

AMILOIDOSIS CARDÍACA POR TRANSTIRETINA. AVANCES EN DIAGNÓSTICO Y TERAPEÚTICA.

TRANSTHYRETIN CARDIAC AMYLOIDOSIS. RECENT ADVANCES IN DIAGNOSIS AND TREATMENT.

Daniel Cantero Lozano¹, Juan Manuel Salvador Casabón¹, Adrián Riaño Ondiviela¹, Paula Morlanes Gracia¹, Arturo Andrés Sánchez¹, Guillermo Pinillos Francia¹, Jara Gayan Ordás¹, Pablo Revilla Martí¹, Javier Escota Villanueva¹

1.-Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

Autor para correspondencia: Daniel Cantero Lozano
Avenida San Juan Bosco 15, 50009, Zaragoza, España.
E-mail: tiagokanteiro@hotmail.com

RESUMEN

La amiloidosis cardíaca es aquella afección del corazón que resulta del depósito de material amiloide a nivel cardíaco, ya sea englobado dentro de un cuadro sistémico o afectando a este de forma localizada. La transtiretina produce una de las formas más frecuentes de amiloidosis cardíaca, tanto en su forma genética como por su forma natural (wild-type). En los últimos años se ha profundizado en las herramientas diagnósticas y en el desarrollo de moléculas para prevenir la inexorable progresión de esta entidad. El presente artículo pretende realizar una revisión de la literatura publicada para intentar aclarar tanto la clínica de esta enfermedad como el proceso diagnóstico y conocer en qué punto nos encontramos actualmente en lo que a la terapéutica se refiere.

Palabras Clave: Amiloidosis. Transtiretina. Gammagrafía

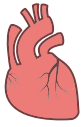
ABSTRACT:

Cardiac amyloidosis is a heart disorder due to the extracellular deposition of amyloid material, either as part of a systemic disease or as a localized cardiac involvement. Transthyretin produces one of the most frequent forms of cardiac amyloidosis, both in its genetic form and its natural form (wild-type). Recently, not only diagnostic tests have been developed, but also other kind of tools, such as molecules, have been created in order to prevent the inexorable progression of this entity. The aim of this article is to review the current literature so as to clarify both the clinical symptoms and the diagnostic process of this disease as well as trying to elucidate the point of the therapy in which we are.

Keywords: Amyloidosis. Transthyretin. Scintigraphy

Abreviaturas:

ATTR: Amiloidosis cardíaca por transtiretina
ATTRwt: Amiloidosis cardíaca por transtiretina forma natural (previamente senil)
ATTRm: Amiloidosis cardíaca por transtiretina forma hereditaria



INTRODUCCIÓN

Entendemos por amiloidosis cardíaca a aquella afección del corazón que resulta del depósito de amiloide a nivel cardíaco, ya sea englobado dentro de un cuadro sistémico o afectando a este de forma localizada. Diversos tipos de proteínas proamiloides pueden dar lugar a depósitos en el corazón, siendo responsable cada uno de ellos de una entidad con una clínica, evolución, diagnóstico y tratamiento específico. La transtiretina produce una de las formas más frecuentes de amiloidosis cardíaca, tanto en su forma genética como por su forma natural (wild-type). El estudio profundo de su fisiopatología, así como los avances en el campo de la imagen cardíaca y estrategia diagnóstica, ha contribuido en los últimos tiempos a conseguir etiquetar un mayor número de casos. Muchas moléculas que pretenden modificar el curso de la enfermedad se encuentran en estos momentos en la fase final de ensayos clínicos, por lo que es esperable que en un futuro próximo dispongamos de estos tratamientos que puedan retrasar o aplazar el desarrollo de esta enfermedad

AMILOIDOSIS CARDÍACA.

