

Editorial

# Amiloidosis cardiaca por transtiretina: antes una enfermedad monogénica minoritaria, ¿ahora una vía común en la insuficiencia cardiaca?



## Transthyretin Cardiac Amyloidosis: From Rare Monogenic Disease to Common Pathway in Heart Failure?

Verónica Culotta<sup>a,b</sup> y James C. Moon<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Cardiac MRI Department, Barts Heart Centre, Londres, Reino Unido

<sup>b</sup> Institute of Cardiovascular Science, University College London, Londres, Reino Unido

Historia del artículo:

On-line el 8 de agosto de 2016

La cardiología ha asistido a grandes avances en la asistencia de muchas enfermedades. Como cardiólogos, la enfermedad de nuestro tiempo es la insuficiencia cardiaca (IC) y específicamente la IC en el anciano<sup>1</sup>. Aunque ha habido progresos sustanciales en el tratamiento de la IC con fracción de eyección reducida, el desarrollo de nuevos fármacos resulta cada vez más difícil y, excepto contadas excepciones, los avances parecen haberse estancado<sup>2</sup>. Aproximadamente la mitad de los pacientes tienen IC con fracción de eyección conservada o sustancialmente conservada, que es la situación más frecuente en los ancianos<sup>3</sup>, pero no ha habido avances y no se ha autorizado ningún tratamiento nuevo capaz de reducir la mortalidad o las hospitalizaciones<sup>4</sup>. Esta falta de progreso se debe en parte a nuestra forma de abordar la IC: en general la tratamos como una entidad única tanto en los ensayos clínicos como en la asistencia clínica, basándonos en criterios como la fracción de eyección o la presencia o ausencia de hipertrofia, y los tratamientos se centran en vías generales que están activadas en todos los pacientes con IC en vez de en los procesos específicos del paciente. Es necesario seleccionar como objetivo estos procesos fundamentales subyacentes.

Un proceso que puede ser candidato para ello y al que no se ha prestado la suficiente atención es la infiltración amiloide por transtiretina (TTR) del miocardio. La amiloidosis está causada por el depósito de una proteína con un plegamiento erróneo en diversos tejidos y órganos. Hay alrededor de 30 proteínas que son amiloidógenas, pero el miocardio ventricular es más sencillo; solo se ve afectado por 2 proteínas principalmente: amiloide de cadenas ligeras (AL) primaria y amiloide TTR. El amiloide TTR se produce en 2 formas: el tipo natural (*wild-type*) y el hereditario. La forma hereditaria se considera clínicamente en función de los principales órganos afectados como neurológica (polineuropatía amiloide familiar [PAF]) o cardiaca (miocardiopatía amiloide familiar [MAF])<sup>5</sup>.

El amiloide TTR cardiaco se considera muy poco frecuente, pero cada vez hay más datos que indican que es más común de lo que se había pensado, especialmente en los ancianos. Se sabe desde hace décadas que alrededor de un 25% de los octogenarios presentan signos de depósitos de TTR en la autopsia. En los últimos años se ha identificado de manera creciente la presencia de TTR como una enfermedad doble en otras enfermedades, y varios estudios recientes han identificado TTR en hasta un 5% de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica, un 13% de los pacientes con IC con fracción de eyección conservada<sup>6,7</sup> y (según datos actualmente solo publicados en resúmenes) entre un 6 y un 15% de los pacientes con estenosis aórtica, esto en pacientes ancianos tratados con sustitución valvular percutánea.

