



**FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**

**GRADO EN MEDICINA**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**CARACTERIZACIÓN DE LA AMILOIDOSIS CARDIACA POR TRANSTIRETINA**

**CHARACTERIZATION OF TRANSTHYRETIN CARDIAC AMYLOIDOSIS**

**Autor: D<sup>a</sup>. Paula Molina Llorente**

**Director: Dr. Manuel Jesús Zarauza Navarro**

**Codirector: Dr. José Antonio Vázquez de Prada Tiffe**

**Santander, Junio 2019**

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN
2. OBJETIVOS Y METODOLOGÍA
3. GENERALIDADES
  - Definición de amiloidosis
  - Tipos de amiloidosis cardiaca
  - Amiloidosis cardiaca por transtiretina
4. CLÍNICA
  - Manifestaciones cardiacas
  - Manifestaciones extracardiacas
5. DIAGNÓSTICO
  - Sospecha clínica
  - Electrocardiograma
  - Ecocardiograma
  - Resonancia magnética cardiaca
  - Gammagrafía nuclear
  - Marcadores analíticos
  - Estudio histológico
6. ALGORITMO DIAGNÓSTICO
7. TRATAMIENTO
8. CONCLUSIONES
9. AGRADECIMIENTOS
10. BIBLIOGRAFÍA

## RESUMEN

La amiloidosis cardiaca es una enfermedad infiltrativa causada por el depósito extracelular de proteínas insolubles. Dentro de las proteínas amiloidogénicas a nivel cardiaco, la transtiretina es responsable de una de las amiloidosis cardiacas más frecuentes en nuestro medio. Se produce como consecuencia de un incorrecto plegamiento proteico, asociado bien a mutaciones (forma hereditaria) o bien a la edad avanzada (forma natural o wild type), previamente conocida como amiloidosis senil. Hasta hace unos años, la amiloidosis por transtiretina era considerada una entidad rara e intratable. Su diagnóstico era infrecuente y requería de una biopsia endomiocárdica para su confirmación histológica. Sin embargo, las recientes mejoras en las técnicas de imagen cardiaca y en el abordaje diagnóstico permiten un mayor reconocimiento de la enfermedad. Además, en los últimos años se han desarrollado múltiples fármacos capaces de modificar el curso de la enfermedad, lo que abre un mundo de posibilidades terapéuticas en estos pacientes. Por todo ello, consideramos necesario revisar los aspectos clínicos, el planteamiento diagnóstico y el abordaje terapéutico de una entidad cada vez más prevalente en nuestra población.

*Palabras clave: Amiloidosis cardiaca, Transtiretina, Hereditaria, Senil.*

## ABSTRACT

Cardiac amyloidosis is an infiltrative disorder caused by extracellular deposition of insoluble proteins. Transthyretin is an amyloidogenic protein which deposits in the myocardium and it is responsible for one of the most frequent forms of cardiac amyloidosis. It is produced by an abnormal protein folding associated either with gene mutations (hereditary amyloidosis) or advanced age (wild type, previously known as senile amyloidosis). Until a few years ago, transthyretin cardiac amyloidosis was thought to be rare and untreatable. In many cases, it was mandatory to perform an endomyocardial biopsy to confirm the disorder. Therefore, its diagnosis was infrequent and used to be delayed. However, new advances in cardiac imaging techniques and diagnostic management allow better recognition of the disease. In addition, multiple modifying course disease drugs have been developed in the last years what opens a door in therapeutic management. For all these reasons, we consider necessary to review all the clinical spectrum, the diagnostic approach and the therapeutic management of an entity that is increasingly prevalent in our population.

*Key words: Cardiac amyloidosis, Transthyretin, Hereditary and Senile.*

## ABREVIATURAS

**TTR:** transtiretina

**ATTR:** amiloidosis cardiaca por transtiretina

**ATTRm:** amiloidosis cardiaca por transtiretina, forma hereditaria

**ATTRwt:** amiloidosis cardiaca por transtiretina, forma natural o salvaje (no mutada)

**AL:** amiloidosis cardiaca por cadenas ligeras (también denominada amiloidosis primaria)

**ICFEp:** insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada

**FEVI:** fracción de eyección del ventrículo izquierdo

**HVI:** hipertrofia ventricular izquierda

**SIV:** septo interventricular

**MCH:** miocardiopatía hipertrófica

**MCR:** miocardiopatía restrictiva

**STC:** síndrome del túnel carpiano

**RTB:** rotura del tendón del bíceps braquial

**EAO:** estenosis aórtica

**GMSI:** gammapatía monoclonal de significado incierto

**RMC:** resonancia magnética cardiaca

**TUDCA:** ácido tauroursodesoxicólico

## 1. INTRODUCCIÓN

La amiloidosis está causada por el depósito de una proteína con un plegamiento erróneo en diversos tejidos y órganos. Se estima que hay alrededor de 30 proteínas que son amiloidogénas, pero el miocardio ventricular se ve afectado básicamente, y desde una perspectiva clínica, por 2 proteínas, amiloide de cadenas ligeras (AL) primaria y amiloide transtiretina (TTR); este último se produce en 2 formas, el tipo natural (wild-type) y el hereditario.

La amiloidosis TTR cardiaca (ATTR) se consideraba muy poco frecuente, pero cada vez hay más datos que señalan que es más común de lo que se pensaba, especialmente en los ancianos; de hecho, es sabido que alrededor de un 25% de los octogenarios presentan signos de depósitos de TTR en la autopsia. Además, en los últimos años se ha identificado al amiloide TTR como causa creciente de insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección preservada (ICFEp). La IC es la enfermedad de nuestro tiempo, y más de la mitad de los pacientes tiene ICFEp, lo que es especialmente cierto en la población anciana. Por otra parte, y también con más frecuencia se reconoce a la ATTR como responsable de presentaciones que simulan una miocardiopatía hipertrófica, y cada vez es más evidente su asociación con la estenosis aortica, lo que puede condicionar enormemente el pronóstico.

Tradicionalmente, la ATTR ha sido una entidad objeto de significativas demoras en su diagnóstico, cuando no de diagnósticos erróneos, en parte debido a su heterogeneidad en su presentación, la necesidad de diagnóstico etiológico, e incluso la percepción de entidad rara e intratable. Desde hace años, sin embargo, esta tendencia ha cambiado y hay identificación creciente de ATTR, debida por una parte a una mayor sensibilización hacia las banderas rojas de alarma que deben hacernos sospechar esta patología, y por otra parte, a los avances en las técnicas diagnósticas por imagen, especialmente en el campo de la resonancia magnética y en la gammagrafía nuclear. En este sentido, tradicionalmente, la amiloidosis cardiaca ha requerido una demostración histológica, sin embargo, y gracias a la gammagrafía, parece que esto ya no será necesario.

Por otra parte, la ATTR se ha considerado hasta hace unos pocos años una enfermedad de pronóstico infausto. Aunque tradicionalmente se ha utilizado el trasplante de hígado en la enfermedad familiar (la TTR se sintetiza principalmente en el hígado otras opciones terapéuticas, actuales o en desarrollo, como los estabilizadores de TTR (tafamidis), fármacos que reducen la producción (silenciación o interferencia en el ARN) y los abordajes terapéuticos destinados a eliminar la amiloidosis, abren la esperanza de mejoría franca no solo de la supervivencia sino también de la calidad de vida, lo que resalta la importancia de un diagnóstico precoz de la ATTR.

Dado que la ATTR ha dejado de ser una enfermedad sin tratamiento, y además, que su prevalencia es mayor de la que se creía, un alto índice de sospecha, un adecuado protocolo diagnóstico, y estrategia para su diagnóstico precoz en base a manifestaciones no cardíacas, deben de ser aplicados, facilitando así el acceso a los nuevos tratamientos.

## 2. OBJETIVOS Y METODOLOGÍA

---

### OBJETIVOS

El objetivo del presente trabajo es actualizar el conocimiento actual sobre la ATTR, especialmente los avances el campo del diagnóstico, y centrándose en:

- Las banderas rojas de alarma que deben hacer sospechar esta enfermedad
- Algoritmo diagnóstico
- Opciones terapéuticas actuales y futuras
- Asentar las bases para estrategias de diagnóstico precoz aun sin afectación cardíaca

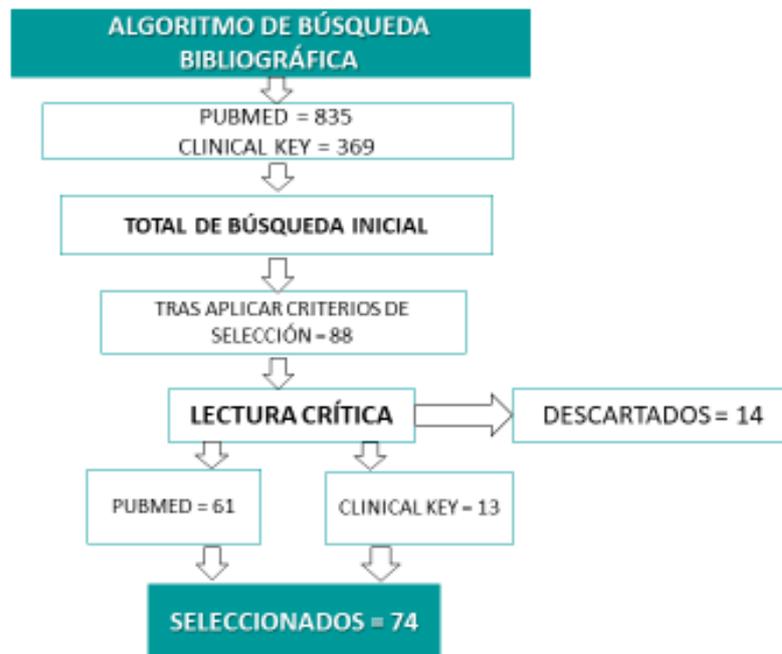
### MÉTODOS

Para la realización del presente trabajo, se ha realizado una Búsqueda Bibliográfica en dos Bases de Datos (BDB): *PubMed* y *Clinical Key Research*. Como términos de búsqueda se han empleado las siguientes palabras clave y operados booleanos: ((CARDIAC AMILOIDOSIS) AND TRANSTHYRETIN)).

A fecha de 20 de marzo de 2019, se obtuvieron así un total de 1204 artículos (835 procedentes de la plataforma PubMed y 369 de la plataforma Clinical Key). Para delimitar el número de artículos, se emplearon los siguientes criterios de inclusión:

- Tipo de artículo: revisiones sistemáticas, ensayos clínicos
- Lengua/idioma: inglés o español
- Disponibilidad gratuita online de la obra (free full text online)
- Período de tiempo de 15 años (2004-2019).

Tras la aplicación de dichas restricciones, se han revisado exhaustivamente 88 artículos científicos, de los cuales 14 artículos fueron desestimados por su escaso aporte y calidad. Finalmente, hemos seleccionado un total de 74 artículos de 39 revistas (23 revisiones bibliográficas, 39 estudios prospectivos y 12 ensayos clínicos).



### 3. GENERALIDADES

La amiloidosis es una enfermedad infiltrativa causada por el depósito extracelular de fibrillas insolubles, compuestas por distintas subunidades de bajo peso molecular (entre 5 y 25 KDa). Se originan por cambios conformacionales en la estructura terciaria de proteínas solubles, que adoptan la morfología de hoja beta plegada. Histológicamente, los depósitos son material hialino que se tiñe con Rojo Congo (adquiriendo birrefringencia verde bajo el microscopio de luz polarizada), Tioflavina T (produciendo intensa fluorescencia amarilla) y Azul Alcían (adoptando tonalidad verdosa). (1) Según los órganos afectados, las amiloidosis se pueden clasificar en formas sistémicas o formas localizadas. En estas últimas, los depósitos se encuentran circunscritos fundamentalmente en un solo órgano o tejido, y por lo tanto, la clínica está limitada al sistema afecto. El término amiloidosis cardiaca hace referencia por tanto, a la afectación cardiaca como consecuencia del depósito amiloideo en el tejido cardiaco.

#### TIPOS DE AMILOIDOSIS CARDIACA

Existen alrededor de 30 proteínas amiloidogénicas humanas, a nivel cardiaco tan solo 7 son capaces de depositarse y generar patología: (2)

- Inmunoglobulina de cadenas ligeras, que ocasiona amiloidosis primaria (AL).
- Transtiretina, que da lugar a amiloidosis por transtiretina (TTR). Tanto su forma hereditaria (ATTRm) como natural o salvaje (ATTRwt)
- Proteína amiloide A sérica, que produce amiloidosis secundaria (AA).
- Apolipoproteína AI
- Fibrinógeno alfa
- Péptido atrial natriurético (PAN), que origina amiloidosis atrial aislada (IAA, por sus siglas en inglés)
- Gelsolina

Las más relevantes clínicamente son la AL y la TTR, siendo responsables de hasta el 95% de todas las amiloidosis cardiacas (tabla 1).

## AMILOIDOSIS PRIMARIA (AL)

Considerada tradicionalmente la amiloidosis más frecuente en países desarrollados, con una incidencia de 2500-5000 nuevos casos/año en EEUU(3). Se origina a partir del acúmulo de inmunoglobulinas de cadena ligera (lambda o kappa) en diversos tejidos, como consecuencia de discrasias en las células plasmáticas. Aproximadamente el 10% de los pacientes con mieloma múltiple pueden tener AL, y al contrario, un porcentaje similar de pacientes con AL tiene mieloma múltiple. La clínica se inicia a partir de la quinta década de la vida, con un ligero predominio en varones (60% de casos)(4). El depósito de cadenas ligeras en múltiples órganos es responsable de la florida clínica (5)(6):

- Renal (70% casos): deterioro progresivo de la función renal, con proteinuria en rango nefrótico.
- Cardíaca (50-70%): insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFep) es la presentación más común, junto con arritmias y bloqueos auriculoventriculares (BAV).
- En tejidos blandos (17%): macroglosia (patognomónica pero infrecuente), síndrome del túnel carpiano (STC), nódulos subcutáneos, rash cutáneo, claudicación mandibular, pseudohipertrofia muscular.
- Neurológica (15%): polineuropatía sensitivomotora y disautonomía (caracterizada por hipotensión ortostática, alternancia diarrea-estreñimiento e impotencia sexual, entre otras manifestaciones).
- Digestiva (10%): estreñimiento, diarrea, saciedad precoz, pérdida de peso.
- Hematológica: a pesar de ser infrecuente, la aparición de púrpuras o petequias periorbitarias es considerada un hallazgo patognomónico de la enfermedad.

