Guía sobre la amiloidosis por transtiretina (ATTR)

amyloidosis foundation

¿Qué es la amiloidosis?

La amiloidosis es una afección sistémica que se caracteriza por los depósitos extracelulares de un material derivado de las proteínas, conocido como amiloide, en distintos órganos. La amiloidosis se produce cuando los polipéptidos, naturales o mutados, se pliegan mal y se unen en estructuras fibrilares. Los depósitos de amiloide dañan las células que están alrededor de aquellas en las que se depositan, lo que da lugar a distintos síntomas clínicos. Se han asociado con la amiloidosis al menos 23 proteínas diferentes.

La forma más conocida de la amiloidosis es de tipo hemático; en esta, las estructuras fibrilares de amiloide derivan de cadenas ligeras de inmunoglobulina monoclonal (amiloidosis AL). Se trata de una afección de las células plasmáticas que está estrechamente relacionada y puede coexistir con el mieloma múltiple.

Las enfermedades inflamatorias crónicas, como la artritis reumatoide, o las infecciones persistentes, como la bronquiectasia, se asocian con niveles elevados de forma sostenida de la proteína mediadora de la inflamación (la proteína amiloide A en suero), que puede plegarse mal y provocar amiloidosis AA.

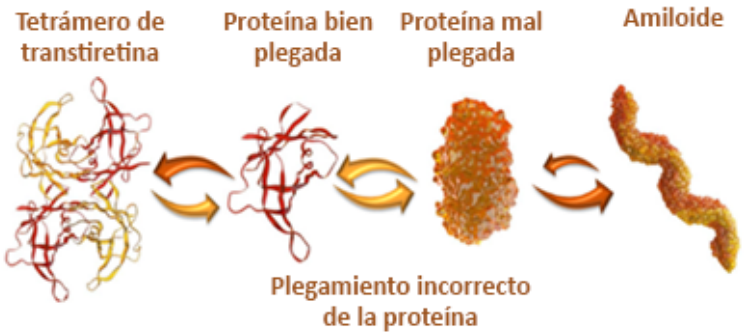
Las formas hereditarias de la amiloidosis son enfermedades autosómicas dominantes caracterizadas por depósitos de proteínas mutadas en tejidos concretos. La forma hereditaria más frecuente es la amiloidosis por transtiretina (ATTR), que deriva del plegamiento incorrecto de monómeros proteicos de transtiretina (TTR), una proteína tetramérica. Las mutaciones en el gen TTR suelen dar lugar a la inestabilidad de la TTR y a la formación de estructuras fibrilares. Esta está estrechamente relacionada con la amiloidosis por TTR natural, en la que la proteína TTR natural puede desestabilizarse y volver a unirse, especialmente en personas de edad avanzada, lo que da lugar a casos no hereditarios de amiloidosis por TTR.

Otras proteínas asociadas con las formas hereditarias de la amiloidosis son las apolipoproteínas AI y AII, la cistatina C, la lisozima, la cadena Aα del fibrinógeno y la gelsolina.

Este folleto se centra en la forma más frecuente de amiloidosis hereditaria, la ATTR, y recoge un análisis sobre la amiloidosis por TTR natural no hereditaria.

¿Qué es la amiloidosis por transtiretina (ATTR)?

La ATTR es el resultado del depósito de estructuras fibrilares de amiloide de TTR en varios tejidos. La forma hereditaria de la ATTR deriva de mutaciones autosómicas dominantes en el gen TTR. La teoría predominante sobre la formación de amiloide asociada con mutaciones amiloidogénicas se fundamenta en la observación de que ciertos cambios en los aminoácidos desestabilizan y disocian el tetrámero de TTR, lo que da lugar a monómeros mal plegados que terminan autoensamblándose en estructuras fibrilares de amiloide (figura 1). Estas estructuras fibrilares de amiloide de TTR se depositan extracelularmente en distintos tejidos. Son más de 120 las mutaciones puntuales de la TTR que se han asociado con la ATTR hereditaria.



¿Cuál es la frecuencia de la amiloidosis por TTR (ATTR) hereditaria?

