

CONCIENTIZACIÓN SOBRE LA AMILOIDOSIS

*Para pacientes y su red de apoyo, incluidos médicos,
enfermeros y estudiantes de medicina*



Publicado en octubre de 2013.

Este folleto ha sido realizado con el asesoramiento de Amyloidosis Support Groups. Agradecemos especialmente a los médicos Morie Gertz, Angela Dispenzieri, Martha Grogan, Shaji Kumar, Nelson Leung, Mathew Maurer, Maria Picken, Janice Wiesman y Vaishali Sanchorawala.

Si bien la información aquí contenida tiene como fin ser precisa, las ciencias médicas evolucionan continuamente. Como tal, el contenido de esta publicación se presenta únicamente con fines educativos. No tiene como fin servir como consejo médico. Todas las decisiones relacionadas con la atención médica deben analizarse con un médico en ejercicio calificado.

Material gráfico © Fairman Studios, LLC.

Imagen de la portada: A menudo, la amiloidosis se presenta en personas mayores y de mediana edad, pero también en pacientes entre los 30 y los 40 años, y a veces incluso menores.

ÍNDICE

1	Introducción rápida	1
2	¿Qué es la amiloidosis?	2
3	Tipos de amiloidosis	7
4	Diagnóstico	17
5	Tratamientos	26
6	Centros importantes de amiloidosis	37
7	Recursos en línea	39

1. INTRODUCCIÓN RÁPIDA

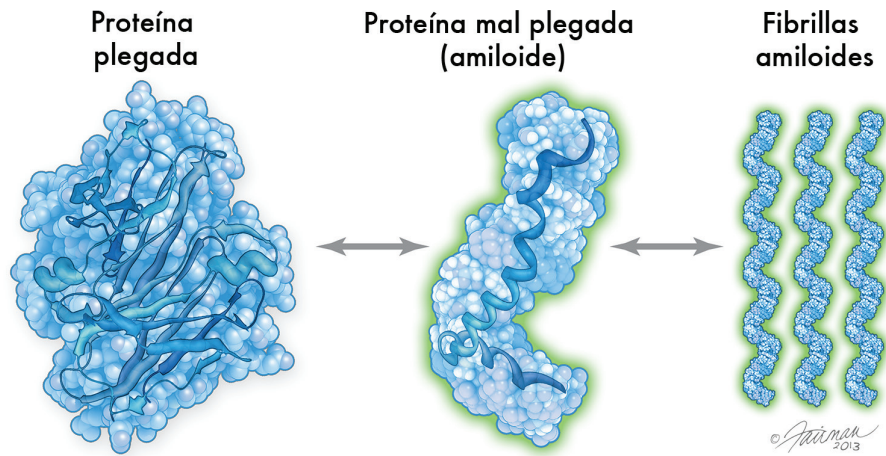
Todas las proteínas normales de nuestro cuerpo son biodegradables y reciclables. La amiloidosis es una enfermedad en la que las proteínas anormales (amiloides) son resistentes a la degradación. Como consecuencia, las proteínas amiloides se depositan y acumulan en los tejidos del cuerpo. Si los amiloides se acumulan en el riñón, el corazón, el hígado, el tubo digestivo o los nervios, esto causa que los órganos no funcionen bien. Por lo tanto, los síntomas de amiloidosis se relacionan con el funcionamiento anormal de los órganos afectados. Generalmente, los pacientes presentan algunos de los siguientes síntomas: pérdida de peso sin explicación, cansancio, falta de aire, orina con espuma, hinchazón de tobillos y piernas, e insensibilidad y hormigueo en manos y pies. Estas son manifestaciones de daño en los órganos subyacentes a partir de la proteína amiloide insoluble. Los tratamientos están diseñados para disolver los depósitos de amiloides o para interrumpir su producción. Si no se trata, la enfermedad puede ser potencialmente mortal. Por lo tanto, el diagnóstico temprano y preciso es clave para alcanzar resultados positivos.

2. ¿QUÉ ES LA AMILOIDOSIS?

A lo largo de nuestra vida, el ADN se codifica para la fabricación de moléculas pequeñas llamadas proteínas. Estas proteínas brindan la estructura y la función de casi todos los procesos biológicos de la vida. Las enzimas que facilitan la química de nuestras células, las hormonas que afectan la regulación y el crecimiento de nuestro cuerpo, y los anticuerpos que forman nuestra respuesta inmunitaria son todos ejemplos de proteínas en acción. Prácticamente todo en nuestros cuerpos, desde el color de nuestros ojos, pasando por la forma en que nuestra sangre transporta el oxígeno, hasta nuestra capacidad de digerir la leche, está determinado por las proteínas que producimos.

Una vez que el cuerpo las produce, las proteínas se plegarán naturalmente en una forma en particular. Esta forma particular de una molécula proteínica es lo que permite su función específica. En pocas palabras, cuando las proteínas se pliegan adecuadamente, funcionan como deben, y nuestra salud es relativamente buena. Cuando las proteínas se pliegan mal, esto afecta la capacidad de nuestro cuerpo de funcionar y, con el tiempo, pueden surgir problemas.

