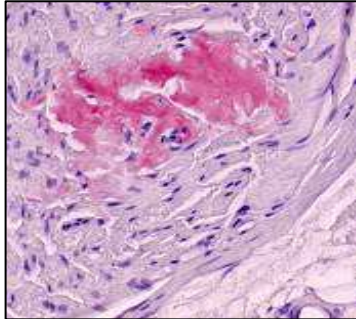


Una Guía para médicos sobre amiloidosis transtiretina



Autores:

Teresa Coelho, Bo-Göran Ericzon, Rodney Falk, Donna Grogan, Shu-ichi Ikeda,
Mathew Maurer, Violaine Planté-Bordeneuve,
Ole Suhr, Pedro Trigo

©Amyloidosis Foundation

¿Qué es la amiloidosis?

La amiloidosis es un trastorno sistemático caracterizado por una deposición celular extraordinaria en múltiples órganos de un material derivado de las proteínas, conocido como amiloide. La amiloidosis ocurre cuando polipéptidos nativos o mutantes se pliegan incorrectamente y se unen como fibrillas. Los depósitos amiloides ocasionan un daño local a las células que rodean el lugar donde se depositan, lo que produce una variedad de síntomas clínicos. Existen por lo menos 23 proteínas diferentes asociadas con la amiloidosis.

El tipo más común de amiloidosis está asociado con un trastorno hematológico, en el cual las fibrillas amiloides se derivan de cadenas livianas de inmunoglobulina monoclonal (AL amiloidosis). Esto se asocia con un trastorno celular plasmático clónico, íntimamente relacionado con y, no raramente, coexistente con el mieloma múltiple. Los estados inflamatorios crónicos, tales como la artritis reumatoidea, o las infecciones crónicas, tales como la bronquiectasia, están asociados con niveles crónicamente elevados de la proteína inflamatoria, amiloide A del suero, que puede plegarse incorrectamente y ocasionar una amiloidosis AA.

Las formas hereditarias de amiloidosis son enfermedades dominantes autosomales caracterizadas por una deposición de variantes de proteínas. La forma hereditaria más común es la amiloidosis transtiretina (ATTR) ocasionada por el pliegue incorrecto de monómeros de proteína derivados de la proteína tetramérica transtiretina (TTR). Frecuentemente, las mutaciones en el gen de TTR producen una inestabilidad de la TTR y una consecuente formación de fibrillas. Sin embargo, el TTR en estado natural, especialmente en personas mayores, puede también unirse y producir casos no familiares de amiloidosis TTR. Otras proteínas que han sido asociadas con formas de amiloidosis hereditaria incluyen las apolipoproteínas AI y AII, la cistatina C, la lisozima, el fibrinógeno de cadena A α y la gelsolina.

Este folleto se concentrará en la forma más común de la amiloidosis hereditaria, ATTR, incluida la discusión de la enfermedad por TTR en estado natural, no hereditaria.

¿Qué es la transtiretina (TTR)?

La transtiretina (TTR) es un aminoácido 127, una proteína de transporte 55kDa que se sintetiza principalmente en el hígado. La proteína es un portador de tiroxina y retinol (vitamina A), un complejo de proteínas de unión al retinol. Es el portador terciario de la tiroxina en plasma, transportando menos T₄ que la globulina de unión a la tiroxina (TBG) y la albúmina. En su estado nativo la TTR es un tetrámero, es decir, una cadena de cuatro monómeros únicos de TTR forman un complejo tetramérico.

