



Universidad de Valladolid

**AFECTACIÓN**  
**CARDIOVASCULAR EN**  
**LA AMILOIDOSIS**  
**REVISIÓN DE LA**  
**LITERATURA Y PUESTA**  
**AL DÍA**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**Alejandro Rodrigo Manjón**

Universidad de Valladolid

Curso 2015/2016

Tutor: Dr. Alberto Miján de la Torre

Hospital Universitario de Burgos

## ÍNDICE

1. Resumen– Summary.....	3
2. Glosario.....	5
3. Introducción.....	5
1. Generalidades.....	5
2. Clasificación.....	6
3. Diagnóstico.....	7
4. Tratamiento.....	9
4. Justificación.....	10
5. Objetivos.....	10
1. Objetivo general.....	10
2. Objetivos específicos.....	10
6. Material y métodos.....	10
7. Resultados.....	11
1. Amiloidosis cardiaca.....	11
1. Generalidades.....	11
2. Fisiopatología.....	12
3. Clínica.....	13
4. Diagnóstico.....	13
5. Tratamiento.....	13
2. Amiloidosis renal.....	15
1. Generalidades.....	15
2. Fisiopatología.....	15
3. Clínica.....	15
4. Diagnóstico.....	16
5. Tratamiento.....	16
8. Discusión y conclusiones.....	17
9. Bibliografía.....	19
10. Anexo.....	22
1. Caso clínico.....	22
2. Tablas y figuras.....	24

## **1. RESUMEN**

### **RESUMEN**

La amiloidosis es una enfermedad infiltrativa provocada por el depósito extracelular de material proteico fibrilar en los tejidos, existiendo formas localizadas y sistémicas. En esta última, destacan por su frecuencia la amiloidosis AL o primaria, que es la forma más frecuente en algunas zonas de Europa; la amiloidosis AA o secundaria, y la amiloidosis ATTR, de la que existen variantes hereditarias y adquiridas. La afectación del sistema cardiovascular es frecuente en las formas sistémicas, especialmente a nivel del corazón y de la vasculatura renal. La afectación cardíaca suele marcar el pronóstico de la enfermedad.

Aunque se sigue considerando una patología poco frecuente, su incidencia está en aumento en algunas de sus formas, particularmente la amiloidosis ATTR, que se considera infradiagnosticada en la actualidad.

El diagnóstico temprano resulta determinante de cara al pronóstico de la enfermedad, que resulta sombrío en los casos avanzados. En este sentido han aparecido avances terapéuticos en los últimos años que han logrado mejorar la supervivencia en la amiloidosis AL, y se están investigando nuevas terapias para las formas ATTR de amiloidosis. También ha habido avances en el ámbito del diagnóstico de la enfermedad, con la incorporación de la resonancia magnética y de técnicas de medicina nuclear para valorar la afectación cardíaca, y la utilización de la espectrometría de masas para el tipaje de las fibras de amiloide, lo cual resulta esencial para determinar la forma de amiloidosis y por extensión para plantear el tratamiento más adecuado. No obstante, un alto grado de sospecha por parte del clínico continúa siendo esencial para lograr un diagnóstico precoz que permita poner en marcha un tratamiento adecuado y mejorar la supervivencia de esta enfermedad, una meta en la que los futuros nuevos tratamientos están llamados a contribuir.

**Palabras clave:** *amiloide, amiloidosis, amiloidosis cardíaca, amiloidosis renal.*

## **SUMMARY - CARDIOVASCULAR INVOLVEMENT IN AMYLOIDOSIS.**

Amyloidosis is an infiltrative disease caused by extracellular deposition of fibrillar material within tissues, existing localized and systemic varieties. Included in the second group are AL or primary amyloidosis, which is considered the most frequent variety in some European regions; AA or secondary amyloidosis and ATTR amyloidosis, which includes hereditary and acquired forms. Involvement of cardiovascular system occurs frequently in systemic varieties, specially affecting heart and renal vessels. Cardiac involvement usually is determinant for prognosis.

Despite being considered a rare disorder, its incidence is increasing for some of its varieties, particularly for ATTR amyloidosis, which is considered to be currently underdiagnosed.

An early diagnose is determinant for the prognosis of the disease, which turns out to be poor at advanced stages. In this setting, some therapeutical advances have been done recently, obtaining an improvement in the survival for AL amyloidosis. Furthermore, novel therapies for ATTR amyloidosis are in advanced stages of research. There have also been some advances in the field of the diagnosis. Thus, magnetic resonance imaging and new nuclear techniques have started to be used to assess cardiac involvement, and mass spectrometry is been applicated for amyloid typing, which is essential to know the variety of amyloidosis, and by extension, to choose the most tailored treatment.

Nevertheless, a high index of clinical suspicion continues being essential to accomplish an early diagnose which allows to start an adequate treatment and thus improve the survival in this disorder, a goal which will be easier to achieve thank to the future novel therapies.

**Keywords:** *amyloid, amyloidosis, cardiac amyloidosis, renal amyloidosis.*

## **2. GLOSARIO**

- AC: amiloidosis cardíaca.
- ATTR amiloidosis: amiloidosis transtiretina.
- FE: fracción de eyección
- SAA: precursor sérico de la proteína amiloide A.
- AR: amiloidosis renal.
- ECG: electrocardiograma.
- IC: insuficiencia cardíaca.
- IHQ: inmunohistoquímica
- TTR: transtiretina
- RM: resonancia magnética
- TxH: trasplante hepático
- SAP: componente P sérico del amiloide.
- AS: Amiloidosis sistémica

## **3. INTRODUCCIÓN**

### **3.1. GENERALIDADES**

La **amiloidosis o enfermedad amiloide** constituye un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por el depósito extracelular de material proteico autólogo, fibrilar, con estructura molecular terciaria en disposición beta-plegada.<sup>1</sup>

Existen pocos datos epidemiológicos publicados acerca de la amiloidosis.<sup>2</sup> Algunos estudios realizados en EEUU y Reino Unido muestran una incidencia similar de la amiloidosis AL, de unos 9 casos por millón de habitantes.<sup>3</sup>

La **sustancia amiloide** se define como un material depositado in vivo que se caracteriza por su apariencia amorfa a la tinción con hematoxilina-eosina, apariencia fibrilar al microscopio electrónico y aparición de la característica birrefringencia de color verde manzana en el examen con luz polarizada<sup>4</sup> (figura 1).<sup>2</sup>

Los componentes de la sustancia amiloide son: proteína fibrilar amiloide en un 90% (formada por la agregación de proteínas con un plegamiento defectuoso y que definirá cada

Congo red stain (cross polarised light)

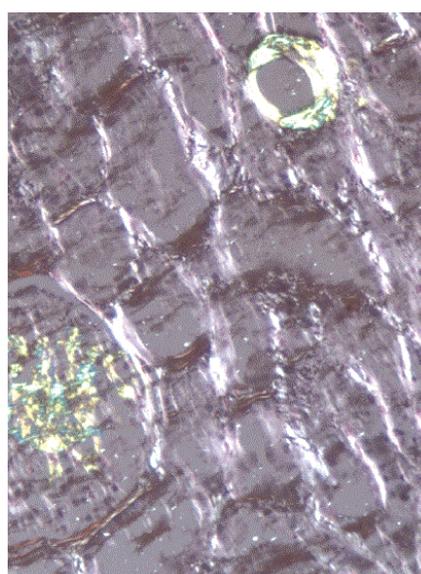


Figura 1

variedad de amiloidosis), glucosaminoglicanos, proteoglicanos, componente P del amiloide (común a todas las variedades) y apolipoproteína E.<sup>1,4</sup>

La característica estructura molecular en disposición beta-plegada es la responsable de la insolubilidad de los depósitos amiloides, y de su resistencia a la digestión proteolítica.<sup>1</sup> Así, la proteína fibrilar amiloide altera la arquitectura de los tejidos donde se deposita e induce estrés oxidativo.<sup>5</sup>

### 3.2. CLASIFICACIÓN

La amiloidosis se puede clasificar según:<sup>1</sup>

1. La distribución de los depósitos, en formas localizadas y sistémicas
2. La proteína fibrilar constituyente, específica de cada variedad.