Las proteínas mal plegadas pueden producirse debido a causas genéticas, o por otros factores relacionados con la inflamación crónica o con el envejecimiento. Sin embargo, nuestros cuerpos generalmente pueden identificar y eliminar estas proteínas anormales. No obstante, en algunos casos, producimos demasiadas proteínas anormales y nuestro cuerpo no puede controlarlas, o no podemos degradar y limpiar las proteínas en absoluto. Estos defectos en el procesamiento y la producción de proteínas están relacionados con muchas enfermedades.



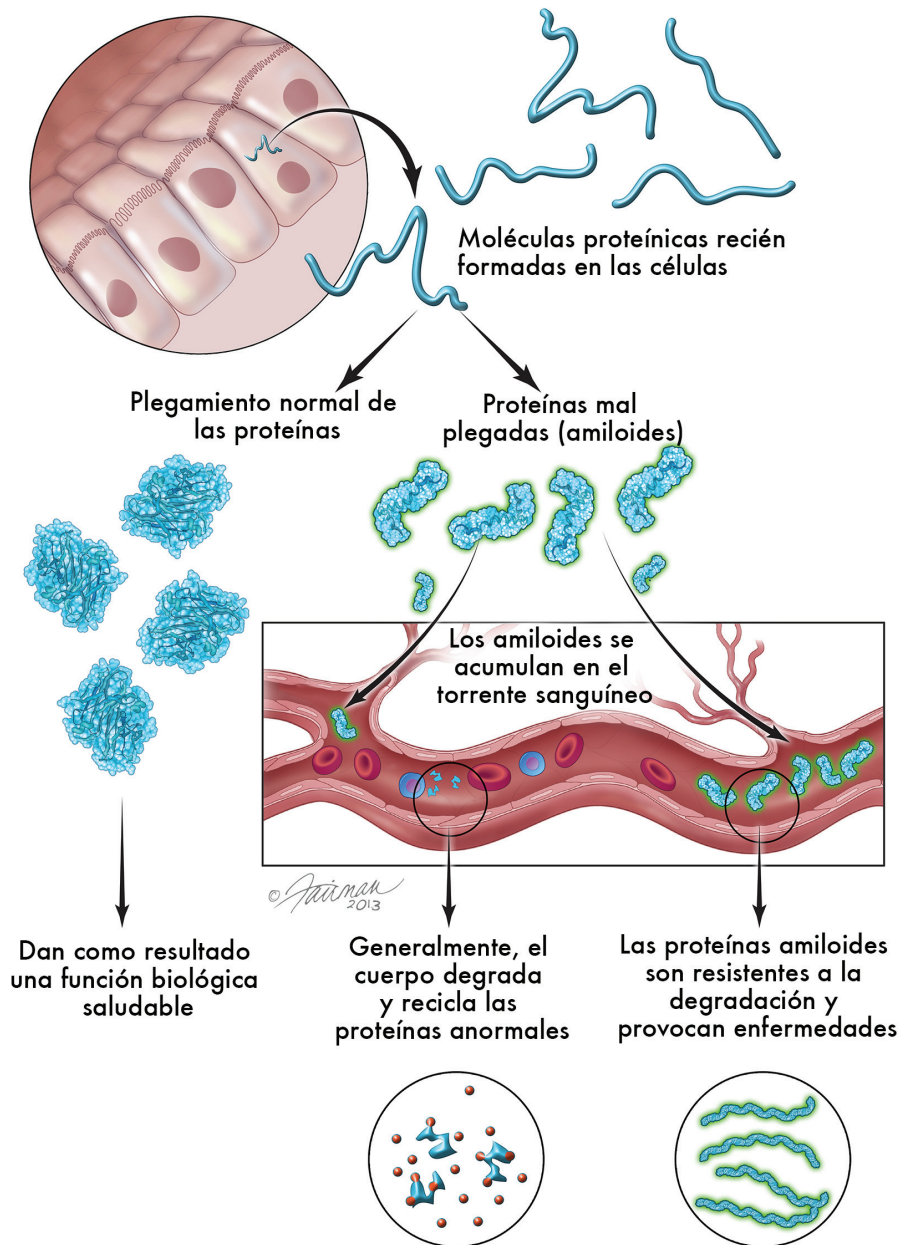
Vista del microscopio electrónico de barrido de las fibrillas amiloides

Los amiloides son una sustancia semejante al almidón producto del mal plegamiento de las proteínas. Los amiloides se unen y forman fibras lineales rígidas (fibrillas) que se depositan en los tejidos y órganos.

En términos generales, la amiloidosis es una clase en la creciente lista de trastornos de plegamiento de proteínas. Si bien existen muchos tipos diferentes de amiloidosis, en todos los casos las proteínas mal plegadas, llamadas amiloides (que significa “semejante al almidón”), adoptan una forma particular que hace que sea difícil para el cuerpo degradarlas. Debido a este mal plegamiento, las proteínas amiloides se unen y forman fibras lineales rígidas (o fibrillas) que se acumulan en los órganos y tejidos de nuestro cuerpo. Según dónde se acumulen los amiloides, como en el riñón, el corazón y los nervios, pueden manifestarse distintos síntomas y afecciones potencialmente mortales.

Si bien la amiloidosis se conoce desde el siglo XIX, solo en las últimas décadas ha llegado a entenderse la enfermedad. Actualmente, se han identificado más de 25 proteínas distintas que contribuyen con la amiloidosis (las formas principales se describen en la siguiente sección). Los tipos adicionales de proteínas precursoras que pueden causar la formación de amiloides continúan descubriéndose mediante la investigación continua.

