tanto en ATTR-wt como en ATTR-v, que se basa en la utilización de dos parámetros bioquímicos: el NT-proBNP (porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B) y el filtrado glomerular. En función de los valores de estos parámetros, clasifica los pacientes en tres estadios (54):

- Estadio I: valores de NT-proBNP \leq 3000 ng/l y filtrado glomerular $>$ 45 ml/min.
- Estadio II: valores de NT-proBNP \geq 3000 ng/l o filtrado glomerular \leq 45 ml/min.
- Estadio III: valores de NT-proBNP \geq 3000 ng/l y filtrado glomerular \leq 45 ml/min.

1.4.2 ATTR variante hereditaria

La variante hereditaria tiene lugar como consecuencia de diferentes mutaciones del gen TTR, siendo las más frecuentes la mutación p.Val50Met y la p.Val142Ile, que conllevan la producción y depósito de una proteína defectuosa.

i. Epidemiología

La ATTR variante hereditaria, que tiene predilección por el sexo masculino, presenta una prevalencia general de alrededor de 1:100.000 habitantes (1). La distribución de esta enfermedad es endémica en algunas áreas geográficas determinadas, como Portugal, Japón, Suecia o Brasil (6,7), en las que la prevalencia aumenta a valores de 1:1.000 – 1:10.000 (55).

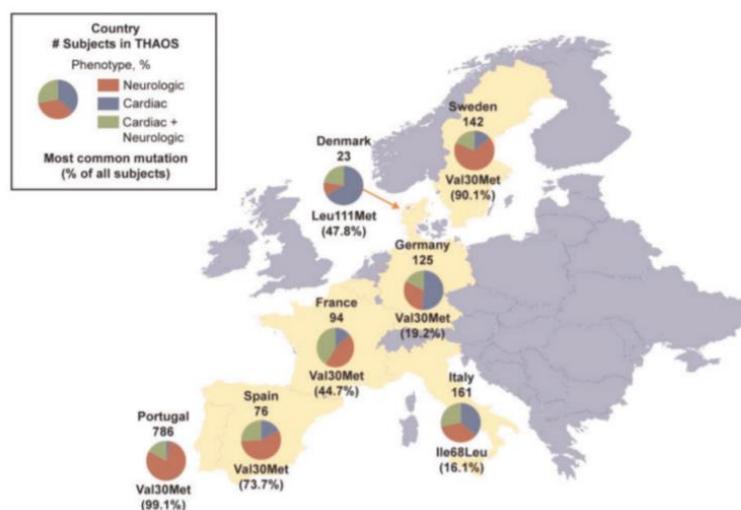


Figura 6. Fenotipos y genotipos más frecuentes en Europa Occidental (55).

Sin embargo, Lahuerta et al analizaron la frecuencia de variantes en el gen TTR utilizando la base de datos poblacionales gnomAD. En su trabajo demostraron que la presencia de variantes causantes de ATTR-v era mayor de lo descrito hasta ese momento, con una prevalencia de 1:230 habitantes. Indicaron que las variantes amiloidogénicas más prevalentes son la p.Val142Ile en la población africana (1:31 habitantes) y la p.Val50Met en la población europea (1:2.792). Asimismo, describieron que incluso en zonas no endémicas hay casos de amiloidosis ATTR-v (56).

ii. Cuadro clínico

Esta entidad contiene un amplio espectro de expresión fenotípica, desde la afectación neurológica en forma de polineuropatía amiloidótica familiar (FAP) o de amiloidosis leptomeníngea y oculomeníngea a la cardiomiopatía amiloidótica familiar (FAC) (57,58).

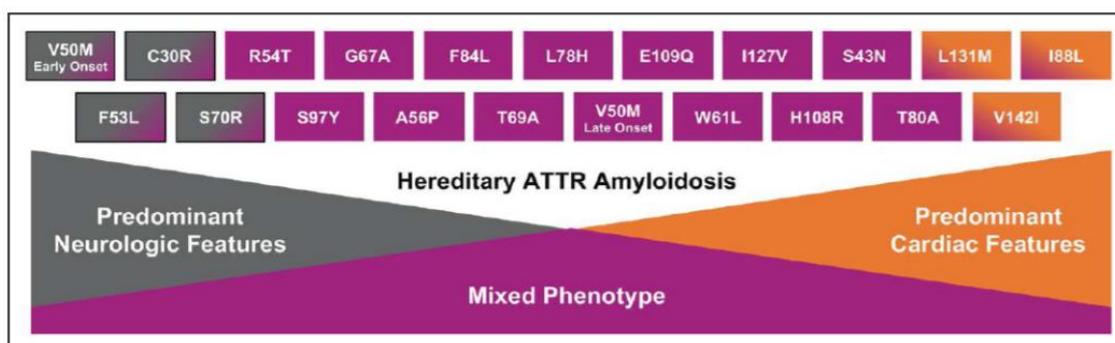


Figura 7. Correlaciones entre fenotipos y genotipos en ATTR-v (55).

a. Polineuropatía amiloidótica familiar (59)

La polineuropatía amiloidótica familiar, también conocida como enfermedad de Andrade, consiste en una polineuropatía axonal de predominio sensitivo que afecta fundamentalmente a las fibras finas, es decir, a las fibras C y fibras A δ .

Las fibras C, amielínicas, y las fibras A δ , poco mielinizadas, son las encargadas de conducir los estímulos termoalgésicos. Además, las fibras C son las responsables de la inervación del sistema nervioso autónomo (SNA).

Esta entidad se caracteriza por la manifestación de síntomas positivos, negativos y disautonómicos.

Entre los síntomas positivos se encuentran la alodinia, las disestesias, la hiperalgesia, los pies quemantes, la sensación de dolor fulgurante y el prurito intenso.

Los síntomas negativos indican una degeneración de los receptores periféricos de las fibras y, como consecuencia, se aprecia una pérdida de las modalidades sensoriales específicas como al frío, al calor o al dolor.

En cuanto a la disautonomía, la disuria, la diarrea/estreñimiento, la hipotensión ortostática, la disfunción eréctil, los trastornos de la sudoración y las náuseas son los síntomas más frecuentes.

El cuadro clínico de predominio neurológico tiene lugar en la mutación p.Val50Met, siendo la mutación más prevalente.

Existen dos formas de presentación de la enfermedad:

Tabla 3. Características de las presentaciones de la polineuropatía (60).

	EARLY ONSET	LATE ONSET
Áreas	Endémicas	No endémicas
Edad de inicio	< 50 años	> 60 años
Sexo	Hombre = Mujer	Hombre
Penetrancia	Alta	Baja
Fibras afectadas	Sensibilidad táctil y termoalgésica	Todas las sensibilidades
Disfunción autonómica	Elevada	Moderada

b. Amiloidosis leptomeníngea y oculomeníngea

Cuando los depósitos de transtiretina se depositan en las meninges, en la médula espinal y en los ojos los pacientes pueden sufrir episodios de epilepsia, deterioro cognitivo progresivo, pérdida visual y auditiva, hemorragia subaracnoidea y episodios neurológicos focales o pérdida.

Los síntomas leptomeníngeos y oculares aparecen en pacientes que presentan una enfermedad de larga duración (61).

c. Cardiomiopatía amiloidótica familiar

La afectación cardíaca en los pacientes con ATTR-v y en los pacientes con ATTR-wt es clínicamente indistinguible, por lo que queda descrita en el apartado de “Amiloidosis cardíaca” de “ATTR variante senil”.

El cuadro clínico cardiológico predomina en las mutaciones p.Val142Ile, p.Leu121Met o p.Ile88Leu (55).

Sin embargo, hay que destacar que la miocardiopatía amiloidótica se observa a lo largo de la evolución clínica del 80% de los casos de FAP (60).

d. Otros síntomas

Además de las manifestaciones clínicas descritas anteriormente, los pacientes con ATTR-v pueden padecer disautonomía, hipotensión ortostática, diarrea/estreñimiento y disfunción eréctil, entre otros.

iii. Pronóstico

La supervivencia media desde el inicio de los síntomas neurológicos en pacientes ATTR-v es de 10 años. Sin embargo, la supervivencia media desde el comienzo de las manifestaciones cardiológicas es significativamente inferior, oscilando entre los 24 y los 66 meses (33).

1.5 AMILOIDOSIS CARDIACA (AC)

La afectación cardiaca es la principal causa de morbimortalidad de los pacientes con amiloidosis, especialmente en la ATTR.

Hasta hace pocos años, se ha considerado la AL como el tipo de amiloidosis que más frecuentemente afecta al corazón en los países desarrollados. No obstante, los avances en el algoritmo diagnóstico no invasivo, así como el envejecimiento progresivo de la población han cambiado el paradigma de la enfermedad, considerando en la actualidad la ATTR-wt la forma más frecuente de AC (62,63).

1.5.1 Fisiopatología

La amiloidosis cardiaca es una enfermedad infiltrativa causada por depósito extracelular de amiloide en el miocardio. La acumulación de material amiloide a nivel miocárdico conduce a una miocardiopatía restrictiva, provocando en primer lugar un engrosamiento en la pared de ambos ventrículos sin dilatación que conducirá al deterioro de la función cardiaca diastólica. En fases más avanzadas, conforme progresa el depósito de amiloide, es frecuente que se acabe comprometiendo la función sistólica (47).

1.5.2 Cuadro clínico

El cuadro más frecuente y el primero que nos debe alertar sobre la posibilidad de encontramos ante una amiloidosis cardiaca es la presencia de insuficiencia cardiaca, que se produce en primer lugar como consecuencia de la disfunción diastólica y/o sistólica que origina el depósito amiloide.

El material amiloide también puede depositarse en el sistema de conducción del corazón (nodo sinusal, nodo auriculoventricular y haz de His), ocasionando alteraciones de la conducción que pueden ir desde trastornos de conducción intraventricular hasta bloqueos auriculoventriculares de distinto grado, requiriéndose en un número no despreciable de pacientes estimulación definitiva.

La amiloidosis cardiaca a menudo se asocia a arritmias, en particular las de origen auricular. La fibrilación se observa con más frecuencia en ATTR-wt (30%) en comparación con ATTR-v (10%). Estos pacientes siempre deben recibir

anticoagulación, independientemente de la puntuación en las escalas habituales como el CHA2DS2-VASc, debido al mayor riesgo trombótico que existe en esta patología.

La angina no es infrecuente en la amiloidosis cardiaca. Las fibras de amiloide pueden depositarse en las paredes de las pequeñas arterias coronarias, provocando una obstrucción progresiva y, como consecuencia, una angina microvascular que potencia el deterioro de la función sistólica. Inicialmente, las fibrillas amiloides se depositan en la pared vascular y afectan principalmente a la túnica media. A medida que avanza la enfermedad, se infiltra en la túnica adventicia y a la túnica íntima, pudiendo provocar una obstrucción completa de la microcirculación. En la angiografía coronaria estos pacientes típicamente tienen enfermedad arterial coronaria epicárdica mínima.

1.5.3 Diagnóstico

La amiloidosis cardiaca se sospecha cuando el paciente tiene una insuficiencia cardiaca con FEVI-p y/o cambios estructurales y funcionales en la ecocardiografía que sugieren la presencia de amiloide en ausencia de otras causas de hipertrofia ventricular (hipertensión arterial, valvulopatías graves, etc.) (33).

Tabla 4. Red Flags de amiloidosis cardiaca y extracardíaca (64).

CARDIACO	Clínicos	Hipotensión o normotenso si previamente hipertensión	ATTR, AL
	ECG	Patrón de pseudoinfarto	todas
		Bajos voltajes	todas
		Alteración de la conducción AV	todas
	Laboratorio	Elevación del NT-proBNP no proporcional al grado de IC	todas
		Elevación persistente de los niveles de troponinas	ATTR, AL
	Ecocardiograma	Patrón moteado del miocardio	todas
		Engrosamiento de la pared VD	todas
		Engrosamiento de las valvas	todas
		Derrame pericárdico	todas
		Disminución del strain longitudinal	todas
	Resonancia	Realce de gadolinio subendocárdico tardío	todas
	Magnética	Elevación de los valores T1	todas
		Aumento del Volumen extracelular	todas
		Cinética del gadolinio anormal	todas

	TIPO DE DATOS	RED FLAG	AMILOIDOSIS EN LA QUE SE ENCUENTRA FRECUENTEMENTE
EXTRACARDIACO	Clínicos	Polineuropatía	ATTR-v, AL, AA, AGel
		Disautonomía	ATTR, AL
		Hematoma	AL
		Decoloración de la piel	AApoAI
		Cutis laxa	AGel
		Macroglosia	AL
		Sordera	ATTR-wt
		Síndrome del túnel del carpo bilateral	ATTR-v, ATTR-wt
		Rotura del tendón del bíceps	ATTR-wt
		Estenosis del canal lumbar	ATTR-wt
		Depósitos vítreos	ATTR-v
		Distrofia corneal tipo I	AGel
		Historia familiar	ATTR-v, AApoAI, AApoAII
		Laboratorio	Insuficiencia renal
	Proteinuria		AL, AA, AApoAI, AApoAII, AFib

a) Electrocardiograma

La discordancia entre bajos voltajes en el electrocardiograma a pesar de un aumento del grosor de la pared del ventrículo izquierdo en la ecocardiografía, es un signo sugestivo de amiloidosis cardíaca.

El patrón de “pseudoinfarto”, típicamente observado en las derivaciones inferiores y septales, en ausencia de enfermedad coronaria es otro de los patrones electrocardiográficos observados en pacientes con amiloidosis cardíaca. La prevalencia de este patrón de "pseudoinfarto" va en paralelo al depósito difuso de material amiloide.



Figura 8. Fibrilación auricular y patrón de “pseudoinfarto” en derivaciones inferiores (65).

Otros hallazgos electrocardiográficos descritos son el bloqueo aurículo-ventricular de 1º grado (20%) y el bloqueo de rama (rama derecha: 9% y rama izquierda: 5%).

El patrón electrocardiográfico varía en función del tipo de amiloidosis cardíaca, siendo los bajos voltajes más típicos en la AL (60%) y los bloqueos de rama de la ATTR-wt (40% frente al 4% en la AL) (66).

b) Ecocardiograma

Child et al. en 1976 describieron que los corazones de los pacientes con amiloidosis cardíaca se caracterizaban por un aumento simétrico del grosor de la pared del ventrículo izquierdo en ausencia de hipertensión o enfermedad de la válvula aórtica. La hipertrofia moderada-severa del ventrículo izquierdo de tipo concéntrica es el signo ecocardiográfico más frecuente.



Figura 9. Hipertrofia ventricular izquierda concéntrica marcada y leve derrame pericárdico (65).

Una década después, Falk et al. introdujo el término de pared del ventrículo izquierdo con aspecto "moteado", haciendo referencia al aumento de la ecogenicidad del miocardio. Se trata de un signo bastante específico, pero es muy subjetivo, operador dependiente y no aparece hasta estadios tardíos de la enfermedad.

Sin embargo, el hallazgo ecocardiográfico más precoz en pacientes con amiloidosis cardíaca es la disfunción diastólica, pudiéndose cuantificar en muchos casos un aumento de las presiones de llenado.

El strain es una medida para determinar la deformación del miocardio capaz de detectar alteraciones sutiles de la función miocárdica. El patrón “cherry on the top”, que muestra un strain apical conservado y disminuido en segmentos medios y basales, es observado en la amiloidosis cardiaca más frecuentemente en la AL. Esto puede estar relacionado con el efecto tóxico de las cadenas ligeras circulantes sobre las fibras longitudinales del subendocardio (67).

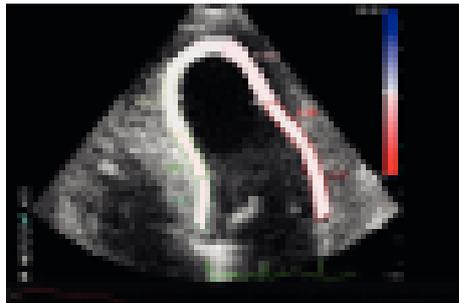


Figura 10. Patrón “cherry on the top” (65).

Asimismo, cuando la enfermedad está avanzada se aprecia un engrosamiento de las válvulas aurículo-ventriculares.

A pesar de que el ecocardiograma es la primera prueba de imagen que se debe realizar en pacientes con sospecha de amiloidosis cardiaca, ninguno de estos hallazgos es patognomónico, siendo la suma de varios de ellos la que permite establecer la sospecha diagnóstica y seleccionar a los pacientes a los que se les solicitará pruebas diagnósticas más específicas.

c) Biomarcadores

La troponina, como marcador de muerte de los miocitos, y el BNP (péptico natriurético tipo B) o NT-proBNP (, como marcador de disfunción miocárdica, han demostrado que tienen importancia en el pronóstico de la miocardiopatía amiloide.

Suhr et al. encontraron que los niveles de BNP estaban elevados en paralelo al aumento del grosor ventricular, al diámetro de la aurícula izquierda y al strain basal en pacientes ATTR con variante p.Val50Met (68).

d) Resonancia cardiaca

La resonancia magnética cardiaca (RMC) se ha convertido en una técnica valiosa para evaluar la infiltración de amiloide cardiaco.

Las imágenes de la RMC pueden evidenciar un realce tardío, siendo el más característico el realce subendocárdico global. Conforme avanza la enfermedad, el depósito amiloide se extiende transmuralmente, dando lugar al realce transmural, que es de peor pronóstico. Además, el realce subendocárdico tardío de gadolinio se considera un signo patognomónico para amiloidosis cardiaca, pero solo está presente en alrededor de una cuarta parte de los pacientes.

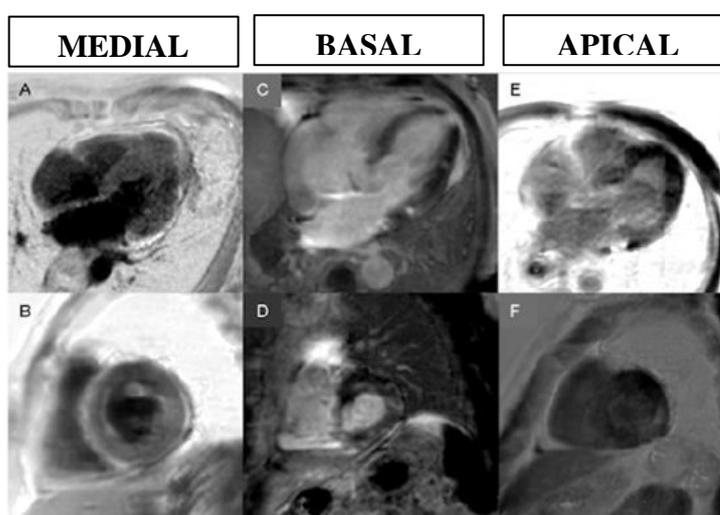


Figura 11. Realce transmural tardío en plano 4 cámaras (arriba) y eje corto (abajo) (65).

Las técnicas de mapeo T1 en la RMC permiten obtener, mediante una sencilla ecuación, una estimación del volumen cardiaco ocupado por componentes extracelulares. Dado que los depósitos de amiloide asociados a la TTR son extracelulares, el valor del volumen extracelular cardiaco (VEC) refleja la cantidad de depósito de amiloide TTR existente en el miocardio.

El VEC en la amiloidosis es mayor que en ninguna otra enfermedad por depósito, con una especificidad diagnóstica por encima de cierto umbral ($\approx 0,4$) (65).

e) Medicina Nuclear

La gammagrafía con Pirofosfato marcado con ^{99m}Tc ($[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-PYP}$) o Ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico marcado con ^{99m}Tc ($[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-DPD}$), trazadores óseos convencionales, se unen a los depósitos de amiloide TTR y son filiar el origen de la AC.

La captación miocárdica de estos radiotrazadores tiene una sensibilidad cercana al 100% para diferenciar entre la amiloidosis cardiaca por transtiretina (AC-ATTR) y la amiloidosis cardiaca por cadenas ligeras (AC-AL). En la AC-ATTR el depósito miocárdico del radiofármaco es moderado-intenso, mientras que en la AC-AL la captación es nula o leve.

La gammagrafía es más sensible que la RMC para la detección precoz del depósito de amiloide a nivel cardiaco (69).

Este es el subapartado en el que se centrará la tesis doctoral y, como consecuencia, se describirá en mayor profundidad más adelante.

f) Histología

La confirmación tisular del depósito de amiloide es el método de elección para el diagnóstico de amiloidosis. Sin embargo, la biopsia endomiocárdica no está exenta de riesgos y un resultado negativo no excluye el diagnóstico (57).

Con el objetivo de minimizar los riesgos, la biopsia se obtiene de otras localizaciones como la grasa abdominal, mucosa rectal o tejido tenosinovial la cirugía del síndrome del túnel del carpo (70). Para que esta se considere diagnóstica de amiloidosis cardiaca, se debe acompañar de un ecocardiograma o una resonancia magnética cardiaca compatible (64).

Los depósitos amiloides se caracterizan por ser rojo Congo positivo y provocan una característica birrefringencia verde manzana bajo luz polarizada. La sensibilidad de esta prueba varía según la experiencia de cada centro y de la técnica utilizada (71–74).

Para poder tipificar la proteína presente en el tejido pueden realizarse técnicas de inmunohistoquímica y técnicas basadas en espectrometría de masas. Al contrario

de las técnicas de inmunohistoquímica, las basadas en espectrometría de masas (microdissección laser y proteómica) tienen una alta sensibilidad y especificidad, considerándose el método de referencia para el tipado de amiloide. Sin embargo, esta técnica solo está disponible en centros de referencia (65,75–77).

g) Test genético

A través de la técnica de secuenciación Sanger se lleva a cabo la secuenciación de las regiones exónicas e intrónicas colindantes del gen TTR.

Ante un caso de AC por depósito de TTR, la secuenciación es imprescindible para su correcto diagnóstico, ya que es la única prueba que nos permite distinguir entre ATTR-v y ATTR-wt (65).

Además, permite realizar consejo genético familiar, permitiendo detectar todos los portadores asintomáticos a los que se les hará un buen seguimiento que permita la detección precoz de los primeros síntomas de la enfermedad y el tratamiento precoz de los mismos (78).

El método diagnóstico de elección para la amiloidosis cardiaca continúa siendo el estudio histológico. No obstante, los últimos algoritmos defienden el empleo del diagnóstico no invasivo a través de pruebas de medicina nuclear como la gammagrafía con [^{99m}Tc]Tc-DPD o [^{99m}Tc]Tc-PYP, acompañado de un estudio de inmunofijación de sangre y orina para filiar el origen de la amiloidosis (ATTR vs otras etiologías). De esta manera, el estudio histológico solo se realiza en aquellos pacientes en los que no se puede llegar a un diagnóstico de certeza mediante técnicas no invasivas (79,80).

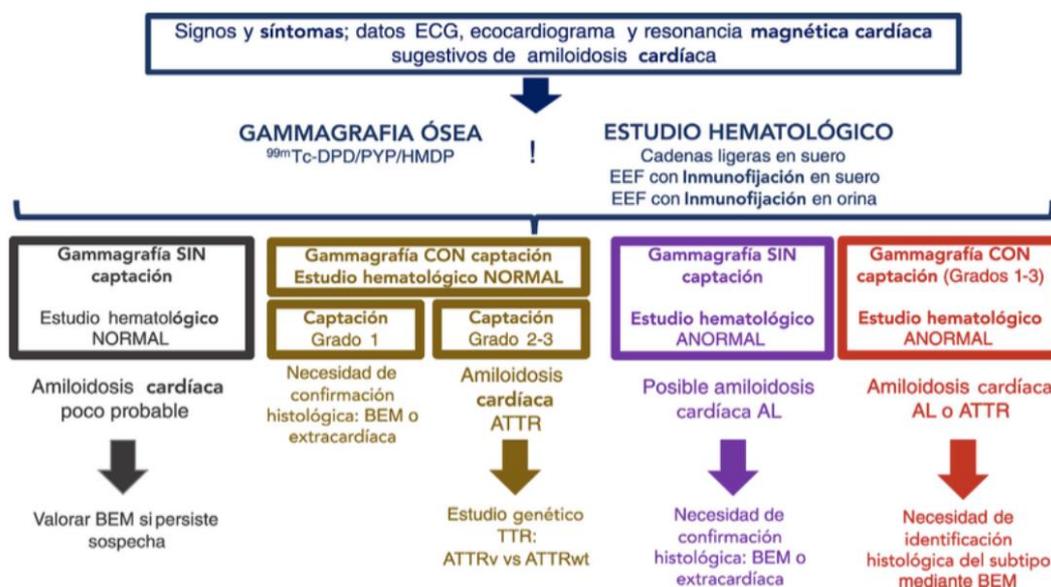


Figura 12. Algoritmo diagnóstico no invasivo de la ATTR-c (81).

1.5.4 Tratamiento (33)

El manejo clínico de un paciente con insuficiencia cardíaca restrictiva por depósito de amiloide se centra en el control del balance hídrico; por lo tanto, los pilares de la terapia son los diuréticos. Sin embargo, en los pacientes con insuficiencia renal, síndrome nefrótico y disfunción autonómica, el manejo de la insuficiencia cardíaca puede ser muy desafiante y con limitaciones en las opciones terapéuticas.

Los fármacos modificadores de la insuficiencia cardíaca no tienen un papel comprobado en el tratamiento de la miocardiopatía amiloide y no han demostrado beneficio en el pronóstico de los pacientes. De hecho, los digitálicos, antagonistas de los canales de calcio, betabloqueantes o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pueden tener importantes efectos adversos sobre la amiloidosis cardíaca.

Además del soporte farmacológico, es recomendable llevar un control exhaustivo de los niveles de tensión arterial y del peso. En caso de trastornos de la conducción la implantación de un marcapasos o un desfibrilador automático implantable puede ser necesario.

Tratamiento específico de la AL

El tratamiento específico consiste en erradicar el clon de células plasmáticas medulares responsables de la producción de la cadena ligera responsable del depósito de amiloide. Para ello, se utilizan tratamientos quimioterápicos y el trasplante de médula ósea.

Tratamiento específico de la AC-ATTR

Se han desarrollado varios fármacos específicos para la ATTR que actualmente están en fase de investigación para la afectación miocárdica tanto en la variante senil como en la variante hereditaria.

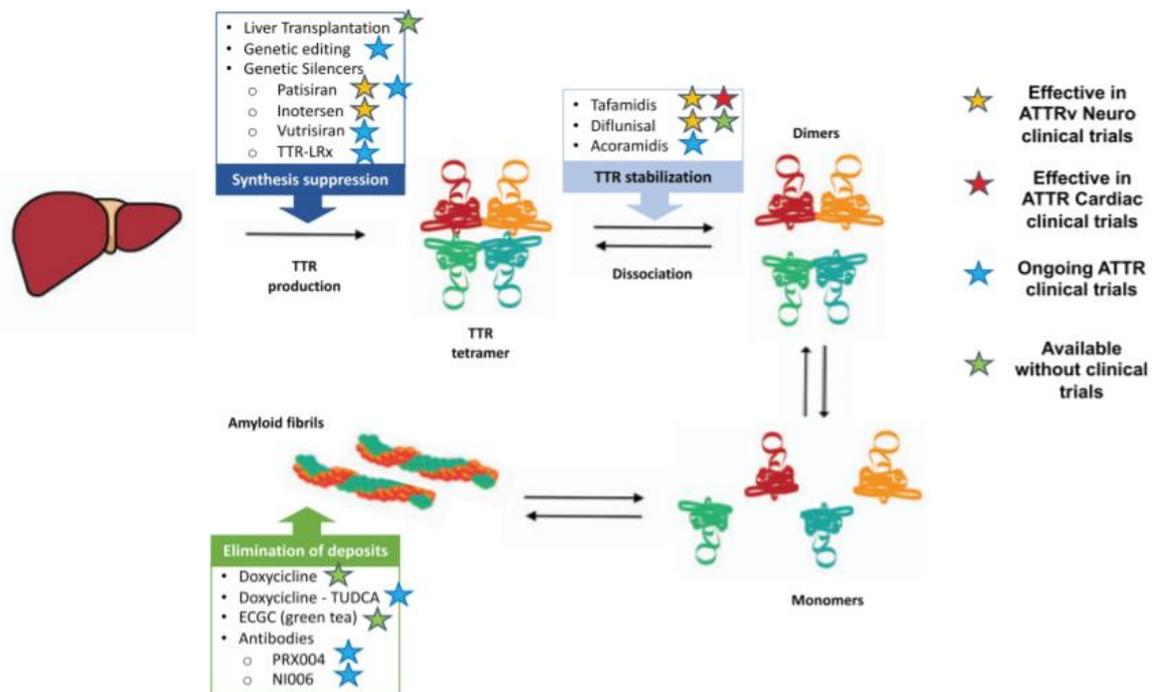


Figura 13. Fármacos específicos para el tratamiento de la ATTR (64).

1.6 MEDICINA NUCLEAR

La Medicina Nuclear es la especialidad médica que emplea los isótopos radiactivos (radionúclidos), las radiaciones nucleares, las variaciones electromagnéticas de los componentes del núcleo atómico y técnicas biofísicas afines para la prevención, diagnóstico, terapéutica e investigación médica.

Un radionúclido puede presentarse como compuesto químico simple o bien estar ligado a una molécula farmacológicamente activa. Un radiotrazador es una sustancia química unida a un isótopo radiactivo que, una vez administrada en cantidades mínimas al organismo, se incorpora selectivamente a una región corporal, con el fin de evaluar su comportamiento fisiopatológico a nivel tisular, analizar su comportamiento bioquímico a través de su metabolismo o visualizar la anatomía de un órgano o sistema. Los radiofármacos son aquellos radiotrazadores que cumplen las normas estrictas de seguridad y desempeño apropiado de la Agencia Española de Medicamentos y Productos para el uso clínico aprobado en nuestro país. (82,83)

Es a raíz del Real Decreto 479/1993 del 2 de abril, “por el que se regula los medicamentos radiofármacos de uso humano” (84), donde queda definido a nivel legal el término de radiofármaco o radiotrazador: *“cualquier producto que, cuando esté preparado para su uso con finalidad terapéutica o diagnóstica, contenga uno o más radionucleidos”*.

1.6.1 Composición de los radiofármacos (82,83)

Como se ha mencionado previamente, el radiofármaco se compone de dos partes:

1. El radionúclido

Fracción que emite la radiación que es detectada por el instrumental específico (gammacámara). El isótopo radiactivo por excelencia utilizado en Medicina Nuclear convencional es el ^{99m}Tc . Este se obtiene en unidad de Medicina Nuclear tras la elución de un generador de Molibdeno-Tecnecio ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$).

El generador de Molibdeno-Tecnecio es un sistema constituido por dos radionúclidos con relación genética (padre e hijo). El radionúclido hijo (^{99m}Tc) se va produciendo continuamente a partir de la desintegración del radionúclido padre (^{99}Mo), el cual dispone de una vida media más larga.

El proceso de separación entre el hijo y el padre, llamado elución, se realiza pasando un eluyente a través del sistema (generalmente columna cromatográfica) en el que permanece el padre en el interior y sale al exterior el hijo.

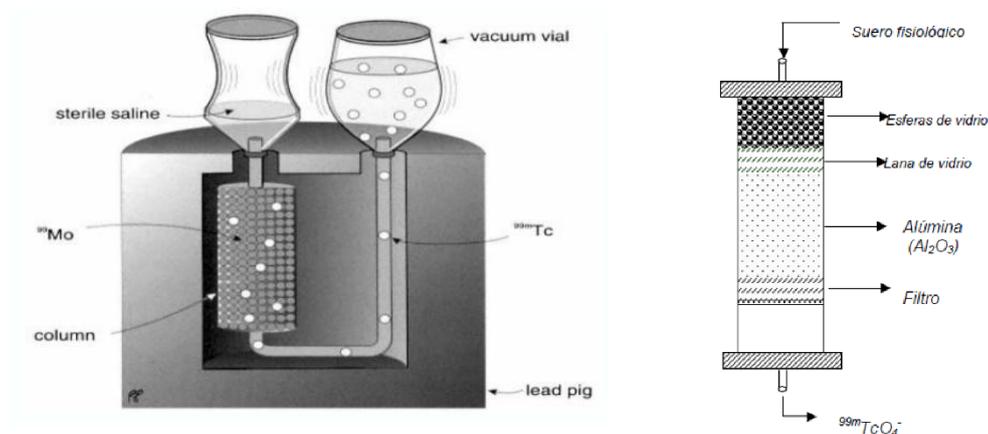


Figura 14. Funcionamiento del generador de Molibdeno – Tecnecio.

La utilización del generador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ permite obtener al $^{99\text{m}}\text{Tc}$ de forma fácil, en un estado estéril y apirógeno, permitiendo la realización de estudios a diario sin necesidad del envío diario desde otro lugar de producción.

2. El fármaco o molécula transportadora

Fracción química, orgánica o inorgánica, que funciona como vehículo y determina la biodistribución del radiofármaco hasta el órgano diana y su posterior localización.

La radiación emitida por este radiofármaco, una vez metabolizado en el órgano o tejido de interés, se detecta desde el exterior mediante detectores gamma o gammacámaras.

1.6.2 Características de los radiofármacos (82,83)

Los radiofármacos utilizados con fin diagnóstico deben cumplir las siguientes condiciones:

- Deben ser fisiológicamente inocuos.
- No deben ocasionar efectos tóxicos.

- No deben producir efectos farmacológicos en el organismo.
- No deben desencadenar reacciones alérgicas, alteraciones hemodinámicas ni osmóticas.
- Fácilmente disponibles.
- Período de semidesintegración corto, sin que ello perjudique la acción diagnóstica del radiofármaco.
- Captación elevada por el órgano explorado. La relación entre la captación del órgano diana y los tejidos circundantes debe ser lo más alta posible.
- Estabilidad del radiofármaco. El radiotrazador preparado en condiciones óptimas debe tener la suficiente estabilidad para permitir la realización de la prueba diagnóstica.

Cada radionúclido se caracteriza por la naturaleza y la energía de la radiación o radiaciones emitidas en los procesos radiactivos que experimenta, y por presentar un período de semidesintegración ($t_{1/2}$) característico e invariable. Sin embargo, el ^{99m}Tc es el radioisótopo más utilizado en Medicina Nuclear, condición que puede entenderse si se tienen en cuenta las características que a continuación se mencionan:

- Su período de semi-desintegración física de 6,02 horas permite administrar actividades muy pequeñas, del orden de los mCi, sin que esto signifique mucha radiación para el paciente.
- Presenta baja emisión de electrones. Los pocos electrones que emite son resultado de la conversión interna, mecanismo de desintegración que compite con la transición isomérica. En la conversión interna el exceso de energía se transfiere directamente a un electrón orbital.
- Emite radiación gamma monocromática, de 140 keV de energía.
- Es factible su obtención a partir de un generador.

1.6.3 Preparación de los radiofármacos (82,83)

Un equipo reactivo se suministra con uno o varios viales que contienen todos los reactivos en forma liofilizada y en atmósfera inerte. De manera que el proceso de marcaje se realiza transfiriendo al vial del compuesto precursor una solución de radionúclido con una actividad determinada.

Radionúclido (radiactivo) + Reactivo (no radiactivo) → Radiofármaco (radiactivo)

Tras un período de tiempo específico para cada equipo reactivo, y siguiendo las instrucciones de manipulación y procesado del prospecto del kit, o Procedimiento Normalizado de Trabajo (PNT), se obtiene un radiofármaco, procedente de la unión del radionúclido con la sustancia química del vial. El radiofármaco obtenido tiene unas características definidas de biodistribución y de localización diferentes a la solución del radionúclido inicial.

Al igual que en los generadores, en el marcaje de cada equipo reactivo se tienen que respetar las condiciones de uso establecidas por el fabricante, así como la utilización de la actividad y volumen especificados. Para facilitar la correcta realización del marcaje por parte del operador debe existir, en la Unidad de Radiofarmacia, el PNT correspondiente al mismo.

1.6.4 Control de calidad de los radiofármacos (82,83)

Para la elaboración de unos Procedimientos de Control de Calidad de Radiofármacos, debemos tomar como punto de partida el Real Decreto 478/1993 del 2 de abril “por el que se regulan los medicamentos radiofármacos de uso humano” (84).

Es necesario valorar diferentes aspectos de los radiofármacos para realizar un correcto control de calidad de los mismos:

1. Control organoléptico

Consiste en verificar el color de la preparación, su estado físico y la existencia de partículas en suspensión o de partículas extrañas si las hubiese. Se realiza mediante una inspección visual del vial antes y después de haberse producido el marcaje, así como cada vez que dispensemos una dosis de ese vial. La presencia de cualquier alteración de las características organolépticas implicaría la no administración del radiofármaco, salvo que se realicen otras pruebas de calidad más específicas y completas que asegurasen la completa integridad del radiofármaco.

2. Control del tamaño y número de partículas

En el caso de radiofármacos cuya forma farmacéutica sea una suspensión, se realiza el control del tamaño de la partícula mediante el empleo de una espectroscopia por corrección fotónica. Con este aparato determinamos el tamaño de la partícula haciendo mediciones de la rapidez de fluctuación de la luz láser difractada por las partículas cuando difunden a través del fluido. Supone el único método que tenemos para no alterar la partícula y poder medir ese tamaño tan pequeño (nanómetros).

3. Control de la pureza radioquímica

La pureza radioquímica (PRQ) hace referencia a la proporción de actividad total presentes en la forma química deseada, siendo un indicador de la calidad del marcaje. Las impurezas radioquímicas son las siguientes:

- Factores desencadenantes
 - i. Incorrecta preparación del radiofármaco
 - ii. Interacción con agentes químicos presentes en el disolvente (por radiolisis)
 - iii. Baja calidad de la elución
- Motivos:
 - i. Cambios físicos (generalmente de temperatura o de pH)
 - ii. Cambios químicos (descomposición por el disolvente, procesos de oxidación o radiolisis)

La impureza más frecuente de este tipo es la presencia del radionúclido libre cuando en el proceso de marcaje no se ha unido al fármaco, o bien se ha liberado del compuesto, una vez marcado. Los efectos adversos de las impurezas radioquímicas son:

- Deficiente calidad de la imagen.
- Localización del radiofármaco en lugares distintos a los de interés.

El control de la pureza radioquímica puede ser verificada a través de los siguientes procedimientos: Cromatografía en capa fina o en papel.

Es una técnica rápida y sencilla basada en las diferentes solubilidades que presentan las diversas formas químicas de determinados disolventes.

La muestra a analizar (gota del preparado radiofarmacéutico) se deposita cerca de un extremo de una lámina de plástico o aluminio de la tira cromatográfica, que previamente ha sido recubierta de una fina capa de adsorbente (fase estacionaria). A continuación, la lámina se coloca en una cubeta cerrada que contiene uno o varios disolventes mezclados (fase móvil o eluyente). A medida que la mezcla de disolventes asciende por capilaridad a través del adsorbente, se produce un reparto diferencial de los productos presentes entre el disolvente y el adsorbente. Es decir, obtenemos el radiofármaco y el radionúclido libre, de manera que el primero queda en el inicio de la tira y el último alcanzará el final de la misma.

El cálculo lo podemos realizar cortando la tira cromatográfica por la mitad, midiendo las dos partes en un activímetro y aplicando la siguiente fórmula:

$$PRQ = \frac{\text{parte inferior RF0}}{\text{parte inferior RF0} + \text{parte superior RF1}} \times 100$$

La pureza radioquímica de la dosis preparada del radiofármaco deber ser superior o igual al 95%.

Otra manera de hacerlo es leyendo la tira cromatográfica mediante un radiocromatógrafo. La ventaja de éste es que podemos obtener un gráfico completo de la lectura de la tira.

1.7 MEDICINA NUCLEAR EN LA AMILOIDOSIS

Por una parte, se han desarrollado diferentes radiotrazadores específicos para la detección no invasiva de amiloide, que están basados en la composición de las fibras de amiloide y en el anclaje de las mismas a la matriz extracelular.

Dependiendo en si el radiofármaco se une al componente fibrilar o no fibrilar del material amiloide, se distinguen dos grupos:

- Radiofármacos basados en los elementos específicos de las fibrillas de amiloide, entre los que encontramos la aprotinina y los agentes similares a la tioflavina.
- Radiofármacos basados en la matriz extracelular a la que el amiloide se ancla como el componente P amiloide sérico.

Por otra parte, algunos radiofármacos utilizados para otros propósitos, como los trazadores de inervación miocárdica y los trazadores óseos, han mostrado tener utilidad en el diagnóstico de la amiloidosis cardiaca (85).

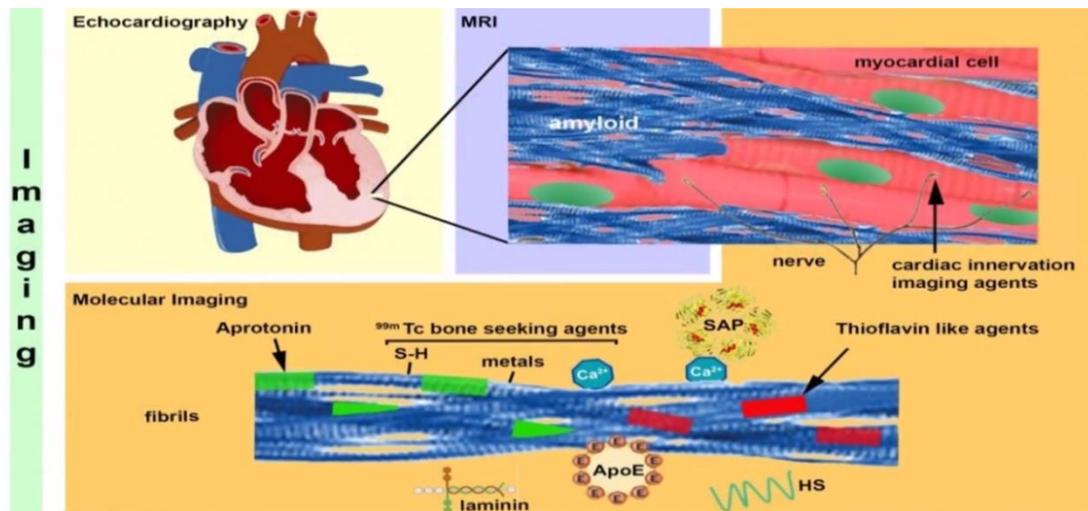


Figura 15. Composición depósito amiloide y radiotrazadores (85).

1.7.1 Radiofármacos convencionales específicos para amiloidosis

En la literatura se ha descrito que el radiotrazador [^{123}I]SAP permite evaluar la extensión de los depósitos de amiloide, así como la respuesta al tratamiento. Sin embargo, este radiofármaco solo está disponible en dos centros, tiene escasa rentabilidad diagnóstica en ATTR y no es útil para la detección de depósito amiloide a nivel miocárdico (1).

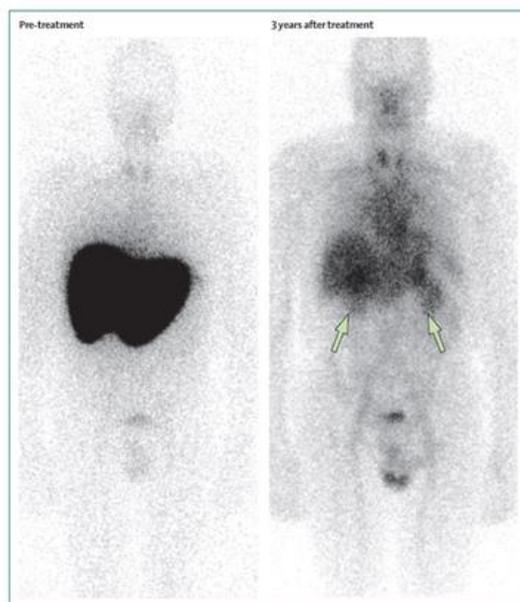


Figura 16. Amiloidosis AL en un paciente antes y después de tratamiento (1).

La aprotinina es un inhibidor de una proteasa sérica presente en la matriz del amiloide. Cuando se marca con ^{99m}Tc ha demostrado una baja sensibilidad y pobre captación cardiaca con respecto a la actividad de fondo, dificultando su correcta interpretación para amiloidosis cardiaca. Sin embargo, el empleo de este radiofármaco tiene una buena correlación con los resultados histológicos (86).



Figura 17. Macroglosia en un paciente con amiloidosis AL (86).

En los últimos años han surgido nuevos radiofármacos PET derivados de la tioflavina que han sido aprobados para la detección de depósito de amiloide cerebral con el fin de diagnosticar la enfermedad de Alzheimer (87). La tioflavina es uno de los tintes que se usan en Anatomía Patológica para visualizar y cuantificar la presencia de agregados amiloides. Dado que la diana de estos

trazadores son las placas neuríticas de β -amiloide, surgió la hipótesis de que éstos fueran capaces de detectar la sustancia amiloide en pacientes con amiloidosis cardiaca.

El primer radiofármaco PET desarrollado y comercializado fue el ^{11}C -PiB (^{11}C Carbono - Componente B Pittsburg). La principal limitación de este radiotrazador, al igual que otros trazadores marcados con ^{11}C , es su corto periodo de semidesintegración (20 minutos y 48 segundos) que dificulta su transporte desde el lugar de su producción hasta los centros en los que se adquieren las imágenes de PET/TC (87). Por ello, posteriormente, se han diseñado otros trazadores marcados con ^{18}F Flúor (^{18}F) cuya semivida es de 110 minutos, tiempo suficiente para su fabricación y posterior transporte a diversos hospitales. Entre ellos destaca el [^{18}F]Florbetaben, el [^{18}F]Florbetapir y el [^{18}F]Flutemetamol (88–92).

Los radiotrazadores derivados de la tioflavina son capaces de diferenciar la presencia de amiloidosis cardiaca de otras posibles causas de engrosamiento miocárdico, permitiendo además su cuantificación.

1.7.2 Radiofármacos convencionales no específicos para amiloidosis

De los radiofármacos utilizados para otros propósitos, los trazadores de inervación miocárdica y los trazadores óseos han mostrado tener utilidad en el diagnóstico de la amiloidosis cardiaca por transtiretina.

La metayodobenzilguanidina (MIBG) marcada con ^{123}I es un trazador habitualmente empleado para la valoración de inervación cardiaca. La MIBG es un análogo de la noradrenalina con la que comparte los mismos mecanismos de captación y almacenamiento en la sinapsis adrenérgica. Sin embargo, éste no se une a los receptores postsinápticos, ni se degrada por las enzimas que metabolizan las catecolaminas endógenas. De esta manera, la gammagrafía cardiaca con [^{123}I]MIBG facilita la valoración no invasiva del sistema nervioso simpático del miocardio (93).