La terminología utilizada en la clasificación de la enfermedad incluye 2 letras, siendo la primera la A de amiloide en todos los casos, mientras que la segunda se refiere al tipo de proteína fibrilar específica o bien a criterios clínicos destacados.<sup>1</sup> En la actualidad se conocen al menos 30 proteínas humanas precursoras de las fibras amiloides. (Anexo: Tabla 1)

Como formas de amiloidosis sistémica (AS) se incluyen los siguientes subtipos:

- **Amiloidosis AL.** También conocida como amiloidosis primaria. Se debe al depósito de proteínas derivadas de fragmentos de cadenas ligeras producidas por un clon de células plasmáticas.<sup>6</sup> Puede aparecer en asociación con el mieloma múltiple, la macroglobulinemia de Waldeström o el linfoma no Hodgkin.<sup>7</sup> Es el tipo más frecuente según datos de algunos centros de referencia.<sup>2</sup>
- **Amiloidosis AA.** Corresponde a las formas de amiloidosis secundaria, que ocurren en el contexto de procesos inflamatorios crónicos, infecciones crónicas o algunos tipos de neoplasia.<sup>1,4</sup> La proteína AA deriva de un precursor plasmático de síntesis hepática llamado “precursor sérico de la proteína amiloide A” (SAA), que es un reactante de fase aguda.<sup>1</sup> Es la forma sistémica más frecuente a nivel mundial.<sup>8</sup>
- **Amiloidosis AF.** Incluye diversas formas de amiloidosis hereditarias de herencia autosómica dominante.
- **Amiloidosis AH.** Aparece en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal sometidos a diálisis durante periodos prolongados. La proteína fibrilar responsable es la  $\beta_2$ -microglobulina.

- **Amiloidosis senil.** Provocada por el depósito de transtiretina (TTR) sin mutaciones (tipo salvaje) en el miocardio y otros tejidos.<sup>7,9</sup>

En el contexto de una AS pueden verse afectados muy distintos órganos: riñón, corazón, tubo digestivo, hígado, sistema nervioso, piel, aparato endocrino, aparato locomotor o aparato respiratorio.<sup>1</sup> Con frecuencia, el material amiloide se deposita a nivel de los vasos sanguíneos de distintos territorios.

Las formas localizadas solo afectan de forma selectiva a determinados órganos y tejidos. Incluyen formas con afectación cutánea, endocrina o cerebral.

La **angiopatía amiloide cerebral** es otro ejemplo de patología causada por el depósito de amiloide a nivel de los vasos sanguíneos, si bien no aparece asociada a la AS.<sup>10</sup> En esta enfermedad se ven afectados los vasos sanguíneos de pequeño a mediano tamaño de la corteza cerebral y la leptomeninge.<sup>10</sup> Afecta fundamentalmente a personas de edad avanzada y es una causa importante de hemorragias intracerebrales lobares. Puede provocar también déficits cognitivos o neurológicos, aunque suele cursar de forma asintomática. La enfermedad aparece de forma aislada, o en asociación con otras patologías como la enfermedad de Alzheimer, con la que comparte la naturaleza del material amiloide depositado (placas beta amiloide).<sup>11</sup>

La **enfermedad de Alzheimer** es una enfermedad neurodegenerativa en la que el depósito de amiloide beta conduce a la muerte neuronal.<sup>12</sup> La enfermedad vascular cerebral también parece tener un papel en la progresión de la enfermedad de Alzheimer y la disfunción neuronal.<sup>13</sup>

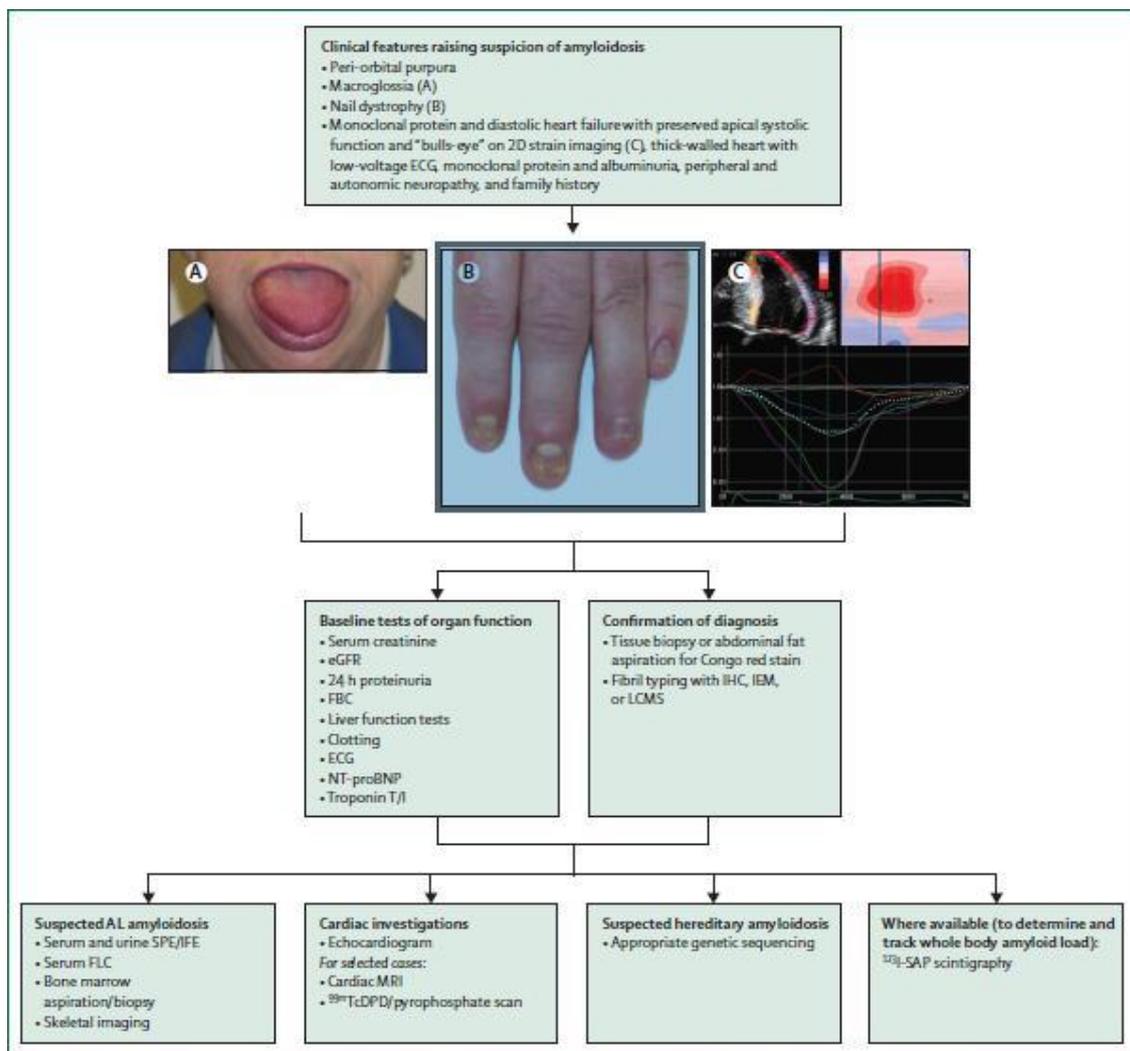
### 3.3. DIAGNÓSTICO

Con frecuencia en el momento del diagnóstico (Figura 2)<sup>2</sup> ya existe daño orgánico irreversible, por lo que es necesario un alto índice de sospecha para poder llevar a cabo un diagnóstico temprano. En este sentido, existen ciertos cuadros clínicos que deben ponernos sobre la pista de una posible amiloidosis, como la combinación de síndrome nefrótico e insuficiencia cardiaca (IC), el engrosamiento ventricular con voltaje normal o disminuido en el electrocardiograma (ECG), la neuropatía autonómica y periférica, el síndrome del túnel carpiano recurrente, o su combinación con IC en personas de edad

avanzada.<sup>2</sup> Los hallazgos clínicos que se consideran virtualmente patognomónicos de amiloidosis AL son la combinación de macroglosia y púrpura periorbitaria, si bien solo aparecen en menos de un tercio de los casos.<sup>2</sup>

Del mismo modo se debe prestar especial atención a aquellos pacientes con antecedentes familiares de la enfermedad. El consejo genético se recomienda en los casos de amiloidosis transtiretina (amiloidosis ATTR).<sup>14</sup>

El proceso diagnóstico de la enfermedad comienza con la sospecha clínica y requiere después un diagnóstico de confirmación que se lleva a cabo mediante