Su supervivencia media, sin tratamiento, es menor a 6 meses(7). Por ello, es considerada la amiloidosis cardíaca con peor pronóstico. La hipótesis que lo justifica es la posible toxicidad directa de las cadenas ligeras sobre el miocardio(8).

## AMILOIDOSIS SECUNDARIA (AA)

Es una de las amiloidosis sistémicas más frecuentes. Producida por el acúmulo de proteína amiloide A sérica (AAs), reactante de fase aguda asociado a diversos procesos inflamatorios crónicos (artritis reumatoide, tuberculosis, etc) o neoplásicos.

El principal órgano afecto es el riñón, por lo que el deterioro renal progresivo con proteinuria está presente en casi todos los pacientes. En cambio, la afectación cardíaca es rara (< 5% de casos), pero si está presente, suele ser leve. La mediana de supervivencia es algo mayor de 24 meses. (1)

## AMILOIDOSIS POR FIBRINÓGENO (AFIB)

Amiloidosis hereditaria autosómica dominante, secundaria a mutaciones en el gen FGA (localizado en el cromosoma 4) que llevan al depósito de fibrinógeno-alfa, fundamentalmente en el riñón. Por ello, casi todos los pacientes presentan afectación renal (insuficiencia renal con proteinuria). La afectación cardíaca es infrecuente, pero grave (requiriendo en ocasiones trasplante cardíaco). (1) (9)

## AMILOIDOSIS POR APOLIPOPROTEÍNA AI (AAPOAI)

Amiloidosis hereditaria, también autosómica dominante, por mutación en el gen de la apolipoproteína AI (ApoAI) localizado en el cromosoma 1. El órgano más afectado es el riñón, progresando a una insuficiencia renal que requiere trasplante en un plazo de 3 a 15 años, y que sin embargo, no suele cursar con proteinuria. La afectación cardíaca es rara. Además, produce neuropatía periférica, hepatopatía, disfunción laríngea y depósitos cutáneos. (1)(10)

## AMILOIDOSIS ATRIAL AISLADA (IAA)

El péptido natriurético atrial es la proteína precursora del amiloide, cuyo depósito tiene lugar exclusivamente en las aurículas. El acúmulo es más notorio en aurícula izquierda y porciones anteriores. La incidencia aumenta con la edad, se estima una prevalencia en torno al 90% en la novena década de la vida. Afecta predominantemente a mujeres de edad avanzada, a diferencia de las principales amiloidosis cardíacas. Posee escasa relevancia clínica, salvo su asociación con la fibrilación auricular (FA).(10)

## AMILOIDOSIS POR GELSOLINA (AGEL)

También denominada Síndrome de Meretoja, es una enfermedad hereditaria, con patrón autosómico dominante. Es endémica en Finlandia, aunque puede verse de forma esporádica en otras regiones del mundo. En nuestra sociedad es infrecuente. Cursa con polineuropatía periférica (síntoma principal), nefropatía, cutis laxa y distrofia corneal. La afectación cardíaca es infrecuente y limitada a alteraciones en la conducción eléctrica, lo que puede llevar a la muerte del paciente.(9)

**Tabla 1. Tipos de amiloidosis que afectan significativamente al corazón. (1)**

Tipo	Proteína depositada	Adquirida o Hereditaria	Afección cardíaca	Clínica extracardiaca habitual
Primaria (AL)	Inmunoglobulina ligera	Adquirida	50-70% ICFEP Arritmias Bloqueos AV	Nefropatía con proteinuria, Polineuropatía, Disfunción autonómica, STC, Macroglia, Púrpura periorbitaria, Claudicación mandibular
ATTRm	Transtiretina	Hereditaria	Variable, según mutación	Polineuropatía sensitivomotora (Enfermedad de Andrade) Disautonomía, Opacidades vítreas
ATTRwt	Transtiretina	Adquirida	100%	Síndrome del túnel carpiano (STC) Estenosis de canal lumbar Rotura traumática del bíceps
Secundaria (AA)	Componente amiloide sérico A	Adquirida	<5%	Nefropatía con proteinuria Hepatomegalia
AFib	Fibrinógeno-alfa	Hereditaria	Infrecuente, pero grave	Nefropatía
AApoAI	Apolipoproteína AI	Hereditaria	Infrecuente	Nefropatía, Neuropatía periférica, Hepatomegalia
IAA	Péptido Atrial Natriurético	Adquirida	Rara Asociada a FA	Ninguna
AGel	Variante de la Gelsolina	Hereditaria, endémica en Finlandia	Rara, limitada a trastorno en conducción	Neuropatía periférica y craneal Nefropatía Cutis laxa, Distrofia corneal

## AMILOIDOSIS CARDIACA POR TRANSTIRETINA

Durante décadas, la ATTR ha sido considerada una entidad rara. Con frecuencia su diagnóstico se retrasaba o se confundía con otras patologías como miocardiopatía hipertrófica o hipertensiva. Algunos motivos de dicho infra-diagnóstico eran la creencia errónea de que es una patología rara e intratable, su heterogeneidad fenotípica, la falta de manejo multidisciplinar o la necesidad de confirmación histológica con biopsia endomiocárdica (prueba invasiva, con riesgos inherentes tales como el taponamiento cardiaca, y no disponible en todos los centros) (11). Sin embargo, en los últimos años, el número de pacientes diagnosticados ha aumentado exponencialmente. No solo debido a la mayor sospecha clínica por parte del personal médico, sino también a la mejora en las técnicas diagnósticas no invasivas. Por todo ello, la ATTR es una de las amiloidosis cardiacas más frecuentes del mundo.

La TTR, conocida previamente como prealbúmina, es una proteína tetramérica, en la que cada monómero se compone de 127 aminoácidos. Es sintetizada en el hígado y, en pequeña cuantía, en plexos coroideos y retina. Se encarga del transporte de tiroxina y de la proteína ligada al retinol (de ahí su actual nomenclatura)(12). Tiene predisposición a disgregarse en dímeros y monómeros, capaces de ensamblarse en fibras y depositarse en diversos órganos, como el corazón. Las mutaciones puntuales o el efecto de la edad pueden favorecer dicha disociación, dando lugar a las 2 formas clínicas de la ATTR: la forma hereditaria (ATTRm) y la forma natural (ATTRwt) (2). Para diferenciarlas, es necesario secuenciar el gen de la TTR.

### ▪ AMILOIDOSIS POR TRANSTIRETINA HEREDITARIA (ATTRm)

Existen más de 120 mutaciones conocidas para el gen de la TTR, localizado en el brazo largo del cromosoma 8 (8q12.1). Se transmiten de forma autosómica dominante con penetrancia variable. La prevalencia estimada de ATTRm es inferior a 1 caso por cada 100.000 habitantes, es decir, se considera una enfermedad rara(2). Presenta una gran variabilidad tanto en su forma de presentación (edad de debut, supervivencia media,...) como en su clínica. Esta heterogeneidad fenotípica depende de (figura 1)(13):

- El tipo de mutación
- La distribución geográfica
- El tipo agregación (así hablamos de mutaciones endémicas para la alteración Val30Met, por ejemplo).
- La penetrancia (que determina la edad del debut clínico)
- El sexo del paciente y del progenitor transmisor de la mutación. La edad del debut clínico se retrasa en las mujeres y cuando la mutación se hereda de la madre, lo que apoya la hipótesis del efecto protector de los estrógenos (4).
- La composición de las fibrillas de amiloide. En las mutaciones Val30Met, se ha demostrado un inicio precoz, sin afectación cardíaca, cuando las fibrillas de amiloide se originan por alteraciones de toda la transtiretina (en toda su longitud). En cambio, si las fibrillas son una mezcla entre transtiretina de longitud total y fragmentada, el inicio es más tardío con patología cardíaca asociada.

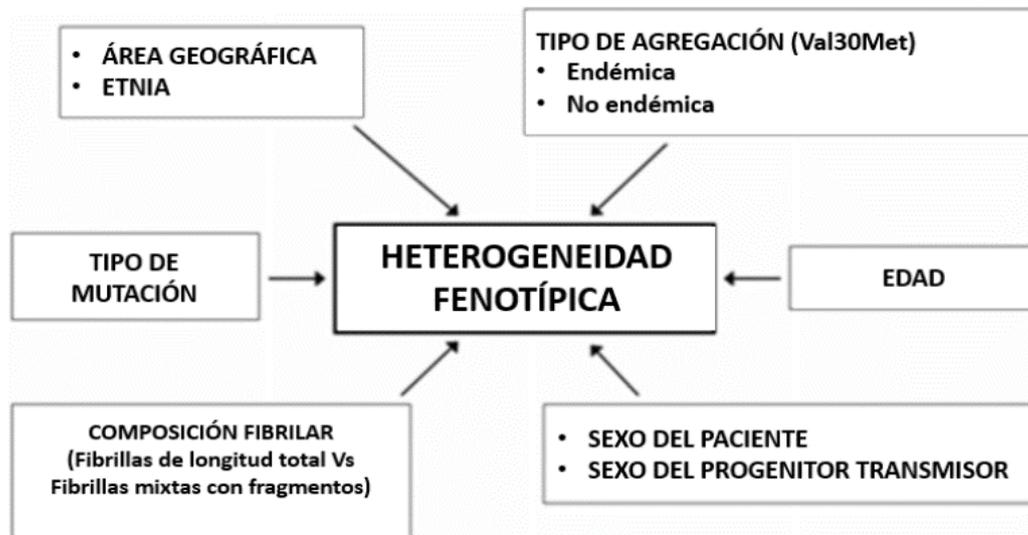


Figura 1. Principales determinantes de la variabilidad fenotípica en ATTRm.

Extraída de Rapezzi et al; Nat Rev. Cardiol 2010 (13)

A pesar de esta diversidad, se distinguen 3 fenotipos clínicos fundamentales (14):

- 1) **A nivel neurológico:** nos encontramos con polineuropatía amiloide familiar (también denominada Enfermedad de Andrade), disfunción del sistema autonómico y síndrome del túnel carpiano (STC). La mutación más frecuentemente asociada a este fenotipo es la Val30Met. (2)

La polineuropatía es el hallazgo clínico clásico. Es sensitivomotora, simétrica, progresiva y ascendente. Es decir, comienza en miembros inferiores en forma de parestesias y asciende paulatinamente a extremidades superiores, llegando a afectar al tronco. Posteriormente, se lesionarán las fibras motoras produciendo parálisis de miembros. La disautomía produce hipotensión ortostática, impotencia sexual, incontinencia urinaria, alteraciones digestivas (alternancia diarrea –estreñimiento) y pérdida de peso. (15)

En algunas ocasiones, hay depósito de TTR en la aracnoides, la piamadre y los vasos del espacio subaracnoideo que llevan a la clínica leptomeníngea. Esta se caracteriza por focalidad neurológica, demencia, ataxia, cefalea, convulsiones, ictus o psicosis, entre otros síntomas. Las raras mutaciones asociadas son: Asp18Gly, Leu12Pro, Tyr114Cys, Tyr69His, Phe64Ser, Leu55Arg.(13)

- 2) **A nivel cardíaco:** son características la ICFp con disfunción diastólica progresiva, llegando finalmente a un estadio de miocardiopatía restrictiva progresiva, y en fases más avanzadas ya de disfunción sistólica también, y las alteraciones de la conducción cardíaca (BAV, arritmias). La mutación asociada predominantemente a este fenotipo es Val122Ile. (14)
- 3) **A nivel ocular:** las manifestaciones clínicas son glaucoma, opacidades vítreas y pupilas festoneadas (que son infrecuentes, pero patognomónicas). (13)

Cada mutación puede asociarse a múltiples manifestaciones clínicas, al igual que un mismo fenotipo puede deberse a varias alteraciones génicas. Sin embargo, diversos estudios proponen la existencia de una correlación entre el genotipo y el fenotipo clínico (Figura 2). Así, la mutación Val30Met endémica se asocia a un fenotipo “neurológico puro” (con polineuropatía amiloide familiar como rasgo fundamental), en cambio, las mutaciones con fenotipo “cardiológico puro” o miocardiopatía amiloide familiar son(16):

- Val122Ile (mutación más prevalente en EEUU)
- Thr60Ala (la más frecuente en Irlanda)
- Leu111Met (exclusiva en Dinamarca)
- Ile68Leu (muy frecuente en Italia)

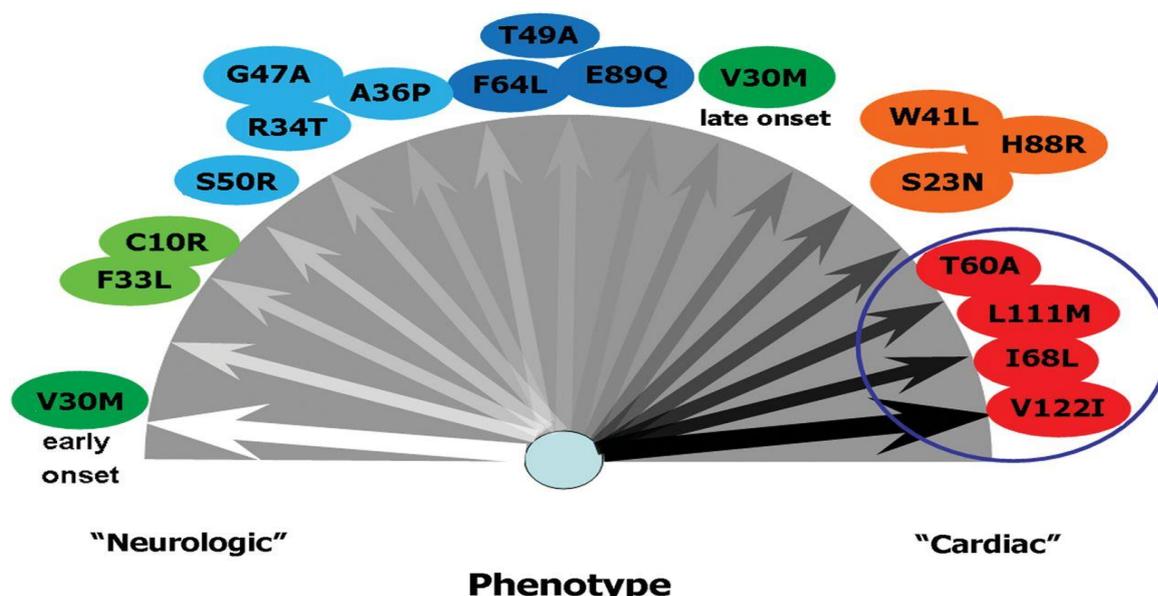


Figura 2. Espectro Genotipo-Fenotipo (Rapezzi et al., European Heart Journal 2013) (16)

- **Mutación Val30Met** (Val50Met según la nomenclatura actual), consiste en la sustitución de una metionina por una valina en la posición 30 del gen de la TTR. Es la mutación más frecuente a nivel mundial y es endémica en Portugal, Japón y Suecia. Su prevalencia es de 1 caso por cada 538 individuos en el norte de Portugal, dónde asienta la mayor agrupación mundial(14). En España, existen dos áreas consideradas endémicas: la localidad de Valverde del Camino (Huelva) y la isla de Mallorca (donde la prevalencia estimada de pacientes sintomáticos es de 3 de cada 100.000 habitantes)(2).