Ciertamente, la amiloidosis es una afección poco frecuente y a la que a menudo no se le presta atención. Cada año, aproximadamente 50.000 personas en todo el mundo se ven afectadas por la enfermedad, y se le diagnostica a más de 3.000 personas solo en Norteamérica. Esta es aproximadamente una quinta parte de la incidencia del mieloma múltiple, y similar a la incidencia de la enfermedad de Hodgkin o la leucemia mielógena crónica. Dada su rareza, es posible que los estudiantes de medicina y los médicos no esperen ver amiloidosis en sus consultorios. Además, debido al constante empeoramiento de los síntomas de la enfermedad y a que estos son tan



poco específicos (p. ej.: cansancio o falta de aire), puede confundirse con problemas más comunes como enfermedades cardiovasculares y de los pulmones. Por ello, es muy probable que el predominio real de la amiloidosis sea mayor que lo que se conoce actualmente.

Es de suma importancia que los médicos y patólogos consideren la amiloidosis como parte de su diagnóstico diferencial (analizado en la sección 4). Dadas las propiedades espectroscópicas y de tinción únicas de las proteínas amiloides, hacer la prueba de detección de la enfermedad es algo muy sencillo. El diagnóstico temprano y preciso es esencial para que los pacientes se beneficien de los tratamientos nuevos (analizados en la sección 5) disponibles para mejorar y prolongar su vida.

Las proteínas mal plegadas pueden producirse debido a causas genéticas o por otros factores relacionados con la inflamación crónica o con el envejecimiento.

3. TIPOS DE AMILOIDOSIS

Existen muchas proteínas diferentes en nuestro cuerpo que pueden plegarse mal y producir amiloidosis. La predisposición a formar proteínas anormales puede heredarse de nuestros padres, o incluso surgir a partir de mutaciones del ADN adquiridas durante nuestra vida. En algunos casos, la amiloidosis es el resultado de enfermedades infecciosas o inflamatorias crónicas, o de diálisis renales a largo plazo. No obstante, la mayoría de los casos diagnosticados son causados por una afección de la médula ósea que tiene similitudes con el mieloma múltiple.

A medida que las proteínas amiloides se acumulan en nuestro torrente sanguíneo, terminan por depositarse en órganos y tejidos. Las fibrillas amiloides que se dan como resultado pueden afectar muchos sistemas de órganos o ubicarse en una sola área del cuerpo. Los amiloides se depositan más frecuentemente en el riñón, el corazón y los nervios; el hígado, el bazo, el tubo digestivo y las vías respiratorias también se ven afectadas ocasionalmente. Los amiloides a menudo se encuentran en el páncreas de las personas que desarrollan diabetes en la edad adulta.

A pesar de que las proteínas precursoras que dan lugar a la amiloidosis tienen distintas formas y tamaños, todas comparten la misma estructura mal plegada de los depósitos de amiloides. Esta función integradora de los amiloides en que la forma de hélice alfa (α) normal de la proteína se pliega mal y forma una hoja plegada beta (β) permite el diagnóstico preciso y a tiempo de la enfermedad (analizado en la siguiente sección).

Si bien los síntomas y tratamientos de la afección dependen de los órganos afectados, los diversos tipos de amiloidosis pueden clasificarse según la proteína precursora afectada. Como puede observarse en la Tabla 1 (siguiente página), se utiliza un conveniente sistema de nombres, como en el caso del prefijo “A”, que se refiere a amiloides, seguido de la abreviatura de la proteína asociada. Por ejemplo, AL designa los amiloides derivados de anticuerpos de cadena ligera; AA designa la proteína de amiloide sérico A; y ATTR designa amiloides de transtiretina.

A medida que se caracterizan las nuevas proteínas amiloides y que nuestros conocimientos médicos se profundizan, es posible analizar los distintos tipos de amiloidosis desde una perspectiva más amplia. A continuación, aparece una breve descripción de amiloidosis AL; amiloidosis AA, amiloidosis familiar; amiloidosis sistémica senil; y amiloidosis ALECT2, relacionada con diálisis y localizada.

Amiloidosis AL

La amiloidosis AL (o primaria) es la forma más comúnmente diagnosticada de la enfermedad, y representa el 85 % de todos los casos en países desarrollados. El trastorno comienza en la médula ósea, el tejido blando que llena las cavidades de los huesos, donde se forman los glóbulos rojos y blancos. Un tipo de glóbulo blanco, llamado plasmocito, produce anticuerpos que nos protegen de las infecciones. Estos anticuerpos proteínicos (inmunoglobulinas) están compuestos por moléculas de cadenas ligeras y pesadas. Normalmente,