**Figura 2: Clinical features raising suspicion of amyloidosis and diagnostic approach for a patient with suspected systemic amyloidosis**  
<sup>125</sup>I-SAP-123-iodine-labelled serum amyloid P component. 2D-two dimensional. <sup>99m</sup>Tc-DPD-99m-technetium-labelled 3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid. AL-amyloid light-chain. ECG-electrocardiography. eGFR-estimated glomerular filtration rate. FBC-full blood count. FLC-free light-chain. IEM-immunoelectronmicroscopy. IFE-immunofixation electrophoresis. IHC-immunohistochemistry. LCMS-laser capture microscopy followed by mass spectrometry. MRI-magnetic resonance imaging. NT-proBNP-N-terminal pro-brain natriuretic peptide. SPE-serum protein electrophoresis.

la demostración de la característica birrefringencia color verde manzana bajo luz polarizada en una biopsia de tejido teñido con la tinción de rojo Congo, procedimiento que continúa siendo el *gold standard* en la actualidad (figura 1).<sup>2</sup>

La biopsia se puede obtener del órgano que se sospecha afectado, o en las formas sistémicas de otras zonas más accesibles, como el tejido adiposo abdominal, las glándulas salivales labiales o la mucosa rectal.<sup>2</sup>

La determinación del tipo de material amiloide depositado resulta de gran importancia de cara a la elección del tratamiento más apropiado y se lleva a cabo por medio de procedimientos de inmunohistoquímica (IHQ) (Anexos: Figura 3), microscopía electrónica o mediante análisis del material amiloide por medio de espectrometría de masas, considerado en la actualidad como el *gold standard*.<sup>2</sup>

La identificación del trastorno subyacente es el siguiente paso en pacientes con amiloidosis tipo AA y AL.<sup>2</sup>

Por último, es importante evaluar la extensión de la enfermedad, mediante técnicas de imagen. Entre ellas la escintigrafía con componente P sérico del amiloide (SAP) radiomarcado es el único método de imagen específico disponible y permite detectar y monitorizar la carga de amiloide en los distintos órganos.<sup>2</sup>

La **estratificación del riesgo** en pacientes con amiloidosis AL resulta de gran importancia para seleccionar el mejor tratamiento. El incremento en la concentración sérica de los biomarcadores cardiacos NT-proBNP, Troponina cardiaca T e I o troponina de alta sensibilidad constituyen la base del validado sistema de estadificación de la Mayo Clinic.<sup>15</sup> También ha sido publicado un sistema de estadificación para la afectación renal en la amiloidosis AL.<sup>2</sup>

### **3.4. TRATAMIENTO**

El tratamiento varía en función del tipo de amiloidosis (Anexo: Tabla 2). Para la amiloidosis tipo AL se basa en actuar sobre la discrasia sanguínea subyacente. En la amiloidosis AA, la clave del tratamiento es reducir la producción de SAA para lo cual se debe tratar la enfermedad crónica inflamatoria subyacente.<sup>2</sup>

En la amiloidosis ATTR de tipo salvaje, el tratamiento se centra en medidas de soporte en la actualidad, si bien se están llevando a cabo ensayos clínicos con nuevos fármacos.<sup>2,16</sup>

En la amiloidosis hereditaria (ATTR y otras formas) una alternativa es el trasplante hepático (TxH) con el fin de eliminar la fuente de proteínas con mutaciones, y por tanto amiloidogénicas.<sup>2,16</sup>

## **4. JUSTIFICACIÓN**

La amiloidosis en sus distintas formas está siendo objeto en los últimos años de numerosos estudios orientados a comprender mejor los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la enfermedad, y a introducir mejoras en su diagnóstico, con la incorporación de nuevas técnicas de imagen y tratando de lograr un diagnóstico precoz de la enfermedad, lo cual resulta determinante de cara al pronóstico. Del mismo modo, se están investigando nuevas terapias que permitan mejorar el en ocasiones pobre pronóstico de esta enfermedad.

Por todo ello, este trabajo trata de revisar las distintas novedades que han aparecido en relación con el tema en los últimos años.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1. Objetivo general**

Realizar una revisión de la literatura de 2006 a 2016 y actualización de las distintas formas de afectación cardiovascular en la amiloidosis, centrando el trabajo en la amiloidosis cardíaca y la afectación de la vasculatura renal.

### **5.2. Objetivos específicos**

- Adquirir confianza y experiencia en la realización de trabajos de revisión.
- Revisar los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la amiloidosis cardíaca y renal y su repercusión clínica.
- Conocer la aproximación diagnóstica a la enfermedad.
- Conocer el manejo y abordaje terapéutico de la amiloidosis con afectación cardíaca o renal y los avances realizados en este campo.

## **6. MATERIAL Y MÉTODOS**

Consulta de distintas fuentes, inicialmente libros de texto y fuentes de referencia médica online como Medscape y UpToDate, y después búsqueda a través de PubMed, de los siguientes términos: amyloidosis, cardiac amyloidosis, renal amyloidosis, vascular amyloidosis, amyloid, diagnosis, treatment, epidemiology, vessels, de forma individual y combinada, centrando la búsqueda en revisiones e incluyendo también algunos estudios experimentales.

Acceso a los recursos bibliográficos de la Biblioteca Sanitaria Online del Portal de Salud de la Junta de Castilla y León.

## **7. RESULTADOS**

### **7.1. AMILOIDOSIS CARDIACA (AC)**

#### **7.1.1. Generalidades**

La afectación cardiaca a menudo marca el pronóstico en los casos de AS,<sup>3</sup> siendo la principal causa de mortalidad y morbilidad.<sup>2</sup> La afinidad de los distintos tipos de material amiloide por el corazón es variable. Así, las dos formas más frecuentes de AC son la amiloidosis AL (apareciendo la afectación cardiaca en un 50-70% de los casos)<sup>3</sup> y la amiloidosis ATTR. También pueden afectar al corazón otros tipos de amiloidosis hereditarias, como las formas AApoA1 y AFib.<sup>17</sup> La afectación por formas secundarias (amiloidosis AA) es poco frecuente.

La **amiloidosis AL** es la forma más frecuentemente diagnosticada de AC.<sup>3</sup> Un estudio mostró resultados de supervivencia similares en pacientes que sufrían únicamente afectación cardiaca en comparación con aquellos con afectación cardiaca y renal concurrente, lo que pone de manifiesto la importancia de la afectación cardiaca como factor pronóstico.<sup>18</sup>

A su vez, la amiloidosis AL se presenta de forma más aguda, y progresa de forma más rápida que la amiloidosis ATTR, estando asociada a un peor pronóstico. Se cree que puede deberse al menos en parte a una toxicidad intrínseca de las cadenas ligeras, de hecho el grado de anormalidad de las mismas también tiene valor pronóstico.<sup>19</sup> La mayor disfunción miocárdica provocada por la amiloidosis AL se ve reflejada en los mayores niveles de NT-proBNP presentes en esta variedad.<sup>20</sup>

La **amiloidosis ATTR** únicamente afecta al corazón y al sistema nervioso autónomo o periférico.<sup>3</sup> Se distingue una forma no hereditaria (también conocida como Amiloidosis ATTR tipo salvaje o wtATTR, o como amiloidosis senil ya que afecta a individuos de edad avanzada) y una forma hereditaria,

provocada por mutaciones en la TTR que favorecen su conversión en material amiloide, apareciendo por tanto la enfermedad a edades más tempranas.<sup>3</sup>

La TTR se produce fundamentalmente en el hígado y es de forma inherente una proteína amiloidogénica, habiéndose identificado en torno a 100 variaciones genéticas susceptibles de favorecer el proceso de amiloidogénesis a partir de esta proteína.<sup>3</sup>

La prevalencia de amiloidosis ATTR continúa siendo desconocida. El hallazgo de depósitos de amiloide ATTR en el 25% de los individuos de más de 80 años en algunas series de autopsias<sup>21</sup> sugiere que se trata de una afección infradiagnosticada y que su prevalencia se verá incrementada en relación con el progresivo envejecimiento de la población.<sup>3</sup> Afecta predominantemente a varones, especialmente en su variante senil (wtATTR).<sup>22</sup>

### **7.1.2. Fisiopatología**

La afectación ventricular conduce a una miocardiopatía restrictiva que evoluciona hacia IC congestiva.<sup>5</sup> Los depósitos de material amiloide se distribuyen en forma de agregados nodulares con ramificaciones que envuelven y aíslan a los miocitos provocando una disfunción diastólica que es leve en fases iniciales, pero que progresa a expensas del engrosamiento de la pared ventricular provocado por el acúmulo de amiloide.<sup>17</sup> Según progresa la enfermedad se produce necrosis de los miocitos, en parte por efecto tóxico directo del amiloide,<sup>23</sup> y desarrollo de fibrosis intersticial, lo que puede acarrear un deterioro de la función sistólica en fases avanzadas,<sup>17</sup> así como la aparición de arritmias.<sup>5</sup> La toxicidad de los precursores de amiloide ha sido también planteada como explicación al peor pronóstico de la amiloidosis AL, tal y como se deduce que para el mismo grado de infiltración en los tipos AL y ATTR de amiloidosis, la funcionalidad sea peor en el tipo AL.<sup>24</sup>