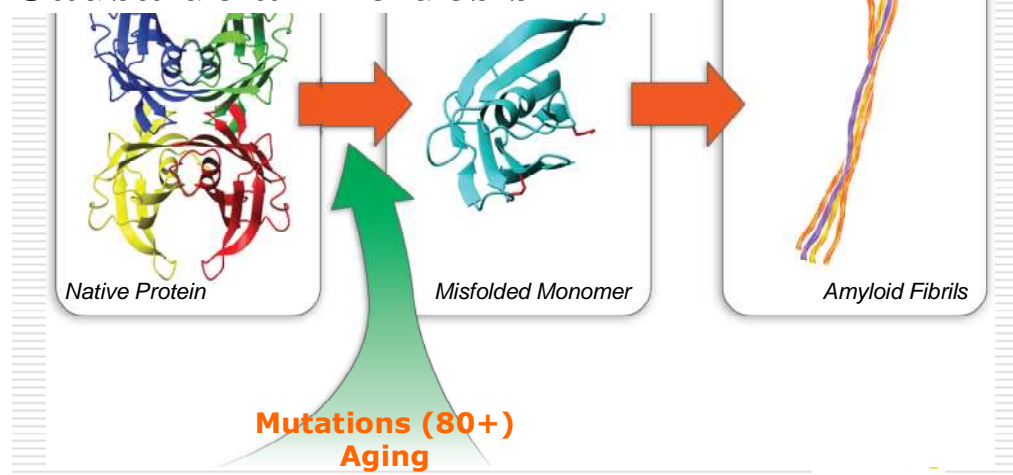
¿Qué es la amiloidosis transtiretina (ATTR)?

La ATTR se produce por la deposición de fibrillas de amiloide TTR en diferentes tejidos.

La forma hereditaria de ATTR es producida por mutaciones dominantes autosomales en el gen de TTR. La teoría dominante sobre la formación amiloide asociada con las mutaciones amiloidogénicas, se basan en la observación de que los cambios en los aminoácidos están asociados con la desestabilización y disociación del tetrámero TTR, lo que conduce a monómeros plegados de forma anormal, que finalmente se disponen como fibrillas amiloides (Figura 1). Luego, estas fibrillas de amiloide TTR se depositan extracelularmente en diferentes tejidos. Existen más de 80 mutaciones puntuales únicas de TTR informadas que han sido asociadas con ATTR hereditaria.

Figure 1.
Cause of TTR Amyloidosis

Figura 1.
Causa de amiloidosis TTR



La ATTR no hereditaria es producida por la formación de fibrillas espontánea de TTR en estado natural, una enfermedad que afecta principalmente al corazón y que ocurre clínicamente de forma predominante en hombres mayores (>65-70 años).

¿Cuán frecuente es la amiloidosis TTR (ATTR) hereditaria?

ATTR es un trastorno raro, con distribución desigual en todo el mundo. Se han descrito ciertos agrupamientos, principalmente en Portugal, Japón y el norte de Suecia. La enfermedad fue descrita por primera vez en el área de Oporto en Portugal y, algunas veces, es llamada como amiloidosis tipo portuguesa (esta forma está principalmente relacionada con la mutación V30M). Se han realizado estimaciones sobre la incidencia y prevalencia de ATTR dominada por polineuropatía. En Europa, la incidencia se estima en 0,003 casos por 10.000 por año (o 0,3 casos nuevos por año por millón de habitantes), con una prevalencia estimada de 0,052 por 10.000 (o 5,2 casos por millón de habitantes). En el área endémica del norte de Suecia, con una

población de 600.000 individuos, la frecuencia del gen es de 1,5%. Sin embargo, la penetración es relativamente baja y la mayoría de los pacientes desarrollan la enfermedad después de los 50 años. Se estima que el tamaño de la población de pacientes en Estados Unidos no excede los 6.400 pacientes. En Japón, se han informado aproximadamente 400 pacientes con ATTR hereditaria.

Se desconoce la prevalencia de ATTR dominada por cardiomiopatía, pero casi seguramente no está diagnosticada, especialmente en la población afroamericana portadora de V122I que son mayores de 60 años (aproximadamente 150.000 individuos).

Aspectos clínicos de ATTR

ATTR es un trastorno sistemático que produce polineuropatía, neuropatía autonómica y cardiomiopatía.