TIPO	ENTE DE AMILOIDE (proteína precursora)	SÍNDROME
AL, AH, ALH	Plasmocitos en la médula ósea (Cadenas ligeras o pesadas de inmunoglobulina, o ambas)	La forma primaria de amiloidosis, similar al mieloma múltiple; afecta los riñones, el corazón, el hígado, el tubo digestivo y los nervios.
AA	Proteína inflamatoria circulante (Amiloide sérico A)	Secundaria a enfermedades infecciosas e inflamatorias crónicas que afectan los riñones y el hígado.
ALECT2	Glóbulos blancos (Quimiotaxis leucocitaria 2)	Clínicamente se asemeja a AL; afecta los riñones y el hígado.
A β 2M	Proteína sérica circulante (β ₂ -microglobulina)	Relacionada con diálisis; afecta las articulaciones y los tendones.
ATTR	Proteína natural y mutante producida en el hígado (Transtirefina)	Hereditaria con más de 100 mutaciones; afecta el sistema nervioso, el corazón y los riñones. La mutación de Val-122-Ile es común en afroamericanos y causa enfermedades cardíacas. Forma de senilidad natural y no hereditaria que causa enfermedades cardíacas en ancianos.
AFib	Proteína mutante producida en el hígado (Cadena-a de fibrinógeno A)	Hereditaria; afecta los riñones.
AApoA1	Proteína sérica circulante (Apolipoproteínas A1)	Hereditaria; afecta el hígado, el corazón, los riñones y los nervios.
ALys	Proteína sérica circulante (Lisocima)	Hereditaria; afecta el tubo digestivo y los riñones.
AGel	Proteína sérica circulante (Gelsolina)	Hereditaria; afecta la piel, los nervios y los riñones.
Localizada	Plasmocitos en tejidos locales (Cadenas ligeras de inmunoglobulina)	Se da principalmente en la vejiga, la piel y las vías respiratorias.

Tabla 1: Ejemplos de amiloidosis. El sistema de nombres combina una “A” por amiloide con la abreviatura de la proteína subyacente a la afección.

nuestros plasmocitos producen anticuerpos enteros, y nuestro cuerpo degrada estas proteínas y las recicla después de un período breve. En la AL, no obstante, se fabrican demasiadas cadenas ligeras mal plegadas y no ensambladas. Estas “cadenas ligeras libres” (y, en raras ocasiones, cadenas pesadas libres) no pueden degradarse bien. Se unen para formar fibrillas amiloides que se acumulan en el espacio extracelular de los órganos y tejidos. De esta forma, el funcionamiento normal del cuerpo se ve deteriorado. Generalmente, surgen problemas en el riñón, el corazón, el hígado, el bazo, los nervios, los intestinos, la piel, la lengua y los vasos sanguíneos.

Amiloidosis AA

La amiloidosis AA (o secundaria) surge del aumento de niveles de proteína amiloide sérica A circulante. El amiloide sérico A se eleva en la sangre como una respuesta natural a la infección y a la inflamación. En general, si un paciente tiene una afección inflamatoria o infecciosa durante seis meses o más, está en riesgo de desarrollar AA. La amiloidosis surge luego de afecciones infecciosas e inflamatorias crónicas, entre las que se incluyen: reuma, enfermedad del intestino irritable, tuberculosis, osteomielitis, lupus y síndromes de fiebre hereditaria, como fiebre mediterránea familiar. El depósito de amiloidosis generalmente comienza en los riñones, pero el hígado, el bazo, los nódulos linfáticos y los intestinos también se ven afectados comúnmente.

Amiloidosis familiar

La amiloidosis familiar (o hereditaria), como el nombre lo indica, es una forma hereditaria de la enfermedad. Si bien la mutación se produce en el ADN de las personas, o se hereda de los padres, la forma más común de amiloidosis familiar está asociada con la proteína transtiretina (TTR) mutante producida en el hígado. La TTR es una proteína que ayuda a transportar la tiroxina (una hormona tiroidea) y el retinol (vitamina A) dentro del cuerpo. Existen más de 100 mutaciones conocidas de la TTR que hacen que la proteína se vuelva inestable, se pliegue mal y se transforme en amiloides. Varios órganos se ven afectados, especialmente el sistema nervioso y el corazón, y los síntomas aparecen en la mediana edad o en la vejez. Si los nervios son los principales afectados, la afección se conoce como polineuropatía amiloide familiar; si el corazón es el principal afectado, se conoce como miocardiopatía amiloidea familiar.

