

Top 10: Amiloidosis

Javier Pitarch Fabregat

R4 Medicina Interna

Amiloidosis. Generalidades

- Grupo de enfermedades raras resultantes del depósito extracelular de amiloide, un material fibrilar que deriva de diversos precursores proteicos que adquieren una conformación en lámina beta plegada.
- El depósito de amiloide puede ocurrir en presencia de:
 - Una proteína anormal
 - Exceso prolongado de una proteína normal
 - Asociada a la edad avanzada
- Múltiples tipos de amiloidosis



Pregunta 1

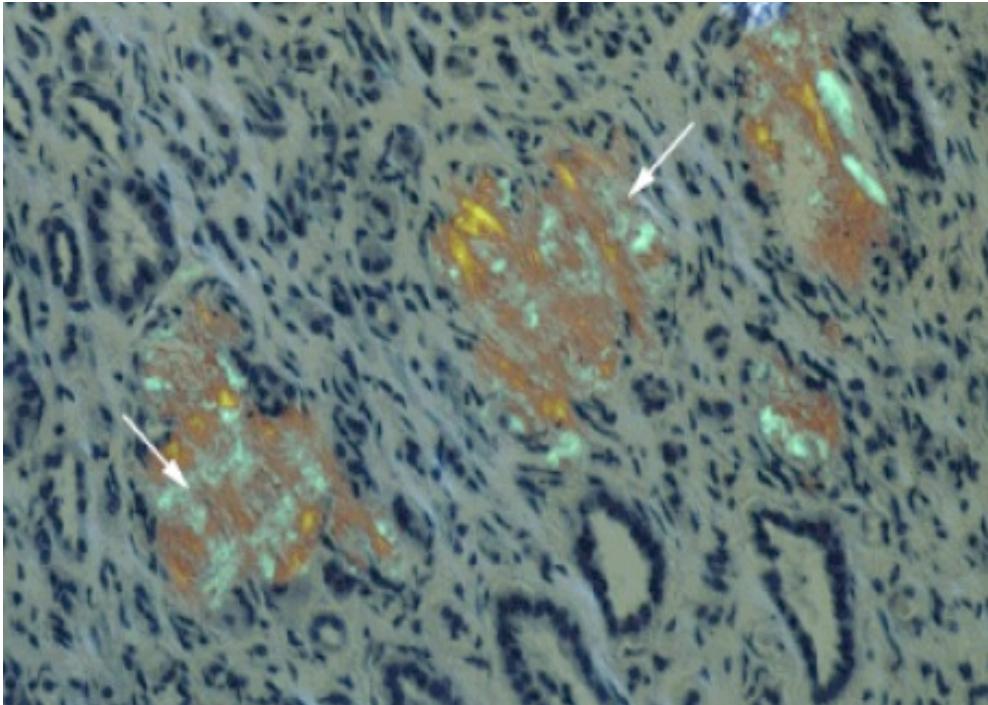
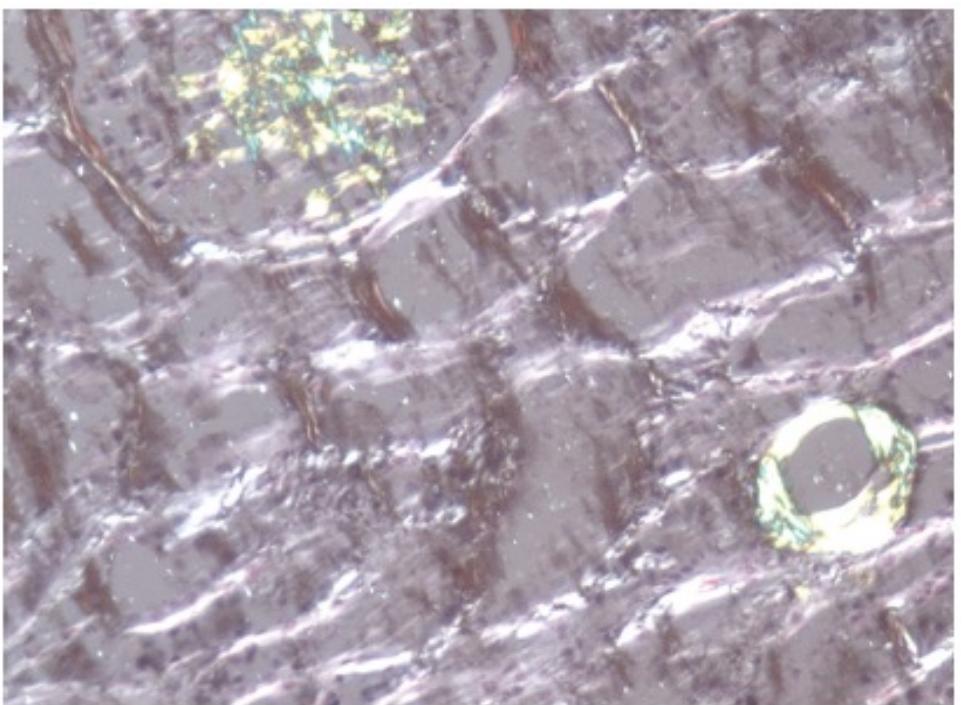
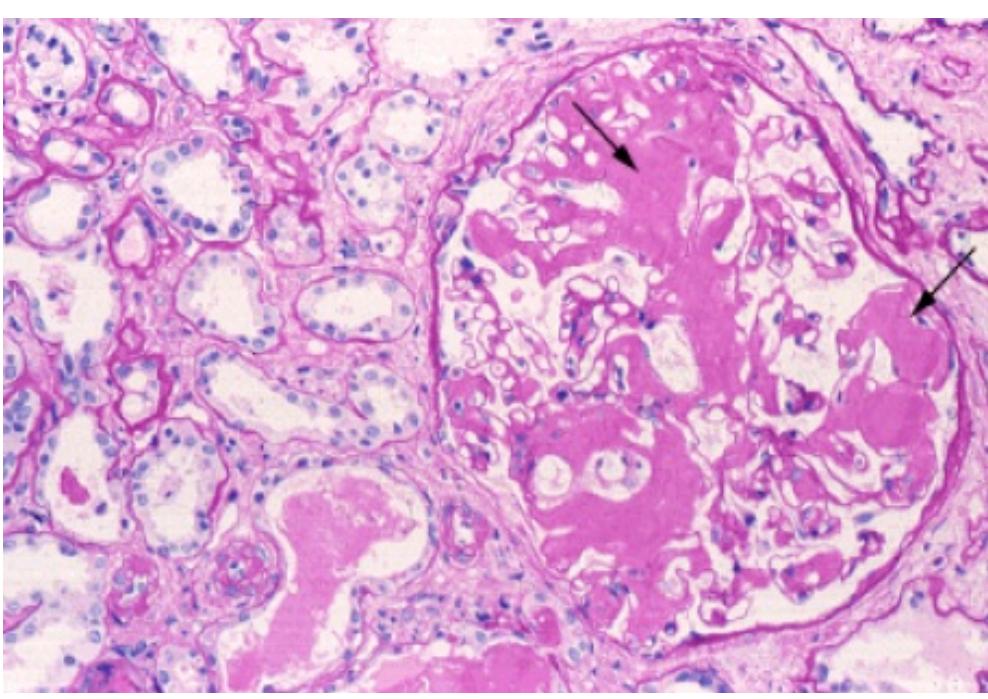
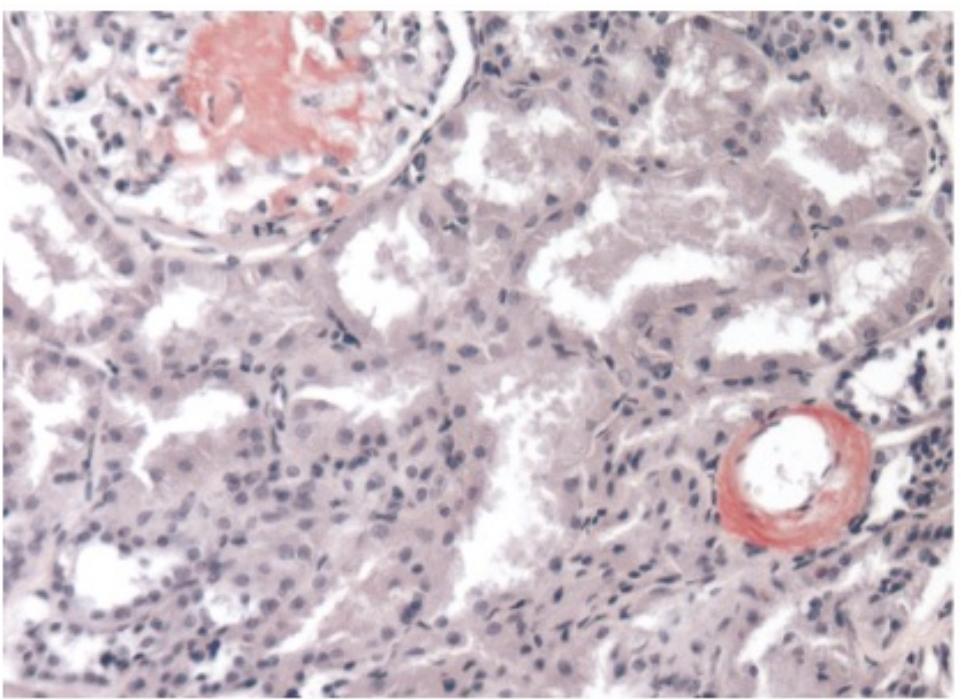
Amiloidosis. Clasificación