La amiloidosis es una enfermedad producida por depósito extracelular de fibras provenientes de proteínas solubles que, tras sufrir un plegamiento anómalo, agregan y terminan depositándose en diferentes órganos y sistemas. Dichos depósitos se tiñen con rojo Congo dando lugar a una refringencia verde manzana bajo luz polarizada. Existen más de 30 tipos de proteínas precursoras de amiloide, de las cuales sólo 5 lo hacen de forma significativa a nivel cardíaco:

- Cadenas ligeras dando lugar a amiloidosis primaria AL, la forma más común en los países desarrollados, típicamente en el contexto de una discrasia de células B y que afecta en un 50% de casos al corazón.
- Componente sérico A, dando lugar a la amiloidosis secundaria AA. Forma más común en países subdesarrollados, en clara relación con procesos infecciosos e inflamatorios crónicos y que raramente afecta al corazón.
- Apolipoproteína A y fibrinógeno de herencia autosómica dominante. Ambas presentan un grado de afectación cardíaca variable y tropismo por el riñón.
- Transtiretina (TTR), que origina amiloidosis por

TTR. Es una proteína de transporte sintetizada en el hígado, cuyo depósito da lugar a dos formas clínicas; la hereditaria o ATTR_M y la forma natural o ATTR_{wt}. Ambas serán objeto de esta revisión.

AMILOIDOSIS CARDÍACA POR TRANSTIRETINA

- **Forma hereditaria:** es una entidad rara, con una prevalencia inferior a 1 por cada 100000 habitantes, causada por mutaciones en el gen de la transtiretina de carácter autosómico dominante y penetrancia variable¹, de las cuales se han descrito más de 100 mutaciones, siendo la Val30Met la más común y endémica en Portugal, Japón y Suecia y en algunas zonas de España como la isla de Mallorca (donde se estima una prevalencia cercada a 3 por cada 100000 habitantes)², que da lugar a afectación predominantemente neurológica y disautonomía con afectación cardíaca en aproximadamente el 50%³, que condiciona el pronóstico y la Val122Ile altamente prevalente en raza negra. Esta última se asocia a un aumento de riesgo cercano al 50% de desarrollo de clínica de insuficiencia cardíaca⁴, presentando clínica de neuropatía en un cuarto de los casos y mayoritariamente de intensidad leve⁴.

- **Forma natural (ATTR_{wt}):** esporádica con inicio típico a partir la séptima década de la vida y predilección por el sexo masculino. Afecta al músculo cardíaco de forma constante por lo que su afectación clínica constituye la manifestación fundamental^{1,5}. Asocia manifestaciones extracardíacas como síndrome del túnel carpiano o estenosis del canal lumbar.

Manifestaciones clínicas de ATTR

El material amiloide puede infiltrar cualquier tejido cardíaco, ya sea músculo o el aparato excitoconductor. La insuficiencia cardíaca es la forma más frecuente de presentación. Es de predominio diastólica y se produce por empeoramiento de la distensibilidad miocárdica debido al engrosamiento de las paredes por dicho infiltrado^{5,6}. La presencia de clínica sincopal es habitual y se produce por disautonomía. No es infrecuente encontrar clínica anginoso por depósito vascular en vasos intramiocárdicos, mostrando característicamente arterias epicárdicas sin



lesiones⁶. Las alteraciones en la conducción eléctrica en el nodo sinusal y auriculoventricular no son infrecuentes y en ocasiones pueden constituir la primera manifestación de la enfermedad, pudiendo precisar implante de marcapasos^{5,6,7}. La presencia de arritmias auriculares como la fibrilación o el flutter son el resultado de la dilatación progresiva de las aurículas y se asocian a un elevado riesgo de tromboembolias^{5,6}. Menos frecuente es la muerte súbita, que se suele deber más a disociación electromecánica que a arritmias ventriculares^{6,7}.