Polineuropatía

La principal característica neuropática de ATTR es una neuropatía progresiva sensoriomotriz y autonómica. V30M (valina en la posición 30 es reemplazada por metionina) es la mutación de TTR más común en pacientes que presentan neuropatía. Generalmente, el inicio de la enfermedad es en la tercera o cuarta década, pero puede ocurrir más tarde. Inicialmente, la enfermedad afecta a las pequeñas fibras nerviosas no mielinizadas que median las sensaciones de dolor y temperatura y las funciones nerviosas autonómicas. Por lo general, la neuropatía sensorial con parestesia (entumecimiento y cosquilleo) e hipoestesia comienza en los pies y progresa a las regiones cercanas. Para cuando la neuropatía sensorial ha progresado hasta el nivel de la rodilla, generalmente, las manos ya están involucradas. Con la progresión de la neuropatía, fibras no mielinizadas más grandes se involucran, afectando las sensaciones de posición y vibratorias y los reflejos. Es común el síndrome de túnel carpiano con compresión del nervio mediano y puede ser el primer síntoma que se presenta.

Generalmente, la neuropatía motriz aparece después de algunos años. El pie caído, la mano caída y la incapacidad de las manos y los pies son síntomas frecuentes de una neuropatía motriz que conlleva dificultades al caminar y al realizar movimientos de la mano de motricidad fina.

La neuropatía autonómica a menudo acompaña los déficits sensoriales y motrices y puede representar la presentación inicial de la enfermedad. Los síntomas incluyen hipotensión ortostática, constipación alternada con diarrea, náuseas, vómitos, vaciamiento gástrico retardado, disfunción eréctil, anhidrosis, retención urinaria e incontinencia. El involucramiento gastrointestinal produce pérdida de peso y finalmente caquexia.

Es raro encontrar síntomas del sistema nervioso central (SNC) en ATTR, excepto en formas muy raras de amiloidosis leptomeníngea familiar.

Cardiomiopatía

Se puede desarrollar una cardiomiopatía después del inicio de la neuropatía, o puede ser la característica predominante de ATTR, especialmente con algunas mutaciones. La cardiomiopatía por ATTR ocurre cuando las fibrillas de amiloide TTR se infiltran al miocardio. Inicialmente, esto produce una disfunción diastólica y puede progresar hasta una insuficiencia cardíaca sintomática debido a una cardiomiopatía restrictiva.

La mutación V122I (la valina en la posición 122 es reemplazada por isoleucina) es una mutación común asociada con la cardiomiopatía, especialmente entre afroamericanos en los cuales se ha informado una frecuencia de portador tan alta como 3,5 a 4%. La penetración de este gen es desconocida, pero el fenotipo se caracteriza por una insuficiencia cardíaca progresiva, a menudo con síntomas graves del lado derecho. Cuando sucede un gasto cardíaco bajo, puede ocurrir una deficiencia renal, a pesar de que autopsias no han demostrado el involucramiento renal debido a los depósitos amiloides.

El inicio de una cardiomiopatía por ATTR puede ocurrir en cualquier edad a partir de la tercer década, siendo la edad de inicio típica > 60 en pacientes con la mutación V122I. El involucramiento cardíaco puede estar presente con la enfermedad del sistema de conducción (disfunción del nodo del seno o del nodo auriculoventricular) o insuficiencia cardíaca congestiva, incluidos falta de aire, edema periférico, síncope, disnea por esfuerzo, fatiga generalizada o bloqueos del corazón. Los descubrimientos ecocardiográficos no se distinguen de aquellos que se observan en la amiloidosis AL e incluyen paredes ventriculares engrosadas (hipertrofia concéntrica, derecha e izquierda) con una cavidad ventricular izquierda de normal a pequeña, ecogenicidad miocárdica aumentada, fracción de eyección normal o ligeramente reducida, a menudo con evidencia de disfunción diastólica e insuficiencia grave de contracción a lo largo del eje longitudinal y dilatación biauricular con disfunción de la contracción auricular (ver Figura 2).

A diferencia de la amiloidosis AL, el voltaje en el ECG es a menudo normal, aunque se puede observar un voltaje bajo a pesar del grosor aumentado de la pared en el ecocardiograma. Es común la desviación marcada del eje, el bloqueo de rama y el bloqueo de AV, al igual que la fibrilación auricular.

Error! Objects cannot be created from editing field codes.

