

Perspectiva general de la amiloidosis



El médico alemán Rudolf Virchow, un destacado anatomopatólogo, descubrió la amiloidosis hace 150 años. A pesar de que la enfermedad está reconocida desde hace muchos años, el tratamiento presenta una disponibilidad amplia desde hace solo 25 años. La amiloidosis es una enfermedad muy compleja y suele ser difícil de diagnosticar para los médicos. Esto explica parcialmente por qué se ha tardado tanto en desarrollar tratamientos eficaces.

Este folleto recoge información general para el entendimiento de la amiloidosis.

Este folleto está destinado a los pacientes que han participado y están participando en ensayos clínicos sobre la amiloidosis. Su participación es absolutamente necesaria para probar nuevas estrategias terapéuticas y avanzar hacia nuestro objetivo: la cura.

¿Qué es la amiloidosis?

Las amiloidosis (en plural) son enfermedades poco frecuentes descritas por primera vez hace más de 150 años. Existen distintos tipos de amiloidosis, pero todas comparten un mismo proceso patológico. Todas las amiloidosis dan lugar a depósitos de proteínas amiloides en órganos y tejidos y se clasifican en función de la proteína depositada a modo de amiloide. Esta acumulación puede producirse de forma sistémica (en todo el organismo) o local (en un tejido u órgano).

En Estados Unidos, cada año se diagnostican entre 3000 y 5000 nuevos casos de amiloidosis por cadenas ligeras (AL), así como un mayor número de casos de amiloidosis por transtiretina (ATTR) hereditaria y relacionada con la edad. La amiloidosis se observa, por lo general, en personas de mediana edad y ancianas, aunque también se ha descrito en personas en la treintena. Ciertas enfermedades pueden incrementar el riesgo de tener amiloidosis. Además, los antecedentes familiares de la enfermedad pueden indicar el tipo hereditario. Entre un 10 % y 15 % de las personas con mieloma múltiple desarrollan amiloidosis. La diálisis a largo plazo puede incrementar el riesgo de amiloidosis asociada a diálisis.

Los síntomas de la enfermedad no son específicos; algunos de ellos son los siguientes: cansancio, adelgazamiento, sensación de saciedad, hormigueo y entumecimiento en las extremidades inferiores, dificultad para respirar, ritmo cardíaco irregular, orina espumosa y posiblemente aumento del tamaño de la lengua. Los depósitos de proteínas amiloides también provocan la enfermedad de Alzheimer. No obstante, las proteínas que provocan la enfermedad de Alzheimer no son las mismas que las que provocan las amiloidosis sistémicas y, por lo tanto, se cree que no están directamente relacionadas.

Amiloidosis sistémica

La amiloidosis sistémica da lugar a depósitos de amiloides en distintos tejidos, incluidos músculos, tejido conjuntivo, órganos y nervios periféricos. Se distinguen varios tipos de amiloidosis sistémica. Los más frecuentes son la amiloidosis AL (por cadenas ligeras), la amiloidosis hereditaria (normalmente relacionada con la proteína transtiretina o TTR) y la amiloidosis AA.

Amiloidosis localizada

La amiloidosis localizada consiste en nódulos de aspecto tumoral que pueden presentarse en los pulmones, la laringe, la piel, la vejiga, el intestino y la lengua. La amiloidosis localizada puede afectar a personas con diabetes tipo 2, a personas con ciertos tipos de cáncer de tiroides o del sistema endocrino y a muchas personas mayores de 80 años.

La proporción de amiloidosis sistémica frente a localizada es de 9:1.

Amiloidosis AL (por cadenas ligeras)

Antes se creía que la amiloidosis AL era la forma más común de la enfermedad, pero los avances recientes en las técnicas de diagnóstico han cambiado esa percepción. La amiloidosis AL es una alteración de las células plasmáticas de la médula ósea, de origen desconocido, asociada al mieloma múltiple. De hecho, los medicamentos para la amiloidosis AL que atacan y destruyen las células plasmáticas anómalas son similares a los del mieloma múltiple. La médula ósea produce muchas células: glóbulos rojos y blancos, plaquetas y anticuerpos (que son proteínas). En la amiloidosis AL, las células plasmáticas de la médula ósea producen fragmentos proteicos de anticuerpos mal plegados (las denominadas «cadenas ligeras» forman parte de los anticuerpos).