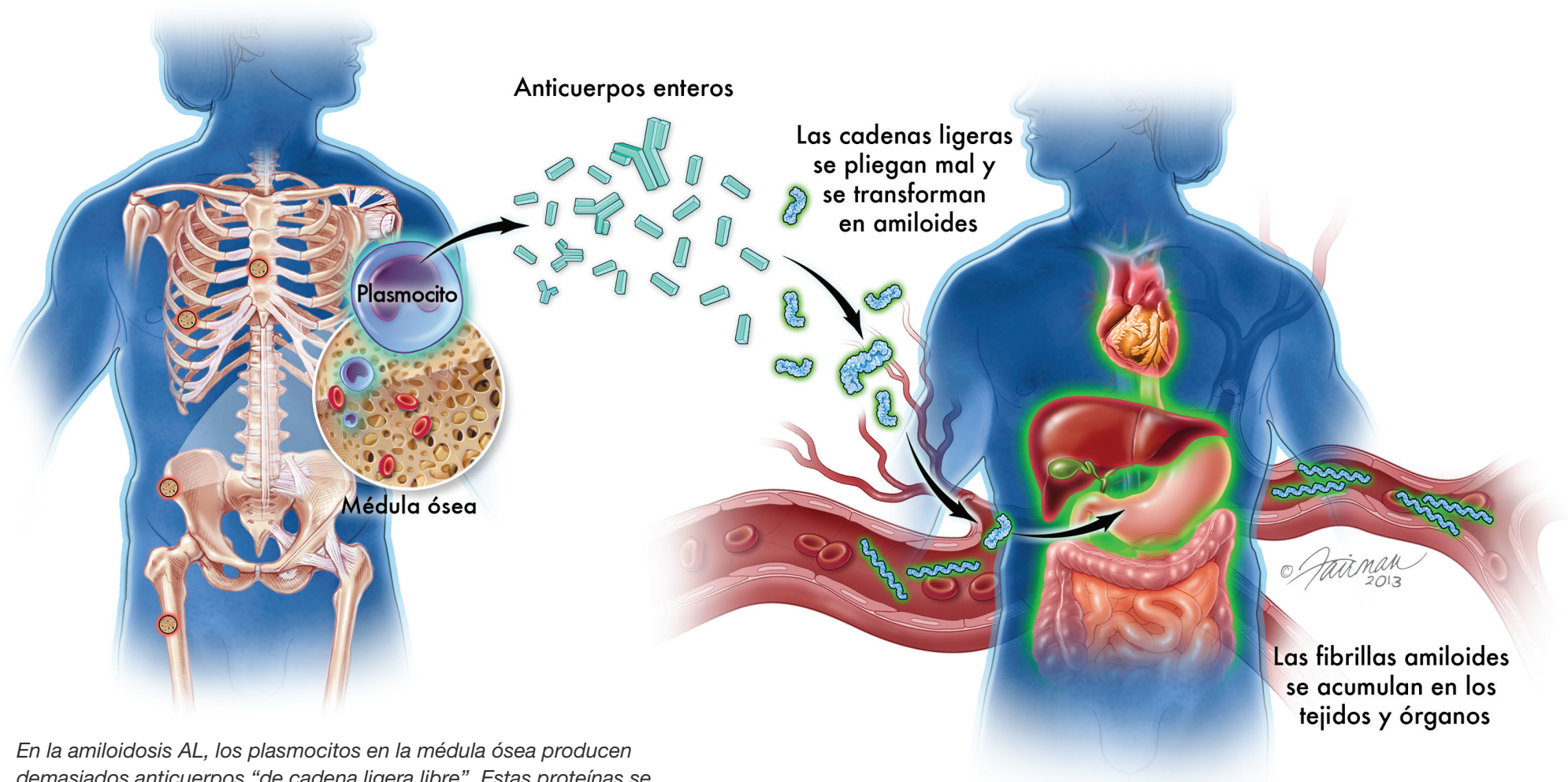
La mutación más común de la TTR se llama Val-30-Met, y causa lesiones nerviosas y problemas eléctricos en el corazón. Otra mutación común en los Estados Unidos es la Thr-60-Ala, que causa engrosamiento del músculo cardíaco. Si bien la amiloidosis mediada por transtiretina (transthyretin-mediated amyloidosis, ATTR) se produce en familias de casi cualquier origen étnico, existe una variante de la TTR, Val-122-Ile, que parece ser común en la población afroamericana. Se calcula que el 4 % de los afroamericanos son portadores de este gen mutante, y representan más del 25 % de los pacientes afroamericanos con amiloidosis. Esta mutación a menudo puede ser la causa no reconocida de enfermedades cardíacas en afroamericanos.

Además de la ATTR, existen otras mutaciones genéticas de distintas proteínas que producen amiloidosis. Aunque son poco frecuentes, algunas de estas incluyen: AFib (de la cadena- α de fibrinógeno A); AApoAI (de apolipoproteína AI); ALys (de lisocima); y AGel (de gelsolina).

Amiloidosis sistémica senil

La amiloidosis sistémica senil (o relacionada con la edad) es una enfermedad de inicio tardío que se adquiere, no se hereda. Los depósitos de amiloides se acumulan en el cuerpo a partir de proteínas normales (naturales). El ejemplo más conocido de la amiloidosis sistémica senil surge de la acumulación de transtiretina (TTR) natural en el corazón de los ancianos. A diferencia de la amiloidosis familiar, no existen mutaciones del gen de TTR, pero la enfermedad cardíaca lentamente progresiva tiene síntomas similares. Ya sea natural o mutante, se piensa que la amiloidosis mediada por TTR es más común que la amiloidosis AL, aunque muchas veces no se diagnostica. Por ejemplo, la TTR natural se encuentra en hasta el 30 % de los pacientes que muestran “insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión conservada”.

Otros ejemplos de amiloidosis senil incluyen los siguientes: APro (de prolactina); ACal (de calcitonina); AIAPP (de amilina); y AANF (de factor natriurético auricular). Todos derivan del mal plegamiento de las proteínas naturales. A pesar de su nombre, esta afección no tiene relación con la senilidad o la demencia.



En la amiloidosis AL, los plasmocitos en la médula ósea producen demasiados anticuerpos “de cadena ligera libre”. Estas proteínas se pliegan mal y forman amiloides, se acumulan en la sangre y se depositan en muchos sistemas de órganos.

Amiloidosis ALECT2

Una de las más recientes incorporaciones a la clase de proteínas amiloides es la ALECT2, derivada de una proteína producida por los glóbulos blancos (leucocitos). Como parte de la investigación continua, aún debe determinarse

si la ALECT2 es el resultado de mutaciones genéticas; sin embargo, el efecto de la enfermedad se asemeja en gran medida a la de AL, y a menudo afecta los riñones. Dado que los depósitos de amiloides pueden producir proteínas

normales (naturales), al igual que la amiloidosis sistémica senil, esta forma de la enfermedad puede no diagnosticarse o diagnosticarse erróneamente. De hecho, un estudio sugirió que la ALECT2 era el tipo de amiloide menos diagnosticado más común, especialmente en pacientes de ascendencia mexicana. En un análisis de muestras renales con amiloides realizado en los últimos 8 años, ALECT2 fue el tercer tipo más común (2,5 %) en comparación con AL (86 %), AA (7 %) y ATTR (1,4 %).