Figura 2. Descubrimientos ecocardiográficos de amiloide cardíaco (Cortesía del Dr. R. Falk). Vista parasternal del eje largo en un paciente con amiloidosis cardíaca grave. Las paredes del ventrículo izquierdo están engrosadas y ecogénicas. La aurícula izquierda está agrandada. La válvula aórtica se ve especialmente bien debido a la infiltración.

Manifestaciones oculares

El gen TTR se expresa en el epitelio de pigmento de la retina del ojo y aproximadamente 20% de las mutaciones de TTR amiloidogénico están asociadas con opacidades vítreas derivadas del amiloide y pueden conducir a una insuficiencia visual. Se puede visualizar que el amiloide TTR

está en el cuerpo vítreo con inclusiones típicas de algodón (Figura 3). La demostración de tales depósitos es útil para el diagnóstico de ATTR.

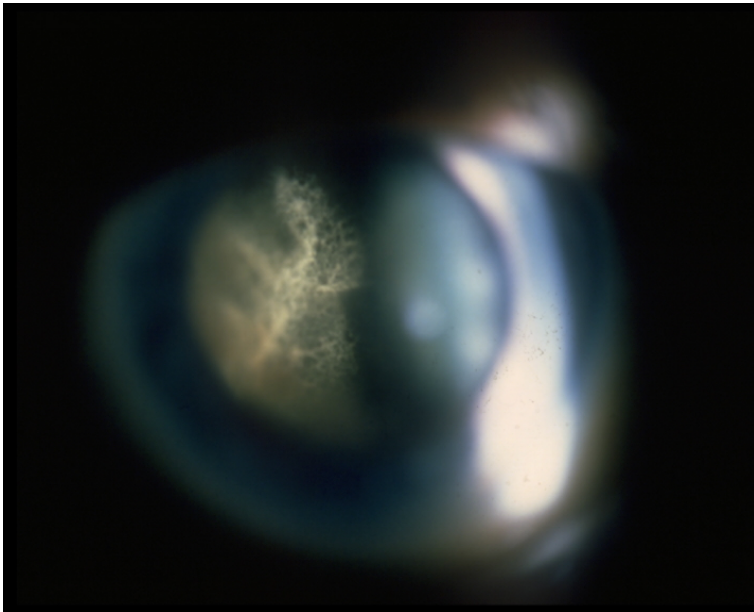


Figura 3. Los depósitos de amiloide TTR en el cuerpo vítreo (“inclusiones de algodón”). Reproducido con el permiso de R. Andersson & T. Kassmann.

Otros órganos

A diferencia de con la amiloidosis, el involucramiento renal es raro en ATTR. La proteinuria es la manifestación usual cuando hay involucramiento renal. Muy raras veces el involucramiento renal conduce a una enfermedad renal terminal que requiere diálisis o un trasplante de riñón.

ATTR no hereditario

La cardiomiopatía por ATTR de origen natural ocurre cuando TTR de origen natural forma fibrillas, que luego se depositan como amiloide, principalmente en el tejido cardíaco. Esta es una enfermedad que se observa de manera predominante en hombres mayores de 65 a 70 años y, además del síndrome de túnel carpiano, la deposición se limita clínicamente al corazón. La presentación clínica es similar a la descrita para la forma hereditaria de la cardiomiopatía por ATTR. La prevalencia clínica de la cardiomiopatía por ATTR de origen natural es desconocida, pero autopsias sugieren que hasta un 22 a 25% de individuos > 80 años tienen depósitos de amiloide TTR demostrables en tejido cardíaco, a pesar de que en la mayoría de los casos el grado de depósito es leve.

¿Cuándo un médico debe sospechar ATTR?

El involucramiento multisistémico en ATTR hace que la enfermedad sea un posible diagnóstico diferencial en muchas instancias. Podría ser particularmente importante considerar el diagnóstico cuando estén presentes uno o especialmente varios de los siguientes síntomas:

