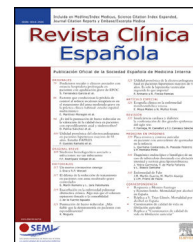




Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



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

Disponible en Internet el 23 de marzo 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).

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 amiloides que se pueden depositar en los tejidos produciendo daño tisular y toxicidad celular^{3,6,7}.

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^{3,7-9}.

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 filiada: 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 filiadas.

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 Rumanía, 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:

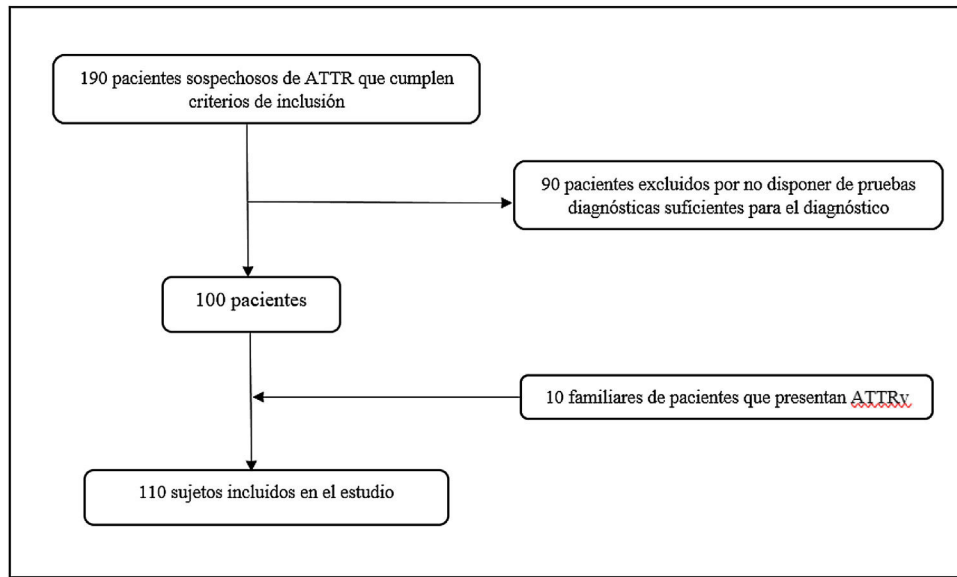


Figura 1 Algoritmo de inclusión de pacientes en el estudio.

- 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 habitantes¹, 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 filiada
<i>Número de pacientes</i>	4	26	31
<i>Edad media</i>	70,5	81,5	85,5
<i>Síntomas cardíacos compatibles con IC</i>	100% (4)	100% (26)	80,7 (25)
<i>Afectación neurológica</i>	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%
<i>Accidente cerebrovascular (100% isquémicos)</i>	50% (2)	11,5% (3)	19,4% (6)
<i>Síndrome de túnel del carpo</i>	25% (1)	23,1% (6)	19,4% (6)
<i>Afectación disautonómica</i>	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%
<i>Afectación gastrointestinal</i>	0%	3,9% (1)	19,2% (5)
<i>Alteraciones visuales</i>	0%	11,5% (3)	15,4 (4)
<i>Afectación función renal</i>	75% (3)	26,9 (7)	19,4% (6)
Microalbuminuria	50% (2)	100% (7)	100% (6)
Proteinuria	25% (1)	42,9% (3)	33,3% (2)
<i>Creatinina (mg/dL)</i>	1,01	1,4	1,3
<i>Filtrado glomerular (mL/min/m²)</i>	57,7	54,3	53,9
<i>ECG realizado</i>	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)
<i>Ecocardiograma realizado</i>	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
<i>NT-ProBNP (pg/mL)</i>	8192	9083,7	8450
<i>RMN realizada</i>	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%	
<i>ENG/EMG realizado</i>	0%	3,9% (1) (normal)	0%
<i>Gammagrafía realizada</i>	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 filiada
<i>Inmunoelectroforesis 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 vítreas, 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 parestesias 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 ecocardiográficas²⁶ 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, Merlini 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.
- Mohty D, Damy T, Cosnay P, Echahidi N, Casset-senon D, Virot 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, Westermarck P, Higaki JN, Chakrabartty 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.
- 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 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.

15. Cornwell GG3rd, Murdoch WL, Kyle RA, Westermarck P, Pitkänen 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:S14–26.
21. Bhogal S, Ladia V, Sitwala 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. Siddigi OK, Ruberg FL. Cardiac amiloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis and treatment. *Trends Cardiovasc Med.* 2018;28:10–21.
23. 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;38:1895–904.
24. López-Sainz A, Hernández-Hernández A, Gonzalez-Lopez 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, Merlini 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.