La ATTR hereditaria es una afección poco frecuente, con una distribución desigual en el mundo. Se han descrito conglomerados (que provocan predominantemente polineuropatía amiloidótica familiar) principalmente en Portugal, Japón y el norte de Suecia. Esta forma de la enfermedad (asociada con la mutación Val30Met) se describió por primera vez en la zona de Oporto (Portugal) y a veces se la denomina amiloidosis de tipo portugués. Existen cálculos de la incidencia y la prevalencia de este tipo de ATTR. Se calcula que la incidencia, en Europa, es de 0,003 casos por cada 10 000 al año (o 0,3 casos nuevos al año por cada millón de habitantes), con una

prevalencia estimada de 0,052 por cada 10 000 (o 5,2 casos por cada millón de habitantes). En el norte de Suecia, una zona endémica con una población de 600 000 personas, la frecuencia del gen es del 1,5 %. Sin embargo, la penetrancia es relativamente baja y la mayor parte de los pacientes desarrolla la enfermedad después de los 50 años. Se calcula que el tamaño de la población de pacientes en EE. UU. no supera los 6400. En Japón, hay unos 400 pacientes con ATTR hereditaria.

La prevalencia de la ATTR, dominada por la miocardiopatía, no se conoce tan bien, pero es casi seguro que está infradiagnosticada. Val122Ile y Thr60Ala son las dos mutaciones mejor descritas en lo que respecta a la aparición de la miocardiopatía. Val122Ile se observa en poblaciones con ascendencia del África occidental, con una frecuencia de portadores de entre el 3,5 % y el 4 %. Este linaje del África occidental es especialmente frecuente en la población afroamericana. Los datos más recientes indican que la penetrancia de la mutación Val122Ile es inferior al 50 % antes de los 80 años. Esto significa que, de la población portadora de Val122Ile de más de 60 años (unas 150 000 personas), el número de casos en EE. UU. podría alcanzar los 75 000. La mutación Thr60Ala, conocida como Ala60, se observa en poblaciones de ascendencia irlandesa. Se desconoce la frecuencia de portadores. La penetrancia de Thr60Ala es menos conocida, pero se cree que es muy elevada. Esta mutación se asocia con una mayor expresión del fenotipo neuropático que Val122Ile, además del de miocardiopatía.

Aspectos clínicos de la ATTR

La ATTR es una afección sistémica que provoca polineuropatía, neuropatía visceral, miocardiopatía y, con frecuencia, una mezcla de estas.

Polineuropatía

La principal manifestación neuropática de la ATTR es la neuropatía sensitivomotora y visceral progresiva. Val30Met es la mutación de la TTR más frecuente en los pacientes con neuropatía. Esta enfermedad suele aparecer en la treintena o la cuarentena, pero puede aparecer más tarde. Afecta inicialmente a las pequeñas fibras nerviosas amielínicas que median las sensaciones de dolor y temperatura, así como a las funciones de los nervios viscerales. Por lo general, la

neuropatía sensitiva, que cursa con entumecimiento, hormigueo y falta de sensibilidad, comienza en los pies y evoluciona de forma proximal. En el momento en el que la neuropatía sensitiva alcanza las rodillas, lo habitual es que las manos también estén afectadas. A medida que avanza la neuropatía, se ven afectadas fibras nerviosas de mayor tamaño, lo que repercute en la posición, la sensibilidad vibratoria y los reflejos. El síndrome del túnel carpiano con compresión del nervio mediano es frecuente y puede ser el primer síntoma que se observe.

La neuropatía motora suele aparecer en el plazo de unos años. El pie caído, la mano caída y la discapacidad de las manos y los pies son síntomas frecuentes de la neuropatía motora que dificultan la marcha y la realización de movimientos finos con las manos.

Las personas con la mutación Val30Met también presentan signos de afectación cardíaca, como alteraciones en la conducción, que pueden aparecer en las primeras fases de la enfermedad. A medida que la enfermedad evoluciona, aparecen los signos de miocardiopatía restrictiva, que dan lugar a insuficiencia cardíaca y arritmias auriculares.

Neuropatía visceral

La neuropatía visceral suele ir acompañada de deficiencias sensitivas y motoras, que pueden conformar el cuadro clínico inicial de la enfermedad. Algunos de los síntomas son hipotensión ortostática, estreñimiento alternado con diarrea, náuseas, vómitos, retraso en el vaciado gástrico, disfunción eréctil, anhidrosis, retención urinaria e incontinencia. La afectación digestiva provoca la pérdida de peso y, en última instancia, la emaciación y la desnutrición.

Miocardiopatía

En algunos pacientes, la miocardiopatía es la característica predominante de la ATTR, mientras que en otros puede desarrollarse tras la aparición de la neuropatía en presencia de polineuropatía por amiloidosis hereditaria. La miocardiopatía por ATTR se produce cuando las estructuras fibrilares de amiloide de la TTR se infiltran en el miocardio (músculo medio de la pared cardíaca) y provocan rigidez miocárdica, reducción de la capacidad de las cavidades y patrones de llenado restrictivos, visibles en la ecocardiografía Doppler. Esto da

lugar a disfunción diastólica que, si no se trata, evolucionará a insuficiencia cardíaca sintomática, típica en la miocardiopatía restrictiva.