A nivel extracardíaco la amiloidosis suele cursar con afectación dermatológica ocasionando la púrpura periorbitaria, que es casi patognomónica^{8,9} y la fragilidad capilar. Otras entidades como el síndrome del túnel carpiano, la polineuropatía sensitiva y la afectación renal con proteinuria que puede llegar a rango nefrótico son también frecuentes. La aparición de macroglosia, por el contrario, es poco común en este tipo de amiloidosis, siendo más frecuente su hallazgo en la AL.

Pruebas diagnósticas.

Electrocardiograma: la presencia de bajos voltajes (<10mm en precordiales y <5 en extremidades) en contexto de hipertrofia del VI demostrada por ecocardiografía, debe sentar la sospecha, pero aparece entre el 25-50% de los casos según la serie consultada¹⁰. El hallazgo más frecuente es la aparición de un patrón de pseudoinfarto¹⁰, bloqueos o arritmias supraventriculares

Biomarcadores: existe menor correlación entre la elevación de NTproBNP y troponinas cardíacas con la ATTR en comparación con la afectación cardíaca por amiloidosis AL¹.

Ecocardiografía: es muy característico el hallazgo de un patrón de miocardiopatía restrictiva con un ventrículo izquierdo normal o pequeño con hipertrofia concéntrica y FEVI preservada o levemente disminuida, en ausencia de otras causas de HVI¹⁰. Se ha sugerido el aspecto granular o “sparkling” como típico de esta enfermedad¹⁰. El uso del doppler transmitral permite identificar una disminución de la relación E:A en fases iniciales y un patrón restrictivo en fases finales. Es propio de esta entidad un strain longitudinal global disminuido (-12,2%) con preservación apical¹¹. Otros signos evidenciables incluye

en la dilatación biauricular, derrame pericárdico ligero

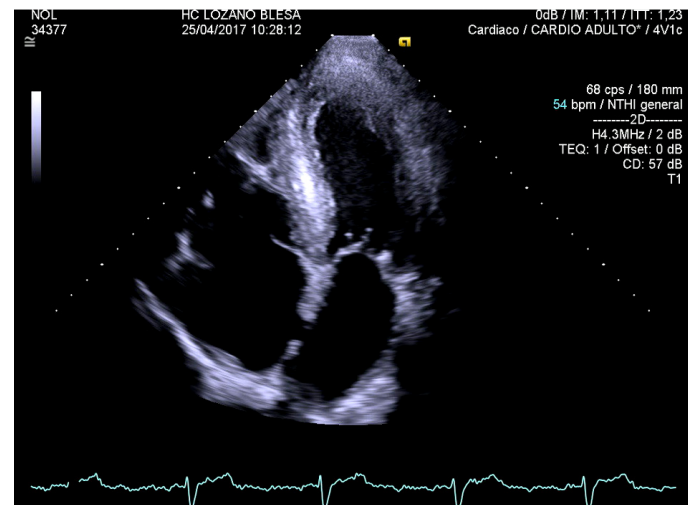


Figura 1 :Ecocardiograma en paciente con ATTRwt que muestra hipertrofia VI concéntrica con dilatación auricular.

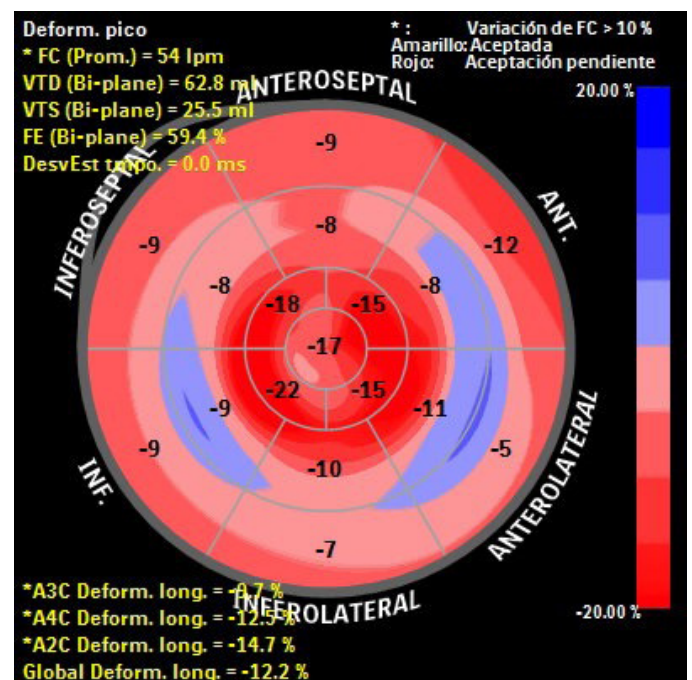
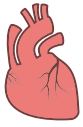