El depósito miocárdico de amiloide provoca, inicialmente, una alteración de la función de las terminaciones del sistema nervioso simpático, pudiendo ser

detectada esta denervación con la gammagrafía con [^{123}I]MIBG en portadores presintomáticos ATTR. A medida que aumenta el material amiloide, estos depósitos serán detectables por gammagrafía con difosfonatos y, finalmente, se producirán cambios en el remodelado miocárdico que serán visibles por ecocardiografía (94).

Eur J Nucl Med Mol Imaging (2012) 39:1609–1617

Table 2 ^{123}I -MIBG findings

	Healthy controls	AL patients	AA patients	ATTR patients
Late HMR, mean \pm SD or median (range)	2.9 \pm 0.58	2.5 \pm 0.75	2.4 \pm 0.75	1.7 (1.0–2.6)
Wash-out rate (%), mean \pm SD)	-2.1 \pm 10	7.0 \pm 14	5.9 \pm 14	18 \pm 8.3
Wash-out rate cut-off at 0 (%), mean \pm SD)	2.6 \pm 3.8	9.6 \pm 11	8.9 \pm 11	18 \pm 8.5
Wash-out rate >20 % (n)	0	7	2	6

Tabla 5. Parámetros evaluados en la innervación miocárdica y sus resultados (93).

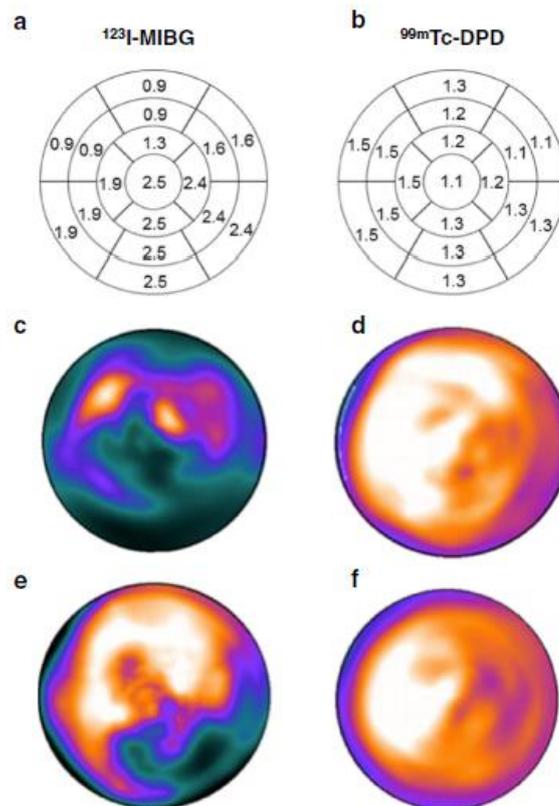


Figura 18. Mapas polares de portadores presintomáticos ATTR (^{123}I]MIBG y $^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-DPD (94).

Los trazadores óseos son las sales de los ácidos difosfónicos y, en su estructura química, poseen dos átomos de P que se unen a un átomo de carbono. Los difosfonatos utilizados en la práctica clínica de la Medicina Nuclear son el PYP (pirofosfato), el MDP (metilén difosfonato), el HMDP (hidroximetilén difosfonato) y el DPD (dicarboxipropano difosfonato).

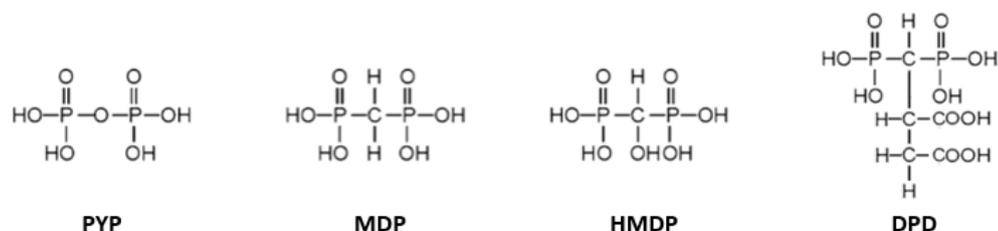


Figura 19. Estructura química de los difosfonatos (95).

En el contexto de la amiloidosis cardiaca, los radiofármacos óseos empleados son [^{99m}Tc]Tc-DPD, [^{99m}Tc]Tc-PYP y [^{99m}Tc]Tc-HMDP. En Europa, habitualmente se utiliza el [^{99m}Tc]Tc-DPD, mientras que en EEUU el [^{99m}Tc]Tc-PYP. El método de preparación, la vía de administración y actividad, la farmacocinética, la biodistribución y el mecanismo de captación de los difosfonatos marcados con ^{99m}Tc se especifican en el Anexo 1.

Ya en las décadas de los 70 y 80 la captación miocárdica de estos trazadores fue descrita y confirmada mediante biopsia. Kula et al., en 1977, visualizaron calcificaciones en depósitos de amiloide con en las gammagrafías con difosfonatos (96). Posteriormente, Wizenberg TA et al., en 1982, realizaron un estudio en 10 pacientes donde demostraban la utilidad del pirofosfato en la evaluación de amiloidosis cardiaca (97).

Sin embargo, no fue hasta el 2005 cuando Perugini et al. demostraron la gran utilidad de los trazadores óseos para la diferenciación de la AC-ATTR de la AC-AL y de los controles (98). A través de un trabajo, establecieron un método visual (cualitativo), basado en la comparación de la captación miocárdica y los huesos adyacentes, para establecer o descartar el origen de una cardiopatía ATTR.

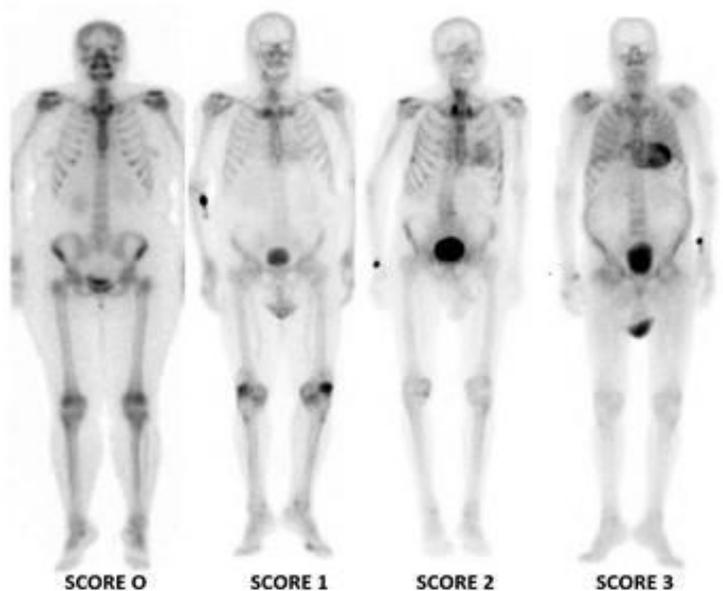


Figura 20. Gammagrafías con diferentes Score de Perugini.

Tabla 6. Características del Score de Perugini.

SCORE	CARACTERÍSTICAS
0	Ausencia de captación miocárdica y captación ósea normal.
1	Leve captación cardiaca (menor a la captación del hueso).
2	Moderada captación cardiaca + captación ósea atenuada (igual al hueso).
3	Intensa captación cardiaca + captación ósea leve/ausente (mayor al hueso).

Años más tarde, Bokhari et al. (2013) diseñaron un método cuantitativo basado en el ratio de cuentas entre el miocardio y su región contralateral, es decir, el hemitórax derecho (99). Un valor igual o superior a 1,5 indica la presencia de amiloidosis cardiaca por transtiretina, alcanzando un elevado índice de concordancia con el modelo visual de Perugini.

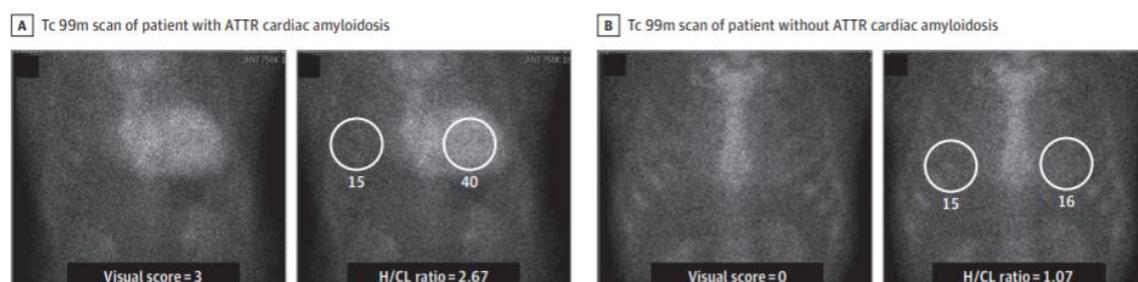


Figura 21. Cálculo del método cuantitativo del Bokhari (99).

Finalmente, Gillmore et al, en 2016, demostraron que el valor predictivo positivo para las captaciones miocárdicas en las gammagrafías con difosfonatos descritas por Perugini et al aumentaban cuando éstas se asociaban a una ausencia de cadenas ligeras en sangre u orina (100).

Los trabajos descritos demostraron que los trazadores óseos tienen una elevada sensibilidad y especificidad para diferenciar la amiloidosis por transtiretina de aquella producida por cadenas ligeras y de los controles. Por este motivo, hoy en día, la gammagrafía con difosfonatos y la determinación de cadenas ligeras forman parte de los algoritmos diagnósticos no invasivos de la amiloidosis cardiaca.

Recientemente se ha demostrado que la sensibilidad de la gammagrafía ósea es baja en una mutación específica de TTR (Phe64Leu), a diferencia del resto de las amiloidosis cardíacas TTR (101). Asimismo, Martini et al., en 2020, presentaron un raro caso de miocardiopatía amiloidea por ATTR-wt sin representación gammagráfica (102). Según los autores, la hipótesis más probable es que la ausencia de captación miocárdica del radiofármaco esté motivada por la escasa cantidad de amiloide que se infiltra en el miocardio, revelando una etapa inicial de la enfermedad.

i. Mecanismo de acción

El mecanismo por el que se produce la fijación del [^{99m}Tc]Tc-DPD a la fibra TTR es desconocido. Sin embargo, existen diferentes hipótesis (96,100,101):

- Unión mediada por calcio entre del SAP y la fibrilla de amiloide.
- Presencia de alta concentración de calcio en los depósitos de amiloide.
- Unión inespecífica a fragmentos específicos de la proteína TTR mutada o del tipo wild-type.
- Alteración de la configuración espacial del amiloide TTR en el miocardio.

ii. Sistemas de cuantificación

En los últimos años se están llevando a cabo múltiples estudios para mejorar las técnicas de cuantificación, tanto mediante el empleo de imágenes planares

como de imágenes tomográficas de SPECT/TC. Para ello, se dibujan regiones de interés (ROI) sobre las áreas de interés y se obtienen diferentes valores.

En la literatura se han descrito los siguientes métodos de cuantificación con imágenes planares (105):

- Ratio corazón – pulmón contralateral (H/CL)

Para su cálculo, se dibujan dos ROIs en la proyección anterior de la imagen: una sobre el corazón y la otra sobre el pulmón contralateral.

$$\frac{ROI \text{ del corazón}}{ROI \text{ del pulmón contralateral}}$$

- Ratio corazón – cuerpo completo (H/WB)

Mediante el uso de ROIs se obtienen las cuentas obtenidas en la proyección anterior del corazón, del cuerpo completo, de los riñones y de la pelvis.

$$\frac{ROI \text{ del corazón}}{ROI \text{ del cuerpo completo} - (ROI \text{ de los riñones} + ROI \text{ de la pelvis})}$$

- Ratio corazón – pelvis (H/P)

En la proyección anterior de la imagen, se trazan regiones de interés en el corazón y en hemitórax contralateral (fondo del tórax). Asimismo, en la proyección posterior dibujan otras áreas que engloben la articulación sacroiliaca y la grasa abdominal (fondo del abdomen).

$$\frac{ROI \text{ del corazón} - \text{fondo del tórax}}{ROI \text{ de la articulación sacroiliaca} - \text{fondo del abdomen}}$$

- Ratio corazón – cráneo (H/S)

Esta ratio se va a obtener de los datos obtenidos de las proyecciones anterior y posterior de la región cardíaca y del cráneo y, como consecuencia, se calculará la media aritmética de las mismas.

$$\frac{\text{media aritmética de las ROIs del corazón}}{\text{media aritmética de las ROIs del cráneo}}$$

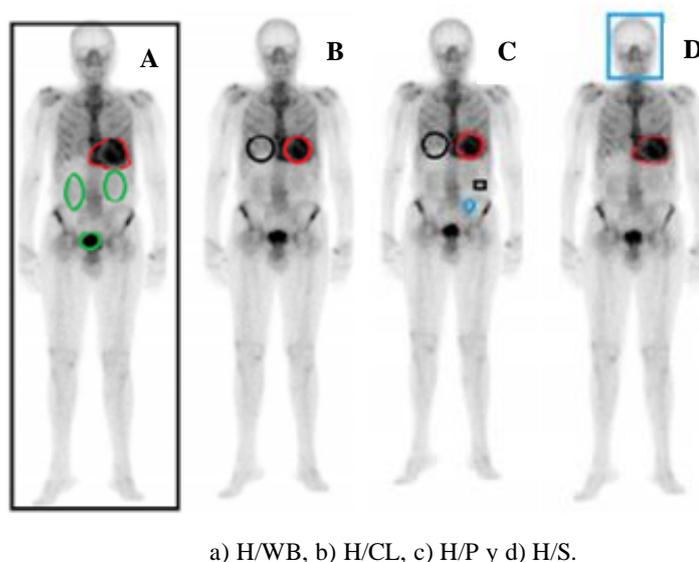


Figura 22. Métodos de cuantificación en imagen planar (105):

Las ratios descritas, a excepción de la ratio corazón – cráneo, son capaces de discernir los grados 0 de los grados 1 de la escala visual descrita por Perugini. No obstante, ninguno de los métodos de cuantificación diseñados fue capaz de diferenciar el grado 2 del grado 3.

El mejor método para diferenciar las gammagrafías con grado 1 de los grados 2 y 3, así como los grados 0 y 1 de los grados 2 y 3 fue la ratio corazón – cuerpo completo. El punto de corte de 3,3 obtuvo un área bajo la curva de 0,971 con una sensibilidad y especificidad del 100% y del 82%, respectivamente. Asimismo, este método mostró una baja variabilidad interobservador e intraobservador. Sin embargo, pese a que el método basado en la ratio corazón – pulmón contralateral no obtenga tan buenos resultados como la ratio corazón – cuerpo completo para diferenciar el grado 1 del grado 2, su menor variabilidad inter e intraobservador y su fácil manejo hacen que sea el método de cuantificación más utilizado. El punto de corte con un valor 1,5 descrito por Bokhari et al. ha permanecido invariable, aunque se hayan llevado nuevos estudios.

Finalmente, hay que destacar que el método de cuantificación corazón – cuerpo completo ha demostrado tener valor pronóstico en la supervivencia de los pacientes. De manera que en los pacientes con un valor H/WB > 7,5 y un engrosamiento de la pared del ventrículo izquierdo > 12 mm se observaron un mayor número de eventos cardiovasculares mayor (106).

En los últimos años se han diseñado dos métodos de cuantificación con imágenes tomográficas de SPECT/TC, con el objetivo de mejorar las técnicas de cuantificación.

El primer trabajo llevado a cabo por Scully et al., publicado en junio de 2020, compara la cuantificación del [^{99m}Tc]Tc-DPD con imágenes planares y con imágenes tomográficas (SPECT/TC) (107). Se trata de un estudio retrospectivo en el que se incluyeron 100 exploraciones gammagráficas con [^{99m}Tc]Tc-DPD.

El método de cuantificación de imagen planar fue la ratio corazón – pulmón contralateral, mientras que para las imágenes tomográficas se diseñó un parámetro llamado “Retention index”. Para el cálculo de este último, es necesario el empleo de volúmenes de interés (VOI) de la región cardiaca, vertebral, músculo paraespinal y hepática que indiquen el SUV pico.

$$Retention\ index = \frac{cardiac\ peak\ SUV}{vertebral\ peak\ SUV} \times paraspinal\ muscle\ peak\ SUV$$

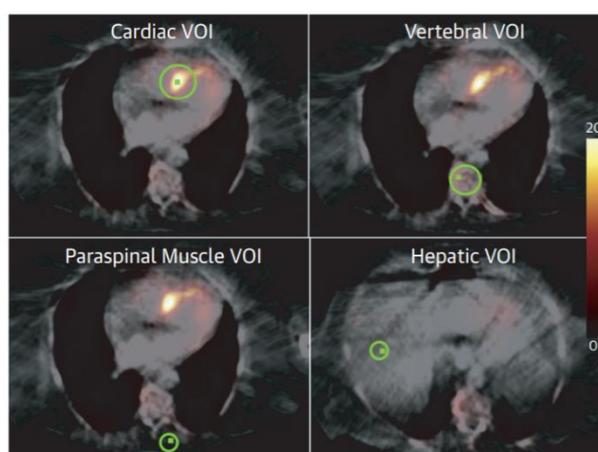


Figura 23. Diseño de los VOIs para el cálculo del “Retention index” (107).

Según los autores, el método de cuantificación de SPECT/CT superó a la cuantificación planar, obteniendo mayor sensibilidad y especificidad en las curvas ROC. Esto se debe a que, en determinados casos, los grados 2 y 3 de Perugini pueden atenuarse por la captación de los tejidos blandos, conduciendo a un diagnóstico equívoco.

El segundo estudio llevado a cabo por Wollenweber et al., publicado en octubre de 2020, determinan tres parámetros a través de la realización de VOIs en el tejido miocárdico, hueso y partes blandas (108).

- SUV pico miocárdico

El SUV pico hace referencia al valor obtenido del SUV pico de la región miocárdica.

- nSUV pico miocárdico

Este parámetro es el cálculo del SUV pico miocárdico normalizado por el SUV pico del tejido óseo.

- wSUV pico miocárdico

Cuando el SUV pico miocárdico es ponderado por el tejido celular subcutáneo de la axila izquierda.

Este método de cuantificación discrimina adecuadamente los grados 0-1 de Perugini de los grados 2-3, siendo el punto de corte de 3,1 para el SUV pico.

Asimismo, en este trabajo se comparan los parámetros cuantitativos descritos entre los pacientes ATTR-wt y los ATTR-v.

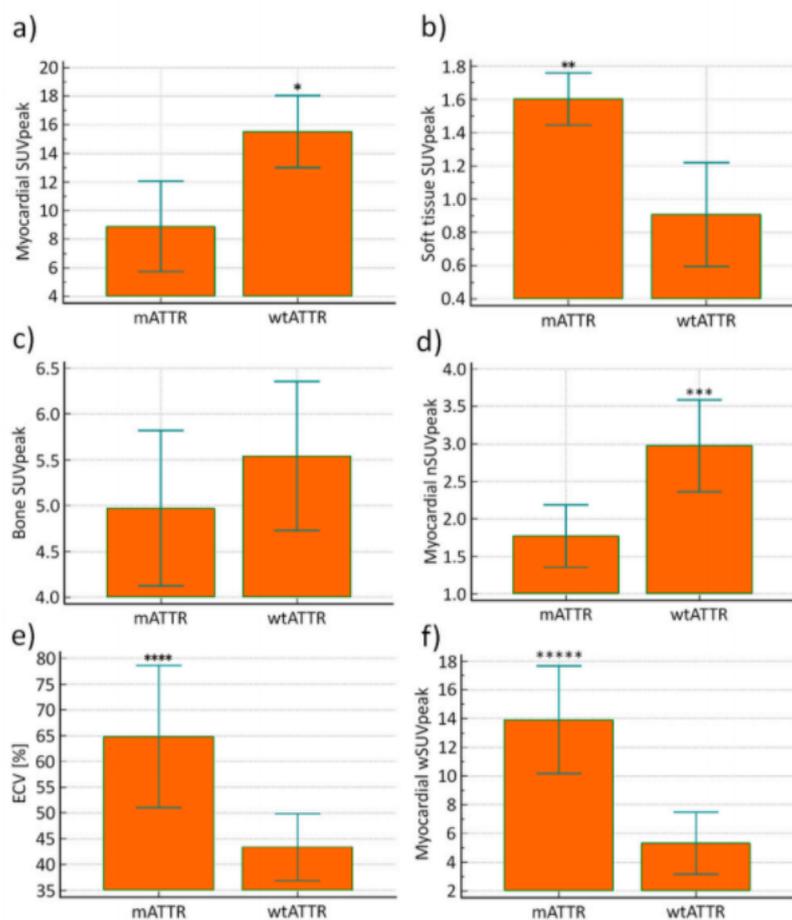


Figura 24. Parámetros estudiados entre los ATTR-wt y ATTR-v (108).

En las gráficas se puede observar que los pacientes ATTR-wt presentan un mayor SUV pico miocárdico y un nSUV pico miocárdico significativamente superior al grupo de ATTR-v, mientras que el SUV pico de partes blandas y el wSUV pico miocárdico resultaron significativamente superiores en el grupo ATTR-v. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el valor del SUV pico del tejido óseo.

Finalmente, el fluoruro de sodio ^{18}F (NaF), un radiofármaco PET dirigido a las microcalcificaciones utilizado para la detección de metástasis óseas, ha demostrado ser capaz de discernir la amiloidosis cardiaca por transtiretina de la amiloidosis por cadenas ligeras y controles. La afinidad de $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ por los depósitos miocárdico de ATTR apoya la hipótesis de que la unión de los trazadores óseos a los depósitos de amiloide se base en un mecanismo mediado por calcio (109).

HIPÓTESIS
Y
OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS

El acúmulo de material amiloide compuesto por transtiretina, se asocia a la amiloidosis por transtiretina, tanto con la variante senil o “ATTR wild-type” como con la variante hereditaria. Durante los últimos años, diferentes publicaciones han señalado que ambas entidades están infradiagnosticadas: por una parte, motivado por la gran variabilidad en la presentación clínica de esta enfermedad y, por otra parte, debido al difícil acceso a pruebas diagnósticas como la biopsia endomiocárdica en hospitales de tercer nivel.

Sin embargo, desde el empleo de algoritmos diagnósticos no invasivos (gammagrafía ósea e inmunofijación de cadenas ligeras) (64,110) en pacientes con sospecha de amiloidosis cardíaca en la práctica clínica, se ha visto que la ATTR-wt es la causa de un número considerable de casos de insuficiencia cardíaca con FEVI-p. Un correcto diagnóstico y clasificación, que permita diferenciar la amiloidosis por transtiretina del resto de amiloidosis, es de gran importancia para el tratamiento del paciente.

La gammagrafía ósea es evaluada mediante el sistema visual descrito por Perugini y/o el método de cuantificación de corazón – hemitórax contralateral, que toman como referencia los huesos de la pared costal. No obstante, su aplicación puede verse dificultada en pacientes de edad avanzada (población diana de la amiloidosis cardíaca) debido a la representación gammagráfica de las calcificaciones de la unión costocondral, fracturas costales por caídas y metástasis osteoblásticas de neoplasias primarias, entre otros, que pueden presentar los pacientes.

Teniendo en cuenta estos hechos, planteamos como hipótesis que:

- El diseño de un nuevo sistema de cuantificación para las gammagrafías óseas, no basado en la escala de Perugini, puede ser utilizada como método diagnóstico en la valoración de amiloidosis cardíaca.

2.2 OBJETIVOS

Para corroborar estas hipótesis, en este trabajo se desarrollaron los siguientes objetivos:

2.2.1 Objetivos primarios

- Describir las características principales de los pacientes que se derivan al Servicio de Medicina Nuclear de nuestro hospital por sospecha de amiloidosis cardiaca.
- Diseñar un sistema de cuantificación novedoso para la evaluación de depósitos de amiloide basado en las gammagrafías óseas planares.
- Calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los métodos de cuantificación (tanto de los descritos en la literatura como del desarrollado en este trabajo), analizar comparativamente los resultados y validar el mejor sistema de cuantificación para el screening de amiloidosis cardiaca por transtiretina.

2.2.2 Objetivos secundarios

- Explorar la posibilidad de desarrollar un sistema informático que procese automáticamente las gammagrafías óseas, y que pueda ser integrado en los softwares de las estaciones utilizadas en los Servicios de Medicina Nuclear.

MATERIAL
Y
MÉTODOS

3.1 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Las bases de datos empleadas en la búsqueda bibliográfica fueron PubMed y Embase. La revisión consta de tres partes:

1. Revisión de las amiloidosis sistémicas y, más concretamente, de la amiloidosis por transtiretina.

En el primero de los casos se ha empleado el término “amyloidosis”. Los criterios de inclusión de artículos fueron los siguientes: aquellos publicados en los últimos 5 años, a texto completo, en español o inglés. Con respecto al tipo de documentos seleccionados, se eligieron revisiones sistemáticas y revisiones bibliográficas. En el segundo de los casos se ha realizado la búsqueda con los términos “transthyretin amyloidosis” y “ATTR”, utilizando el operador booleano “OR”. El tipo de publicación incluido fueron los estudios clínicos, metaanálisis, revisiones sistemáticas, guías de práctica clínica y revisiones bibliográficas que hubiesen sido publicados en los últimos 10 años, a texto completo, en español o inglés.

2. Revisión del papel que ha tenido y tiene la medicina nuclear convencional en las amiloidosis.

En este caso los términos y booleanos empleados fueron los siguientes (“amyloidosis” OR “ATTR”) AND “nuclear medicine” NOT (“positron emission tomography” OR “PET”). Se incluyeron los estudios clínicos, metaanálisis, revisiones sistemáticas, guías de práctica clínica y revisiones bibliográficas publicados en los últimos 10 años, a texto completo, en español o inglés.

3. Revisión de los métodos cuantitativos en medicina nuclear convencional para la amiloidosis cardiaca.

Se ha realizado la siguiente búsqueda: (“amyloidosis” OR “ATTR”) AND “nuclear medicine” AND (“quantitative” OR “quantification”) NOT (“positron emission tomography” OR “PET”) NOT (“magnetic resonance”). Se incluyeron los trabajos publicados en los últimos 10 años, a texto completo, en español o inglés.

Tabla 7. Búsqueda bibliográfica.

FUENTE	PALABRAS CLAVES	HALLADOS
AMILOIDOSIS		
PubMed	"amyloidosis"	1134
Embase		435
AMILOIDOSIS POR TRANSTIRETINA		
PubMed	"transthyretin amyloidosis" OR "ATTR"	642
Embase		572
AMILOIDOSIS Y MEDICINA NUCLEAR CONVENCIONAL		
PubMed	("amyloidosis" OR "ATTR") AND "nuclear medicine" NOT ("positron emission tomography" OR "PET").	69
Embase		39
MÉTODOS DE CUANTIFICACIÓN EN MEDICINA NUCLEAR CONVENCIONAL		
PubMed	("amyloidosis" OR "ATTR") AND "nuclear medicine" AND ("quantitative" OR "quantification") NOT ("positron emission tomography" OR "PET") NOT ("magnetic resonance")	40
Embase		19

3.2 DISEÑO PREVIO DEL ESTUDIO

Se ha llevado a cabo un estudio observacional y transversal, que puede dividirse en:

- Estudio de prevalencia

Una parte del estudio ha sido elaborada con el objetivo de estimar la prevalencia de la amiloidosis cardiaca por transtiretina en nuestra muestra. Otra parte del estudio ha sido diseñada con el propósito de evidenciar la existencia de diferencias en los datos demográficos, clínicos, analíticos y de pruebas de imagen entre el grupo de pacientes con amiloidosis cardiaca por transtiretina y resto de grupos.

- Estudio de pruebas diagnósticas

Tras realizar una revisión de los métodos recogidos en la literatura (cualitativos y cuantitativos) para el diagnóstico de amiloidosis cardiaca por transtiretina, se ha procedido al diseño de un nuevo sistema de cuantificación. A continuación, se ha desarrollado un sistema informático que procesa las imágenes de manera semi-automática con el objetivo de calcular tanto la ratio de este método de cuantificación como de los empleados en la práctica clínica. Las ratios han sido comparadas con el sistema visual de Perugini, que es actualmente la prueba diagnóstica de referencia y se ha calculado la capacidad diagnóstica como el índice de concordancia para determinar el mejor método diagnóstico de amiloidosis cardiaca por transtiretina.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (CEICA), adscrito al Departamento de Salud del Gobierno de Aragón (Anexo 1).

3.3 SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

Se han incluido los pacientes con gammagrafía ósea por sospecha de amiloidosis cardiaca realizada en el Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”, que pertenece a la Unidad Clínica Multihospitalaria de Medicina Nuclear de Aragón (UCMHMNA), entre noviembre de 2013 y diciembre de 2020.

a) Criterios de inclusión

- Gammagrafías óseas bajo protocolo de amiloidosis cardiaca
- Gammagrafías óseas sin protocolo de amiloidosis cardiaca que presentan captación miocárdica

b) Criterios de exclusión

- Gammagrafías óseas sin protocolo de amiloidosis cardiaca que no presentan captación miocárdica

3.4 RECOGIDA DE DATOS DE LOS PACIENTES

Con el objetivo de recopilar los pacientes a los que se les ha realizado una gammagrafía ósea por sospecha de amiloidosis cardiaca en el Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” entre noviembre de 2013 y diciembre de 2020, se ha hecho uso de la “Agenda” de Medicina Nuclear disponible en la Historia Clínica Electrónica.

Dado que en nuestro centro no disponemos de la posibilidad de realizar biopsias endomiocárdicas, el diagnóstico de amiloidosis cardiaca por transtiretina en la mayoría de los casos se estableció a través de los criterios diagnósticos no invasivos de Gillmore. Para ello, se han recogido datos clínicos, de imagen y analíticos en relación a la amiloidosis cardiaca.

Además, dado que la captación miocárdica en pacientes con neoplasia prostática es el principal factor de confusión con la amiloidosis cardiaca, se han recogido datos analíticos y antecedentes en relación a neoplasias prostáticas.

A continuación, se describen los datos estudiados (ver Anexo 3):

- **Datos demográficos:** sexo, edad y nacionalidad.

- **Datos clínicos**
 - a. Fenómenos cardiológicos: edema y disnea.
 - b. Disautonomía: hipotensión ortostática, síncope, incontinencia urinaria, incontinencia fecal, alteración de la sudoración, retención urinaria y disfunción eréctil.
 - c. Síntomas compresivos: estenosis de canal lumbar y síndrome del túnel del carpo.
 - d. Rotura atraumática del tendón del bíceps
 - e. Síntomas neurológicos: parestesias, alteración de la sensibilidad, debilidad muscular, pérdida de fuerza, dolor neuropático, convulsiones y ataxia.
 - f. Accidente cerebrovascular: isquémico, hemorrágico y hemorragia subaracnoidea.
 - g. Síntomas digestivos: vómitos, diarreas, estreñimiento y alternancia.
 - h. Antecedentes oncológicos: neoplasia prostática y hematológica.

- **Datos analíticos**
 - a. Parámetros cardiológicos: NT-proBNP, troponina T ultrasensible y troponina I.
 - b. Parámetros renales: creatinina, filtrado glomerular y proteinuria/microalbuminuria.
 - c. Cadenas ligeras (CL): índice de CL libres en suero e inmunofijación de CL en suero/orina.
 - d. Reactantes de fase aguda: VSG y PCR.
 - e. Otros: hemoglobina, leucocitos, calcio, LDH, FA y PSA.

- **Pruebas de imagen**
 - a. Electrocardiograma: ritmo cardíaco y frecuencia cardíaca. Además, se valora la presencia de patrón de bajos voltajes, de bloqueo aurículo-ventricular, de bloqueos de rama (izquierda y/o derecha) y/o de marcapasos.

b. Ecocardiografía: se evalúa el grosor del septo, el grosor de la pared posterior, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, así como la presencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo, de dilatación biauricular, de disfunción diastólica, de patrón granular o “sparkling”, de hipertensión pulmonar y/o derrame pericárdico.

c. Gammagrafía ósea para amiloidosis cardiaca

Las imágenes han sido valoradas por dos médicos nucleares del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”, de manera independiente. Para su categorización, se ha utilizado el Score de Perugini anteriormente explicada.

Además, se han descargado las imágenes gammagráficas del “Picture Archiving and Communication System” (PACS), preservando la anonimización de los datos, con el ulterior objetivo de procesarlas en el programa informático diseñado que se explica a continuación.

Para preservar la anonimización de los pacientes, se ha creado una base de datos disociada en el programa informático Excel, en la que se produce una ruptura total de los datos estudiados de los datos identificativos. De manera que en una base de datos aparecerán los datos identificativos del paciente, a los que se les asignará una codificación en forma de numeración consecutiva. Esta codificación, posteriormente, se ha empleado en la segunda base de datos en la que se recopilarán los datos estudiados.

3.5 ESTUDIO DE AMILOIDOSIS CARDIACA POR TRANSTIRETINA EN NUESTRA MUESTRA

La solicitud de la gammagrafía ósea se ha realizado en pacientes con sospecha clínica o ecocardiográfica de amiloidosis cardiaca (insuficiencia cardiaca con FEVI preservada) y/o aquellos con manifestaciones clínicas relacionadas con la amiloidosis por transtiretina como síndrome de túnel carpiano, polineuropatía, etc.

Para la realización de la gammagrafía ósea bajo el protocolo de amiloidosis cardiaca, en primer lugar, a los pacientes se les administró un radiofármaco y, más concretamente, un difosfonato marcado con tecnecio. En segundo lugar, se adquirieron las imágenes necesarias, siguiendo un protocolo específico.

Adquisición de las imágenes gammagráficas para amiloidosis cardiaca

Para la realización de la exploración gammagráfica, el paciente es colocado en posición decúbito supino en la camilla de la gammacámara. Este dispositivo, a través de los cristales de centelleo, es capaz de detectar los fotones de radiación gamma emitidos debido al radiofármaco previamente inyectado por vía intravenosa. Esta señal luminosa, posteriormente, será transformada en señal eléctrica, dando lugar a una imagen en dos dimensiones.

Las imágenes se adquieren en una gammacámara equipada con un campo de visión amplio y un colimador de agujeros paralelos de baja energía y alta resolución, con ventana del 15% al 20% centrada en 140 KeV. En este trabajo, las gammagrafías se han llevado a cabo en dos equipos de doble cabezal: Infinia Hawkeye 3 (General Electric Healthcare, Chicago, Illinois, EE.UU.) y Millenium VG (General Electric Healthcare, Chicago, Illinois, EE.UU.).

A las tres horas de la administración del radiotrazador, se adquirió una imagen de rastreo de cuerpo completo, el cual se adquiere con una velocidad de 12-15 cm/min y una matriz de 256x1024.

En pacientes con claustrofobia o mal estado general se realizó imágenes estáticas, con una matriz 128x128 o 256x256, de 3-5 minutos de duración de la región torácica. Asimismo, en los pacientes con captación miocárdica se adquirió una imagen adicional

de tórax en proyección oblicua anterior izquierda con el objetivo de visualizar las dos cámaras del corazón.

3.6 NUEVO MÉTODO DE CUANTIFICACIÓN PARA AMILOIDOSIS CARDIACA

Como anteriormente se ha mencionado, los métodos de cuantificación con imágenes planares para el diagnóstico de amiloidosis cardiaca que mejores resultados han obtenido hasta la actualidad han sido la ratio corazón – pulmón contralateral y la ratio corazón – cuerpo completo.

El nuevo método de cuantificación que hemos diseñado está basado en comparar la captación miocárdica con respecto a una o ambas diáfisis femorales. Se ha escogido la diáfisis femoral puesto que, desde nuestra experiencia profesional, es una estructura ósea que, habitualmente, está libre de patología benigna o maligna, permitiendo minimizar los errores en la cuantificación.

3.7 PROGRAMA DE PROCESADO DE IMÁGENES

Se ha diseñado un sistema semi-automático de procesado de imágenes gammagráficas con el objetivo de extraer y comparar diferentes ratios de captación del radiotrazador a nivel miocárdico con respecto a otras regiones del cuerpo.

Inicialmente, se han descargado las imágenes gammagráficas del PACS, preservando la anonimización de los datos de los pacientes.

Para alcanzar los objetivos indicados y, al ser actualmente un proceso semi-automático, en este apartado se describen todas las fases que se han realizado, así como las herramientas software utilizadas.

El proceso completo consta de 4 fases o procedimientos:

a) Conversión del formato de las imágenes

Las imágenes gammagráficas se almacenan en un formato característico del entorno médico sanitario llamado DICOM. Con el objetivo de hacer más fácil y evitar pérdidas de calidad en el análisis posterior, se han convertido las imágenes a un formato de imagen sin compresión (BMP).

Se ha utilizado un programa gratuito y de software libre para el tratamiento de las imágenes llamado GIMP (<http://www.gimp.org.es/>). Este software permite seleccionar un grupo de imágenes DICOM y, con unos pocos pasos, convertir todo el grupo a otro formato de imagen (BMP). Finalmente, se ha diseñado un script para automatizar el proceso (GIMP_Export_BMPs.bimp).

Los pasos a seguir han sido los siguientes:

- a) Abrir el programa GIMP.
- b) Seleccionar en el Menú “Archivo” → “Batch Image Manipulation”
- c) Cargar el script “GIMP_Export_BMPs.bimp” mediante el botón “Add”.
- d) Cargar las imágenes de la carpeta del datasheet con el botón “Agregar imágenes”.
- e) Seleccionar una de las imágenes y marcar la misma ubicación de salida que para la imagen seleccionada.
- f) Por último, “Apply”.

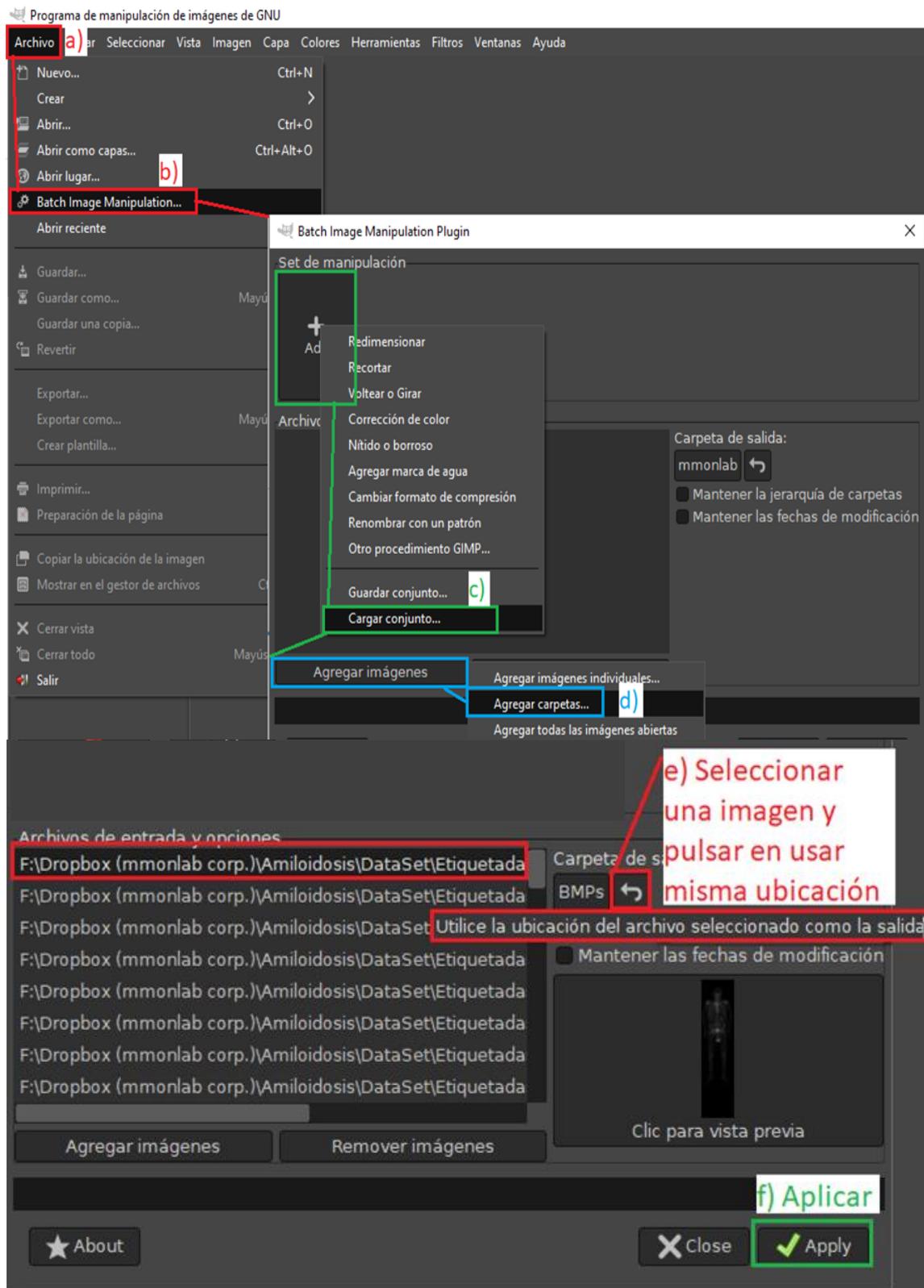


Figura 25. Conversión de las imágenes DICOM a BMP.

b) Composición de la ficha técnica

Este proceso hace referencia a la creación de una única carpeta donde se guardan todas las imágenes que se han procesado en el formato BMP, motivo por el que se realiza el paso previamente descrito.

c) Etiquetado de las imágenes

Para el etiquetado de imágenes se ha utilizado un programa gratuito y de software libre para el tratamiento de imágenes llamado Octave (<https://www.gnu.org/software/octave/download>).

El etiquetado de las imágenes, que se ha basado en la selección de diferentes regiones de interés (ROI), conlleva un proceso iterativo.

Dado que las regiones que se quieren seleccionar tienen diferentes formas geométricas, se han diseñado 2 posibles formas de selección:

1. **Mediante una región cuadrada (de 50x50 píxeles).** Para entrar en este modo de selección debe pulsarse la tecla “**R**” (rectangle mode selection).

Al seleccionar este modo, para agilizar el proceso, se han implementado 5 formas de obtener la ROI:

- a) De izquierda a derecha (Left2Right, **L**). Se tecleará la letra L y se clicará en el botón izquierdo del ratón. Este punto marcará el punto medio del lado izquierdo de la ROI. El sistema automáticamente seleccionará la zona de 50 píxeles hacia la derecha de este punto. Muy útil al seleccionar la zona cardiaca en los casos de muy baja captación.



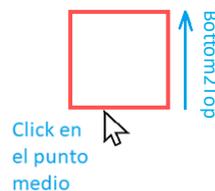
- b) De derecha a izquierda (Right2Left, **R**). Se tecleará la letra R y se clicará en el botón izquierdo del ratón. Este punto marcará el punto medio del lado derecho de la ROI. El sistema automáticamente seleccionará la zona de 50 píxeles hacia la izquierda de este punto. Muy útil al seleccionar la zona de pulmón contralateral.



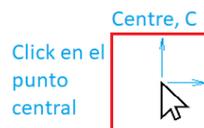
- c) De arriba a abajo (**Top2Bottom, T**). Se tecleará la letra T y se clicará en el botón izquierdo del ratón. Este punto marcará el punto medio del lado superior de la ROI. El sistema automáticamente seleccionará la zona de 50 píxeles hacia abajo de este punto.



- d) De abajo a arriba (**Bottom2Top, B**). Se tecleará la letra B y se clicará en el botón izquierdo del ratón. Este punto marcará el punto medio del lado inferior de la ROI. El sistema automáticamente seleccionará la zona de 50 píxeles hacia la arriba de este punto.



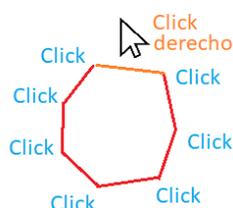
- e) Punto central (**Centre, C**). Se tecleará la letra C y se clicará en el botón izquierdo del ratón. Este punto marcará el punto medio de la ROI. El sistema automáticamente seleccionará la zona de 50 píxeles expandiéndose en todas las direcciones. Muy útil al seleccionar las zonas de muy alta captación que se quieren considerar como ruido.



En todos los modos de selección se indica en negrita la tecla que se utiliza como atajo del teclado para indicar el modo de selección que se desea.

2. **Mediante una secuencia de la cantidad necesaria de puntos que conformen el contorno de una región.** Para entrar en este modo de selección debe pulsarse la tecla “P” (point mode selection).

Esta forma de selección de una ROI se realiza mediante el tecleo de la letra P y se realizarán clics consecutivos con el botón izquierdo del ratón sobre la imagen. Cada uno de estos puntos conformarán el contorno de la ROI (serán unidos por líneas). Cuando se hayan seleccionado todos los puntos necesarios, el contorno se cerrará automáticamente tras hacer un clic con el botón derecho en cualquier punto de la imagen.



Con el fin de facilitar el proceso de etiquetado de cada imagen de la carpeta datasheet construida, el programa diseñado consta de unas instrucciones que guía al usuario.

- 1) Score de Perugini

En primer lugar, se debe introducir manualmente el valor numérico correspondiente con el diagnóstico para cada una de las imágenes.

El sistema muestra la imagen que se va a etiquetar y pregunta por el Score de Perugini (0-3) de dicha imagen. Para ello, contamos con los resultados de la valoración realizada por dos Médicos Nucleares.

- 2) Enmascaramiento de las ROIs

Se pueden eliminar ROIs de la imagen que se consideren ruido y que puedan alterar los resultados del índice corazón – cuerpo completo.

El sistema pregunta si se requiere enmascarar una nueva ROI. Si se indica que sí (tecla “y”) se debe seleccionar una ROI a eliminar (por geometría rectangular o por puntos), mientras que si se indique que no (tecla “n”), nos lleva automáticamente al siguiente paso.

3) Selección de la ROI cardiaca

La región seleccionada es la que se procesa para obtener la actividad del miocardio, por lo que es importante realizar este proceso con cuidado (por geometría rectangular o por puntos).

En caso de Score de Perugini 0 se prefiere emplear el modo **R** (rectangle mode selection) y el tipo **L** (Left2Right), mientras que en caso de actividad miocárdica se ha optado preferiblemente por el modo **P** (point mode selection).