Los depósitos de material amiloide pueden afectar a las distintas partes del corazón: el miocardio, el pericardio, el endocardio o las arterias coronarias.<sup>7</sup>

La disfunción coronaria a nivel microvascular ha demostrado ser altamente prevalente en sujetos con AC, aún en ausencia de enfermedad de las arterias coronarias epicárdicas,<sup>25</sup> y a su vez contribuye al deterioro de la función cardiaca por un mecanismo de isquemia.<sup>17</sup>

### **7.1.3. Clínica**

A menudo corresponde a los signos y síntomas de una IC congestiva con fracción de eyección (FE) conservada. La FE no suele disminuir hasta estadios avanzados de la enfermedad. Puede aparecer angina<sup>26</sup> como signo de afectación de los pequeños vasos sanguíneos intracardiacos.<sup>25</sup>

### **7.1.4. Diagnóstico**

El diagnóstico de AC continúa siendo un reto. Con frecuencia, la enfermedad no se diagnostica correctamente, debido a diversos factores.<sup>27</sup> Muchos signos y síntomas no son específicos y la realización de las pruebas diagnósticas pertinentes requiere de un tiempo durante el cual la pérdida de función de los órganos afectados sigue progresando. Así, uno de los factores limitantes más importantes es el diagnóstico tardío.<sup>26</sup>

La presencia simultánea de una imagen ecocardiográfica de hipertrofia ventricular y signos de bajo voltaje en el ECG debe hacer pensar en la enfermedad.<sup>28</sup> Si bien un porcentaje de los ECG de pacientes con AC no muestran esta alteración.<sup>29</sup>

La combinación de una biopsia de un tejido extracardiaco fácilmente accesible junto a una imagen ecocardiográfica característica suelen ser suficientes para establecer el diagnóstico de AC. Otros métodos de imagen más avanzados como la resonancia magnética (RM) o métodos de medicina nuclear pueden ser útiles y en algunos casos podrían proporcionar información acerca del pronóstico, pero en la práctica no suelen ser necesarios para llevar a cabo el diagnóstico. Estos métodos de imagen nunca deberían remplazar a la biopsia endomiocárdica cuando existen dudas acerca del diagnóstico.<sup>26</sup>

Las distintas técnicas diagnósticas presentan una serie de características diferenciales que hacen que resulten de especial interés en determinadas situaciones,<sup>30</sup> (Anexo: Tablas 3 y 4) por lo que deberían considerarse como complementarias.<sup>27</sup>

### **7.1.5. Tratamiento**

Se distingue el tratamiento de soporte, y terapias dirigidas a tratar la enfermedad subyacente.

Así, en la amiloidosis AL se utilizan agentes quimioterápicos para suprimir la población de células plasmáticas clonales, reduciendo de esa manera la producción de cadenas ligera amiloidogénicas y su posterior depósito en los tejidos. El trasplante autólogo de células madre es otra alternativa.<sup>3</sup> Los criterios de selección deben ser estrictos para que pueda llevarse a cabo de forma segura<sup>2</sup> por lo que la mayoría de los pacientes no son seleccionables.<sup>6</sup> En la amiloidosis AA, el objetivo es tratar la enfermedad inflamatoria subyacente.

En relación con el tratamiento de la amiloidosis ATTR se están llevando a cabo ensayos clínicos con fármacos que tratan de modificar el curso de la enfermedad,<sup>3</sup> con diferentes mecanismos de acción:

- *Estabilizadores de los tetrámeros de transtiretina*: diflunisal y tafamidis. Tratan de mantener la conformación normal de la TTR.
- *Interrupción de la fibrillogénesis*: doxiciclina y ácido taurodeoxicólico.
- *Inhibidores del RNA (Pequeños RNA interferentes y oligonucleótidos antisentido)*. Inhiben la producción hepática tanto de la variante salvaje como de la mutante de TTR. Ensayos en ratones han demostrado la capacidad de los RNA interferentes para silenciar la expresión hepática de TTR, impidiendo su depósito en los tejidos, y facilitando la desaparición de los depósitos existentes.<sup>31</sup>
- *Inmunoterapia*. Mediante anticuerpos capaces de reconocer epítomos expresados en las fibras de amiloide derivadas de cadenas ligeras. Otro tipo de inmunoterapia consiste en la combinación de fármacos capaces de disminuir la cantidad de componente P sérico del amiloide (SAP) circulante, como el CPHCP, que acelera su eliminación por el hígado; y anticuerpos anti-SAP que permiten actuar sobre los depósitos de amiloide asociados. (El SAP forma parte de todos los tipos de amiloide, con lo que esta terapia sería de utilidad en todos los tipos de amiloidosis).
- *Otros*. La molécula de nombre AG10 ha mostrado ser capaz de inhibir la proteotoxicidad de algunos tipos de TTR sobre los cardiomiocitos e inhibe la agregación de tipos mutantes y salvajes de TTR.

La activación del inflamosoma COP9 podría ser otra manera de eliminar las proteínas cardíacas con plegamiento defectuoso.<sup>24</sup>

El trasplante cardíaco es otra alternativa, si bien los resultados no son tan satisfactorios como los obtenidos en pacientes con otras patologías.<sup>32</sup>

En algunos casos puede ser necesaria la implantación de un marcapasos o de un desfibrilador automático implantable, como consecuencia de la afectación del sistema de conducción cardíaco.<sup>3</sup>

## **7.2. AMILOIDOSIS RENAL (AR)**

### **7.2.1. Generalidades**

Algunos estudios muestran presencia de material amiloide en un 2% de las biopsias renales nativas,<sup>33</sup> estando la AR entre las causas más frecuentes de síndrome nefrótico en el anciano.<sup>34,35</sup>

El riñón es el órgano más frecuentemente afectado en los tipos AL y AA de amiloidosis<sup>2,33</sup> y también en las variantes cadena alfa de fibrinógeno, ALect2 y AApoA.<sup>2</sup> Por el contrario, la afectación renal es rara en la amiloidosis ATTR.<sup>9</sup>

### **7.2.2. Fisiopatología**

Los depósitos de amiloide se pueden encontrar en cualquier parte del riñón, pero el depósito a nivel del glomérulo suele ser lo más frecuente.<sup>33</sup> El depósito a nivel del túbulo - intersticio produce atrofia tubular y fibrosis intersticial.<sup>36</sup>

Hallazgos en biopsias renales indican que la AR es una enfermedad que afecta a los pequeños vasos renales, y especialmente a los capilares glomerulares.<sup>37</sup>

La disfunción orgánica se debe a la disrupción de la arquitectura tisular por los depósitos de amiloide. Además, varios estudios sugieren que las proteínas precursoras, las formas intermediarias y los protofilamentos resultan tóxicos en sí mismos.<sup>36</sup>

En la amiloidosis AA, SAA ha demostrado ser un potente activador del inflamosoma NLRP3, provocando la síntesis de fragmentos amiloidogénicos.<sup>38</sup>

### **7.2.3. Clínica**

La proteinuria está presente en la mayoría de los individuos con AR como consecuencia de la afectación glomerular y varía desde rangos subnefróticos hasta masiva. Se produce fundamentalmente a expensas de albúmina.<sup>9,36</sup>

Sin embargo, en los casos en los que el depósito de amiloide está confinado al túbulointersticio o la vasculatura, la proteinuria es mínima y la reducción de la tasa de filtración glomerular es la principal manifestación. La afectación vascular suele acompañarse además de hipertensión.<sup>36</sup>

No se ha demostrado una relación clara entre la extensión de los depósitos de amiloide y las manifestaciones clínicas.<sup>9,36</sup>

#### **7.2.4. Diagnóstico**

Los principios son similares a los empleados en el diagnóstico de amiloidosis sistémica con afectación de otros órganos, siendo frecuentemente la biopsia renal el método mediante el cual la enfermedad es identificada.