- cuando hay una historia familiar conocida de enfermedad neuropática, especialmente si está asociada con insuficiencia cardíaca
- en los casos de dolor neuropático o trastornos sensoriales de etiología desconocida
- cuando hay un historial de síndrome de túnel carpiano (sin causa obvia), especialmente si es bilateral y requiere descompresión
- en pacientes con trastornos de motilidad gastrointestinal, o disfunción nerviosa autonómica de etiología desconocida
- si existe enfermedad cardíaca caracterizada por paredes ventriculares engrosadas, disfunción diastólica, o cardiomiopatía evidente, especialmente en presencia de fracción de eyección normal o conservada y en ausencia de hipertensión.
- cuando un paciente presenta un bloqueo cardíaco completo de origen desconocido y anomalías ecocardiográficas
- cuando existen inclusiones en el cuerpo vítreo del tipo algodón

Como existen muchas dificultades para el diagnóstico de ATTR, generalmente se recomienda que los pacientes con una posible ATTR sean derivados a un centro especialista con experiencia en el diagnóstico y gestión de la amiloidosis.

Diagnóstico de amiloidosis TTR

La amiloidosis TTR es una enfermedad sistémica, en la cual se pueden visualizar depósitos amiloides en la mayoría de los tejidos, tales como la piel, la almohadilla grasa, la mucosa rectal, la mucosa gástrica, el tejido nervioso o el miocardio. Se debe realizar una biopsia de tejidos, idealmente de un órgano afectado. La tinción con rojo Congo, que brinda un característico color verde manzana cuando se visualiza en un microscopio de polarización, puede confirmar la amiloidosis pero no puede identificar a la proteína precursora responsable. Como la distribución de amiloide puede ser en parches en algunos tejidos, una biopsia negativa no descarta el diagnóstico de amiloidosis, a pesar de que es casi universalmente positiva en amiloidosis cardíaca si el ecocardiograma muestra descubrimientos típicos. Una vez que se demuestra el amiloide, se debe identificar la proteína precursora. Se puede confirmar ATTR mediante tinción inmunohistoquímica para TTR. Si una biopsia de tejido es negativa para la tinción de amiloide, pero la sospecha clínica de ATTR hereditaria es alta, el investigador puede proceder directamente con la tipificación génica. Sin embargo, se debe recordar que la penetración de las características subyacentes varía y, por lo tanto, antes de aceptar un paciente para trasplante de hígado, generalmente, se requiere la demostración de depósitos de amiloide.

El diagnóstico de la forma hereditaria de ATTR requiere la demostración de una mutación genética de TTR. Una historia de enfermedades familiares es útil, pero muchos pacientes que padecen ATTR no tienen un historial familiar documentado.

Para el diagnóstico de ATTR no hereditario en un paciente con ecocardiograma sospechoso, generalmente, se requiere una biopsia cardíaca que demuestre depósitos de amiloides que sean positivos para TTR, en combinación con falta de mutaciones identificables en el gen de TTR. A pesar de que ATTR no hereditaria es una enfermedad sistémica, puede ser difícil demostrar los depósitos de amiloides en tejidos que no sean cardíacos.

Tratamiento de la ATTR

Actualmente no hay disponible una terapia farmacológica específica para ATTR. La terapia es sintomática, por ejemplo, analgésicos para neuropatía con dolor, implante de marcapasos para problemas de conducción cardíaca, diuréticos para insuficiencia cardíaca congestiva. Se debe evitar el tratamiento con ciertos bloqueadores de canal de calcio, especialmente, digitalis, ya que pueden acumularse en los depósitos amiloides y aumentar el riesgo de complicaciones cardíacas.

Como TTR se forma principalmente en el hígado, el trasplante ortotópico de hígado es el único tratamiento que modifica la enfermedad disponible para los pacientes con ATTR hereditaria. Este procedimiento eliminará aproximadamente 95% de la producción de variantes de TTR y puede disminuir o detener el progreso de la enfermedad. Se ha informado una mejora de la función nerviosa y, en especial, de los trastornos autonómicos, pero no se ha documentado en estudios sistemáticos de seguimiento en receptores de trasplantes de hígado. La enfermedad cardíaca puede progresar después del trasplante de hígado debido al depósito de amiloides derivado de TTR de origen natural. Debido a esta posibilidad, se debe considerar un trasplante combinado de hígado y corazón en pacientes con cardiomiopatía por amiloide TTR. Se pueden desarrollar o progresar opacidades oculares después del trasplante de hígado ya que se producen por la formación de amiloides oculares locales. Generalmente, se considera que se logran mejores resultados por un trasplante ortotópico de hígado cuando se realiza antes que la enfermedad haya avanzado demasiado. Se informa que la tasa general de supervivencia de pacientes a 5 años es superior al 77%.