4) Selección de la ROI hemitórax contralateral

Se selecciona la ROI que comprende la zona costal y pulmonar contralateral al ROI cardiaco. Esta determinación se emplea para obtener la captación del hemitórax contralateral (por geometría rectangular o por puntos).

Para ello, es útil el modo **R** (rectangle mode selection) y el tipo **R** (Right2Left).

5) Selección de una o dos ROIs de las diáfisis femorales

El hueso que tomaremos de referencia es/son la(s) diáfisis femoral(es) ya que son zonas poco afectadas por patología benigna.

Se selecciona la ROI correspondiente a la zona del hueso. Esta selección es la que se procesará para obtener la actividad de las diáfisis femorales, por lo que es importante realizar este proceso con cuidado y no incluir las corticales.

Para ello, es útil el modo P (point mode selection). El sistema necesita de al menos una región ósea y pregunta si se necesita una segunda región.



```

Ventana de comandos
Please contribute if you find this software useful.
For more information, visit https://www.octave.org/get-involved.html

Read https://www.octave.org/bugs.html to learn how to submit bug reports.
For information about changes from previous versions, type 'news'.

>> Main_Threshold_by_count("C:\\Users\\BSK Bask Consulting\\Desktop\\MEDICIN
A NUCLEAR\\4-DOCTORADO\\f) Programa\\Ana\\BMPs\\", 500)
name_list =

  81x1 struct array containing the fields:

    name
  folder
    date
    bytes
   isdir
  datenum
  statinfo

name_list =

  79x1 struct array containing the fields:

    name
  folder
    date
    bytes
   isdir
  datenum
  statinfo

PROCESSING IMAGE(3/79): ABC_223_ANT001_DS.bmp
Set Perigini grade stimation (0-5) (-1: if you dont know the grade):3

Select a new NOISE crop (Y/N)?

Select a new NOISE crop (Y/N)?
max_img = 129
min_img = 0

Select ROI for HEART:
  Area selection by rectangle (R) or by points (P)?
  Area selection by points. Click new point by left-button or finish by

Select ROI for contrallateral LUNG:
  Area selection by rectangle (R) or by points (P)?
  Area selection by rectangle. next left button marks initial point.
  Options: Left2Right(L), Right2Left(R), Top2Bottom(T), Bottom2Top(B),
  Area selection by rectangle. Click left button to select initial poin

Select ROI for BONE:
  Area selection by rectangle (R) or by points (P)?
  Area selection by points. Click new point by left-button or finish by
Select a new bone crop (Y/N)?
  Area selection by rectangle (R) or by points (P)?
  Area selection by points. Click new point by left-button or finish by

Image num:3/79
Num test in HEARD=500
Num test in LUNG=500
Num test in WHOLE BODY=500
Num test in BONES=500|NumBones:2
Data: Difference value:64245|R(bone):3.419|R(contralateral):2.06|R(wb):0.9839
sumRes =

    117738    42830    23838    117738
    42330    48902    32508    104663
    90804    44080    26559     92290

Saving Data... Wait please

Next Image?.. (Y/N)

```

Figura 26. Ventana de comandos al etiquetar cada imagen.

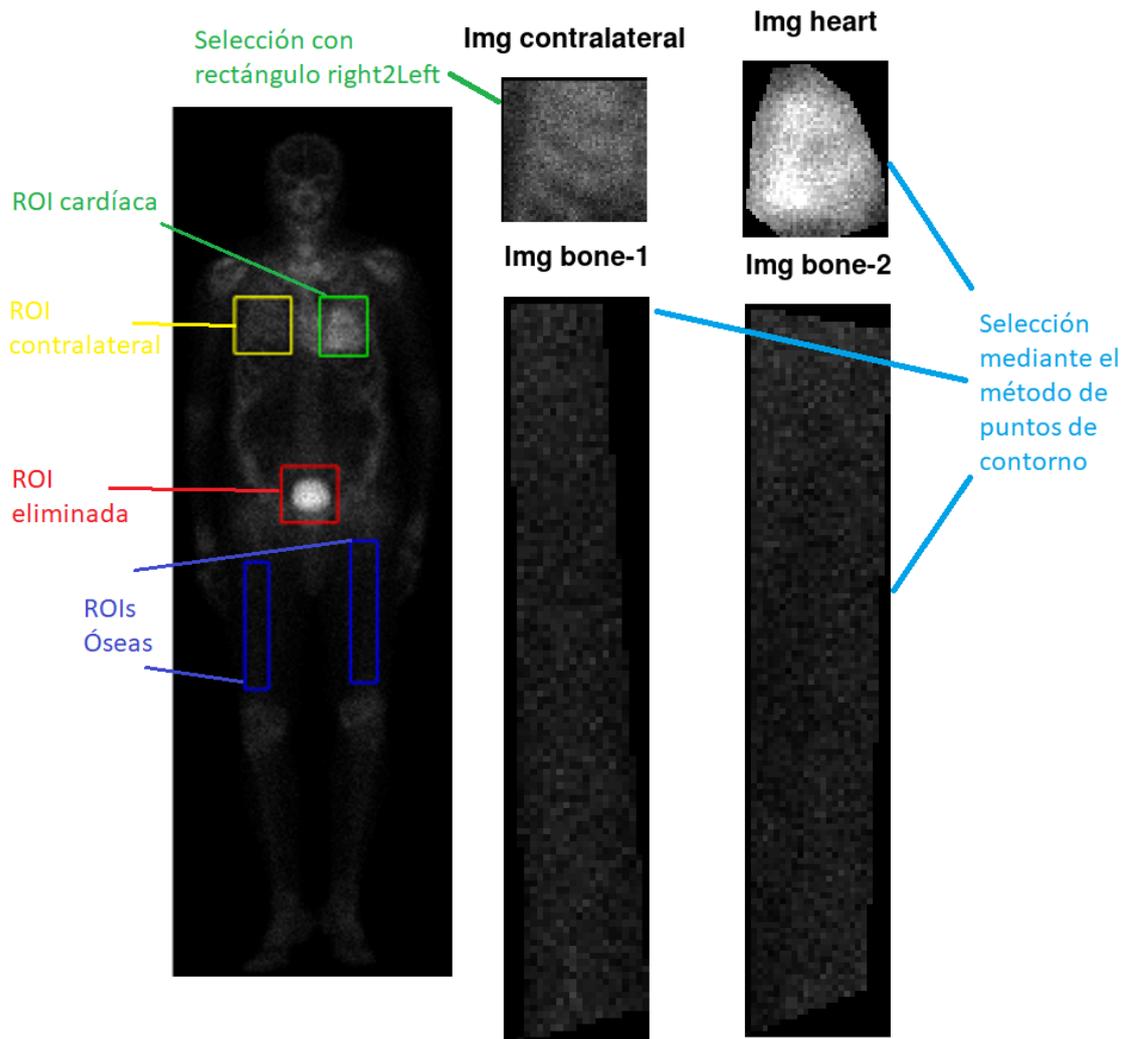


Figura 27. Selección de las ROIs y aumento de cada ROI.

d) Visualización de los datos

La visualización de los datos se realiza de forma automática al finalizar el etiquetado de todas las imágenes de una ficha técnica, es decir, si en una sesión de etiquetado no hay más imágenes en la carpeta sin etiquetar, se procede al visionado de los datos automáticamente. Igualmente, es posible realizar este proceso de forma manual, lanzándolo desde el software.

Finalmente, estos datos han sido exportados a la base de datos que comprende el resto de datos.

De las ROIs dibujadas en la región cardiaca, hemitórax contralateral y diáfisis femorales se han obtenido los datos de las captaciones por separado. Estos datos han sido guardados para que, posteriormente, se calculen las diferentes ratios (se profundizará en el apartado siguiente).

- Captación de la región cardiaca (C_ht)
Se extrae la captación de la región cardiaca como la suma de las N muestras más significativas de la ROI cardiaca (N=500).
- Captación de la región del hemitórax contralateral (C_lung)
Se extrae la captación de la región del hemitórax contralateral como la suma de las N muestras más significativas de la ROI del hemitórax contralateral (N=500).
- Captación de la región de una o de las dos diáfisis femorales (C_bone)
Se extrae la captación de la región de una o de las dos diáfisis femorales como la suma de las N muestras más significativas de la ROI seleccionadas de una o dos diáfisis femorales (N=500).
- Captación del cuerpo completo (C_wb)
Se toman en cuenta todas las captaciones presentes en la imagen y se eliminan, a criterios del médico nuclear, aquellos elementos que no formen parte de él o puedan alterar el contaje (vejiga, artropatía intensa, etc.) mediante ROIs.

Con estos datos se han calculado las siguientes 3 ratios de cada imagen gammagráfica.

- Ratio corazón – hemitórax contralateral (en adelante también llamada “R_lung”)
Se extrae la C_ht como la suma de las N muestras más significativas de la ROI cardiaca y de las N muestras más significativas de un ROI del C_lung, obteniendo la ratio como:

$$R_{lung} = \frac{C_{ht}}{C_{lung}}$$

- Ratio corazón – diáfisis femoral (en adelante también llamada “R_bone”)
Se extrae la C_ht como la suma de las N muestras más significativas de la ROI cardiaca y de las zonas seleccionadas de uno o de los dos fémures, obteniendo la ratio como:

$$R_{bone} = \frac{C_{ht}}{C_{bones}}$$

$$\text{Donde: } C_{bone} = \frac{1}{Nb} \sum_{i=1}^{i=Nb} C_{bones_i}$$

donde $i = 1$ ó 2 y Nb es el número de zonas de fémur obtenidas

- Ratio corazón – cuerpo completo (en adelante también llamada “R_wb”)

Se extrae la C_{ht} como la suma de las N muestras más significativas de la ROI cardiaca y de las N muestras más significativas de un ROI que incluye todo en C_{wb} , obteniendo la ratio como:

$$R_{wb} = \frac{C_{ht}}{C_{wb}}$$

3.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se ha realizado con el programa informático Jamovi 1.6.23 Solid.

Variables cuantitativas

Para comprobar si las variables cuantitativas siguen una distribución normal se ha realizado el test de Shapiro-Wilk cuando la muestra era menor de 50 y el Q-Q plot cuando la muestra era igual o mayor a 50, ya que Jamovi no dispone del test Kolmogorov-Smirnov.

Por un lado, las variables que siguen la distribución de la normalidad se han representado como media y desviación estándar. Además, para analizar si existen diferencias estadísticamente significativas de las variables entre los grupos (5 categorías) se ha empleado test paramétrico de ANOVA. A continuación, se ha llevado a cabo el test de Levene para comprobar la homocedasticidad, que indica el factor de corrección (de Bonferroni o de Games-Howells) que debemos emplear.

Por otro lado, las variables que no presentan una distribución normal se han descrito como mediana y rango intercuartílico. Con el objetivo de comparar si existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos se ha aplicado test no paramétrico de Kruskal-Wallis. En caso de obtener una $p < 0,05$ se ha aplicado el test de U de Mann-Whitney para dos muestras con el objetivo de identificar entre qué grupos existen diferencias estadísticamente significativas.

Variables cualitativas

Las variables cualitativas se han expresado en proporciones o porcentajes. Para comprobar si existe asociación de las variables cualitativas entre los grupos se han calculado las tablas de contingencias con frecuencias observadas y esperadas.

Posteriormente, se ha calculado el test de Chi cuadrado si se cumplían los requisitos y, en caso de detectarse asociación, los residuos tipificados corregidos de Haberman. Cuando no se cumplían los criterios de aplicación del test de Chi cuadrado, se han estudiado los residuos tipificados corregidos de Haberman directamente.

Análisis de supervivencia

Se ha llevado a cabo el análisis de supervivencia considerando el fallecimiento, independientemente de su causa, el evento a estudio. El seguimiento de los censurados se ha realizado desde la realización de la gammagrafía hasta el 30 de septiembre de 2021. Posteriormente, se han obtenido las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para los diferentes grupos diagnósticos. En función de la morfología que estas han adoptado, se han utilizado los test de log-rank, de Gehan o de Tarone-Ware para identificar la existencia de diferencias estadísticamente significativas.

Sistema informático

Para la evaluación del sistema informático diseñado han participado dos personas: la doctoranda y residente de Medicina Nuclear, capacitada para la correcta interpretación de las gammagrafías óseas, y una persona ajena al mundo de la salud (ingeniero) sin conocimientos sobre la patología estudiada.

Las imágenes han sido procesadas mediante el diseño de las regiones de interés (ROIs) en el corazón, hemitórax derecho y diáfisis femoral(es) para el ulterior cálculo de los ratios R_lung, R_wb y R_bone. La doctoranda ha desempeñado esta tarea dos veces con una ventana temporal de 2 meses, mientras que el ingeniero una sola vez. Dichas ratios han sido comparadas con el método de referencia en la actualidad: la clasificación visual de Perugini.

Se ha valorado la reproducibilidad de los datos interobservador e intraobservador mediante el porcentaje de acuerdo simple y el coeficiente kappa de concordancia, así como la variabilidad de las mediciones interobservador e intraobservador.

Además, se ha analizado la discriminación diagnóstica de los sistemas de cuantificación estudiados, calculando el mejor punto de corte para cada uno de ellos (índice de Youden).

A continuación, se han calculado la validez interna (sensibilidad y especificidad) y la validez externa (valores predictivos). Finalmente, se han obtenido las curvas ROC.

RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA

En este estudio se incluyeron 264 pacientes a los que se realizó una gammagrafía ósea por sospecha de amiloidosis cardiaca en nuestro Servicio entre noviembre de 2013 y diciembre de 2020. La muestra consta de 175 hombres (66,3%) y 89 mujeres (33,7%) con edades comprendidas entre 23 y 94 años. De todos los pacientes, el 5,68% son de nacionalidad extranjera (8 de Rumanía, 2 de Marruecos, 2 de Ghana, 1 de Cuba, 1 de Gambia y 1 de Bulgaria).

Para clasificar a los pacientes, en ausencia de biopsia, se siguió el algoritmo propuesto por Gillmore et al (100). Para ello, se analizaron retrospectivamente los datos gammagráficos y la existencia o ausencia de proteína monoclonal en suero u orina o de cadenas ligeras libres en suero de los pacientes incluidos en el estudio. Los criterios de clasificación de los grupos se detallan en la Tabla 8.

Tabla 8. Criterios de clasificación de los grupos.

Pruebas complementarias Diagnóstico	Gammagrafía ⁹⁹Tc-DPD	Inmunofijación en sangre y orina	Secuenciación gen TTR	Número de pacientes
Amiloidosis ATTR no estudiada	Positiva grado 2 o 3	Negativa	No realizada	5
Amiloidosis ATTR-wt	Positiva grado 2 o 3	Negativa	Negativa	31
Amiloidosis ATTR-v	Positiva grado 2 o 3	Negativa	Positiva	2
Portador presintomático	Positiva grado 2 o 3	Negativa	Positiva	3
Amiloidosis cardiaca no filiada	Positiva grado 2 o 3	Positiva	Negativa No realizada	37
Probable amiloidosis cardiaca AL	Negativa	Positiva	Negativa No realizada	20
	Positiva grado 1	Positiva	Negativa No realizada	
Dudosa/No amiloidosis cardiaca	Negativa Positiva grado 1	Negativa No realizada	Negativa No realizada	166

Un total de 75 pacientes (28,4%) fueron diagnosticados de amiloidosis cardiaca: 38 de ellos con amiloidosis cardiaca por transtiretina (AC-ATTR) y los 37 restantes con amiloidosis cardiaca no filiada (AC-no filiada). De los pacientes con amiloidosis cardiaca por transtiretina, tras el resultado obtenido en el análisis genético, se han podido dividir en 3 grupos: 2 amiloidosis ATTR-v, 31 amiloidosis ATTR-wt y 5 amiloidosis ATTR no

estudiada. Además de estos pacientes con amiloidosis cardiaca, se ha creado un grupo con los 3 portadores presintomáticos de variantes patológicas, que en el futuro pueden desarrollar la enfermedad. En el grupo de probable amiloidosis cardiaca AL (p-AC-AL) se han clasificado 20 pacientes y en el de no amiloidosis cardiaca 166.

La proporción que representa cada uno de estos grupos dentro de la población a estudio se refleja en la Figura 28. El grupo mayoritario está formado por los pacientes que no tienen amiloidosis cardiaca.

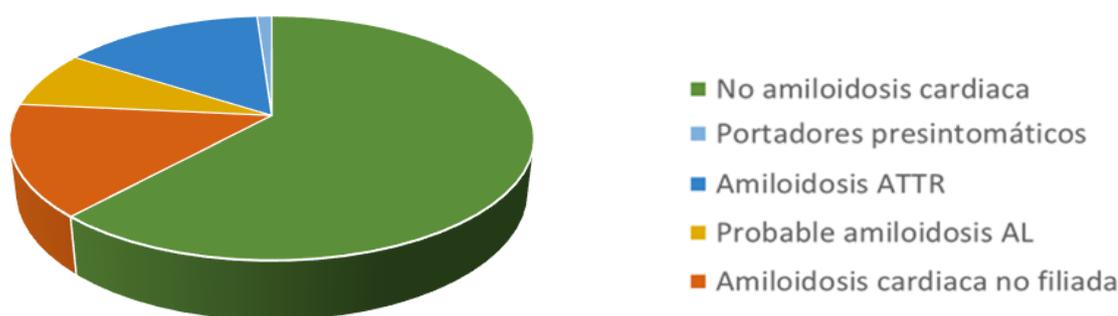


Figura 28. Gráfico de sectores de los diagnósticos de la muestra.

4.1.1 Características demográficas

A continuación, se describen las características demográficas tras la clasificación de los pacientes en sus correspondientes grupos.

Tabla 9. Características demográficas de la muestra.

	No AC (n=166)	Portadores (n=3)	AC-ATTR (n=38)	p-AC-AL (n=20)	AC-no filiada (n=37)
Sexo					
Hombre	101 (60,8%)	1 (33,3%)	31 (81,6%)	13 (65,0%)	31 (83,8%)
Mujer	65 (39,2%)	2 (66,7%)	6 (15,8%)	7 (35,0%)	6 (16,2%)
Edad	78,0 (16,9)	33,3 (9,5)	82,3 (10,7)	74,6 (16,3)	86,8 (4,6)
Nacionalidad					
Española	155 (93,4%)	1 (33,3%)	36 (94,7%)	20 (100,0%)	37 (100,0%)
Extranjera	11 (6,6%)	2 (66,7%)	2 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Etnia					
Caucásica	163 (98,2%)	1 (33,3%)	36 (94,7%)	20 (100,0%)	37 (100,0%)
Otros	3 (1,8%)	2 (66,7%)	2 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

El grupo de AC-no filiada corresponde con el grupo con mayor porcentaje de hombres, seguido del grupo de AC-ATTR y p-AC-AL, respectivamente. De la

misma manera, la mediana de edad más alta se encuentra en el grupo de amiloidosis cardiaca no filiada.

Encontramos 15 extranjeros en nuestra muestra, el 73,3% de ellos pertenecen al grupo de no amiloidosis cardiaca, mientras que el resto pertenecen al grupo de portadores presintomáticos y al grupo de AC-ATTR.

4.1.2 Síntomas y signos clínicos

En la Tabla 10 presentamos los síntomas y signos clínicos de cada grupo.

Tabla 10. Síntomas y signos clínicos de la muestra.

	No AC (n=166)	Portadores (n=3)	AC-ATTR (n=38)	p-AC-AL (n=20)	AC-no filiada (n=37)
Manifestaciones cardiológicas	113 (80,1%)	0 (0,0%)	30 (78,9%)	13 (65,0%)	28 (75,7%)
Edema	86	0	21	10	22
Disnea	112	0	28	12	26
Clasificación de la NYHA					
Clase 1	64	3	16	9	15
Clase 2	52	0	16	5	13
Clase 3	44	0	6	6	8
Clase 4	6	0	0	0	1
Disautonomía	44 (26,5%)	0 (0,0%)	11 (28,9%)	7 (35,0%)	10 (27,0%)
Hipotensión ortostática	3	0	5	2	0
Síncope	17	0	6	1	2
Incontinencia urinaria	23	0	2	5	8
Incontinencia fecal	0	0	0	0	0
Alteración de la sudoración	2	0	0	0	0
Retención urinaria	4	0	0	0	0
Disfunción eréctil	4	0	0	0	0
Fenómenos compresivos	26 (15,7%)	0 (0,0%)	15 (39,5%)	6 (30,0%)	10 (27,0%)
Estenosis del canal lumbar	0	0	0	0	1
Síndrome del túnel carpiano	26	0	15	6	10
Rotura atraumática del tendón largo del bíceps	1 (0,6%)	0 (0,0%)	1 (2,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Síntomas neurológicos	23 (13,9%)	0 (0,0%)	10 (26,3%)	5 (25,0%)	3 (8,1%)
Parestesias	15	0	7	4	0
Alteración de la sensibilidad	10	0	2	4	0
Debilidad muscular	6	0	2	3	2
Pérdida de fuerza	7	0	0	3	0
Dolor neuropático	7	0	0	2	1
Convulsiones	1	0	0	0	0
Ataxia	0	0	1	0	0

	No AC (n=166)	Portadores (n=3)	AC-ATTR (n=38)	p-AC-AL (n=20)	AC-no filiada (n=37)
Accidente cerebrovascular	21 (12,7%)	0 (0,0%)	8 (21,1%)	0 (0,0%)	7 (18,9%)
Isquémico	20	0	8	0	5
Hemorrágico	1	0	0	0	2
Hemorragia subaracnoidea	0	0	0	0	0
Síntomas digestivos	25 (15,1%)	0 (0,0%)	4 (10,5%)	5 (25,0%)	4 (10,8%)
Vómitos	5	0	1	2	0
Diarreas	10	0	1	3	3
Estreñimiento	10	0	3	1	1
Alternancia	1	0	1	1	0
Antecedentes de neoplasia	22 (13,3%)	0 (0,0%)	9 (23,7%)	10 (50,0%)	11 (29,7%)
Hematológica	3	0	1	7	3
Prostática	4	0	4	2	3
Otros	20	0	4	3	8

Manifestaciones cardiológicas

La manifestación cardiológica más frecuente es la disnea, siendo más prevalente (73,7%) en el grupo de AC-ATTR. El edema se manifiesta más comúnmente (59,5%) en el grupo de AC-no filiada.

Disautonomía

La incontinencia urinaria es el síntoma más frecuente, seguido de los síncope, hipotensión ortostática, retención urinaria, disfunción eréctil y alteración de la sudoración, respectivamente. Ningún participante refirió incontinencia fecal. Estos síntomas fueron más habituales en los pacientes del grupo de probable amiloidosis cardiaca AL (35,0%).

Fenómenos compresivos

El síndrome del túnel carpiano fue el fenómeno compresivo más frecuente entre nuestros pacientes, siendo más prevalente entre el grupo de AC-ATTR (39,5%). El único participante con antecedente personal de estenosis del canal lumbar pertenece al grupo de AC-no filiada.

Rotura atraumática del tendón largo del bíceps

Dos pacientes de la muestra refirieron haber sufrido una rotura atraumática del tendón largo del bíceps: uno de ellos pertenecía al grupo de amiloidosis cardiaca ATTR y otro al grupo de no amiloidosis cardiaca, con una prevalencia del 2,6% y 0,6%, respectivamente.

Síntomas neurológicos

Las parestesias fueron el síntoma neurológico más frecuente, seguido de la alteración de la sensibilidad, debilidad muscular, pérdida de fuerza, dolor neuropático, convulsiones y ataxia, respectivamente. Los síntomas neurológicos son más comunes en el grupo de AC-ATTR.

Accidente cerebrovascular

El accidente cerebrovascular isquémico es el más habitual, siendo más prevalente (21,1%) en el grupo de amiloidosis cardiaca ATTR. El accidente cerebrovascular hemorrágico ocurre más frecuentemente (5,4%) en el grupo de AC-no filiada. En la historia clínica de ninguno de los pacientes constataba el antecedente de hemorragia subaracnoidea.

Síntomas digestivos

Los síntomas digestivos son más frecuentes en el grupo de p-AC-AL, siendo la diarrea la manifestación más típica junto con los vómitos. Las diarreas también son el síntoma más prevalente el grupo de AC-no filiada. A diferencia de lo anteriormente descrito, el estreñimiento es el síntoma digestivo dominante entre los pacientes de AC-ATTR.

Antecedentes de neoplasia

En la historia clínica de 52 pacientes constaban antecedentes neoplásicos. Los adenocarcinomas de próstata corresponden al 25,0% de los tumores y el 26,9% neoplasias hematológicas. La mayor prevalencia de antecedentes neoplásicos se encuentra en el grupo de probable amiloidosis cardiaca AL (7 neoplasias hematológicas, 2 prostáticas y 3 de otra etiología).

4.1.3 Parámetros bioquímicos

Parámetros de función renal

En la Tabla 11 se muestran los parámetros renales de cada grupo.

Tabla 11. Parámetros de función renal de la muestra.

	No AC (n=166)	Portadores (n=3)	AC-ATTR (n=38)	p-AC-AL (n=20)	AC-no filiada (n=37)
Creatinina	1,16 (0,62)	0,75 (0,05)	1,07 (0,32)	1,10 (0,93)	1,26 (0,71)
Filtrado glomerular	57,0 (35,0)	90,0 (0,0)	60,9 (19,7)	61,9 (49,5)	44,7 (29,7)
> 90	14	3	2	3	1
60-89	64	0	19	7	11
45-59	30	0	8	3	6
30-44	34	0	5	3	13
15-29	16	0	4	2	4
< 15	6	0	0	2	1
No disponible	2	0	0	0	1
Filtrado glomerular					
> 45	108 (65,1%)	3 (100,0%)	29 (76,3%)	13 (65,0%)	18 (48,6%)
< 45	56 (33,7%)	0 (0,0%)	9 (23,7%)	7 (35%)	18 (48,6%)
No disponible	2	0	0	0	1
Microalbuminuria					
Presente	25 (15,1%)	0 (0,0%)	2 (5,3%)	7 (35%)	3 (8,1%)
Ausente	32 (19,3%)	2 (66,7%)	8 (21,1%)	7 (35%)	5 (13,5%)
No disponible	109	1	28	6	29
Proteinuria					
Presente	18 (10,8%)	0 (0,0%)	2 (5,3%)	6 (30,0%)	1 (2,7%)
Ausente	39 (23,5%)	2 (66,7%)	9 (23,7%)	8 (40%)	7 (18,9%)
No disponible	109	1	27	6	29

Los niveles de creatinina más elevados se hallan en el grupo de AC-no filiada, seguido del grupo de no amiloidosis cardiaca, de p-AC-AL, de AC-ATTR y de los portadores presintomáticos.

En el grupo de portadores presintomáticos el filtrado glomerular se mantiene con niveles mayores a 90 ml/min. El 76,3% de los pacientes con ATTR, el 65,0% de los AL, el 48,6% de las AC-no filiadas y el 65,1% de las no amiloidosis cardiacas presentaron un filtrado glomerular superior a 45ml/min. Por el contrario, el filtrado glomerular fue menor a 45ml/min en el 23,7% de los pacientes con AC-ATTR, el 35,0% de los p-AC-AL, el 48,6% de las AC-no filiadas y el 33,7% de las no amiloidosis cardiacas.

La microalbuminuria y/o la proteinuria se encuentran más frecuentemente entre los pacientes del grupo de probable amiloidosis cardiaca AL. Los grupos en los que en menos ocasiones encontramos microalbuminuria y/o proteinuria son en los portadores presintomáticos, seguidos del grupo de AC-ATTR y de AC-no filiada.

Parámetros cardiológicos

En la Tabla 12 se muestran los parámetros cardiológicos de cada grupo.

Tabla 12. Parámetros cardiológicos de la muestra.

	No AC (n=166)	Portadores (n=3)	AC-ATTR (n=38)	p-AC-AL (n=20)	AC-no filiada (n=37)
NT-proBNP	2533 (5204)	43,3 (75,4)	2218 (4736)	4269 (9392)	4459 (6951)
No disponible	24	0	2	5	8
Troponina I	0,19 (0,32)	-	112 (92,4)	0,647 (-)	93,6 (132)
No disponible	162	3	35	19	35
Troponina T ultrasensible	42,2 (78,2)	-	113 (245)	41,3 (47,5)	72,3 (48,4)
No disponible	113	3	30	5	30

Los niveles de NT-proBNP más altos corresponden al grupo de AC-no filiada, seguido del grupo de p-AC-AL. Por el contrario, los niveles más bajos se encuentran en el grupo de portadores presintomáticos, seguido del grupo de AC-ATTR.

Los valores de troponina T ultrasensible más elevados se hallan en el grupo de AC-ATTR, seguidos de AC-no filiada, de no amiloidosis cardiaca, de AC-no filiada y de p-AC-AL. Asimismo, los niveles más altos de troponina I también se encuentran en el grupo de AC-ATTR.

Reactantes de fase aguda y otros parámetros generales

En la Tabla 13 se muestran los reactantes de fase aguda y otros parámetros generales de cada grupo.

Tabla 13. Reactantes de fase aguda y otros parámetros generales de la muestra.

	No AC (n=166)	Portadores (n=3)	AC-ATTR (n=38)	p-AC-AL (n=20)	AC-no filiada (n=37)
Hemoglobina	12,5 (2,2)	13,9 (1,5)	13,5 (2,3)	12,5 (2,0)	13,0 (1,8)
No disponible	1	0	0	0	0
Leucocitos	6,9 (2,8)	7,1 (1,0)	6,9 (3,5)	6,3 (3,4)	7,3 (2,5)
No disponible	1	0	0	0	0
Calcio	9,21 (0,75)	9,46 (0,22)	9,10 (0,68)	9,11 (0,76)	9,09 (0,56)
No disponible	32	0	5	2	5
Lactato deshidrogenasa	207 (71,0)	177 (29,5)	215 (107)	191 (36,5)	205 (52,0)
No disponible	29	0	8	1	7
Fosfatasa alcalina	78,5 (45,8)	66,0 (12,0)	72,5 (53,0)	84,0 (32,0)	83,5 (52,5)
No disponible	36	0	6	1	7
Velocidad de sedimentación globular	30,0 (39,8)	6,0 (1,0)	19,0 (37,0)	21,0 (33,0)	34,0 (35,0)
No disponible	70	1	19	3	12
Proteína C reactiva	1,39 (3,08)	0,41 (0,30)	0,69 (1,87)	1,32 (2,05)	2,42 (4,01)
No disponible	63	0	16	7	20
Antígeno prostático específico	1,21 (2,51)	-	1,48 (7,30)	1,59 (1,58)	7,28 (29,8)
No disponible (hombres)	64	1	21	8	22

La media de los niveles de hemoglobina permanece dentro del límite de la normalidad en el grupo de portadores presintomáticos, de AC-ATTR y de AC-no filiada. Sin embargo, en el grupo de no amiloidosis cardiaca y p-AC-AL se encuentran ligeramente por debajo (12,5 g/dl) de los niveles de referencia (13-17,4 g/dl).

Los niveles de leucocitos, fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa, calcio y proteína C reactiva se hallan dentro del rango de la normalidad en todos los grupos.

Todos los grupos, salvo el grupo de portadores presintomáticos, muestran valores elevados del volumen de sedimentación globular, siendo el más destacable el grupo de amiloidosis cardiaca no filiada (34,0 mm).

Finalmente, cabe destacar que los mayores de niveles de PSA se hallan en el grupo de amiloidosis no filiada, seguida de probable amiloidosis cardiaca AL.

4.1.4 Electrocardiograma y pruebas de imagen

Electrocardiograma

En la Tabla 14 se muestran las características electrocardiográficas de cada grupo.

Tabla 14. Datos electrocardiográficos de la muestra.

	No AC (n=166)	Portadores (n=3)	AC-ATTR (n=38)	p-AC-AL (n=20)	AC-no filiada (n=37)
Ritmo cardiaco					
Sinusal	70 (42,2%)	3 (100,0%)	9 (23,7%)	13 (65,0%)	12 (32,4%)
Taquicardias supraventriculares	79 (47,6%)	0 (0,0%)	18 (47,4%)	6 (30,0%)	20 (54,1%)
Estimulación por marcapasos	13 (7,83%)	0 (0,00%)	5 (13,2%)	0 (0,00%)	5 (10,8%)
No disponible	4	0	1	1	0
Frecuencia cardiaca	80,0 (17,6)	72,7 (9,45)	75,2 (17,3)	83,1 (22,7)	75,6 (13,5)
Bajos voltajes	13 (7,83%)	0 (0,00%)	3 (7,89%)	4 (20,0%)	4 (10,8%)
No disponible	21	2	5	3	3
Patrón de pseudoinfarto	13 (7,83%)	0 (0,00%)	8 (21,1%)	1 (5,00%)	5 (13,5%)
No disponible	21	2	5	3	3
Bloqueo aurículo-ventricular	16 (9,64%)	0 (0,00%)	8 (21,1%)	2 (10,0%)	5 (13,5%)
No disponible	21	2	5	3	3
Bloqueo de rama izquierda	22 (13,3%)	0 (0,00%)	4 (10,5%)	1 (5,00%)	9 (24,3%)
No disponible	21	2	5	3	3
Bloqueo de rama derecha	33 (19,9%)	0 (0,00%)	7 (18,4%)	0 (0,00%)	5 (13,5%)
No disponible	21	2	5	3	3

El grupo de AC-no filiada es aquel que presenta un mayor número de pacientes con fibrilación auricular (54,1%). Por el contrario, la p-AC-AL es el grupo que mayores cifras de frecuencia cardiaca presenta.

El grupo en el que más frecuentemente se encontraron signos de bajos voltajes (20,0%) en los electrocardiogramas es el de p-AC-AL. Por el contrario, el grupo de ATTR es en el que más patrones de pseudoinfarto (21,1%) y bloqueos aurículo-ventriculares (18,4%) se detectan.

El mayor número de pacientes a los que se les implantó un marcapasos previo a la realización de la gammagrafía (13,2%) corresponde al grupo de AC-ATTR, seguido de AC-no filiada. El mayor número de bloqueos de rama izquierda (24,3%) corresponden al grupo de AC-no filiada, mientras que el bloqueo de rama derecho es más prevalente en el grupo de no amiloidosis cardiaca.

Ecocardiograma

En la Tabla 15 se presentan los datos ecocardiográficos obtenidos de cada grupo.

Tabla 15. Datos ecocardiográficos de la muestra.

	No AC (n=166)	Portadores (n=3)	AC-ATTR (n=38)	p-AC-AL (n=20)	AC-no filiada (n=37)
Grosor del septo No disponible	12,1 (3,27) 34	7,00 (1,00) 0	15,8 (3,53) 7	12,3 (2,41) 2	15,3 (2,97) 14
Grosor de la pared posterior No disponible	10,8 (2,30) 36	7,00 (1,00) 0	13,1 (3,75) 9	10,9 (2,00) 3	13,8 (2,00) 14
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo No disponible	55,0 (11,5) 12	60,7 (1,50) 0	53,0 (13,0) 3	55,0 (21,2) 2	51,0 (14,0) 7
Hipertrofia del ventrículo izquierdo No disponible	79 (47,6%) 12	0 (0,00%) 0	32 (84,2%) 2	10 (50,0%) 2	23 (62,2%) 7
Dilatación biauricular No disponible	70 (42,2%) 12	0 (0,00%) 0	17 (44,7%) 2	6 (30%) 2	19 (51,4%) 7
Disfunción diastólica No disponible	51 (30,1%) 12	0 (0,00%) 0	20 (52,6%) 2	9 (45,0%) 2	15 (40,5%) 7
Patrón granular o "sparkling" No disponible	10 (6,02%) 12	0 (0,00%) 0	11 (28,9%) 2	3 (15,0%) 2	13 (35,1%) 7
Hipertensión pulmonar No disponible	69 (40,4%) 12	0 (0,00%) 0	18 (47,4%) 2	5 (25,0%) 2	14 (37,8%) 7
Derrame pericárdico No disponible	33 (19,9%) 12	0 (0,00%) 0	11 (28,9%) 2	6 (30,0%) 2	6 (16,2%) 7

La hipertrofia del ventrículo izquierdo (84,2%), la disfunción diastólica (52,6%), la hipertensión pulmonar (47,4%) y el derrame pericárdico (28,9%) son más frecuentes en el grupo de amiloidosis cardiaca por transtiretina. Sin embargo, la dilatación biauricular (51,4%) y el patrón granuloso (35,1%) son más prevalentes en el grupo de AC-no filiada, seguidos del grupo de AC-ATTR.

En cuanto a los parámetros métricos, la media más alta del grosor del septo se encuentra en el grupo de AC-ATTR, seguida de AC-no filiada. Los valores más elevados del grosor de la pared posterior se encuentran en el grupo de AC-no filiada y de AC-ATTR. Por el contrario, los valores de función de eyección del ventrículo izquierdo más altas se encuentran en el grupo de portadores presintomáticos, seguida del grupo de p-AC-AL y de no amiloidosis cardiaca.

Gammagrafía

En la Tabla 16 se presentan los datos gammagráficos obtenidos de cada grupo.

Tabla 16. Datos gammagráficos de la muestra.

	No AC (n=166)	Portadores (n=3)	AC-ATTR (n=38)	p-AC-AL (n=20)	AC-no filiada (n=37)
Score de Perugini					
Grado 0	163 (98,2%)	3 (100,0%)	0 (0,0%)	18 (90%)	0 (0,0%)
Grado 1	3 (1,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (19%)	0 (0,0%)
Grado 2	0 (0,0%)	0 (0,0%)	7 (18,4%)	0 (0,0%)	10 (27,0%)
Grado 3	0 (0,0%)	0 (0,0%)	31 (81,6%)	0 (0,0%)	27 (73,0%)

Encontramos 184 gammagrafías (69,7%) con Score 0 de Perugini. De ellas, 163 corresponden al grupo de no amiloidosis cardiaca, 3 a portadores presintomáticos y 18 a probable amiloidosis cardiaca AL. Hallamos 5 gammagrafías (1,9%) con Score de Perugini 1: 3 de ellas en el grupo de no amiloidosis cardiaca y las 2 restantes en el grupo de p-AC-AL. Observamos 17 gammagrafías (6,4%) con Score 2 de Perugini. De ellas, 7 en el grupo de AC-ATTR y 10 en AC-no filiada. Finalmente, las 58 gammagrafías restantes (22,0%) presentan un Score de Perugini 3: 31 en el grupo de AC-ATTR y 27 en AC-no filiada.

4.1.5 Estudio de cadenas ligeras, estudio genético y biopsia

El estudio de cadenas ligeras (índice de cadenas ligeras libres en suero y/o inmunofijación en sangre y/u orina) se realizó a 44 pacientes con gammagrafía ósea positiva. Por un lado, 38 individuos obtuvieron un resultado negativo,

llegando al diagnóstico de amiloidosis cardiaca por transtiretina. De estos, 31 obtuvieron un resultado negativo en el estudio genético (ATTR-wt), 3 obtuvieron un resultado positivo (ATTR-v) y a 5 no se les realizó el test (ATTR no estudiada). Por otro lado, en los 6 casos restantes se determinó la presencia de banda monoclonal, siendo necesaria la biopsia para su correcto diagnóstico y, como consecuencia, se clasificaron como AC-no filiada.

En 31 pacientes con estudio con gammagrafía ósea positiva no se realizó el estudio de cadenas ligeras, por lo que no se pudo determinar el origen de la captación miocárdica, clasificándose como AC-no filiada. Por último, en 20 pacientes con gammagrafía ósea negativa o indeterminada el estudio de cadenas ligeras reveló la presencia de bandas monoclonales y/o alteración del índice de cadenas ligeras libres en suero, indicativo de probable amiloidosis cardiaca AL.

En cuanto al estudio histopatológico, no se realizó ninguna biopsia endomiocárdica. Se llevaron a cabo un total de 26 biopsias del tejido celular subcutáneo. Cinco de ellas resultaron positivas para depósito de amiloide: 1 correspondía al grupo de ATTR y los 4 restantes a p-AC-AL.

En la Tabla 17 se presentan los datos del estudio de cadena ligeras, estudio genético y biopsia obtenidos de cada grupo.

Tabla 17. Datos del estudio hematológico, genético y anatomopatológico de la muestra.

	No AC (n=166)	Portadores (n=3)	AC-ATTR (n=38)	p-AC-AL (n=20)	AC-no filiada (n=37)
Índice CLL en suero	1,27 (0,29)	1,52 (-)	1,47 (0,51)	2,22 (0,39)	1,59 (0,55)
Inmunofijación CLL					
Presente	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	20 (100,0%)	6 (100,0%)
Ausente	42 (100,0%)	1 (33,3%)	38 (100,0%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
No disponible	124	2	0	0	31
Estudio genético					
Positivo	0 (0,00%)	3 (100,0%)	2 (5,26%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Negativo	48 (28,9%)	0 (0,00%)	31 (81,6%)	9 (45,0%)	23 (62,2%)
No realizado	118	0	5	10	14
Biopsia					
Positiva	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (2,63%)	4 (20,0%)	0 (0,00%)
Negativa	6 (3,61%)	1 (33,3%)	6 (15,8%)	5 (25,0%)	3 (8,11%)
No realizada	160	2	31	11	34

4.1.6 Pronóstico y supervivencia

En la Tabla 18 se presentan los datos pronósticos y de supervivencia de cada grupo.

Tabla 18. Datos del pronóstico y supervivencia de la muestra.

	No AC (n=166)	Portadores (n=3)	AC-ATTR (n=38)	p-AC-AL (n=20)	AC-no filiada (n=37)
Pronóstico de Gilmore					
Estadio 1	61 (36,7%)	3 (100,0%)	23 (60,5%)	5 (25,0%)	8 (21,6%)
Estadio 2	52 (31,3%)	0 (0,0%)	6 (15,8%)	5 (25,0%)	10 (27,0%)
Estadio 3	28 (16,9%)	0 (0,0%)	7 (18,4%)	5 (25,0%)	11 (29,7%)
Pronóstico de Grogan					
Estadio 1	18 (10,8%)	-	2 (5,3%)	3 (15,0%)	0 (0,0%)
Estadio 2	18 (10,8%)	-	2 (5,3%)	2 (10,0%)	4 (10,8%)
Estadio 3	13 (7,83%)	-	3 (7,9%)	3 (15,0%)	6 (16,2%)
Éxito	49 (29,5%)	0 (0,0%)	16 (42,1%)	12 (60,0%)	20 (54,1%)
Mediana de supervivencia (meses)	60,4	-	49,8	31,5	30,7

En relación a las clasificaciones pronósticas de Gilmore, en los grupos de no amiloidosis cardiaca, portadores presintomáticos y AC-ATTR detectamos un mayor porcentaje de pacientes en el estadio 1. En el grupo de p-AC-AL se distribuye el mismo número de pacientes en los diferentes grupos. En el grupo de AC-no filiada, en cambio, se detecta un mayor porcentaje de pacientes en el estadio 3. Dentro del grupo de AC-ATTR la mediana de supervivencia para el estadio I, estadio II y estadio III fue de > 80 meses, 16,1 meses, 13,3 meses, respectivamente, siguiendo la clasificación de Gillmore. A continuación, se representan las curvas de Kaplan-Meier:

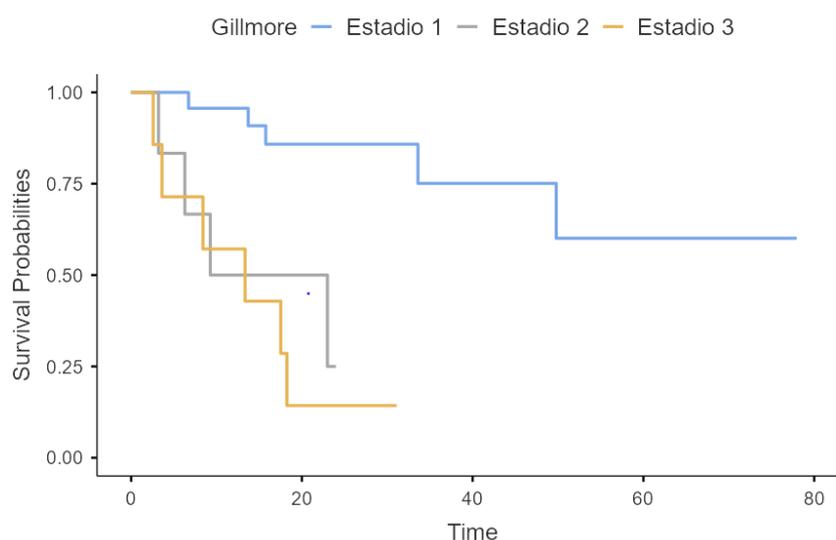


Figura 29. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia según el estadio de Gilmore para el grupo de amiloidosis por transtiretina.

De acuerdo con la clasificación de Grogan, en el grupo de AC-no filiada el mayor porcentaje de individuos se hallan en los estadios 1 y 2. En el grupo de AC-ATTR el mayor número de individuos se clasifica en el estadio 3. En cuanto al grupo de p-AC-AL el mayor número de pacientes se encuentran en los estadios 1 y 3. Finalmente, en el grupo de AC-no filiada el mayor porcentaje de pacientes se sitúa en el estadio 3.

Los datos de supervivencia se valoraron con fecha 30 de septiembre de 2021, con un tiempo de medio de seguimiento de los datos censurados de 31,42 meses (rango: 9,14 – 83,48 meses). El 60,0% de los pacientes del grupo de p-AC-AL fallecieron con una mediana de supervivencia de 31,5 meses, seguido por el grupo de AC-no filiada con un 54,1% de mortalidad y mediana de supervivencia de 30,7 meses, el grupo de AC-ATTR con un 42,1% de fallecimientos y mediana de supervivencia de 49,8 meses y el grupo de no amiloidosis con una mortalidad del 29,5% y mediana de supervivencia de 60,4 meses.