Figura 2: GLS disminuido con preservación apical

Cardiorresonancia: es una prueba fundamental, en especial en el diagnóstico precoz. Entre los datos sugestivos de amiloidosis destacamos la presencia de realce tardío de gadolinio con patrón subendocárdico global (prácticamente patognomónico, pero presente sólo en un 25% de casos) aunque es más frecuente el patrón transmural^{5,10}, valores elevados de T1 nativo¹⁰ (mayores que en miocardiopatía hipertrófica) y aumento de volumen extracelular (similar a lo que ocurre en zonas de infarto)¹². Estas dos últimas técnicas son especialmente útiles en el diagnósti-



co precoz.

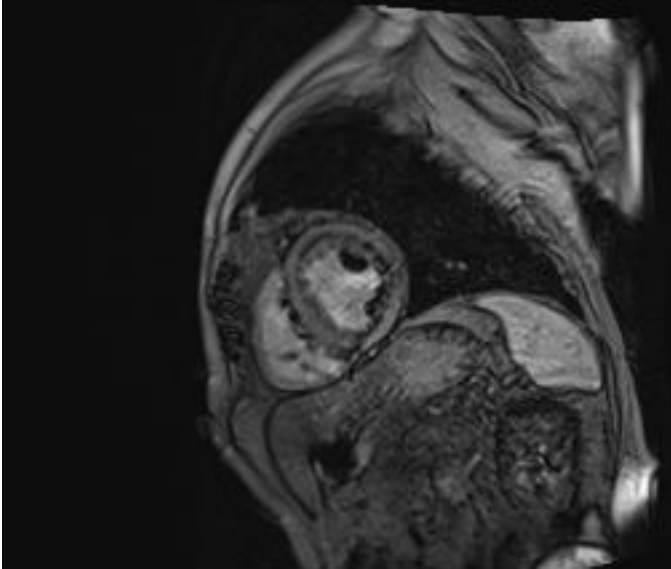


Figura 3: Cardiorresonancia: patrón de realce subendocárdico en eje corto prácticamente patognomónico de amiloidosis.