¿Cuál es el motivo de esta identificación creciente? La tecnología impulsa el conocimiento. En este caso se trata de los avances en las técnicas de diagnóstico por imagen; se han producido 2 progresos importantes, la resonancia magnética cardiovascular y la gammagrafía nuclear<sup>8,9</sup>. Se ha observado que los trazadores óseos se localizan en el corazón. Estos trazadores (<sup>99m</sup>Tc dicarboxipropano difosfonato [DPD], <sup>99m</sup>Tc pirofosfato [PYP] o <sup>99m</sup>Tc hidroximetileno difosfonato [HMDF], según el país) son extremadamente sensibles al amiloide, y en especial al amiloide TTR. Al tratarse de una exploración sencilla, resulta enormemente prometedora. La segunda técnica es la resonancia magnética cardiaca (RMC). Esta tiene ventajas por lo que respecta a la visualización de la estructura y la función cardiacas, pero es la caracterización del tejido lo que aporta un valor adicional respecto a la ecocardiografía. La infiltración de amiloide en el miocardio es un espectro continuo que va de la ausencia de amiloidosis a la amiloidosis manifiesta. En la amiloidosis, se observan unos patrones típicos de realce tardío de gadolinio (RTG): subendocárdico en la fase más temprana y transmural luego. Sin embargo, antes del uso de la secuencia PSIR (*phase-sensitive inversion recovery*), a veces resultaba difícil de detectar<sup>10</sup>. Incluso con la técnica de PSIR, una infiltración pequeña, todavía sin RTG, pasaba completamente inadvertida. Una nueva técnica, el mapeo T<sub>1</sub>, resulta de utilidad. El T<sub>1</sub> es una propiedad magnética fundamental del miocardio. Puede medirse sin la adición de un agente de contraste exógeno (T<sub>1</sub> nativo) o antes y después del

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.02.032>, Rev Esp Cardiol. 2016;69:923–30.

\* Autor para correspondencia: Cardiac MRI Department, Barts Heart Centre, West Smithfield, London EC1A 7BE, Reino Unido.

Correo electrónico: [j.moon@ucl.ac.uk](mailto:j.moon@ucl.ac.uk) (J.C. Moon).

Full English text available from: [www.revespcardiol.org/en](http://www.revespcardiol.org/en)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.05.014>

0300-8932/© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

contraste para obtener el volumen extracelular (VEC). Este valor refleja el agua libre presente entre las células del miocardio. El agua aumenta si hay algo que la mantenga allí (edema, fibrosis o amiloide). Tanto el T<sub>1</sub> como el VEC aumentan antes de que aparezca RTG<sup>11,12</sup>.

En su artículo publicado en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, Gallego-Delgado et al.<sup>13</sup> estudiaron a personas con mutaciones de TTR que se sabe que causan polineuropatía, PAF, principalmente la mutación val30Met (una mutación que tiene efectos de fundador y es endémica en algunas regiones [14 pacientes de Huelva, 7 de Mallorca]). Se examinó la afección cardiaca con el uso de RMC mediante mapeo T<sub>1</sub> y cuantificación del VEC, cosa que no se había hecho anteriormente. De 31 pacientes, 5 presentaron elevación del VEC, todos ellos con una gammagrafía con trazador óseo positiva (en este caso con DPD). Esta elevación del VEC fue sustancial. El VEC normal es de alrededor de un 25% (ya de por sí alto —el miocardio tiene gran cantidad de líquido extracelular en los capilares y entre las células en relación con el colágeno—, en el músculo esquelético es muy inferior, tal vez de un 10%), pero los pacientes positivos tenían un VEC del 49%. Aunque la elevación del VEC es inespecífica, ya que el agua podría estar relacionada con la fibrosis, el amiloide o el edema, en estas proporciones el VEC pasa a ser más específico, ya que la fibrosis no puede aumentar muy por encima de un 40–45% durante la vida.

Aquí, un VEC > 35,7% tuvo valor diagnóstico de afección cardiaca. La elevación del VEC permitió rastrear parámetros clave derivados de la exploración de imagen cardiaca, como la masa del ventrículo izquierdo y el tamaño auricular, pero mostró también una intensa relación con la fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral. Se observó también una correlación con los marcadores de afección neurológica. Hubo algunas limitaciones: no se documentó el ECG (la discrepancia entre el grosor de la pared y el ECG es un buen signo) y la muestra del estudio era pequeña, lo cual no es de extrañar, dada la relativa rareza de la PAF.

¿Por qué es importante? En primer lugar, resalta los progresos técnicos que se han producido en las técnicas de imagen para el amiloide cardiaco, tanto con el empleo de RMC como con marcadores óseos. En este caso la RMC se realizó a 3 T y con un equipo Philips. Tradicionalmente, la amiloidosis cardiaca ha requerido una demostración histológica. Las próximas guías indicarán que esto ya no es necesario<sup>14</sup>. En segundo lugar, nos recuerda que la TTR es una enfermedad multisistémica y que las categorías establecidas (PAF, MAF), aunque clínicamente útiles, no son absolutas. En tercer lugar, hay enseñanzas para la práctica clínica (banderas rojas de alarma). Por ejemplo, la IC en la práctica clínica con síndrome del túnel carpiano, especialmente si es bilateral, ciertos orígenes étnicos (afroamericanos, portugueses, ciertas áreas de España, Irlanda, Suecia), el RTG y la discordancia entre el grosor de la pared y el voltaje del ECG.