La edad de inicio de los síntomas varía entre los 30-50 años de edad. Clínicamente, el 90% de pacientes poseen clínica neurológica con polineuropatía, STC y disautonomía. De hecho, es la principal mutación responsable de Polineuropatía Amiloide Familiar. Sin embargo, hasta el 45% de los portadores poseen afectación cardíaca que es causa frecuente de mortalidad (15). La supervivencia es limitada, alrededor de 10-15 años.

Como hemos visto anteriormente, la edad de debut, la supervivencia y la clínica varían en función de la distribución geográfica y del tipo de agregación(13):

- Las mutaciones Val30Met endémicas de Portugal y Japón: comparten el mismo haplotipo de alelos. La edad de debut está entre 30-40 años. La penetrancia es alta, incluso existe anticipación genética en las familias japonesas. El riesgo de polineuropatía en portadores portugueses es del 80% a los 50 años y del 90% a los 70 años. En cuanto a la clínica, desarrollan polineuropatía sensitivomotora rápidamente progresiva y alteraciones de la conducción cardíaca. En cambio, el desarrollo de cardiomiopatía es raro. La supervivencia media es de unos 11 años tras el inicio clínico. (13)
- Las mutaciones Val30Met endémicas de Suecia: están presentes en el 1,5% de la población sueca. Sin embargo, la penetrancia es baja (<2%). Es decir, el riesgo de polineuropatía en portadores es del 1,7% a los 30 años, 22% a los 60 años y 69% a los 90 años de edad. La edad de debut ronda los 50-60 años de edad. La clínica consta de polineuropatía sensitivomotora y alteraciones en la conducción cardíaca. La miocardiopatía cardíaca es rara. (13)
- Las mutaciones Val30Met no endémicas: presentan baja o muy baja penetrancia (con aparente historia familiar negativa). La edad de debut es > 50 años. En cuanto a la clínica, la disautonomía es ligera y la miocardiopatía es más frecuente (en torno al 50%).(13)
  
- **Mutación Val122Ile** (sustitución de isoleucina por valina en la posición 122). Es la mutación más frecuente en EEUU, con una prevalencia de portadores en Afroamericanos alrededor del 3-4% (17). Aunque su penetrancia es incompleta, se ha asociado a un 47% de aumento de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca (15). Su fenotipo clínico es similar a la ATTRwt, es decir, se caracteriza por la presencia de ICfEp y STC, con marcado predominio en varones ancianos (>60 años)(18).  
Por último, la mutación Val122Ile no debe considerarse una mutación exclusiva de la población negra. De hecho, el grupo de trabajo del Hospital Puerta de Hierro la ha identificado en 4 familias españolas de raza blanca sin antepasados de raza negra(2).
  
- **Mutación Thr60Ala** (sustitución de una alanina por treonina en la posición 60). Es frecuente en el Norte de Irlanda (Condado de Donegal) y regiones “Apalaches” de EEUU(18). La edad de debut ronda los 50-60 años. Se caracteriza por miocardiopatía (82% de casos), polineuropatía lentamente progresiva (65%), leve disautonomía y STC (15).
  
- **Mutación Leu111Met** (consiste en la sustitución de metionina por leucina en la posición 111). Es una endémica en Dinamarca. La edad de inicio está entre 30-40 años, con una muy alta penetrancia. Clínicamente, se caracteriza por la afectación exclusivamente cardíaca (cardiomiopatía amiloide familiar). A nivel neurológico, sólo se asocia a síndrome del túnel carpiano que precede durante años a la cardiopatía (13).
  
- **Mutación Ile68Leu** (sustitución de leucina por isoleucina en la posición 68). Es muy frecuente en Italia, dónde es responsable del 70% de casos de miocardiopatía amiloide familiar. Su fenotipo clínico es similar a la ATTRwt. Afecta a varones, mayores de 65 años, con clínica de IC e hipertrofia ventricular izquierda (HVI) concéntrica con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) moderadamente deprimida en el ecocardiograma (16).

**Tabla 2. Mutaciones más frecuentes en ATTRm** *Modificado de Rapezzi, C. et al. Nat. Rev. Cardiol (13)*

Mutación	Área geográfica	Penetrancia	Hombre: Mujer	Edad de inicio	Clínica Neurológica	Clínica Cardíaca
<b>Val30Met Endémica</b>	Portugal	Alta (50%) Debut más temprano si 1 familiar afecto	1:1 (Debut más tardío en mujer)	30-40	PNP Disautonomía STC (Supervivencia media de 11 años)	Alteraciones en conducción Rara miocardiopatía
	Japón	Muy alta Frecuente anticipación genética	1,7:1	30-40	PNP Rápida progresión de disautonomía (muerte por caquexia en 10-15 años)	Alteraciones en conducción Rara miocardiopatía
	Suecia	Menor (<2% a los 30 años, 22% a los 60 años)	1:1	50-60	PNP Disautonomía STC	Alteraciones en conducción Rara miocardiopatía
<b>Val30Met No endémica</b>	Francia Italia España	Baja	2:1	> 50	PNP Disautonomía STC	Alteraciones de la conducción Frecuente miocardiopatía
<b>Val122Ile</b>	EEUU	Incompleta	1:1	>60	STC	Miocardiopatía amiloide familiar
<b>Thr60Ala</b>	Irlanda Apalaches (EEUU)	Desconocida	2:1	50-60	STC Leve disautonomía PNP (32%)	Miocardiopatía con ICfEp (82%)
<b>Leu111Met</b>	Dinamarca	Muy alta	Desconocido	30-40	STC (previo a cardiopatía)	Miocardiopatía amiloide familiar
<b>Ile68Leu</b>	Italia	Desconocida	2:1	>50	STC	Miocardiopatía amiloide familiar

▪ **AMILOIDOSIS POR TRANSTIRETINA NATURAL O SALVAJE (ATTRwt)**

Clásicamente conocida como amiloidosis senil, es la forma adquirida o esporádica de la enfermedad, es decir, no se asocia a mutaciones en el gen de la TTR. Su prevalencia exacta es desconocida. Sin embargo, se estima que es la amiloidosis cardíaca más frecuente en el mundo. Los datos que apoyan esta hipótesis son:

- En autopsias de personas mayores de 80 años, se ha demostrado que la prevalencia de depósito de TTR es del 25% (19).
- En series de autopsias de pacientes con ICfEp, el 5% presentaban depósito moderado-grave (20).
- En un estudio con pacientes mayores de 60 años ingresados por ICfEp junto con hipertrofia ventricular izquierda (HVI)  $\geq 12$  mm, el 13% de pacientes presentaban intensa captación gammagráfica de Tc99mDPD, que es diagnóstico de ATTR (21).
- En un estudio de 43 pacientes sometidos a recambio valvular aórtico transcatóter (TAVI), en el 11,6% de pacientes la captación gammagráfica era intensa, diagnóstica para ATTR (22).

Comienza típicamente a partir de los 65-70 años, con marcado predominio en varones (80% de los casos). Puesto que el mayor depósito de TTR es a nivel cardiaco, la insuficiencia cardiaca es la manifestación principal. A nivel extracardiaco, los pacientes pueden presentar STC (generalmente bilateral), estenosis del canal lumbar y rotura del tendón del bíceps. Estas manifestaciones osteomusculares pueden preceder varios años antes a la disfunción cardiaca.

De hecho, la presencia de STC bilateral (no asociado a actividad laboral) en un paciente anciano con clínica de IC (en clase funcional de la NYHA  $\geq 2$ ) y datos ecocardiográficos de HVI es un signo muy sugestivo de ATTRwt (2).

## 4. CLÍNICA

---

### MANIFESTACIONES CARDIACAS

- **INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN PRESERVADA (ICFEP)**  
Es la forma de presentación más frecuente en la ATTRwt (53-87% de casos)(2). Inicialmente la disfunción cardiaca solo afecta a la diástole, por lo que la FEVI no decae hasta estadios finales. El síntoma guía es la disnea de esfuerzo, que progresará paulatinamente hasta hacerse de reposo. Además, existe un predominio de signos de IC derecha como hepatomegalia congestiva, ingurgitación yugular persistente, ascitis o edemas en miembros inferiores(12)(23).
- **ARRITMIAS Y TRASTORNOS DE LA CONDUCCIÓN**  
La arritmia más frecuente es la fibrilación auricular (FA), apareciendo en el 43-67% de casos de ATTRwt y solo en el 10% de ATTRm(2). Como consecuencia, el riesgo tromboembólico está aumentado y el ictus cardioembólico puede ser la primera manifestación evidente. Por ello, la Clínica Mayo recomienda descartar la presencia de ATTRwt en todo anciano con FA no valvular(24). En cuanto a los trastornos de conducción, hasta un 7% de los pacientes presentan bloqueos auriculoventriculares (AV) tanto de primer, segundo grado como completos(25). También, son habituales los bloqueos de rama y la disfunción del nodo sinusal.
- **ANGINA CON ARTERIOGRAFÍA CORONARIA NORMAL**  
Causada por el depósito amiloide en pequeñas arterias intramiocárdicas, lo que produce obstrucción de la microcirculación e isquemia.

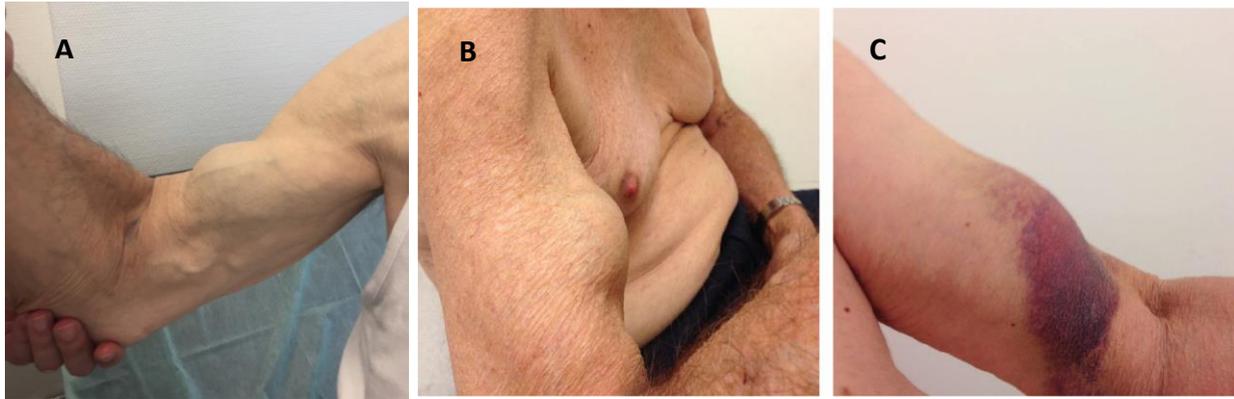
Por último, es importante destacar la posible coexistencia de ATTRwt y estenosis aórtica (EAo) degenerativa, puesto que ambas comparten un mismo perfil de pacientes (pacientes añosos, con clínica de disnea progresiva,...), sin que hasta ahora se haya podido encontrar ninguna otra relación causal. Recientes estudios estiman que la prevalencia de ATTRwt en pacientes sometidos a recambio valvular por EAo degenerativa es del 6-12%(22)(26), y parece que la ATTR puede tener un papel más relevante en la EAo bajo flujo/bajo gradiente. La coexistencia de ATTR condiciona el pronóstico de la EAo, con peores resultados del tratamiento quirúrgico o percutáneo (TAVI) (26). Por ello, puede ser recomendable descartar la ATTRwt antes de realizar un recambio valvular aórtico, especialmente en todo paciente varón, mayor de 70 años, con EAo severa, HVI desproporcionada y antecedentes de STC.