- Amiloidosis AL (68%)
- Amiloidosis AA (6-12%)
- Amiloidosis por transtirretina (ATTR)
 - Adquirida o senil (ATTR wild type) (5%)
 - Hereditaria (6%)
- Otras
 - Amiloidosis hereditarias AFib, AApoA1, ALys, AGel, etc (3-4%)
 - Amiloidosis sistémica de etiología no clara
 - Amiloidosis asociada a la hemodiálisis (1%)
 - Amiloidosis órgano-específica

	Acquired or hereditary	Patients seen at UK-NAC (%; n=5100)	Underlying disorder	Precursor protein	Organ involvement					Treatment	Treatment target
					Heart	Kidneys	Liver	PN (AN)	Other		
AL	Acquired	4067 (68%)	Plasma cell dyscrasia	Monodonal immunoglobulin light chain	+++	+++	++	+(+)	Soft tissue gastrointestinal	Chemotherapy or ASCT	dFLC <40 mg/L
AA	Acquired	633 (12%)	Inflammatory disorders (RA, JIA, IVDU, FPS)	SAA	-/+ (late)	+++	+ (late)	-	Gastrointestinal (late)	Suppression of inflammation	SAA <4 mg/L
ATTR	Acquired	168 (3·2%)	-	Wild-type TTR	+++	-	-	-	Carpal tunnel syndrome	Supportive	Optimum control of heart failure
	Hereditary	339 (6·6%)	Mutations in TTR gene	Abnormal TTR	++	-	-	+++ (+++)	-	Liver transplant (younger patients with V30M-related ATTR), diflunisal, (doxycycline/TUDCA)	Optimum control of congestive heart failure and symptoms of PN/AN
AFib	Hereditary	87 (1·7%)	Mutations in fibrinogen α -chain gene	Abnormal fibrinogen	-	+++	-/+	-	-	Supportive, organ transplant	Preserve renal function
ALect2	Acquired	16 (0·3%)	Uncertain	Lect2	-	+++	++	-	-	Supportive	Preserve renal function
AApoA1	Hereditary	40 (0·8%)	Mutations in apolipoprotein A1 gene	Abnormal ApoA1	+	++	++	+/-(-)	Testis	Supportive, organ transplant	Preserve renal function
Alys	Hereditary	17 (0·3%)	Mutations in lysozyme gene	Abnormal lysozyme	-	+	++	-	Gastrointestinal or skin	Supportive	--
AGel	Hereditary	4 (0·1%)	Mutations in gelsolin gene	Abnormal gelsolin	-	-/+	-	++(-) cranial	-	Supportive	--
A β 2M	Acquired or hereditary	93 (1·8%)	Long-term dialysis	A β 2M	-	-	-	- (+*)	Carpal tunnel syndrome, arthropathy	Supportive, renal transplant	--

A β 2M= β 2-microglobulin-related. AFib=fibrinogen A α -chain. AGel=gelsolin amyloid. AL=amyloid light chain. ALect2=leucocyte cell-derived chemotaxin 2. ALys=lysozyme amyloid. AN=autonomic neuropathy. ASCT=autologous stem cell transplant. ATTR=amyloid transthyretin. dFLC=difference between involved and uninvolved free light chain. FPS=familial periodic fever syndromes. IVDU=intravenous drug abuse. JIA=juvenile inflammatory arthritis. PN=peripheral neuropathy. RA=rheumatoid arthritis. SAA=serum amyloid A. TTR=transthyretin. TUDCA=tauro-ursodeoxycholic acid. UK-NAC=UK National Amyloidosis Centre. *AN only in familial A β 2M amyloidosis.⁴ + indicates relative frequency: +++ very common, ++ common; + less common; -/+ rare; - not applicable or does not occur in this condition. (drug)=undergoing clinical trials. AA=amyloid A. AApoA1= apolipoprotein A1 amyloid.

Table 1: Characteristics of the common types of amyloidosis





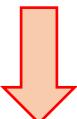
Pregunta 2

Amiloidosis. Histología

AMIOIDE

- Fibrillas proteicas en lámina beta plegada antiparalela (menos frecuente paralela), con un diámetro de 7-13nm. Glucosaminoglucanos
- Apolipoproteínas (E y J)
- Componente P amiloide sérico.

Las fibrillas se tiñen con la tinción de **rojo Congo**, produciendo **birrefringencia verde** bajo luz polarizada



GOLD STANDARD



Pregunta 3

Manifestaciones clínicas

Los depósitos de amiloide pueden afectar a casi cualquier órgano. Las manifestaciones clínicas de la amiloidosis sistémica serán variadas y generalmente no van a ser específicas del tipo de amiloidosis.

Afectación cardíaca

- Principal causa de morbilidad y mortalidad en estos pacientes.
- 50% de los pacientes con amiloidosis AL y manifestación principal en la amiloidosis ATTRwt y en algunas formas hereditarias, siendo rara en la amiloidosis AA.
- Cardiomiopatía restrictiva con signos de fallo derecho de forma predominante, siendo la clínica de bajo gasto más típica de fases avanzadas.

Manifestaciones clínicas

Afectación renal

- Riñones como órganos más frecuentemente afectados por la amiloidosis AL, AA y algunas formas hereditarias
- Albuminuria, que podrá progresar a síndrome nefrótico, como principal manifestación. Insuficiencia renal más típica de fases avanzadas, aunque habitual en amiloidosis AA.

Afectación hepática

- Hasta en el 90% de los casos de amiloidosis AL
- Suele ser leve, con síntomas escasos e inespecíficos y con presencia de patrón de colestasis y hepatomegalia.

Manifestaciones clínicas

Neuropatía

- La neuropatía periférica es típica de la amiloidosis AL (20% al diagnóstico) y algunos tipos de amiloidosis hereditarias (ATTR).
- Afectación típicamente axonal, con afectación tanto de fibras gruesas como pequeñas, presentando una clínica fundamentalmente sensitiva.
- Puede aparecer también **neuropatía autonómica**, con síntomas como hipotensión ortostática, saciedad precoz, diarrea, estreñimiento o impotencia.

Partes blandas

- **Síndrome del túnel carpiano** es un síntoma típico en la amiloidosis ATTRwt.
- La afectación de tejidos blandos como las **glándulas salivares**, **macroglosia**, **pseudohipertofia muscular**, son manifestaciones casi únicas de la **amiloidosis AL**, aunque solo van a estar presentes en alrededor de un tercio de los casos.

**ANTECEDENTE
IMPORTANTE**

	Acquired or hereditary	Patients seen at UK-NAC (%; n=5100)	Underlying disorder	Precursor protein	Organ involvement					Treatment	Treatment target
					Heart	Kidneys	Liver	PN (AN)	Other		
AL	Acquired	4067 (68%)	Plasma cell dyscrasia	Monoclonal immunoglobulin light chain	+++	+++	++	+(+)	Soft tissue gastrointestinal	Chemotherapy or ASCT	dFLC <40 mg/L
AA	Acquired	633 (12%)	Inflammatory disorders (RA, JIA, IVDU, FPS)	SAA	-/+ (late)	+++	+ (late)	-	Gastrointestinal (late)	Suppression of inflammation	SAA <4 mg/L
ATTR	Acquired	168 (3.2%)	-	Wild-type TTR	+++	-	-	-	Carpal tunnel syndrome	Supportive	Optimum control of heart failure
	Hereditary	339 (6.6%)	Mutations in TTR gene	Abnormal TTR	++	-	-	+++ (+++)	-	Liver transplant (younger patients with V30M-related ATTR), diflunisal, (doxycycline/TUDCA)	Optimum control of congestive heart failure and symptoms of PN/AN
AFib	Hereditary	87 (1.7%)	Mutations in fibrinogen α -chain gene	Abnormal fibrinogen	-	+++	-/+	-	-	Supportive, organ transplant	Preserve renal function
ALect2	Acquired	16 (0.3%)	Uncertain	Lect2	-	+++	++	-	-	Supportive	Preserve renal function
AApoA1	Hereditary	40 (0.8%)	Mutations in apolipoprotein A1 gene	Abnormal ApoA1	+	++	++	+/-(-)	Testis	Supportive, organ transplant	Preserve renal function
Alys	Hereditary	17 (0.3%)	Mutations in lysozyme gene	Abnormal lysozyme	-	+	++	-	Gastrointestinal or skin	Supportive	--
AGel	Hereditary	4 (0.1%)	Mutations in gelsolin gene	Abnormal gelsolin	-	-/+	-	++(-) cranial	-	Supportive	--
A β 2M	Acquired or hereditary	93 (1.8%)	Long-term dialysis	A β 2M	-	-	-	- (+*)	Carpal tunnel syndrome, arthropathy	Supportive, renal transplant	--