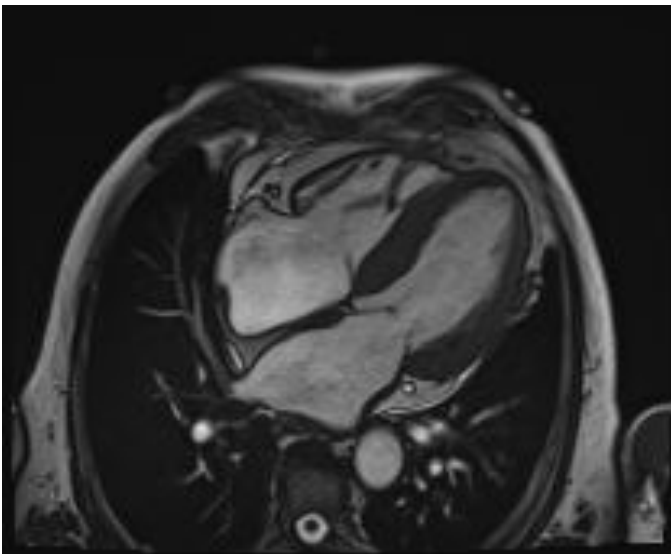


Figura 4: HVI por resonancia en paciente con amiloidosis

Gammagrafía cardíaca con difosfonato de Tecnecio: muy sensible y específica. Especialmente útil en el diagnóstico de ATTR cuando la ecocardiografía y la resonancia son normales y en el diagnóstico diferencial entre amiloidosis TTR y AL¹³. Los pacientes con amiloidosis TTR presentan una captación cardíaca moderada o intensa y distribución biventricular o ventricular, mientras que los afectados por amiloidosis AL presentan captación nula o ligera¹³. Los familiares sanos de pacientes portadores de la mutación no presentan captación.

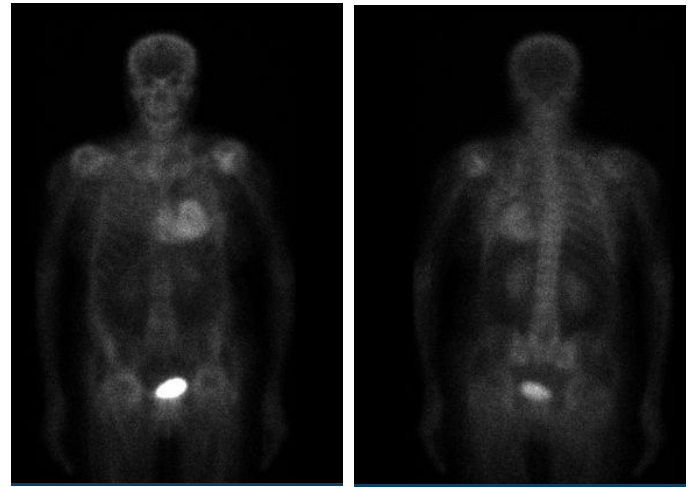


Figura 5: Gammagrafía con 99Tc-DPD: A. Captación biventricular intensa de 99TcDPD en paciente con ATTRm. B. Captación biventricular intensa en paciente con ATTRwt

Diagnóstico invasivo: previamente era imprescindible para establecer el diagnóstico la demostración histológica de material amiloide en muestras extracardíacas o mediante biopsia endomiocárdica¹⁰, que solamente se realizaba cuando no se conseguía demostración extracardíaca. Una biopsia negativa de un órgano no afecto no excluye el diagnóstico¹

Actualmente la indicación de estudio histológico queda restringido fundamentalmente al diagnóstico diferencial con amiloidosis cardíacas causadas por otros materiales amiloideos que presentan gammagrafía con ⁹⁹Tc-DPD positivo con evidencia de proteína monoclonal en estudio hematológico⁵

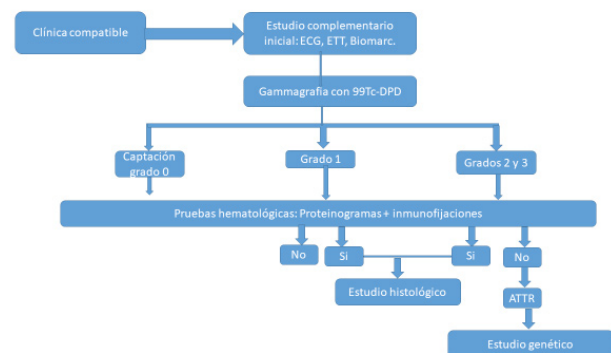


Figura 6.- Algoritmo diagnóstico en paciente con sospecha de amiloidosis cardíaca⁵

Diagnóstico no invasivo: se basa en la demostración de



amiloidosis cardíaca mediante captación moderada o intensa en la gammagrafía con Tc-DPD, junto con la exclusión de la presencia de una proteína monoclonal¹⁴. Se asume el diagnóstico en estos casos con una sensibilidad y valor predictivo positivo del 100% para ATTR¹⁴.