## MANIFESTACIONES EXTRACARDIACAS

La TTR no solo se deposita a nivel miocárdico sino también en el ligamento transverso del carpo, retináculo flexor, manguito de los rotadores, tendón del bíceps braquial y ligamento amarillo espinal, lo que dará lugar a las siguientes manifestaciones osteomusculares:

- **SÍNDROME DEL TÚNEL CARIANO (STC)**  
Producido por el depósito de amiloide en el ligamento transverso y en el retináculo flexor del carpo, que dará lugar al engrosamiento progresivo de dichos ligamentos y la consiguiente estenosis del canal. Es el síntoma inicial más común en la ATTRwt (30-50% de casos) y precede a la afectación cardíaca unos 5-10 años. Por ello, sería muy importante la determinación histológica de las muestras de tejido tenosinovial obtenidas quirúrgicamente, especialmente en personas mayores de 50 años (27). De hecho, un reciente estudio plantea que dicho análisis histológico podría emplearse como prueba de screening para la amiloidosis cardíaca por TTR, lo que permitiría un precoz diagnóstico y abordaje terapéutico (28).
- **ESTENOSIS DEL CANAL LUMBAR**  
Desencadenada por el depósito de amiloide en el ligamento amarillo que lleva al estrechamiento progresivo del canal medular, sobre todo a nivel lumbar. En un estudio japonés, se analizaron histológicamente 95 ligamentos amarillos (de 56 pacientes intervenidos quirúrgicamente) evidenciándose depósito de TTR en el 45% (29). Por ello, debemos pensar en la ATTRwt en todo paciente con estenosis del canal lumbar, especialmente si es varón y anciano (> 60años).
- **ROTURA ATRAUMÁTICA DEL TENDÓN DEL BÍCEPS (RTB)**  
Producida por el depósito de TTR en el tendón del bíceps braquial, que lleva a su rotura espontánea (sin ningún traumatismo que lo justifique). Clínicamente, se manifiesta como un abultamiento en la parte baja del brazo que se hace evidente con la flexión, lo que se denomina "Signo de Popeye". La prevalencia de rotura bicipital en la población general es rara (<1 caso por cada 1000 personas entre los 55-75 años de edad). Sin embargo, según un estudio prospectivo realizado en el Hospital de Birgham (Massachussetts), la prevalencia de rotura del tendón del bíceps (RTB) en pacientes con ATTRwt es del 33% y, además, precede a la clínica de insuficiencia cardíaca unos 5 años (30). Por tanto, el hallazgo de RTB en un paciente con ICfEp es altamente sugestivo de ATTRwt.

En conclusión, la presencia de cualquiera de estas tres manifestaciones osteomusculares (STC, estenosis lumbar o RTB atraumática) en un paciente con ICfEp, debe hacernos sospechar de ATTRwt.



**Figura 3.** A: Paciente con rotura atraumática del tendón del bíceps derecho con "Signo de Popeye" (Imagen extraída de González-López et al. *Revespcardiol* 2017) (2). B: Paciente con rotura del tendón bicapital previa, actualmente con "abultamiento" del bíceps con la flexión. C: Paciente con rotura aguda del tendón del bíceps izquierdo, 5 años antes del diagnóstico de amiloidosis cardíaca (Imágenes B y C extraídas de Geller et al. *JAMA* 2017) (31)

## 5. DIAGNÓSTICO

---

### SOSPECHA CLÍNICA

Los hallazgos clínicos (banderas rojas o *red flags*) que nos hacen sospechar de una amiloidosis cardíaca son (12)(11):

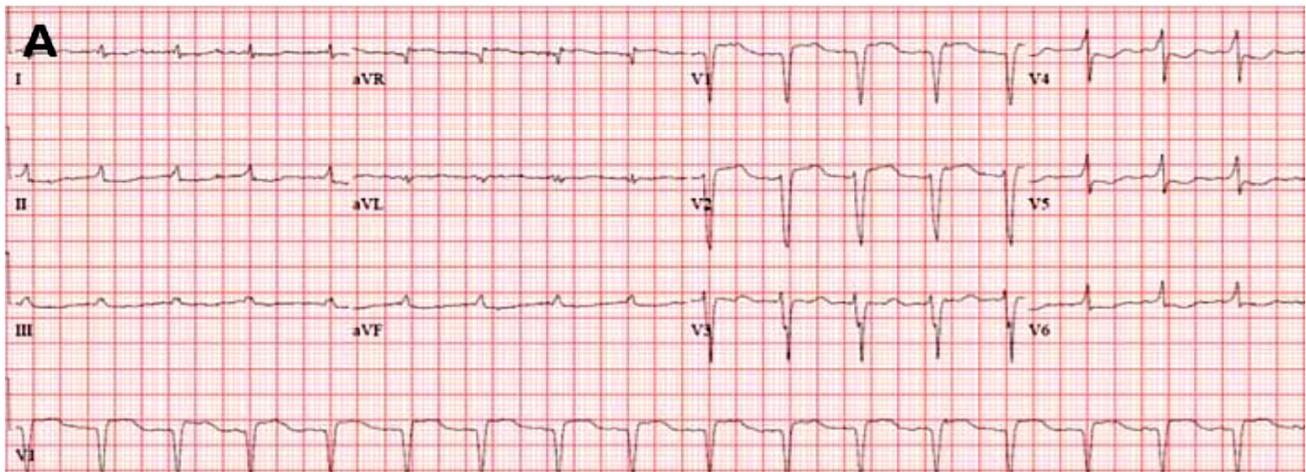
- ICfEp de nueva aparición en paciente mayor de 60 años, especialmente si no es hipertenso.
- Hipotensión de novo o TA normal en paciente previamente hipertenso.
- Intolerancia a IECAs o betabloqueantes
- Historia familiar de IC inexplicable en mayores de años.
- Antecedentes personales de STC bilateral y/o estenosis del canal lumbar (especialmente si existe hipertrofia ventricular en el ecocardiograma).
- Elevación permanente de troponinas en paciente con IC (tras descartar síndrome coronario agudo).
- Angina con coronariografía normal.
- Arritmias auriculares (FA), disfunción del nodo AV que requiere implantación de marcapasos.
- Polineuropatía periférica sensitivo-motora ascendente: sospecharemos amiloidosis AL y ATTRm.
- Hipotensión ortostática o impotencia sexual (que sugieren disautonomía).
- Macroglosia, púrpura periorbitaria y síndrome nefrótico, en el caso de amiloidosis AL.
- La presencia de gammapatía monoclonal. Puede tratarse o bien de una amiloidosis AL o de una ATTRwt junto con gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI). Esta última combinación aparece en un 15-20% de casos.

## ELECTROCARDIOGRAMA

El hallazgo electrocardiográfico que clásicamente se ha asociado a la amiloidosis cardiaca es el *bajo voltaje* (definido como amplitud de QRS menor de 0,5 mV en todas las derivaciones de miembros o menor de 1 mV en todas las precordiales). Es un signo poco sensible, presentándose solo en el 50% de amiloidosis AL, en el 22-33% de ATTRwt y en el 2-25% de casos de ATTRm(2)(12). Por ello, la ausencia de bajos voltajes no puede excluir el diagnóstico.

Sin embargo, el verdadero distintivo de la amiloidosis cardiaca es la desproporción electrocardiograma/ecocardiograma, es decir, la diferencia entre los bajos voltajes del QRS y el engrosamiento del VI medido por ecocardiograma. Este cociente, denominado como *ratio voltaje-masa*, es mucho más sensible y específico que la detección aislada de un bajo voltaje(11). Además, alrededor del 10% de pacientes con ATTR presentan *criterios de HVI* (definida por Sokolow-Lyon como la suma de la onda S en V1 + la onda R en V5 o V6 mayor de 1,5mV)(2).

Sin embargo, el hallazgo electrocardiográfico más frecuente es el *patrón de pseudoinfarto* (figura 4), definido como la presencia de ondas Q patológicas en dos derivaciones contiguas, generalmente precordiales anteroseptales (V1-V4) y derivaciones inferiores, en ausencia de coronariopatía obstructiva. Aparece en el 63% de ATTRwt (2).



**Figura 4.** Electrocardiograma de paciente con ATTRwt que muestra fibrilación auricular, bajos voltajes en derivaciones de miembros y patrón de pseudoinfarto con ondas Q patológicas (V1-V2).

Imagen extraída de Donnelly et al. *Cleveland Clinic Journal Medicine* 2017 (12)

Otros hallazgos frecuentes son:

- *Fibrilación auricular*: presente en el 43-67% de ATTRwt y el 10% de ATTRm(2).
- *Bloqueos auriculoventriculares (BAV)*: alrededor del 20% de pacientes con ATTRwt presentan BAV de primer grado(23).
- *Bloqueos de rama*: siendo el bloqueo de rama izquierda más frecuente en la ATTRwt (40%) que en la amiloidosis AL (4%). (23)
- *Alteraciones de la repolarización*: apareciendo hasta en el 16% de casos de ATTRwt.(23)

## ECOCARDIOGRAMA

La ecocardiografía constituye la piedra angular del diagnóstico inicial de ATTR; desafortunadamente, ningún hallazgo es específico, pudiendo aparecer en otras amiloidosis cardíacas y otras causas de ICfEp como miocardiopatía hipertrófica o hipertensión arterial (23).

### ▪ ECOCARDIOGRAMA BIDIMENSIONAL (2D) Y DOPPLER

Clásicamente, el miocardio era descrito como “granular o “espículado” (*granular sparkling appearance*) debido al aumento de ecogenicidad por los depósitos de amiloide. Es un signo poco sensible y específico, que prácticamente ha desaparecido gracias a la mejora de los nuevos equipos(6)(31).

El hallazgo más común en la amiloidosis cardíaca es la *hipertrofia ventricular izquierda (HVI)* definida como un engrosamiento de las paredes ventriculares mayor de 12 mm, en ausencia de hipertensión arterial, estenosis aórtica, miocardiopatía hipertrófica o enfermedad de Fabry (2)(15). La cavidad cardíaca será normal o ligeramente pequeña, no dilatada. En la ATTR, la HVI suele ser concéntrica (afectando tanto al SIV como a la pared libre). Sin embargo, puede ser asimétrica hasta en un 20% de casos(25). El engrosamiento del VI es más marcado en la ATTRwt (siendo la HVI media de 18mm) respecto al resto de amiloidosis cardíacas (con un grosor medio de 15mm tanto en la ATTRm como en la AL) (32). Otros signos ecocardiográficos a tener en cuenta son(2,11):

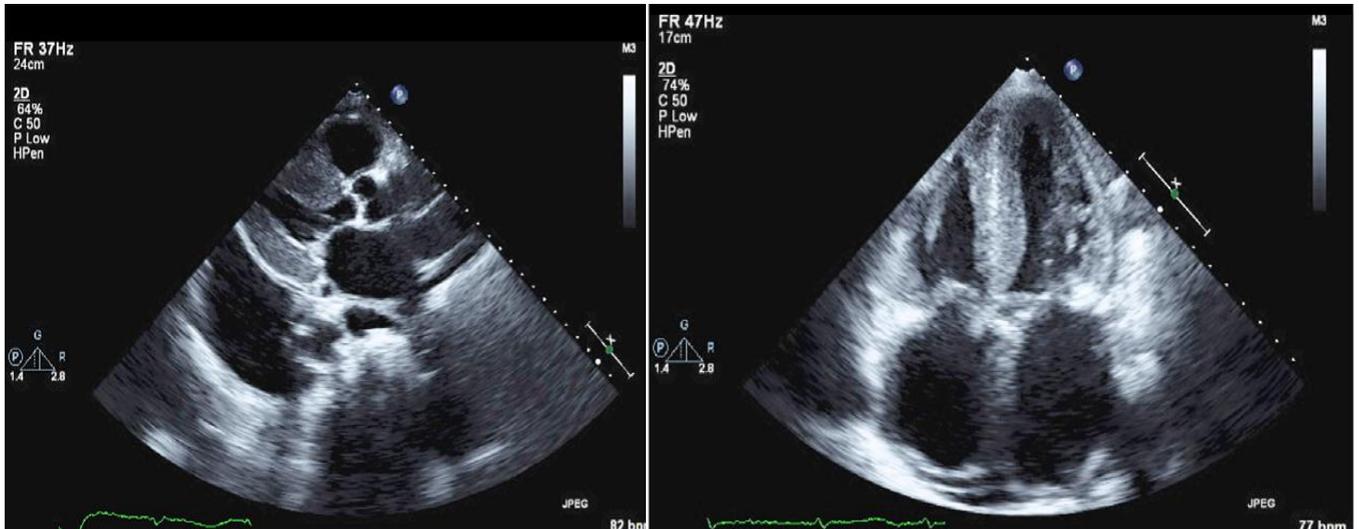
- El engrosamiento del ventrículo derecho incluyendo la pared libre del mismo.
- El engrosamiento de las válvulas auriculoventriculares. No ocurre ni en la miocardiopatía hipertensiva ni hipertrófica.
- El engrosamiento del septo interauricular, ausente en la miocardiopatía hipertrófica.
- La dilatación biauricular
- Derrame pericárdico

Aunque clásicamente se asocia ATTR con FE normal o levemente deprimida, casi la mitad de los pacientes pueden presentarse con FEVI < 50%. Por otra parte, es norma la disfunción diastólica en grado variable, en muchos casos presentándose como un parón restrictivo.