En un estudio realizado por Gilbertson et al.<sup>39</sup> los autores concluyeron que en el momento actual, la proteómica debería ser considerada como un método complementario a la IHQ, y que aún no puede ser considerado como el nuevo *gold standard* para el tipaje de amiloide.<sup>40</sup>

La resonancia magnética con imágenes ponderadas en difusión ayuda a diagnosticar la AR secundaria y a diferenciar la AR de otras causas de enfermedad renal crónica. La RM puede hacer innecesario la obtención de una biopsia renal para el diagnóstico de AR.<sup>41</sup>

#### **7.2.5. Tratamiento**

El tratamiento de la amiloidosis AL es similar al mencionado en apartados previos. La tolerabilidad al tratamiento quimioterápico se ve especialmente dificultada cuando existe afectación cardíaca severa asociada.<sup>36</sup>

En la amiloidosis AA, el objetivo es tratar la enfermedad inflamatoria subyacente. Se están estudiando nuevas terapias que tratan de interferir entre fibras amiloides y glucosaminoglicanos reduciendo así la formación de amiloide y disminuyendo la estabilidad de los depósitos existentes.<sup>36</sup>

En la amiloidosis hereditaria el TxH es una alternativa con capacidad curativa. Es posible llevar a cabo un trasplante renal en aquellos pacientes con enfermedad renal terminal secundaria a amiloidosis AA, o también a amiloidosis AL, cuando se ha obtenido una respuesta hematológica completa y no existe un daño extrarrenal importante.<sup>36</sup>

## **8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES**

La amiloidosis es una enfermedad infrecuente pero en la que es imprescindible un alto índice de sospecha por parte del clínico para poder llegar a diagnosticarla, especialmente en estadios tempranos.

La afectación cardíaca y renal es muy frecuente en las formas de amiloidosis más comunes<sup>2</sup> y resulta determinante en el curso y pronóstico de la enfermedad.

En cuanto a la epidemiología de la enfermedad existen pocos datos publicados,<sup>2</sup> con ciertas diferencias entre los distintos países en los que se han llevado a cabo los estudios.

Existen datos para pensar que la amiloidosis ATTR es una entidad infradiagnosticada, a juzgar por la prevalencia de depósitos de wtATTR en personas de edad avanzada encontrados en autopsias,<sup>21,42</sup> si bien la presencia de estos depósitos con frecuencia no tiene traducción clínica.

No obstante, la variante salvaje de la amiloidosis ATTR es una causa cada vez más frecuente de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada y por tanto debe ser tenida en cuenta en el diagnóstico diferencial de este síndrome.<sup>22</sup>

En cuanto al diagnóstico de la enfermedad, sigue siendo difícil en la actualidad a pesar de los avances técnicos, ya que se trata un trastorno infrecuente, cuyas manifestaciones clínicas suelen ser inespecíficas.<sup>26</sup> Nada puede reemplazar a un alto grado de sospecha clínica como parte del diagnóstico de la enfermedad.<sup>26</sup>

Recientemente se han incorporado nuevas técnicas de imagen al diagnóstico de AC, como algunas modalidades de resonancia magnética o técnicas de medicina nuclear que según algunos autores<sup>30</sup> podrían suponer una alternativa no invasiva al *gold standard* de diagnóstico actual de la AC, que es la biopsia endomiocárdica. Sin embargo, otros autores consideran a este procedimiento invasivo insustituible en los casos en los que existan dudas acerca del diagnóstico.<sup>26</sup>

En cuanto a la amiloidosis renal, la utilización de algunas modalidades de resonancia magnética parece hacer prescindible la obtención de una biopsia renal para el diagnóstico de AR.<sup>41</sup>

En cualquier caso, en la práctica clínica habitual, la presencia de una imagen ecocardiográfica característica, junto con la presencia de marcadores cardiacos elevados y una biopsia positiva de un órgano diferente al corazón son suficientes para establecer el diagnóstico de AC.

En lo relativo al tipaje del material amiloide depositado, técnicas como la ecocardiografía o la RM no han demostrado ser capaces de diferenciar de forma efectiva los distintos tipos de material amiloide. En este caso, la espectrometría de masas es considerada como el *gold standard* en la actualidad,<sup>2</sup> aunque las técnicas de IHQ continúan siendo las que cuentan con mayor disponibilidad.<sup>2</sup> Sus principales ventajas son su rapidez, bajo coste y sensibilidad.<sup>40</sup> Su valor diagnóstico es muy alto en la amiloidosis AA y en la mayoría de casos de amiloidosis ATTR, pero los resultados no son definitivos en muchos pacientes con amiloidosis AL.<sup>2</sup>

Sin embargo, en un estudio realizado por Gilbertson et al.<sup>39</sup> los autores concluyeron que en el momento actual, la proteómica debería ser considerada como un método complementario a la IHQ para el diagnóstico de la amiloidosis renal. Asimismo refieren que en el momento actual no puede ser considerado como el nuevo *gold standard* para el tipaje de amiloide siendo necesario más desarrollo bioinformático y estandarización antes de que pueda ser aplicado en la práctica clínica de forma fiable.<sup>40</sup>

Entre las desventajas de la espectrometría de masas están el requerimiento de equipamiento sofisticado, lo que limita su accesibilidad; la necesidad de preparar la muestra, y la dependencia de la digestión enzimática para poder llevar a cabo la identificación proteica.<sup>40</sup>

En cuanto al tratamiento, existen distintos regímenes quimioterápicos aplicables en el tratamiento de la amiloidosis AL.

En la amiloidosis ATTR, el tratamiento ha estado basado en la terapia de soporte y en el trasplante hepático como tratamiento definitivo, con el objetivo de eliminar la fuente de la proteína mutante amiloidogénica. Sin embargo, en los últimos años se han descubierto nuevos tratamientos que están siendo sometidos a ensayos clínicos.

Algunas limitaciones que han podido influir negativamente a la hora de realizar este trabajo han sido, la amplitud del tema, la escasez de bibliografía en español o la extensión de páginas limitada del texto del trabajo de fin de grado.

## CONCLUSIONES

1. La amiloidosis es una enfermedad infradiagnosticada que debe tenerse presente en el diagnóstico diferencial de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada.
2. El diagnóstico temprano resulta de gran importancia para el pronóstico de la enfermedad, por lo que se deben tener presentes los signos clínicos de alarma.
3. La disponibilidad de nuevas técnicas diagnósticas ha permitido llevar a cabo una valoración más precisa de la afectación del corazón por la enfermedad, así como analizar con mayor precisión el tipo de material amiloide depositado, tanto en la amiloidosis cardiaca como en la renal.
4. Existen nuevos tratamientos que están siendo sometidos a ensayos clínicos y que en un futuro probablemente ampliarán de forma importante las posibilidades terapéuticas para la amiloidosis ATTR y también para otras formas de la enfermedad.

## AGRADECIMIENTOS

Al Hospital Universitario de Burgos (HUBU) por facilitarnos el acceso a los recursos bibliográficos online de su biblioteca.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Campistol Plana, J. M. Amiloidosis. En Rozman C y Cardellach F. Medicina Interna. 17ª Edición. Barcelona: Elsevier; 2012. Volumen I. p. 1060-1063.
2. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *The Lancet* .Published Online, 2015. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01274-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01274-X)
- 3 Patel KS y Hawkins PN. Cardiac amyloidosis: where are we today? *J. Intern. Med.* 2015; 278, p. 126-144.
4. O Holmes R. Amyloidosis. En Medscape (sitio web). Acceso en Diciembre de 2015. <http://www.medscape.com/>
5. Sharma, GK. Cardiac amyloidosis. En Medscape (sitio web). Acceso en Diciembre de 2015. <http://www.medscape.com/>
6. Palladini G, Merlin G. "What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis?" Blood First Edition Paper, prepublished online April 6, 2016; DOI 10.1182/blood-2016-01-629790
7. Goveric PD. Overview of amyloidosis. En UpToDate (sitio web). Acceso en Marzo de 2016. <http://www.uptodate.com/>