Amiloidosis A β_2 M

La amiloidosis A β_2 M (o relacionada con diálisis) a menudo se da en pacientes que sufren insuficiencia renal y que se han realizado diálisis durante muchos años. Una proteína sérica circulante, la beta-2 microglobulina (β_2 M), se acumula en la sangre porque no puede traspasar el filtro de diálisis. Dado que la β_2 M no se puede excretar del cuerpo, los amiloides resultantes se acumulan en los tejidos, especialmente en las articulaciones y los tendones. Esto hace que haya dolor, rigidez y líquido en las articulaciones, además de síndrome de túnel carpiano.

Amiloidosis localizada

Aunque las formas principales de amiloidosis se describen anteriormente, es importante reconocer que los depósitos de amiloides se pueden dar ocasionalmente en áreas aisladas sin evidencia de enfermedad sistémica. Estos depósitos localizados semejantes a tumores a menudo se producen en la vejiga y las vías respiratorias (p. ej.: la tráquea o los pulmones). También se han diagnosticado depósitos en el ojo, el tubo digestivo, la piel y el pecho. De forma similar a la amiloidosis AL, los depósitos de amiloides localizados están compuestos de proteínas de cadenas

ligeras. Sin embargo, en la amiloidosis localizada, los plasmocitos anormales que producen las cadenas ligeras de amiloides se encuentran en los tejidos afectados, no en la médula ósea.

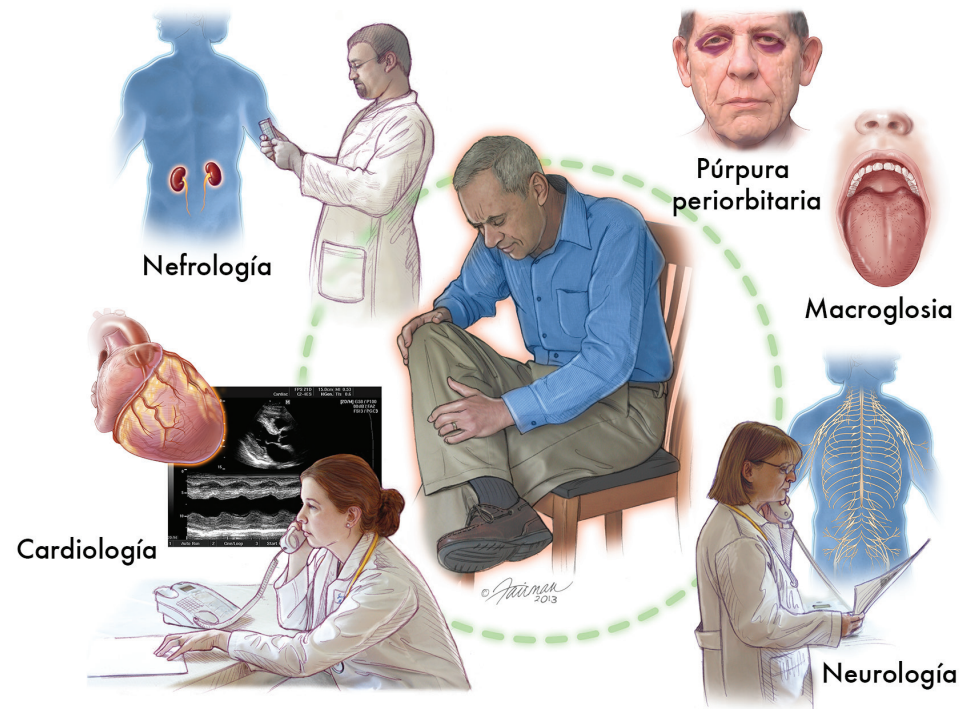
Otros tipos de amiloides no sistémicos están asociados con proteínas de hormonas, el envejecimiento o áreas específicas del cuerpo. Un caso especial de amiloidosis localizada es la angiopatía amiloide cerebral (cerebral amyloid angiopathy, CAA). Si bien la causa aún se desconoce, en algunas personas, la CAA puede ser hereditaria. Los depósitos de proteínas amiloides en las paredes de las arterias cerebrales aumentan el riesgo de sufrir accidentes cerebrovasculares y demencia. Esta afección neurológica es más común en pacientes mayores y no está relacionada con la enfermedad de Alzheimer.

4. DIAGNÓSTICO

En cierto sentido, la amiloidosis no es fácil de reconocer. Sus síntomas son vagos y no específicos, y a menudo se parecen a los síntomas de otras afecciones comunes. Por ejemplo, la falta de aire puede indicar una enfermedad cardíaca, que generalmente surge a causa de aterosclerosis y arteriopatía coronaria. Ciertas personas no pensarían inicialmente en amiloidosis. Además, la proteína en la orina es un indicio temprano de enfermedad renal, al igual que en los pacientes con diabetes, pero normalmente no se piensa en amiloidosis.