Esta forma clínica se caracteriza por la insuficiencia cardíaca progresiva, a menudo con síntomas graves en el lado derecho. Cuando sobreviene un gasto cardíaco bajo, puede aparecer insuficiencia renal, aunque los estudios de autopsias no indican afectación renal por depósitos de amiloide.

La miocardiopatía por ATTR puede aparecer a cualquier edad a partir de la treintena, pero suele aparecer después de los 55 años en los pacientes con la mutación Val122Ile. La afectación cardíaca puede manifestarse como una alteración del sistema de conducción (disfunción del nódulo sinusal o auriculoventricular) o como insuficiencia cardíaca congestiva, que cursa con falta de aire, edema periférico, síncope (pérdida del conocimiento), respiración fatigosa con el esfuerzo y astenia generalizada. En la ecocardiografía, suelen observarse paredes ventriculares más gruesas que en la amiloidosis AL: las paredes ventriculares se engrosan, pese a que la cavidad del ventrículo izquierdo es normal o algo más pequeña de lo normal. Además, se observa ecogenicidad miocárdica. La fracción de expulsión suele ser normal o estar levemente reducida, pero suele haber disfunción diastólica y una alteración importante de la contracción en el eje longitudinal, así como dilatación biauricular, con menor capacidad de contracción. Las personas con amiloidosis por TTR suelen presentar un engrosamiento del ventrículo izquierdo más grave que el de las personas con amiloidosis AL.

Como ocurre en la amiloidosis AL, la actividad eléctrica en el ECG puede parecer normal, aunque a veces se detecta una baja actividad eléctrica pese al engrosamiento de la pared, visible en la ecocardiografía. La baja actividad eléctrica es un indicador de enfermedad avanzada. Hasta un 15 % de las personas con amiloidosis por TTR pueden presentar signos electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda.

Manifestaciones oftálmicas

El gen TTR también se expresa en el epitelio pigmentario de la retina del ojo, y en torno al 20 % de las mutaciones amiloidogénicas de la TTR se asocian con opacidades vítreas provocadas por depósitos de

amiloide, que pueden provocar discapacidad visual. Los depósitos de amiloide de la TTR se observan en el cuerpo vítreo a modo de exudados algodonosos. La identificación de estos depósitos resulta útil para diagnosticar la ATTR.

Otros órganos

A diferencia de la amiloidosis AL, la afectación renal es poco frecuente en la ATTR, salvo en los pacientes con V30M en el gen TTR, en quienes puede conformar el cuadro clínico inicial. Cuando existe afectación renal, la proteinuria es el signo más habitual. La afectación renal da lugar en muy pocas ocasiones a una insuficiencia renal terminal que precise diálisis o trasplante renal.

ATTR no hereditaria

La miocardiopatía por ATTR natural se produce cuando la TTR sin mutar forma estructuras fibrilares que se depositan a modo de amiloide principalmente en el tejido cardíaco de los hombres. Estos depósitos se acumulan de forma gradual y se manifiestan clínicamente (y, por lo tanto, generalmente se diagnostica la enfermedad) cuando los pacientes tienen entre 60 y 70 años. Además de afectar al túnel carpiano y posiblemente a la columna lumbar y cervical (incluidos los tendones), los depósitos se manifiestan clínicamente de forma predominante en el corazón. El cuadro clínico inicial es similar al de la forma hereditaria de la miocardiopatía por ATTR. Se desconoce la prevalencia clínica de la miocardiopatía por ATTR natural, pero los estudios de autopsias indican que entre el 22 % y el 25 % de las personas mayores de 80 años tienen depósitos de amiloide derivados de la TTR en el tejido cardíaco, aunque en la mayoría de los casos la extensión de los depósitos es leve. Los estudios incruentos realizados mediante gammagrafía con DPD o PYP indican que entre el 10 % y el 15 % de los pacientes con insuficiencia cardíaca y FE preservada tienen depósitos de amiloide derivados de la TTR en el corazón.

¿Cuándo se debe sospechar de ATTR?

