

En esta oportunidad el Dr. Carlos Dumont, Médico Cardiólogo, especialista en Miocardiopatías e Imágenes Cardiovasculares, Jefe del Servicio de Cardiología del Hospital Privado de Rosario, nos responde algunas preguntas sobre amiloidosis.



@cardiorosario ¿Qué es la amiloidosis?



@carlosdumont La amiloidosis es una enfermedad de depósito, consecuencia del acúmulo extracelular de fibras que proceden de proteínas con una estructura inestable que se pliegan, agregan y terminan depositándose. Secundariamente a ese depósito, se produce una alteración estructural que conlleva disfunción de distintos órganos y sistemas.



@cardiorosario ¿Cuáles son los tipos de amiloidosis que afectan al corazón?



@carlosdumont De las más de 30 proteínas que pueden dar lugar a amiloide, dos lo hacen de forma significativa a nivel cardiaco:

- Cadenas ligeras, que dan lugar a amiloidosis primaria (AL).
- Transtiretina (TTR), que origina amiloidosis por TTR (ATTR). Ciertas mutaciones puntuales o el efecto de la edad dan lugar a las 2 formas clínicas de la ATTR: la forma hereditaria (ATTRm) y la forma natural (ATTRwt).



@cardiorosario ¿Es una enfermedad rara o subdiagnosticada?



@carlosdumont Mientras que el número de pacientes con AL se mantiene estable, el número de pacientes diagnosticados con ATTR se ha incrementado en los últimos años y se ha llegado a considerar que probablemente la ATTR es mucho más prevalente que la AL. La TTRm se transmite de forma autosómica dominante, con penetrancia variable y se considera una enfermedad rara, con una prevalencia inferior a 1 por cada 100.000 habitantes. La prevalencia de la ATTRwt no se conoce con exactitud. Sin embargo, hay varios datos que sugieren que es una entidad infradiagnosticada y que probablemente se trate la amiloidosis cardiaca más frecuente. Los datos que apoyan esta hipótesis son:

- La prevalencia de depósito de TTR en autopsias realizadas a personas > 80 años es del 25%.
- En autopsias de pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (ICFEP), el 5% presentaba un depósito moderado-grave de TTR.
- Recientemente, se encontró una prevalencia del 13% en pacientes > 60 años ingresados por ICFEP y con hipertrofia ventricular izquierda (HVI) \geq 12mm.
- Por último, resaltar la posibilidad de coexistencia de ATTR junto con una estenosis aórtica degenerativa. Se ha comunicado una prevalencia de ATTRwt en el 6% entre pacientes mayores de 65 años sometidos a reemplazo valvular aórtico y del 16% de los sometidos a TAVI.



@cardiorosario ¿Cuándo sospecharla?



@carlosdumont La ATTRwt es una enfermedad esporádica con inicio típico a partir de los 70 años. El tropismo cardiaco de la TTR hace que el depósito sea mucho mayor en este órgano y que su afectación sea la manifestación clínica principal, pero los pacientes pueden presentar síntomas derivados del depósito de TTR a nivel extracardiaco como estenosis del canal lumbar, rotura atraumática del tendón del bíceps o «signo de Popeye» y síndrome del túnel del carpo, cuyo depósito puede preceder a las manifestaciones cardiacas en varios años.

Con respecto a la ATTRm, hay una fuerte correlación genotipo-fenotipo, con mutaciones que producen un cuadro predominantemente neurológico y otras un cuadro fundamentalmente cardiaco.

La insuficiencia cardiaca es la forma más frecuente de presentación de ATTR, aunque también puede sospecharse como una fenocopia de miocardiopatía hipertrófica y en algunos casos las alteraciones en la conducción cardiaca pueden ser la primera manifestación de la enfermedad.



@cardiorosario ¿Cómo llegamos a un diagnostico?



@carlosdumont El diagnóstico de ATTR constituye un reto en la práctica clínica diaria. Clásicamente, se ha considerado como dogma la asociación entre bajo voltaje en el electrocardiograma y amiloidosis cardiaca. Aunque la presencia de bajo voltaje electrocardiográfico en el contexto de HVI debe establecer la sospecha, la prevalencia en series contemporáneas de ATTR es tan baja como del 20-25%. Sin embargo, el hallazgo electrocardiográfico más frecuente en la mayor parte de las series de amiloidosis cardiaca es el patrón de pseudoinfarto. Aunque el ecocardiograma constituye la piedra angular del diagnóstico inicial de ATTR, ningún hallazgo es específico. Típicamente, la ATTR se ha asociado con un ventrículo izquierdo normal o pequeño, con hipertrofia concéntrica, pero datos de series actuales han señalado que alrededor del 20% presenta HVI asimétrica. Otros signos ecocardiográficos clásicos son la hipertrofia de ventrículo derecho, la dilatación biauricular, el derrame pericárdico leve, el engrosamiento de las válvulas auriculoventriculares y el del septo interauricular; así como el aspecto granular o *sparkling* del miocardio. En los pacientes con ATTR el *strain* longitudinal está disminuido en los segmentos basales y medios y conservado en segmentos apicales.

La resonancia magnética cardiaca (RMC) proporciona información estructural y funcional y permite caracterizar la composición tisular del miocardio. Un patrón de realce tardío subendocárdico global es virtualmente patognomónico de amiloidosis cardiaca, pero solo está presente en alrededor de una cuarta parte de los pacientes y son también compatibles otros patrones como el transmural (el más frecuente) o el parcheado. A pesar de su alta sensibilidad y especificidad, se debe tener en cuenta la posibilidad de ausencia de realce tardío (15% de los casos).