Estos circulan por el organismo, se agrupan y se depositan en distintos órganos, lo que da lugar, a la larga y si no se detienen los depósitos, a una insuficiencia orgánica.

La amiloidosis AL puede afectar a un solo órgano o a varios. Las combinaciones más frecuentes de órganos afectados son corazón-riñones, corazón-tubo digestivo y riñones-nervios periféricos, pero puede observarse prácticamente cualquier combinación. En torno a un tercio de las personas con AL presenta una concentración elevada de proteínas en la orina y pocos síntomas de afectación de los órganos. Otro tercio de las personas con AL presenta acumulación de proteínas en el corazón y, en una cuarta parte, las proteínas se acumulan en el hígado y el tubo digestivo. La manifestación más frecuente es la afectación renal y cardíaca.

Amiloidosis AA

La amiloidosis AA puede aparecer durante la evolución de una enfermedad inflamatoria crónica o de una infección crónica, como la artritis reumatoide, la poliserositis familiar recurrente, la osteomielitis, la tuberculosis o la enfermedad inflamatoria intestinal. En Estados Unidos, esta forma de amiloidosis es poco frecuente. Esto se debe a que el tratamiento médico para las enfermedades inflamatorias y las infecciones crónicas las mantiene bajo control, lo que evita el desarrollo de la AA. La AA es mucho más frecuente en los países menos desarrollados. Los riñones son el órgano al que más afecta la amiloidosis AA.

Amiloidosis por TTR

Esta forma de amiloidosis puede heredarse de padres afectados o desarrollarse de forma espontánea. Los datos más recientes sobre diagnóstico indican que la amiloidosis por TTR es probablemente la forma más prevalente de la enfermedad. En su forma hereditaria, también denominada ATTRv (mutada), la enfermedad se debe a la

herencia de un gen anómalo (mutado), presente desde el nacimiento, que provoca un plegamiento anómalo de la proteína TTR y el depósito de la proteína desplegada a modo de amiloide en los órganos y tejidos afectados. Los síntomas de esta enfermedad no suelen aparecer hasta alcanzar la madurez o incluso más tarde y, por lo general, son problemas cardíacos y neurológicos que desembocan en insuficiencia cardíaca o neuropatía periférica. Algunos grupos étnicos o raciales pueden presentar ciertas mutaciones. Algunos ejemplos son la mutación T60A, que se observa en personas de ascendencia irlandesa, o la mutación V122I, que se observa en personas de ascendencia africana. Cuando una persona presenta esta mutación genética, sus hijos tienen una probabilidad del 50 % de heredar la mutación (por ser «autosómica dominante»), pero no todas las personas con la mutación desarrollan la enfermedad (esto se denomina «penetrancia incompleta»). Algunas personas presentan pequeñas cantidades de amiloide en el organismo y otras podrían no acumular amiloide en absoluto. La forma no hereditaria de la amiloidosis por TTR se denomina ATTRwt (por la proteína, que es natural o genéticamente normal). Antes se conocía como amiloidosis cardíaca/sistémica senil o relacionada con la edad. Esta enfermedad se observa principalmente en hombres caucásicos y en personas mayores de 60 años. No obstante, se han visto casos en mujeres, en personas no caucásicas y en personas de unos 50 años.

Cómo se diagnostica la amiloidosis

El diagnóstico comienza con una exploración física completa y la anamnesis del paciente. Los síntomas ayudan a determinar qué pruebas se pueden realizar.