La afectación multisistémica de la ATTR hereditaria o familiar hace que la enfermedad forme parte del diagnóstico diferencial en muchos casos. Es especialmente importante plantearse el diagnóstico cuando se presenta uno, y sobre todo si se presentan varios, de los siguientes factores:

- Antecedentes familiares conocidos de neuropatía, especialmente si se asocian con insuficiencia cardíaca.
- Dolor neuropático o alteraciones sensitivas de origen desconocido.
- Antecedentes de síndrome del túnel carpiano (sin causa aparente), especialmente si es bilateral y requiere de intervención quirúrgica.
- Miocardiopatía y rotura simultánea del tendón del bíceps (signo de Popeye).
- Alteraciones de la motilidad gastrointestinal o disfunción del nervio visceral de origen desconocido.
- Cardiopatía caracterizada por el engrosamiento de las paredes ventriculares, disfunción diastólica o miocardiopatía sintomática, especialmente cuando la fracción de expulsión es normal o está preservada y no hay hipertensión.
- Bloqueo auriculoventricular total de origen desconocido y anomalías ecocardiográficas.
- Exudados algodonosos en el cuerpo vítreo.

Dado que el diagnóstico de la ATTR puede ser complicado, generalmente se recomienda derivar a los pacientes con sospecha de esta enfermedad a un centro especializado con experiencia en su diagnóstico y abordaje.

Diagnóstico de la amiloidosis por TTR

La amiloidosis por TTR es una enfermedad sistémica en la que se observan depósitos de amiloide en la mayor parte de los tejidos, como la piel, la grasa subcutánea, la mucosa rectal, la mucosa gástrica, los nervios o el miocardio. Debe realizarse una biopsia tisular, preferiblemente en un órgano afectado. La tinción con rojo Congo de la pieza, que adquiere un color verde manzana característico cuando se observa al microscopio de luz polarizada, puede confirmar la amiloidosis. Para confirmar que la proteína precursora es la TTR, puede utilizarse inmunohistoquímica (técnica muy dependiente de la experiencia del anatomopatólogo) o espectrometría de masas (que es el método de referencia). Dado que la distribución de amiloide puede

ser irregular en determinados tejidos, una biopsia negativa no descarta el diagnóstico de amiloidosis. No obstante, en la amiloidosis cardíaca, la biopsia suele resultar positiva cuando la ecocardiografía revela signos típicos.

Tras confirmar la presencia de amiloide, debe determinarse el tipo de proteína precursora. Si la biopsia de tejido resulta negativa tras la tinción para identificar el amiloide, pero existe una alta sospecha clínica de ATTR hereditaria, se puede realizar directamente el genotipado. No obstante, es importante tener en cuenta que la penetrancia del rasgo genético varía, por lo que, en general, es necesario confirmar la presencia de depósitos de amiloide.

Para diagnosticar la forma hereditaria de la ATTR, es necesario identificar una mutación en el gen TTR. Los antecedentes familiares resultan útiles, pero muchos pacientes con ATTR no presentan antecedentes familiares registrados.

Para diagnosticar la forma no hereditaria de la ATTR en un paciente con una ecocardiografía sospechosa, por lo general es necesario realizar una biopsia cardíaca que muestre depósitos de amiloide positivos para TTR, así como demostrar la ausencia de una mutación identificable en el gen TTR. Aunque la ATTR no hereditaria es una enfermedad sistémica, puede ser difícil mostrar depósitos de amiloide en tejidos que no sean el del corazón.

Recientemente, se ha demostrado que las pruebas diagnósticas de medicina nuclear que utilizan isótopos óseos (DPD, PYP y HMDP) tienen una gran sensibilidad y especificidad para la identificación incruenta del amiloide de la TTR. Estas pruebas diagnósticas por imagen son fáciles de realizar (por lo general, en menos de 1,5 horas), implican una exposición mínima a la radiación, son muy sensibles y específicas (~90 %) para la amiloidosis cardíaca por TTR y pueden eliminar la necesidad de realizar una biopsia para confirmar el diagnóstico. Las pruebas diagnósticas por imagen deben combinarse con análisis de sangre y orina para descartar la amiloidosis AL.

Tratamiento de la ATTR

Hasta hace poco, no existía en EE. UU. ninguna farmacoterapia aprobada para la ATTR; por ello, el tratamiento se centraba en el

abordaje de los síntomas, como el uso de analgésicos para la neuropatía dolorosa, marcapasos para los problemas de conducción cardíaca o diuréticos para la insuficiencia cardíaca congestiva. Debe evitarse el tratamiento con ciertos antagonistas del calcio y posiblemente con digitálicos, pues pueden acumularse en los depósitos de amiloide y aumentar el riesgo de complicaciones cardíacas.