Tratamiento de la amiloidosis por transtiretina: diferenciamos entre el manejo sintomático y el tratamiento modificador de pronóstico.

En lo que al tratamiento médico se refiere, los diuréticos son la base del tratamiento de la insuficiencia cardíaca^{5,6}. El uso de betabloqueantes queda circunscrito a las situaciones de dificultad para control de frecuencia cardíaca debido a la presencia de trastornos de conducción. La digoxina y los calcioantagonistas están contraindicados^{5,6}. No está indicado el implante de marcapasos o DAI profiláctico¹⁵. De la importancia de la contribución de la contracción auricular al gasto cardíaco se deduce la importancia del mantenimiento del ritmo sinusal. Es una patología con alto riesgo tromboembólico, por lo que la anticoagulación juega un papel primordial⁶.

No existe actualmente ningún tratamiento específico de la ATTR. Hasta este momento en el trasplante hepático aislado o combinado con el trasplante cardíaco constituía la mejor forma para controlar el órgano de origen de la síntesis de transtiretina. Globalmente se han realizado aproximadamente 2000 trasplantes hepáticos por este motivo, ofreciendo una supervivencia variable según las series, pero que incluso supera el 50% a 20 años para la mutación Val30Met. Tras el trasplante se puede producir la síntesis y depósito progresivo de transtiretina nativa (salvaje)¹⁶, y como tal, presenta tropismo por el músculo cardíaco, pudiendo provocar disfunción clínica relevante. Entre los 2063 trasplantes reportados, 46 de ellos fueron combinados de hígado y corazón, de hígado y riñón y solamente 4 fueron trasplantes simultáneos corazón-hígado-riñón. La mayoría de trasplantes hígado – corazón se realizan sobre pacientes no Val30Met. Esto puede explicarse por la mayor y más temprana predisposición a la miocardiopatía de estos pacientes, que puede progresar incluso después del trasplante hepático¹⁶.

En base a la experiencia clínica acumulada con el seguimiento de pacientes tratados mediante trasplante hepá-

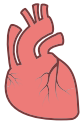
tico por ATTR, se han identificado una serie de factores prequirúrgicos que se asocian con peor pronóstico, por lo que, dada la escasez de órganos disponibles, se han identificado una serie de factores para la selección de pacientes candidatos a dicho tratamiento. Entre ellos destacamos la edad < 50 años, duración de los síntomas < 7 años, índice de masa corporal no disminuido, ausencia de disfunción autonómica severa, ausencia de afectación cardíaca o renal relevante¹⁶

Actualmente se encuentran en fase de desarrollo diversos compuestos que actúan en diversos puntos de la cascada amilogénica, suprimiendo la síntesis, estabilizando los depósitos y favoreciendo su eliminación

El ARN de transferencia (siARN) y los oligonucleósidos antisnetido (OAS) persiguen inhibir la síntesis hepática de precursores amiloideos. El Pasitran (perteneciente al grupo de siARN y en fase II) ha demostrado una reducción de producción de TTR del 80% y estabilidad en parámetros ecocardiográficos¹⁷. Estabilizando la transtiretina actúan el Tafamidis empleado hasta el momento ante clínica neurológica, ha demostrado estabilización ecocardiográfica en afectación cardíaca (actualmente en fase III, estudio ATTR-ACT)¹⁸ y el Diflunisal. Contribuir a la eliminación de los depósitos es el mecanismo fundamental de actuación de la Doxiciclina combinada con el ácido taurodesoxicólico que en un estudio en fase II han conseguido evidenciar mejoría del GLS¹⁹. A este mismo nivel ejercen su acción la epigalocatequina-3 galato y el anticuerpo monoclonal PRX004.