En la amiloidosis AL, la identificación de cadenas ligeras monoclonales mediante electroforesis por inmunofijación (EFI) o

análisis de cadenas ligeras libres (CLL) en suero u orina indican la posible presencia de la proteína precursora del amiloide. Los análisis de cadenas ligeras libres tienen una sensibilidad del 80-90 % únicamente. Además, son muchos los centros que no los tienen o que no los utilizan como prueba de detección inicial. Puede que sean necesarias otras pruebas, como una biopsia de la médula ósea, para confirmar la presencia y la naturaleza de la enfermedad de las células plasmáticas preexistente.

En la actualidad, no hay análisis de sangre fiables para detectar la ATTR, tanto natural como mutada. Para identificarla, suele ser necesario reconocer patrones específicos en las pruebas de diagnóstico por la imagen del corazón (como gammagrafías, ecocardiografías o resonancias magnéticas) o en los signos y síntomas físicos de una enfermedad cardíaca o neurológica en el contexto clínico adecuado. Para identificar la amiloidosis, en cualquiera de sus formas, es importante contemplar esta posibilidad, a fin de pedir las pruebas correspondientes.

El BNP (o NT-proBNP) es una hormona que se libera cuando el corazón está sobrecargado y se detecta mediante análisis de sangre. Si es elevado, puede indicar la afectación del corazón por el amiloide. Mediante una ecocardiografía, puede verse el engrosamiento de las paredes del corazón, así como la relajación anómala de este, lo que también podría indicar la afectación cardíaca. Una concentración urinaria de proteínas evidentemente elevada puede indicar la afectación del riñón por el amiloide. La elevación de la fosfatasa alcalina es indicativa de una posible afectación del hígado por el amiloide. Dado que algunas de estas pruebas son indicadores de distintas formas de la enfermedad, es importante que los resultados se revisen junto con los resultados de las demás pruebas para garantizar un diagnóstico correcto.

En el caso de la amiloidosis AL, el diagnóstico debe confirmarse con un resultado positivo en una biopsia. Por lo general, las muestras de tejido para la biopsia pueden obtenerse de la grasa abdominal, del órgano presuntamente afectado o del recto. La biopsia del órgano presuntamente afectado no siempre es necesaria, pero puede resultar útil. Las muestras de tejido pueden analizarse en el servicio de anatomía patológica para tratar de identificar la amiloidosis y la proteína específica implicada. Si no, la muestra puede someterse a pruebas de confirmación mediante una técnica específica, denominada espectrometría de masas. En el caso de la ATTRwt, los avances recientes en las pruebas diagnósticas de medicina nuclear permiten confirmar el diagnóstico con un alto grado de confianza al observar anomalías en las pruebas de diagnóstico por la imagen y tras realizar un análisis de sangre normal para descartar la amiloidosis AL.

Si se sospecha de una forma hereditaria de la amiloidosis, deben realizarse pruebas genéticas para confirmar el tipo. Se trata de un análisis de sangre sencillo en el que se analizan los genes para conocer la mutación.

Es fundamental que se haga un diagnóstico correcto del tipo de proteína, pues el tratamiento dependerá de esta identificación. Por lo general, es necesario realizar una biopsia y confirmar el amiloide y la proteína responsable en la muestra de tejido. Además, es importante descartar la amiloidosis por TTR hereditaria o natural en el contexto clínico adecuado, incluso si se sospecha de AL.

Tratamiento de la amiloidosis

El tratamiento varía en función del tipo de amiloidosis. Los principales objetivos son alargar la vida, revertir el daño orgánico y mejorar la calidad de vida.

Amiloidosis AL: el objetivo terapéutico de los medicamentos para la AL es eliminar la proteína precursora del amiloide que se deposita en el organismo. La concentración de cadenas ligeras en la sangre es indicativa de la actividad de la enfermedad y la disminución de la concentración de cadenas ligeras es sugerente de la respuesta al tratamiento. Lo primero que se debe hacer tras confirmar el diagnóstico es evaluar el grado de afectación de los órganos. Esto ayudará a elegir el tratamiento más adecuado. A la mayor parte de los pacientes se les puede tratar con una nueva politerapia, independientemente del número de órganos dañados. Sin embargo, puede que haya que contemplar la posibilidad de trasplante de corazón como tratamiento inicial para los pacientes con afectación cardíaca grave. A los pacientes más jóvenes con un daño orgánico mínimo se les suele poder tratar con un autotrasplante de células progenitoras.