$\text{A}\beta$ 2M=β2-microglobulin-related. AFib=fibrinogen A α -chain. AGel=gelsolin amyloid. AL=amyloid light chain. ALect2=leucocyte cell-derived chemotaxin 2. Alys=lysozyme amyloid. AN=autonomic neuropathy. ASCT=autologous stem cell transplant. ATTR=amyloid transthyretin. dFLC=difference between involved and uninvolved free light chain. FPS=familial periodic fever syndromes. IVDU=intravenous drug abuse. JIA=juvenile inflammatory arthritis. PN=peripheral neuropathy. RA=rheumatoid arthritis. SAA=serum amyloid A. TTR=transthyretin. TUDCA=tauro-ursodeoxycholic acid. UK-NAC=UK National Amyloidosis Centre. *AN only in familial A β 2M amyloidosis.^a + indicates relative frequency: +++ very common, ++ common; + less common; -/+ rare; - not applicable or does not occur in this condition. (drug)=undergoing clinical trials. AA=amyloid A. AApoA1= apolipoprotein A1 amyloid.

Table 1: Characteristics of the common types of amyloidosis



Pregunta 4



Varón de 64 años de edad con antecedentes de HTA y DM en tratamiento con IECA y metformina, presenta síndrome constitucional de varios meses de evolución, pérdida de peso no cuantificada junto con molestia epigástrica. Asocia parestesias de ambos miembros inferiores.

Ingresó por neumonía neumocócica.

A la exploración se objetiva hepatomegalia. No consumo de tóxicos. Se confirma alteración de sensibilidad en miembros inferiores así como edemas a dicho nivel.

Analíticamente destaca hipercalcemia corregida de 13mg/dl, patrón de colestasis con leve aumento de transaminasas, creatinina 1,7 y proteinuria en el sedimento. Serologías VIH y hepatitis negativas.



Pregunta 5



Mujer de 68 años de edad en estudio por ORL y digestivo por cuadro de disfagia progresiva inicialmente a líquidos. Ingresa en medicina interna por afagia y edematización de MMII junto con disnea de esfuerzo y ortopnea. Destaca en la exploración edemas con fóvea en MMII, crepitantes bibasales en la auscultación, y macroglosia dura.



Amiloidosis AL

- Mediana de edad al diagnóstico de 64 años, con un predominio masculino.
- Resultado de enfermedades clonales que afectan a células plasmáticas tales como el mieloma múltiple, linfomas, o la macroglobulinemia de Waldenström (MW).
- Depósito de cadenas ligeras o pesadas que causarán lesión de órgano diana.

Tipo	Proteínas de depósito	Tinción
Amiloidosis AL	Depósitos de la región variable de cadenas ligeras lambda (75%) o kappa (25%)	Tiene con rojo Congo
Enfermedad por depósito de cadenas ligeras	Depósitos granulares de la región constante de cadenas ligeras kappa	No tiene con rojo Congo
Enfermedad por depósito de cadenas pesadas	Depósitos granulares de cadenas pesadas	No tiene con rojo Congo

Amiloidosis AL

- **Síntomas generales**, fatiga, pérdida de peso, o síndrome constitucional.
- **Afectación renal** (70%), habitualmente en forma de **proteinuria**, pudiendo aparecer síndrome nefrótico hasta en el 50% de los casos.
- **Afectación cardíaca** (60%), que suele ser en forma de **cardiomiopatía restrictiva**. Síntomas y signos de insuficiencia cardíaca, bloqueos, síncopes o muerte súbita.
- **Neuropatía periférica** sensitivo-motora en hasta el 20%, y neuropatía autonómica en el 15%.
- **Hepatomegalia** sin esplenomegalia (70%), con elevación de enzimas hepáticos y patrón de colestasis. Afectación gastrointestinal menos frecuente.
- Afectación de **partes blandas**, **macroglosia**, **púrpura** a nivel cutáneo, ojos de mapache, artropatía, etc.



Pregunta 6

Amiloidosis AA (secundaria)

- Situaciones en las que hay enfermedades crónicas con inflamación persistente o recurrente
- Fibrillas compuestas por fragmentos de la proteína reactante de fase aguda amiloide A.
- Enfermedades relacionadas:
 - Históricamente tuberculosis u osteomielitis como causas principales
 - Actualmente son las artropatías inflamatorias las principales causas.
 - Artritis reumatoide hasta la mitad de los casos, seguida de artritis idiopática juvenil, y la enfermedad inflamatoria intestinal
 - 25% de los casos serán idiopáticos.
 - Otras causas menos frecuentes son neoplasias (carcinoma de células renales), linfoma no Hodgkin o la enfermedad de Castleman.

Afectación renal como la más frecuente (hasta en el 80% de los casos), apareciendo depósitos glomerulares de amiloide provocando un síndrome nefrótico.



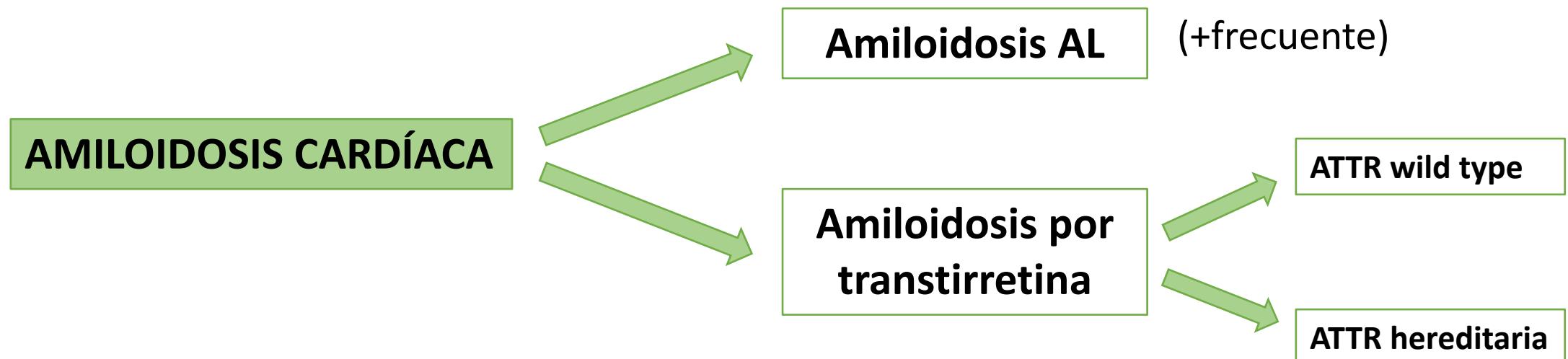
Chronic inflammatory conditions associated with AA amyloidosis

Chronic inflammatory arthritides	Periodic fevers
<ul style="list-style-type: none"> ■ Rheumatoid arthritis ■ Juvenile idiopathic arthritis ■ Ankylosing spondylitis ■ Psoriatic arthropathy ■ Reactive arthritis ■ Adult Still's disease ■ Systemic lupus erythematosus 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Familial Mediterranean fever ■ Cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) ■ TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) ■ Mevalonate kinase deficiency
Vasculitides	Neoplasia
<ul style="list-style-type: none"> ■ Polyarteritis nodosa ■ Takayasu arteritis ■ Behget's syndrome ■ Giant cell arteritis/polymyalgia rheumatica 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Hodgkin disease ■ Renal cell carcinoma ■ Adenocarcinoma of the lung, gut, urogenital tract ■ Basal cell carcinoma ■ Hairy cell leukemia ■ Castleman disease ■ Hepatic adenoma
Chronic infections	Other
<ul style="list-style-type: none"> ■ Bronchiectasis ■ Chronic cutaneous ulcers ■ Chronic pyelonephritis ■ Chronic osteomyelitis ■ Subacute bacterial endocarditis ■ Leprosy ■ Tuberculosis ■ Whipple's disease 	<ul style="list-style-type: none"> ■ IV and subcutaneous drug misuse ■ Cystic fibrosis ■ Hidradenitis suppurativa ■ Kartagener's syndrome ■ Epidermolysis bullosa ■ Hypogammaglobulinemia ■ Cyclic neutropenia ■ Common variable immunodeficiency ■ Hyperimmunoglobulin M syndrome ■ SAPHO syndrome ■ Obesity ■ IgG4-related disease
Inflammatory bowel disease	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Crohn disease ■ Ulcerative colitis 	

TNF: tumor necrosis factor; IV: intravenous; SAPHO: synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis; IgG4: immunoglobulin G4.