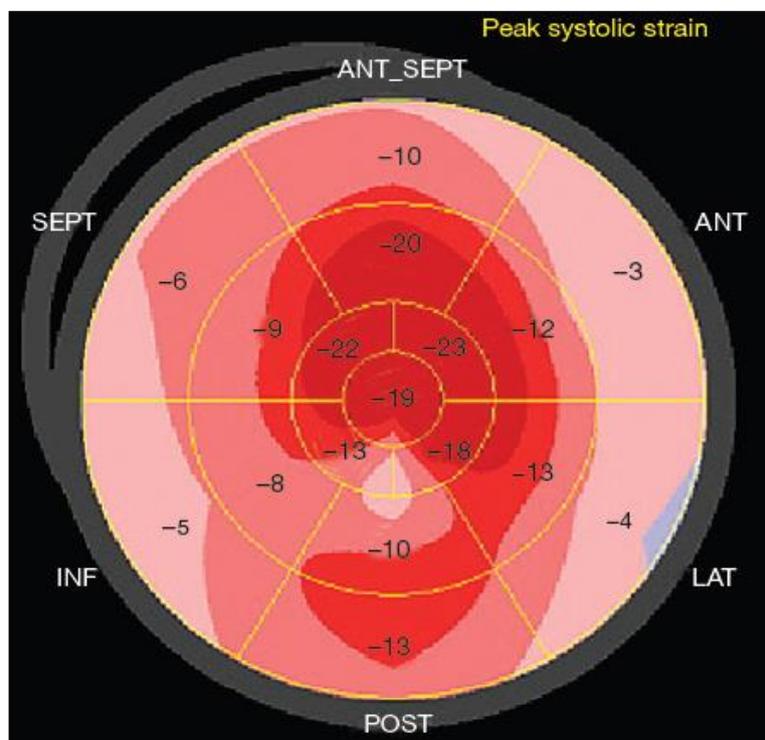
### ▪ LONGITUDINAL GLOBAL STRAIN (GLS)(33)

Es una técnica muy útil para el diagnóstico de los pacientes con ATTR. Es un marcador sensible de disfunción miocárdica precoz, incluso antes del debut clínico, distinguiendo las áreas de tejido que se contraen activamente de aquellas con una menor motilidad. Es característica la reducción del strain en los segmentos medios y basales con preservación apical (*apical sparing*), es decir, el ápex se mantiene indemne. Se representa gráficamente en mapas polares o “*en ojo de buey*”, siendo las áreas normales (con mayor strain) representadas en rojo y aquellas patológicas (menor strain) en tonos asalmonados, dando lugar al denominado patrón de “cereza en el pastel” (*cherry on the top*) que es específico de los tres tipos de amiloidosis cardíaca (AL, ATTRwt y ATTRm). Algunos estudios indican que la reducción del strain es mayor en sujetos con amiloidosis AL ( $-11 \pm 3\%$ ) respecto a la ATTRwt ( $-12 \pm 4\%$ ) y la ATTRm ( $-15 \pm 4\%$ )(34).

En cambio, en otras miocardiopatías (hipertrofica, hipertensiva o EAO) la reducción del strain es mayor en las áreas de máxima hipertrofia. Por tanto, la preservación apical permite distinguir la amiloidosis cardiaca de otras causas de hipertrofia como la EAO o miocardiopatía hipertrofica, con un elevada sensibilidad y especificidad(35).



**Figura 5. Ecocardiograma 2D de paciente con amiloidosis cardiaca, realizado en los cortes pararesternal largo y cuatro cámaras, respectivamente. Muestra engrosamiento de las paredes del VI (incluido el septo interventricular), de las válvulas auriculoventriculares, dilatación biauricular y pequeño derrame pericárdico. Imagen extraída de Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. Trends Cardiovasc Med [Internet]. 2018;28(1):10–21. (6)**



**Figura 6. Global Longitudinal Strain, representado en forma de mapa polar, mostrando el característico patrón de “cereza en el pastel” (cherry on the top) en un paciente con ATTRwt. Imagen extraída de Halatchev et al; J Thorac Dis 2018 (23)**

## RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA

La resonancia magnética cardiaca (RMC) permite estudiar la estructura, función cardiaca y caracterizar la composición tisular del miocardio. Frente a la ecografía, posee mayor calidad de imagen (no depende de la ventana acústica) y mayor reproducibilidad. Resulta fundamental en la identificación precoz de la ATTR, así como en el diagnóstico diferencial de otras miocardiopatías. Para ello nos valemos básicamente de las siguientes técnicas:

- REALCE TARDÍO CON GALODINIO (LGE)

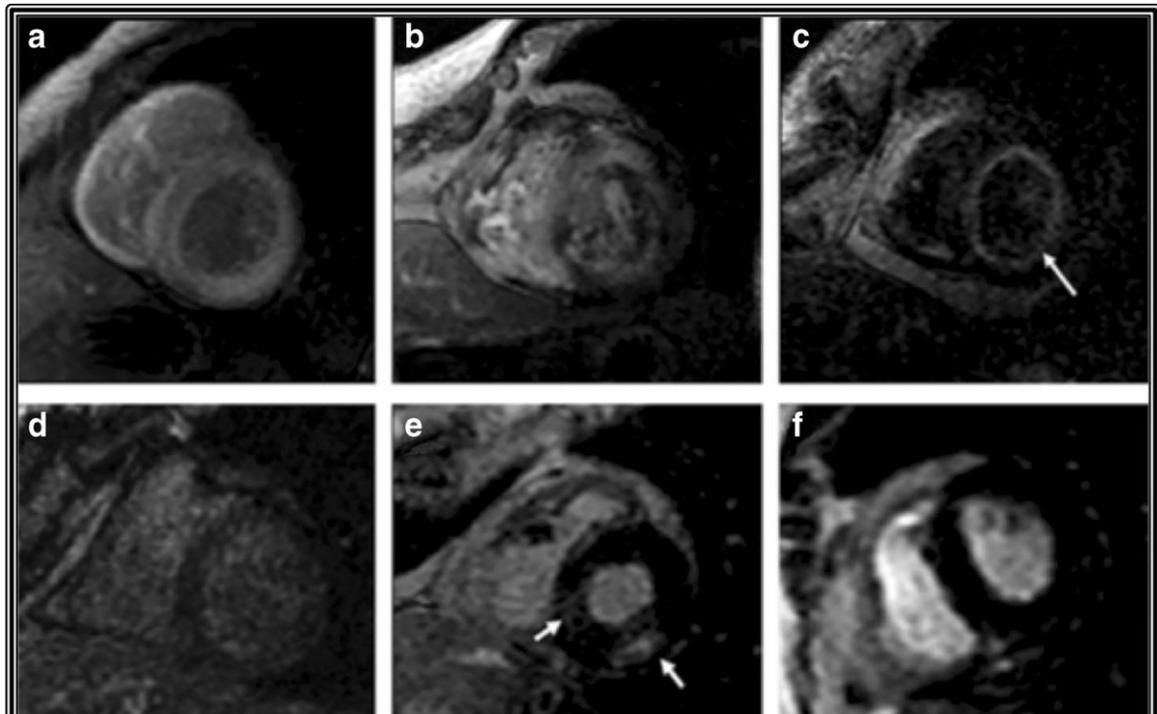
El depósito de amiloide a nivel extracelular provoca un aumento del volumen extracelular miocárdico y, por consiguiente, una mayor captación o “realce” de galodinio en dichas áreas. Existen múltiples patrones de distribución del galodinio (subendocárdico, transmural, difuso y parcheado). El patrón subendocárdico global es casi patognomónico para la amiloidosis cardiaca, pero es más común en la AL (40%) que en la ATTR (25%). En cambio, el patrón transmural es el más frecuente en la ATTR (63%) y conlleva un peor pronóstico evolutivo, siendo factor predictor de mortalidad (independientemente de la función cardiaca, el grado disfunción diastólica, la masa del VI o los niveles de NT-ProBNP)(36). A pesar de su elevada sensibilidad y especificidad, se debe tener en cuenta la ausencia de realce tardío en el 15% de casos(2). Sus principales limitaciones son su contraindicación en pacientes con insuficiencia renal y el elevado tiempo de adquisición de la imagen(37,38).

- MAPEO T1

Cuantifica alteraciones difusas del miocardio (edema, fibrosis y depósito proteico) durante la relajación miocárdica en la secuencia T1. Las imágenes pueden obtenerse antes (T1 nativo) o antes y después de la administración de contraste (cálculo del VEC).

- **T1 nativo:** al no administrar contraste, puede utilizarse en pacientes con insuficiencia renal. Su señal es muy intensa en la amiloidosis cardiaca, incluso puede preceder a la HIV. Sus valores son más elevados en la ATTR que en la MCH ( $1.097 \pm 43$  ms frente a  $1.026 \pm 64$  ms, respectivamente  $p < 0,0001$ ), lo que permite diferenciar ambas patologías(39).
- **Cálculo del volumen extracelular (VEC):** la adquisición de imágenes pre y post-contraste permite evaluar el incremento del espacio extracelular y, así, estimar la carga de amiloide en el intersticio. Los valores del VEC en la amiloidosis cardiaca son más elevados en comparación con otras cardiopatías, especialmente en pacientes con ATTR y realce de galodinio negativo (40).

Tanto el T1 nativo como la fracción del VEC, se elevan significativamente en pacientes con amiloidosis cardiaca (tanto ATTR como AL). De hecho, pueden ser positivas en pacientes que todavía no presentan clínica, HVI en el ecocardiograma ni realce tardío en la RMC, y por tanto, son de gran utilidad en el diagnóstico precoz, seguimiento clínico y monitorización terapéutica de la ATTR (2,41,42).



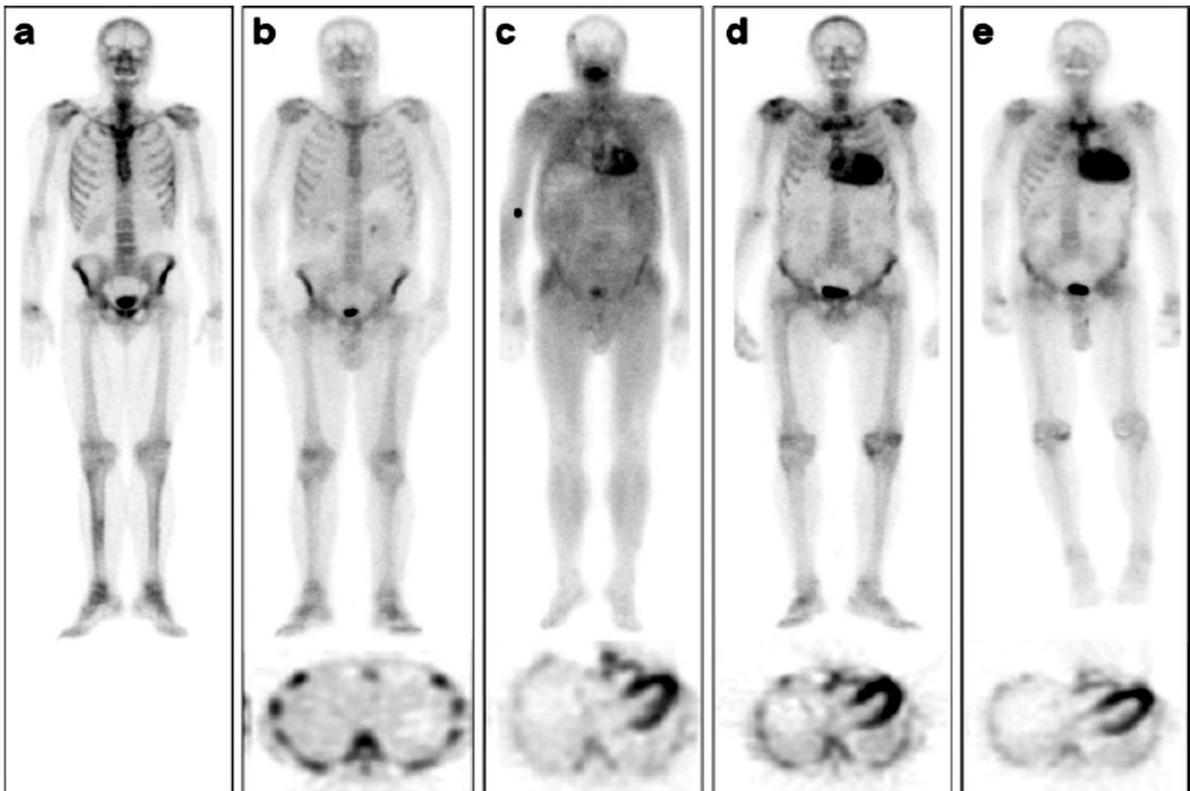
**Figura 7.** A y B: patrón de realce transmural global. C: patrón subendocárdico global. D: miocardio parcialmente anulado (Suboptimal myocardial nulling). E: Patrón parcheado. F: Miocardio normal. *Imagen extraída de Tuzovic et al. 2017 (38)*

## GAMMAGRAFÍA NUCLEAR

Aunque la captación cardiaca de trazadores de difosfonato de hueso se correlacionó décadas atrás con la presencia de amiloide, no ha sido hasta hace unos pocos años cuando esta técnica ha entrado a formar parte del *armamentarium* diagnóstico. Básicamente, hay dos radiotrazadores óseos que permiten valorar el depósito de amiloide en el corazón: el Tc99mDPD (ácido 3,3-difosfona-1,2-propanocarboxílico ligado a tecnecio 99 metaestable) y el Tc99mPYP (pirofosfato ligado a tecnecio 99 metaestable). El mecanismo exacto por el que se produce dicha captación es desconocido, pero se cree que está relacionado con el contenido de calcio de los depósitos amiloideos (2). La captación gammagráfica es mayor en la ATTR, probablemente debido al mayor acúmulo de calcio o la mayor duración de sus fibrillas(31).

En un estudio realizado por el grupo de Bolonia, se evidenció intensa captación en los 15 pacientes con ATTR y su ausencia en los 10 pacientes con AL, mediante la aplicación de una escala basada en la captación biventricular igual o superior respecto al hueso (grados de Perugini). Así, hablamos de grado 0 cuando no hay captación; grado 1 si la captación ventricular es ligera, menor que en hueso; grado 2 si la captación ventricular es moderada, igual que en hueso; y grado 3 si la captación ventricular es intensa, mayor que en el hueso. Cabe destacar que hasta un 30% de pacientes con AL puede presentar captación leve (grado 1) y un 10% captación moderada (grado 2) (43).