8. Dhawan R. AA (Inflammatory) Amyloidosis. En Medscape (sitio web). Acceso en Diciembre de 2015. <http://www.medscape.com/>
9. Leung N, Appel GB, Kyle RA. Renal Amyloidosis. En UpToDate (sitio web). Acceso en Abril de 2016. <http://www.uptodate.com/>
10. Menon RS. Cerebral Amyloid Angiopathy. En Medscape (sitio web). Acceso en Abril de 2016. <http://www.medscape.com/>
11. Greenberg, SM. Cerebral amyloid angiopathy. En UpToDate (sitio web). Acceso en Abril de 2016. <http://www.uptodate.com/>
12. Blesa González R. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias degenerativas. En Rozman C y Cardellach F. Medicina Interna. 17ª Edición. Barcelona: Elsevier; 2012. Volumen II. p.1382-1387.
13. Rius-Pérez S, et al. Patología vascular: ¿causa o efecto en la enfermedad de Alzheimer? Neurología. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2015.07.010>
14. Obici L, Kuks JB, Buadesc J, et al. Recommendations for presymptomatic genetic testing and management of individuals at risk for hereditary transthyretin amyloidosis. *Curr Opin Neurol* 2016; 29 (suppl 1):S27–S35
15. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3751–57
16. Sayed RH, Hawkins PN, Lachmann HJ. Emerging treatments for amyloidosis. *Kidney International*. 2015;87: 516–526; doi:10.1038/ki.2014.368; published online 3 December 2014
17. García Pavía P, Tomé-Esteban MT, Rapezzi C. Amiloidosis: también una enfermedad del corazón. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64(9):797–808
18. Badar T, Cornelison AM, Shah ND et al. Outcome of patients with systemic light chain amyloidosis with concurrent renal and cardiac involvement. *Eur J Haematol* 2016. doi:10.1111/ejh.12736
19. Sperry BW, Vranian MN, Hachamovitch R, et al. Subtype-Specific Interactions and Prognosis in Cardiac Amyloidosis. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5:e002877; originally published March 24, 2016; doi: 10.1161/JAHA.115.002877.
20. Perfetto F, Bergesio F, Grifonia E, et al. Different NT-proBNP circulating levels for different types of cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Med* 2016; 17:000–000
21. Cornwell GG 3rd, Murdoch WL, Kyle RA, et al. Frequency and distribution of senile cardiovascular amyloid. A clinicopathologic correlation. *Am J Med* 1983; 75: 618–23.
22. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, et al. Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. *JACC*. 2015;66 (21): 2451– 66.
23. Brenner 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; 94:1008–10
24. Parry TL, Melehan JH, Ranek MJ et al. Functional amyloid signaling via the inflammasome, necrosome, and signalosome: new therapeutic targets in heart failure. *Front. Cardiovasc. Med*. 2015. 2:25. doi: 10.3389/fcvm.2015.00025
25. Dorbala S, Vangala D, Bruyere J et al. Coronary Microvascular Dysfunction is Related to Abnormalities in Myocardial Structure and Function in Cardiac Amyloidosis. *JACC Heart Fail*. 2014 August; 2(4): 358–367. doi:10.1016/j.jchf.2014.03.009
26. Taxiarchis V Kourelis, Morie A Gertz. Improving strategies for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015; 13:8, 945-961, DOI: 10.1586/14779072.2015.1069181.

27. Rapezzi C, Lorenzini M, Longhi S et al. Cardiac amyloidosis: the great pretender. *Heart Fail Rev.* 2015; 20:117–124. DOI 10.1007/s10741-015-9480-0
28. De Venecia TA, Blumhof S, Ukpong D et al. Senile Cardiac Amyloidosis: An Undervalued Cause of Heart Failure. *Am J Med.* 2015;128(5). <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.11.019>
29. Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA et al. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. *Am J Cardiol.* 2005;95:535–7.
30. AlJaroudi WA, Desai MY, Tang WHW et al. Role of imaging in the diagnosis and management of patients with cardiac amyloidosis: State of the art review and focus on emerging nuclear techniques. *J Nucl Cardiol* 2014;21: 271-83.
31. Butler JS, Chan A, Costelha S et al. Preclinical evaluation of RNAi as a treatment for transthyretin-mediated Amyloidosis. *Amyloid.* 2016. DOI: 10.3109/13506129.2016.116088
32. Rosenbaum AN, Edwards BS. Current indications, strategies, and outcomes with cardiac transplantation for cardiac amyloidosis and sarcoidosis. *Curr Opin Organ Transplant* 2015; 20:584-592.
33. Khalighi MA, Wallace WD, Palma-Díaz MF. Amyloid nephropathy. *Clin Kidney J.* 2014; 7: 97–106 doi: 10.1093/ckj/sfu021
34. Li Mx, Cai Gy. Diagnosis and Treatment of Nephrotic Syndrome in the Elderly. *J Integr Nephrol Androl* 2015; 2:123-7.
35. De Sequera P, Alcázar R, De la Torre M et al. Glomerulonefritis en el anciano. *Nefrología.* 1997; 17. Suplemento 3.
36. Dember LM. Amyloidosis-Associated Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17: 3458-3471,. doi: 10.1681/ASN.2006050460
37. Castano E, Palmer MB, Vigneault C et al. Comparison of amyloid deposition in human kidney biopsies as predictor of poor patient outcome. *BMC Nephrology* 2015; 16:64 DOI 10.1186/s12882-015-0046-0
38. Scarpioni R, Ricardi M, Albertazzi V. Secondary amyloidosis in autoinflammatory diseases and the role of inflammation in renal damage. *World J Nephrol* 2016; 5(1): 66-75 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/2220-6124/full/v5/i1/66.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.5527/wjn.v5.i1.66>
39. Gilbertson JA, Theis JD, Vrana JA et al. A comparison of immunohistochemistry and mass spectrometry for determining the amyloid fibril protein from formalin-fixed biopsy tissue. *J Clin Pathol* 2015; 68: 314–317
40. Picken MM. Proteomics and mass spectrometry in the diagnosis of renal amyloidosis. *Clinical Kidney Journal*, 2015, vol. 8, no. 6, 665–672
41. Rona G, Pasaoglu L, Ozkayar N et al. Functional evaluation of secondary renal amyloidosis with diffusion-weighted MR imaging. *Renal Failure.* 2016; 38:2, 249-255, DOI: 10.3109/0886022X.2015.1128252
42. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, 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;40:232–9..

## **10. ANEXO**

### **10.1. CASO CLÍNICO – HIPOTÉTICO-**

Varón de 81 años que acude al Servicio de Urgencias por presentar clínica de disnea de reposos de varias horas de evolución. El paciente refiere llevar meses con cierta sensación de disnea, en relación con esfuerzos físicos moderados, que había ido progresado de forma paulatina hasta agudizarse en las últimas horas, en las que ha sufrido un empeoramiento brusco. Además, afirma que desde hace meses las piernas se le hinchan, especialmente al final del día, y que lleva un tiempo notando una sensación de entumecimiento en los tres primeros dedos de la mano derecha, así como una cierta pérdida de fuerza para sujetar objetos con los dedos de esa mano. Como clínica acompañante al cuadro actual, refiere notar palpitaciones en relación con la reagudización de su disnea. Niega dolor torácico, fiebre u otra sintomatología respiratoria.

Antecedentes personales: Hipertensión arterial. Dislipemia, hernioplastia inguinal.

Tratamiento habitual: olmesartán, hidroclorotiazida, atorvastatina.

Constantes: Temperatura corporal: 36,8°C. Presión arterial: 150/90. Frecuencia cardiaca 135lpm. FR: 35 respiraciones por minuto. Saturación de O<sub>2</sub>: 87%.

A la exploración física, observamos un cierto grado de ingurgitación yugular, taquipnea, tiraje abdominal y supraclavicular, púrpura periorbitaria y una lengua más grande de lo habitual. A la auscultación oímos tonos cardiacos apagados, taquicárdicos, arrítmicos, sin soplos, y en la auscultación pulmonar detectamos crepitantes hasta campos medios.

El paciente es ingresado, llevándose a cabo un estudio ecocardiográfico, que muestra una hipertrofia biventricular, con cierto grado de hipocinesia, y dilatación auricular, compatible con miocardiopatía restrictiva. El electrocardiograma muestra una fibrilación auricular e hipovoltaje en varias derivaciones.

Las pruebas de laboratorio muestran como hallazgos llamativos la presencia de un nivel de proBNP de 17000.

Se instaura un tratamiento con restricción hídrica y de sodio, bisoprolol, furosemida, amiodarona y acenocumarol.

Ante los hallazgos clínicos, ecocardiográficos y analíticos, se decide llevar a cabo una biopsia de grasa abdominal que muestra birrefringencia color verde manzana a la tinción con rojo Congo, con lo que se establece el diagnóstico de amiloidosis cardíaca.

El tipaje del material amiloide depositado mediante métodos de inmunohistoquímica muestra la presencia de amiloide ATTR en la biopsia.

**Diagnóstico:** Insuficiencia cardíaca secundaria a amiloidosis cardíaca agudizada en el contexto de una fibrilación auricular de reciente instauración.

La evolución del paciente es favorable con el tratamiento farmacológico instaurado, experimentando mejoría clínica y analítica, con lo que fue dado de alta al cabo de varios días.

Es sometido a revisiones de forma periódica, sin embargo la afectación ventricular fue progresando en los siguientes años, alcanzando finalmente una insuficiencia cardíaca crónica en estadio avanzado.