La amiloidosis generalmente aparece en personas mayores y de mediana edad, pero también puede darse en pacientes entre los 30 y los 40 años, y a veces incluso menores. Los depósitos de amiloides pueden causar pérdida de peso, cansancio, falta de aire, mareos al ponerse de pie, hinchazón de tobillos y piernas, insensibilidad y hormigueo en manos y pies, orina con espuma, períodos alternativos de estreñimiento y diarrea, y sentirse satisfecho poco tiempo después de comenzar a comer. Además, si a un paciente se le forman hematomas con facilidad, especialmente alrededor de los ojos (púrpura periorbitaria) o presenta agrandamiento de la lengua (macroglosia), es muy probable que la amiloidosis sea la causa subyacente.

A medida que el conjunto de síntomas persiste y empeora, muchos médicos no consideran (o recuerdan) buscar una enfermedad poco frecuente y engañosa. Es común que una persona vea a varios médicos antes de realizarse una biopsia (muestra de tejido), o que desarrolle insuficiencia orgánica antes de recibir un diagnóstico adecuado. De



Los síntomas a menudo son vagos y se parecen a los síntomas de otras afecciones comunes. Por lo tanto, un enfoque multidisciplinario entre los médicos especialistas es esencial para el diagnóstico. En algunos casos, ciertos indicios delatores de la amiloidosis son agrandamiento de la lengua (macroglosia) o formación de hematomas alrededor de los ojos (púrpura periorbitaria).

hecho, si los patólogos esperan información clínica para diagnosticar amiloidosis, perderán la mayoría de las oportunidades.

Si bien la amiloidosis puede afectar tan solo un órgano, a menudo causa problemas sistémicos (es decir, afecta más de un sistema de órganos). Los órganos más comúnmente afectados son los riñones (alrededor del 70 % de los pacientes), el corazón (50 %), el sistema nervioso

(30 %) y el tubo digestivo. Por lo tanto, en pacientes con combinaciones de enfermedad renal, enfermedad cardíaca, neuropatía, enfermedad del tubo digestivo y enfermedad hepática, sin causa aparente, los médicos deben solicitar análisis para la detección de amiloidosis.

Como parte del diagnóstico diferencial (es decir, el proceso de distinguir una enfermedad de otra), las cuatro situaciones clínicas más comunes en las que debe considerarse la amiloidosis son las siguientes:

1. Pérdida de grandes cantidades de proteína en la orina (proteinuria).
2. Rigidez o engrosamiento del corazón (miocardiopatía restrictiva) observada en ecocardiografía; bajo voltaje observado en electrocardiograma; latidos irregulares (arritmia) resistentes a tratamiento convencional, a menudo asociados con presión arterial baja o normal; o insuficiencia cardíaca sin explicación.
3. Agrandamiento de hígado (hepatomegalia) sin consumo de alcohol u otra explicación, a menudo con análisis de sangre en hígado anormales.
4. Insensibilidad o dolor en los dedos de las manos o los pies (neuropatía periférica), como síndrome del túnel carpiano, o períodos alternativos de estreñimiento y diarrea (neuropatía autonómica) junto con mareos (presión arterial baja) al ponerse de pie.

Prueba de detección de amiloidosis

Una vez que existen sospechas de amiloidosis y que la enfermedad está presente, generalmente se puede identificar mediante un sencillo procedimiento en el consultorio. La detección temprana y la evaluación precisa son esenciales para que los pacientes se beneficien de las muchas terapias disponibles en la actualidad (analizadas en la siguiente sección).

Los análisis de sangre y orina pueden revelar una proteína anormal en el cuerpo, pero la norma principal para detectar los depósitos de amiloides es la tinción con rojo Congo en una muestra de tejido. Las biopsias pueden realizarse en las encías, los nervios, los riñones, el hígado o el recto. Sin embargo, la forma más fácil de extraer muestras de tejido es aspirar adiposidad del abdomen. En este procedimiento no invasivo, se adormece la piel del abdomen con anestesia local, y se usa una aguja para realizar una miniliposucción de adipocitos de debajo de la piel. Dada la estructura mal plegada común de todos los amiloides, adquiere un color rosado cuando se la tiñe con rojo Congo en el laboratorio, y una birrefringencia verde manzana característica cuando se la visualiza con un microscopio de polarización. Esta técnica exclusiva permite diagnosticar amiloidosis en el 70 al 80 % de los pacientes.