Manifestaciones clínicas. Amiloidosis cardíaca

- Cardiomielopatía restrictiva con predominio de fallo derecho. IC FEP
- Edema de miembros inferiores, presión venosa yugular elevada, congestión hepática, ascitis.
- Signos de bajo gasto en fases avanzadas
- Frecuente disfunción microvascular (angina poco frecuente)
- Alteraciones en el sistema de conducción (ATTR) y arritmias
- Supervivencia sin tratamiento de 3'6 años en la ATTRwt y de 2'5 años en la forma hereditaria



Manifestaciones clínicas. Amiloidosis cardíaca

Table 1 Baseline characteristics and survival of patients with different types of cardiac amyloidosis

	AL ³¹	ATTRwt ^{7,19,31,32}	Val122Ile ^{33,34}	Thr60Ala ¹⁸	Ile68Leu ¹⁹	Late Val30Met ³⁵
Age at diagnosis (year)	63	73-76	69-74	66	71	67.3
Male (%)	69.4	89-98	76-85	70	78	86
Common ethnicity	Variable	Caucasian	Afro-Caribbean	Irish	Caucasian	Japanese
Family history (%)	NA	NA	NA	37	63	48
NYHA Class III-IV (%)	60	62-85	47-55	NA	27	14
CTS (%)	8	39-48	29-46	NA	43	NA
Peripheral neuropathy (%)	8	3-9	38	54	19	80
Autonomic symptoms (%)	NA	NA	10	75	6	10
SBP/DBP (mmHg)	107/72	116/74	112/69	NA	120/80	NA
Atrial fibrillation (%)	11	38-67	31-52	NA	30	3.8
Pacemakers (%)	5	8-40	8.7-11	NA	9	12
IVSd/LVPWd (mm)	15/15	17/17	17/17	17/17	17/16	16/14
LVEF (%)	42	47-51	39-51	53	51	64
NT-proBNP (pg/mL)	6038 (3615-13 302) ^a	3361 ±845	2734 (2307-4467) ^a	2528 (42-18 148) ^b	3287 (1745-5658) ^a	1116 ±1384
Diagnosis to death (year)	0.9	2.7-3.9	2.62	3.4	5-year survival (37%)	4.3

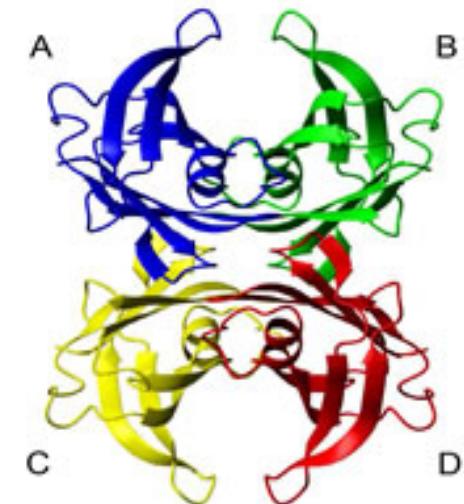
- Fibrilación auricular y bloqueo AV con necesidad de marcapasos como manifestaciones más frecuentes en la amiloidosis cardíaca ATTRwt.

Amiloidosis ATTR

Transtirretina

- Proteína plasmática de origen hepático, transportadora de tiroxina o de la vitamina A
- En su forma salvaje (wild type) es precursora de las fibrillas de amiloide de la amiloidosis ATTR o amiloidosis senil.
- El tetrámero puede disociarse en componentes solubles, protofilamentos y fibrillas de amiloide
- Variantes genéticas, desestabilizantes del tetrámero, se asocian a síndromes hereditarios:
 - Polineuropatía amiloidótica familiar (enfermedad de Andrade)
 - Cardiomiopatía amiloidótica familiar

A Proteína Transtirretina (TTR)



Amiloidosis ATTRwt (senil)

- Predominio masculino (25-50:1), y a partir de la 7^a década de la vida.
- Prevalencia desconocida. Infradiagnóstico.
- Depósito de transtirretina normal (wild type) a nivel de miocardio y en otras localizaciones → **amiloidosis senil sistémica**.
- Miocardiopatía infiltrativa como uno de los hallazgos más frecuentes. Infiltración asintomática de amiloide en el miocardio como hallazgo frecuente en autopsias. IC FEP.
- Mayor supervivencia que en pacientes con cardiomielitis por amiloidosis AL (75 vs 11 meses).
- Frecuente historia de síndrome del túnel carpiano o estenosis de canal.
- Afectación renal poco habitual.

Amiloidosis ATTR hereditaria

- Gen de la transtirretina localizado en cromosoma 18.
- Más de 120 mutaciones descritas, la mayoría con potencial amiloidogénico.
- Autosómico dominante con penetrancia variable. Suele presentarse a partir de los 40 años.
- Puede haber correlación entre el genotipo y el fenotipo.
- Afectación cardíaca y de neuropatía periférica como manifestaciones más frecuentes. Puede afectar al sistema de conducción.

Polineuropatía amiloidótica familiar (enfermedad de Andrade)

Variante TTR Val30Met, siendo la forma más frecuente. Clínica principal de neuropatía periférica y autonómica con escasa o ninguna afectación cardíaca

Cardiopatía amiloidótica familiar

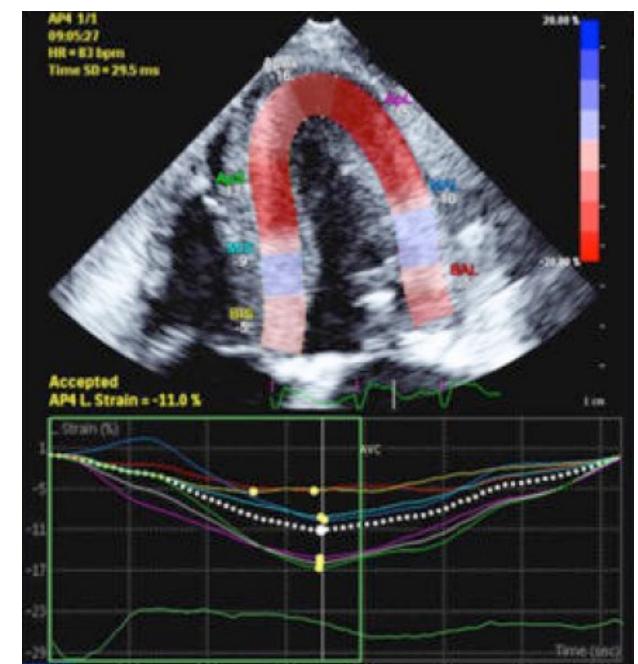
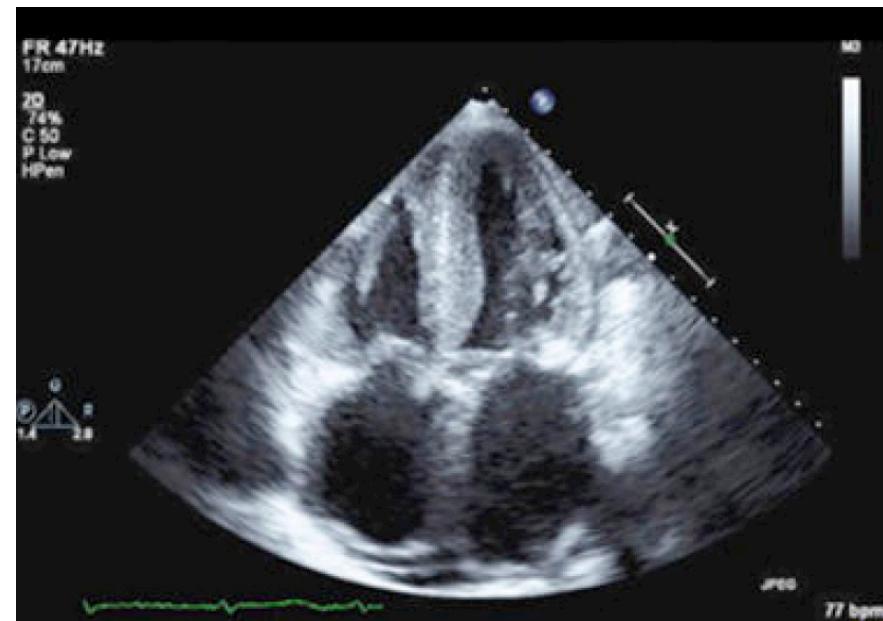
Variante TTR Val122Ile. Clínica principal de miocardiopatía restrictiva a partir de los 30 años, pudiendo haber o no polineuropatía.