Se están probando en ensayos clínicos nuevas terapias que apuntan a estabilizar los tetrámeros de TTR y a evitar la formación de fibrillas. Más información sobre los ensayos clínicos está disponible en <http://www.amyloidosisresearchfoundation.org/clinicaltrials/index.html> y <http://www.clinicaltrials.gov/>.

Los ensayos que se están realizando (a junio de 2008) incluyen estudios con el compuesto diflunisal, un antiinflamatorio no esteroide (NSAID, por sus siglas en inglés) con propiedades de estabilización de TTR y un producto con el código Fx-1006A, un compuesto estabilizador de TTR específico y potente sin actividad de NSAID. e espera que los resultados del ensayo clínico con Fx-1006A estén disponibles en 2009.

Prognosis de ATTR

Todas las formas de ATTR son progresivas, pero la tasa de progreso es variable y puede depender del fenotipo clínico y de la mutación. Generalmente, los pacientes con la mutación V30M de ATTR tienen una expectativa media de vida de 9 a 11 años desde el comienzo de los síntomas. Principalmente, la muerte se debe a desnutrición y caquexia, insuficiencia renal, enfermedad cardíaca o muerte súbita. Para otras mutaciones menos comunes, la supervivencia está menos documentada.

Está menos documentado el progreso de ATTR cuando la cardiomiopatía es la manifestación clínica predominante pero, a menudo, la prognosis es escasa con una expectativa media de vida desde el comienzo de los síntomas de 5 a 6 años y la muerte principalmente por insuficiencia cardíaca o muerte súbita.

Bibliografía relevante

Benson MD, Kincaid JC. The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. *Muscle Nerve* 2007;36(4):411-23.

Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidosis. *Circulation* 2005;112:2047-60.

Jacobson DR, Pastore RD, Yaghoubian R, et al. Variant-sequence transthyretin (isoleucine 122) in late-onset cardiac amyloidosis in black americans. *NEJM* 1997;336:466-73.

Herlenius G, Wilczek HE, Larsson M et al. Ten years of international experience with liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: results from the familial amyloidotic polyneuropathy world transplant registry. *Transplantation* 2004;77(1):64-71.

Enlaces y contactos importantes

Sitio web de la fundación para la investigación de la amiloidosis

www.amyloidosis.org

www.fapwtr.org

www.clinicaltrials.gov

Figuras

Figura 1

Formación de fibrillas de TTR a partir de TTR tetramérico

Figura 2

Apariencia ecocardiográfica típica en cardiomiopatía amiloide

Figura 3

Inclusiones típicas del cuerpo vítreo en ATTR

Afiliaciones del autor:

Miembros	Especialidad	País	Afiliación
Dra. Teresa Coelho	Neurología	Portugal	Hospital Geral de Santo Antonio, Oporto
Dr. Bo-Göran Ericzon	Cirugía de trasplantes	Suecia	Karolinska Institutet Karolinska University Hospital Huddinge
Dr. Rodney Falk	Cardiología	EE.UU.	Harvard Vanguard Medical Associates, Dept. de Cardiología, Boston
Dra. Donna Grogan	Medicina interna	EE.UU.	CMO, FoldRx, Cambridge, Massachusetts
Dr. Shû-ichi Ikeda	Neurología	Japón	Shinshû University School of Medicine, Matsumoto
Dr. Mathew Maurer	Cardiología	EE.UU.	Columbia-Presbyterian Hospital, Nueva York
Dra. Violaine Plante-Bordeneuve	Neurología	Francia	CHU Henri Mondor, París
Dr. Ole Suhr, Ph.D.	Gastroenterología	Suecia	Umea University Hospital, Umea
Dr. Pedro Trigo	Hepatología	Argentina	FLENI, Buenos Aires

Apoyado por un subsidio educativo sin restricciones de FoldRx Inc.