El autotrasplante de células progenitoras implica utilizar las células progenitoras del propio paciente. El proceso comienza con la movilización de las células progenitoras de la médula ósea hacia el torrente circulatorio, de modo que se puedan recoger. A continuación, se administra una dosis predeterminada de melfalán (quimioterapia) por vía i.v. para destruir todas las células de la médula ósea. Después, se infunden en el torrente circulatorio las células progenitoras recogidas, que vuelven a la médula ósea, donde producen los glóbulos rojos y blancos y las plaquetas necesarios para que los marcadores sanguíneos se encuentren dentro de la normalidad. La recuperación de los efectos secundarios agudos del trasplante de células progenitoras, especialmente en el tubo digestivo, dura de 2 a 3 meses. Algunos pacientes con amiloidosis AL que se sometieron a un trasplante de células progenitoras siguen vivos 20 años después.

Para los pacientes que no son candidatos a un trasplante de células progenitoras o que deciden no someterse a este, existen distintos tratamientos muy eficaces con quimioterapia. Son

combinaciones de dexametasona, melfalán por vía oral, ciclofosfamida por vía oral y bortezomib (Velcade®), un inhibidor del proteasoma. Otro medicamento de uso frecuente es la lenolidamina (Revlimid). Se están investigando muchos medicamentos nuevos en ensayos clínicos de desarrollo reciente que resultarán útiles en el futuro. Un nuevo e interesante método consiste en usar anticuerpos que consiguen que el organismo reabsorba el amiloide que se ha depositado. Se trata de un método nuevo, pues la quimioterapia destruye las células plasmáticas anómalas y, por lo tanto, detiene el daño continuo del amiloide. Aunque es de vital importancia para prolongar la supervivencia, la quimioterapia no da lugar a una eliminación significativa del amiloide de los tejidos.

La Administración de Medicamentos y Alimentos de EE. UU. (FDA) aprobó, en enero de 2021, Darzalex Faspro en combinación con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (D-VCd) para pacientes con AL de diagnóstico reciente. Por otro lado, hay ciertos antineoplásicos que han demostrado tener un efecto positivo en la reducción de las células que producen las cadenas ligeras. A veces, puede ser necesario utilizar varios protocolos diferentes de forma sucesiva. Durante el tratamiento, se controlan las cadenas ligeras libres en suero, así como otros marcadores sanguíneos, para determinar la eficacia del tratamiento.

Amiloidosis por TTR: en la ATTRv (la forma hereditaria), la proteína precursora del amiloide se forma en el hígado, pero la función hepática suele ser normal. En consecuencia, a veces se realizan trasplantes de hígado para evitar mayores depósitos de amiloide. No obstante, el número de trasplantes está disminuyendo rápidamente debido a la reciente aprobación por parte de la FDA de dos medicamentos para el tratamiento de la ATTRv con polineuropatía: Onpattro (patisiran) y Tegsedi (intersén). Amvuttra es otro medicamento que cuenta con la aprobación de la FDA para la polineuropatía por ATTRv.

Vyndamax, Vyndaqel (tafamadis) y Attruby (acoramidis) también cuentan con la aprobación de la FDA para su uso en la ATTR con afectación cardíaca, tanto hereditaria como natural.

Amiloidosis AA: dado que la amiloidosis AA es la consecuencia de una enfermedad inflamatoria o infecciosa preexistente, el tratamiento implica eliminar el origen de la inflamación o infección.