Pregunta 7

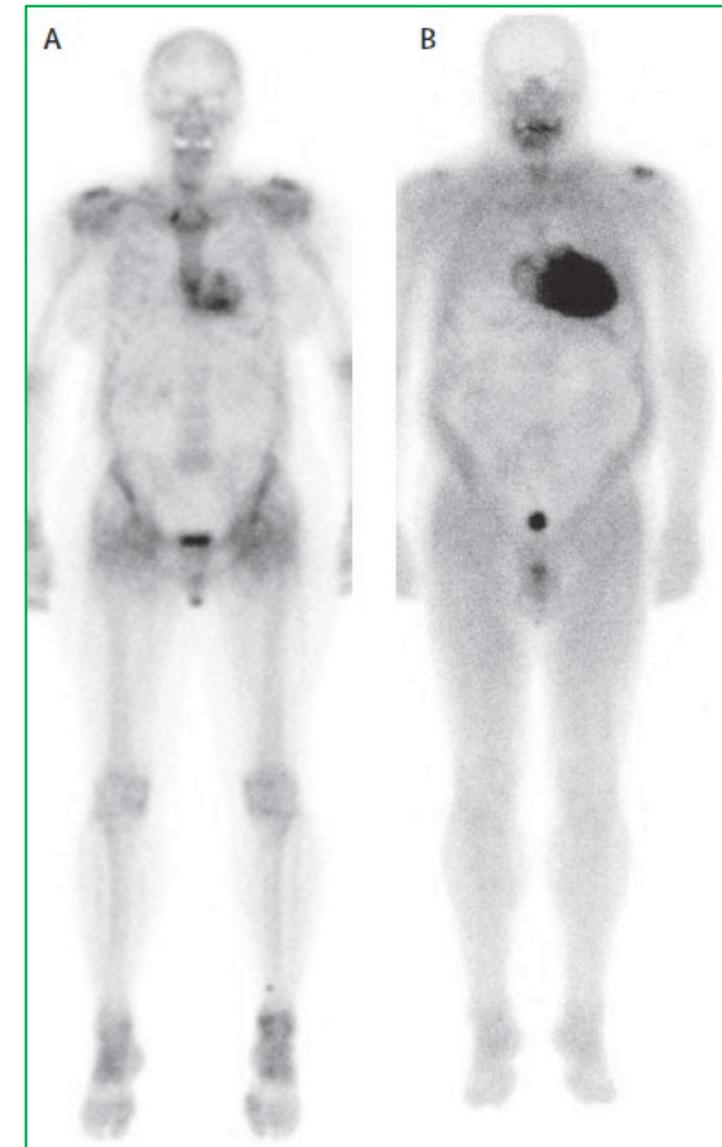
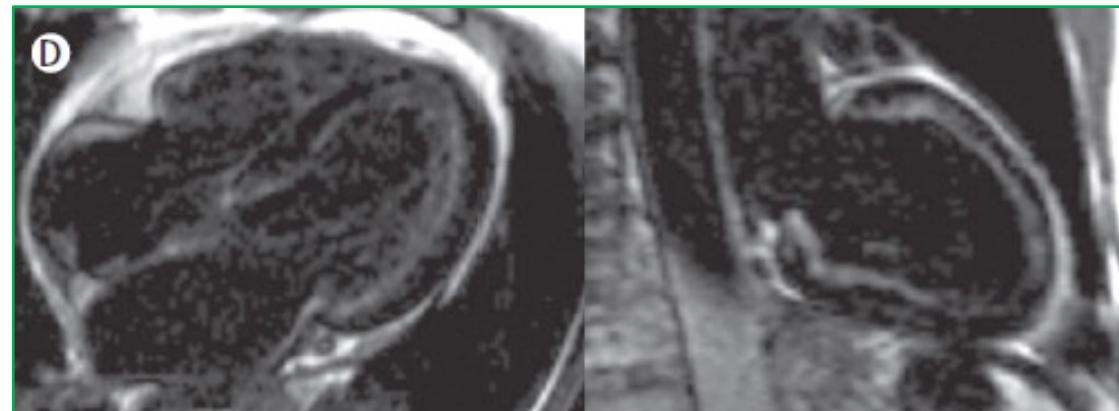
Diagnóstico

- **ECG:** típicamente voltajes QRS bajos (a pesar de hipertrofia ventricular en la ecografía).
- **Ecocardiografía:**
 - Engrosamiento de paredes, tabiques y válvulas (>12mm TIV en ausencia de afectación aórtica o HTA)
 - Disfunción diastólica (patrón restrictivo), y sistólica en fases avanzadas
 - Dilatación auricular
 - Patrón granular
 - Otras: hipertrofia derecha, derrame, engrosamiento valvular o del tabique interauricular, etc
- **Strain:**
 - Útil para diferenciar causas de engrosamiento de paredes
 - Relativa preservación de la función apical, mayor afectación basal.
 - Ratio >2'1 apical/basal

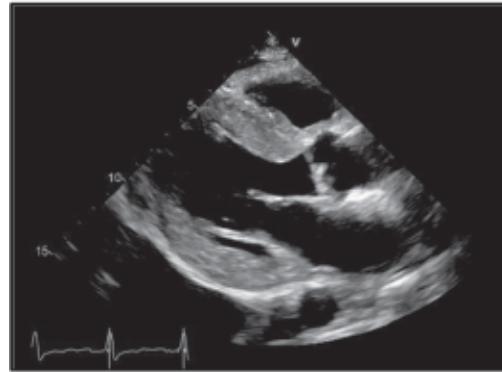


Diagnóstico

- **Resonancia magnética:**
 - Alta especificidad y sensibilidad
 - Realce tardío subendocárdico tras la administración de gadolinio.
 - Indicada en pacientes con engrosamiento de las paredes o hipertrofia.
- **Gammagrafía SAP ^{123}I , aprotinina $^{99\text{m}}\text{Tc}$; $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pirofosfato ($^{99\text{m}}\text{Tc-PYP}$) y $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$**
 - Pocos centros
 - Pueden diferenciar AL de ATTR. Alta especificidad.
 - Grado 0, grado 1, grado 2 y grado 3



Diagnóstico



**Increased LV wall thickness
without dilated LV
on echocardiogram**

+ ≥1 of the following Red-flags

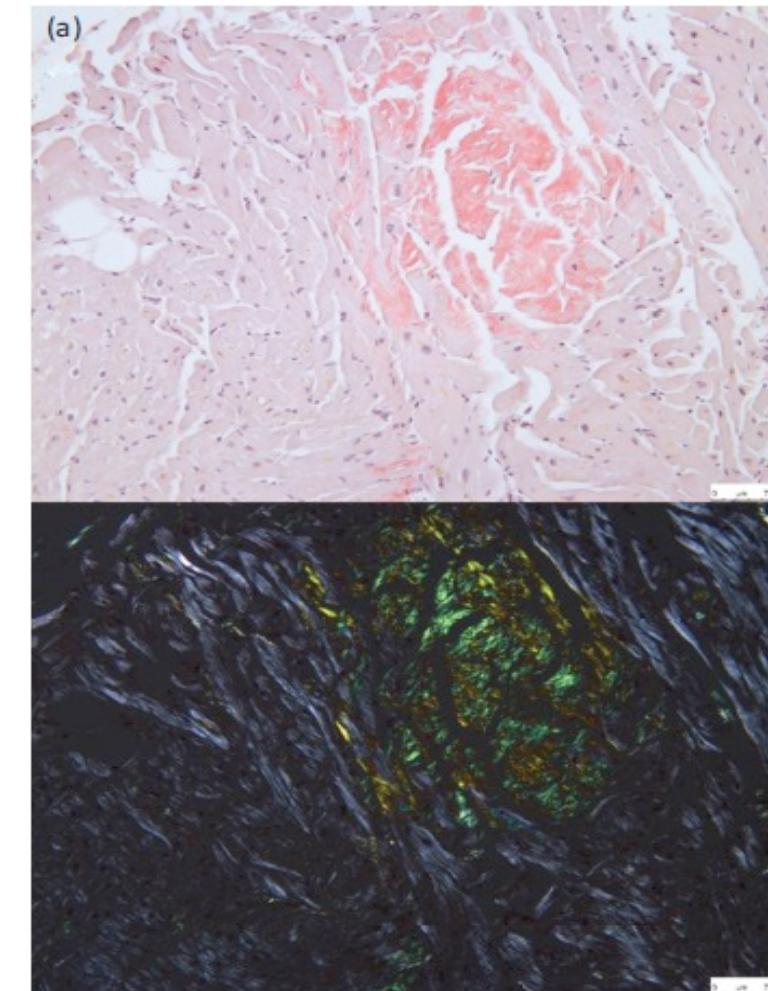
Category	Red-flags
Demographic	Elderly men over the age of 60 years
Family history	Progressive neuropathy HF at early age
Clinical history	HFpEF in the absence of hypertension Bilateral carpal tunnel syndrome Lumbar spinal stenosis Newly diagnosed hypertrophic cardiomyopathy over the age of 60 years Low flow aortic valve stenosis Angina despite normal coronary angiogram Repeated episodes of embolic stroke Pacemaker implantation for an advanced atrioventricular block or symptomatic bradycardia
Clinical examination	Signs of right-sided HF Intractable pleural effusions Signs of peripheral neuropathy Orthostatic hypotension
Imaging	Low QRS voltage or pseudo-infarction pattern on ECG Any heart block on ECG Atrial fibrillation on ECG Right ventricular hypertrophy on Echo Batrial enlargement with normal ventricular chamber size on Echo Atrial septal or cardiac valve thickening on Echo Pericardial effusion on Echo Restrictive filling pattern on Echo Apical sparing pattern on Echo CMR with LGE
Alert signs	Intolerance to standard HF medications: ACE-I, ARB, beta-blockade, CCB, digitalis Symptomatic hypotension or resolution of hypertension in previously hypertensive patients