## 10.2. TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Tomado de [7]

### Protein precursor of amyloid deposits

Protein class	Precursor protein (abbreviation)	Amyloid type	Clinical type
High-density apolipoproteins	(Apo) serum AA	AA	Associated with amyloid complicating chronic infections or inflammatory diseases, and some hereditary periodic fever syndromes such as familial Mediterranean fever.
	Apolipoprotein A-I (ApoAI)	AApoAI	Age-related amyloid occurring in the aortic intima, and some hereditary neuropathic or cardiopathic amyloidoses <sup>[1,2]</sup> . May deposit in heart, liver, or kidney; C-terminal variants deposit in larynx and skin.
	Apolipoprotein A-II (ApoAII)	AApoAII	Some hereditary nephropathic amyloidoses <sup>[3]</sup> .
Immunoglobulin (Ig) gene superfamily	Ig L chain/Ig H chains (IgL/IgH)	AL/AH	Primary and myeloma-associated amyloidosis.
	Beta-2 microglobulin	Abeta2m	Dialysis amyloidosis. Variant molecule has been described in a family affected by gastrointestinal disease, autonomic neuropathy, and sicca syndrome due to amyloid <sup>[4]</sup> .
Neuroendocrine	(Pro)Calcitonin	ACal	Amyloid complicating C-cell thyroid tumors.
	Islet amyloid	AIAPP	Islet cell amyloid in insulinomas, type II diabetes mellitus, and aging <sup>[5]</sup> .
	Atrial natriuretic peptide	AANF	Isolated atrial amyloidosis of aging.
	Prolactin/Apro	APro	Prolactinomas/aging.
Cytoskeleton-related	Insulin	Alns	Local amyloid complicating use of the insulin pump.
	Gelsolin	AGel	Hereditary neuropathic amyloid associated with corneal lattice dystrophy and cutis laxa (Meretoja syndrome) <sup>[6]</sup> .
	Keratin	Does not yet have nomenclature designated	Cutaneous amyloid.
Transport protein	Keratopithelin	AKer	Hereditary granular, lattice, and Avellino corneal dystrophies <sup>[7]</sup> .
	Transthyretin (TTR; prealbumin)	ATTR	Hereditary neuropathic and/or cardiopathic amyloids; vitreous amyloidosis; leptomeningeal or renal amyloid in some kindreds; senile systemic amyloidosis <sup>[8]</sup> .
Cerebrovascular/neurodegeneration	Amyloid precursor protein (APP)	ABeta	Hereditary and sporadic Alzheimer disease; congophilic cerebral angiopathy <sup>[9,10]</sup> .
	Prion protein (PRP)	APrPsc	Hereditary and sporadic spongiform encephalopathies <sup>[11]</sup> .
	BRI gene product	ABri/ADan	Hereditary dementias (British and Danish types) <sup>[12]</sup> .
	Cystatin C (Cys - C)	ACys	Hereditary cerebrovascular hemorrhage with amyloidosis (Icelandic type) <sup>[13]</sup> .
Coagulation protein	Fibrinogen alpha chain	AFib	Hereditary nephropathic amyloidosis <sup>[14]</sup> .
Enzyme	Lysozyme	ALys	Hereditary nephropathic amyloidosis; may have marked hepatic, splenic and gastrointestinal amyloid deposits <sup>[14]</sup> .
Very low-density lipoprotein (VLDL)/Chylomicron-associated apolipoprotein	Apolipoprotein IV (Apo AIV)	AApoAIV	Renal medulla and systemic disease <sup>[15]</sup> .
Lung surfactant protein	Lung surfactant protein	ASPC	Interstitial lung disease <sup>[16]</sup> .
Galectin	Galectin 7	AGAI7	Localized skin <sup>[17]</sup> .
Other	Keratopithelin	AKer	Various familial corneal dystrophies <sup>[7]</sup> .
	Lactoferrin	ALac	Corneal amyloidosis associated with trichiasis.
	Odontogenic ameloblast-associated protein	AOaap	Calcifying epithelial odontogenic tumors (CEOTs).
	Semenogelin 1	ASem1	Senile seminal vesicle amyloid.
	Lactadherin	AMed	Senile aortic amyloid; media deposition.
	Leukocyte chemotactic factor 2	ALect2	Amyloid nephropathy; hepatic amyloid.
	Corneodesmosin	ACor	Localized amyloid involving cornified epithelia, hair follicles.
	Enfuvirtide	AEnf	Localized amyloid occurring at the injection site of an HIV therapeutic <sup>[18]</sup> .

#### References:

- Muchiano GI, Haggqvist B, Sletten K, Westermarck P. Apolipoprotein A-1-derived amyloid in atherosclerotic plaques of the human aorta. *J Pathol* 2001; 193:270.
- de Sousa MM, Vital C, Ostler D, et al. Apolipoprotein AI and transthyretin as components of amyloid fibrils in a kindred with apoAI Leu178His amyloidosis. *Am J Pathol* 2000; 156:1911.
- Benson MD, Liepnieks JJ, Yazaki M, et al. A new human hereditary amyloidosis: the result of a stop-codon mutation in the apolipoprotein AII gene. *Genomics* 2001; 72:272.
- Valleix S, Gilmore JD, Bridoux F, et al. Hereditary systemic amyloidosis due to Asp76Asn variant  $\beta_2$ -microglobulin. *N Engl J Med* 2012; 366:2276.
- Höppener JW, Ahrén B, Lips CJ. Islet amyloid and type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 343:411.
- Kiuru S. Gelsolin-related familial amyloidosis, Finnish type (FAF), and its variants found worldwide. *Amyloid* 1998; 5:55.
- Kilntworth GK. The molecular genetics of the corneal dystrophies—current status. *Front Biosci* 2003; 8:d687.
- Connors LH, Lom A, Prokaveva T, et al. Tabulation of human transthyretin (TTR) variants, 2003. *Amyloid* 2003; 10:160.
- Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiol Revs* 2001; 81:741.
- Revesz T, Ghiso J, Lashley T, et al. Cerebral amyloid angiopathies: a pathologic, biochemical, and genetic view. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003; 62:885.
- Prusiner SB. Shattuck lecture—neurodegenerative diseases and prions. *N Engl J Med* 2001; 344:1516.
- Vidal R, Frangione B, Rostagno A, et al. A stop-codon mutation in the BRI gene associated with familial British dementia. *Nature* 1999; 399:776 and Gibson G, Gunasekera N, Lee M, et al. Oligomerization and neurotoxicity of the amyloid ADan peptide implicated in familial Danish dementia. *J Neurochem* 2004; 88:281.
- Olafsson I, Grubb A. Hereditary cystatin C amyloid angiopathy. *Amyloid* 2000; 7:70.
- Hawkins PN. Hereditary systemic amyloidosis with renal involvement. *J Nephrol* 2003; 16:443.
- Said SM, Sethi S, Valeri AM, et al. Renal amyloidosis: origin and clinicopathologic correlations of 474 recent cases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8:1515.
- Willander H, Askarieh G, Landreh M, et al. High-resolution structure of a BRICHOS domain and its implications for anti-amyloid chaperone activity on lung surfactant protein C. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109:2325.
- Miura Y, Harumiya S, Ono K, et al. Galectin-7 and actin are components of amyloid deposit of localized cutaneous amyloidosis. *Exp Dermatol* 2013; 22:36.
- Naujokas A, Vidal CJ, Mercer CE, et al. A novel form of amyloid deposited at the site of enfuvirtide injection. *J Cutan Pathol* 2012; 39:220.

Adapted from: Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Nomenclature 2014: Amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. *Amyloid* 2014; 21:221.