En 2016, un trabajo multicéntrico internacional con 1217 pacientes con sospecha de amiloidosis, evidenció que la captación miocárdica de Tc99mDPD es más intensa en pacientes con ATTR (con una sensibilidad >99% y una especificidad del 86%). Además, comprobaron que la intensa captación miocárdica (grados 2-3 Perugini), junto con la ausencia de gammapatía monoclonal sérica, permite diagnosticar la ATTR con un valor predictivo positivo del 100% (intervalo de confianza del 98.0-100%)(44), estableciendo así, que la gammagrafía ósea es un método diagnóstico fiable para la ATTR y que evita la realización de estudio histológico en aquellos pacientes que no presentan gammapatía monoclonal.



**Figura 8. Ejemplos del espectro de captación miocárdica en gammagrafía nuclear con Tc99DPD.**

- A)** Sujeto control sin captación (Grado 0 de Perugini).
- B)** Paciente con amiloidosis AL y evidencia ecocardiográfica de afectación cardíaca, sin captación detectable del trazador (Grado 0). Una leve captación es visible solo a nivel de tejidos blandos.
- C)** Paciente con amiloidosis AL y evidencia ecocardiográfica de afectación con captación miocárdica moderada (Grado 2) y leve en tejidos blandos.
- D y E)** Dos pacientes con amiloidosis TTR (hereditaria y senil, respectivamente), con documentación ecocardiográfica de amiloidosis cardíaca. Ambos muestran captación intensa y atenuación ósea de la captación.

Imagen extraída de: Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, Longhi S, Pettinato C, Leone O, Ferlini A, Salvi F, Gallo P, Gagliardi C, Branzi A. Usefulness and limitations of  $^{99m}\text{Tc}$ -3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in the aetiological diagnosis of amyloidotic cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38:470-8 (45)

Por todo ello, la gammagrafía nuclear es la técnica no invasiva más empleada en el diagnóstico de la ATTR, siendo su realización prácticamente obligatoria en todo paciente con sospecha de amiloidosis. (Ver algoritmo diagnóstico).

## MARCADORES ANALÍTICOS: TROPONINAS Y NT-PROBNP

Las troponinas (Troponina T y Troponina I) son marcadores de daño miocárdico y sus niveles séricos son mayores en la amiloidosis AL, lo que apoya la hipótesis de la citotoxicidad directa de las cadenas ligeras. En cambio, la fracción aminoterminal del propéptido natriurético (NT-ProBNP) es un marcador sensible de disfunción cardíaca, también, se eleva mayoritariamente en la amiloidosis AL. Sin embargo, su determinación sérica puede ser útil para el diagnóstico precoz (método de screening) y para el pronóstico de la ATTR.

Los datos que lo apoyan son:

- En un estudio con 29 sujetos con ATTRm (mutación Val30Met), el 76% de pacientes presentaban elevados niveles de BNP que se correlacionaban con la HVI (medida ecocardiográficamente)(46).
- En un estudio similar con portadores de mutaciones, se evidenció que niveles de NT-ProBNP superiores a 82 pg/ml ya se asocian a alteraciones ventriculares (con una alta sensibilidad y especificidad) (47)

Por tanto, los niveles séricos elevados de NT-ProBNP y troponinas se correlacionan con una mayor gravedad y un peor pronóstico en la ATTRwt (48). Así, el grupo de la Clínica Mayo ha propuesto un nuevo sistema de estratificación de la supervivencia (similar al vigente para la amiloidosis AL).

Tabla 3. Sistema de estratificación de la supervivencia en función de biomarcadores					
Nueva clasificación para la AL (2012)			Clasificación de ATTR		
NT-ProBNP: > 1800 pg/ml Troponina T: > 0,025 ng/ml Diferencia de cadenas monoclonales: > 18 mg/dl			NT-ProBNP: > 3000 pg/ml Troponina T: > 0,05 ng/ml		
ESTADIO I	Ningún marcador elevado	Supervivencia de 94 meses	ESTADIO I	Ningún marcador elevado	Supervivencia de 66 meses
ESTADIO II	1 marcador	40 meses	ESTADIO II	2 marcadores	40 meses
ESTADIO III	2 marcador	14 meses	ESTADIO III	3 marcador	20 meses
ESTADIO IV	3 marcadores	6 meses	-----		

## ESTUDIO HISTOLÓGICO

La biopsia endomiocárdica continúa siendo la prueba de referencia (gold standard) para el diagnóstico de amiloidosis cardiaca. Sin embargo, cada vez es menos requerida gracias a la mejora de las técnicas de imagen no invasivas. Su sensibilidad es muy elevada, cercana al 100%. Sus riesgos son mínimos en manos expertas, siendo la incidencia de perforación ventricular con taponamiento cardiaco del 0,4%, de arritmias ventriculares del 0,5-1% y de alteraciones de la conducción del 0,2-0,4%(49). Las muestras extracardiacas (de grasa abdominal, mucosa rectal, gingival o glándula salival) poseen escasa rentabilidad diagnóstica en la ATTRwt. De hecho, la sensibilidad de la biopsia de grasa subcutánea es de solo un 15% para la ATTRwt(50). Por ello, una biopsia extracardiaca negativa no descarta el diagnóstico(2).

Tras la determinación histológica de las fibras de amiloide debe establecerse el subtipo de amiloide. Habitualmente se emplea la inmunohistoquímica que utiliza anticuerpos específicos frente proteínas de amiloide conocidas. En casos dudosos en los que existe positividad para varios anticuerpos (20-30% casos), realizaremos una espectrometría de masas que es la técnica de elección, aunque no está disponible en todos los centros(2).

Por último, debemos secuenciar el gen de la TTR en todo paciente con amiloidosis por transtiretina, para distinguir la forma mutada (ATTRm) de la natural (ATTRwt). Si hallamos alguna mutación génica puntual en el paciente, ofreceremos consejo genético a sus familiares y monitorizaremos a los portadores asintomáticos(51).

## 6. ALGORITMO DIAGNÓSTICO

---

Hasta hace unos años, el diagnóstico de ATTR se sustentaba en la demostración histológica de amiloide a nivel cardiaco. En 2016, se publica un estudio multicéntrico internacional que establece un nuevo algoritmo diagnóstico basado en el empleo de técnicas no invasivas como la gammagrafía nuclear. Así, la captación miocárdica de Tc99mDPD mayor o igual al hueso (grados 2-3 de Perugini), en ausencia de proteína monoclonal, diagnostica la ATTR con una especificidad y un valor predictivo positivo del 100% (44).

Otro pilar fundamental en el diagnóstico es excluir la AL, mediante la determinación de proteínas monoclonales séricas o urinarias con la inmunofijación o el ensayo de cadenas ligeras libre (Freelite). Así, decimos que el paciente presenta una gammapatía monoclonal si en la inmunofijación hay un pico monoclonal M o bien si en el Freelite el ratio kappa/lambda está alterado (niveles menores a 0,26 o niveles superiores a 1,65).

- Si la captación miocárdica de TC99mDPD es intensa (grados 2-3 de Perugini) y no existe gammapatía monoclonal (ausencia de pico M monoclonal y ratio lambda/kappa normal), podemos concluir que el paciente presenta ATTR. No es necesaria la realización de biopsia endomiocárdica para confirmar el diagnóstico. El siguiente paso será secuenciar el gen de la TTR, para discernir entre la forma mutada (ATTRm) y la forma natural (ATTRwt).
- Si la retención cardiaca de TC99mDPD es menor que en el hueso (grados 0-1) y la gammapatía monoclonal es evidente, debemos sospechar una amiloidosis AL. Por lo que realizaremos una biopsia endomiocárdica y le remitiremos al hematólogo para un posterior estudio de la médula ósea(5).
- Si la captación miocárdica de Tc99mDPD es intensa (grados 2-3) unida a la presencia de gammapatía monoclonal (ratio de cadenas ligeras libres alterado), debemos considerar la combinación clínica de ATTR y gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI). Por lo que deberá realizarse un estudio histológico posterior(12).
- Por último, si la captación miocárdica es escasa o inexistente (grados 0-1) y no hay evidencia de proteínas monoclonales, el diagnóstico de amiloidosis cardiaca es muy poco probable.



## TRATAMIENTO MÉDICO SINTOMÁTICO

En el manejo de la insuficiencia cardiaca, la restricción sódica y los diuréticos juegan un papel esencial, siendo la combinación de diuréticos de asa más antagonistas del receptor mineralocorticoideo la más empleada (6,52,53). Es importante recordar que la disfunción diastólica, con la reducción del volumen latido, provoca una taquicardia compensadora que mantiene el gasto cardiaco. Por ello, el uso de beta-bloqueantes debe restringirse. De igual forma, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas del receptor de angiotensina II no son bien tolerados ya que exacerban la hipotensión y empeoran la clínica (especialmente en la ATTRm) (54). Los calcioantagonistas no-dihidropiridínicos y la digoxina están contraindicados por marcado aumento de su toxicidad, incluso a dosis terapéuticas, al unirse fuertemente a las fibrillas de amiloide (55,56).

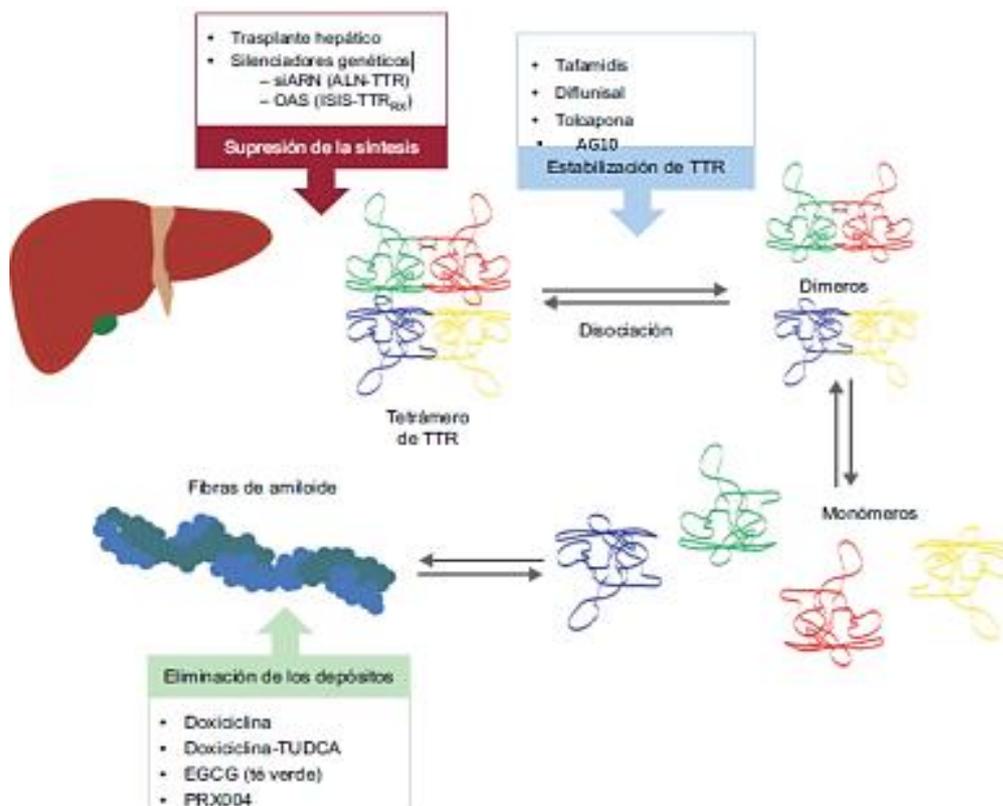
Por otra parte, dado el elevado riesgo de tromboembolismo, debemos anticoagular a todo paciente con fibrilación auricular (independientemente de la puntuación CHADS<sub>2</sub>VASC) e incluso si está en ritmo sinusal y presenta disfunción auricular(57).

En cuanto a los dispositivos, las indicaciones de marcapasos en la ATTR son las mismas que las de la población general (58). El papel del desfibrilador automático implantable (DAI) es controvertido. Su aplicación en profilaxis primaria no ha demostrado mejoría de la supervivencia, reservándose su uso en verdadera prevención secundaria tras muerte súbita reanimada, taquicardia o fibrilación ventricular sostenida (6).

## TRATAMIENTO ESPECÍFICO

Hace unos años, la única opción terapéutica que frenaba la progresión de la enfermedad era el trasplante cardiaco y/o hepático. El papel del trasplante cardiaco aislado ha sido minoritario debido a la edad avanzada de los pacientes con ATTRwt y la afectación multiorgánica de la ATTRm. A pesar de ello, existen buenos resultados en pacientes jóvenes con ATTRwt y en la ATTRm con afección exclusivamente cardiaca (mutación Val122Ile)(15,59). Desde 1990, se emplea el trasplante hepático para bloquear la síntesis de TTR, obteniéndose mejores resultados en pacientes jóvenes con polineuropatía secundaria a ATTRm (mutación Val30Met) y en fases iniciales de la enfermedad (menos de 5 años de evolución). De hecho, la mediana de supervivencia a los 5 años postrasplante en pacientes con mutación Val30Met es cercana al 100%, mientras que en pacientes con mutaciones no-Val30Met no alcanza el 60%(60). Dentro de los inconvenientes destacan la escasez de donantes, la necesidad de inmunosupresión crónica, la escasa eficacia en mutaciones no-Val30Met o el acúmulo cardiaco progresivo de TTR nativa postrasplante en algunos pacientes (lo que aumenta su tasa de morbimortalidad).

En los últimos años, se han desarrollado múltiples fármacos que no solo ralentizan la evolución de la enfermedad sino también mejoran la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes. Actúan a 3 niveles distintos: (1) bloqueando la síntesis de transtiretina (silenciadores de TTR), (2) evitando su disgregación (estabilizadores de TTR) y (3) eliminando los depósitos (disruptores de TTR) [Figura 11].



**Figura 10. Terapias específicas de la amiloidosis cardiaca por transtiretina y sus principales dianas.**  
 EGCG: epigallocatequina-3 galato; OAS: oligonucleótidos antisentido; siARN: ARN de interferencia; TTR: transtiretina; TUDCA: ácido tauroursodesoxicólico.  
 Imagen extraída de González-López et al; Rev esp Cardiol 2017

## SILENCIADORES DE LA TTR

Se busca la supresión hepática de la síntesis de TTR mediante dos estrategias, bien mediante el ARN de interferencia (siARN) o bien mediante oligonucleótidos antisentido (OAS), que se unen específicamente al ARN mensajero del gen TTR y lo degradan, así impiden la síntesis de TTR.