Pregunta 8

Diagnóstico

- El **estudio histológico** supone el gold standard para el diagnóstico de la amiloidosis (órgano afectado)
- **Biopsia endomiocárdica** para el diagnóstico de la amiloidosis cardíaca
- Biopsia de grasa abdominal como alternativa (60-80% en AL, 15% ATTRwt, 45% ATTRv)
- En función del resultado de pruebas de laboratorio y la gammagrafía, puede llegarse al diagnóstico sin necesidad de biopsia.
- Tipificación de la fibrilla de amiloide (inmunohistoquímica → **espectofotometría de masas**)





Pregunta 9



Varón de 75 años de edad con único antecedente de diabetes tipo II y sd del túnel del carpo bilateral intervenido hace 3 años.

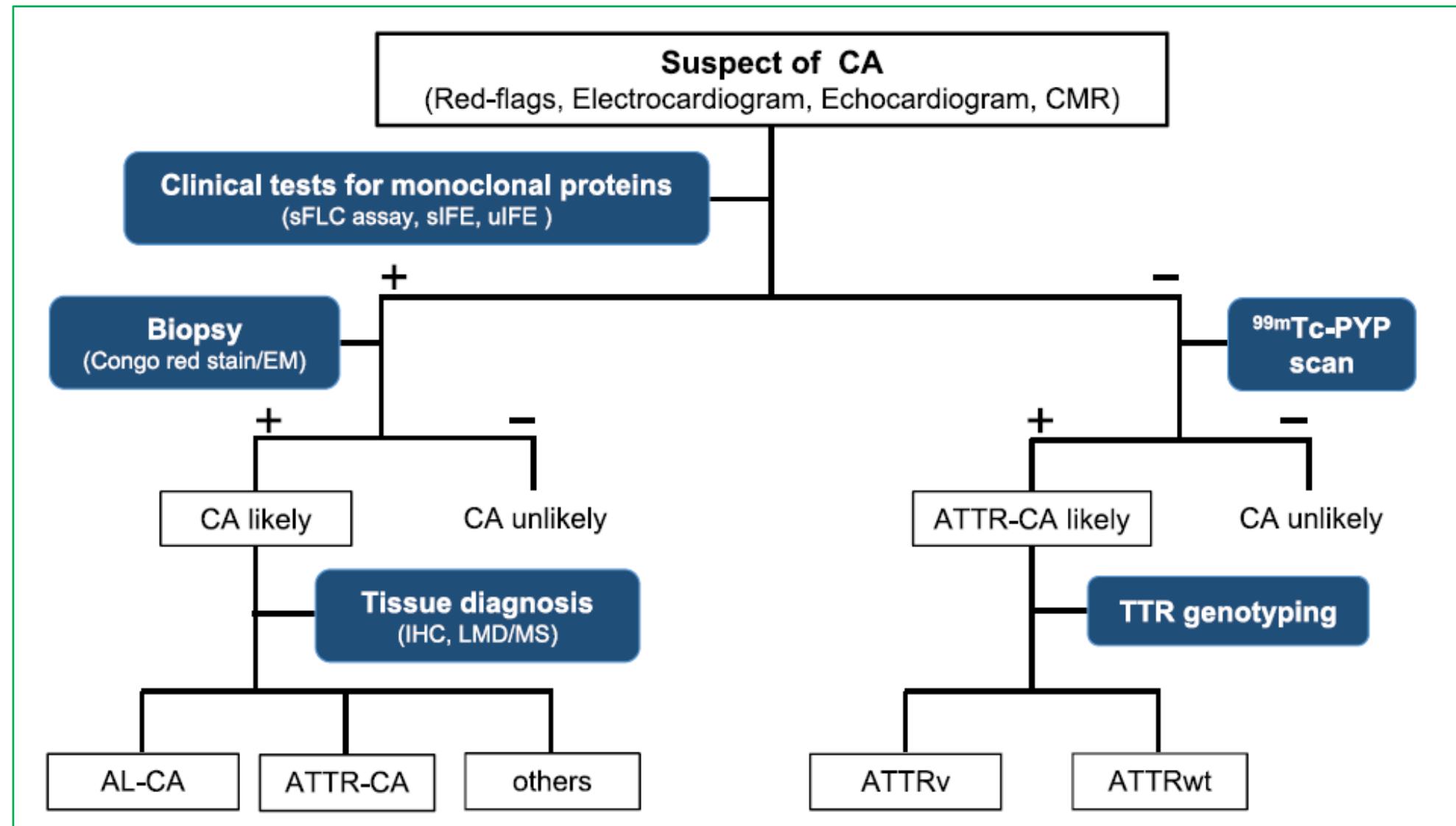
Ingresa por insuficiencia cardíaca de debut con predominio de edemas de MMII. PA 115/70. AC: ruidos cardíacos ritmicos sin soplos.

En el ECG destaca onda P bifásica y QRS con potenciales disminuidos. Ecografía con engrosamiento de las paredes y septo con una imagen granular centelleante, FEVI conservada, dilatación auricular y ausencia de valvulopatías significativas.

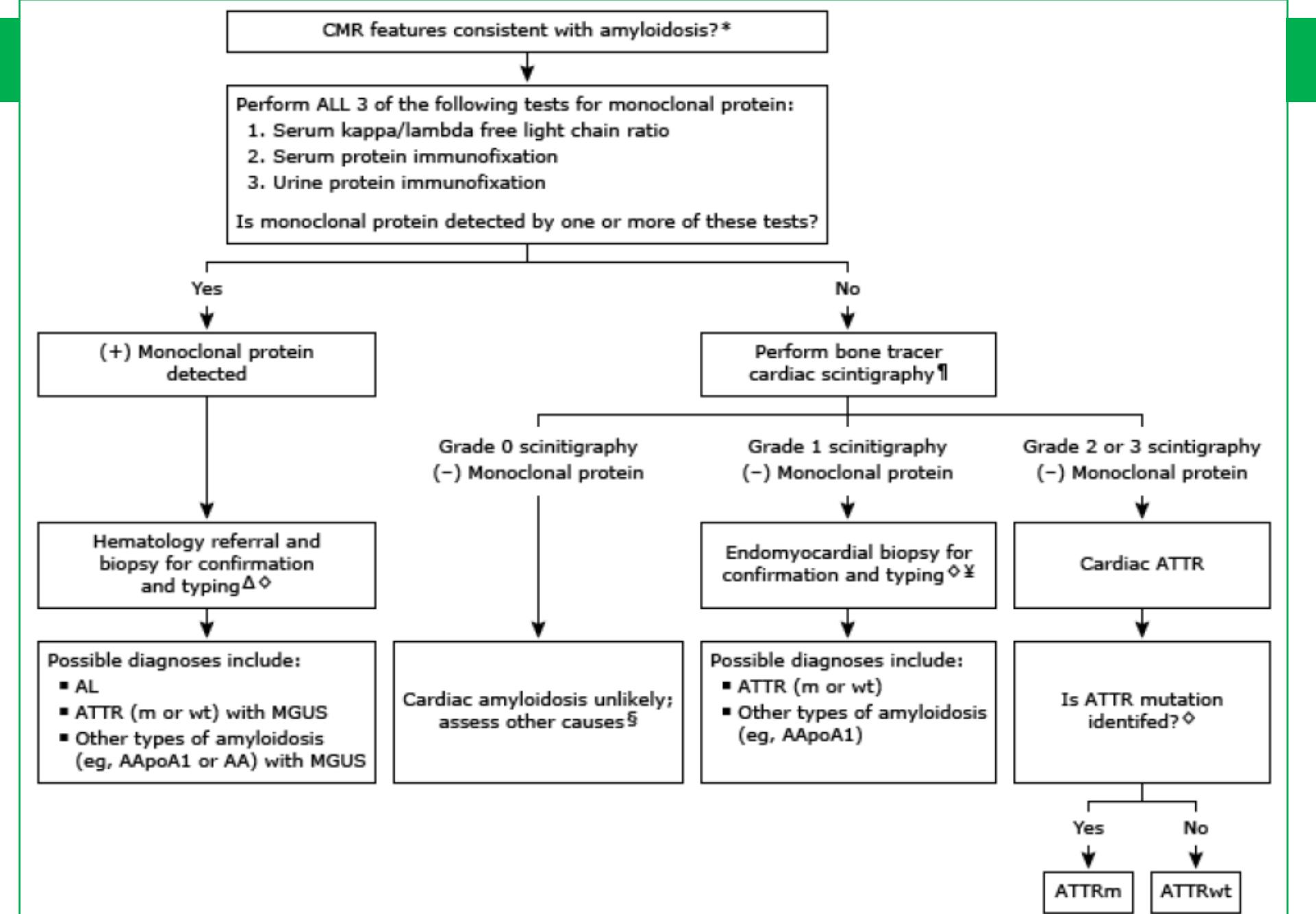
Se inicia tratamiento deplectivo.