A continuación, se representan dichos datos mediante las curvas de Kaplan-Meier:

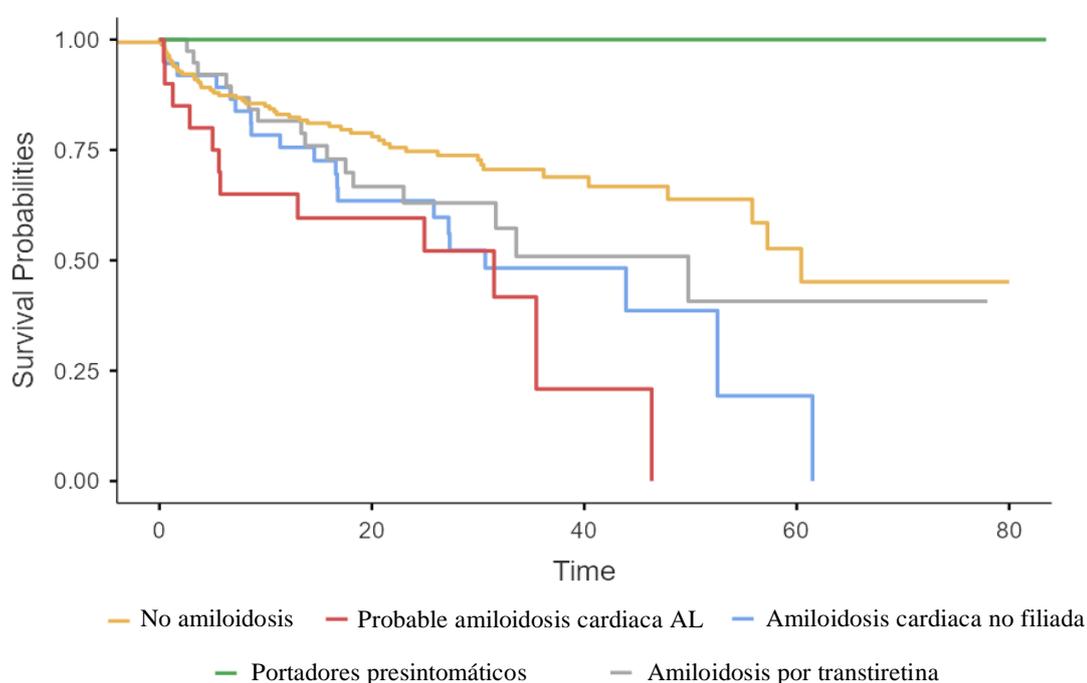


Figura 30. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia según el diagnóstico.

4.2 DESCRIPCIÓN DE CADA GRUPO

A continuación, se realiza un breve resumen de las características clínicas, bioquímicas y de pruebas de imagen de cada grupo.

4.2.1 Grupo de no amiloidosis cardiaca (No AC)

El grupo de amiloidosis no cardiaca está constituido por 166 pacientes, con 101 hombres y 65 mujeres, con edad media de 78,0 años. 163 de raza caucásica y 3 de otras razas (2 de raza africana y 1 de raza mestiza-cubana).

En relación a la clínica, las manifestaciones cardiológicas son los más frecuentes, seguidos de la disautonomía, los fenómenos compresivos, los síntomas digestivos, los síntomas neurológicos, los accidentes cerebrovasculares y la rotura traumática del tendón largo del bíceps, respectivamente. 22 pacientes presentaban antecedentes neoplásicos.

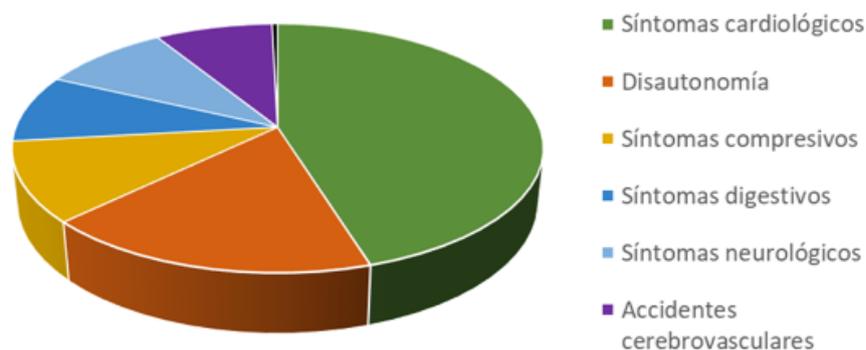


Figura 31. Gráfico de sectores de la clínica del grupo de no amiloidosis cardiaca.

Con respecto a los parámetros bioquímicos, el grupo presenta unos valores de creatinina de 1,16 mg/dl. 108 pacientes conservan un filtrado glomerular mayor o igual a 45 ml/min y 56 menor de 45 ml/min. En 57 pacientes estaban disponibles los datos de microalbuminuria y proteinuria, estando presentes en el 43,9% y 56,1% de los mismos. Los niveles de NT-proBNP son heterogéneos con una mediana de 2533 ng/l y un rango intercuartílico de 5204 ng/l, notablemente superior a los valores de referencia. Los niveles de leucocitos, fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa y calcio se hallan dentro del rango de la normalidad, mientras que los de hemoglobina se encuentran ligeramente disminuidos (12,5

g/dl). Los valores de VSG hallan por encima del límite superior de normalidad, los de PCR, en cambio, se mantienen conservados.

En cuanto a las pruebas de imagen, el 47,6% de los pacientes presentan taquicardias supraventriculares (78 fibrilaciones auriculares y 1 flutter auricular) y el 19,9% un bloqueo de rama derecha en el electrocardiograma. El 7,83% era portador de un marcapasos.

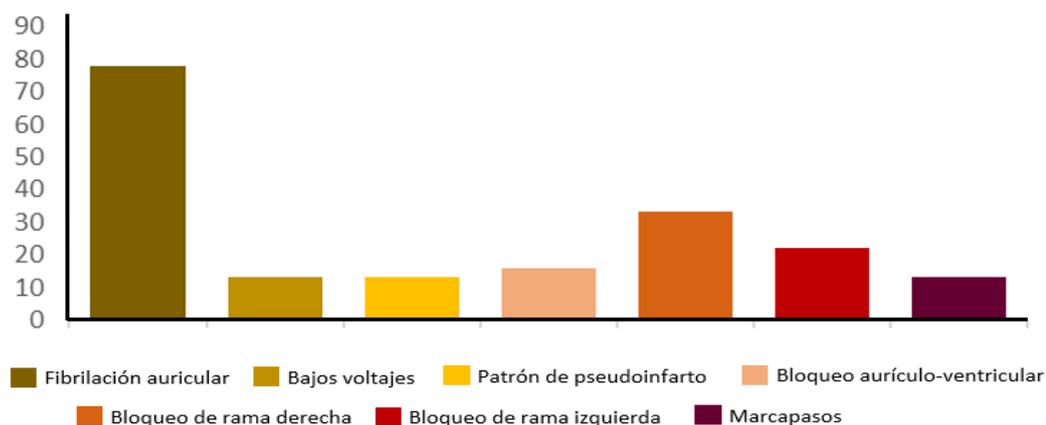


Figura 32. Diagrama de barras de los datos electrocardiográficos del grupo de no amiloidosis cardiaca.

El 47,6% de los pacientes mostró una hipertrofia del ventrículo izquierdo en la ecocardiografía con una FEVI conservada del 55,0%. El grosor del septo y de la pared posterior fue de 12,1 y 10,8 mm, respectivamente.

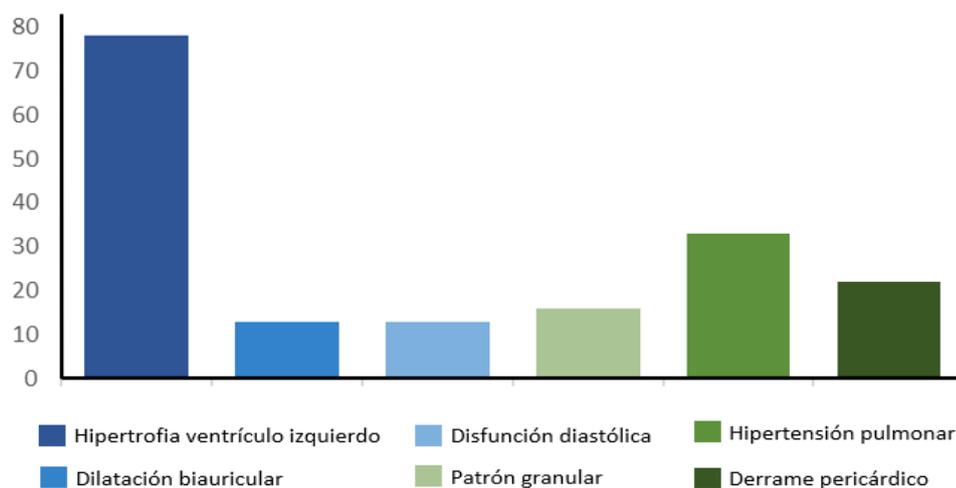


Figura 33. Diagrama de barras de los datos ecocardiográficos del grupo de no amiloidosis cardiaca.

Todos los pacientes han obtenido un resultado negativo en la gammagrafía (163 Score 0 de Perugini y 3 Score 1).

El 36,7%, el 31,3% y el 16,9% de los pacientes han sido clasificados en el estadio 1, estadio 2 y estadio 3 de Gillmore, respectivamente. El 29,5% de los casos fallecieron con una mediana de supervivencia de 60,4 meses.

4.2.2 Grupo de amiloidosis cardiaca ATTR (AC-ATTR)

El grupo de amiloidosis cardiaca por transtiretina está constituido por 38 pacientes, con 31 hombres y 6 mujeres, con edad media de 82,3 años. 36 de raza caucásica y 2 de raza africana.

31 pacientes han sido clasificados de amiloidosis ATTR-wt, 2 de amiloidosis ATTR-v y 5 de amiloidosis ATTR no estudiada puesto que no disponían de secuenciación del gen TTR.

En relación a la clínica, tras las manifestaciones cardiológicas, las siguientes alteraciones clínicas más frecuentes en el grupo de amiloidosis cardiaca ATTR son los fenómenos compresivos, la disautonomía, los síntomas neurológicos y los digestivos, los accidentes cerebrovasculares, y la rotura traumática del tendón largo del bíceps, respectivamente.

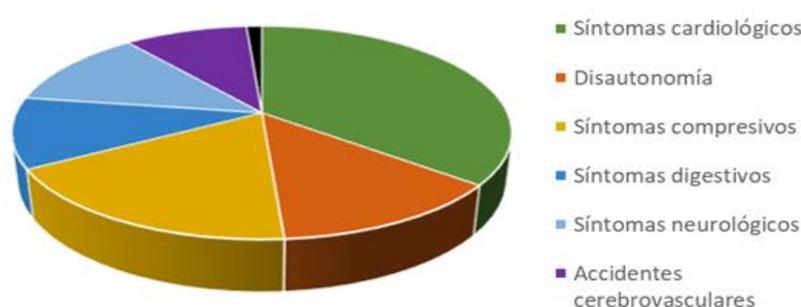


Figura 34. Gráfico de sectores de la clínica del grupo AC-ATTR.

Con respecto a los parámetros bioquímicos, el grupo presenta unos valores de 1,07 mg/dl de creatinina. 29 conservan un filtrado glomerular mayor o igual a 45 ml/min y 9 menor de 45 ml/min. En 11 pacientes estaban disponibles los datos de microalbuminuria y proteinuria, estando presentes en el 5,3% de los mismos. La mediana de los niveles de NT-proBNP son de 2218 ng/l y un rango intercuartílico de 4736 ng/l, marcadamente elevado con respecto a los valores de referencia. Además, los valores de la troponina T ultrasensible también se encuentra elevada.

Las cifras de hemoglobina, leucocitos, fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa y calcio se hallan conservados. Los valores de VSG hallan por encima del límite superior de normalidad, los de PCR, en cambio, se mantienen conservados.

En cuanto a las pruebas de imagen, el 47,4% presenta fibrilación auricular, el 21,1% un patrón de pseudoinfarto y el 21,1% un bloqueo aurículo-ventricular. El 13,2% es portador de un marcapasos.

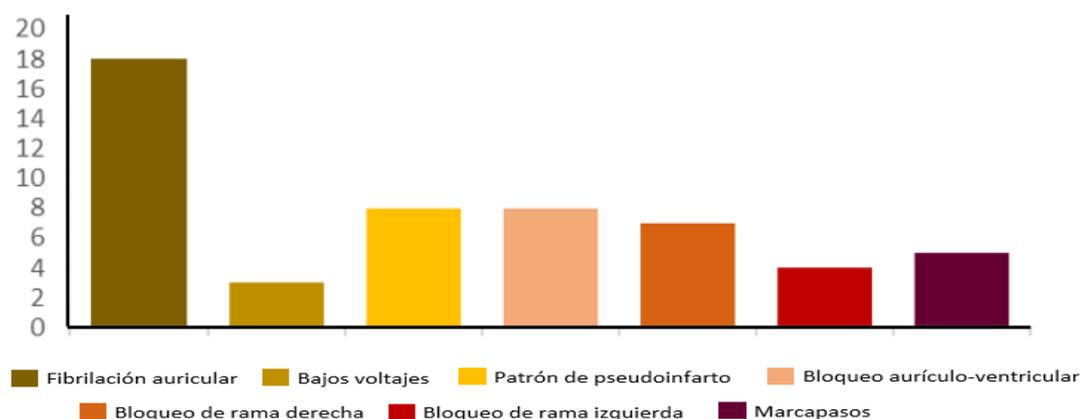


Figura 35. Diagrama de barras de los datos electrocardiográficos del grupo AC-ATTR.

En la ecocardiografía el 84,2% de los pacientes muestra una hipertrofia del ventrículo izquierdo con una FEVI conservada del 53,0%. El grosor del septo y de la pared posterior es de 15,8 y 13,1 mm, respectivamente. El 52,6% de los pacientes presenta disfunción diastólica y el 47,4% hipertensión pulmonar.

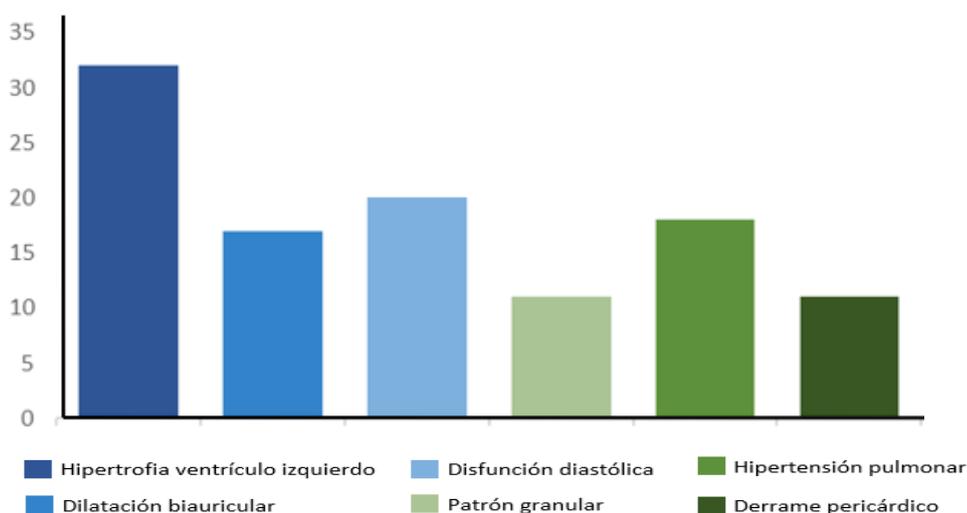


Figura 36. Diagrama de barras de los datos ecocardiográficos del grupo AC-ATTR.

Todos los pacientes han obtenido un resultado positivo en la gammagrafía (7 Score 2 de Perugini y 31 Score 3), así como una ausencia de banda monoclonal en el estudio de cadenas ligeras.

El 60,5%, el 15,8% y el 18,4% de los pacientes han sido clasificados en el estadio 1, estadio 2 y estadio 3 de Gillmore, respectivamente. El 42,1% de los casos fallecieron con una mediana de supervivencia de 49,8 meses.

4.2.3 Grupo de probable amiloidosis cardiaca AL (p-AC-AL)

El grupo de p-AC-AL está constituido por 20 pacientes de raza caucásica. 13 hombres y 7 mujeres, con edad media de 74,6 años.

En relación a la clínica, en el grupo de probable amiloidosis cardiaca AL no se detectan antecedentes de rotura atraumática del tendón largo del bíceps ni de accidentes cerebrovasculares. Las manifestaciones cardiológicas son seguidas de la disautonomía, de los fenómenos compresivos, de los síntomas neurológicos y digestivos, respectivamente.

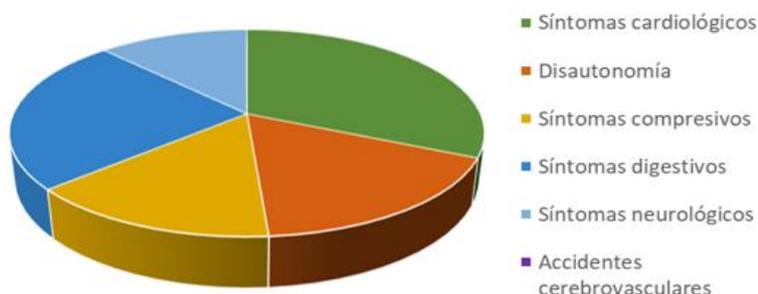


Figura 37. Gráfico de sectores de la clínica del grupo p-AC-AL.

Con respecto a los parámetros bioquímicos, el grupo presenta unos valores de 1,10 mg/dl de creatinina. 13 individuos conservan un filtrado glomerular mayor o igual a 45 ml/min y 7 menor de 45 ml/min. En 14 pacientes estaban disponibles los datos de microalbuminuria y proteinuria, estando presentes en el 50% y 42,86% de los mismos, respectivamente. Los pacientes muestran unos niveles de NT-proBNP de 4269 ng/l y rango intercuartílico de 9392 ng/l, destacadamente elevado a los valores de referencia. Las cifras de hemoglobina, leucocitos, fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa y calcio se hallan conservados. Los valores de VSG hallan por encima del límite superior de normalidad, los de PCR, en cambio, se mantienen conservados.

En cuanto a las pruebas de imagen, el 30% presenta fibrilación auricular y el 20% un patrón de bajos voltajes en el electrocardiograma.

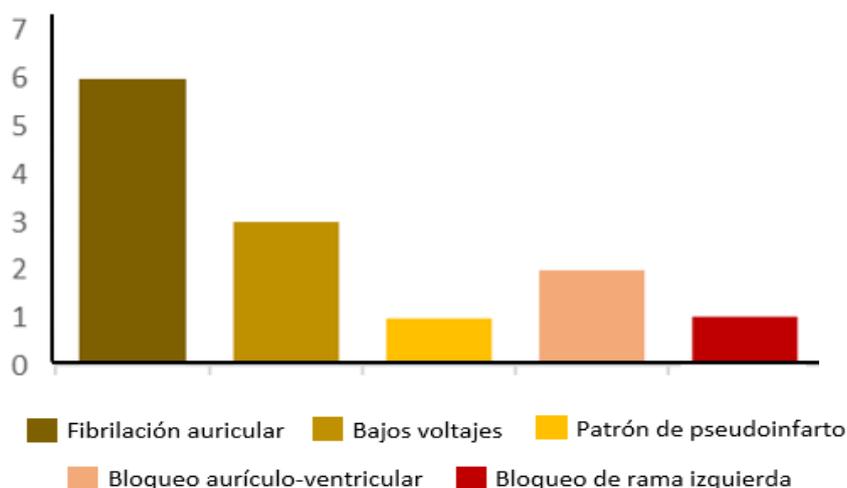


Figura 38. Diagrama de barras de los datos electrocardiográficos del grupo p-AC-AL.

El 50,0% de los pacientes muestra una hipertrofia del ventrículo izquierdo en la ecocardiografía con una FEVI conservada del 55,0%. El grosor del septo y de la pared posterior es de 12,3 y 10,9 mm, respectivamente. En el 30% de los pacientes se ha evidenciado derrame pericárdico.

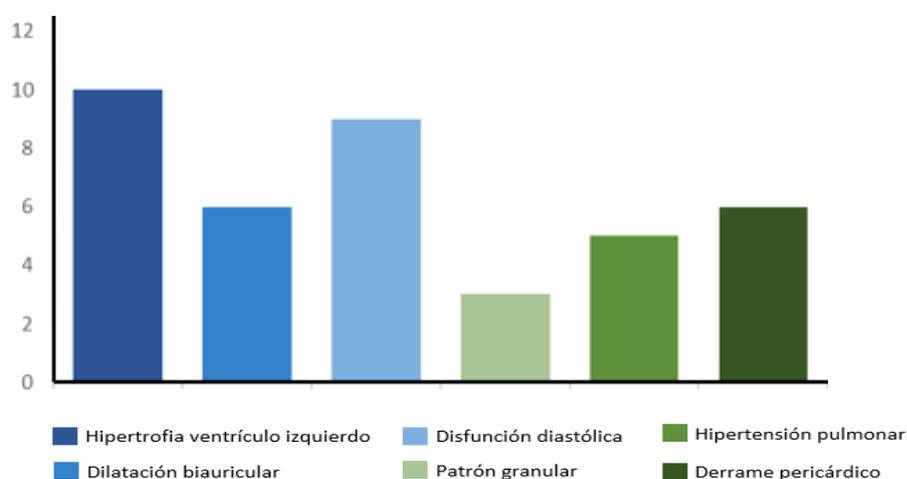


Figura 39. Diagrama de barras de los datos ecocardiográficos del grupo p-AC-AL.

Todos los pacientes obtuvieron un resultado negativo en la gammagrafía con Score 1 de Perugini.

En cada estadio de Gillmore se clasificaron un 25,0% de los pacientes. El 42,1% de los casos fallecieron con una mediana de supervivencia de 49,8 meses.

4.2.4 Grupo de amiloidosis cardiaca no filiada (AC-no filiada)

El grupo de AC-no filiada está constituido por 37 pacientes de raza caucásica. 31 hombres y 6 mujeres, con edad media de 86,8 años.

En relación a la clínica, en el grupo de amiloidosis cardiaca no filiada a las manifestaciones cardiológicas le acompañan los fenómenos compresivos y disautonomía, los accidentes cerebrovasculares, los síntomas digestivos y los síntomas neurológicos, respectivamente. No hay ningún paciente que haya padecido de rotura atraumática del tendón largo del bíceps.

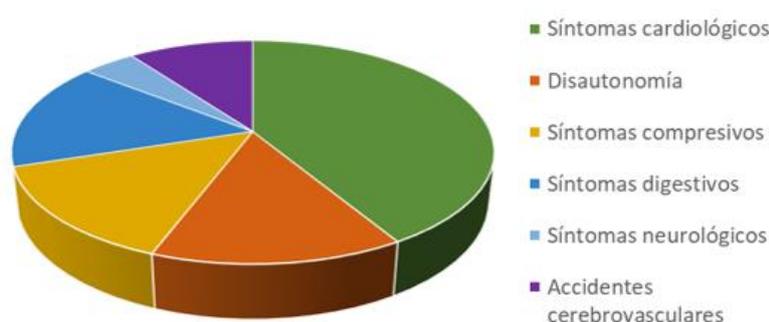


Figura 40. Gráfico de sectores de la clínica del grupo AC-no filiada.

Con respecto a los parámetros bioquímicos, el grupo presenta unos valores de creatinina de 1,26 mg/dl. 18 pacientes conservan un filtrado glomerular mayor o igual a 45 ml/min y 18 menor de 45 ml/min. En 8 individuos estaban disponibles los datos de microalbuminuria y proteinuria, estando presentes en el 37,5% y 25,0% de los mismos. La determinación de NT-proBNP presenta unos valores de 4459 ng/l y rango intercuartílico de 6951 ng/l, marcadamente elevado en comparación con los valores de referencia. Las cifras de hemoglobina, leucocitos, fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa y calcio se hallan conservados. Los valores de VSG hallan por encima del límite superior de normalidad, los de PCR, en cambio, se mantienen conservados.

En cuanto a las pruebas de imagen, el 54,1% presenta una fibrilación auricular y el 24,3% un bloqueo de rama izquierda en el electrocardiograma.

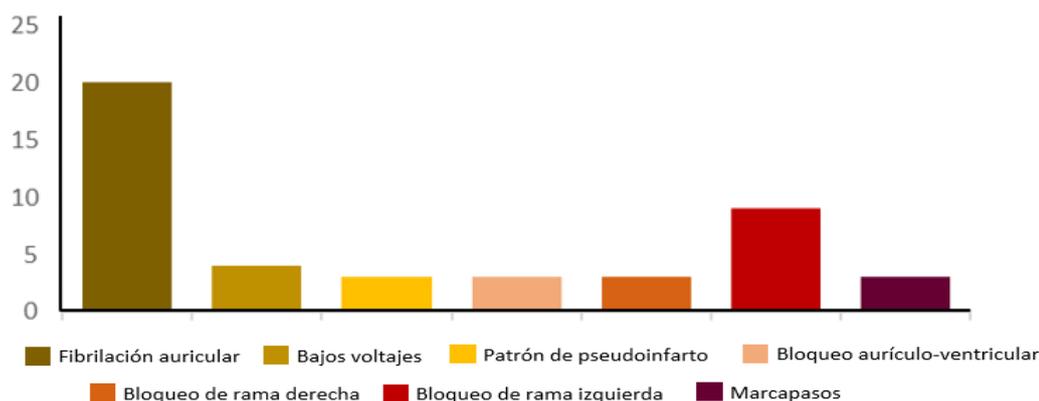


Figura 41. Diagrama de barras de los datos electrocardiográficos del grupo AC-no filiada.

El 62,2% de los pacientes muestra una hipertrofia del ventrículo izquierdo en la ecocardiografía con una FEVI conservada de 51,0%. El grosor del septo y de la pared posterior es de 15,3 y 13,8 mm, respectivamente. En el 51,4% de los casos se constata dilatación biauricular y en el 35,1% la presencia de patrón granular.

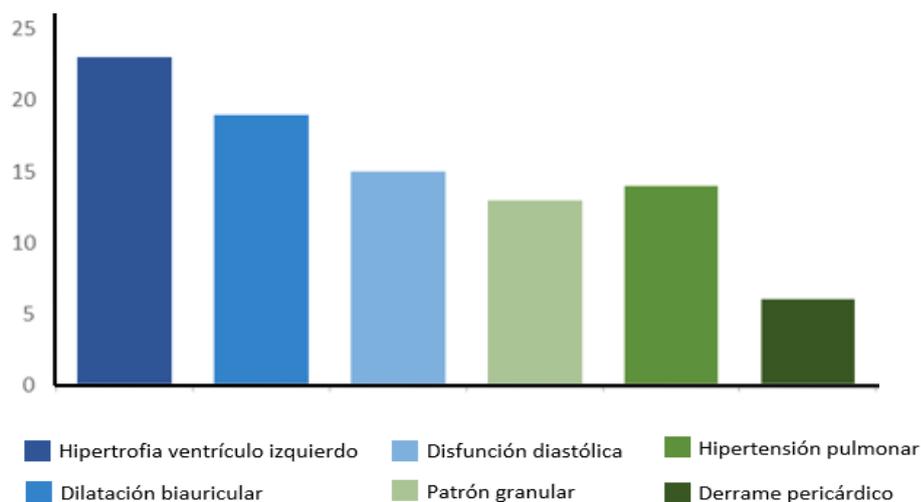


Figura 42. Diagrama de barras de los datos ecocardiográficos del grupo AC-no filiada.

Todos los pacientes obtuvieron un resultado positivo en la gammagrafía (13 Score 2 de Perugini y 28 Score 3), de los cuales en 6 (16,22%) obtuvieron un resultado positivo en el estudio de cadenas ligeras y en 31 (83,78%) no se les realizó dicho estudio.

El 21,6%, el 27,0% y el 29,7% de los pacientes fueron clasificados en el estadio 1, estadio 2 y estadio 3 de Gillmore, respectivamente. El 54,1% de los casos fallecieron con una mediana de supervivencia de 30,7 meses.

4.2.5 Grupo de portadores presintomáticos de variantes patológicas

El grupo de portadores presintomáticos de variantes patológicas consta de 3 pacientes, con 1 hombre y 2 mujeres, con edad media de 32,67 años. 1 de raza caucásica y 2 de raza africana.

Estos pacientes fueron diagnosticados tras realizar un cribado familiar dado a que un miembro había sido diagnosticado de una amiloidosis ATTR-v. Se trata de 3 portadores sanos a día de hoy de una variante patológica y, por ello, no presentan ningún síntoma de los recopilados. Los parámetros analíticos, los datos electrocardiográficos y ecocardiográficos, así como el estudio de cadenas ligeras no muestran alteraciones.

Además, en el momento de la realización de la gammagrafía los 3 pacientes obtuvieron un Score 0 de Perugini.

4.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS VARIABLES

4.3.1 Variables cuantitativas

El propósito del análisis estadístico de las variables cuantitativas independientes es determinar si existen diferencias estadísticamente significativas de las mismas entre los diferentes diagnósticos (No amiloidosis, Portadores presintomáticos, AC-ATTR, p-AC-AL y AC-no filiada).

Variables cuantitativas con distribución normal

Entre las variables que siguen la distribución normal encontramos los niveles de hemoglobina, los niveles de troponina I, la frecuencia cardiaca y el grosor del septo.

Tras aplicar el test de ANOVA vemos que el grosor del septo presenta diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). El test de Levene evidencia la existencia de homocedasticidad ($p = 0,420$) y, como consecuencia, se ha aplicado la corrección de Bonferroni. Los resultados se muestran a continuación:

Tabla 19. Resultados estadísticos del test de ANOVA con corrección de Bonferroni.

Post Hoc Comparisons - Diagnóstico						
Comparison		Mean Difference	SE	df	t	Pbonferroni
Diagnóstico	Diagnóstico					
No AC	- Portadores	5.060	1.870	203	2.705	0.074
	- p-AC-AL	-0.285	0.805	203	-0.354	1.000
	- AC-ATTR	-3.700	0.632	203	-5.858	<.001
	- AC no filiada	-3.257	0.711	203	-4.580	<.001
Portadores	- p-AC-AL	-5.344	1.997	203	-2.676	0.081
	- AC-ATTR	-8.759	1.934	203	-4.529	<.001
	- AC no filiada	-8.317	1.961	203	-4.240	<.001
p-AC-AL	- AC-ATTR	-3.415	0.944	203	-3.619	0.004
	- AC no filiada	-2.972	0.999	203	-2.976	0.033
AC-ATTR	- AC no filiada	0.443	0.865	203	0.512	1.000

Note. Comparisons are based on estimated marginal means

Sin embargo, el test de ANOVA en las variables frecuencia cardiaca, hemoglobina y troponina I alcanza una $p = 0,266$, $p = 0,192$ y $p = 0,287$, respectivamente, indicativas de la ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados.

Variables cuantitativas sin distribución normal

Entre las variables que no siguen la distribución de la normalidad encontramos la edad, la creatinina, el filtrado glomerular, la velocidad de sedimentación globular, la proteína C reactiva, la fosfatasa alcalina, el lactato deshidrogenasa, el calcio, el PSA, los leucocitos, el NT-proBNP, la troponina T y el índice de cadenas ligeras.

Tras aplicar el test de Kruskal-Wallis (Tabla 20) vemos que algunas de las variables presentan diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) y otras no.

Tabla 20. Resultados estadísticos del test de Kruskal-Wallis.

Kruskal-Wallis			
	χ^2	df	p
Edad	66.486	4	< .001
Creatinina	8.509	4	0.075
Filtrado glomerular	12.108	4	0.017
Velocidad de sedimentación globular	5.791	4	0.215
Proteína C reactiva	7.504	4	0.112
PSA	2.820	3	0.420
Fosfatasa alcalina	4.834	4	0.305
LDH	6.307	4	0.177
Calcio	1.709	4	0.789
Leucocitos	0.501	4	0.973
NT-proBNP	12.597	4	0.013
Troponina T	8.940	3	0.030
Índice de cadenas ligeras	4.760	4	0.313

Las variables en las que se ha evidenciado diferencias estadísticamente significativas se han sometido al test de U de Mann-Whitney con los siguientes resultados:

Tabla 21. Resultados estadísticos del test de U de Mann-Whitney.

	Edad	Filtrado glomerular	NT-proBNP	Troponina T _{us}
No AC vs Portadores	0,004	0,007	0,007	-
No AC vs p-AC-AL	0,074	0,601	0,398	0,375
No AC vs AC-ATTR	0,004	0,710	0,743	0,051
No AC vs AC-no filiada	< 0,001	0,063	0,029	0,030
Portadores vs p-AC-AL	0,001	0,021	0,010	-
Portadores vs AC-ATTR	< 0,001	0,007	< 0,001	-
Portadores vs AC-no filiada	0,005	0,006	0,008	-
p-AC-AL vs AC-ATTR	< 0,001	0,864	0,556	0,083
p-AC-AL vs AC-no filiada	< 0,001	0,864	0,556	0,083
AC-ATTR vs AC-no filiada	< 0,001	0,044	0,131	0,645

4.3.2 Variables cualitativas

Únicamente las variables edema, hipertrofia del ventrículo izquierdo, dilatación biauricular, disfunción diastólica, hipertensión pulmonar y éxitus cumplen las condiciones para aplicar el test de Chi cuadrado (Tabla 22). En las variables con $p < 0,05$ se han calculado los residuos tipificados corregidos de Haberman para valorar la asociación.

Tabla 22. Resultados estadísticos del test de Chi cuadrado.

	Edema	Éxitus	Hipertrofi a VI	Dilatación biauricular	Disfunción diastólica	Hipertensión pulmonar
Test X² Valor "p"	0,376	0,004	< 0,001	0,118	0,025	0,247

Tabla 23. Asociación estadística de los residuos corregidos de Haberman 1.

No amiloidosis cardiaca
No éxitus No hipertrofia del ventrículo izquierdo
Portadores presintomáticos
No hipertrofia del ventrículo izquierdo
Amiloidosis cardiaca por transtiretina
Sí hipertrofia del ventrículo izquierdo Sí disfunción diastólica
Probable amiloidosis cardiaca AL
Sí éxitus
Amiloidosis cardiaca no filiada
Sí éxitus

Las variables cualitativas restantes no cumplían los criterios para la realización del test de Chi-cuadrado y, como consecuencia, se han calculado directamente los residuos tipificados corregidos de Haberman detectando las siguientes asociaciones:

Tabla 24. Asociación estadística de los residuos corregidos de Haberman 2.

No amiloidosis cardiaca
No síndrome del túnel del carpo No hipotensión ortostática No carcinoma de próstata No marcapasos No patrón ecocardiográfico de “sparkling”
Portadores presintomáticos
No disnea No fenómenos cardiológicos
Amiloidosis cardiaca por transtiretina
Sí síndrome del túnel del carpo Sí ataxia Sí hipotensión ortostática Sí carcinoma de próstata Sí patrón de pseudoinfarto Sí patrón ecocardiográfico de “sparkling”
Probable amiloidosis cardiaca AL
Sí alteración de la sensibilidad Sí debilidad muscular Sí pérdida de fuerza Sí dolor neuropático No bloqueo de rama derecha
Amiloidosis cardiaca no filiada
No parestesias Sí ictus hemorrágico Sí patrón ecocardiográfico de “sparkling”

4.3.3 Análisis de supervivencia

Tras analizar si existen diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia, encontramos que existen diferencias entre los siguientes grupos:

- No amiloidosis cardiaca y amiloidosis cardiaca no filiada ($p = 0,033$)
- No amiloidosis cardiaca y probable amiloidosis cardiaca AL ($p = 0,005$)
- Portadores presintomáticos y amiloidosis cardiaca no filiada ($p = 0,045$)
- Portadores presintomáticos y probable amiloidosis cardiaca AL ($p = 0,019$)

4.4 DISCRIMINACIÓN DIAGNÓSTICA, VALIDEZ DE LOS SISTEMAS DE CUANTIFICACIÓN Y ANÁLISIS DE CONCORDANCIA

En este último apartado nos vamos a centrar en la evaluación de los métodos de cuantificación estudiados: R_lung, R_bone y R_wb. Para ello, se han procesado un total de 201 gammagrafías óseas, obteniendo 603 datos para cada ratio que han sido empleadas para el análisis de concordancia, discriminación diagnóstica y validez de los sistemas de cuantificación.

4.4.1 Variabilidad de los datos

La variabilidad intraobservador e interobservador de los datos obtenidos tras el procesado de las imágenes se ha calculado con el empleo de la siguiente fórmula:

$$\frac{| \text{Ratio observador 1} - \text{Ratio observador 2} |}{\frac{| \text{Ratio observador 1} + \text{Ratio observador 2} |}{2}}$$

En las Tablas 25 y 26 se muestran la proporción de datos con desviaciones mayores al 10% y 5%, respectivamente, intraobservador e interobservamos.

Tabla 25. Desviación de las medidas intraobservador de los diferentes sistemas.

INTRAOBSERVADOR	R_lung	R_bone	R_wb
Desviación > 10%	8 (3,98%)	17 (8,46%)	30 (14,93%)
Desviación > 5%	30 (14,93%)	31 (15,42%)	41 (20,49%)

Tabla 26. Desviación de las medidas interobservador de los diferentes sistemas.

INTEROBSERVADOR	R_lung	R_bone	R_wb
Desviación > 10%	35 (17,41%)	25 (12,44%)	77 (38,31%)
Desviación > 5%	83 (41,29%)	77 (38,31%)	110 (54,73%)

El método que muestra menor variabilidad intraobservador es el R_lung, seguido del R_bone y del R_wb. Sin embargo, el método que muestra menor variabilidad interobservador es el R_bone, seguido del R_lung y del R_wb.

4.4.2 Discriminación diagnóstica y validez de los sistemas de cuantificación

A continuación, se muestran los puntos de corte (cutpoint) basados en el índice de Youden que indican una mayor discriminación diagnóstica. Asimismo, se representan los valores que analizan la validez interna (sensibilidad y especificidad) y validez externa (valores predictivos).

Tabla 27. Puntos de corte, sensibilidad, especificidad y valores predictivos de los diferentes sistemas.

Scale: Rlung

Cutpoint	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Youden's index	AUC	Metric Score
1.2571	99.33%	100%	100%	98.11%	0.993	1.000	600

Scale: Rbone

Cutpoint	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Youden's index	AUC	Metric Score
2.2743	100%	99.36%	99.78%	100%	0.994	1.000	604

Scale: Rwb

Cutpoint	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Youden's index	AUC	Metric Score
0.71114	99.33%	94.23%	98.03%	98%	0.936	0.997	582

Observamos, que el mayor valor de sensibilidad y valor predictivo negativo corresponde al sistema cuantificación R_bone, mientras que el valor más alto de especificidad y valor predictivo positivo se encuentra en el sistema cuantificación R_lung.

Las curvas ROC obtenidas evidencian una práctica superposición entre la curva R_bone y la curva R_lung.

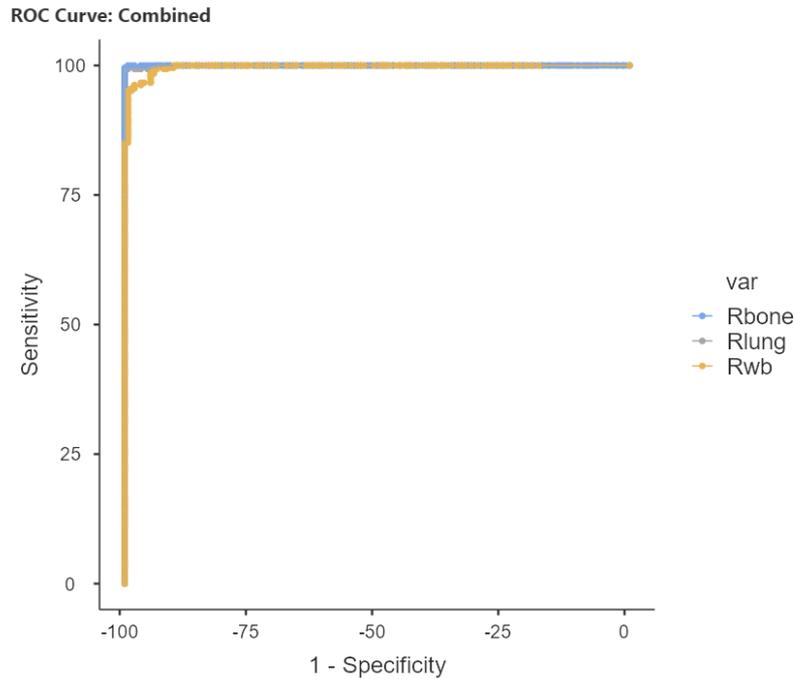


Figura 43. Curvas ROC de los diferentes sistemas de cuantificación.

4.4.3 Exactitud de los sistemas de cuantificación

A continuación, se muestra la exactitud de los sistemas de cuantificación estudiados.

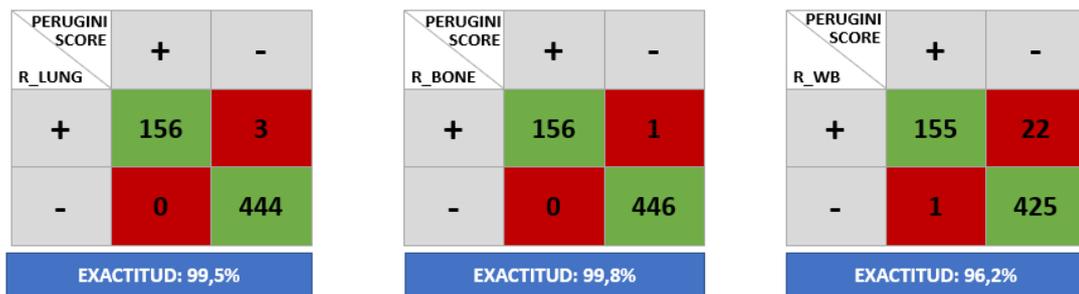


Figura 44. Exactitud de los diferentes sistemas de cuantificación.

De los 603 datos procesados, el sistema R_bone obtiene 1 error de clasificación, mientras que el R_lung y R_wb alcanzan 3 y 23 errores, respectivamente.

4.4.4 Análisis de concordancia

A continuación, se muestran los datos para el cálculo del porcentaje de acierto simple y del coeficiente kappa de concordancia.

R_LUNG INTRA OBSERVADOR			R_LUNG INTER OBSERVADOR		
OBS_1 \ OBS_2	+	-	OBS_1 \ OBS_2	+	-
+	53	0	+	53	0
-	0	148	-	0	148

R_BONE INTRA OBSERVADOR			R_BONE INTER OBSERVADOR		
OBS_1 \ OBS_2	+	-	OBS_1 \ OBS_2	+	-
+	52	0	+	52	1
-	0	149	-	0	148

R_WB INTRA OBSERVADOR			R_WB INTER OBSERVADOR		
OBS_1 \ OBS_2	+	-	OBS_1 \ OBS_2	+	-
+	58	2	+	57	2
-	0	141	-	1	141

Figura 45. Concordancias interobservador e intraobservador de los diferentes sistemas.

a) Porcentaje de acierto simple

A nivel intraobservador, tanto el R_lung como el R_bone alcanzan un 100% de acierto, mientras que el R_wb un 99%.

A nivel interobservador, el R_lung alcanza un 100% de acierto, el R_bone obtiene un 99,5% de acierto y el R_wb un 98,5% de acierto.

b) Coeficiente kappa de concordancia

A continuación, se muestran los valores del coeficiente kappa de concordancia de R_lung, R_bone y R_wb intraobservador e interobservador.

Tabla 28. Coeficiente kappa de concordancia de los diferentes sistemas.

	R_lung	R_bone	R_wb
Intraobservador	1	1	0,976
Interobservador	1	0,987	0,964

Al igual que en el porcentaje de acierto simple, a nivel intraobservador, tanto el R_lung como el R_bone alcanzan un 100% de concordancia (no debida al azar), mientras que el R_wb un 97,6%.

A nivel interobservador, el R_lung alcanza un 100% de concordancia (no debida al azar), el R_bone obtiene un 98,7% concordancia (no debida al azar) y el R_wb obtiene un valor de 96,4% de concordancia (no debida al azar).

DISCUSIÓN

5.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA

El acúmulo de depósitos amiloides compuestos por transtiretina presenta dos variantes en función de si se produce como consecuencia de una mutación en el gen de la TTR (ATTR-v) o se produce por una alteración de la transtiretina asociada a la edad (ATTR-wt).

En el caso de la ATTR-v se han descrito más de 100 mutaciones diferentes, que se transmiten de forma autosómica dominante, siendo las más frecuentes la mutación Val50Met y la Val142Ile. Presenta una prevalencia general de 1/100.000 habitantes, que puede alcanzar valores de 1/10.000 en zonas endémicas como Portugal o Suecia (1,55). Sin embargo, según se constata en la literatura, se trata de una entidad infradiagnosticada, sobre todo en zonas no endémicas.

La ATTR-wt está implicada en un número considerable de casos de insuficiencia cardiaca con FEVI preservada, pudiendo llegar a ser tan frecuente o más que la AC-AL (65). La prevalencia estimada es del 25% en series de autopsias de pacientes mayores de 80 años (49,50). Asimismo, en una serie de estudios gammagráficos realizados a individuos mayores de 75 años sin sospecha de amiloidosis se evidenció una prevalencia de la captación miocárdica de ^{99m}Tc-difosfonatos de grado 2-3 en un 3,88% de los varones y un 0,77%, en mujeres (111).

En nuestro centro, el despistaje de AC mediante los criterios de Gilmore, muestra que la AC-ATTR es la forma más frecuente de presentación en la región. En nuestra muestra, el 28,2% de los individuos obtuvieron una captación miocárdica en la gammagrafía, demostrando amiloidosis cardiaca en 75 pacientes. A pesar de los nuevos algoritmos no invasivos, solo 38 de ellos (50,7%) han sido correctamente diagnosticados de AC-ATTR, dentro de los cuales dos pacientes fueron diagnosticados de ATTR-v: uno con mutación Val142Ile y uno con mutación Glu74Gln. Todos los casos fueron importados, ya que Aragón no es zona endémica para ATTR.

Los 37 individuos restantes (49,3%) se clasificaron como AC-no filiada ya que en 31 no se realizó el estudio hematológico y en 6 se constató la presencia de cadenas ligeras sin posterior biopsia para determinar su origen. Este hecho puede ser multifactorial: el mal estado general de los pacientes que dificulta la realización del estudio diagnóstico, la

disponibilidad de datos suficientes para poder administrar y / o ajustar el tratamiento que no se modificará a pesar de un diagnóstico más específico, la falta de conocimiento del algoritmo de diagnóstico de la amiloidosis cardiaca, etc (112).

De acuerdo con la literatura una gran parte de las AC-no filiadas probablemente pertenecerán al grupo AC-ATTR (113,114). Sin embargo, deberían implementarse mecanismos de mejora, como por ejemplo Grupos de Trabajo Multidisciplinares, programa de formación, sesiones clínicas o cualquier otro mecanismo que contribuya a que estos pacientes puedan ser correctamente diagnosticados y tengan acceso a las terapias dirigidas cuando proceda.