**Tabla 2. Tomado de [16]**

Amyloid subtype	Fibril precursor	Treatment	Clinical involvement
AL	Monoclonal-free immunoglobulin light chains	Chemotherapy directed at the underlying plasma cell dyscrasia Potentially novel agents	Renal (50-80%), cardiac, liver, spleen, bones, GI, autonomic and peripheral neuropathy, soft tissue
AA	Serum amyloid A protein	Treatment aimed at the specific underlying inflammatory condition Potentially eprodisate	Renal (> 95%), liver, spleen, adrenals, autonomic neuropathy
ATTR: wild-type ATTR: hereditary	Wild-type transthyretin Variant transthyretin	Mainly supportive with optimization of fluid status Cardiac transplantation Potentially novel agents Liver ± cardiac ± renal transplantation Tafamadis Potentially novel agents	Cardiac, soft tissue Dominant neurological ± cardiac involvement (dependent upon specific TTR variant)
β <sub>2</sub> M	β <sub>2</sub> -Microglobulin (associated with chronic dialysis)	Mainly supportive, for example, splints, braces, collars. High-flux dialyzer membranes, frequent hemodialysis, β <sub>2</sub> M adsorption columns to reduce formation Renal transplantation	Osteoarticular, bone cysts, soft tissue. Late visceral deposition including cardiac, GI, and spleen
AFib (hereditary)	Variant fibrinogen A <sub>α</sub>	Renal ± liver transplantation Potentially novel agents	Renal
Apolipoprotein AI (hereditary)	Variant apolipoprotein AI	Renal + / - liver transplantation Potentially novel agents	Renal (mainly medullary), liver, heart, skin, larynx
Apolipoprotein AII (hereditary)	Variant apolipoprotein AII	Renal transplantation Potentially novel agents	Renal
Lysozyme (hereditary)	Variant lysozyme	Renal transplantation Potentially novel agents	Renal, liver, GI, spleen, lymph nodes, lung, thyroid, salivary glands

Abbreviations: AA, amyloid A; AFib, fibrinogen A<sub>α</sub>-chain; AL, immunoglobulin light chain amyloidosis; ATTR, amyloidogenic transthyretin; β<sub>2</sub>M, β<sub>2</sub>-microglobulin; GI, gastrointestinal; TTR, transthyretin.

### Tabla 3. Tomado de [30]

**Table 1.** Non-nuclear imaging tests in cardiac amyloidosis

Non-nuclear imaging test	Characteristics
Immunohistochemistry	Biopsy with staining is the gold standard Proper immunohistochemistry can differentiate the subtypes
Electrocardiogram	Low voltage has a very low sensitivity for ATTR, and overlap with other disease Fragmented QRS: low sensitivity and specificity New criteria Corrected QT duration >440 ms and a Sokolow-Lyon index $\leq 1.5$ mV have a sensitivity of 85% and specificity 100% [PQ interval minus P-wave duration in lead II multiplied by corrected QT duration]/Sokolow-Lyon index: AUC 0.92 Has prognostic value Most data is limited to AL subtype
Echocardiogram	Speckle tracking appearance: harmonic imaging has reduced its positive predictive value Increased LV wall thickness (ATTR > AL); overlap with other infiltrative disease such as hypertrophic CM, severe LVH, Fabry's disease Increased interatrial septal thickness, pleural and pericardial effusion, valve thickening (non-specific) Apical sparing on Bull's eye plot of Global Longitudinal strain: SN 96%, SP 88% (in patients without CAD). Does not differentiate AL vs ATTR Promising role for strain for prognostication beyond traditional markers
Cardiac MRI	Diffuse enhancement of the myocardium (ATTR > AL) Right ventricular enhancement in ATTR and less in AL Abnormal T1 kinetics (visual T1 mapping). Abnormal T2 kinetics: T2 ratio (myocardium/skeletal muscle) <1.5 Underestimation of the degree of amyloid involvement due to difficulty nulling the myocardium Does not differentiate AL vs ATTR Mixed prognostic data with LGE T1 and T2 kinetics seem to provide more robust prognostic data New promising data with equilibrium contrast to measure extracellular volume fraction and quantify amyloid burden

Adopted from Refs.<sup>4-45</sup>

Tabla 4. Tomado de [30]

Nuclear tracers (Ref.)	Mechanism of action	Characteristics	Differentiates ATTR vs AL
<sup>123</sup> I-MIBG <sup>49</sup>	Sympathetic cardiac innervation	Decreased H/M ratio and increased washout rate reflect sympathetic cardiac denervation	No
<sup>123</sup> I-BMIPP <sup>50</sup>	Fatty acid Metabolism	Very limited role	No
<sup>99m</sup> Tc(V)-DMSA <sup>51</sup>	Metabolism and avid uptake	Limited role due to physiological uptake in the blood pool	No
<sup>201</sup> Tl redistribution <sup>52</sup>	Perfusion	Higher washout rate associated with amyloidosis Limited data; non-specific	No
Blood pool ventriculography <sup>51</sup>	Assesses peak filling rate and time to peak filling	Can detect features of restrictive physiology but not specific to cardiac amyloidosis	No
<sup>99m</sup> Tc-Aprotinin <sup>51</sup>	Amyloid deposit ( <i>antiproteases</i> )	5/5 biopsy proven cases had + tracer uptake More useful for extra-abdominal uptake	No
<sup>99m</sup> Tc-DPD <sup>53,54,57</sup>	Amyloid deposit ( <i>high calcium content</i> )	15/15 + uptake in ATTR vs 0/10 in AL Another study: 1/3 of patients with AL had mild uptake Has Prognostic value Not Available in the USA	Yes
<sup>99m</sup> Tc-MDP <sup>55</sup>	Amyloid deposit ( <i>high calcium content</i> )	Mixed results likely secondary to combining patients with AL and ATTR	Not well known
<sup>99m</sup> Tc-PYP <sup>56</sup>	Amyloid deposit ( <i>high calcium content</i> )	SN 97%, SP 100%, AUC 0.992	Yes
<sup>67</sup> Ga-citrate <sup>58</sup>	Unknown mechanism for deposition	Limited case reports. Less uptake than <sup>99m</sup> Tc-PYP. No role in cardiac amyloidosis	Not known
<sup>111</sup> In antimyosin <sup>50</sup>	Binds to areas of myocardial necrosis	7/7 patients had positive uptake Non-specific Only 1 case report	No
<sup>123</sup> I-Serum amyloid protein <sup>59</sup>	Labels the amyloid pool	Not FDA approved. Only used in 2 European centers Not suitable for cardiac amyloidosis due to movement, blood pool content and lack of fenestrated endothelium in the myocardium Detects visceral uptake in AL but not ATTR	No
<sup>11</sup> C-BF-227 <sup>60</sup>	Binds to aggregated amyloid fibrils	First PET tracer to be used One case report: correctly identified ATTR deposition in the heart	Not known
<sup>11</sup> C-PIB <sup>67</sup>	Binds to amyloid fibrils of any type	10/10 patients (ATTR and AL) had uptake and 0/5 volunteers had uptake	No
<sup>18</sup> F florbetapir <sup>68</sup>	Binds to amyloid fibrils of any type	5/5 patients (3 ATTR, 2 AL) had decreased myocardial washout. 0/2 healthy controls had uptake	No

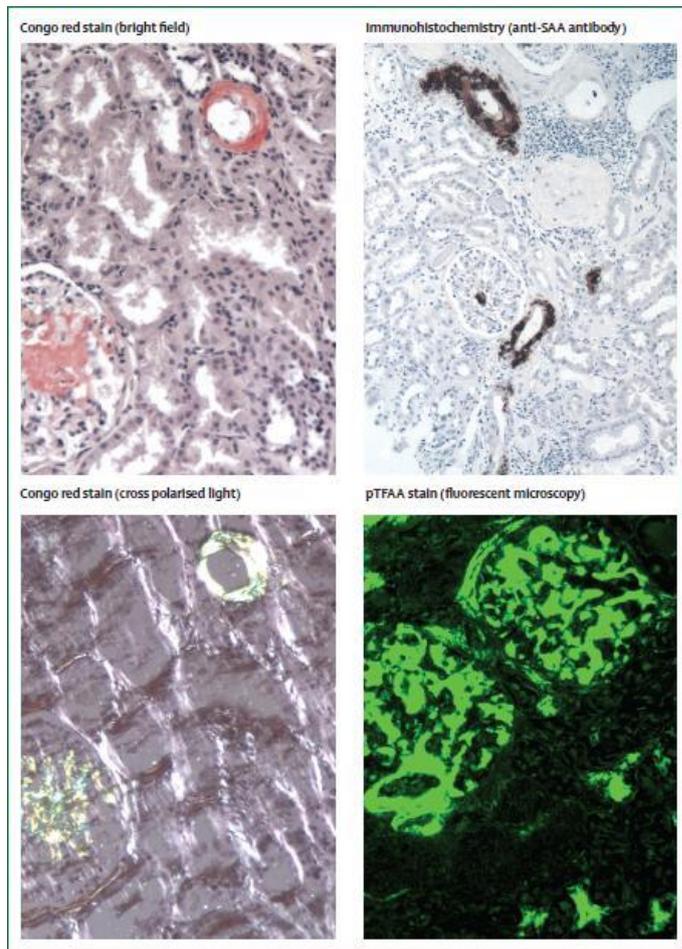


Figura 3. Tomado de [2]