¿Ante la sospecha inicial de amiloidosis cardíaca, cómo se continuaría el estudio inicial?

Diagnóstico



Diagnóstico



Diagnóstico

Confirmación del depósito de amiloide

Biopsia órgano afecto o grasa abdominal

Identificación del tipo de fibrilla

Espectofotometría de masas

Establecer el proceso subyacente

Proteinograma, procesos inflamatorios, ECG, ecografía, RM , gammagrafía, estudio genético

Evaluar la extensión y severidad de la afectación orgánica

- Baseline tests of organ function
- Serum creatinine
 - eGFR
 - 24 h proteinuria
 - FBC
 - Liver function tests
 - Clotting
 - ECG
 - NT-proBNP
 - Troponin T/I

ALTO ÍNDICE DE
SOSPECHA

Diagnóstico

Evaluación de la extensión y grado de afectación orgánica

- Importante para establecer el pronóstico y necesidad de tratamiento
- La gammagrafía con SAP establece la cantidad de amiloide pero tiene mala correlación con el grado de disfunción orgánica.
- Importancia del estudio cardíaco, especialmente en los casos de amiloidosis AL (NYHA, BNP, PA, troponina).
- Evaluar afectación de otros órganos con estudios de función renal, hepática así como estudio de orina con sedimento y proteínas y cadenas ligeras.



Tratamiento

- Reducción de las proteínas precursoras formadoras de amiloide como base del tratamiento
- Tratamiento de soporte: crucial para controlar los síntomas y mantener la función de los distintos órganos afectos.

El tratamiento dependerá del tipo de amiloidosis

¿TRASPLANTE HEPÁTICO?



Amiloidosis ATTR hereditarias, AApoAI y AFib

Acquired or hereditary	Patients seen at UK-NAC (%; n=5100)	Underlying disorder	Precursor protein	Organ involvement					Treatment	Treatment target	
				Heart	Kidneys	Liver	PN (AN)	Other			
AL	Acquired	4067 (68%)	Plasma cell dyscrasia	Monoclonal immunoglobulin light chain	+++	+++	++	+(+)	Soft tissue gastrointestinal	Chemotherapy or ASCT	dFLC <40 mg/L
AA	Acquired	633 (12%)	Inflammatory disorders (RA, JIA, IVDU, FPS)	SAA	-/+ (late)	+++	+ (late)	-	Gastrointestinal (late)	Suppression of inflammation	SAA <4 mg/L
ATTR	Acquired	168 (3.2%)	-	Wild-type TTR	+++	-	-	-	Carpal tunnel syndrome	Supportive	Optimum control of heart failure
	Hereditary	339 (6.6%)	Mutations in TTR gene	Abnormal TTR	++	-	-	+++ (+++)	-	Liver transplant (younger patients with V30M-related ATTR), diflunisal, (doxycycline/TUDCA)	Optimum control of congestive heart failure and symptoms of PN/AN
AFib	Hereditary	87 (1.7%)	Mutations in fibrinogen α -chain gene	Abnormal fibrinogen	-	+++	-/+	-	-	Supportive, organ transplant	Preserve renal function
ALect2	Acquired	16 (0.3%)	Uncertain	Lect2	-	+++	++	-	-	Supportive	Preserve renal function
AApoA1	Hereditary	40 (0.8%)	Mutations in apolipoprotein A1 gene	Abnormal ApoA1	+	++	++	+/-(-)	Testis	Supportive, organ transplant	Preserve renal function
Alys	Hereditary	17 (0.3%)	Mutations in lysozyme gene	Abnormal lysozyme	-	+	++	-	Gastrointestinal or skin	Supportive	--
AGel	Hereditary	4 (0.1%)	Mutations in gelsolin gene	Abnormal gelsolin	-	-/+	-	++(-) cranial	-	Supportive	--
A β 2M	Acquired or hereditary	93 (1.8%)	Long-term dialysis	A β 2M	-	-	-	- (+*)	Carpal tunnel syndrome, arthropathy	Supportive, renal transplant	--

A β 2M=β2-microglobulin-related. AFib=fibrinogen A α -chain. AGel=gelsolin amyloid. AL=amyloid light chain. ALect2=leucocyte cell-derived chemotaxin 2. Alys=lysozyme amyloid. AN=autonomic neuropathy. ASCT=autologous stem cell transplant. ATTR=amyloid transthyretin. dFLC=difference between involved and uninvolved free light chain. FPS=familial periodic fever syndromes. IVDU=intravenous drug abuse. JIA=juvenile inflammatory arthritis. PN=peripheral neuropathy. RA=rheumatoid arthritis. SAA=serum amyloid A. TTR=transthyretin. TUDCA=tauro-ursodeoxycholic acid. UK-NAC=UK National Amyloidosis Centre. *AN only in familial A β 2M amyloidosis.*+ indicates relative frequency: +++ very common, ++ common; + less common; -/+ rare; - not applicable or does not occur in this condition. (drug)=undergoing clinical trials. AA=amyloid A. AApoA1= apolipoprotein A1 amyloid.

Table 1: Characteristics of the common types of amyloidosis

Tratamiento

Amiloidosis AL

- Se basará en el tratamiento de la discrasia sanguínea subyacente → **quimioterapia**
- Los tratamientos deberán estar adaptados al estadio en que se encuentre la amiloidosis.
- En función del estadio, diferentes esquemas de QT, melfalán, bortezomib e incluso TPH.
- 25% fallecen en los primeros meses tras el diagnóstico y el 50% lo harán en los primeros 5 años.

Amiloidosis AA

- Se basa en el **control de la patología subyacente**
- Colchicina como medida profiláctica para la amiloidosis AA por fiebre mediterránea familiar.
- Gran avance con el uso de biológicos, especialmente en artritis reumatoide
- Ac anti-SAA o anti-SAP como terapias en investigación



Pregunta 10

Tratamiento - Tafimidis

- Derivado benzoxazol que falta de actividad AINE
- Se une en el sitio de unión de la tiroxina de la transtirretina, inhibiendo la disociación de los tetrámeros.
- Indicación aprobada para la polineuropatía periférica de la Polineuropatía amiloidótica hereditaria.