Este trabajo describe las características de una cohorte amplia de pacientes sometidos a una gammagrafía ósea por sospecha de amiloidosis cardiaca. Cabe destacar que en nuestro estudio no hemos interferido en los criterios clínicos, electrocardiográficos y ecocardiográficos por los que se sospecha una amiloidosis cardiaca, ni en el manejo posterior de los pacientes por sus médicos habituales.

La amiloidosis cardiaca, tanto del subtipo de ATTR como el de AL, afecta predominantemente a varones de avanzada edad. Sin embargo, varios autores señalan un mayor porcentaje de hombres y de edad más avanzada en el grupo de AC-ATTR por su predominio de la variante senil. Acorde con lo descrito en la literatura, en nuestra muestra observamos que el 81,6% de los individuos del grupo ATTR son hombres y con una edad de 82,9 años, mientras que el grupo de probable AC-AL dispone de un 65% de hombres y una edad de 74,6 años.

En cuanto a la clínica, en los pacientes con AC-ATTR se objetiva la presencia de manifestaciones cardiacas, seguidas de fenómenos compresivos, disautonomía y sintomatología neurológica. Estos datos se justifican ya que la mayoría de pacientes ATTR son de la variante senil y, por ende, concuerdan con los resultados de trabajos previos (50,62,100). En la literatura se ha descrito que los pacientes con AC-AL además de las manifestaciones cardiológicas, padecen disautonomía, síntomas neurológicos y digestivos. En nuestra muestra observamos una menor frecuencia de manifestaciones cardiológicas; sin embargo, la proporción de pacientes con clase III-IV de la NYHA es similar.

El depósito de amiloide en tejidos blandos (ligamentos y tendones) es frecuente en pacientes con amiloidosis cardiaca, especialmente en el subtipo ATTR y provoca fenómenos compresivos como el síndrome del túnel carpiano y la estenosis de canal lumbar (115). El síndrome del túnel carpiano, consecuencia de la infiltración amiloidea del ligamento transversal del carpo y de las vainas sinoviales de los tendones flexores de los dedos se considera una “Red flag” (116). En nuestro estudio, y al igual que en otros trabajos, la presencia de síndrome de túnel del carpo se asocia a AC-ATTR ($p < 0,05$). Algunos autores indican que la rotura del tendón proximal de la porción larga del bíceps braquial cuya expresión clínica es el signo de Popeye o la contractura de Dupuytren también puedan deberse en estos pacientes a patología infiltrativa.

Aunque los accidentes cerebrovasculares sean más prevalentes en la población de AC-AL que en la de AC-ATTR, en nuestra muestra no hemos encontrado esta tendencia y podría estar motivado por la baja cifra de pacientes que se han incluido en el grupo de probable AC-AL. Otra justificación es que nos hallamos ante un estudio transversal en el cual se han recopilado los datos clínicos previos a la realización de la gammagrafía ósea. Por ello, no podemos descartar que los pacientes con AC-AL hayan podido sufrir accidentes cerebrovasculares en su curso evolutivo.

El electrocardiograma es una prueba fundamental para orientar la sospecha diagnóstica de la AC. En nuestra serie, al igual que en la literatura, el hallazgo electrocardiográfico más frecuente fue la alteración del ritmo cardiaco, siendo la más frecuente la fibrilación auricular (47,4% en ATTR y 30% en probable AL). Aunque el patrón de bajos voltajes y el patrón de pseudoinfarto fueron menos frecuentes que lo descrito por otros autores, hallamos asociación estadística ($p < 0,05$) entre el patrón de pseudoinfarto y el grupo de AC-ATTR.

Asimismo, acorde con la literatura, observamos un mayor número de bloqueos de rama entre los pacientes con AC-ATTR en comparación con los probable AC-AL, siendo más frecuente el bloqueo de rama derecha (33,49,117). Además, el patrón clásico de bajos voltajes está presente en el 10% de los pacientes con AC, con un claro predominio en el subtipo probable AC-AL.

El ecocardiograma es la primera prueba que a menudo lleva a la sospecha clínica de amiloidosis cardiaca (48). El engrosamiento del tabique interventricular y la dilatación biauricular son los hallazgos más frecuentes en estos pacientes (118). La disfunción diastólica también está presente desde las primeras etapas de la enfermedad. Sin embargo, estas alteraciones también se encuentran en un gran número de pacientes con insuficiencia cardiaca de otras etiologías (119).

Los resultados de nuestro trabajo muestran una mayor frecuencia de hipertrofia del septo interventricular en el grupo de AC-ATTR en comparación con el p-AC-AL y no AC. El análisis estadístico muestra una asociación estadísticamente significativa entre la hipertrofia del ventrículo izquierdo y el grupo de AC-ATTR, así como entre la ausencia de engrosamiento del septo interventricular y el grupo no AC, incluyendo el grupo de portadores presintomáticos.

Ambos subtipos de AC presentan una mayor prevalencia de disfunción diastólica en comparación con el grupo de no AC. Siguiendo esta tendencia, en el presente trabajo se evidencia la existencia de una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de disfunción diastólica y el grupo de AC-ATTR. Sin embargo, a diferencia de lo descrito en la literatura, la dilatación biauricular sigue una distribución similar en estos tres grupos. Este último hecho podría justificarse si la patología que sufren los individuos del grupo de no AC cursase con dilatación biauricular.

El patrón de sparkling en el miocardio y el engrosamiento valvular, parámetros más específicos para amiloidosis cardiaca, no suelen aparecer hasta estadios avanzados de la enfermedad (120). En este estudio se objetiva la existencia de una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de un patrón de sparkling y el grupo de AC-ATTR. Este hallazgo estaba presente casi en el 30% de los individuos con AC-ATTR, indicando que los integrantes de dicho grupo se hallan en un estadio avanzado de la enfermedad.

Si bien no existen biomarcadores patognomónicos de la amiloidosis, varias moléculas permiten detectar la afectación y disfunción de órganos. En diferentes trabajos, la gravedad de la infiltración de amiloide miocárdico en ATTR y el riesgo clínico subyacente han sido clasificados en función de biomarcadores séricos o de imagen (121).

Entre los biomarcadores séricos destacan el péptido natriurético tipo N-terminal pro-B (NT-proBNP), la troponina T ultrasensible y la creatinina.

En nuestra muestra, la mediana de las cifras de NT-proBNP en el grupo de probable AC-AL es de 4269 pg / ml, considerablemente inferior a los datos de pacientes AC-AL de otros centros de referencia. El menor valor de NT-proBNP en el grupo de probable AC-AL podría estar motivado porque los pacientes se encuentren en una fase precoz y estable de la enfermedad cardiaca. El grupo de AC-no filiada, al igual que el grupo de p-AC-AL, muestra unos valores de NT-proBNP marcadamente superior al grupo de no AC. Por el contrario, el grupo de AC-ATTR presenta unas cifras de NT-proBNP notablemente inferior a los dos grupos previamente descritos, así como a los descritos por otros autores.

No solo el número de pacientes en nuestro estudio es pequeño, sino que al tratarse de un estudio sin intervención no se disponen de una analítica sanguínea el mismo día de la gammagrafía ósea. En su lugar, disponemos de los datos de la analítica sanguínea más reciente a la realización de la gammagrafía (intervalo de un mes previo o posterior a la misma), hecho que provoca sesgos de información en nuestros resultados. Durante el periodo de recogida de los datos no se tuvo en consideración la situación clínica, es decir, las descompensaciones cardiológicas de los pacientes en el momento de la exploración, lo que sin duda podría introducir un sesgo sobre todo en el grupo de no amiloidosis cardiaca (sesgo de Berkson).

Los niveles de NT-proBNP aumentan antes de que la ecocardiografía objetive compromiso cardiaco o del desarrollo de síntomas, pudiendo así predecir la progresión a AC clínicamente manifiesta (122–124). Sin embargo, no se puede despreciar que los péptidos natriuréticos séricos están influenciados por función renal, en particular el NT-proBNP, debido a su completa eliminación renal (125). Palladini et al. (126) demostraron que estos biomarcadores conservan una buena precisión diagnóstica para AC a pesar de que la tasa de filtrado glomerular disminuya, estableciendo en estos casos mayores puntos de corte de NT-proBNP.

Las cifras de péptidos natriuréticos plasmáticos y troponinas cardiacas I y T, especialmente de troponinas ultrasensibles, son significativamente más bajas en los pacientes AC-ATTR que en los AC-AL debido a una menor citotoxicidad de los

precursores amiloides y a efectos hemodinámicos más leves (47,127). Además, se ha descrito que estos valores son mayores en la AC-ATTR variante senil que en la variante hereditaria, posiblemente atribuible a diferencias en la edad y en la función renal (127,128). En los ATTR-v, los biomarcadores cardiacos se incrementan de forma variable según la presencia y la gravedad de afectación cardiaca (129). Los estudios que investigan el rendimiento diagnóstico de las troponinas han arrojado resultados contradictorios, probablemente debido a diferencias en ensayos de troponina y criterios de diagnóstico para AC (130,131).

La AC es una entidad con un pronóstico sombrío, especialmente el subtipo AC-AL y nuestra serie no constituye una excepción (47). Los pacientes con probable AC-AL presentaron una supervivencia media de 31,5 meses con un 60% de fallecimientos, mientras que la supervivencia media de los pacientes con AC-ATTR fue aproximadamente de 50 meses y 42% de fallecimientos. El grupo de probable AC-AL consta de una supervivencia media inferior a la de AC-ATTR, concordando con las descritas por otros autores. Aunque nuestro trabajo no se trate de un estudio prospectivo, hemos recopilado los datos de mortalidad con fecha 30 de septiembre de 2021 con el objetivo de llevar a cabo este análisis de supervivencia.

Grogan y col. (132) desarrollaron un sistema de estadificación de supervivencia para pacientes con ATTR-wt basado en los niveles de troponina T ultrasensible y NT-proBNP, que divide a los pacientes en tres grupos. La mediana de supervivencia general para los pacientes con enfermedad en estadio III es de solo 20 meses en comparación con 66 meses y 40 meses para los pacientes en estadios I y II, respectivamente.

Posteriormente, Gillmore et al. (54) presentó un nuevo sistema de estadificación de tres categorías que indica la historia natural de la enfermedad, basado en los niveles de NT-proBNP y la filtración glomerular, aplicable a pacientes con ATTR-wt y ATTR-v. Este sistema de clasificación informó que la mediana de supervivencia de los pacientes en estadio I (40%), estadio II (40%) y estadio III (20%) es de 6, 4 y 2 años, respectivamente.

Ambos sistemas, basados en biomarcadores analíticos, son fácilmente accesibles y económicos y pueden orientar la toma de decisiones clínicas. En nuestra serie, la mediana de supervivencia de pacientes con ATTR diagnosticados en estadio I, estadio II y estadio

III fue de > 80 meses, 16,1 meses, 13,3 meses, respectivamente, siguiendo la clasificación de Gillmore. Los datos obtenidos son inferiores a los previamente mencionados, pudiendo estar motivado por el diagnóstico tardío de nuestros pacientes con respecto a centros con más experiencia, pero también a la edad media de los pacientes de nuestra media y a la comorbilidad de los mismos.

Este trabajo presenta algunas limitaciones. Dada su naturaleza observacional y retrospectiva, puede estar sujeto a sesgos típicos de información y de Berkson, previamente descritos. Además, su carácter unicéntrico y su baja potencia estadística conlleva las obligadas reservas de cara a la extrapolación de resultados a otras poblaciones. Finalmente, al tratarse de un estudio transversal no es posible hacer inferencias de causalidad por la ambigüedad temporal.

Cabe destacar que el objetivo primario del presente trabajo no es describir la clínica ni los parámetros bioquímicos de la muestra general. Las limitaciones descritas en este apartado no van a repercutir en los resultados obtenidos en el sistema de cuantificación corazón – diáfisis femoral.

5.2 LOS SISTEMAS DE CUANTIFICACIÓN PARA AMILOIDOSIS CARDIACA

5.2.1 Aplicabilidad de la metodología usada

Hasta la fecha, el R_lung y el R_wb han sido los sistemas de cuantificación que mejores resultados han obtenido en la literatura para la clasificación de la amiloidosis cardiaca (105). Sin embargo, ninguno de ellos está integrado en la práctica habitual de los profesionales de los Servicios de Medicina Nuclear. Por ello, en el presente trabajo se presenta un novedoso sistema de cuantificación para la amiloidosis cardiaca, que no ha sido estudiado hasta la fecha, y que podría ser una herramienta de utilidad en el día a día.

Con la ayuda de un ingeniero se ha procedido al desarrollo de una aplicación informática semi-automática que consta de unos instrumentos que permiten delimitar las regiones de interés (ROIs), simulando las herramientas de los programas informáticos con los que estos están habituados a trabajar. En la aplicación informática diseñada se han subido las imágenes gammagráficas en formato DICOM, en las que se podía diseñar las ROIs a criterio del observador. A continuación, se han calculado automáticamente las ratios a estudio (R_lung, R_bone y R_wb), evitándose así errores de cálculo manual. Esto concuerda con la baja variabilidad interobservador e intraobservador de los datos obtenidos y con los que posteriormente hemos trabajado.

Todos los sistemas de cuantificación constan de un valor conocido como el punto de corte, el cual permite diferenciar un resultado positivo o patológico de un resultado negativo o no patológico. En nuestro caso se han calculado estos puntos de corte para el sistema de cuantificación R_lung, R_bone y R_wb para el posterior análisis de la validez externa cada método, que se muestra en la Tabla 28.

Nuestro estudio ha concluido que con el sistema de cuantificación basado en el corazón y las diáfisis femorales diseñado en este trabajo alcanza buena sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y valor predictivo positivo.

Los resultados obtenidos son similares a los de la ratio corazón – contralateral y superiores a la ratio corazón – cuerpo completo. Al igual que en nuestros resultados, Scully et al (107) en su trabajo concluyeron que la ratio corazón – hemitórax contralateral obtuvo una mayor precisión diagnóstica l en comparación a la ratio corazón – cuerpo completo. Por el contrario, Gallini et al (105) defienden lo contrario en su trabajo, posiblemente motivado por la ausencia de depósito del material amiloide en el tejido muscular en los pacientes con ATTR.

Asimismo, la concordancia intraobservador e interobservador del nuevo sistema de cuantificación, así como el porcentaje de acierto simple han sido elevadas, reflejando una buena validez interna y externa.

5.2.2 Utilidad del índice R_Bone

Por un lado, el sistema R_lung se basa en la realización de dos regiones de interés: el miocardio y el hemitórax contralateral. La ROI dibujada en el hemitórax contralateral suele contener estructuras óseas (fundamentalmente costillas) y tejido pulmonar.

Por otro lado, el sistema R_bone se basa en la realización de dos regiones de interés: el miocardio y la diáfisis femoral. La ROI dibujada en la diáfisis femoral suele contener estructura ósea y los tejidos blandos adyacentes. La elección de la diáfisis femoral para el diseño del nuevo sistema de cuantificación se basa en que la actividad femoral se halla conservada en las gammagrafías óseas, evidenciándose fundamentalmente alteración de la captación en las articulaciones proximal y distal.

Cualquier patología que afecte al tejido miocárdico y tenga representación en la gammagrafía ósea afectaría tanto al sistema de cuantificación R_lung como al R_bone. Las patologías de la caja torácica alterarían el resultado de la ratio R_lung, mientras que las lesiones de las diáfisis femorales afectarían a la ratio R_bone.

Patologías del tejido miocárdico

La patología que más frecuentemente puede provocar un depósito de [^{99m}Tc]Tc-difosfonatos es el infarto agudo de miocardio. Habitualmente adopta un patrón focal que indica el tejido miocárdico afectado, que dependerá de la arteria coronaria lesionada. Existen otras patologías, como las miocardiopatías o las miocarditis, que pueden causar una captación del radiofármaco a nivel del miocardio, considerándose hallazgos incidentales muy poco frecuentes (133).

Patologías de la caja torácica

Teniendo en cuenta que la amiloidosis cardiaca afecta a hombres de edad avanzada, las patologías que frecuentemente dificultan la aplicación del sistema de cuantificación R_lung son las fracturas costales, las metástasis óseas de la caja torácica y las calcificaciones de los cartílagos costales (133).

Las fracturas costales se asocian a caídas siendo más prevalentes en la población anciana motivada por síncope, pérdidas del equilibrio, etc (134). Los pacientes con carcinoma de próstata son los que habitualmente sufren metástasis óseas de componente osteoblástico (133). Tanto el carcinoma de próstata como la amiloidosis cardiaca por transtiretina wild-type afectan a la misma población y, por lo tanto, es muy probable que ambas patologías coexistan. La calcificación de los cartílagos costales son acúmulos de calcio que se depositan sobre las uniones condrocostales de forma fisiológica a lo largo de la vida y, por ello, se objetivan en pacientes añosos (135).

Las captaciones del radiotrazador de estas patologías mencionadas alteran el resultado de la ratio R_lung pudiendo introducir tanto falsos positivos como falsos negativos. De hecho, Gallini et al (105) en la discusión de su artículo plantea que una causa de que la ratio corazón – hemitórax contralateral alcance una menor precisión diagnóstica pueda estar relacionada con la hiperactividad de los huesos que puedan padecer algunos pacientes.

Otras patologías menos prevalentes que pueden introducir errores en la medición del R_lung son la amiloidosis pulmonar, los tumores primarios de la caja torácica, la enfermedad de Paget monostótica o polioestótica y la osteocondritis (133). Tal

es así que en el trabajo realizado por Gallini et al (105) indican que el único caso de falso negativo con el empleo de la ratio corazón – hemitórax contralateral está motivado por la presencia de depósito amiloideo pulmonar difuso en el contexto de una amiloidosis pulmonar.

Patologías de la diáfisis femoral

Las patologías que pueden alterar la distribución fisiológica del radiofármaco en la diáfisis femoral son la movilización del vástago de las prótesis de cadera y, al igual que en la caja torácica, las enfermedades óseas (tumores primarios, metástasis óseas, enfermedad de Paget y fracturas) (133). Asimismo, existe otra entidad que debemos de tener en cuenta: la osteopatía hipertrófica, un raro síndrome que afecta a los huesos largos y se caracteriza por la neoformación de hueso perióstico, artritis e hipocratismo digital (136).

Teniendo en cuenta lo anteriormente descrito, podemos concluir que ninguno de los sistemas de cuantificación podrá evitar los errores que provoquen otras patologías miocárdicas. Por ello, será de gran relevancia tener en cuenta los antecedentes de infarto agudo de miocardio de nuestros pacientes. Sin embargo, el hecho de que dispongamos de dos diáfisis femorales nos permite realizar la ROI solo en aquella sin patología subyacente, evitando alteraciones de la ratio a calcular y, por ende, errores de clasificación. Además, con el uso de la diáfisis femoral obviamos las patologías más prevalentes en pacientes de edad avanzada como las calcificaciones condrocostales y las fisuras/fracturas costales.

5.2.3 Impacto de nuestro estudio

En lo concerniente a nuestra estrategia, creemos que ésta es la más lógica y efectiva, aunque queda mucho por realizar ya que el tamaño de la muestra es pequeño y sería recomendable llevar a cabo un estudio con una población mucho más amplia que además dispusiera de biopsia endomiocárdica. De confirmarse nuestros resultados en una población con un número de pacientes mayor podríamos disponer de una herramienta para el diagnóstico de AC-ATTR cuya aplicación sea más sencilla y que disponga de menos errores de clasificación en la población a estudio.

Por un lado, al tratarse de un método de cuantificación que no se basa en las estructuras óseas de la caja torácica evitamos un gran número de patologías que artefactan el valor de la ratio corazón – hemitórax contralateral. Como hemos mencionado la AC-ATTR afecta a hombres de edad avanzadas con posibles calcificaciones de los cartílagos condrocostales, fracturas o fisuras costales y metástasis óseas. En nuestra muestra, al trabajar con un número pequeño de pacientes con amiloidosis cardiaca por transtiretina, no se ha dado la coexistencia de una captación miocárdica con las patologías previamente mencionadas. A nuestro parecer, en el presente trabajo, la sensibilidad y especificidad de este sistema de cuantificación corazón – contralateral ha alcanzado unos valores considerablemente superiores a los que obtendríamos en la población general, como bien indican Gallini et al en su trabajo (105).

Por otro lado, el valor de la ROI de la diáfisis femoral puede obtenerse mediante el empleo de una o ambas diáfisis femorales sanas. A pesar de que la diáfisis femoral es una estructura que habitualmente no se ve afectada, el poder realizar la ROI sobre uno de los huesos femorales nos permite obviar las captaciones que puedan causar las movilizaciones del vástago de las prótesis de cadera u otras lesiones óseas. De esta manera, el cálculo de la ratio corazón – diáfisis femoral será fácilmente aplicable a la población general y los resultados obtenidos constarán de un menor número de falsos positivos y de falsos negativos.

Finalmente, cabe mencionar que otros autores están desarrollando métodos de cuantificación para el diagnóstico de AC basados en la imagen tomográfica de SPECT/TC (107,108). Sin embargo, las guías de práctica clínica actuales indican que las imágenes de SPECT/TC son opcionales. No hay que despreciar que al realizar un estudio de SPECT/TC estamos sometiendo a los pacientes a mayores dosis de irradiación. Una de las principales medidas dosimétricas es la dosis efectiva la cual hace referencia a la probabilidad de aparición de efectos estocásticos en un determinado órgano o tejido que no solo depende de la dosis equivalente recibida por dicho órgano o tejido, sino también de la radiosensibilidad del órgano irradiado (137). Como hemos descrito en el apartado Material y Métodos a los pacientes se les administra una dosis de [99mTc]Tc-DPD que oscila entre 15 y 25 mCi por vía intravenosa y, según RADAR 2017, la

dosis efectiva varía entre 2,8 y 4,7 mSv (0,28 y 0,47 rem) (138). Si a ello, se le realiza una imagen de SPECT/TC torácico se le estaría administrando una dosis efectiva adicional que variaría entre 2 mSv (TC de baja dosis) y 7 mSv (TC de dosis estándar) (137,139).

Teniendo en cuenta los principios de Protección Radiológica, y más concretamente el principio “ALARA” (as low as reasonable achievable), consideramos que un método de cuantificación basado en imágenes planares sería lo más razonable para el diagnóstico de la amiloidosis cardiaca, pudiendo realizar el SPECT/TC en aquellos casos con dudas diagnósticas (140). En nuestra opinión las principales desventajas del empleo de métodos de cuantificación basados en SPECT/TC son: 1) no todos los Servicios de Medicina Nuclear constan de equipos con la tecnología necesaria para la realización de SPECT/TC y 2) las imágenes de SPECT suponen alargar el tiempo de exploración y, como consecuencia, se disminuiría el número de exploraciones que se realizan en un día. Este último hecho es relevante, sobre todo, para los gestores sanitarios ya que dispondrían de menos recursos para satisfacer las necesidades de la misma población.

5.2.4 Consideraciones finales

Los sistemas de cuantificación, a diferencia de los métodos cualitativos, permiten ordenar a los pacientes dentro de los grupos diagnósticos establecidos previamente. Los métodos de cuantificación basados en las imágenes planares alcanzan una elevada sensibilidad y especificidad, sin la necesidad de irradiar de más a los pacientes y sin el empleo de recursos adicionales.

Nuestro método de cuantificación corazón – diáfisis femoral puede tener implicaciones clínicas para la identificación no invasiva de amiloidosis cardiaca por transtiretina, en el seguimiento de la progresión de la enfermedad y en la monitorización de la respuesta a la terapia. También puede tratarse de un factor pronóstico para estimar el número de ingresos hospitalarios y de complicaciones que los pacientes pueden sufrir a lo largo de su enfermedad.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Las conclusiones de este trabajo han sido las siguientes:

- El sistema de cuantificación corazón – diáfisis femoral es útil para el diagnóstico de amiloidosis cardiaca.
- En nuestra muestra el sistema de cuantificación corazón – diáfisis femoral alcanza una sensibilidad, una especificidad y unos valores predictivos similares al sistema de corazón – hemitórax contralateral y considerablemente superiores al sistema corazón – cuerpo completo.
- En el presente trabajo, el sistema de cuantificación corazón – diáfisis femoral obtiene una menor variabilidad de las medidas interobservador en comparación a los otros dos sistemas estudiados. La variabilidad intraobservador es baja, con cifras equiparables al sistema corazón – hemitórax contralateral.
- Los índices de concordancia interobservador e intraobservador resultan ser elevados para los tres sistemas de cuantificación estudiados.
- En nuestra población el sistema corazón – diáfisis femoral presenta un bajo número de errores de clasificación, siendo menor incluso que los sistemas corazón – hemitórax contralateral y corazón – cuerpo completo.
- El sistema informático semi-automático diseñado permite el correcto procesado de las imágenes.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet*. 2016;387(10038):2641–54.
2. Kyle RA. Amyloidosis: A convoluted story. *Br J Haematol*. 2001;114(3):529–38.
3. Hazenberg BPC. Amyloidosis. A clinical overview. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013;39(2):323–45.
4. Álvarez-Ruiz SB, García-Río I, Daudén E. Systemic amyloidoses. *Actas Dermosifiliogr*. 2005;96(2):69–82.
5. Knowles TPJ, Vendruscolo M, Dobson CM. The amyloid state and its association with protein misfolding diseases. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(6):384–96.
6. Luque Guillen MV. Estructura Y Propiedades de las Proteínas. *Bioquímica Médica*. 2011;5:1–162.
7. Dobson CM. Getting out of shape. *Nature*. 2002;418(6899):729–30.
8. Schultz CP. Illuminating folding intermediates. *Nat Struct Biol*. 2000;7(1):7–10.
9. Lee S, Tsai FTF. Molecular chaperones in protein quality control. *J Biochem Mol Biol*. 2005;38(3):259–65.
10. Smith DM, Benaroudj N, Goldberg A. Proteasomes and their associated ATPases: A destructive combination. *J Struct Biol*. 2006;156(1):72–83.
11. Cenci S. The Proteasome in Terminal Plasma Cell Differentiation. *Semin Hematol*. 2012;49(3):215–22.
12. Saraiva MJM. Transthyretin amyloidosis: A tale of weak interactions. *FEBS Lett*. 2001;498(2–3):201–3.
13. McLaurin J, Yang DS, Yip CM, Fraser PE. Review: Modulating factors in amyloid- β fibril formation. *J Struct Biol*. 2000;130(2–3):259–70.
14. Verdone G, Corazza A, Viglino P, Pettirossi F, Giorgetti S, Mangione P, et al. The solution structure of human β 2-microglobulin reveals the prodromes of its amyloid transition. *Protein Sci*. 2009;11(3):487–99.
15. Buxbaum JN. The Genetics of the Amyloidoses. *Annu Re Med*. 2000;51:543-569.
16. Duran-Aniotz C, Moreno-Gonzalez I, Morales R. Amyloid aggregates: Role in protein misfolding disorders. *Rev Med Chil*. 2013;141(4):495–505.
17. Sipe JD, Cohen AS. Review: History of the amyloid fibril. *J Struct Biol*. 2000;130(2–3):88–98.
18. Ozawa D, Nomura R, Mangione PP, Hasegawa K, Okoshi T, Porcari R, et al. Multifaceted anti-amyloidogenic and pro-amyloidogenic effects of C-reactive protein and serum amyloid P component in vitro. *Sci Rep*. 2016;6(July):1–15.
19. Gallo G, Wisniewski T, Choi-Miura NH, Ghiso J, Frangione B. Potential role of apolipoprotein-E in fibrillogenesis. *Am J Pathol*. 1994;145(3):526–30.

20. MacRaidl CA, Stewart CR, Mok YF, Gunzburg MJ, Perugini MA, Lawrence LJ, et al. Non-fibrillar components of amyloid deposits mediate the self-association and tangling of amyloid fibrils. *J Biol Chem*. 2004;279(20):21038–45.
21. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda SI, Merlini G, Saraiva MJM, et al. Amyloid fibril protein nomenclature: 2012 recommendations from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid*. 2012;19(4):167–70.
22. Iannuzzi C, Irace G, Sirangelo I. The effect of glycosaminoglycans (GAGs) on amyloid aggregation and toxicity. *Molecules*. 2015;20(2):2510–28.
23. Mohty D, Damy T, Cosnay P, Echahidi N, Casset-Senon D, Viroit P, et al. Cardiac amyloidosis: Updates in diagnosis and management. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013;106(10):528–40.
24. González de la Calle V, García-Sanz R, Mateos MV. Amiloidosis primaria. *Med Clin (Barc)*. 2016;147(3):121–6.
25. Real de Asua D, Galvan JM, Filigghedu MT, Trujillo D, Costa R, Cadinanos J. Systemic AA amyloidosis: epidemiology, diagnosis, and management. *Clin Epidemiol*. 2014;369.
26. Kumar, V., Abbas, A. K., Aster, J. C., & Perkins JA. Robbins basic pathology. Tenth edit. Philadelphia: Elsevier; 2018.
27. Mangrolia P, Yang DT, Murphy RM. Transthyretin variants with improved inhibition of β -amyloid aggregation. *Protein Eng Des Sel*. 2016;29(6):209–18.
28. Benson MD, Kincaid JC. The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. *Muscle and Nerve*. 2007;36(4):411–23.
29. Haupt M, Blakeley MP, Fisher SJ, Mason SA, Cooper JB, Mitchell EP, et al. Binding site asymmetry in human transthyretin: Insights from a joint neutron and X-ray crystallographic analysis using perdeuterated protein. *IUCrJ*. 2014;1:429–38.
30. Vieira M, Saraiva MJ. Transthyretin: A multifaceted protein. *Biomol Concepts*. 2014;5(1):45–54.
31. Liz MA, Gomes CM, Saraiva MJ, Sousa MM. ApoA-I cleaved by transthyretin has reduced ability to promote cholesterol efflux and increased amyloidogenicity. *J Lipid Res*. 2007;48(11):2385–95.
32. Tangthavewattana S, Leelawatwattana L, Prapunpoj P. The hydrophobic C-terminal sequence of transthyretin affects its catalytic kinetics towards amidated neuropeptide Y. *FEBS Open Bio*. 2019;9(4):594–604.
33. Mankad AK, Shah KB. Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(10).
34. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, Grogan M, Coelho T, Cruz M, et al. Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(21):2451–66.

35. Ton VK, Mukherjee M, Judge DP. Transthyretin cardiac amyloidosis: Pathogenesis, treatments, and emerging role in heart failure with preserved ejection fraction. *Clin Med Insights Cardiol.* 2014;2014:39–44.
36. Manral P, Reixach N. Amyloidogenic and non-amyloidogenic transthyretin variants interact differently with human cardiomyocytes: Insights into early events of non-fibrillar tissue damage. *Biosci Rep.* 2015;35:1–16.
37. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(22):2872–91.
38. Saelices L, Johnson LM, Liang WY, Sawaya MR, Cascio D, Ruchala P, et al. Uncovering the mechanism of aggregation of human transthyretin. *J Biol Chem.* 2015;290(48):28932–43.
39. Jiang X, Buxbaum JN, Kelly JW. The V122I cardiomyopathy variant of transthyretin increases the velocity of rate-limiting tetramer dissociation, resulting in accelerated amyloidosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(26):14943–8.
40. Hornstrup LS, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjerg-Hansen A. Genetic stabilization of transthyretin, cerebrovascular disease, and life expectancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33(6):1441–7.
41. Quintas A, Vaz DC, Cardoso I, Saraiva MJM, Brito RMM. Tetramer Dissociation and Monomer Partial Unfolding Precedes Protofibril Formation in Amyloidogenic Transthyretin Variants. *J Biol Chem.* 2001;276(29):27207–13.
42. Rodrigues JR, Simões CJV, Silva CG, Brito RMM. Potentially amyloidogenic conformational intermediates populate the unfolding landscape of transthyretin: Insights from molecular dynamics simulations. *Protein Sci.* 2010;19(2):202–19.
43. Jesus CSH, Almeida ZL, Vaz DC, Faria TQ, Brito RMM. A new folding kinetic mechanism for human transthyretin and the influence of the amyloidogenic V30M mutation. *Int J Mol Sci.* 2016;17(9):1–19.
44. Suhr OB, Lundgren E, Westermarck P. One mutation, two distinct disease variants: unravelling the impact of transthyretin amyloid fibril composition. *J Intern Med.* 2017;281(4):337–47.
45. E Ihse, A Ybo, OB Suhr, P Lindqvist CB and PW. Amyloid fibril composition is related to the phenotype of hereditary transthyretin V30M amyloidosis. *J Pathol.* 2008;(216):253–61.
46. Patel KS, Hawkins PN. Cardiac amyloidosis: where are we today? *J Intern Med.* 2015;278(2):126–44.
47. Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A, Dungu J, Banypersad SM, Sattianayagam P, et al. Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(2):1–12.
48. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, De Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2015;36(38):2585–94.

49. Liu PP, Smyth D. Wild-Type Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: A Missed Cause of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction with Evolving Treatment Implications. *Circulation*. 2016;133(3):245–7.
50. Cornwell GG 3rd, Murdoch WL, Kyle RA, Westermark P PP. Frequency and distribution of senile cardiovascular amyloid. A clinicopathologic correlation. *Am J Med*. 1983;Oct;75(4):
51. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, Notkola IL, 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.
52. Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, Dogan A, Grogan DR, Dunlay SM, et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Hear Fail*. 2014;2(2):113–22.
53. Dubrey SW, Burke MM, Hawkins PN, Banner NR. Cardiac transplantation for amyloid heart disease: The United Kingdom experience. *J Hear Lung Transplant*. 2004;23(10):1142–53.
54. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J*. 2018;39(30):2799–806.
55. Parman Y, Adams D, Obici L, Galán L, Guergueltcheva V, Suhr OB, et al. Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: Where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. *Curr Opin Neurol*. 2016;29:S3–11.
56. Lahuerta Pueyo C, Aibar Arregui MÁ, Gracia Gutierrez A, Bueno Juana E, Menao Guillén S. Estimating the prevalence of allelic variants in the transthyretin gene by analysing large-scale sequencing data. *Eur J Hum Genet*. 2019;27(5):783–91.
57. Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: Clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(9):1036–43.
58. Coelho T, Maurer MS, Suhr OB. THAOS-The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: Initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(1):63–76.
59. Terkelsen AJ, Karlsson P, Lauria G, Freeman R, Finnerup NB, Jensen TS. The diagnostic challenge of small fibre neuropathy: clinical presentations, evaluations, and causes. *Lancet Neurol*. 2017;16(11):934–44.
60. Plante-Bordeneuve V. Update in the diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol*. 2014;261(6):1227–33.
61. McColgan P, Viegas S, Gandhi S, Bull K, Tudor R, Sheikh F, et al. Oculoleptomeningeal Amyloidosis associated with transthyretin Leu12Pro in an African patient. *J Neurol*. 2015;262(1):228–34.

62. González-López E, Gagliardi C, Dominguez F, Quarta CC, De Haro-Del Moral FJ, Milandri A, et al. Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: Disproving myths. *Eur Heart J.* 2017;38(24):1895–904.
63. Yoshiki Sekijima, Shigeharu Uchiyama, Kana Tojo, Kenji Sano, Yusaku Shimizu, Toshihiko Imaeda, Yoshibonu Hoshii, Hiroyuki Kato SI. High prevalence of wild-type transthyretin deposition in patients with idiopathic carpal tunnel syndrome: a common cause of carpal tunnel syndrome in the elderly. *Hum Pathol.* 2011;42(11):1785–91.
64. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2021;42(16):1554–68.
65. González-López E, López-Sainz Á, Garcia-Pavia P. Diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardiaca por transtiretina. Progreso y esperanza. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70(11):991–1004.
66. 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(4):535–7.
67. Quarta CC, Solomon SD, Uraizee I, Kruger J, Longhi S, Ferlito M, et al. Left ventricular structure and function in transthyretin-related versus light-chain cardiac amyloidosis. *Circulation.* 2014;129(18):1840–9.
68. Suhr OB, Anan I, Backman C, Karlsson A, Lindqvist P, Mörner S, et al. Do troponin and B-natriuretic peptide detect cardiomyopathy in transthyretin amyloidosis? *J Intern Med.* 2008;263(3):294–301.
69. Glaudemans AWJM, Van Rheenen RWJ, Van Den Berg MP, Noordzij W, Koole M, Blokzijl H, et al. Bone scintigraphy with 99mtechnetium-hydroxymethylene diphosphonate allows early diagnosis of cardiac involvement in patients with transthyretin-derived systemic amyloidosis. *Amyloid.* 2014;21(1):35–44.
70. Finsterer J, Iglseder S, Wanschitz J, Topakian R, Löscher WN, Grisold W. Hereditary transthyretin-related amyloidosis. *Acta Neurol Scand.* 2019;139(2):92–105.
71. Marcus A, Sadimin E, Richardson M, Goodell L, Fyfe B. Fluorescence microscopy is superior to polarized microscopy for detecting amyloid deposits in congo red-stained trephine bone marrow biopsy specimens. *Am J Clin Pathol.* 2012;138(4):590–3.
72. Linke RP. Highly sensitive diagnosis of amyloid and various amyloid syndromes using Congo red fluorescence. *Virchows Arch.* 2000;436(5):439–48.
73. Howie AJ. “Green (or apple-green) birefringence” of Congo red-stained amyloid. *Amyloid.* 2015;22(3):205–6.
74. George G. Glenner, MD. and William D. Terry M. Characterization of amyloid. 1974;(10):131–5.

75. Adams D, Théaudin M, Cauquil C, Algalarrondo V, Slama M. FAP neuropathy and emerging treatments. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014;14(3).
76. Vrana JA, Theis JD, Dasari S, Mereuta OM, Dispenzieri A, Zeldenrust SR, et al. Clinical diagnosis and typing of systemic amyloidosis in subcutaneous fat aspirates by mass spectrometry-based proteomics. *Haematologica.* 2014;99(7):1239–47.
77. Gertz MA, Dispenzieri A, Sher T. Pathophysiology and treatment of cardiac amyloidosis. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(2):91–102.
78. Obici L, Kuks JB, Buades J, Adams D, Suhr OB, Coelho T, et al. Recommendations for presymptomatic genetic testing and management of individuals at risk for hereditary transthyretin amyloidosis. *Curr Opin Neurol.* 2016;29:S27–35.
79. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RMT, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using ^{99m}Tc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(6):1076–84.
80. Kourelis T V., Gertz MA. Improving strategies for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015;13(8):945–61.
81. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur J Heart Fail.* 2021;
82. Saha G. *Fundamentals of Nuclear Pharmacy.* 7th ed. Springer International Publishing; 2018. 428 p.
83. O'Malley J, Ziessman HA. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging: The Requisites.* *Radiol Technol.* 2021;92(6):1–1.
84. Decreto R. Real decreto 479/1993. 1993;13687–93.
85. Slart RHJA, Glaudemans AWJM, Noordzij W, Bijzet J, Hazenberg BPC, Nienhuis HLA. Time for new imaging and therapeutic approaches in cardiac amyloidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(7):1402–6.
86. Aprile C, Marinone G, Saponaro R, Bonino C, Merlini G. Cardiac and pleuropulmonary AL amyloid imaging with technetium-99m labelled aprotinin. *Eur J Nucl Med.* 1995;22(12):1393–401.
87. Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, Donohoe KJ, Foster NL, Herscovitch P, et al. Appropriate use criteria for Amyloid PET: A report of the Amyloid imaging task force the society of nuclear medicine and molecular imaging and the Alzheimer's association. *J Nucl Med.* 2013;54(3):476–90.
88. Park M-A, Padera RF, Belanger A, Dubey S, Hwang DH, Veeranna V, et al. ¹⁸F-Florbetapir Binds Specifically to Myocardial Light Chain and Transthyretin Amyloid Deposits: An Autoradiography Study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015;8(8).

89. Villemagne VL, Ong K, Mulligan RS, Holl G, Pejoska S, Jones G, et al. Amyloid imaging with 18F-florbetaben in alzheimer disease and other dementias. *J Nucl Med*. 2011;52(8):1210–7.
90. Law WP, Wang WYS, Moore PT, Mollee PN, Ng ACT. Cardiac amyloid imaging with 18F-Florbetaben PET: A pilot study. *J Nucl Med*. 2016;57(11):1733–9.
91. Möckelind S, Axelsson J, Pilebro B, Lindqvist P, Suhr OB, Sundström T. Quantification of cardiac amyloid with [18F]Flutemetamol in patients with V30M hereditary transthyretin amyloidosis. *Amyloid*. 2020;27(3):191–9.
92. Dorbala S, Vangala D, Semer J, Strader C, Bruyere JR, Di Carli MF, et al. Imaging cardiac amyloidosis: A pilot study using 18 F-florbetapir positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(9):1652–62.
93. Noordzij W, Glaudemans AWJM, Van Rheenen RWJ, Hazenberg BPC, Tio RA, Dierckx RAJO, et al. 123I-Labelled metaiodobenzylguanidine for the evaluation of cardiac sympathetic denervation in early stage amyloidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39(10):1609–17.
94. Piekarski E, Chequer R, Algalarrondo V, Eliahou L, Mahida B, Vigne J, et al. Cardiac denervation evidenced by MIBG occurs earlier than amyloid deposits detection by diphosphonate scintigraphy in TTR mutation carriers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(7):1108–18.
95. Chain Y, Illanes L. Radiofármacos en medicina nuclear Fundamentos y aplicación clínica Yamil Chain Luis Illanes Libros de Cátedra. 2015;189.
96. Kula R, Engel W, Line B. Scanning for soft-tissue amyloid. *Lancet*. 1977;1:92.
97. Wizenberg TA, Muz J, Sohn YH, Samlowski W, Weissler AM. Value of positive myocardial technetium-99m-pyrophosphate scintigraphy in the noninvasive diagnosis of cardiac amyloidosis. *Am Heart J*. 1982;103:468.
98. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RMT, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99m Tc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(6):1076–84.
99. Bokhari S, Castaño A, Pozniakoff T, Deslisle S, Latif F, Maurer MS. 99m Tc-Pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidoses. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;Mar1;6(2):195–201.
100. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2016;133(24):2404–12.
101. Musumeci MB, Cappelli F, Russo D, Tini G, Canepa M, Milandri A, et al. Low Sensitivity of Bone Scintigraphy in Detecting Phe64Leu Mutation-Related Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(6):1314–21.
102. Martini N, Rizzo S, Sarais C, Cipriani A. Negative bone scintigraphy in wild-type transthyretin cardiac amyloidosis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):1–6.

103. Rapezzi C, Lorenzini M, Longhi S, Milandri A, Gagliardi C, Bartolomei I, et al. Cardiac amyloidosis: the great pretender. *Heart Fail Rev.* 2015;20(2):117–24.
104. Fine NM, Davis MK, Anderson K, Delgado DH, Giraldeau G, Kitchlu A, et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Failure Society Joint Position Statement on the Evaluation and Management of Patients With Cardiac Amyloidosis. *Can J Cardiol.* 2020;36(3):322–34.
105. Gallini C, Tutino F, Martone R, Ciaccio A, Costanzo EN, Taborchi G, et al. Semi-quantitative indices of cardiac uptake in patients with suspected cardiac amyloidosis undergoing ^{99m}Tc-HMDP scintigraphy. *J Nucl Cardiol.* 2021;28(1):90–9.
106. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, Pettinato C, Fanti S, Leone O, et al. Role of ^{99m}Tc-DPD scintigraphy in diagnosis and prognosis of hereditary transthyretin-related cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011;4(6):659–70.
107. Scully PR, Morris E, Patel KP, Treibel TA, Burniston M, Klotz E, et al. DPD Quantification in Cardiac Amyloidosis: A Novel Imaging Biomarker. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(6):1353–63.
108. Wollenweber T, Retzl R, Kretschmer-Chott E, Rasul S, Kulterer O, Rainer E, et al. In Vivo Quantification of Myocardial Amyloid Deposits in Patients with Suspected Transthyretin-Related Amyloidosis (ATTR). *J Clin Med.* 2020;9(11):3446.
109. Abulizi M, Sifaoui I, Wuliya-Gariepy M, Kharoubi M, Israël JM, Emsen B, et al. ¹⁸F-sodium fluoride PET/MRI myocardial imaging in patients with suspected cardiac amyloidosis. *J Nucl Cardiol.* 2019;Sep 11.
110. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation.* 2016;133(24):2404–12.
111. Mohamed-Salem L, Santos-Mateo JJ, Sanchez-Serna J, Hernández-Vicente Á, Reyes-Marle R, Castellón Sánchez MI, et al. Prevalence of wild-type ATTR assessed as myocardial uptake in bone scan in the elderly population. *Int J Cardiol.* 2018;270(2017):192–6.
112. Roteta Unceta Barrenechea A, Aibar Arregui MA, Nogueira Souto D, Melero Polo J, Moreno Gázquez I, Tardin Cardoso L, et al. Cardiac Transthyretin Amyloidosis: A Nuclear Medicine Leading Role. Situation in a Spanish Center and “state of the Art” in Nuclear Medicine. *Clin Nucl Med.* 2021;46(6):456–64.
113. Geller HI, Singh A, Mirto TM, Padera R, Mitchell R, Laubach JP, et al. Prevalence of Monoclonal Gammopathy in Wild-Type Transthyretin Amyloidosis. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(12):1800–5.
114. Phull P, Sanchorawala V, Connors LH, Doros G, Ruberg FL, Berk JL, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance in systemic transthyretin amyloidosis (ATTR). *Amyloid.* 2018;25(1):62–7.
115. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation.* 2017;135(14):1357–77.