La gammagrafía cardiaca a través de la utilización de varios trazadores de difosfonato de hueso es la única técnica de imagen que nos ayuda a diferenciar entre ATTR y AL. La aplicación de una puntuación basada en la captación biventricular igual o superior respecto al hueso (puntuación de Perugini), nos orienta a una amiloidosis TTR cuando es grado 2-3, aunque en casos excepcionales se puede presentar en la AL.



@cardiorosario ¿Cómo evitamos un diagnostico invasivo?



@carlosdumont Hasta hace poco, el diagnóstico histológico de la ATTR era esencial, La presencia de signos clásicos de amiloidosis cardiaca por técnicas de imagen, un grado 2-3 de captación en gammagrafía Tc-DPD/PYP, junto con la exclusión de una proteína monoclonal, confiere una sensibilidad y un valor predictivo positivo del 100% para el diagnóstico de ATTR. Una parte fundamental de este algoritmo es la exclusión de proteína monoclonal que pudiese causar AL mediante el ensayo de cadenas ligeras libres en suero (Freelite) y la inmunofijación en sangre y orina. La presencia de proteína monoclonal requiere siempre la realización de biopsia endomiocárdica para distinguir entre la ATTR y la AL.



@cardiorosario ¿Qué rol cumple el estudio genético?



@carlosdumont Cuando se ha llegado al diagnóstico del amiloidosis por TTR, un estudio genético nos permite excluir la forma mutada. Esto tiene implicancias para el diagnóstico temprano de familiares que pudieran desarrollar la enfermedad y así comenzar con un tratamiento en fases iniciales de la misma si fuese necesario. Cabe destacar que la presencia de una mutación no significa que la enfermedad se desarrolle en un 100%, ya que la penetrancia de la misma es variable.



@cardiorosario ¿Cuál es la aproximación terapéutica?



@carlosdumont La primera aproximación terapéutica debe ser excluir la amiloidosis AL, la cual representa una emergencia médica por su elevada morbi-mortalidad a corto plazo y para la cual se debe derivar a un hematólogo con la finalidad de implementar un tratamiento específico con quimioterápicos y trasplante de médula ósea, según el caso.

El tratamiento de la forma ATTR, estará a cargo de cardiólogos especialistas en el tema, en donde el mantenimiento de un estado de euolemia es fundamental. Las medidas higienicodietéticas son muy importantes. Los diuréticos son la pieza clave en el tratamiento de la IC en la ATTR. En el tratamiento de la IC en la ATTR se debe tener en cuenta que la disfunción diastólica, y la reducción del volumen latido, condicionan una taquicardia compensadora que mantiene el gasto cardíaco. Por ello, el empleo de bloqueadores beta debe realizarse de forma cuidadosa e individualizada y la práctica habitual es su retirada en ausencia de problemas de control de frecuencia. Los antagonistas del calcio y la digoxina están contraindicados en la ATTR, dada la toxicidad por su potencial unión a las fibras de amiloide, incluso a dosis terapéuticas. El riesgo tromboembólico de los pacientes con ATTR es muy elevado. Además, la infiltración crónica por amiloide puede condicionar una disfunción auricular mecánica que podría explicar por qué algunos pacientes sin FA desarrollan trombos auriculares. La decisión de indicar anticoagulación en ATTR no se debe basar en la puntuación CHADS2-VASc y debe ser la norma en caso de FA. El papel del desfibrilador automático implantable (DAI) en ATTR no está bien establecido. En series reducidas, el implante de DAI no mejoró la supervivencia de forma relevante. El trasplante cardíaco ha desempeñado un papel minoritario en la ATTR debido a la naturaleza multiorgánica de la ATTRm y a la edad avanzada en la ATTRwt. Sin embargo, en algunos casos seleccionados puede ser una opción terapéutica.



@cardiorosario ¿Existen tratamientos específicos?



@carlosdumont La ATTR es una enfermedad progresiva con una sobrevida de 5-8 años. Se encuentran en vías de desarrollo diferentes moléculas para cambiar el curso evolutivo de la enfermedad:

- 1) a través de la supresión de la síntesis de transtiretina hepática (dos estrategias están en investigación para inhibir la expresión hepática de TTR: el ARN de interferencia y los oligonucleótidos antisentido);
- 2) estabilización de transtiretina, la disociación del tetrámero de TTR en subunidades es un paso crucial en la formación de fibras de ATTR. En este sentido el Tafamidis ha demostrado en un estudio clínico aleatorizado disminuir la mortalidad por todas las causas, la hospitalización por insuficiencia cardíaca y mejorar la calidad de vida de los pacientes con ATTR con un muy buen perfil de seguridad en comparación con el placebo. Cabe destacar que el mayor beneficio se obtuvo, en los pacientes que se encontraban en mejor clase funcional, lo cual resalta la importancia de un diagnóstico temprano en fases iniciales de la enfermedad.
- 3) Por último, varias moléculas se encuentran en investigación para acelerar el aclaramiento cardíaco de amiloide en la ATTR.

Muy probablemente en un futuro contemos con varias líneas de tratamiento, como ocurre actualmente en la insuficiencia cardíaca o en la hipertensión pulmonar, que nos permitan frenar la progresión de la enfermedad.