Ensayos clínicos

Los ensayos clínicos son fundamentales para el desarrollo de nuevos tratamientos para la amiloidosis. Se puede invitar a los pacientes a participar en ensayos clínicos. En tal caso, se les proporcionará toda la información sobre el tratamiento, su objetivo, los criterios de selección y los posibles efectos secundarios. En algunos ensayos clínicos, cabe la posibilidad de que se les asigne al azar a placebo, que es un fármaco inactivo. Lamentablemente, esto es necesario para saber si el fármaco es eficaz. La decisión de inscribirse en un ensayo clínico es exclusivamente del paciente. Los pacientes pueden preguntar en el centro de especialidades que corresponda para saber si reúnen los requisitos para inscribirse en un ensayo clínico.

El objetivo de los ensayos clínicos es determinar la eficacia y la inocuidad de los protocolos terapéuticos nuevos. No todos los pacientes se beneficiarán de participar en un ensayo clínico, pero la información que se genere durante el ensayo es muy importante para el desarrollo de tratamientos para futuros pacientes con amiloidosis.

Tratamiento sintomático

El tratamiento sintomático es importante para abordar los síntomas y los problemas específicos que provocan los depósitos de amiloide en el organismo. En caso de afectación del corazón o

los riñones, los edemas (acumulación de líquido) pueden suponer un problema, pero se puede recetar un diurético para reducirlos al mínimo. En algunos casos, las medias de compresión pueden resultar beneficiosas, y poner las piernas en alto puede ayudar a reducir la inflamación. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva por depósitos de amiloide en el corazón deben llevar una dieta especial y tomar medicación supervisada por un cardiólogo que conozca las necesidades relacionadas con la amiloidosis cardíaca. Si hay afectación del tubo digestivo, la modificación de la dieta y la inclusión de algunos medicamentos pueden ayudar con la diarrea y la sensación de saciedad. Algunos pacientes con macroglosia (lengua engrosada) presentan dificultades para tragar y, a veces, aspiran líquidos hacia los pulmones. En ese caso, pueden mezclarse espesantes con los líquidos, lo que ayuda a reducir la aspiración hacia los pulmones.

Pronóstico de los pacientes con amiloidosis

En la última década, gracias al diagnóstico precoz, el pronóstico de los pacientes con amiloidosis ha pasado a ser esperanzador. Un diagnóstico precoz permite iniciar el tratamiento antes de que la carga del amiloide en el organismo sea demasiado importante. Sin tratamiento, el pronóstico de los pacientes con amiloidosis no es bueno, por lo que un diagnóstico precoz es fundamental para abordar la enfermedad.

En la amiloidosis por TTR hereditaria, el pronóstico varía en función del tipo de mutación genética, los síntomas y los signos de la enfermedad, así como de cuándo se diagnostique. La ATTRwt suele ser la forma con una evolución más lenta. Sin embargo, muchos pacientes tienen otros problemas de salud que complican el tratamiento, especialmente cuando el diagnóstico se hace a una edad avanzada.

Los tumores amiloides localizados pueden researse quirúrgicamente y, por lo general, no remiten.

Conclusiones

Aunque todavía no se ha encontrado una cura para la amiloidosis ni se conoce la causa de algunas de sus formas, el pronóstico de los pacientes ha mejorado mucho en los últimos diez años, especialmente cuando se diagnostica a tiempo. El objetivo de este folleto es presentar una perspectiva general de la enfermedad y su tratamiento.

Es importante recordar que, a pesar de los avances en las opciones terapéuticas, aún queda mucho por descubrir. Se desconoce el mecanismo por el que ciertas proteínas y cadenas ligeras de inmunoglobulinas forman el amiloide. Tampoco se sabe cómo evitar que las cadenas ligeras se acumulen y formen el amiloide, ni cómo exactamente enferma esto a los pacientes. Las respuestas a estas y muchas otras preguntas son clave para el desarrollo continuo de los tratamientos y nos acercarán a nuestro objetivo de encontrar una cura.

NOTAS:

**Para encontrar una clínica especializada en
amiloidosis, puede visitar la sección de
recursos de nuestro sitio web:**



www.amyloidosis.org



**Póngase en contacto
con nosotros:**

248-922-9610

info@amyloidosis.org

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

www.amyloidosis.org



Con el patrocinio de:



Edición de 2024