116. Kyle RA, Gertz MA, Linke RP. Amyloid localized to tenosynovium at carpal tunnel release. Immunohistochemical identification of amyloid type. *Am J Clin Pathol.* 1992;97(2):250–3.
117. Donnelly JP, Hanna M. Cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med.* 2017;84:12–26.
118. Damy T, Costes B, Hagège AA, Donal E, Eicher JC, Slama M, et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *Eur Heart J.* 2016;37(23):1826–34.
119. Chacko L, Martone R, Bandera F, Lane T, Martinez-Naharro A, Boldrini M, et al. Echocardiographic phenotype and prognosis in transthyretin cardiac amyloidosis. *Eur Heart J.* 2020;41(14):1439-1447a.
120. Di Nunzio D, Recupero A, de Gregorio C, Zito C, Carerj S, Di Bella G. Echocardiographic Findings in Cardiac Amyloidosis: Inside Two-Dimensional, Doppler, and Strain Imaging. *Curr Cardiol Rep.* 2019;21(2):1–9.
121. Dorbala S, Cuddy S, Falk RH. How to Image Cardiac Amyloidosis: A Practical Approach. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(6):1368–83.
122. Palladini G, Campana C, Klersy C, Balduini A, Vadacca G, Perfetti V, et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. *Circulation.* 2003;107(19):2440–5.
123. Wechalekar AD, Gillmore JD, Wassef N, Lachmann HJ, Whelan C, Hawkins PN. Abnormal N-terminal fragment of brain natriuretic peptide in patients with light chain amyloidosis without cardiac involvement at presentation is a risk factor for development of cardiac amyloidosis. *Haematologica.* 2011;96(7):1079–80.
124. Sharpley FA, Fontana M, Martinez-Naharro A, Manwani R, Mahmood S, Sachchithanatham S, et al. Cardiac biomarkers are prognostic in systemic light chain amyloidosis with no cardiac involvement by standard criteria. *Haematologica.* 2020;105(5):1405–13.
125. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(6):715–31.
126. Palladini G, Foli A, Milani P, Russo P, Albertini R, Lavatelli F, et al. Best use of cardiac biomarkers in patients with AL amyloidosis and renal failure. *Am J Hematol.* 2012;87(5):465–71.
127. Perfetto F, Bergesio F, Grifoni E, Fabbri A, Ciuti G, Frusconi S, et al. Different NT-proBNP circulating levels for different types of cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Med.* 2016;17(11):810–7.
128. Usuku H, Obayashi K, Shono M, Oshima T, Tasaki M, Yasuda H, et al. Usefulness of plasma B-type natriuretic peptide as a prognostic marker of cardiac function in senile systemic amyloidosis and in familial amyloidotic polyneuropathy. *Amyloid.* 2013;20(4):251–5.

129. Kristen A V., Maurer MS, Rapezzi C, Mundayat R, Suhr OB, Damy T, et al. Impact of genotype and phenotype on cardiac biomarkers in patients with transthyretin amyloidosis - Report from the Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS). *PLoS One*. 2017;12(4):1–17.
130. Kimishima Y, Yoshihisa A, Kiko T, Yokokawa T, Miyata-Tatsumi M, Misaka T, et al. Utility of B-type natriuretic peptide for detecting cardiac involvement in immunoglobulin amyloidosis. *Int Heart J*. 2019;60(5):1106–12.
131. Nicol M, Baudet M, Brun S, Harel S, Royer B, Vignon M, et al. Diagnostic score of cardiac involvement in AL amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(5):542–8.
132. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, 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.
133. Datz FL. *Gamuts In Nuclear Medicine*. Mosby, editor. 1994. 512 p.
134. Weiser TG. Fracturas costales [Internet]. 2020. Available from: <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/lesiones-y-venenamientos/traumatismo-torácico/fracturas-costales>
135. Hawellek T, Beil FT, Hischke S, Saul D, Hoffmann DB, Kleiss S, et al. Costal Cartilage Calcification: Prevalence, Amount, and Structural Pattern in the General Population and Its Association with Age: A Cadaveric Study. *Facial Plast Surg Aesthet Med* . 2021;
136. Yap FY, Skalski MR, Patel DB, Schein AJ, White EA, Tomasian A, et al. Hypertrophic osteoarthropathy: Clinical and imaging features. *Radiographics*. 2017;37(1):157–75.
137. Andisco D, Blanco S, Buzzi AE. Dosimetría en radiología. *Rev Argentina Radiol*. 2014;78(2):114–7.
138. Stabin MG, Siegel JA. RADAR dose estimate report: A compendium of radiopharmaceutical dose estimates based on OLINDA/EXM version 2.0. *J Nucl Med*. 2018;59(1):154–60.
139. Larke FJ, Kruger RL, Cagnon CH, Flynn MJ, McNitt-Gray MM, Wu X, et al. Estimated radiation dose associated with low-dose chest CT of average-size participants in the national lung screening trial. *Am J Roentgenol*. 2011;197(5):1165–9.
140. Andresz S, Gilchrist J, Gimenez IC, Vermeersch F. Synthesis of the European ALARA network 18th workshop “ALARA for decommissioning and site remediation.” *J Radiol Prot*. 2020;40(4):1497–507.

ÍNDICE
DE
TABLAS

ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1.** Proteínas amiloidogénicas y sus precursores.
- Tabla 2.** Tipos de depósitos de amiloide por transtiretina.
- Tabla 3.** Características de las presentaciones de la polineuropatía.
- Tabla 4.** Red Flags de amiloidosis cardiaca y extracardíaca.
- Tabla 5.** Parámetros evaluados en la inervación miocárdica y sus resultados.
- Tabla 6.** Características del Score de Perugini.
- Tabla 7.** Búsqueda bibliográfica.
- Tabla 8.** Criterios de clasificación de los grupos.
- Tabla 9.** Características demográficas de la muestra.
- Tabla 10.** Síntomas y signos clínicos de la muestra.
- Tabla 11.** Parámetros de función renal de la muestra.
- Tabla 12.** Parámetros cardiológicos de la muestra.
- Tabla 13.** Reactantes de fase aguda y otros parámetros generales de la muestra.
- Tabla 14.** Datos electrocardiográficos de la muestra.
- Tabla 15.** Datos ecocardiográficos de la muestra.
- Tabla 16.** Datos gammagráficos de la muestra.
- Tabla 17.** Datos del estudio hematológico, genético y anatomopatológico de la muestra.
- Tabla 18.** Datos del pronóstico y supervivencia de la muestra.
- Tabla 19.** Resultados estadísticos del test de ANOVA con corrección de Bonferroni.
- Tabla 20.** Resultados estadísticos del test de Kruskal-Wallis.
- Tabla 21.** Resultados estadísticos del test de U de Mann-Whitney.

Tabla 22. Resultados estadísticos del test de Chi cuadrado.

Tabla 23. Asociación estadística de los residuos corregidos de Haberman 1.

Tabla 24. Asociación estadística de los residuos corregidos de Haberman 2.

Tabla 25. Desviación de las medidas intraobservador de los diferentes sistemas.

Tabla 26. Desviación de las medidas interobservador de los diferentes sistemas.

Tabla 27. Puntos de corte, sensibilidad, especificidad y valores predictivos de los diferentes sistemas.

Tabla 28. Coeficiente kappa de concordancia de los diferentes sistemas.

ÍNDICE
DE
FIGURAS

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1.** Modelo de nucleación-polimerización en la formación de amiloide.
- Figura 2.** Fases de la amiloidogénesis.
- Figura 3.** Patogénesis de las tres principales amiloidosis sistémica.
- Figura 4.** Mecanismo de formación de los depósitos amiloides en la amiloidosis por TTR.
- Figura 5.** Manifestaciones clínicas de la ATTR.
- Figura 6.** Fenotipos y genotipos más frecuentes en Europa Occidental.
- Figura 7.** Correlaciones entre fenotipos y genotipos en ATTR-v.
- Figura 8.** Fibrilación auricular y patrón de “pseudoinfarto” en derivaciones inferiores.
- Figura 9.** Hipertrofia ventricular izquierda concéntrica marcada y leve derrame pericárdico.
- Figura 10.** Patrón “cherry on the top”.
- Figura 11.** Realce transmural tardío en plano 4 cámaras (arriba) y eje corto (abajo).
- Figura 12.** Algoritmo diagnóstico no invasivo de la ATTR-c.
- Figura 13.** Fármacos específicos para el tratamiento de la ATTR.
- Figura 14.** Funcionamiento del generador de Molibdeno – Tecnecio.
- Figura 15.** Composición depósito amiloide y radiotrazadores.
- Figura 16.** Amiloidosis AL en un paciente antes y después de tratamiento.
- Figura 17.** Macroglosia en un paciente con amiloidosis AL.
- Figura 18.** Mapas polares de portadores presintomáticos ATTR ($[^{123}\text{I}]\text{MIBG}$ y $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{Tc-DPD}$).
- Figura 19.** Estructura química de los difosfonatos.
- Figura 20.** Gammagrafías con diferentes Score de Perugini.
- Figura 21.** Cálculo del método cuantitativo del Bokhari.

- Figura 22.** Métodos de cuantificación en imagen planar: a) H/WB, b) H/CL, c) H/P y d) H/S.
- Figura 23.** Diseño de los VOIs para el cálculo del “Retention index”.
- Figura 24.** Parámetros estudiados entre los ATTR-wt y ATTR-v.
- Figura 25.** Conversión de las imágenes DICOM a BMP.
- Figura 26.** Ventana de comandos al etiquetar cada imagen.
- Figura 27.** Selección de las ROIs y aumento de cada ROI.
- Figura 28.** Gráfico de sectores de los diagnósticos de la muestra.
- Figura 29.** Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia según el estadio de Gillmore para el grupo de amiloidosis por transtiretina.
- Figura 30.** Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia según el diagnóstico.
- Figura 31.** Gráfico de sectores de la clínica del grupo de no amiloidosis cardiaca.
- Figura 32.** Diagrama de barras de los datos electrocardiográficos del grupo de no amiloidosis cardiaca.
- Figura 33.** Diagrama de barras de los datos ecocardiográficos del grupo de no amiloidosis cardiaca.
- Figura 34.** Gráfico de sectores de la clínica del grupo AC-ATTR.
- Figura 35.** Diagrama de barras de los datos electrocardiográficos del grupo AC-ATTR.
- Figura 36.** Diagrama de barras de los datos ecocardiográficos del grupo AC-ATTR.
- Figura 37.** Gráfico de sectores de la clínica del grupo p-AC-AL.
- Figura 38.** Diagrama de barras de los datos electrocardiográficos del grupo p-AC-AL.
- Figura 39.** Diagrama de barras de los datos ecocardiográficos del grupo p-AC-AL.
- Figura 40.** Gráfico de sectores de la clínica del grupo AC-no filiada.
- Figura 41.** Diagrama de barras de los datos electrocardiográficos del grupo AC-no filiada.

Figura 42. Diagrama de barras de los datos ecocardiográficos del grupo AC-no filiada.

Figura 43. Curvas ROC de los diferentes sistemas de cuantificación.

Figura 44. Exactitud de los diferentes sistemas de cuantificación.

Figura 45. Concordancias interobservador e intraobservador de los diferentes sistemas.

ANEXOS

Anexo 1. Propiedades de los difosfonatos marcados con ^{99m}Tc

a) Método de preparación de los difosfonatos marcados con ^{99m}Tc

Para la preparación de los [^{99m}Tc]Tc-difosfonatos es necesario un vial que contiene una sal de Sn^{2+} (agente reductor), un difosfonato y un antioxidante, en forma de polvo.

El vial que contiene los equipos reactivos debe ser colocado en una protección de plomo apropiada. A continuación, utilizando una jeringa hipodérmica, se debe introducir a través del tapón de goma de 2 a 10 ml de la cantidad requerida de pertecnetato diluido en solución salina fisiológica estéril. Finalmente, se debe agitar la mezcla durante aproximadamente 5 minutos. De esta manera, el ^{99m}Tc -pertecnetato se reduce y se une al difosfonato originándose un quelato débil que se estabiliza por la presencia de antioxidantes como el ácido gentísico o el p-aminobenzoato. El radiofármaco permanece estable durante 8 horas desde el marcaje. Dado que el radiofármaco es susceptible a la oxidación, se debe tener cuidado para evitar la introducción de aire en el vial durante la preparación de dosis.

La solución de [^{99m}Tc]Tc-difosfonato obtenida es una solución transparente e incolora, libre de partículas visibles, con un pH que oscila entre 6,5 y 7,5.

b) Vía de administración y actividad

La administración de los difosfonatos marcados con ^{99m}Tc es por vía intravenosa en forma de bolo. La actividad inyectada es de aproximadamente 0,28 mCi/Kg, administrando habitualmente dosis estándares que varían entre 15 y 25 mCi (555-925 MBq) en adultos.

c) Farmacocinética

Después de la administración intravenosa, el aclaramiento plasmático de los difosfonatos es biexponencial en función de la captación esquelética y la eliminación urinaria.

La acumulación ósea máxima del trazador se alcanza tras una hora de su inyección del marcador, permaneciendo prácticamente constante hasta las 72 horas. La eliminación de la actividad en tejido blando circundante muestra un curso continuo algo más lento, logrando una relación óptima entre el tejido blando y el hueso entre las 2 y las 3 horas después de la inyección.

A las cuatro horas de la inyección, aproximadamente el 60% de la cantidad administrada se fijará al tejido óseo, la fracción libre (34%) se excreta en la orina y solo el 6% permanece en circulación.

d) Biodistribución

Los compuestos difosfonatos marcados con ^{99m}Tc se acumulan principalmente en áreas de osteogénesis activa. Además, cabe destacar su afinidad por las regiones/lesiones muy vascularizadas, con acumulación de calcio o necróticas.

e) Mecanismo de captación

Los análogos de fosfato marcados con ^{99m}Tc se unen a los cristales de hidroxiapatita en el hueso y, por tanto, se utilizan para obtener imágenes de los huesos debido a su alta absorción en el esqueleto y un rápido aclaramiento de los tejidos blandos después de la inyección intravenosa. La acumulación de radiotrazador se produce en proporción al flujo sanguíneo local, la presencia de calcio y la remodelación ósea (dependiente de la actividad osteoblástica) y el radiotrazador libre se elimina rápidamente de los tejidos blandos circundantes.

Anexo 2. Autorización del CEICA



Informe Dictamen Favorable
Trabajos académicos

C.P. - C.I. PI20/306

24 de junio de 2020

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 24/06/2020, Acta Nº 14/2020 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

Título: Utilización de la gammagrafía con [99mTc]Tc-difosfonatos para el diagnóstico de amiloidosis cardiaca por Transtiretina (TTR), mejorando la precisión diagnóstica mediante sistemas de cuantificación alternativos.

Alumna: Ana Roteta Unceta Barrachena

Directores: Alejandro Andrés Gracia y Miguel Ángel Aibar Arregui

Versión protocolo: V 2.0 de 26/06/2020

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, la obtención de los permisos necesarios para el acceso a los datos, el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza

GONZALEZ
HINJOS MARIA
- DNI
03857456B

Firmado digitalmente
por GONZALEZ
HINJOS MARIA - DNI
03857456B
Fecha: 2020.06.26
11:26:27 +02'00'

María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

Anexo 3.

VARIABLES CUALITATIVAS		
PARÁMETRO	TIPO VARIABLE	
Nacionalidad	Nominal	
Sexo	Dicotómica	Hombre o Mujer
Datos clínicos*	Dicotómica	Sí o No
Antecedentes de neoplasia	Dicotómica**	Sí o No
Clase funcional de la NYHA	Ordinal	I, II, III o IV
Ritmo cardíaco	Dicotómica	Sinusal o Fibrilación auricular
Patrón de bajos voltajes	Dicotómica	Sí o No
Bloqueo aurículo ventricular	Dicotómica	Sí o No
Bloqueo de rama	Dicotómica	Sí o No
Marcapasos	Dicotómica	Sí o No
Hipertrofia del ventrículo izquierdo	Dicotómica	Sí o No
Dilatación biauricular	Dicotómica	Sí o No
Disfunción diastólica	Dicotómica	Sí o No
Patrón granular o "sparkling"	Dicotómica	Sí o No
Hipertensión pulmonar	Dicotómica	Sí o No
Derrame pericárdico	Dicotómica	Sí o No
Microalbuminuria	Dicotómica	Sí o No
Proteinuria	Dicotómica	Sí o No
Filtrado glomerular	Ordinal	I, II, III, IV o V
Inmunofijación	Dicotómica	Sí o No
Biopsia del tejido celular subcutáneo	Dicotómica	Sí o No
Gammagrafía	Ordinal	0, I, II o III
Estudio genético	Dicotómica	Sí o No
Diagnóstico	Nominal	

Clase funcional de la NYHA: sin limitación (I), ligera limitación de la actividad física (II), acusada limitación de la actividad física (III) e incapacidad para realizar actividad física (IV). Microalbuminuria: 30 – 300 mg/24 horas. Proteinuria: >100 mg/m²/día. Filtrado glomerular: >90 mg/min (I), 60 – 89 mg/min (II), 45 – 59 mg/min (III), 30 – 44 mg/min (IV), 15 – 29 mg/min (IV) y <15 mg/min (V). Gammagrafía: escala de Perugini (79).

* Síntomas cardiológicos, disautonomía, síntomas compresivos, rotura atraumática del tendón del bíceps, síntomas neurológicos y síntomas digestivos.

** En los pacientes con antecedentes de neoplasia se recogió el origen primario.

VARIABLES CUANTITATIVAS CONTINUAS		
PARÁMETRO	UNIDADES	RANGO
Creatinina	mg/dL	0,7 - 1,2
Hemoglobina	g/dL	13 - 17,4
Leucocitos	mil/mm ³	4 - 11
Volumen de sedimentación globular (VSG)	mm	0 - 15
Proteína C Reactiva (PCR)	mg/dL	0 - 4
Antígeno prostático específico (PSA)	µg/L	0 - 4
Fosfatasa alcalina (FA)	U/L	40 - 130
Lactato deshidrogenasa (LDH)	U/L	135 - 225
Calcio	mg/dL	8,8 - 10,2
Propéptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP)	ng/L	0 - 1800
Troponina T ultrasensible	ng/L	0 - 14
Troponina I	ng/mL	0 - 0,04
Cociente kappa/lambda cadenas ligeras libres	-	0,26 - 1,65
Frecuencia cardiaca	latidos/min	60 - 100
Grosor del septo interventricular	mm	≤ 12
Grosor de la pared posterior	mm	≤ 12
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)	%	

PUBLICACIONES

Cardiac Transthyretin Amyloidosis A Nuclear Medicine Leading Role. Situation in a Spanish Center and "State of the Art" in Nuclear Medicine

Ana Roteta Unceta Barrenechea,* Miguel Angel Aibar Arregui, PhD,† Daniel Nogueira Souto,*
Jorge Melero Polo,‡ Inmaculada Moreno Gázquez,§ Leticia Tardin Cardoso, PhD,*
Yasmina Saker Diffalah,* and Alejandro Andrés Gracia, PhD*

Purpose: Amyloidosis is a heterogeneous group of diseases caused by abnormal extracellular deposition of insoluble proteins and can involve myocardium. One of the causes of myocardial involvement is TTR amyloidosis. Our objective has been to evaluate the situation of cardiac amyloidosis (CA) in our center and the role of nuclear medicine, and to review the state of the art of nuclear medicine in this entity.

Patients and Methods: We have evaluated retrospectively 186 patients with clinical suspicion of CA and analyzed the clinical characteristics, free light chains and immunofixation in serum and/or urine, and the most relevant biomarkers associated with transthyretin CA (C-ATTR) of these patients and compared them with the results of the ^{99m}Tc-DPD scintigraphy.

Results: We have verified the growing bibliographic evidence concerning C-ATTR. A total of 51 scintigraphies (27.4%) were positive, 2 (1.1%) indeterminate and 133 (71.5%) negative according to the Perugini score. ATTR was diagnosed in 22 (11.8%; 77.3% males; mean age, 79.4 years). Of these, 12 (75% men; 82.3 years) were ATTRwt (wild-type or age-associated) patients, 2 (50% men; 52 years) experienced ATTRv (variant or hereditary), and 8 (87.5% men; 82.3 years) were not classified because of the absence genetic test. The origin of amyloidosis could not be determined in 31 (16.7%; 80.7% males; 84.5 years). In 29 of them (93.6%), it was because there was no study of free light chains or immunofixation.

Conclusions: Nuclear medicine is playing an increasing role in the diagnosis and classification of CA. However, the monitoring of these is still patchy.

Key Words: transthyretin amyloidosis, cardiac amyloidosis, positron emission tomography, ^{99m}Tc-DPD, immunofixation, cardiomyopathy

(*Clin Nucl Med* 2021;46: 456–464)

Amyloidosis is a heterogeneous group of disorders that cause abnormal extracellular deposition of insoluble proteins (amyloid fibril) in tissues.¹ A specific precursor protein acquires a pathological

tertiary structure, obtaining a more linear structure and a β conformation concerning the physiological. Amyloid deposition can be localized (restricted to 1 organ or region) or systemic (in various organs and tissues), causing distortion of tissue architecture and ultimately leading to organ dysfunction.

Cardiac amyloidosis (CA) is described as the involvement of the myocardium because of amyloid deposition. Several types of amyloidosis can affect the heart, the most prevalent being light chain amyloidosis (AL) and transthyretin amyloidosis (ATTR). The latter is subdivided into familial amyloidosis (variant transthyretin [ATTRv]) and senile CA (wild-type transthyretin [ATTRwt]).^{2,3}

Amyloidosis has long been believed to be the type of amyloidosis that most frequently affects the heart in developed countries.⁴ However, advances in the noninvasive diagnostic algorithm, as well as the progressive aging of population, have changed the paradigm of the disease, currently considering ATTR the most frequent form of CA.⁵

TTR amyloidosis is an underdiagnosed disease, especially cardiac involvement, which is often not detected until advanced stages of the disease and compromises the patient's prognosis.^{6–12} This disease causes other clinical manifestations such as carpal tunnel syndrome, polyneuropathy, and lumbar canal stenosis. Cardiac involvement is characterized by restrictive cardiomyopathy, causing deterioration of diastolic cardiac function and thickening of the ventricles, which can cause from severe arrhythmias to sudden death. It is suspected when the patient has heart failure with preserved ejection fraction and/or structural and functional changes on echocardiography that suggest the presence of amyloid in the absence of other causes of ventricular hypertrophy (severe valvular disease, etc).¹³

The endomyocardial biopsy has been considered the criterion standard for diagnosis for decades. However, because of the risks that this technique entails, the scarce availability in the centers, and the limited usefulness of the diagnosis because of the lack of specific treatments, it causes a delay in the diagnosis. As a consequence, algorithms based on noninvasive tests have been developed, with excellent reliability, which has made it possible to improve diagnostic strategies, reduce the risks of iatrogenesis, and generalize the diagnosis of CA even in less specialized centers. For all these reasons, the prevalence of CA has increased exponentially in recent years.^{14,15} Currently, cardiac electrocardiography, echocardiography, and MRI are used in the evaluation of CA with variable diagnostic and prognostic accuracy. However, none of these modalities can effectively differentiate cardiac amyloid subtypes.

The nuclear medicine has tried over time to use various radiopharmaceuticals and protocols to aid in the diagnosis of amyloidosis, with greater or lesser power. The possible usefulness of different radiotracers has been described in the literature. Thus, some authors have demonstrated cardiac and extracardiac presence of amyloid fibrils, as a casual finding, using ⁶⁷Ga-citrate and ^{99m}Tc-pentavalent-dimercaptosuccinic acid, respectively.^{16–18} Another radiotracer that

Received for publication November 19, 2020; revision accepted January 5, 2021. From the *Department of Nuclear Medicine, UCMHMNA (Multihospital Nuclear Medicine Clinical Unit of Aragón); and Departments of †Internal Medicine, ‡Cardiology, and §Clinical Analysis, Lozano Blesa University Clinical Hospital-Zaragoza, Instituto de Investigación Sanitaria Aragón, Zaragoza, Spain. Conflicts of interest and sources of funding: none declared. Ethics approval: The local ethics committee (CEICA) has approved the conduct of this study, and so it has been approved by the Lozano Blesa University Clinical Hospital.

Correspondence to: Ana Roteta Unceta Barrenechea, Department of Nuclear Medicine, UCMHMNA (Multihospital Nuclear Medicine Clinical Unit of Aragón), Instituto de Investigación Sanitaria Aragón, Spain. E-mail: roteta.ana@gmail.com; Alejandro Andrés Gracia, PhD, Department of Nuclear Medicine, UCMHMNA (Multihospital Nuclear Medicine Clinical Unit of Aragón), Instituto de Investigación Sanitaria Aragón, Spain. E-mail: aandreg@salud.aragon.es.

Copyright © 2021 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.
ISSN: 0363-9762/21/4606-0456
DOI: 10.1097/RLU.0000000000003553

may be useful, albeit indirectly, is ^{123}I -MIBG, which can detect cardiac denervation in patients with early-stage TTR amyloidosis, before echocardiographic alterations occur.¹⁹

Specific radionuclides have also been developed for the noninvasive detection of amyloid, or others have been shown to be useful in this field—within the first group, ^{123}I -serum amyloid P component (^{123}I -SAP) and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -aprotinin, and within the second, bone tracers.^{20,21} The main bone tracers investigated are $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pyrophosphate, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -hydroxymethylene diphosphonate, and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPD. At present, bone tracers are used for the noninvasive diagnosis of CA because, unlike other imaging tests, they can differentiate subtypes with high diagnostic precision, in an appropriate clinical setting.²²

The mechanism by which $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPD is attached to the TTR fiber is unknown. Different hypotheses are proposed: calcium-mediated mechanism (the amyloid compound P binds amyloid fibrils in a calcium-dependent process), high calcium concentration in amyloid deposits, nonspecific binding to specific fragments of the mutated TTR protein or of the wild-type, and/or alteration of the spatial configuration of the amyloid TTR in the myocardium.^{23–26} Myocardial uptake of diphosphonates has been described in patients with prostate cancer since the 1990s, and such uptake had been attributed to an effect of the neoplastic process itself. However, this assumption is controversial and could actually imply the coexistence of prostate neoplasia with ATTR.

The objective of this study is to analyze the prevalence of positive $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPD scintigraphy in patients with clinical suspicion of CA in a Spanish center to describe the clinical and biochemical characteristics. Besides, the variation in the number of requests for scintigraphy with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPD will be verified as more bibliographic evidence becomes available and a review will be carried out on the latest contributions of nuclear medicine (“state-of-the-art procedures in nuclear medicine”) in the field of CA. Finally, possible oncological antecedents of the patients will be evaluated.

PATIENTS AND METHODS

A search was performed with the terms “cardiac transthyretin amyloidosis” and “cardiac transthyretin amyloidosis and nuclear medicine” between January 1, 2010, and December 31, 2019, in the PubMed search engine.

A descriptive, observational, and retrospective study was carried out of all patients who underwent a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPD scintigraphy under suspicion of AC in the nuclear medicine service of our center from November 2013 to January 2020. The local ethics committee approved this study.

Study Population

The population of the reference area of our center is 420,000 people, of which 20% to 22% are older than 65 years and 14% are foreigners.^{29,30}

All patients with clinical suspicion of CA and/or the presence of signs related to transthyretin amyloidosis who had undergone a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPD scintigraphy were selected for diagnosis.

Clinical Suspicion of Cardiac Amyloidosis

Clinical CA was considered as heart failure, typically with a preserved left ventricular ejection fraction with an unexplained increase in ventricular thickness in the absence of left ventricular dilation, which was associated with any of the critical characteristics (“red flags”) of this pathology.²⁴

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPD Scintigraphy

A dose of 740 MBq (20 mCi) of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPD was administered intravenously. A hybrid double-head camera was used, either Infinia Hawkeye 3 (General Electric Healthcare, Chicago, IL) or Millennium VG (General Electric Healthcare, Chicago, IL), equipped with collimators of low energy and high resolution. At 3 hours after

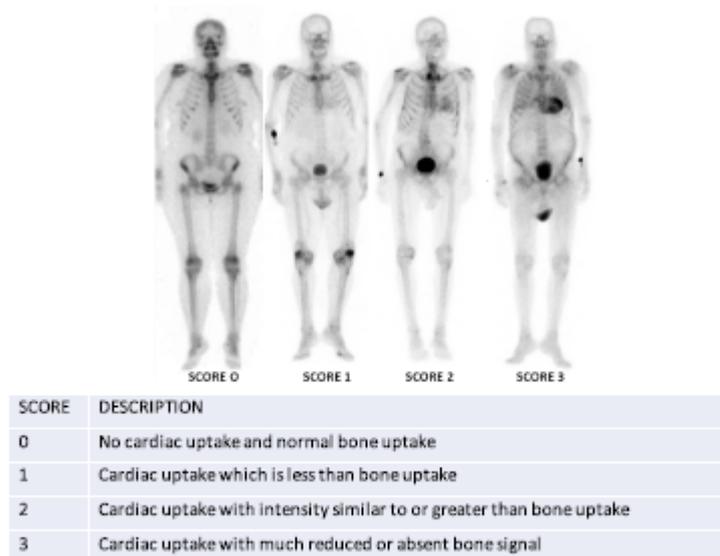


FIGURE 1. Perugini visual scores.³¹

the injection, a whole-body scan was obtained after voiding, except for patients with poor general condition or claustrophobia, in whom a specific chest image was chosen in anterior and posterior projections.

When these examinations began in 2013, some patients underwent a first full-body vascular pool image 5 minutes after the administration of diphosphonates to assess myocardial and extracardiac deposits in 2 phases. Similarly, in these patients, a chest SPBCT/CT was performed to describe more accurately the extension of myocardial deposits of amyloid fibers.

For the correct evaluation of the scintigraphy, the Perugini score (Fig. 1) was used, which consists of a visual assessment of the cardiac retention of the radiotracer in comparison with the bone (ribs). Thus, a value (from 0 to 3) is attributed based on myocardial uptake of the radiotracer.

In an appropriate clinical context, a score of 0 rules out the diagnosis of ATTR, a score of 1 is not conclusive, whereas a score of 2 and 3 in the absence of monoclonal bands (by immunofixation (IF) study in urine and/or blood) would confirm the said pathology with high sensitivity and specificity.²²

Finally, the extracardiac uptakes observed were noted, as an incidental finding, in the scintigraphy performed.

Variables

The clinical variables under study were sex, age, and oncological history (especially hematological). The creatinine, glomerular filtration rate, and *N*-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) were the biochemical parameters evaluated. In scintigraphic studies, the Perugini visual score and extracardiac uptakes were collected.

The information was obtained by reviewing the clinical and laboratory records before performing the scintigraphy by the internal medicine and cardiology services. It was not taken into account for this work if the patients were admitted or, from external consultations, only the clinical suspicion of CA because of TTR.

Diagnostic Criteria

The noninvasive diagnosis of ATTR was established according to the criteria elaborated by Gillmore et al²² in the presence of data compatible with AC by cardiac imaging techniques, a Perugini score of 2 or 3 in scintigraphy with ^{99m}Tc-DPD and having excluded AL by serum light chain analysis (Freelite; The Binding Site Group, United Kingdom) and IF in blood and urine.³¹ Our group is conducting a study to determine the existence of genetic variants in patients with clinical suspicion of CA, which has allowed us to assess the presence or absence of these mutations (Table 1).

Statistical Analysis

The normality of the variables was evaluated using the Shapiro-Wilk test. Continuous variables are expressed with mean for normal variables. Categorical variables are presented by percentages.

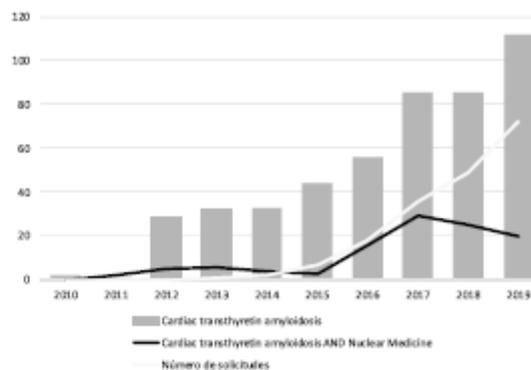


FIGURE 2. Graphic about MESH term search in PubMed.

To compare continuous variables, the bilateral Student *t* test was used for independent samples and categorical samples, the χ^2 test or Fisher test. The Kaplan-Meier curve was used to calculate survival. A *P* value less than 0.05 was considered statistically significant.

The information on the presence or absence of biopsy of fatty tissue, monoclonal bands, and genetic study and, where appropriate, the result of these was obtained from the hospital electronic medical record.

Finally, deaths from both heart failure and any cause were recorded up to May 2020.

RESULTS

The search with the terms "cardiac transthyretin amyloidosis" obtained 478 published articles. When it was restricted to "cardiac transthyretin amyloidosis and nuclear medicine," the results were limited to 110.

In Figure 2, it can be seen that the number of requests for diphosphonate scintigraphy because of suspected CA in our center has been increasing in parallel with the greater knowledge about this pathology and its diagnosis.

A total of 186 patients who underwent scintigraphy under the suspicion of CA were included in a time interval from November 2013 to January 2020.

Table 2 shows the clinical, biochemical, and scintigraphic characteristics of all patients (diagnosis, Fig. 3).

From the scintigraphies performed, a total of 51 studies (27.4%) were positive, 2 (1.1%) indeterminate, and 133 (71.5%) negative according to the Perugini score.

ATTR was diagnosed in 22 (11.8%; 77.3% males; mean age, 79.4 years). Of these, 12 (75% men; age 82.3 years) were patients with ATTRwt, 2 (50% men; age 52 years) experienced ATTRv

TABLE 1. Criteria of the Cases Based on the Results of the Scintigraphy, IF/IEF, and the Genetic Study (Adapted From Gillmore et al²²)

	DPD Scintigraphy	IF/IEF	Genetic Test
No ATTR	Negative	—	—
Indeterminate amyloidosis	Inconclusive	Positive or not performed	—
Unknown amyloidosis	Positive	Positive or Not performed	—
Familial ATTR (ATTRv)	Positive	Negative	Positive
Wild-type ATTR (ATTRwt)	Positive	Negative	Negative
Not classifiable ATTR	Positive	Negative	Not performed
Presymptomatic carrier	Negative	Negative	Positive

TABLE 2. Clinical, Biochemical, and Scintigraphic Characteristics of the Patients

	No ATTR (n = 130)	Presymptomatic Carriers (n = 3)	ATTR (n = 22)	Unknown (n = 31)
Sex				
Males	77 (59.23%)	1 (33.33%)	17 (77.27%)	25 (80.65%)
Females	53 (40.77%)	2 (66.67%)	5 (22.73%)	6 (19.35%)
Age	73.32	32.67	79.41	84.48
Creatinine	1.32	0.72	1.19	1.30
Glomerular filtration rate				
>90	18 (15.93%)	3 (100.00%)	4 (18.18%)	1 (3.23%)
60–89	31 (27.43%)	0 (0.00%)	7 (31.82%)	9 (29.03%)
45–59	27 (23.89%)	0 (0.00%)	3 (13.64%)	9 (29.03%)
30–44	23 (20.35%)	0 (0.00%)	4 (18.18%)	8 (25.81%)
15–29	10 (8.85%)	0 (0.00%)	2 (9.09%)	1 (3.23%)
<15	4 (3.54%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (6.46%)
NT-proBNP	5334.2	74.8	8035.5	5176.9
Perugini visual score				
Grade 0	130 (100.00%)	3 (100.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Grade 1	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (6.45%)
Grade 2	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (13.64%)	8 (25.81%)
Grade 3	0 (0.00%)	0 (0.00%)	19 (86.36%)	21 (67.74%)
Monoclonal bands or light chains				
Presence	12	0	0	2
Absence	36	0	22	0
Not performed	82	3	0	29
Extracardiac uptake	33	0	11	8
Genetic test				
Mutation	0 (0.00%)	3 (100.00%)	2 (9.09%)	0 (0.00%)
No mutation	22 (16.92%)	0 (0.00%)	12 (54.55%)	13 (41.94%)
Not performed	108 (83.08%)	0 (0.00%)	8 (36.36%)	18 (58.06%)
Biopsy				
Positive	6	0	1	0
Negative	10	1	4	4
Not performed	114	2	17	17
History of neoplasia				
Hematological	11	0	2	0
Prostate	7	0	3	6
Others	9	0	2	2
Mortality	35 (26.92%)	0 (0.00%)	9 (40.90%)	12 (38.71%)
Overall survival (m)	9.83		11.11	19.58

(Fig. 4), and 8 (87.5% men; age 82.3 years) were not classified because of the absence genetic test.

We have identified extracardiac uptake of the radiotracer, although we have not analyzed the results in the present work (Fig. 5).

The TTR gene was analyzed in 14 subjects (63.6%) diagnosed with CA by ATTR, and we found 2 carriers with the following mutations: Val 142Ile and Glu74Gln. Scintigraphy was performed on 3 presymptomatic carriers (1.6%), with the following mutations: 2 Val142Ile and 1 Glu74Gln, and the examination result was negative for amyloidosis.

The origin of amyloidosis could not be determined in 31 (16.7%; 80.7% males; mean age, 84.5 years). In 29 of them (93.6%), it was because there was no study of free light chains in serum or IF in serum and/or urine, and in the remaining 2 (6.5%) it was because of a Perugini score 1 in the DPD scan and positive IF, without a diagnostic biopsy.

The diagnosis of ATTR was ruled out in 133 patients (not ATTR group, 71.5%; 59.2% males; mean age, 73.3 years), of which 3 corresponded to presymptomatic carriers.

Serum Biomarkers

Regarding cardiac biomarkers, the mean value of NT-proBNP was 5576.9 pg/mL, significantly higher in ATTR than in non-ATTR (8035.5 vs 5334.2 pg/mL, $P < 0.001$). NT-proBNP levels in ATTRwt patients were higher compared with ATTRv (8478.2 vs 4051, $P < 0.0001$).

There were also no differences in glomerular filtration rates between in those diagnosed with ATTR and in those in whom that diagnosis was excluded.

After the Gillmore et al²² classification, 36.4% of patients with ATTR are in stage I of the disease, 18.2% in stage II, and 27.3% in stage III. In 18.1%, it has not been possible to analyze these data, because of the absence of NT-proBNP² and glomerular filtration² values.

Personal History of Neoplasia

Among the personal history of the ATTR patients, 31.8% had a diagnosis of malignant neoplasia in the electronic medical record,

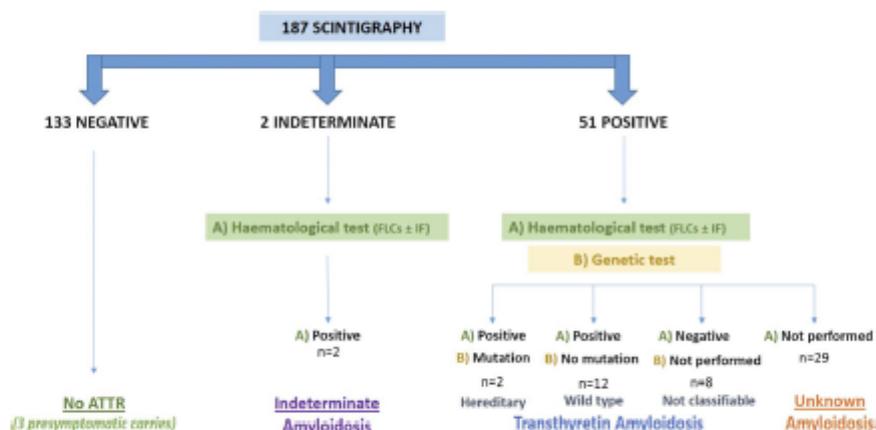


FIGURE 3. Diagnostic algorithm.

of which 28.6% corresponded to hematological tumors. This percentage was slightly lower in non-ATTR (20.8%; 40.7% hematological tumors) and in unknown amyloidosis (25.8%; 0% hematological tumors).

A total of 3 of the men with ATTR (17.6%) had a history of prostate malignancy, compared with 7 of the non-ATTR men (9.1%) and 6 of the men with unknown amyloidosis (24%).

Table 3 shows the results of the clinical, biochemical, and scintigraphic characteristics of the patients with a personal history of neoplasia.

Survival

During a mean follow-up of 1.6 years, the total mortality of the cohort was 29.9% (56 patients), considerably higher in ATTR (40.9% vs 27.7% in non-ATTR).

The overall survival at 1 year was 77.07%. Survival at 12, 24, and 36 months in ATTR was 62.5%, 55.6%, and 50% and in non-ATTR 79.3%, 64.3%, and 65.5%, respectively.

DISCUSSION

Cardiac amyloidosis has been considered a rare disease with little medical interest by nuclear medicine until 2010. However, as can be seen in graph 1, the more information has been obtained about CA, the more research work has been carried out to show the usefulness of the radiopharmaceuticals used in nuclear medicine in its diagnosis.

Therefore, different radiotracers have been developed as the characteristics of amyloid have been described. Because all amyloid deposits contain SAP, a ^{125}I -SAP radiotracer was developed to evaluate the extent of these deposits and the response to treatment.^{20,32} However, the ^{125}I -SAP marker is only available in a few centers, has little diagnostic value in ATTR (low sensitivity), and is not useful for detecting amyloid deposition at myocardial level. Another component that has been evaluated is aprotinin, a serum protease inhibitor present in the amyloid matrix; when marked with $^{99\text{m}}\text{Tc}$, it has shown low sensitivity and poor cardiac uptake with respect to the background, making it difficult to interpret correctly for CA.^{33,34}

Currently, the scintigraphy with diphosphonates marked with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ is the technique that has demonstrated excellent diagnostic performance for CA, under the hypothesis of calcification of myocardial amyloid deposits.³⁵

By 1970s and 1980s, myocardial uptake was already described and confirmed by biopsy. In 1977, Kula et al³⁶ visualized calcifications in amyloid deposits, and later in 1982, Wizenberg et al³⁷ carried out a study in 10 patients where the usefulness of pyrophosphate in the evaluation of CA was demonstrated.

A recent multinational study of 1212 patients reported a high sensitivity and near-perfect specificity of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -diphosphonate scintigraphy for the diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis in a suspected clinical context and in the absence of plasma cell dyscrasia.²² These data were corroborated with the elaboration of a meta-analysis of 5 studies that showed a sensitivity of 92.2% (95% confidence interval, 89%–95%) and specificity of 95.4% (95% confidence interval, 97%–99%).³⁸ This new algorithm has considerably increased the number of patients studied for CA and has avoided the need for an endomyocardial biopsy in cases of clinical suspicion with positive scintigraphy and absence of monoclonal bands in serum or urine. Moreover, it is worth mentioning that the bone radiotracer scan is readily available, inexpensive, and practically without contraindications.

Figure 1 shows that between 2013 and 2019, as articles about CA have been published, requests from clinicians at our hospital have also increased exponentially.

However, it is not until 2015 that the number of publications on nuclear medicine techniques in CA begins to rise, with a marked linear increase being observed in the following 2 years. In parallel to this increase, the exponential growth of requests for CA scans in our hospital can be seen.

Concerning the results obtained in this study, more than a quarter of the scans (27.4%) were positive, demonstrating amyloid cardiac involvement in 51 patients. However, despite the new non-invasive algorithms, only 22 of them (43.1%) have been correctly diagnosed with ATTR.

Although the clinicians request more scans, in a not insignificant number of patients, they do not achieve the diagnosis. A total of 29 positive scans (56.9%) were classified as nonfiliated amyloidosis because the hematological study was not carried out. In comparison, in the 2 indeterminate scans with the presence of light chains, no biopsy was performed to determine the possible origin of amyloidosis.

This fact can be multifactorial: the poor general condition of the patients that makes difficult the completion of the diagnostic study, the availability of sufficient data to be able to administer

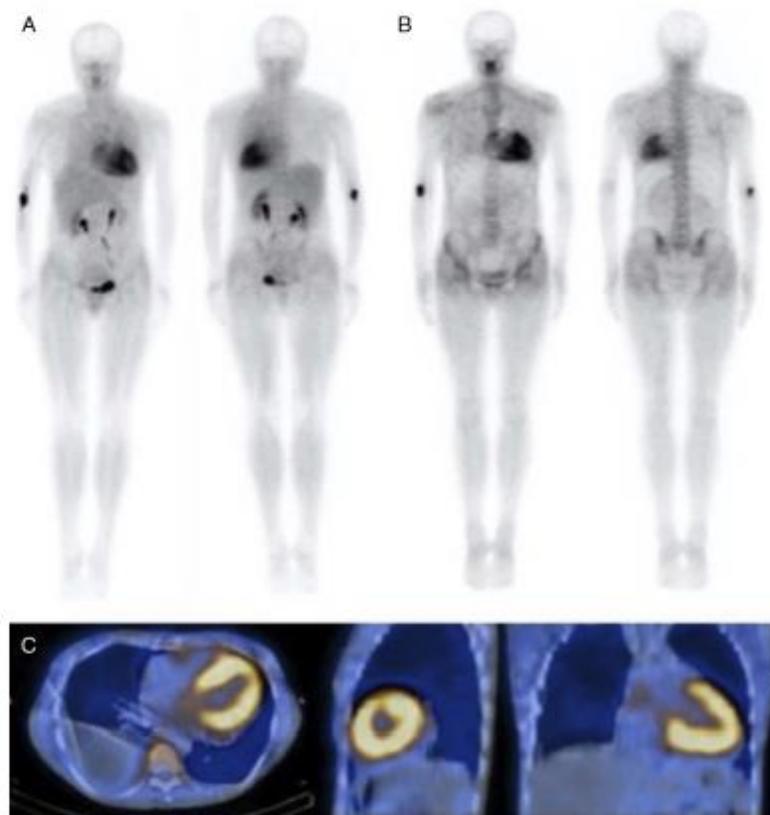


FIGURE 4. A 43-year-old woman from Romania with familial amyloidosis (variant transthyretin: ATTRv, mutation Glu74Gln). ^{99m}Tc -DPD scintigraphy: (A) early whole-body scan, (B) delayed whole-body, and (C) SPECT/CT.

and/or adjust the treatment that will not be modified despite a more specific diagnosis, the lack of knowledge of the diagnostic algorithm of CA, and so on.

The mean age in the ATTRwt group was 82.3 years, and in the ATTRv group, 52 years, whereas the proportion of males was 75% in ATTRwt and 50% in ATTRv in the study population. These data are consistent with the work of other authors, except for the proportion of males in the ATTRv group that is lower than described in the literature.³⁹ The reasons could be, on the one hand, the small sample size of the ATTRv group and, in the other hand, that our population does not correspond to an endemic area for ATTRv, corresponding to the 2 cases described as foreign patients.

In different works, the severity of myocardial amyloid infiltration in ATTR and the underlying clinical risk have been represented by serum or image biomarkers.⁴⁰ Among the serum biomarkers, the NT-proBNP, the ultrasensitive troponin T, and creatinine stand out.

The average NT-proBNP level in the ATTR group is 8035.5 pg/mL, comparable to other reference centers, and significantly higher than in the non-ATTR group. Not only the number of patients in our study is short, but also, when collecting NT-proBNP values, the clinical situation of the patients at scan time was not taken into account. The biomarker values closest to

the scan time were collected, which could undoubtedly introduce a bias in the data.