- El siARN, constituyen moléculas de ARN de doble cadena, que silencian secuencias de ARN mensajero al unirse específicamente a ellas, previniendo la formación de proteínas. En la actualidad, dos fármacos han sido estudiados.

El estudio APOLLO (ensayo clínico en fase III) ha demostrado en 225 pacientes con ATTRm que la administración intravenosa de patisirán (cada 3 semanas durante 18 meses) reduce los niveles de TTR sérica del 80%, disminuye la progresión neurológica (evaluada con la escala Neuropathy Impairment Score+7; NIS+7) y mejora de la calidad de vida de los pacientes (medida con la escala Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy; QOL-DN). A nivel cardiaco, consigue la estabilización de los niveles de NT-ProBNP, reducción del grosor ventricular, de la deformidad longitudinal global (strain) y mejoría funcional en el test de la marcha (*10 minutes walking trail test*)(61). A la vista de estos prometedores resultados, se espera que sea aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para pacientes con ATTRm con polineuropatía predominante o afección mixta, en unos meses.

En cuanto al revusirán, el ensayo clínico que evaluaba su eficacia (ENDEAVOR) fue suspendido, por aumento de la mortalidad inesperada en el grupo tratado(53).

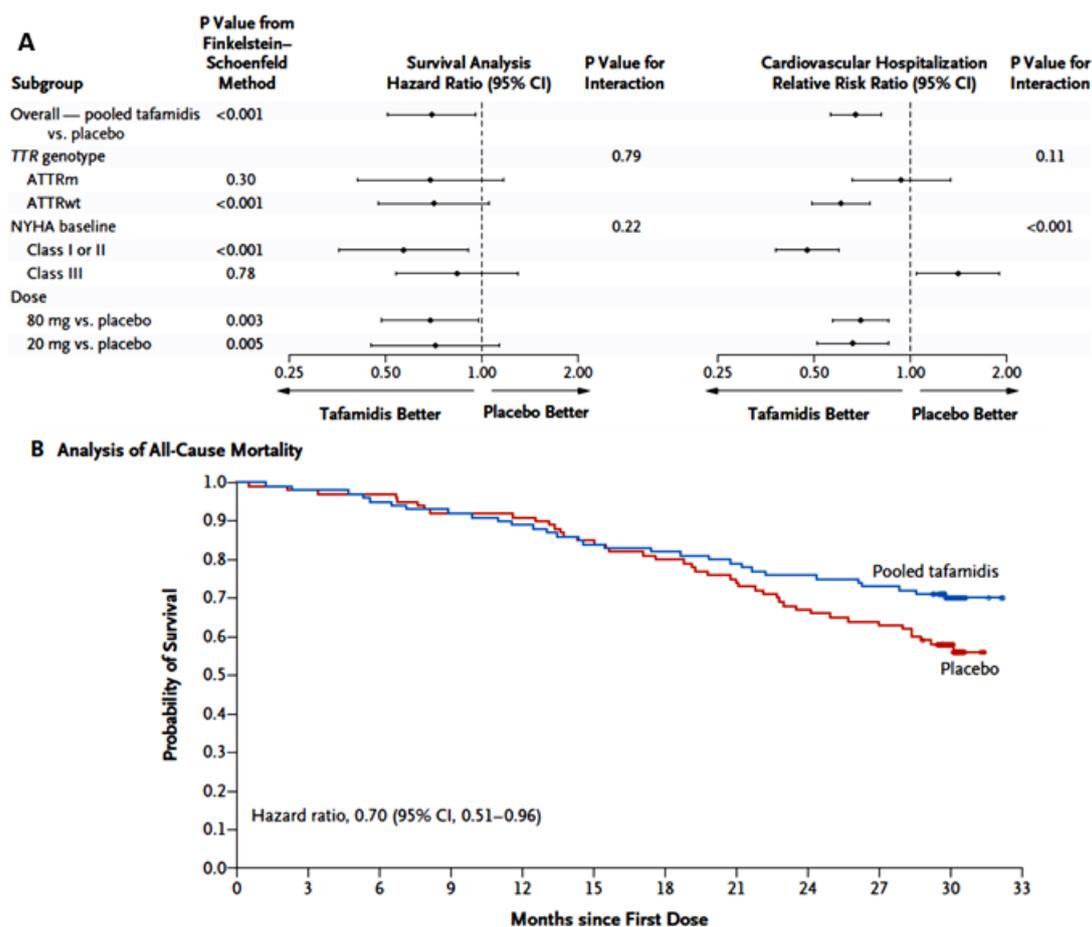
- Los OAS son cadenas cortas de oligonucleótidos que se unen específicamente al ARN, previniendo la traslación y la síntesis de la proteína diana. Dentro de los OAS, el inotersén (ISIS-TTR<sub>RX</sub>) administrado semanalmente vía subcutánea ha demostrado una reducción de los niveles de TTR del 75-90% en voluntarios sanos(15). En un ensayo clínico (en fase II) realizado en 22 pacientes con ATTR, se ha demostrado mejoría de la neuropatía (escala NIS+7), de la calidad de vida (con la escala QOL-DN), estabilización del grosor del SIV en la RMC, de la FEVI, de la clase funcional (NYHA) y del test de la marcha (6 minutes walking trail)(62). El ensayo clínico en fase III en 172 pacientes con FAP por ATTRm, evidenció que la administración de 300mg/semana de inotersén mejora la progresión neurológica y calidad de vida de los pacientes con ATTRm. El riesgo de trombocitopenia y glomerulonefritis fue controlado gracias a una estrecha monitorización(63).

## ESTABILIZADORES DE LA TTR

Son pequeñas moléculas que se adhieren a los sitios de unión de la tiroxina (T4) y evitan que el tetrámero de TTR se disgregue en dímeros y monómeros. Dentro de este grupo encontramos:

- Tafamidis (Vyndaqel<sup>®</sup>): está aprobado desde 2011 por la EMA para el tratamiento de la polineuropatía amiloide familiar. Recientemente, un ensayo clínico en fase III, multicéntrico, internacional, doble ciego y aleatorizado, realizado en 441 pacientes con cardiopatía por ATTR con un seguimiento de 30 meses, ha evidenciado que la administración de tafamidis (20mg o 80 mg/día) reduce la mortalidad total, mejora la capacidad funcional (medida con el test de la marcha en 6 minutos) y la calidad de vida (evaluada con el test KCCQ-OS) en todos los pacientes. En cambio, la tasa de hospitalizaciones cardiovasculares se reduce solamente en aquellos pacientes en clase funcional de la NYHA I-II, quienes presentan menor tiempo de evolución. Esto pone de manifiesto la necesidad de un diagnóstico y tratamiento precoces (64).

En resumen, Tafamidis promueve la estabilización del tetrámero, reduce la amiloidogénesis de novo, mejora calidad de vida y aumenta la supervivencia de los pacientes con un buen perfil de seguridad (ver figura 12).



**Figura 11. Tasa de supervivencia y de hospitalización en pacientes tratados con Tafamidis Vs. Placebo.**

*Imagen extraída de Maurer et al; N England J Med 2018 (67)*

- Representación gráfica de la mayor supervivencia total en todos los subgrupos tratados con Tafamidis. En cambio, la tasa de hospitalizaciones cardiovasculares se reduce sólo en pacientes con CF I-II (NYHA). Los pacientes en CF III presentan más hospitalizaciones a pesar del tratamiento óptimo, probablemente debido al mayor tiempo de evolución de la enfermedad.
- Representación gráfica de la mortalidad total en el grupo tratado con Tafamidis frente al placebo.

- Diflunisal (Dolobid<sup>®</sup>): antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que ha demostrado estabilizar los niveles de TTR in vitro. En pacientes con afección cardíaca y polineuropatía familiar, se evidencia un enlentecimiento de la neuropatía y mejora de la calidad de vida comparado con el placebo. Sin embargo, los parámetros ecocardiográficos no mejoran. Además, un número elevado de pacientes (52%) abandonó el tratamiento por sus efectos secundarios (disfunción renal, sangrado gastrointestinal, hipertensión arterial, retención hídrica)(65). La evidencia del diflunisal en la cardiopatía ATTR es muy escasa. Solo cuenta con un único estudio unicéntrico, no aleatorizado y con escasos pacientes, quienes presentaron menores ingresos cardiológicos pero mayor deterioro renal(66).

En resumen, no es un buen fármaco aplicable a pacientes cardiopatas por su perfil de efectos adverso. De hecho no está disponible en España. En el extranjero se prescribe como uso compasivo (fuera de ficha técnica) en pacientes con amiloidosis cardíaca por TTR, buena función renal y bajo riesgo de sangrado. Siempre con una estrecha monitorización de los múltiples efectos secundarios(67).

- Tolcapona: inhibidor oral de la catecol-o-metiltransferasa (aprobada en el tratamiento del Parkinson), posee capacidad para unirse *in vitro* a la TTR de pacientes con ATTRwt y ATTRm (Val122Ile) con mayor afinidad que otros estabilizadores(68). Requiere de más estudios para su futura aplicación terapéutica en la ATTR.
- AG10: potente y selectivo estabilizador en pacientes con ATTRwt y ATTRm (mutación Val122Ile), previene la disgregación *in vitro* de TTR en pacientes con miocardiopatía amiloide familiar. Actualmente, se encuentra en fase I de ensayo clínico (NCT 03294707).(69)

## ELIMINADORES O DISRUPTORES DE TTR

Actualmente se investigan varias moléculas capaces de acelerar el aclaramiento de los depósitos amiloideos en el miocardio.

- La combinación de doxiciclina y ácido taucoursodesoxicólico (TUDCA) es capaz de eliminar los depósitos de TTR en ratones(70). Un ensayo clínico en fase II en 40 pacientes con ATTR, ha demostrado que la administración conjunta durante 12 meses (100mg/12 horas de doxiciclina junto a 250mg/8horas de TUDCA) estabiliza la progresión neurológica, el NT-ProBNP, la clase funcional, la FEVI y el grosor miocárdico(71). Sin embargo, la tasa de abandono del tratamiento es muy elevada (36-44%) por sus efectos secundarios (fotosensibilidad y alteraciones gastrointestinales) (72).
- La EGCG (epigallocatequina-3 galato) es el polifenol más presente en el extracto del té verde. Es capaz de inhibir la formación de agregados amiloideos así como eliminar los ya formados, tanto *in vitro* como en ratones. Un reciente ensayo clínico (en fase II) en 25 pacientes con ATTRwt, demostró que la toma diaria de 600mg de EGCG induce a una disminución del grosor ventricular izquierdo del 6% en la RMC, con una FEVI variable(73). Pudiéndose ser una buena alternativa en estos pacientes.
- Se ha comprobado *in vitro* que la cúrcuma es capaz de estabilizar la TTR (al unirse al dominio de unión de la T4) y de eliminar los depósitos amiloideos (al estimular la actividad fagocítica). Aunque existen estudios preliminares en animales, aún faltan estudios clínicos en pacientes con ATTR(74).
- El PRX004 es un anticuerpo monoclonal que se une específicamente a los monómeros y formas nativas mal plegadas de TTR. Activa la fagocitosis por lo que previene el depósito y favorece el aclaramiento de los agregados ya formados(75). Actualmente, se está desarrollando un ensayo clínico en fase I (NCT03336580) con 36 pacientes con ATTRm, lo que arrojará luz acerca de su futura utilidad clínica.

## 8. CONCLUSIONES

---

La amiloidosis cardiaca por transtiretina (ATTR) es una entidad cada vez más diagnosticada en nuestro medio gracias a los avances en las técnicas de imagen (como el GLS, la RMC o la gammagrafía nuclear). De hecho, el empleo de la gammagrafía ósea unida a la exclusión de proteínas monoclonales permite identificar la ATTR con elevada certeza, y así, evitar la realización de pruebas invasivas como la biopsia endomiocárdica. De hecho, este nuevo abordaje diagnóstico hace que la entidad sea reconocida con mayor prontitud.

En cuanto a la clínica, cabe destacar que las manifestaciones osteomusculares (síndrome del túnel carpiano, estenosis del canal lumbar y rotura atraumática del bíceps) preceden a la clínica cardiaca unos 5-10 años. Por ello, la determinación histológica de las muestras quirúrgicas, obtenidas tras la intervención de estos procesos, podría ser un buen método de cribado de la enfermedad en el futuro.

Respecto al tratamiento, en los últimos años se han desarrollado nuevos fármacos que enlentecen la progresión neurológica, mejoran la función cardiaca y aumentan la supervivencia. Esto, ha supuesto un cambio radical en el abordaje terapéutico y en el pronóstico de la ATTR, pasando de ser una patología considerada mortal a ser una entidad tratable.

En conclusión, el desarrollo del nuevo algoritmo diagnóstico ha supuesto un cambio de paradigma en la amiloidosis cardiaca, permitiendo una identificación precoz y certera de la misma. De igual forma, sería altamente recomendable establecer un protocolo de cribado en pacientes con manifestaciones osteomusculares para que el paciente sea diagnosticado con la mayor brevedad y pueda acceder en fases iniciales de la enfermedad a los nuevos tratamientos disponibles.