Sin embargo, la cuestión más importante es que resalta la amiloidosis como enfermedad cardiaca y que su diagnóstico puede establecerse más precozmente. El amiloide TTR no es un trastorno para el que no haya tratamiento. Aunque tradicionalmente se ha utilizado el trasplante de hígado en la enfermedad familiar con alta penetrancia (la TTR se sintetiza principalmente en el hígado), hay otras opciones terapéuticas, actuales o en desarrollo, como los estabilizadores de TTR (tafamidis, diflunisal) y los fármacos que

reducen la producción (silenciación o interferencia en el ARN). En el horizonte se encuentran abordajes terapéuticos destinados a eliminar la amiloidosis establecida<sup>15</sup>. Estos tratamientos están pendientes de un desarrollo más completo. Las formas monogénicas de amiloide muy infrecuentes, como la PAF, pueden proporcionar la plataforma para ello con una probable traslación de estos abordajes a la TTR de tipo natural, tanto sola como también potencialmente cuando se dé como enfermedad dual en la IC, la estenosis aórtica o la miocardiopatía no amiloidea.

## AGRADECIMIENTOS

V. Culotta ha recibido una subvención de la Sociedad Española de Cardiología: beca de movilidad posresidencia 2015.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Farmakis D, Parissis J, Lekakis J, Filippatos G. Acute heart failure: epidemiology, risk factors, and prevention. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:245–8.
2. Schelbert EB, Fonarow GC, Bonow RO, Butler J, Gheorghiadu M. Therapeutic targets in heart failure: refocusing on the myocardial interstitium. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2188–98.
3. Ribera Casado JM, Martín Sanchez FJ. Heart failure and age. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:233–4.
4. Butler J, Fonarow GC, Zile MR, Lam CS, Roessig L, Schelbert EB, et al. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. *JACC Heart Fail.* 2014;2:97–112.
5. Banyersad SM, Moon JC, Whelan C, Hawkins PN, Wechalekar AD. Updates in cardiac amyloidosis: a review. *J Am Heart Assoc.* 2012;1:e000364.
6. Damy T, Costes B, Hagège AA, Donal E, Eicher JC, Slama M, et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *Eur Heart J.* 2015. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv583>.
7. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, De Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2015;36:2585–94.
8. Valbuena-Lopez S, Hinojar R, Puntmann VO. Cardiovascular magnetic resonance in cardiology practice: a concise guide to image acquisition and clinical interpretation. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:202–10.
9. Hutt D, McPhillips H, Mcknight S, Gillmore J, Whelan C, Lachmann H, et al. DPD scintigraphy for diagnosis of amyloidosis in 1191 patients—a single centre experience. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10 Suppl 1:O16.
10. Banyersad SM, Fontana M, Maestrini V, Sado DM, Captur G, Petrie A, et al. T<sub>1</sub> mapping and survival in systemic light-chain amyloidosis. *Eur Heart J.* 2015;36:244–51.
11. Karamitsos TD, Piechnik SK, Banyersad SM, Fontana M, Ntusi NB, Ferreira VM, et al. Noncontrast T<sub>1</sub> mapping for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6:488–97.
12. Fontana M, Banyersad SM, Treibel TA, Maestrini V, Sado DM, White SK, et al. Native T<sub>1</sub> mapping in transthyretin amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7:157–65.
13. Gallego-Delgado M, González-López E, Muñoz-Beamud F, Buades J, Galán L, Muñoz-Blanco JL, et al. El volumen extracelular detecta la amiloidosis cardiaca y está correlacionado con el deterioro neurológico en la amiloidosis familiar relacionada con la transtiretina. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:923–30.
14. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Wechalekar AD, et al. Non-biopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation.* 2016 [en prensa].
15. Richards DB, Moon J, Pepys MB. Therapeutic clearance of amyloid by antibodies to serum amyloid P component. *N Engl J Med.* 2015;373:1106–14.