Grogan et al⁴¹ developed a survival staging system for patients with ATTRwt based on the levels of ultrasensitive troponin T and NT-proBNP, which divides the patients into 3 groups. The median overall survival for patients with stage III disease is only 20 months compared with 66 months and 40 months for stage I and II patients, respectively. Later, Gillmore et al⁴² presented a new 3-category staging system indicating the natural history of the disease, based on NT-proBNP levels and glomerular filtration, applicable to patients with ATTRwt and ATTRv. This classification system reported that the median survival of stage I (40%), stage II (40%), and stage III (20%) patients are 6, 4, and 2 years, respectively. Both systems, based on analytical biomarkers, are easily accessible and inexpensive and can guide clinical decision making.

In our series, the percentage of the patients with ATTR diagnosed in stage I, stage II, and stage III was 36.4%, 18.2%, and 27.3%, respectively. With respect to the work mentioned previously, although the percentage of stage I patients in our series is similar, the proportion of stage II and stage III patients is reversed. However, it is noteworthy that 18.1% of ATTR patients cannot be classified in 1 of the 3 stages because the determined NT-proBNP or glomerular

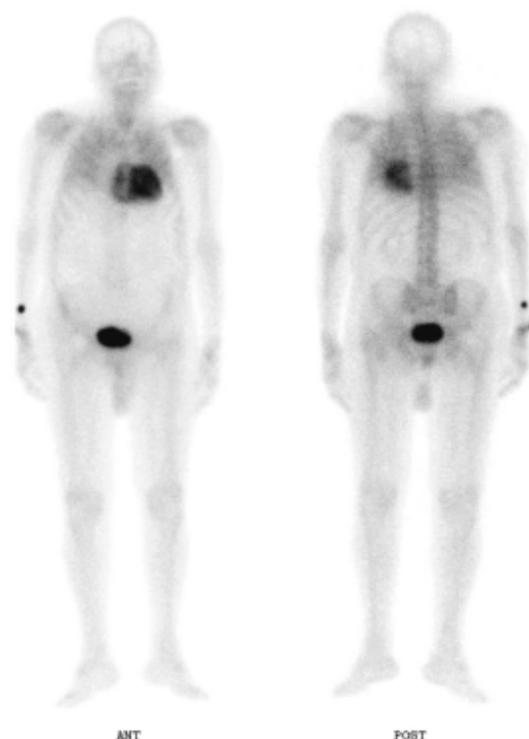


FIGURE 5. ^{99m}Tc -DPD scintigraphy showing score 3 Perugini myocardial uptake with bilateral lung uptake suspicious for lung amyloidosis.

filtration was not performed. The 2 serum bio markers are basic data in cardiac patients, which provide information on the prognosis of the patients.

Our data, with an average follow-up of 1.6 years, show a total survival of the ATTR group of 59.1%, with a survival at 1 year of 62.5%, at 2 years of 55.0%, and at 3 years of 50%, with worse numbers than those described by other authors. This could be due, among other things, to the delay in the diagnosis of our patients.

Until recently, the evaluation of cardiac scintigraphy studies with bone tracers has been based on visual or semiquantitative approaches using planar and/or SPECT images. Although the visual grading is adequate for diagnosis, it is insufficient for risk stratification and the assessment of disease progression.^{43,44} Semiquantitative metrics based on planar imaging (ie, heart/contralateral ratio⁴⁵ and heart/whole body ratio⁴⁶) provide prognostic value. SPECT/CT metrics, because of their increased ability to discern the accumulation of the radiotracer in the blood from the myocardial activity and the correction attenuation based on the CT, are expected to perform better. However, the use of SPECT/CT parameters results in a higher irradiation than planar image metrics, as well as a considerable increase in scan time. Therefore, it would be advisable to have a quantitative metric based on planar images.

In nuclear medicine, the most promising tracers are PET radiopharmaceuticals, and the case of amyloidosis is no exception. In recent years, new radiopharmaceuticals approved for the diagnosis

of cerebral amyloid deposition have emerged to diagnose Alzheimer disease.⁴⁷ Because these tracers have been designed to bind to amyloid neuritic plaques, the hypothesis that these tracers could be used in the diagnosis of CA came up, under the suspicion of a possible affinity for the myocardial amyloid deposits.

First, the ^{11}C component B Pittsburgh), a tracer that has shown good correlation with clinical findings in heart and stomach, was developed. However, it was not useful for alterations in the nervous system. The main limitation of this radiopharmaceutical, such as other tracers marked with ^{11}C , is its short half-life (20 minutes and 48 seconds), making it extremely difficult to transport from the production site to the centers where the PET/CT study is carried out.

Tracers marked with ^{18}F are currently available, with a half-life of 110 minutes, which is sufficient time for their manufacture and transport to various hospitals. Among them are the ^{18}F -florbetaben and the ^{18}F -florbetapir. However, neither of them differentiates ATTR from AL.

The ^{18}F -florbetaben^{48,49} is used for the detection of the neuritic plaques of β -amyloid in patients with Alzheimer disease. This radiopharmaceutical can differentiate the presence of CA from other possible causes of myocardial thickening, allowing its quantification. ^{18}F -Florbetapir is another useful tracer for CA, which has excellent image quality in other infiltrated organs, except in the liver because of its hepatic elimination.^{50,51}

The microcalcifications are the target of the sodium fluoride ^{18}F -NaF, an agent used to detect bone metastases in various types of cancer. Small studies suggest its usefulness, through the application of quantitative parameters, for discerning cardiac transthyretin amyloidosis from light chain amyloidosis and controls.⁵² The affinity of ^{18}F -NaF for ATTR myocardial deposition supports the calcium hypothesis to explain the binding of bone tracers to amyloid deposits.

TABLE 3. Clinical, Biochemical, and Scintigraphic Characteristics of the Patients With a Personal History of Neoplasia

	Hematological		Prostate		Others	
	No ATTR (n = 11)	ATTR (n = 2)	No ATTR (n = 7)	ATTR (n = 3)	No ATTR (n = 9)	ATTR (n = 2)
Male	8	2	7	3	5	1
Age	72.64	84.5	74.57	80.67	74.9	75
Creatinine	1.33	1.57	1.19	1.09	1.64	1.27
Glomerular filtration rate						
>90	1	0	2	1	0	1
60–90	4	1	2	0	2	0
45–60	4	0	1	2	3	0
30–45	0	1	2	0	2	0
15–30	0	0	0	0	2	1
<15	1	0	0	0	0	0
NT-proBNP	6349.45	9201	2773.12	4559.33	7071.89	3915.35
Perugini visual score						
Grade 0	11	0	7	0	5	0
Grade 1	0	0	0	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0	1
Grade 3	0	2	0	3	0	1
Monoclonal bands or light chains						
Presence	7	0	1	0	0	0
Absence	3	2	1	3	3	2
Mortality	5	0	0	1	2	0

In addition to nuclear medicine techniques, other diagnostic imaging procedures play an important role in CA. On the one hand, echocardiographic parameters can assess the mass of the left ventricle (LV), the wall thickness, and the overall longitudinal strain. On the other hand, cardiac resonance provides information on LV wall thickness, LV mass, native T1, and extracellular volume expansion.

The LV mass, LV wall thickness, and global longitudinal strain are neither sensitive nor specific for the quantification of amyloid deposits or its changes.³³ However, extracellular volume expansion, although being sensitive for quantification, is not specific for amyloid fibrillation, because it also represents collagen, inflammatory infiltration, edema, and other infiltrative processes.⁴⁰

Finally, the presence of myocardial accumulations of bone tracers in prostate cancer patients undergoing extension studies has been described in the literature.^{54,55} This myocardial uptake has been considered being associated with the prostate cancer itself more than with any other independent entity. For that reason, we have analyzed these data among our patients. Three of the 17 men with ATTR (17.6%) and 6 of the 25 men with nonfibrillated amyloidosis (24%) had a history of prostate neoplasia. However, it should be noted that prostate cancer is the first solid organ neoplasm in men and that ATTR amyloidosis, as we have already mentioned, is more prevalent than initially considered. Therefore, it is highly probable that CA coexists in patients with prostate cancer and that such uptake is not motivated by the neoplasm itself, but by ATTR.

Limitations

This is a descriptive, retrospective study conducted at a single center and subject to selection and survival biases. Furthermore, given the small sample size of ATTRv and presymptomatic carriers it includes, the aspects indicated should be interpreted as a clinical commentary that requires analysis in new studies that have a more significant number of patients with different characteristics. Finally, the retrospective nature of the study does not allow intervention on those doubtful aspects in the patient's clinical history that could allow a better classification.

Principal Points

Diphosphonate scintigraphy for the assessment of cardiac involvement by TTR amyloidosis is very useful and allows an effective diagnosis in patients correctly studied (monoclonal band assessment). In our center, approximately 1 of 4 scans under the suspicion of CA is positive. Although the number of applications is high, the percentage of patients whose diagnosis is not completed is elevated. A better knowledge of the diagnostic algorithm of this disease is recommended.

The number of requests for CA bone scan has increased in parallel with the increase in knowledge and the number of articles published in the literature.

PET tracers are promising techniques to assess the severity and follow-up of CA, but they require more rigorous studies.

Conclusions

Nuclear medicine is playing an increasing role in the diagnosis and classification of CA. However, despite diagnostic advances and the development of noninvasive algorithms, the monitoring of these is still patchy.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the patients experiencing this pathology whose greater knowledge allows better care; all the nursing, administrative, and support staff who collaborate in the care of our patients; the Lozano Blesa University Clinical Hospital and the Multihospital Nuclear Medicine Clinical Unit of Aragón, which allows us to carry

out research in this field; our colleagues Dr María Dolores Abos Olivares, Dr Enrique Prats Rivera, Dr Paula Razola Alba, Dr Pablo Revilla Martí, Dr Saida Ayala Atienza, Dr Montserrat Delgado Castro, and Dr Teresa Escalera Temprado; and the research group of rare diseases and the amyloidosis research group at the Lozano Blesa University Clinical Hospital, Spain.

REFERENCES

- Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet*. 2016;387:2641–2654.
- Saravai MJ. Sporadic cases of hereditary systemic amyloidosis. *N Engl J Med*. 2002;346:1818–1819.
- Cornwell GG 3rd, Murdoch WI, Kyle RA, et al. Frequency and distribution of senile cardiovascular amyloid. A clinicopathologic correlation. *Am J Med*. 1983;75:618–623.
- Willemson JT, Parkey RW, Bonte FJ, et al. Pathophysiologic considerations and clinicopathologic correlates of technetium-99m stannous pyrophosphate myocardial scintigraphy. *Semin Nucl Med*. 1980;10:54–69.
- Yood RA, Skinner M, Cohen AS, et al. Soft tissue uptake of bone seeking radiocalcium in amyloidosis. *J Rheumatol*. 1981;8:760–766.
- Shah KB, Inoue Y, Mehra MR. Amyloidosis and the heart: a comprehensive review. *Arch Intern Med*. 2006;166:1805–1813.
- Bremer DA, Jain M, Pimentel DR, et al. Human amyloidogenic light chains directly impair cardiomyocyte function through an increase in cellular oxidant stress. *Circ Res*. 2004;94:1008–1010.
- Crotty TB, Li CY, Edwards WD, et al. Amyloidosis and endomyocardial biopsy: correlation of extent and pattern of deposition with amyloid immunophenotype in 100 cases. *Cardiovasc Pathol*. 1995;4:39–42.
- Ridolfi RL, Bulkley BH, Hutchins GM. The conduction system in cardiac amyloidosis. Clinical and pathologic features of 23 patients. *Am J Med*. 1977;62:677–686.
- Pfehn JF, Southworth J, Cornwell GG 3rd. Brief report: atrial systolic failure in primary amyloidosis. *N Engl J Med*. 1992;327:1570–1573.
- Müller D, Roessner A, Rocken C. Distribution pattern of matrix metalloproteinases 1, 2, 3, and 9, tissue inhibitors of matrix metalloproteinases 1 and 2, and alpha2-macroglobulin in cases of generalized AA- and AL amyloidosis. *Vitroch Arch*. 2000;437:521–527.
- Smith RR, Hutchins GM. Ischemic heart disease secondary to amyloidosis of intramyocardial arteries. *Am J Cardiol*. 1979;44:413–417.
- Dubrey SW, Burke MM, Hawkins PN, et al. Cardiac transplantation for amyloid heart disease: the United Kingdom experience. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23:1142–1153.
- Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, et al. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2872–2891.
- Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, et al. Cardiac amyloidosis: evolving diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142:e7–e22.
- Montes J, López L, Chamorro JL, et al. Cardiac gallium uptake in amyloidosis. *Eur J Nucl Med*. 1984;9:438.
- Ohta H, Endo K, Kanoh T, et al. Technetium-99m(V) DMSA uptake in amyloidosis. *J Nucl Med*. 1989;30:2049–2052.
- Kobayashi H, Sakahara H, Itoh T, et al. Technetium-99m(V)dimercaptosuccinic acid uptake in intra-abdominal massive deposit of amyloid protein. *J Nucl Med*. 1993;34:815–817.
- Di Bella G, Pizzino F, Minutoli F, et al. The mosaic of the cardiac amyloidosis diagnosis: role of imaging in subtypes and stages of the disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15:1307–1315.
- Hazenberg BP, van Rijswijk MH, Lub-de Hooge MN, et al. Diagnostic performance and prognostic value of extravascular retention of ¹²⁵I-labeled senam amyloid P component in systemic amyloidosis. *J Nucl Med*. 2007;48:865–872.
- Minamimoto R, Kubota K, Ishii K, et al. Re-evaluating the potentials and limitations of ^{99m}Tc-aprotinin scintigraphy for amyloid imaging. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;3:261–271.
- Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2016;133:2404–2412.
- Rapezzi C, Lorenzini M, Longhi S, et al. Cardiac amyloidosis: the great pretender. *Heart Fail Rev*. 2015;20:117–124.
- Fine NM, Davis MK, Anderson K, et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Failure Society joint position statement on the evaluation and management of patients with cardiac amyloidosis. *Can J Cardiol*. 2020;36:322–334.

25. Boikhari S, Castaño A, Poznanski T, et al. ^{99m}Tc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013; 6:195–201.
26. Chen W, Dilisizian V. Molecular imaging of amyloidosis: will the heart be the next target after the brain? *Curr Cardiol Rep*. 2012; 14:226–233.
27. Janssen S, Pies DA, van Rijnswijk MH, et al. Soft-tissue uptake of ^{99m}Tc-diphosphonate and ^{99m}Tc-pyrophosphate in amyloidosis. *Eur J Nucl Med*. 1990; 16:663–670.
28. Falk RH, Lee VW, Rubinow A, et al. Sensitivity of technetium-99m-pyrophosphate scintigraphy in diagnosing cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 1983; 51:826–830.
29. Departamento de Sanidad Gobierno de Aragón. Atención Primaria Zaragoza III. [Internet]. Zaragoza. Available at: http://www.zaragoza3.es/Gerencia/Poblacion/pob_sector.htm.
30. Servicio Anonón de Salud. El Sector Sanitario de Barbastro. [Internet]. Barbastro. Available at: <http://sectorbastro.salud.aragon.es/es/elsector>.
31. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using ^{99m}Tc-3,3'-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46:1076–1084.
32. Hawkins PN, Lavender JP, Pepys MB. Evaluation of systemic amyloidosis by scintigraphy with ¹²⁵I-labeled serum amyloid P component. *N Engl J Med*. 1990; 323:508–513.
33. Glaudemans AW, Slart RH, Zeebregts CJ, et al. Nuclear imaging in cardiac amyloidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009; 36:702–714.
34. Han S, Chong V, Murray T, et al. Preliminary experience of ^{99m}Tc-aprotinin scintigraphy in amyloidosis. *Eur J Haematol*. 2007; 79:494–500.
35. De Ham-Del Moral FJ, Sánchez-Lajusticia A, Gómez-Bueno M, et al. Role of cardiac scintigraphy with ^{99m}Tc-DPD in the differentiation of cardiac amyloidosis subtype. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012; 65:440–446.
36. Kula RW, Engel WK, Line BR. Scanning for soft-tissue amyloid. *Lancet*. 1977; 309:92–93.
37. Wisenberg TA, Muz J, Sohn YH, et al. Value of positive myocardial technetium-99m-pyrophosphate scintigraphy in the noninvasive diagnosis of cardiac amyloidosis. *Am Heart J*. 1982; 103:468–473.
38. Treglia G, Glaudemans AW, Bertagna F, et al. Diagnostic accuracy of bone scintigraphy in the assessment of cardiac transthyretin-related amyloidosis: a bivariate meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018; 45:1945–1955.
39. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, et al. Systemic cardiac amyloidosis: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*. 2009; 120:1203–1212.
40. Dorbala S, Cuddy S, Falk RH. How to image cardiac amyloidosis: a practical approach. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020; 13:1368–1383.
41. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, et al. Natural history of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis and risk stratification using a novel staging system. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68:1014–1020.
42. Gillmore JD, Durrant T, Fontana M, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J*. 2018; 39:2799–2806.
43. Hunt DF, Fontana M, Burniston M, et al. Prognostic utility of the Perugini grading of ^{99m}Tc-DPD scintigraphy in transthyretin (ATTR) amyloidosis and its relationship with skeletal muscle and soft tissue amyloid. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017; 18:1344–1350.
44. Castaño A, DeLuga A, Weinberg R, et al. Serial scanning with technetium pyrophosphate (^{99m}Tc-PYP) in advanced ATTR cardiac amyloidosis. *J Nucl Cardiol*. 2016; 23:1355–1363.
45. Castano A, Haq M, Nawroty DL, et al. Multicenter study of planar technetium 99m pyrophosphate cardiac imaging: predicting survival for patients with ATTR cardiac amyloidosis. *JAMA Cardiol*. 2016; 1:880–889.
46. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, et al. Role of (99m)Tc-DPD scintigraphy in diagnosis and prognosis of hereditary transthyretin-related cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol Img*. 2011; 4:659–670.
47. Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, et al. Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. *J Nucl Med*. 2013; 54:476–490.
48. Villemagne VL, Ong K, Mulligan RS, et al. Amyloid imaging with (18F)-florbetaben in Alzheimer disease and other dementias. *J Nucl Med*. 2011; 52:1210–1217.
49. Law WP, Wang WY, Moore PT, et al. Cardiac amyloid imaging with ¹⁸F-Florbetaben PET: a pilot study. *J Nucl Med*. 2016; 57:1733–1739.
50. Park MA, Padera RF, Belanger A, et al. ¹⁸F-Florbetapir binds specifically to myocardial light chain and transthyretin amyloid deposits: autoradiography study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015; 8:e002954.
51. Dorbala S, Vangala D, Semer J, et al. Imaging cardiac amyloidosis: a pilot study using ¹⁸F-florbetapir positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014; 41:1652–1662.
52. Morgenstern R, Yeh R, Castano A, et al. ¹⁸Fluorine sodium fluoride positron emission tomography, a potential biomarker of transthyretin cardiac amyloidosis. *J Nucl Cardiol*. 2018; 25:1559–1567.
53. Dorbala S, Ando Y, Boikhari S, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: part 1 of 2—evidence base and standardized methods of imaging. *J Card Fail*. 2019; 25:e1–e39.
54. Poblete García VM, Rodado Marina S, García Vicente A, et al. Captación miocárdica benigna de ^{99m}Tc-HMDP en carcinoma de próstata: a propósito de tres casos. *Rev Esp Med Nuclear*. 2003; 22:35–39.
55. Al-Nahhas AM, Jimnouchi S, Anagnostopoulos C, et al. Clinical significance of technetium-99m methylene diphosphonate myocardial uptake: association with carcinoma of the prostate. *Eur J Nucl Med*. 1995; 22:148–153.

Publicación nº 2

CLINICAL CARDIOLOGY



ORIGINAL ARTICLE

Cardiology Journal

DOI: 10.5603/CJ.a2021.0085
 Copyright © 2021 Via Medica
 ISSN 1897-5593
 eISSN 1898-018X

Echocardiographic markers of cardiac amyloidosis in patients with heart failure and left ventricular hypertrophy

Jorge Melero Polo¹, Ana Roteta Unceta Barrenechea², Pablo Revilla Marti², Raquel Pérez Palacios³, Anyuli Gracia Gutierrez⁴, Esperanza Bueno Juana⁴, Alejandro Andrés Gracia², Saida Atienza Ayala⁵, Miguel Ángel Aibar Arregui⁴

¹Cardiology Department, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, Spain

²Nuclear Medicine Department, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, Spain

³Biochemistry and Molecular Biology, IIS-Aragón, Zaragoza, Spain

⁴Internal Medicine Department, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, Spain

⁵Neurology Department, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, Spain

Abstract

Background: Cardiac amyloidosis (CA), following a non-invasive diagnosis, constitutes an increasingly prevalent heart failure (HF) etiology. This study aims to determine which echocardiography findings help to diagnose CA in patients with left ventricular hypertrophy (LVH) admitted for decompensated HF.

Methods: The present study is a retrospective observational study on a cohort of 85 LVH patients admitted for HF decompensation, in which ^{99m}Tc-DPD scanning was performed to rule out transthyretin CA. The echocardiographic findings obtained were compared between CA and non-CA groups.

Results: From a total number of 85 patients, 49 (57.6%) met the CA criteria and 36 (42.3%) were ruled out for the disease. Interventricular septum thickness (16 ± 3 mm vs. 14 ± 3 mm), left ventricular posterior wall thickness (14 ± 3 mm vs. 11 ± 2 mm), left ventricular mass (259 ± 76 g vs. 224 ± 53 g), left ventricular end-diastolic diameter (48 ± 7 mm vs. 53 ± 6 mm), left ventricular end-diastolic indexed volume (51 ± 18 cm³/m² vs. 59 ± 16 cm³/m²), tricuspid annular plane systolic excursion (16 ± 5 mm vs. 20 ± 4 mm), right atrial area (27.4 ± 8.4 cm² vs. 22.2 ± 5.7 cm²) and strain relative apical sparing (2.2 ± 0.9 vs. 1.03 ± 0.4 ; $p = 0.04$) were significantly associated with the diagnosis of CA.

Conclusions: In patients with LVH admitted for HF decompensation, there are several echocardiographic features (LVH, reduced left ventricular cavity size, strain relative apical sparing, right atrial dilation, and altered right ventricular function) that are associated with the diagnosis of cardiac amyloidosis. (Cardiol J)

Key words: cardiac amyloidosis, echocardiography, heart failure, left ventricular hypertrophy

Introduction

Cardiac amyloidosis (CA) is an infiltrative disease caused by the extracellular deposition of defective proteins. To date, more than 30 poten-

tially amyloidogenic proteins have been described, although the majority of amyloidosis with cardiac presentation that are present in the clinical practice are systemic immunoglobulin light chain (AL) and transthyretin amyloidosis (ATTR), which, in turn,

Address for correspondence: Dr. Jorge Melero Polo, Cardiology Department, Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza, calle San Juan Bosco 15, CP: 50009 Zaragoza, Spain, tel: +34 661 05 85 66, e-mail: jorgemelero@polo@gmail.com

Received: 2.02.2021 Accepted: 12.07.2021 Early publication date: 2.08.2021

This article is available in open access under Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.

Cardiology Journal

is divided into the hereditary or variant (ATTR-v) and the senile or wild-type (ATTR-wt) forms.

Cardiac amyloidosis diagnosis required, until recent years, proof of amyloid material recovered by biopsy. Recently, a cardiac ATTR non-invasive diagnostic by gammagraphy with specific radiotracers and exclusion of the monoclonal component has been validated [1], and since, more cases, mainly from the wild type subtype, have been diagnosed without the need for histology. In fact, employing this approach, in recent reviews and scientific statements recommended histology just in two scenarios: a grade 1 uptake of myocardial radiotracer on cardiac gammagraphy or the presence of a monoclonal protein [2, 3].

The echocardiogram is often the first test that allows suspicion to the diagnosis of CA. Among all the characteristic echocardiographic findings of CA, the most frequent is left ventricular (LV) thickening [4]. This finding is a good starting point for establishing the suspicion of CA, but it is a non-specific finding that can be objectified by a multitude of causes: arterial hypertension, aortic valve disease, some myocardial disease or simply due to intensive training [5]. For all these reasons, some studies have sought new echocardiographic parameters in order to distinguish patients with amyloidosis from others with LV thickening of a different origin, especially arterial hypertension and hypertrophic cardiomyopathy [6–9]. To date however, none of the published studies have compared the echocardiographic characteristics of patients hospitalized for heart failure (HF) with final diagnosis of CA versus those with LV thickening of another cause.

Some research groups have found an ATTR prevalence of up to 13% in patients > 60 years old admitted for HF with preserved ejection fraction and left ventricular hypertrophy (LVH) [4]. Thus, it would be extremely useful to identify which echocardiographic parameters allow us to increase the diagnostic probability of CA in this subgroup, and hence select the patients that could benefit from a cardiac gammagraphy.

The aim of the study was to compare the echocardiographic findings from patients hospitalized due to CA and from patients with HF and LVH of other origins.

Methods

Study population

The study population consisted of a consecutive series of patients hospitalized in the document-

ed center between November 2013 and December 2019, due to *de novo* or chronic uncompensated HF, who presented LVH and who subsequently underwent a gammagraphy with ^{99m}Tc-DPD to rule out CA by transthyretin. The study cases selected were those patients who finally met the diagnostic criteria of CA, and for controls by those who did not meet the criteria; controls were paired by sex and age to avoid bias against study cases (Fig. 1).

Inclusion criteria: Patients > 18 years of age, with an established diagnosis of HF [8] and LVH by echocardiogram, who underwent a DPD gammagraphy during a *de novo* HF admission or known HF decompensation.

Exclusion criteria: Failure to meet any of the inclusion criteria. Refusal to participate in the study.

Sample size

Given that the number of cases with a CA diagnosis in the selected environment was limited, and with the purpose of increasing the statistical power of the study, all patients who met the inclusion criteria were selected through a sampling of consecutive cases.

Diagnostic criteria

For the diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis, we relied on the criteria as defined by the study of Gillmore et al. [1]: a grade 2–3 uptake of the myocardial radiotracer on cardiac gammagraphy with ^{99m}Tc-DPD presents a sensitivity of 91% and a specificity of 87% for the diagnosis of ATTR; this specificity increases to 100% (with respect to an invasive diagnosis by endomyocardial biopsy) by adding the criteria of absence of monoclonal protein in blood and urine. In the present study, since immunofixation was not performed in every patient during their hospitalization, the diagnosis of ATTR with grade 2–3 of gammagraphic capture in addition to a negative immunofixation or absence of diagnosis of monoclonal gammopathy in the monitoring was used. Considering this, although we can strongly state that the vast majority of the cardiac amyloidoses corresponded to the TTR subtype, it cannot be ruled out that some cases may correspond to other subtypes, therefore we did not distinguish between the different subtypes of amyloidosis and refer to this group as the group with CA. The study patients with a grade 1 uptake of the myocardial radiotracer or patients with monoclonal protein were excluded.

Left ventricular hypertrophy was defined as a thickness greater than or equal to 12 mm in any

Jorge Melero Polo et al., Echocardiographic markers of cardiac amyloidosis

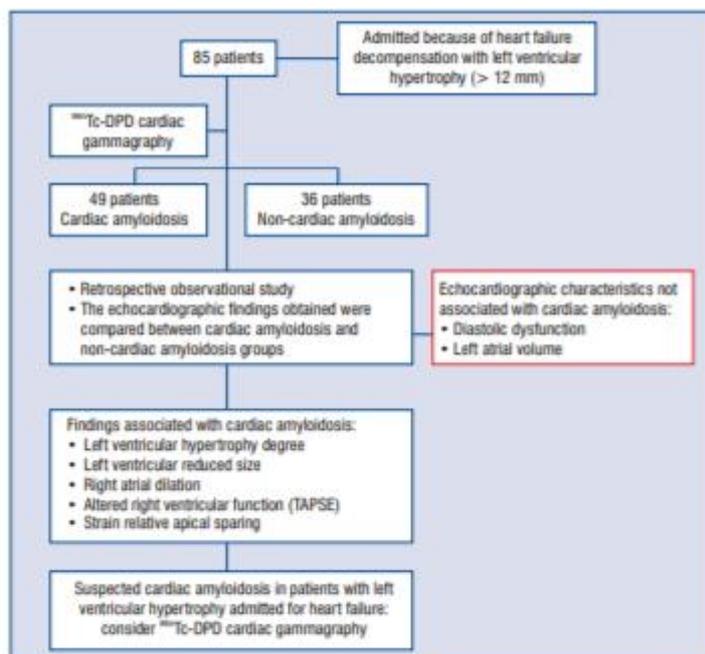


Figure 1. The present study showed that in patients with left ventricular hypertrophy admitted for heart failure decompensation, several echocardiographic features are associated with the diagnosis of cardiac amyloidosis; TAPSE — tricuspid annular plane systolic excursion.

segment of the LV wall as measured by echocardiogram.

For the diagnosis of HF, the diagnostic criteria described in the latest European Society of Cardiology (ESC) guidelines were used [10].

Clinical, analytical and echocardiographic collected data

For this study, the following parameters were collected:

- Demographic variables: sex and age;
- Relevant background: cardiovascular risk factors, evidences of atrial fibrillation or ischemic heart disease;
- Basal New York Heart Association class;
- Analytical parameters determined in the same admission in which the gammagraphy-DPD was requested: N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), ultra-sensitive troponin T, and glomerular filtering (CKD-EPI equation, expressed in mL/min/1.73 m²);
- Echocardiographic data: echocardiograms were performed in cabinet echocardiograms,

in Siemens Acuson sc2000 and Philips Envisor HD echocardiographs, by experienced independent echocardiographers. The measurements were obtained at the time of admission, without yet knowing the patient's diagnosis, thus avoiding potential biases. Interventricular septum and LV posterior wall maximum thickness, telediastolic and telesystolic LV diameters, LV mass, right atrial area, right ventricle basal diameter and left atrial volume were determined in two-dimensions. The Simpson biplanar method was used to calculate ejection fraction. Diastolic function was evaluated according to the current recommendations, by analyzing the transmitral flow by pulsed Doppler and mitral annulus speed by tissue Doppler, evaluating both E/A and E/e' ratio; pulmonary artery systolic pressure was estimated through tricuspid regurgitation; right ventricular function was evaluated by tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) and S' measurements. The presence of pericardial effusion was also evaluated. During the echo-

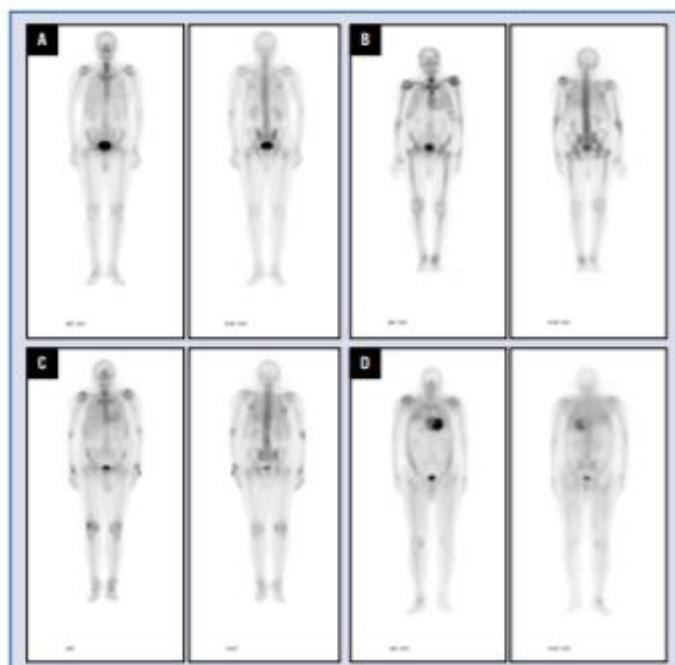


Figure 2. Cardiac gammagraphies with ^{99m}Tc -DPD, with different uptake grades in Perugini score; **A.** Grade 0; **B.** Grade 1; **C.** Grade 2; **D.** Grade 3.

cardiogram, both heart rate and body surface were recorded. All measurements were performed according to ESC guidelines [11];

- Gammagraphic data: the degree of gammagraphic uptake was collected in the test, according to which the diagnosis of cardiac amyloidosis by TTR was either confirmed or excluded. The degree of intensity of the radiotracer uptake using the Perugini scale (Fig. 2) [12].

Ethical aspects

The study was conducted in full compliance with current ethical standards (Declaration of Helsinki); an informed consent was obtained for each patient's data processing. The study was approved by our center's Ethics Committee. All data were collected in a secure database, guaranteeing total confidentiality.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed with IBM SPSS Statistics version 22. Variables were expressed as mean \pm standard deviation. Categorical variables are expressed as %. To evaluate the

differences between these categorical variables, the χ^2 test and the Fisher test were used, as appropriate in each case. For continuous variables with normal distribution, the Student t test was used for independent samples. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

Characteristics of the patients

Eighty-five patients were included in the study, with a mean age of 80 ± 9 years and from which 75.3% were male. 49 (57.6%) patients met the diagnostic criteria for CA (ATTR group) and in 36 (42.3%) patients the disease was ruled out (non-ATTR group).

Sex distribution was similar in both groups (77.6% vs. 72.2%; $p = 0.57$). In terms of age, patients with ATTR were slightly older (83 ± 9 vs. 77 ± 8 ; $p = 0.003$). There were no significant differences between both groups in atrial fibrillation rate, heart rate or body surface (Table 1).

Patients in the control group presented a higher rate of cardiovascular risk factors, which was only statistically significant in the case of dia-

Table 1. Basal data.

	Total	Amyloidosis	Non-amyloidosis	P
Total number of patients	85	49	36	
Male	64 (75.3%)	38 (77.6%)	26 (72.2%)	0.57
Age [years]	80 ± 9	83 ± 9	77 ± 8	0.003*
Arterial hypertension	73 (85.9%)	39 (71.6%)	34 (94.4%)	0.105
Diabetes mellitus	32 (37.6%)	12 (24.5%)	20 (55.6%)	0.03*
Dyslipidemia	52 (61.2%)	26 (53.1%)	26 (72.2%)	0.092*
Glomerular filtration	48 ± 19	48.4 ± 19	48 ± 19	0.88
Ischemic cardiomyopathy	21 (24.7%)	10 (20.4%)	11 (30.6%)	0.28
B-type natriuretic peptide [pg/mL]	10069 ± 12717	10500 ± 13800	9500 ± 11500	0.72
Troponin T [pg/mL]	128 ± 219	180 ± 272	50 ± 27	0.041*

*Sex distribution was similar in both groups. Patients with transthyretin amyloidosis were slightly older. Patients in the control group presented a higher rate of cardiovascular risk factors.

betes mellitus (56% vs. 25%; $p = 0.03$), although showing a trend in arterial hypertension (94% vs. 71%; $p = 0.105$), and dyslipidemia (72% vs. 53%; $p = 0.092$). Ischemic heart disease rate was also slightly higher in the control group (30% vs. 20%; $p = 0.28$).

Biomarkers

Troponin records on admission were significantly higher in patients with amyloidosis than in controls (180 ± 272 vs. 50 ± 27; $p = 0.041$). However, no significant differences were found in NT-proBNP and glomerular filtration values between groups.

Echocardiographic parameters

Interventricular septum thickness (16 ± 3 mm vs. 14 ± 3 mm; $p = 0.002$) and LV posterior wall thickness (14 ± 3 mm vs. 11 ± 2 mm; $p < 0.001$) were significantly higher in the CA group. LV mass, both as absolute values (259 ± 76 g vs. 224 ± 53 g; $p = 0.026$) and as indexed (151 ± 43 g/m² vs. 123 ± 23 g/m²; $p = 0.002$), was also significantly higher in the ATTR group.

Regarding LV dimensions, both telediastolic diameter (48 ± 7 mm vs. 53 ± 6 mm; $p = 0.004$) and indexed telediastolic volume (51 ± 18 cm³/m² vs. 59 ± 16 cm³/m²; $p = 0.004$) were significantly smaller in amyloidosis group. Telesystolic diameter and indexed telesystolic volume did not show statistically significant differences.

Strain data were recorded in only 15 patients. Relative apical sparing was significantly higher in the CA group (2.2 ± 0.9 vs. 1.03 ± 0.4; $p = 0.04$). Global longitudinal strain showed a clear trend towards its reduction in patients with CA (-12 ±

± 5.5% vs. -19 ± 0.6%; $p = 0.078$), although differences were not statistically significant.

Indexed left atrial volume was very high in both groups (55 ± 17 cm³ vs. 51 ± 17 cm³; $p = 0.5$), in the range of severe left atrial dilatation. No statistically significant differences were found.

Regarding right cavities, both right atrial area (27.4 ± 8.4 cm² vs. 22.2 ± 5.7 cm²; $p = 0.04$) and TAPSE (16 ± 5 mm vs. 20 ± 4 mm; $p = 0.004$) were more affected in the amyloidosis group. No significant differences were found in either the S'-wave, or the estimation of the pulmonary artery systolic pressure, or the right ventricle basal diameter.

Finally, regarding diastolic function parameters (quotients E/a and E/e') although a trend towards greater involvement was observed in patients with CA, no statistically significant differences were found. All results are shown in Tables 1 and 2.

Discussion

Cardiac amyloidosis is increasingly relevant for several reasons: Non-invasive diagnosis [1] was proved to be in higher prevalence of ATTR. In addition, recent studies with new drugs [13–15] have shown therapeutic targets capable of modifying the natural history of the disease. This highlights the importance of early diagnosis in an entity still underdiagnosed [16], among other reasons because it presents clinical manifestations that are similar to other much more frequent heart diseases [17].

The first test that often leads to CA clinical suspicion is the echocardiogram [18]. The most common echocardiographic findings in these patients are interventricular septum thickening and

Table 2. Echocardiographic data.

	Total	Amyloidosis	Other heart failure (wall > 12 mm)	P
Interventricular septum [mm]	15 ± 3	16 ± 3	14 ± 3	0.002*
LV posterior wall [mm]	13 ± 3	14 ± 3	11 ± 2	< 0.001*
LVEDD [mm]	50 ± 7	48 ± 7	53 ± 6	0.004*
LVESD [mm]	35 ± 7	35 ± 7	35 ± 6	0.086
LVEDVI [cm ³ /m ²]	55 ± 17	51 ± 18	59 ± 16	0.004*
LVESVI [cm ³ /m ²]	26 ± 11	25 ± 11	27 ± 12	0.49
LV mass [g]	243 ± 68	259 ± 76	224 ± 53	0.026*
Indexed mass [g/m ²]	138 ± 38	151 ± 43	123 ± 23	0.002*
LA volume [cm ³]	53 ± 17	55 ± 17	51 ± 17	0.5
RA area [cm ²]	25 ± 8	27.4 ± 8.4	22.2 ± 5.7	0.04*
RV basal diameter [mm]	40 ± 7	40 ± 9	40 ± 5	0.87
E/A ratio	1.4 ± 0.9	1.7 ± 1	1 ± 0.4	0.062
E/e' ratio	17.3 ± 7.1	18.1 ± 7.2	16.4 ± 7	0.36
Relative apical sparing	1.7 ± 0.8	2.2 ± 0.9	1.03 ± 0.4	0.04
Global longitudinal strain [%]		-12 ± 5.5	-19 ± 0.7	0.078
TAPSE [mm]	18 ± 5	16 ± 5	20 ± 4	0.004*
S' wave RV	11.4 ± 4	11.2 ± 4.7	11.7 ± 2.1	0.7
PASP [mmHg]	44 ± 15	44 ± 15	44 ± 14	0.96
LV ejection fraction [%]	54 ± 10	52 ± 10	55 ± 12	0.18
Effusion presence	14 (17%)	9 (23.7%)	5 (14.3%)	0.56

*Interventricular septum thickness, left ventricular posterior wall thickness, left ventricular mass, left ventricular end-diastolic diameter, left ventricular end-diastolic indexed volume, tricuspid annular plane systolic excursion, right atrial area and strain relative apical sparing were significantly associated with the diagnosis of cardiac amyloidosis. LV — left ventricle; LA — left atrium; RV — right ventricle; RA — right atrium; LVEDD — left ventricular end-diastolic diameter; LVESD — left ventricular end-systolic diameter; LVEDVI — left ventricular end-diastolic volume index; LVESVI — left ventricular end-systolic volume index; TAPSE — tricuspid annular plane systolic excursion; PASP — pulmonary artery systolic pressure

biauricular dilation. Diastolic dysfunction, with restrictive transmitral flow and increased filling pressures, is also a frequent finding with reduced e' wave from early stages of the disease. However, as these alterations are also found in many patients with HF, in many cases they do not assist in suspecting CA as an etiological diagnosis [19]. The speckled myocardial appearance (which has the disadvantage of being subjective and therefore highly operator dependent) and valve thickenings, which are more specific parameters, do not usually appear until advanced stages of the disease, and therefore are not reliable parameters for early diagnosis [20]. For all these reasons, it seems increasingly important to find parameters that help to select the patients most likely to suffer CA, in order to choose the candidates for new diagnostic tests, thus, being vital to study the echocardiographic characteristics of these patients.

The present study revealed that a greater LV wall thickness and smaller LV cavity size (meas-

ured by both diameter and telediastolic volume) may help to discriminate CA patients from patients with HF and LVH. This data is consistent with results in Uzan et al. [6], although in their study controls are formed by patients with LVH without HF. Also, Boldrini et al. [21], in a recent article included the LV wall thickness in a diagnostic score of CA in patients with LVH and confirm the diagnostic value of the wall thickness and the LV mass in these patients (Fig. 3).

The value of different parameters of the right ventricle cavities in the echocardiographic diagnosis of CA has been previously shown [6]: both the parameters of right ventricular systolic function (measured as TAPSE, S' and fractional area), and the size of the right atrium and right ventricle were significant in this regard, being the right ventricular free wall longitudinal strain (RV FWLS) the parameter with the greatest power to discriminate CA from other pathologies presenting hypertrophy. Other studies have already shown

Jorge Melero Polo et al., Echocardiographic markers of cardiac amyloidosis

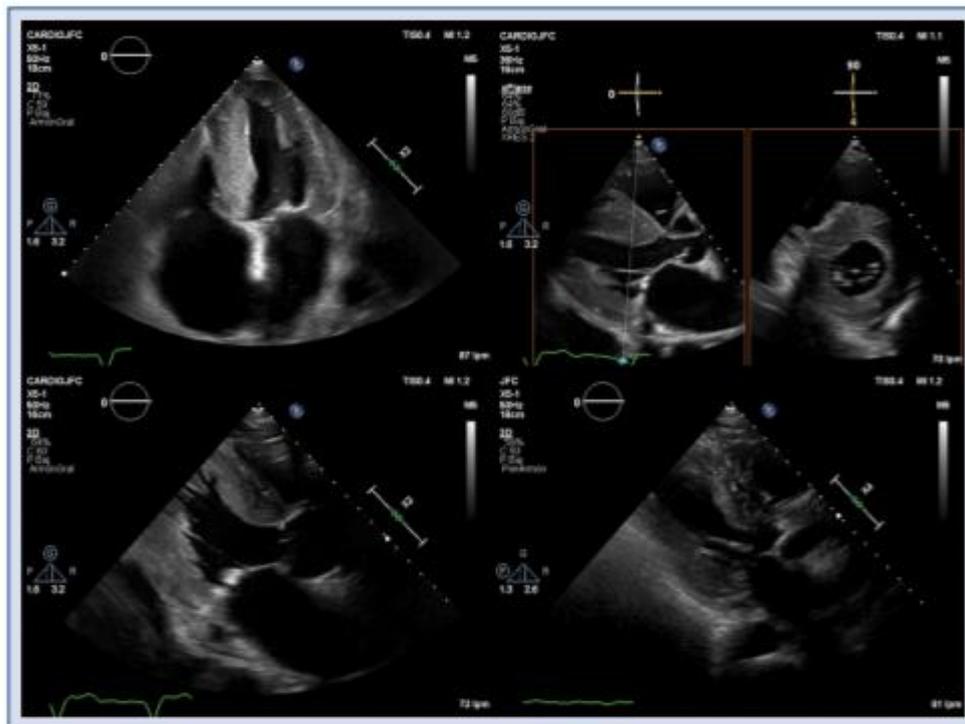


Figure 3. Echocardiography. The degree of left ventricular hypertrophy, left ventricular reduced size and right atrial dilatation increase the suspicion of cardiac amyloidosis.

the systolic involvement of the right ventricle measured by TAPSE or the fractional area in comparison with controls with LVH, patients with amyloidosis without cardiac involvement or healthy controls [21–23], as well as the prognostic value of such manifestation [22–24]. In the current study, in which the control group consisted of patients with HF and LVH, the differences in TAPSE and right atrial area were equally significant, which seems to reinforce the hypothesis that the involvement of the right cavities is an echocardiographic finding in favor of the diagnosis of CA. Similar to other studies that have studied right ventricular function in patients with CA, in the present study no difference was found in the pulmonary artery systolic pressure estimated through tricuspid regurgitation, which reinforces the idea that the right dysfunction is due to amyloid infiltration (as occurs in other cardiac structures) and not only to increased preload.

Regarding those values with no statistical significance in the current sample, perhaps the most striking is the diastolic dysfunction, which in the present study was measured from the E/A and E/e' ratios. In several studies [7, 21] comparing patients with CA versus LVH from another origin, statistically significant differences were obtained for this parameter; the substantial difference lies in the fact that the current controls also have HF (unlike the majority of studies with hypertensive controls or with hypertrophic cardiomyopathy without HF) having therefore a greater degree of diastolic dysfunction, with a much-increased average filling pressure in both groups. Moreover, the fact that they are patients admitted for HF provokes that the filling pressures of all these patients are even more increased. Thus, although the diastolic dysfunction is a typical feature in an early-stage of CA, it does not appear to be as discriminating as other parameters in a cohort of HF and LVH patients.