## 9. AGRADECIMIENTOS

---

Quisiera agradecer el apoyo recibido por parte del equipo directivo del presente *Trabajo Fin de Grado* (TFG), tanto en la búsqueda bibliográfica como en la orientación académica recibida.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

---

Los artículos de mayor relevancia en la redacción del presente trabajo son señalados de la siguiente forma:

- Moderada importancia
  - Gran importancia
1. • García-Pavía P, Tomé-Esteban MT, Rapezzi C. Amiloidosis. También una enfermedad del corazón. *Rev Española Cardiol*. 2011;64(9):797–808.
  2. •• González-López E, López-Sainz Á, García-Pavía P. Diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardiaca por transtiretina. Progreso y esperanza. *Rev Española Cardiol [Internet]*. 2017 Nov 1 [cited 2019 Mar 29];70(11):991–1004. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893217303500>
  3. Kyle RA, Linos A, Beard CM, Linke RP, Gertz MA, Fallon WMO, et al. Incidence and Natural History. *Blood*. 1992;79(7):1817–22.
  4. Cooke RMT, Perugini E, Pastorelli F, Leone O, Merlini G, Biagini E, et al. Gender-related risk of myocardial involvement in systemic amyloidosis. *Amyloid*. 2008;15(1):40–8.
  5. Nativi-Nicolau J, Maurer MS. Amyloidosis cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol*. 2018;1.

6. • Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Trends Cardiovasc Med* [Internet]. 2018;28(1):10–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tcm.2017.07.004>
7. Ikram A, Sperry BW, Vranian MN, Hachamovitch R, Valent J, Hanna M, et al. Efficacy of Chemotherapy for Light-Chain Amyloidosis in Patients Presenting With Symptomatic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(25):2941–8.
8. Brenner DA, Jain M, Pimentel DR, Wang B, Connors LH, Skinner M, et al. Human Amyloidogenic Light Chains Directly Impair Cardiomyocyte Function Through an Increase in Cellular Oxidant Stress. *Circ Res*. 2004;94(8):1008–10.
9. Dubrey SW, Hawkins PN, Falk RH. Amyloid diseases of the heart: Assessment, diagnosis, and referral. *Heart*. 2011;97(1):75–84.
10. Kourelis T V., Gertz MA. Improving strategies for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015;13(8):945–61.
11. Salvi F, Longhi S, Bartolomei I, Lorenzini M, Milandri A, Gagliardi C, et al. Cardiac amyloidosis: the great pretender. *Heart Fail Rev*. 2015;20(2):117–24.
12. • Donnelly JP, Hanna M. Cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med* [Internet]. 2017;84(12 Suppl 3):12–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29257735>
13. • Lorenzini M, Gallelli I, Biagini E, Longhi S, Quarta CC, Riva L, et al. Transthyretin-related amyloidoses and the heart: a clinical overview. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2010;7(7):398–408. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2010.67>
14. Mp A, Hh A, Ra P, Polyneuropathy FA, Amyloidosis FT, Attr H, et al. Hereditary Transthyretin Amyloidosis. In 2019. p. 1–40.
15. • Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, Grogan M, Coelho T, Cruz M, et al. Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(21):2451–66.
16. • Leone O, Lorenzini M, Quarta CC, Salvi F, Ferlini A, Arpesella G, et al. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. *Eur Heart J*. 2012;34(7):520–8.
17. Quarta CC, Buxbaum JN, Shah AM, Falk RH, Claggett B, Kitzman DW, et al. The Amyloidogenic V122I Transthyretin Variant in Elderly Black Americans. *N Engl J Med*. 2014;372(1):21–9.
18. Dzungu JN, Anderson LJ, Whelan CJ, Hawkins PN. Cardiac transthyretin amyloidosis. *Heart*. 2012;98(21):1546–54.
19. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, Notkola IL, Sulkava R, Hardy J, et al. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: A population-based autopsy study. *Ann Med*. 2008;40(3):232–9.
20. Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, Dogan A, Grogan DR, Dunlay SM, et al. Left ventricular amyloid deposition inpatientswith heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Hear Fail*. 2014;2(2):113–22.
21. • Robles C, Bornstein B, Salas C, de Haro-del Moral FJ, Guzzo-Merello G, Garcia-Pavia P, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2585–94.
22. Longhi S, Lorenzini M, Gagliardi C, Milandri A, Marzocchi A, Marrozzini C, et al. Coexistence of Degenerative Aortic Stenosis and Wild-Type Transthyretin-Related Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2016;9(3):325–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.04.012>
23. • Halatchev IG, Zheng J, Ou J. Wild-type transthyretin cardiac amyloidosis (ATTRwt-CA), previously known as senile cardiac amyloidosis: Clinical presentation, diagnosis, management

- and emerging therapies. *J Thorac Dis.* 2018;10(3):2034–45.
24. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(10):1014–20.
  25. • González-López E, Gagliardi C, Dominguez F, Quarta CC, De Haro-Del Moral FJ, Milandri A, et al. Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: Disproving myths. *Eur Heart J.* 2017;38(24):1895–904.
  26. Treibel TA, Fontana M, Gilbertson JA, Castelletti S, White SK, Scully PR, et al. Occult transthyretin cardiac amyloid in severe calcific aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016;9(8):1–10.
  27. • Nakagawa M, Doden T, Sekijima Y, Ikeda S-I, Tojo K, Yoshinaga T, et al. Carpal tunnel syndrome: a common initial symptom of systemic wild-type ATTR (ATTRwt) amyloidosis. *Amyloid.* 2016;23(1):58–63.
  28. •• Phelan D, Evans PJ, Sperry BW, Tang WHW, Tan CD, Maschke S, et al. Tenosynovial and Cardiac Amyloidosis in Patients Undergoing Carpal Tunnel Release. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(17):2040–50.
  29. Yanagisawa A, Ueda M, Sueyoshi T, Okada T, Fujimoto T, Ogi Y, et al. Amyloid deposits derived from transthyretin in the ligamentum flavum as related to lumbar spinal canal stenosis. *Mod Pathol* [Internet]. 2015;28(2):201–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2014.102>
  30. • Geller HI, Singh A, Alexander KM, Mirto TM, Falk RH. Association between ruptured distal biceps tendon and wild-type transthyretin cardiac amyloidosis. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2017;318(10):962–3.
  31. Narotsky DL, Castano A, Weinsaft JW, Bokhari S, Maurer MS. Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis: Novel Insights From Advanced Imaging. *Canadian Journal of Cardiology.* 2016.
  32. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Leone O, et al. Systemic cardiac amyloidoses: Disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation.* 2009;120(13):1203–12.
  33. • Mankad AK, Shah KB. Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Curr Cardiol Rep.* 2017;19(10).
  34. Quarta CC, Solomon SD, Uraizee I, Kruger J, Longhi S, Ferlito M, et al. Left ventricular structure and function in transthyretin-related versus light-chain cardiac amyloidosis. *Circulation.* 2014;
  35. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, Popović ZB, Hanna M, Plana JC, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart.* 2012;
  36. • Fontana M, Pica S, Reant P, Abdel-Gadir A, Treibel TA, Banyersad SM, et al. Prognostic value of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation.* 2015;
  37. Tuzovic M, Yang EH, Baas AS, Depasquale EC, Deng MC, Cruz D, et al. Cardiac Amyloidosis: Diagnosis and Treatment Strategies. *Curr Oncol Rep.* 2017;19(7).
  38. Izumiya Y, Takashio S, Oda S, Yamashita Y, Tsujita K. Recent advances in diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. *J Cardiol* [Internet]. 2018;71(2):135–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2017.10.003>
  39. Fontana M, Banyersad SM, Treibel TA, Maestrini V, Sado DM, White SK, et al. Native T1 mapping in transthyretin amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;
  40. Barison A, Aquaro GD, Pugliese NR, Cappelli F, Chiappino S, Vergaro G, et al. Measurement of myocardial amyloid deposition in systemic amyloidosis: Insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Intern Med.* 2015;
  41. Hur DJ, Dicks DL, Huber S, Mojibian HR, Meadows JL, Seropian SE, et al. Serial Native T1

- Mapping to Monitor Cardiac Response to Treatment in Light-Chain Amyloidosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;
42. Oda S, Utsunomiya D, Morita K, Nakaura T, Yuki H, Kidoh M, et al. Cardiovascular magnetic resonance myocardial T1 mapping to detect and quantify cardiac involvement in familial amyloid polyneuropathy. *Eur Radiol*. 2017;
  43. ● Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RMT, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99m Tc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;
  44. ●● Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2016;
  45. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, Longhi S, Pettinato C, Leone O, et al. Usefulness and limitations of 99mTc-3, 3-diphosphono-1, 2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in the aetiological diagnosis of amyloidotic cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;
  46. Suhr OB, Anan I, Backman C, Karlsson A, Lindqvist P, Mörner S, et al. Do troponin and B-natriuretic peptide detect cardiomyopathy in transthyretin amyloidosis? *J Intern Med*. 2008;
  47. Damy T, Deux JF, Moutereau S, Guendouz S, Mohty D, Rappeneau S, et al. Role of natriuretic peptide to predict cardiac abnormalities in patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *Amyloid*. 2013;
  48. Kristen A V., Maurer MS, Rapezzi C, Mundayat R, Suhr OB, Damy T, et al. Impact of genotype and phenotype on cardiac biomarkers in patients with transthyretin amyloidosis - Report from the Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS). *PLoS One*. 2017;
  49. Frustaci A, Pieroni M, Chimenti C. The role of endomyocardial biopsy in the diagnosis of cardiomyopathies. *Ital Heart J*. 2002;
  50. Quarta CC, Gonzalez-Lopez E, Gilbertson JA, Botcher N, Rowczenio D, Petrie A, et al. Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis. *Eur Heart J*. 2017;
  51. García-Pavía P, Avellana P, Bornstein B, Heine-Suñer D, Cobo-Marcos M, Gómez-Bueno M, et al. Abordaje familiar en la amiloidosis cardiaca hereditaria por transtiretina. *Rev Esp Cardiol*. 2011;
  52. Swiger K, Cornell RF, Singh J, Goodman S, Ritts AJ, Lenihan DJ. Current Concepts of Cardiac Amyloidosis. *Heart Fail Clin*. 2017;13(2):409–16.
  53. ● Dahm CN, Frank Cornell R, Lenihan DJ. Advances in Treatment of Cardiac Amyloid. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2018;20(5).
  54. aus dem Siepen F, Hein S, Bauer R, Katus HA, Kristen A V. Standard heart failure medication in cardiac transthyretin amyloidosis: useful or harmful? *Amyloid*. 2017;
  55. Pollak A, Falk RH. Left ventricular systolic dysfunction precipitated by verapamil in cardiac amyloidosis. *Chest*. 1993;
  56. CASSIDY JT. Cardiac amyloidosis. Two cases with digitalis sensitivity. *Ann Intern Med*. 1961;
  57. Feng DL, Syed IS, Martinez M, Oh JK, Jaffe AS, Grogan M, et al. Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2009;
  58. Castaño A, Drachman BM, Judge D, Maurer MS. Natural history and therapy of TTR-cardiac amyloidosis: emerging disease-modifying therapies from organ transplantation to stabilizer and silencer drugs. *Heart Fail Rev*. 2015;
  59. Thenappan T, Fedson S, Rich J, Murks C, Husain A, Pogoriler J, et al. Isolated heart transplantation for familial transthyretin (TTR) V122I cardiac amyloidosis. *Amyloid*. 2014;
  60. Carvalho A, Rocha A, Lobato L. Liver transplantation in transthyretin amyloidosis: Issues and challenges. *Liver Transplantation*. 2015.
  61. ●● Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, Yang C-C, Ueda M, Kristen A V., et al. Patisiran,

- an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;
62. • Benson MD, Ackermann EJ, Monia BP. Treatment of transthyretin cardiomyopathy with a TTR-specific antisense oligonucleotide (IONIS-TTR Rx) . *Amyloid*. 2017;
  63. •• Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Jul 4;379(1):22–31. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716793>
  64. •• Hanna M, Damy T, Elliott PM, Schwartz JH, Riley S, Grogan M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379(11):1007–16.
  65. Berk JL, Suhr OB, Obici L, Sekijima Y, Zeldenrust SR, Yamashita T, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: A randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2013;
  66. Castaño A, Helmke S, Alvarez J, Delisle S, Maurer MS. Diflunisal for ATTR Cardiac Amyloidosis. *Congest Hear Fail*. 2012;
  67. Hanna M. Novel drugs targeting transthyretin amyloidosis. *Curr Heart Fail Rep*. 2014;
  68. Sant’Anna R, Gallego P, Robinson LZ, Pereira-Henriques A, Ferreira N, Pinheiro F, et al. Repositioning tolcapone as a potent inhibitor of transthyretin amyloidogenesis and associated cellular toxicity. *Nat Commun*. 2016;
  69. Penchala SC, Connelly S, Wang Y, Park MS, Zhao L, Baranczak A, et al. AG10 inhibits amyloidogenesis and cellular toxicity of the familial amyloid cardiomyopathy-associated V122I transthyretin. *Proc Natl Acad Sci*. 2013;
  70. Cardoso I, Martins D, Ribeiro T, Merlini G, Saraiva MJ. Synergy of combined Doxycycline/TUDCA treatment in lowering Transthyretin deposition and associated biomarkers: Studies in FAP mouse models. *J Transl Med*. 2010;
  71. Obici L, Cortese A, Lozza A, Lucchetti J, Gobbi M, Palladini G, et al. Doxycycline plus tauroursodeoxycholic acid for transthyretin amyloidosis: A phase II study. In: *Amyloid*. 2012.
  72. Wixner J, Pilebro B, Lundgren HE, Olsson M, Anan I. Effect of doxycycline and ursodeoxycholic acid on transthyretin amyloidosis. *Amyloid*. 2017.
  73. aus dem Siepen F, Bauer R, Aurich M, Buss SJ, Steen H, Altland K, et al. Green tea extract as a treatment for patients with wild-type transthyretin amyloidosis: An observational study. *Drug Des Devel Ther*. 2015;
  74. Alexander KM, Singh A, Falk RH. Novel pharmacotherapies for cardiac amyloidosis. *Pharmacology and Therapeutics*. 2017.
  75. Higaki JN, Chakrabartty A, Galant NJ, Hadley KC, Hammerson B, Nijjar T, et al. Novel conformation-specific monoclonal antibodies against amyloidogenic forms of transthyretin. *Amyloid*. 2016;