CONCLUSIONES

La amiloidosis cardíaca por depósito de transtiretina es una entidad infradiagnosticada en la actualidad. El desarrollo de técnicas de imagen en Cardiología permite el diagnóstico sin ser imprescindible la demostración histológica en la actualidad. Gran cantidad de moléculas se encuentran en fase de desarrollo, por lo que es esperable que en los próximos años dispongamos de herramientas para bloquear o, al menos, retrasar el curso de la enfermedad.



BIBLIOGRAFÍA

1. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, et al. Diagnosis, prognosis, and therapy of transthyretin amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2451–2466
2. Reinés JB, Vera TR, Martín MU, et al. Epidemiology of transthyretin associated familial amyloid polyneuropathy in the Majorcan area: Son Llàtzer Hospital descriptive study. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9–29
3. Ripoll-Vera T, Buades J, Cisneros E, et al. Daño cardíaco en una cohorte de pacientes con amiloidosis por transtiretina por la mutación Val30Met. *Rev Esp Cardiol*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2017.09.006>
4. Dzungu JN, Anderson LJ, Whelan CJ, et al. Cardiac transthyretin amyloidosis. *Heart*. 2012;98:1546–1554
5. González-López E, López-Sainz A, García Pavía P, Diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardíaca por transtiretina. *Rev Esp Cardiol*. 2017; 70 (11) 991-1004
6. García-Pavía P, Tomé-Esteban MT, Rapezzi C. Amiloidosis. También una enfermedad del corazón. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:797–808
- 7.- González-López E, Gagliardi C, Dominguez F, et al. Clinical characteristics of wildtype transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. *Eur Heart J*. 2017; 38(24): 1895-1904
8. Rubinow A, Cohen AS. Skin involvement in generalized amyloidosis. A study of clinically involved and uninvolved skin in 50 patients with primary and secondary amyloidosis. *Ann Intern Med*. 1978;88:781–5
9. Tuñón J., Oliva-Encabo R, Cortés M. Diagnóstico de amiloidosis cardíaca por lesiones cutáneas. *Rev Esp Cardiol*. 2014; 67(8): 666
10. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, et al. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2017;135:1357–1377
11. Quarta CC, Solomon SD, Uraizee I, et al. Left ventricular structure and function in transthyretin-related versus light-chain cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2014;129:1840–1849
12. Sado DM, Flett AS, Banyersad SM, et al. Cardiovascular magnetic resonance measurement of myocardial extracellular volume in health and disease. *Heart*. 2012;98:1436–1441
13. De Haro-del Moral FJ, Sánchez- Lajusticia A, Gómez-Bueno M, Papel de la gammagrafía cardíaca con ⁹⁹Tc-DPD en la discriminación del subtipo de amiloidosis cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2012;655:440-446
14. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2016;133:2404–2412
15. Algalarrondo V, Dinanian S, Juin C, et al. Prophylactic pacemaker implantation in familial amyloid polyneuropathy. *Heart Rhythm*. 2012;9:1069–1075
16. Carvalho A, Rocha A, Lobato L, Liver Transplantation in Transthyretin Amyloidosis: Issues and Challenges. *Liver transplant*. 21:282–292, 2015
17. Adams D, Coelho T, Conceicao I, et al. Phase 2 open-label extension (OLE) study of patisiran for the treatment of hereditary ATTR (hATTR) amyloidosis: 24-month safety and efficacy in subgroup of patients with cardiac involvement. *Eur J Heart Fail*. 2017;19 Suppl 1:19
18. Merlini G, Planté -Bordeneuve V, Judge DP, et al. Effects of tafamidis on transthyretin stabilization and clinical outcomes in patients with non-Val30Met transthyretin amyloidosis. *J Cardiovasc Transl Res*. 2013;6:1011–1020.
- 19.- . Wixner J, Pilebro B, Lundgren HE, Olsson M, Anan I. Effect of doxycycline and ursodeoxycholic acid on transthyretin amyloidosis. *Amyloid*. 2017;24 sup1: 78–79