Dado que la TTR se produce principalmente en el hígado, el trasplante de hígado ortotópico fue durante un tiempo una opción terapéutica para la ATTR hereditaria. Esta intervención puede eliminar en torno al 95 % de la producción de la TTR mutada y retrasar o detener la evolución de la enfermedad. A pesar de que se han notificado mejoras del funcionamiento nervioso, especialmente de las alteraciones del sistema nervioso visceral, no se han documentado de forma sistemática en estudios de seguimiento de pacientes con trasplante hepático. Las cardiopatías pueden seguir evolucionando tras el trasplante hepático debido a los depósitos de amiloide derivados de la TTR natural. Ante esta posibilidad, se han realizado trasplantes combinados de hígado y corazón en pacientes con miocardiopatía amiloide por TTR. Las opacidades del cristalino pueden aparecer o agravarse después del trasplante de hígado, pues se deben a la formación de amiloide en el ojo. Por lo general, el trasplante hepático ortotópico ofrece mejores resultados cuando se lleva a cabo antes de que la enfermedad evolucione demasiado. La tasa de supervivencia global a 5 años es superior al 77 %.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA) ha aprobado el uso de dos medicamentos, Onpattro y Tegsedi, para el tratamiento de la polineuropatía por amiloidosis hereditaria por transtiretina. Se trata de medicamentos «silenciadores» o «atenuadores», ya que reducen la producción de TTR mutada y natural en el hígado. Onpattro es un ARN pequeño de interferencia (ARNpi) que se administra mediante infusión i.v. cada 3 semanas junto con corticoesteroides y antihistamínicos para reducir la posibilidad de reacciones a la infusión. Otro medicamento basado en ARN que cuenta con la aprobación de la FDA es Amvuttra (vutrisirán), para la polineuropatía por ATTRv. Tegsedi es un oligonucleótido antisentido (OAS) que se administra mediante inyección subcutánea semanalmente. Ambos medicamentos resultan eficaces a la hora de

frenar la progresión neurológica en pacientes con polineuropatía por amiloidosis por transtiretina hereditaria. Wainua (eplontersén) cuenta, desde 2023, con la aprobación de la FDA para el abordaje de la polineuropatía. Se trata de una inyección subcutánea que se administra una vez al mes para silenciar la producción de amiloide en el hígado.

Una estrategia alternativa para tratar la amiloidosis por transtiretina consiste en estabilizar la proteína transtiretina para evitar su disociación en monómeros u oligómeros, que es la etapa limitante en la formación de amiloide por transtiretina. El diflunisal es un antinflamatorio no esteroideo que se utiliza para tratar la polineuropatía asociada a amiloidosis por transtiretina hereditaria, pues evita la evolución de la enfermedad y presenta una buena tolerabilidad. Vyndamax (tafamadis) es un compuesto estabilizador de la TTR potente y específico sin las propiedades de los AINE, que también cuenta con la aprobación de la FDA. La FDA ha aprobado el uso de Vyndaqel y Vyndamax (tafamadis) para el tratamiento de la miocardiopatía por ATTR. En 2024, se aprobó el uso de Attruby (acoramidis) para la afectación cardíaca por ATTR.

Pronóstico de la ATTR

Todas las formas de ATTR son progresivas, pero la velocidad de la evolución es variable y puede depender de la forma clínica y de la mutación. Por lo general, los pacientes con ATTR y la mutación V30M tienen una esperanza de vida media de entre 9 y 11 años desde la aparición de los síntomas. La causa de la muerte suele estar relacionada con desnutrición y caquexia, insuficiencia renal, cardiopatía o muerte súbita. La supervivencia en presencia de mutaciones menos frecuentes está menos documentada.

Aunque la evolución de la ATTR con miocardiopatía como manifestación clínica predominante está menos estudiada, el pronóstico suele ser negativo, con una esperanza de vida media de entre 5 y 6 años desde el inicio de los síntomas. Las principales causas de muerte son la insuficiencia cardíaca y la muerte súbita.

En los últimos años, se han propuesto dos sistemas de estadificación para la miocardiopatía amiloide por transtiretina, que ofrecen información pronóstica a partir de biomarcadores de uso habitual, como la función renal, los péptidos natriuréticos y la troponina.

amyloidosis foundation

Póngase en contacto con nosotros:
248-922-9610
info@amyloidosis.org

7151 N. Main Street, 2
48346, Clarkston,
Míchigan (EE. UU.)

www.amyloidosis.org

Edición de 2024