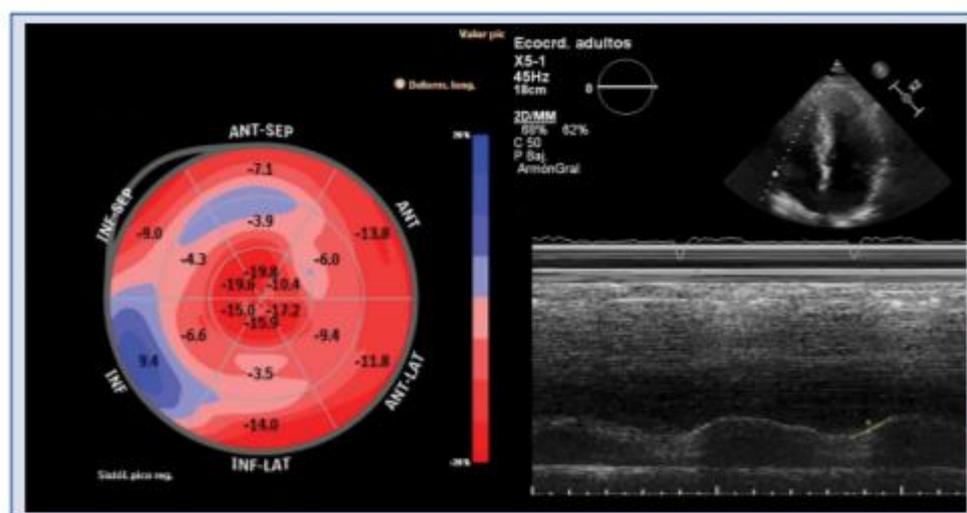


Figure 4. Altered right ventricular function and strain relative apical sparing also increase the suspicion of cardiac amyloidosis.

Something similar occurs with the LV ejection fraction [21] and left atrial volume, which in several studies [7, 25] have been shown to discriminate CA versus hypertensive patients or patients with hypertrophic cardiomyopathy. In one of these studies [25], the left atrium in patients with CA was in the range of severe dilation (similar to the present study) but the control group was composed of hypertensive patients, with much less dilated atria. In the current study, both groups presented means of severe dilation of the left atrium: when compared to controls with HF, this parameter is not as useful to differentiate patients with cardiac amyloidosis. Thus, the results in Liu et al. [7], in which the indexed left atrial volume showed high specificity to confirm the diagnosis of CA versus others with hypertrophic cardiomyopathy or hypertensive heart disease, were not confirmed in the present work versus controls with HF.

A parameter that has been widely studied in echocardiogram diagnosis, and which diagnostic value has been confirmed, is the involvement of the global longitudinal strain with preserved apical segment strain [6, 7, 21, 26, 27]. In the current series, despite strain data was only available in a few cases, relative apical sparing reached statistical significance, in accordance with the literature. Global longitudinal strain also showed a tendency to be clearly more impaired in patients with amyloidosis (Fig. 4).

Since this is a retrospective observational study with a relatively small sample size, specific cut off values were not recommended for each one of these echocardiographic parameters. However, given the high prevalence of the disease in this subgroup of patients (up to 13%) the authors would recommend that if severe right atrial dilatation, altered right ventricular function or relative apical sparing were found in patients with HF and LVH, gammagraphy should be mandatory.

Regarding biomarkers, the diagnostic value of the troponin to discriminate patients with CA compared to patients with LVH had already been highlighted in some studies [28]. The work herein, also confirms this point when compared to controls with HF.

The present study presents several limitations. First, the fact that only about half of the patients with CA have immunofixation prevents us from having a diagnosis of certainty of the amyloidosis subtype of each patient, therefore, it was not possible to specify what type of CA was treated in each case. In any case, given that the specificity for the diagnosis of ATTR for a grade 2 or 3 of gammagraphic uptake is 87% and that in the follow-up of patients no monoclonal gammopathy was subsequently detected, it can be stated that the vast majority of the current CA correspond to the TTR subtype.

Secondly, the fact that no post-acquisition measurements were taken to avoid bias, meant that some parameters were not available in many patients (affecting mainly to the collection of strain values), resulting in a very low statistical power of these parameters. Nonetheless, it was considered that the fact that all the measurements were made by independent echocardiographers, without knowing the patient's diagnosis, adds value to the results that were statistically significant.

Regarding the selection of controls, slight differences in age can be attributed, but since ATTR occurs in many cases at very advanced ages, these minimal differences can be considered acceptable. In addition, parameters such as NT-proBNP and glomerular filtration that have been shown to have a high prognostic value [29] were similar. Finally, the fact that the controls emerged from the same cohort were scanned to rule out CA minimizes any selection bias that may exist.

Conclusions

In patients with LVH admitted for cardiac decompensation, a series of echocardiographic characteristics such as: the degree of LVH, left ventricular reduced size, right atrial dilatation, altered right ventricular function and strain relative apical sparing, increase the suspicion of cardiac amyloidosis and are useful for selecting candidates for performing Tc-DPD gammagraphy to establish diagnosis.

Conflict of interest: None declared

References

- Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2016; 133(24): 2404–2412, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612, indexed in Pubmed: 27142678.
- García-Pavía P, Domínguez F, González-López E. Amiloidosis cardíaca por transtiretina. *Medicina Clínica*. 2021; 156(3): 128–134, doi: 10.1016/j.medcli.2020.06.064.
- Kittleson MM, Maurer MS, Ambekar AV, et al. Cardiac amyloidosis: evolving diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020; 142(1): e7–e22, doi: 10.1161/CIR.0000000000000792, indexed in Pubmed: 32476490.
- González-López E, Gallego-Deigado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015; 36(38): 2585–2594, doi: 10.1093/eurheartj/ehv338, indexed in Pubmed: 26224076.
- Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: a zebra hiding in plain sight? *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017; 10(3): e006186, doi: 10.1161/CIRCIMAGING.117.006186, indexed in Pubmed: 28298289.
- Uzun C, Lairez O, Raud-Raynier F, et al. Right ventricular longitudinal strain: a tool for diagnosis and prognosis in light-chain amyloidosis. *Amyloid*. 2018; 25(1): 18–25, doi: 10.1080/13506129.2017.1417121, indexed in Pubmed: 29260587.
- Liu D, Hu K, Niemann M, et al. Effect of combined systolic and diastolic functional parameter assessment for differentiation of cardiac amyloidosis from other causes of concentric left ventricular hypertrophy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013; 6(6): 1066–1072, doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000683, indexed in Pubmed: 24100046.
- Papadouras ED, Mirea O, Duchenne J, et al. Echo parameters for differential diagnosis in cardiac amyloidosis: a head-to-head comparison of deformation and nondeformation parameters. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017; 10(3): e005588, doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005588, indexed in Pubmed: 28298286.
- Sun JP, Stewart WJ, Yang XS, et al. Differentiation of hypertrophic cardiomyopathy and cardiac amyloidosis from other causes of ventricular wall thickening by two-dimensional strain imaging echocardiography. *Am J Cardiol*. 2009; 103(3): 411–415, doi: 10.1016/j.amjcard.2008.09.102, indexed in Pubmed: 19166099.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker S, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Failure*. 2016; 18(8): 891–975, doi: 10.1002/ehf2.592.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015; 28(1): 1–39, doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003, indexed in Pubmed: 25559473.
- Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using ^{99m}Tc-3,3'-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46(6): 1076–1084, doi: 10.1016/j.jacc.2005.05.073, indexed in Pubmed: 16168294.
- Ruberg F, Grogan M, Hanna M, et al. Transthyretin amyloid cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73(22): 2872–2891, doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.003.
- Maurer MS, Schwartz JB, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018; 379(11): 1007–1016, doi: 10.1056/NEJMoa1805689, indexed in Pubmed: 30145029.
- Adams D, Suhr OB, Dyck PJ, et al. Trial design and rationale for APOLLO, a Phase 3, placebo-controlled study of patisiran in patients with hereditary ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *BMC Neurol*. 2017; 17(1): 181, doi: 10.1186/s12883-017-0948-5, indexed in Pubmed: 28893208.
- Manolis A, Manolis A, Manolis T, et al. Cardiac amyloidosis: An underdiagnosed/underappreciated disease. *Eur J Intern Med*. 2019; 67: 1–13, doi: 10.1016/j.ejim.2019.07.022.
- Maurer MS, Bokhari S, Dancy T, et al. Expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. *Circ Heart Fail*. 2019; 12(9): e006075, doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006075, indexed in Pubmed: 31400867.
- Dancy T, Maurer M, Rapezzi C, et al. Clinical, ECG and echocardiographic clues to the diagnosis of TTR-related cardiomyopathy. *Open Heart*. 2016; 3(1): e000289, doi: 10.1136/openhrt-2015-000289.

Cardiology Journal

19. Chacko L, Martone R, Bandera F, et al. Echocardiographic phenotype and prognosis in transthyretin cardiac amyloidosis. *Eur Heart J*. 2020; 41(14): 1439–1447, doi: 10.1093/eurheartj/ehz905, indexed in Pubmed: 31950987.
20. Di Nunzio D, Recupero A, de Gregorio C, et al. Echocardiographic findings in cardiac amyloidosis: inside two-dimensional, Doppler, and strain imaging. *Curr Cardiol Rep*. 2019; 21(2): 7, doi: 10.1007/s11886-019-1094-z, indexed in Pubmed: 30747298.
21. Boldrini M, Cappelli F, Chacko L, et al. Multiparametric echocardiography scores for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020; 13(4): 909–920, doi: 10.1016/j.jcmg.2019.10.011, indexed in Pubmed: 31864973.
22. Bellavia D, Pellikka PA, Dispenzieri A, et al. Comparison of right ventricular longitudinal strain imaging, tricuspid annular plane systolic excursion, and cardiac biomarkers for early diagnosis of cardiac involvement and risk stratification in primary systemic (AL) amyloidosis: a 5-year cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012; 13(8): 680–689, doi: 10.1093/ehjci/jev009.
23. Bodez D, Ternacle J, Guefflich A, et al. Prognostic value of right ventricular systolic function in cardiac amyloidosis. *Amyloid*. 2016; 23(3): 158–167, doi: 10.1080/13506129.2016.1194264, indexed in Pubmed: 27348696.
24. Cappelli F, Porciani MC, Bergesio F, et al. Right ventricular function in AL amyloidosis: characteristics and prognostic implication. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012; 13(5): 416–422, doi: 10.1093/ehjcard/ehz289, indexed in Pubmed: 22180463.
25. Fitzgerald BT, Scalia GM, Cain PA, et al. Left atrial size—another differentiator for cardiac amyloidosis. *Heart Lung Circ*. 2011; 20(9): 574–578, doi: 10.1016/j.hlc.2011.06.002, indexed in Pubmed: 21763199.
26. Quarta CC, Solomon SD, Uraizee I, et al. Left ventricular structure and function in transthyretin-related versus light-chain cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2014; 129(18): 1840–1849, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006242, indexed in Pubmed: 24563469.
27. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart*. 2012; 98(19): 1442–1448, doi: 10.1136/heartjnl-2012-302353, indexed in Pubmed: 22865865.
28. Takashio S, Yamamuro M, Izumiya Y, et al. Diagnostic utility of cardiac troponin T level in patients with cardiac amyloidosis. *ESC Heart Fail*. 2018; 5(1): 27–35, doi: 10.1002/ehf2.12203, indexed in Pubmed: 28869340.
29. Gilmore JD, Dany T, Fontana M, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J*. 2018; 39(30): 2799–2806, doi: 10.1093/eurheartj/ehz089, indexed in Pubmed: 29048471.

Publicación nº 3



ORIGINAL

Estudio descriptivo de la amiloidosis por transtiretina en un hospital de tercer nivel sin unidad de referencia

E. Bueno Juana^{a,*}, A. Gracia Gutiérrez^b, J. Melero Polo^c,
A. Roteta Unceta-Barrenechea^d, A. Andrés Gracia^d,
C. Lahuerta Pueyo^e, S. Menao Guillén^e, P. Revilla Martí^c y M.Á. Aibar Arregui^a

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital General de la Defensa, Zaragoza, España

^c Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

^d Departamento de Medicina Nuclear, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

^e Departamento de Bioquímica Clínica y Patología Molecular, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

Recibido el 8 de septiembre de 2020; aceptado el 31 de enero de 2021

PALABRAS CLAVE

Amiloidosis cardíaca;
Transtiretina;
Insuficiencia
cardíaca;
Miocardiopatía;
Polineuropatía

Resumen

Antecedentes y objetivo: La amiloidosis por transtiretina (ATTR) es una enfermedad rara que forma parte de las amiloidosis sistémicas, y es una enfermedad amenazante para la vida. Puede afectar a todos los órganos y sistemas, siendo la más frecuente la afectación neurológica y cardíaca. El objetivo de este estudio es detectar posibles casos de ATTR y realizar un estudio descriptivo de los mismos.

Material y métodos: Estudio descriptivo unicéntrico realizado en un hospital de tercer nivel en el que se incluyen pacientes con sospecha de ATTR entre septiembre de 2016 y enero de 2020. **Resultados:** Se detectan 190 pacientes sospechosos de ATTR. En el estudio se incluyen 100 de ellos, así como 10 familiares de pacientes en los que se detecta ATTR en su variante genética. En total, se detecta ATTR variante genética en 7 individuos (3 con mutación presintomática de la enfermedad), 16 pacientes con ATTR asociada a la edad y 31 individuos con amiloidosis cardíaca no filiada con las pruebas realizadas, lo que confirma la presencia de esta enfermedad en áreas no endémicas.

Conclusiones: La ATTR es una enfermedad que se ha de tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de pacientes que presentan insuficiencia cardíaca con FEVI preservada, principalmente si se asocia a síntomas neurológicos.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: espemune90@gmail.com (E. Bueno Juana).

<https://doi.org/10.1016/j.rce.2021.01.007>

0014-2565/© 2021 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Cardiac amyloidosis;
Transthyretin;
Heart failure;
Cardiomyopathy;
Polyneuropathy

A descriptive study of transthyretin amyloidosis in a tertiary hospital without a referral unit**Abstract**

Background and objective: Transthyretin amyloidosis (ATTR) is a rare disease that is part of systemic amyloidosis and is life-threatening. It can affect all organs and systems, the most frequent being neurological and cardiac involvement. This study aims to detect possible ATTR cases and carry out a descriptive study of them.

Material and methods: Descriptive single-centre study carried out in a tertiary hospital, which included patients with suspected ATTR between September 2016 and January 2020.

Results: A total of 190 suspected ATTR patients were detected. The study includes 100 of these patients, as well as 10 relatives of patients in whom ATTR was detected in its genetic variant (ATTRv). In total, ATTRv was detected in 7 individuals (3 with a presymptomatic mutation of the disease), 16 patients with age-related ATTR and 31 individuals with unknown cardiac amyloidosis with the tests performed, which confirms the presence of this disease in non-endemic areas.

Conclusions: ATTR is a disease that must be taken into account in the differential diagnosis of patients with heart failure with preserved LVEF, especially if associated with neurological symptoms.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

Introducción

Las amiloidosis sistémicas son un grupo de enfermedades, consideradas raras hasta ahora, que se caracterizan por el depósito extracelular de material amiloide. Este amiloide está compuesto por un núcleo común de glicosaminoglicanos (GAG) y de un precursor amiloide sérico (SAP) que actúa como reactante de fase aguda y es resistente a la acción de las proteasas endógenas; a este núcleo se une una proteína característica de cada tipo de amiloidosis^{1,2}. Esta proteína sufre en su conformación un mal plegamiento en forma de lámina β que hace que sea más insoluble y resistente a la proteólisis y se deposite de forma patológica en los tejidos³.

Los tipos más frecuentes de amiloidosis sistémicas son: la amiloidosis primaria (AL), en la que se produce depósito de cadenas ligeras kappa o lambda producidas por un clon de células plasmáticas medulares, y que se asocia a discrasias sanguíneas; la amiloidosis secundaria, en la cual se deposita un reactante de fase aguda y se relaciona con enfermedades inflamatorias crónicas, como la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria intestinal o la fiebre reumática; y la amiloidosis por depósito de transtiretina (ATTR). En la literatura aparecen descritas más de 30 proteínas causantes de amiloidosis y se sugiere que cualquier proteína podría producir depósitos amiloideos en determinadas circunstancias^{1,4-6}.

La transtiretina (TTR) es una proteína de 127 aminoácidos, responsable del transporte de tiroxina y retinol, producida fundamentalmente en el hígado, aunque un 5% se produce en los plexos coroideos cerebrales y en el epitelio pigmentario de la retina. Está codificada por un gen compuesto de 4 exones que se localiza en el cromosoma 18. Esta proteína, por causas que se desconocen, tiende a formar fibrillas amiloideas que se pueden depositar en los tejidos produciendo daño tisular y toxicidad celular^{1,6,7}.

El depósito de TTR se puede producir por 2 mecanismos: la variante senil, asociada a la edad o *wild-type ATTR* (ATTRwt) y la variante hereditaria (ATTRv). La ATTRwt se produce de forma esporádica y se asocia al envejecimiento; es más frecuente en varones mayores de 60 años y su incidencia aumenta con la edad. En el caso de la ATTRv se produce como consecuencia de diferentes mutaciones del gen de la TTR, que conllevan la producción y el depósito de una proteína defectuosa^{1,7-9}.

El diagnóstico *gold standard* de la ATTR continúa siendo el estudio histológico; sin embargo, los últimos algoritmos defienden el diagnóstico no invasivo de la ATTR con afectación cardíaca. Este diagnóstico se realiza a través de pruebas de medicina nuclear como la gammagrafía con ^{99m}Tc ácido-3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico (^{99m}Tc-DPD), acompañado de un estudio de inmunofijación de sangre y orina, dejando el estudio histológico para aquellos pacientes en los que no se puede llegar a un diagnóstico de certeza mediante técnicas no invasivas^{4,10,11}.

A pesar de los avances técnicos el diagnóstico de la ATTR, y más en concreto de la ATTRv, continúa siendo un reto para el clínico, lo que la convierte en una entidad infradiagnosticada, particularmente en zonas no endémicas donde el índice de sospecha de la enfermedad es bajo^{8,10}.

El motivo de llevar a cabo este estudio es la sospecha de que, al tratarse como hemos dicho de una entidad infradiagnosticada y encontrarnos en una zona no endémica, existan muchos casos de ATTR que no se hayan diagnosticado al no haberse establecido la sospecha clínica. En este trabajo se selecciona una serie de pacientes con alta probabilidad de padecer ATTR: el objetivo principal del mismo es la detección de pacientes que presentan dicha enfermedad, y el objetivo secundario es llevar a cabo un estudio descriptivo de las características principales desde los diferentes puntos de vista de los pacientes detectados.

Material y métodos

Se trata de un estudio descriptivo unicéntrico retrospectivo realizado en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza), en el que se incluyen pacientes con sospecha de ATTR entre septiembre de 2016 y enero de 2020.

La hipótesis inicial de dicho estudio es la existencia de sujetos que padecen ATTR que no se han detectado previamente.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, ingresados en los servicios de medicina interna o cardiología, o valorados en las consultas de esos servicios de nuestro hospital, que presentaban insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada (FEVI \geq 50%) en ausencia de valvulopatía o hipertensión arterial de larga evolución y que, además, asociaran al menos uno de los siguientes criterios: antecedentes de disautonomía (entendido como presencia de síntomas característicos de la misma como hipotensión ortostática, síncope, alteraciones en la sudoración, disfunción eréctil e incontinencia urinaria), síndrome del túnel del carpo bilateral de causa no aclarada, polineuropatía de origen no filiado o pruebas de imagen previas o actuales sugestivas de amiloidosis cardíaca (gammagrafía con ^{99m}Tc -DPD o resonancia magnética nuclear [RMN] cardíaca).

Los criterios de exclusión fueron:

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes que rechazasen la inclusión en el estudio.

Se realizó una revisión de la historia clínica y se recogieron datos epidemiológicos, clínicos, analíticos y de pruebas de imagen en una base de datos.

A los pacientes incluidos en el estudio, previa información y firma del consentimiento correspondiente, se les extrajeron 3 mL de sangre periférica para realizar la extracción de ADN y con ello el estudio genético mediante secuenciación tipo Sanger, secuenciando las regiones exónicas codificantes e intrónicas colindantes de los exones 2, 3 y 4 del gen de la TTR, para confirmar o descartar el diagnóstico de ATTRv.

Se propuso la realización del estudio genético a los familiares de primer grado de los pacientes en los que se detectaron mutaciones patógenas.

Se consideró el diagnóstico de miocardiopatía amiloidea en aquellos pacientes con gammagrafía positiva (score 2-3 de Perugini) o RMN cardíaca compatible.

Una vez realizada la revisión de los pacientes se clasificaron en los siguientes subgrupos:

- Sin amiloidosis cardíaca: gammagrafía negativa.
- ATTR: gammagrafía positiva con inmunofijación en sangre y orina negativas. Si existe mutación TTR se trata de ATTRv, y si no está presente ATTRwt.
- Amiloidosis cardíaca no filiado: pacientes con gammagrafía positiva e inmunofijación positiva o gammagrafía positiva en los que no se ha realizado inmunofijación.

De estos grupos de pacientes, para nuestro estudio descriptivo, hemos tenido en cuenta los grupos de ATTRv y ATTRwt, así como las amiloidosis cardíacas no filiadadas.

El estudio estadístico se ha realizado a través del programa SPSS en su versión 20, realizando un estudio descriptivo de las diferentes variables recogidas.

En ningún caso se interfirió en el manejo clínico de los pacientes por parte de sus médicos responsables. Las únicas intervenciones en este estudio fueron la revisión de la historia clínica y el estudio genético a todos los pacientes incluidos. Si en algún caso se realizaron pruebas adicionales posteriores a la inclusión del paciente en el estudio estas no se reflejan en las estadísticas del presente trabajo.

Este estudio ha sido valorado y aceptado por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón. Además, se ha informado a todos los pacientes sobre el estudio y su voluntariedad, firmando todos ellos el consentimiento informado del mismo.

Resultados

Se han detectado 190 pacientes que cumplen los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, de los cuales para el estudio se han incluido 100 pacientes, en los que se ha podido confirmar o descartar la enfermedad. Los otros 90 pacientes se han descartado, al no poder establecer ni descartar el diagnóstico de amiloidosis con las pruebas que se habían realizado en la práctica habitual, ya que no se había realizado gammagrafía y/o estudio histopatológico como parte del estudio etiológico de su enfermedad, y por nuestra parte no hemos intervenido en el manejo de los pacientes.

Se ha realizado estudio genético a 10 familiares directos de pacientes que presentan mutaciones patogénicas, lo que nos lleva a un total de 110 individuos incluidos en el estudio, a pesar de lo cual, dichos sujetos no se van a incluir en las comparaciones realizadas, ya que se trata de un grupo independiente que no presenta manifestaciones clínicas de la enfermedad y, por tanto, no son pacientes afectados de la misma (fig. 1).

Los sujetos incluidos en el estudio presentan edades comprendidas entre 20 y 94 años, con una media de $75,9 \pm 16,2$ años. La relación de varones frente a mujeres es de 75:35 (68,2%:31,8%).

Un total de 3 sujetos eran originarios de Rumania, 5 de Ghana, un paciente de Cuba, uno de Gambia y el resto eran de nacionalidad española.

Respecto a las pruebas realizadas a todos los sujetos incluidos en el estudio 101 individuos (se incluye un portador asintomático de la enfermedad, al tratarse de un familiar de un paciente con clínica muy importante de la enfermedad a edad temprana) tenían gammagrafía cardíaca siendo positiva (score de Perugini 2-3) para amiloidosis en 57 de ellos (56,4%), no concluyente (score 1) en 2 (1,9%) y negativa en 42 (41,6%). En 43 pacientes se había realizado inmunofijación en sangre y orina, detectándose alteraciones en 11 de ellos (25,6%). Se disponía de resultados anatomopatológicos en 14 pacientes del total, todos ellos de biopsias de grasa subcutánea, siendo positivos para depósitos amiloides 2 casos, sin disponer de informe inmunohistoquímico del tipo de amiloide detectado.

Por último, se realizó el estudio genético a todos los individuos para detectar mutaciones en el gen TTR, encontrando mutaciones en 7 de ellos:

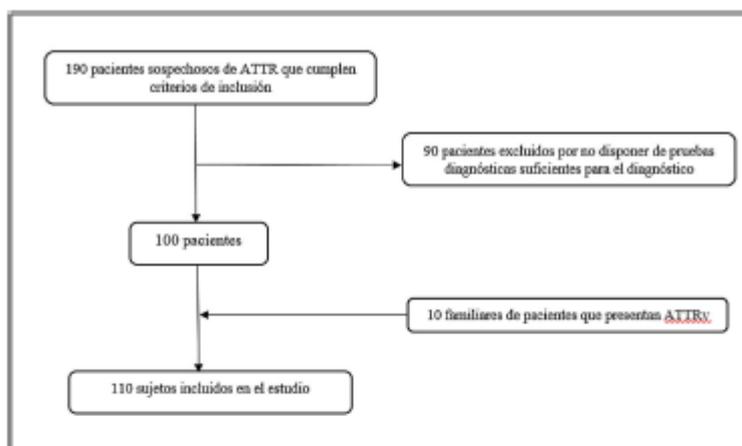


Figura 1 Algoritmo de inclusión de pacientes en el estudio.

- Un caso de amiloidosis ATTR con la mutación Glu74Gln natural de Rumanía y una de sus hijas portadora presintomática de la mutación.
- Tres casos de ATTRv con la mutación Val142Ile, uno en homocigosis (natural de Ghana) y 2 en heterocigosis (de nacionalidad española) y 2 portadores presintomáticos de la mutación (familiares de los casos confirmados).

Las características de los pacientes con ATTRv se pueden revisar en un artículo publicado previamente por los autores¹².

Con estas pruebas complementarias y los criterios expuestos previamente se puede descartar la presencia de amiloidosis cardíaca por transtiretina en 42 pacientes, así como en 3 familiares de pacientes afectados que no presentaba mutación patogénica y a los que no se realizaron más pruebas complementarias al tratarse de sujetos asintomáticos. Se detectan, por tanto, 4 pacientes con ATTRv, además de 3 individuos portadores presintomáticos de mutaciones amiloidogénicas; 26 individuos afectados de ATTRwt, 31 pacientes con amiloidosis cardíaca no filiada y un paciente con amiloidosis AL (captación débil en gammagrafía con ^{99m}Tc-DPD, inmunolectroforesis en sangre y orina positiva y presencia de enfermedad hematológica concomitante).

En la tabla 1 se muestran las características clínicas, analíticas y pruebas complementarias de los pacientes incluidos en los grupos ATTRv, ATTRv presintomáticos, ATTRwt y amiloidosis no filiada, lo que suma un total de 64 pacientes.

Discusión

La ATTR presenta 2 variantes en función de si se produce como consecuencia de una mutación en el gen de la TTR (ATTRv) o se produce por una alteración de la TTR asociada a la edad (ATTRwt).

En el caso de la ATTRv se han descrito más de 100 mutaciones diferentes, que se transmiten de forma autosómica dominante, siendo las más frecuentes la mutación Val50Met

y la Val142Ile. Además, se ha comprobado la distribución endémica de dicha enfermedad en algunas áreas determinadas como Portugal, Japón, Suecia o Brasil, pero se describen con frecuencia crecientes casos en zonas no consideradas como endémicas^{7,8}.

Presenta una prevalencia general de 1/100.000 habitantes⁹, que puede ser mayor en zonas endémicas como Portugal o Suecia, con valores de 1/10.000¹³ (prevalencia de Val50Met de 1/538 en la zona norte de Portugal, 4% en la zona norte de Suecia y prevalencia de Val142Ile del 4% en población de raza negra)^{1,6,10}.

Sin embargo, según se desprende de la revisión de la literatura, se trata de una entidad infradiagnosticada, sobre todo en zonas no endémicas. Los datos publicados recientemente por nuestro grupo apoyan esta idea de infradiagnóstico, ya que demuestran una prevalencia de mutación patológica en el gen de la TTR de 1/230 en la población mundial, siendo de 1/1.269 en la población europea. Esto hace pensar que, aunque no todos los individuos desarrollen la enfermedad, la prevalencia real puede ser mayor que la que se conoce actualmente¹⁴. En el caso de los individuos con mutación TTR, pero gammagrafía negativa, se considera que son portadores presintomáticos de la enfermedad desde el punto de vista cardiológico.

La variante de ATTR que se denominaba senil o asociada a la edad (ATTRwt) presenta una prevalencia estimada del 25% en series de autopsias de pacientes mayores de 80 años^{15,16}. Además, en una serie de estudios gammagráficos realizados a individuos mayores de 75 años sin sospecha de amiloidosis se constató una prevalencia de captación grado 2-3 miocárdica en un 3,88% de los varones y un 0,77%, en mujeres¹⁷.

La alta prevalencia de amiloidosis en nuestra muestra se justifica por la selección de pacientes tan estricta que se ha realizado para conseguir la detección del mayor número de pacientes posible con ATTR. El objetivo de nuestro estudio no ha sido determinar la prevalencia de la enfermedad sino demostrar, con un tamaño muestral reducido, la existencia de pacientes no diagnosticados previamente y que tenían datos suficientes para sospechar esta entidad.

Tabla 1 Tabla resumen de las principales características de los pacientes diagnosticados de amiloidosis cardíaca

	ATTRv	ATTRwt	Amiloidosis no filada
Número de pacientes	4	26	31
Edad media	70,5	81,5	85,5
Síntomas cardíacos compatibles con IC	100% (4)	100% (26)	80,7 (25)
Afectación neurológica	50% (2)	23,1% (6)	9,7% (3)
Parestesias	0%	66,7% (4)	33,3% (1)
Debilidad muscular	50% (1)	33,3% (2)	33,3% (1)
Dolor neuropático	0%	0%	33,3% (1)
Convulsiones	50% (1)	0%	0%
Accidente cerebrovascular (100% Isquémicos)	50% (2)	11,5% (3)	19,4% (6)
Síndrome de túnel del carpo	25% (1)	23,1% (6)	19,4% (6)
Afectación disautonómica	25% (1)	23,1% (6)	19,4% (6)
Hipotensión ortostática	0%	66,7% (4)	0%
Síncopes	25% (1)	16,7% (1)	50% (3)
Incontinencia urinaria	0%	16,7% (1)	50% (3)
Alteración de la sudoración	0%	0%	0%
Afectación gastrointestinal	0%	3,9% (1)	19,2% (5)
Alteraciones visuales	0%	11,5% (3)	15,4 (4)
Afectación función renal	75% (3)	26,9 (7)	19,4% (6)
Microalbuminuria	50% (2)	100% (7)	100% (6)
Proteinuria	25% (1)	42,9% (3)	33,3% (2)
Creatinina (mg/dL)	1,01	1,4	1,3
Filtrado glomerular (mL/min/m ²)	57,7	54,3	53,9
ECG realizado	100% (3)	88,5% (23)	96,7% (30)
Fibrilación auricular	25% (1)	69,6% (16)	56,7% (17)
Bajos voltajes	25% (1)	4,3% (1)	13,3% (4)
Patrón de pseudoinfarto	0%	21,7% (5)	16,7% (5)
BRDHH	0%	13% (3)	20% (6)
BRIHH	25% (1)	13% (3)	13,3% (4)
BAV primer grado	0%	13% (3)	10% (3)
BAV segundo grado	0%	4,3% (1)	6,7% (2)
BAV completo	25% (1)	0%	6,7% (2)
Portador marcapasos	25% (1)	4,3% (1)	13,3% (4)
Ecocardiograma realizado	100% (4)	96,2% (25)	83,9% (26)
Hipertrofia ventrículo izquierdo	75% (3)	80% (20)	73,1% (19)
Dilatación biauricular	25% (1)	48% (12)	53,9% (14)
Derrame pericárdico	25% (1)	24% (6)	11,5% (3)
Engrosamiento válvulas AV	50% (2)	12% (3)	15,4% (4)
Disfunción diastólica	75% (3)	36% (9)	42,3% (11)
Patrón moteado/refringente	50% (2)	24% (6)	30,7% (8)
Hipertensión pulmonar	50% (2)	48% (12)	38,5% (10)
Septo interventricular (mm)	16,67	15,7	14,9
Pared posterior (mm)	13,3	12,8	13,6
FEVI (%)	52,8	52,5	53,1
NT-ProBNP (pg/mL)	8192	9083,7	8450
RMN realizada	50% (2)	11,5% (3)	0%
Hipertrofia VI	50% (1)	66,7% (2)	
Realce tardío transmural	0%	0%	
Realce tardío subendocárdico	50% (1)	66,7% (2)	
Realce heterogéneo	50% (1)	0%	
ENG/EMG realizado	0%	3,9% (1) (normal)	0%
Gammagrafía realizada	50% (2)	100% (26)	100% (31)
Positiva	100% (2)	92,3% (24)	100% (31)
Negativa	0%	3,9% (1)	0%
No concluyente	0%	3,9% (1)	0%

Tabla 1 (continuación)

	ATTRv	ATTRwt	Amiloidosis no filtrada
<i>Imunoelectroforesis realizada</i>	75% (3)	100% (26)	16,1% (5)
Positiva	33,3% (1)	0%	100% (5)
Negativa	66,7% (2)	100% (26)	0%
<i>Anatomía patológica realizada</i>	75% (3)	19,2% (5)	7,7% (2)
Positiva	33,3% (1)	20% (1)	0%
Negativa	66,7% (2)	80% (4)	100% (2)

AV: auriculoventriculares; BAV: bloqueo auriculoventricular; BRDHH: bloqueo de rama derecha del Haz de His; BRIHH: bloqueo de rama izquierda del Haz de His; ECG: electrocardiograma; EMG: electromiograma; ENG: electroneurograma; IC: insuficiencia cardíaca; RMN: resonancia magnética nuclear.

Con este trabajo queremos insistir en la necesidad de incluir la ATTR en el diagnóstico diferencial de los pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada y, sobre todo, en aquellos que asocian signos y síntomas claramente relacionados con ella y que en su mayoría pueden obtenerse con una historia clínica rigurosa.

En el momento actual la ATTR, y sobre todo la ATTRwt, ya no se puede considerar una enfermedad rara, sino infradiagnosticada, y nuestros datos así lo confirman: presencia de un 28,18% de individuos con amiloidosis cardíaca en los que no se ha podido definir la etiología (individuos con gammagrafía positiva e inmunofijación positiva y los que presentan gammagrafía no concluyente independientemente del resultado de la inmunofijación), de los cuales probablemente una gran parte pertenecerán al grupo ATTR, teniendo en cuenta la literatura existente al respecto^{18,19}.

En total más del 56% de las gammagrafías realizadas a los pacientes de este estudio han mostrado captación cardíaca. Este dato puede ser engañoso y de ninguna manera refleja la prevalencia real de la enfermedad, puesto que se trata de una muestra de pacientes altamente seleccionada para detectar casos ocultos y, además, incluye pacientes con pruebas previas sugestivas de amiloidosis cardíaca.

El objetivo de este trabajo nunca ha sido calcular la prevalencia de la enfermedad, sino describir una situación puntual en nuestro centro que creemos se puede extrapolar a otros centros similares. Lo cierto es que, con criterios estrictos de selección, la rentabilidad de las gammagrafías solicitadas es alta y nos permite detectar casos de ATTR de forma no invasiva e, incluso en zonas no endémicas como la nuestra, solicitar el pertinente estudio genético y detectar casos de ATTRv que de otra forma habrían quedado sin diagnosticar.

Las manifestaciones clínicas de la ATTRv dependen fundamentalmente de la variante génica que provoca la enfermedad, aunque se han descrito fenotipos variables en pacientes con la misma mutación en dependencia del área geográfica y otras variables. Hay variantes génicas que se manifiestan fundamentalmente en forma de polineuropatía sensitivo-motora de predominio axonal y síntomas de afectación del sistema nervioso autónomo, y otras en las que predomina la presencia de miocardiopatía infiltrativa con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada, aunque existen multitud de fenotipos mixtos que dificultan aún más el diagnóstico de la enfermedad.

Estas formas más típicas se pueden ver acompañadas de alteraciones en otros órganos y sistemas con aparición de síndrome del túnel del carpo, insuficiencia renal crónica

y alteraciones de la visión con presencia de opacidades vitreas, entre otras. En el caso de la ATTRwt se describen alteraciones principalmente cardíacas que se acompañan en un gran porcentaje de síndrome del túnel carpiano^{7,8,20-22}.

En nuestra muestra, en el caso de ATTRv, dado que el principal criterio de selección e inclusión es la presencia de insuficiencia cardíaca con FEVI preservada, se observa una mayor afectación cardíaca (100%) que afectación neurológica (50%). Esta aparente presentación atípica de la enfermedad queda por tanto justificada por los criterios de selección¹². Además, llama la atención la presencia de 2 casos (50%) de accidente cerebrovascular en estos pacientes, que se corresponden con ictus isquémicos, lo que probablemente se debe a las alteraciones hematológicas secundarias a la ATTR (por mayor predisposición a la presentación de arritmias, posible disfunción auricular por infiltración de amiloide e incluso posibilidad de presencia de angiopatía amiloide).

Por otro lado, en los pacientes ATTRwt se objetiva la presencia de sintomatología cardíaca en el 100% de los pacientes diagnosticados, un 23,1% de síntomas neurológicos consistentes en parestias y debilidad muscular, y un 23,1% de pacientes afectados de síndrome de túnel del carpo. Esto concuerda con los datos descritos previamente en la literatura^{8,15,23-26}.

Respecto a las alteraciones en el electrocardiograma (ECG) en todos los tipos de amiloidosis detectados en el estudio prevalecen las alteraciones relacionadas con el ritmo cardíaco (siendo la más frecuente la presencia de arritmia completa por fibrilación auricular con un 53,1%), siendo menos frecuente la presencia de las alteraciones más típicas de la amiloidosis descritas en la literatura, como son los bajos voltajes y el patrón de pseudoinfarto^{3,16,22}.

Las alteraciones ecocardiográficas²⁰ se producen en la práctica totalidad de los pacientes diagnosticados de ATTR, siendo las más frecuentes la presencia de engrosamiento del septo interventricular con hipertrofia del ventrículo izquierdo (VI), asociado a FEVI preservada. Alteraciones como la refringencia del miocardio y su aspecto moteado se presentan en un porcentaje muy bajo de los pacientes (26,2%, llegando al 50% en los casos de ATTRv), ya que se trata de alteraciones más específicas de ATTR pero menos frecuentes.

En el diagnóstico de amiloidosis, como se ha comentado anteriormente, el *gold standard* sigue siendo la biopsia tisular con detección de amiloide, pero esta es muy poco rentable en la mayor parte de los casos, particularmente en la ATTRwt. En nuestro estudio se había realizado en 11

pacientes de los que presentan gammagrafía positiva, de los cuales tan solo un 18,2% resultó positivo.

Actualmente los nuevos algoritmos diagnósticos, al menos de los casos con afectación cardíaca, se basan en pruebas diagnósticas no invasivas: realización de inmunofijación en sangre y orina, pruebas de imagen como ecocardiograma, RMN cardíaca y, sobre todo, muy reseñable el uso de la gammagrafía ósea principalmente realizada con bifosfonatos, y posteriormente la realización de un test genético si nos encontramos ante una amiloidosis por TTR^{13,21,22,25,26}.

En el estudio de nuestros pacientes se ha realizado gammagrafía con ⁹⁹Tc-DPD en un 91,8% (100% de los pacientes que se han diagnosticado de amiloidosis) y tan solo en un 39,1% se ha realizado una inmunofijación en sangre y orina, criterios necesarios como para poder establecer el diagnóstico sin biopsia de ATTR.

La falta de realización del estudio de inmunofijación en muchos de los pacientes incluidos supone una limitación importante del mismo, ya que está descrita la coexistencia de pacientes con ATTR y AL²⁷. Esta prueba nos permitiría discernir claramente el tipo de amiloidosis que presentan estos pacientes y no habría que incluirlos en el subgrupo de amiloidosis no filiada. Probablemente en el diagnóstico inicial de estos pacientes pudo incluirse la amiloidosis, sin llegar a completarse el estudio etiológico de la misma. Esto lleva a no diagnosticar a numerosos pacientes que podrían beneficiarse de tratamientos más dirigidos para esta enfermedad, evitando otros que sabemos que pueden ser perjudiciales.

A pesar de que nuestro medio no se trata de una zona endémica de ATTRv, este estudio demuestra la presencia de varios casos positivos para la enfermedad. Debemos incluir la ATTR en el diagnóstico diferencial de pacientes que presentan insuficiencia cardíaca con FEVI preservada, y la necesidad de realizar el estudio genético a todos los pacientes con ATTR, puesto que es la única forma de diferenciar entre forma hereditaria y forma *wild type* con las implicaciones que ello supone.

La principal limitación de nuestro estudio es el reducido tamaño muestral, y se debe a que se decidió exigir 2 criterios de sospecha para la inclusión de los pacientes, y así aumentar la posibilidad de reclutar pacientes con ATTR. Es obvio que podría ser suficiente el cumplimiento de uno de los criterios para incluir la amiloidosis en el diagnóstico diferencial, pero el objetivo fundamental de este trabajo no es establecer la prevalencia de esta enfermedad en nuestra población, sino demostrar que hay casos de ATTR, y más específicamente de ATTRv (así como realizar un estudio descriptivo de dichos individuos) en una población no endémica. La utilización de una muestra tan seleccionada nos ha permitido encontrar casos con muy pocos pacientes estudiados.

Conclusiones

La amiloidosis, y más específicamente la ATTR en sus 2 variantes, es una enfermedad que se ha de tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de los pacientes que presentan insuficiencia cardíaca y FEVI preservada, especialmente si se asocian a síndrome de túnel carpiano o manifestaciones neurológicas. Incluso en áreas no endémicas aparecen casos

importados y autóctonos de ATTRv, por lo que es imprescindible la realización de un test genético en todos los casos.

Financiación

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por un contrato con Pfizer (Alcobendas, Madrid), con código MK-ESTFMRDL-10 to M.A.A., y por una beca B42 del Gobierno de Aragón.

Conflicto de intereses

Los autores han participado en seminarios organizados por Pfizer y Alnylam.

Bibliografía

- Wechalekar A, Gilmore J, Hawkins P. Systemic amyloidosis. *Lancet*. 2016;387:2641–54.
- Sipe J, Cohen AS. Review: History of the amyloid fibril. *J Struct Biol*. 2000;130:88–98.
- Mankad AK, Shah KB. Transthyretin cardiac amyloidosis. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19:97.
- Maurer MS, Bokhari S, Damy T, Dorbala S, Drachman BM, Fontana M, et al. Expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. *Circ Heart Fail*. 2019;12:e006075.
- Sipe J, Benson M, Buxbaum J, Ikeda S, Mertini G, Saraiva M, et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification international society of amyloidosis 2016 nomenclature guidelines. *Amyloid*. 2016;23:209–13.
- Mohy D, Damy T, Cosnay P, Echahidi N, Casset-senon D, Viret P, et al. Cardiac amyloidosis: Updates in diagnosis and management. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013;106:528–40.
- Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, Grogan M, Coelho T, Cruz M, et al. Diagnosis, prognosis and therapy of transthyretin amyloidosis. *JACC*. 2015;66:2451–66.
- Galant NJ, Westermark P, Higaki JN, Chakrabarty A. Transthyretin amyloidosis: An under-recognized neuropathy and cardiomyopathy. *Clin Sci*. 2017;131:395–409.
- Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: Clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86:1036–43.
- Kourelis TV, Gertz MA. Improving strategies for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015;13:945–61.
- Peruggini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke R, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using ^{99m}Tc-3,3'-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1076–84.
- Gracia Gutiérrez A, Bueno Juana E, Lahuerta Pueyo C, Menao Guillén S, Escota Villanueva J, Aibar Arregui MÁ. Presentación atípica de amiloidosis por transtiretina en un área no endémica. *Rev Clin Esp*. 2019;219:141–4.
- Panman Y, Adams D, Obici L, Galán L, Guerguetscheva V, Suhr OB, et al. Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: Where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. *Curr Opin Neurol*. 2016;29 Suppl 1:S3–13.
- Lahuerta Pueyo C, Aibar Arregui MA, Gracia Gutiérrez A, Bueno Juana E, Menao Guillén S. Estimating the prevalence of allelic variants in the transthyretin gene by analysing large-scale sequencing data. *Eur J Hum Genet*. 2019;27:783–91.

E. Bueno Juana, A. Gracia Gutiérrez, J. Melero Polo et al.

15. Cornwell GG3rd, Murdoch WL, Kyle RA, Westermark P, Pirkänen P. Frequency and distribution of senile cardiovascular amyloid: A clinicopathologic correlation. *Am J Med.* 1983;75:618-23.
16. Liu PP, Smyth D. Wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy. A missed cause of heart failure with preserved ejection fraction with evolving treatment implications. *Circulation.* 2016;133:245-7.
17. Mohamed-Salem L, Santos-Mateo JJ, Sanchez-Serna J, Hernandez-Vicente A, Reyes-Marle R, Castellon-Sanchez MI, et al. Prevalence of wild type ATTR assessed as myocardial uptake in bone scan in the elderly population. *Int J Cardiol.* 2018;270:192-6.
18. Geller HI, Singh A, Mirto TM, Padera R, Mitchell R, Laubach JP, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy in wild-type transthyretin amyloidosis. *Mayo Clin Proc.* 2017;92:1800-5, <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.09.016>.
19. Phull P, Sanchorawala V, Connors LH, Doros G, Ruberg FL, Berk JL, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance in systemic transthyretin amyloidosis (ATTR). *Amyloid.* 2018;25:62-7, <https://doi.org/10.1080/13506129.2018.1436048>.
20. Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, et al. First European consensus for diagnosis. Management and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol.* 2016;29:514-26.
21. Bhogal S, Ladia V, Sibwala P, Cook E, Bajaj K, Ramu V, et al. Cardiac amyloidosis: An update review with emphasis on diagnosis and future directions. *Curr Probl Cardiol.* 2018;43:10-34.
22. Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis and treatment. *Trends Cardiovasc Med.* 2018;28:10-21.
23. González-López E, Gagliardi C, Domínguez F, Quarta CC, de Haro-del Moral FJ, Milandri A, et al. Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: Disproving myths. *Eur Heart J.* 2017;38:1895-904.
24. López-Sainz A, Hernández-Hernández A, González-López E, Domínguez F, Restrepo-Córdoba MA, Cobo-Marcos M, et al. Perfil clínico y evolución de la amiloidosis cardíaca en un centro de referencia. *Rev Esp Cardiol.* 2020;74:149-58.
25. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Mertini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Non biopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation.* 2016;133:2404-12.
26. Kyriakou P, Mouselimis D, Tsarouchas A, Rigopoulos A, Bakogiannis C, Noutsias M, et al. Diagnosis of cardiac amyloidosis: A systematic review on the role of imaging and biomarkers. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18:221.
27. Hasib Sidiqi M, McPhail ED, Thesis JD, Dasari S, Vrana JA, Drosou Me, et al. Two types of amyloidosis presenting in a single patient: A case series. *Blood Cancer J.* 2019;9:30.