ORIGINAL ARTICLE

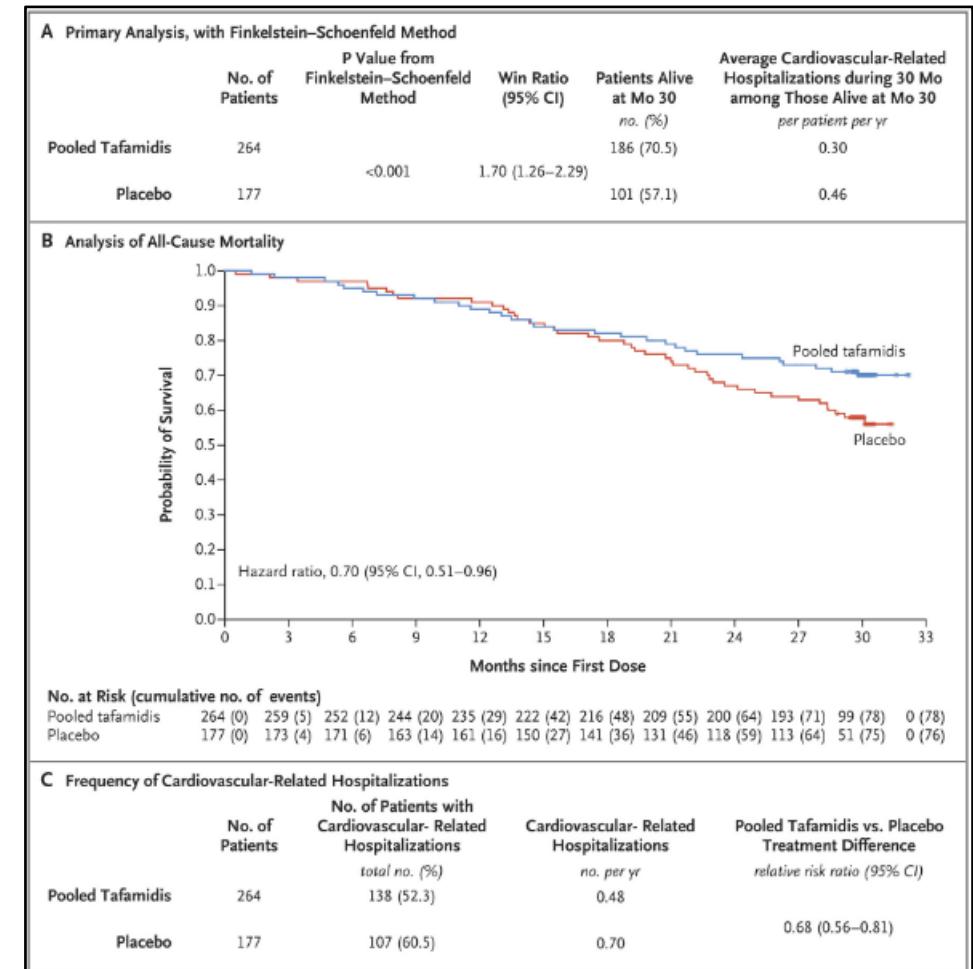
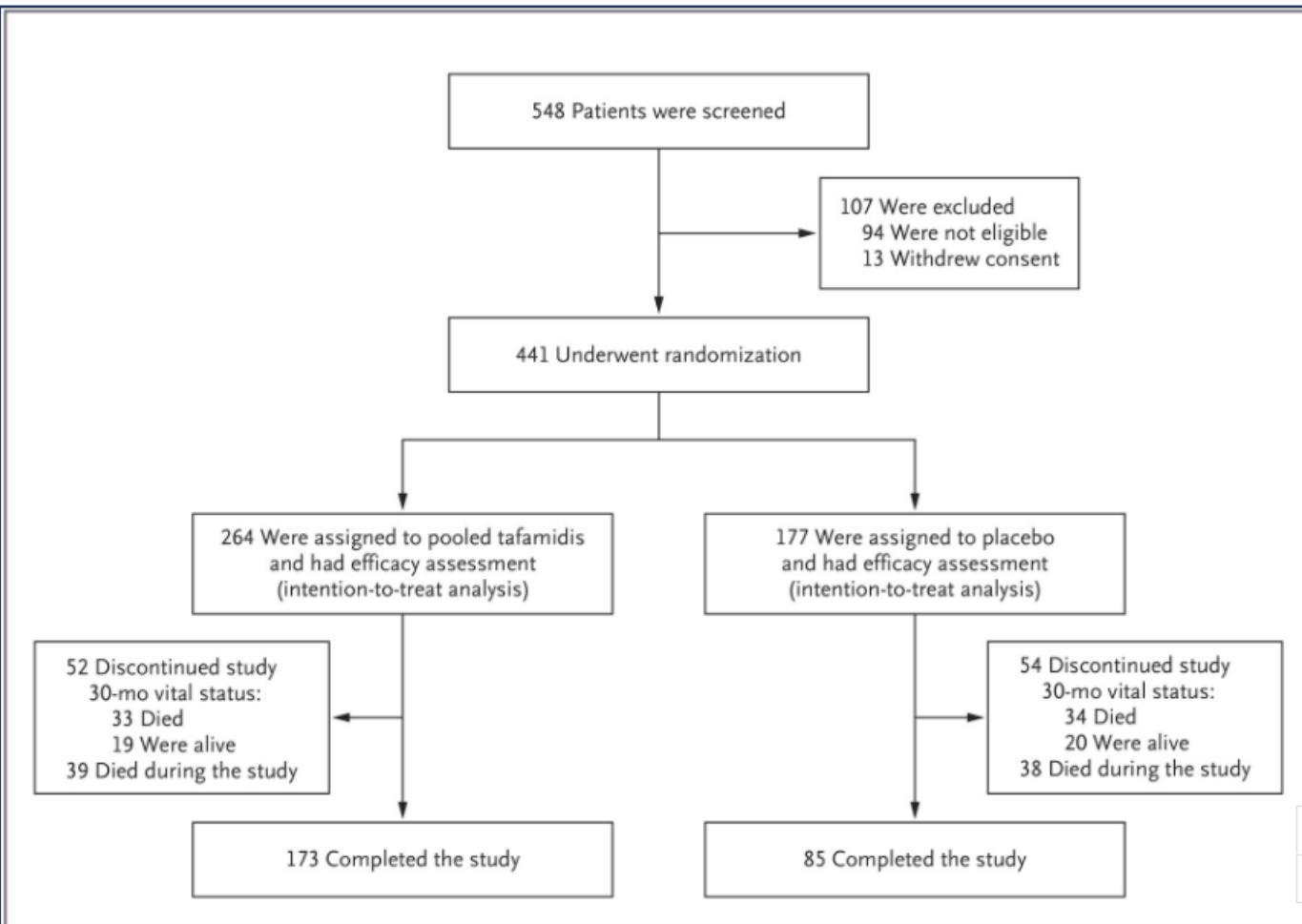
Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy

Mathew S. Maurer, M.D., Jeffrey H. Schwartz, Ph.D., Balarama Gundapaneni, M.S., Perry M. Elliott, M.D., Giampaolo Merlini, M.D., Ph.D., Marcia Waddington-Cruz, M.D., Arnt V. Kristen, M.D., Martha Grogan, M.D., Ronald Witteles, M.D., Thibaud Damy, M.D., Ph.D., Brian M. Drachman, M.D., Sanjiv J. Shah, M.D., et al., for the ATTR-ACT Study Investigators*



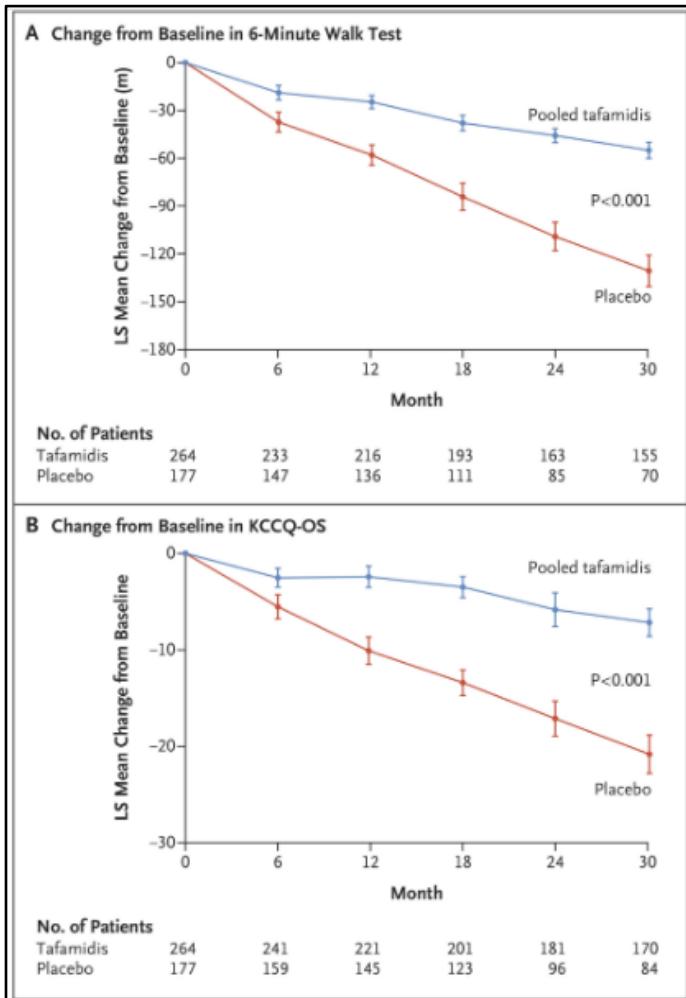
The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Tratamiento - Tafimidis



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Tratamiento - Tafamidis



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

FDA NEWS RELEASE

FDA approves new treatments for heart disease caused by a serious rare disease, transthyretin mediated amyloidosis