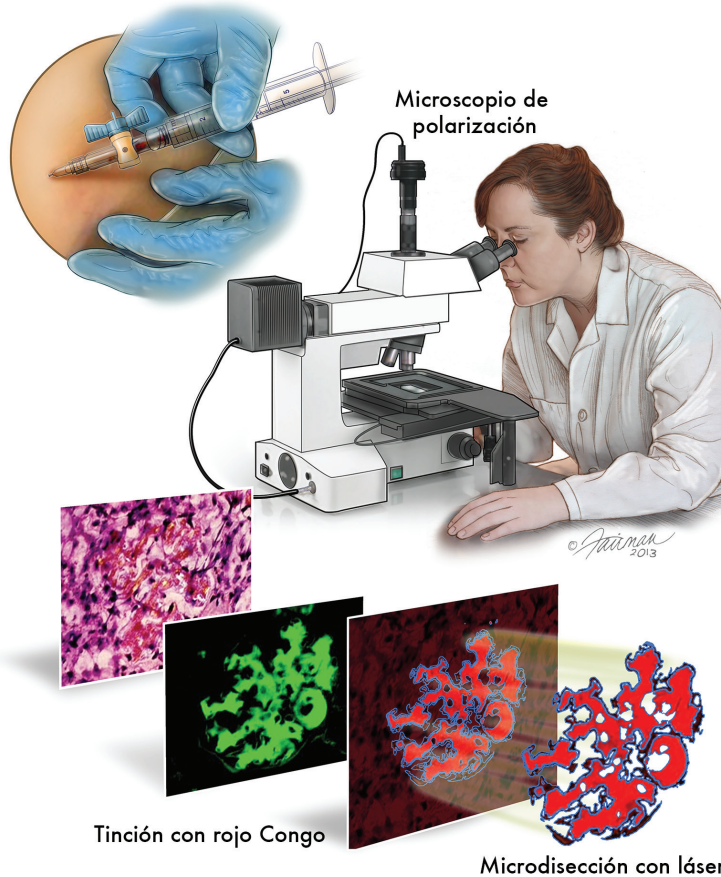
Si la bola adiposa aspirada tiene un resultado negativo para amiloidosis, pero la sospecha de que se padece la enfermedad es muy alta, debe realizarse una biopsia directa del órgano afectado (p. ej.: el corazón, el riñón, el hígado). Si se detecta la enfermedad, el uso de la tinción con rojo Congo revelará un diagnóstico positivo en casi el 100 % de los casos.

Debe realizarse una inmunohistoquímica e interpretarse con precaución. Es importante no aplicar demasiada tintura rojo Congo en la muestra de tejido, ya que esto podría dar resultados falsos. Visualizar el tejido con un microscopio electrónico mostrará la clásica estructura de fibrillas amiloides, lo que confirmará su presencia.

Tipificación de amiloidosis

Independientemente de si se detectan amiloides en la biopsia de tejido o si los resultados son inconclusos, se recomienda comunicarse con los centros de amiloidosis especializados (consultar la sección 6) que hacen uso

Aspiración de bola adiposa



La norma principal para detectar la amiloidosis usa la tinción con rojo Congo en muestras de tejido, que se ve color verde manzana cuando se lo visualiza con un microscopio de polarización. La microdissección con láser seguida de la espectrometría de masas puede determinar el tipo de amiloides en prácticamente el 100 % de los casos.

de métodos más sofisticados. Probar que hay amiloides presentes en un órgano es solo el comienzo del proceso. Ahora se debe determinar qué tipo de amiloides está causando la enfermedad a fin de planificar un tratamiento individualizado adecuado.

En todos los casos, identificar el tipo de amiloide debe basarse en la evaluación de proteínas anormales depositadas en los tejidos afectados. Un sencillo análisis de sangre para medir la producción anormal de cadenas ligeras libres de suero demostrará los niveles desproporcionadamente elevados en alrededor del 98 % de los pacientes con amiloidosis AL (o primaria). Consecuentemente, una biopsia de médula ósea, con tinción inmunohistoquímica adecuada o análisis de citometría de flujo, demostrará la población clónica de plasmocitos en la mayoría de los pacientes, que producen las cadenas ligeras de anticuerpos defectuosos. Si estos análisis son negativos, debe investigarse la posibilidad de una forma hereditaria de la enfermedad. Pueden realizarse pruebas genéticas y moleculares en muestras de sangre para determinar si el paciente tiene alguno de los tipos familiares de amiloides (p. ej.: TTR, fibrinógeno, lisocima, apolipoproteínas AI y AII, y gelsolina). Si alguien tiene una de estas mutaciones, sus hijos tendrán el 50 % de probabilidades de heredarla.

Debe destacarse que la presencia de una mutación genética no siempre se relaciona con el tipo de amiloidosis. Por ejemplo, un paciente puede tener amiloidosis AL y al mismo tiempo ser portador de una variante genética que no es la causa de la enfermedad. Por este motivo, la identificación inequívoca de la proteína amiloide debe hacerse de acuerdo con otras técnicas de diagnóstico. (Tenga en cuenta que en los Estados Unidos, la Ley de

No Discriminación por Información Genética [Genetic Information Nondiscrimination Act] determina que los pacientes que tienen una predisposición hereditaria a ciertas enfermedades, como la amiloidosis, no pueden ser discriminados en cuanto a empleos o seguros de salud).

Para los pacientes con afecciones infecciosas o inflamatorias crónicas o la diálisis renal a largo plazo, los análisis de sangre sugerirán la presencia de amiloidosis AA o A β_2 M. Si un paciente es mayor de 50 años de edad y presenta insuficiencia cardíaca congestiva, o indicios de demencia o accidente cerebrovascular, el médico debe considerar tipos clínicamente aislados de la enfermedad, como amiloidosis sistémica senil (senile systemic amyloidosis, SSA) o angiopatía amiloide cerebral (CAA), como se evidencia en ecocardiogramas e imágenes de resonancia magnética.

Mientras tanto, los recientes avances en el campo de la proteómica prometen revolucionar el diagnóstico preciso de amiloidosis. La proteómica implica el estudio de todo el complemento de proteínas en un organismo o entorno. A diferencia de las técnicas de inmunoquímica estándares, que pueden verse limitadas en cuanto a su disponibilidad, especificidad y sensibilidad, la proteómica puede identificar cualquier proteína, con o sin mutaciones genéticas, con una sola prueba. Esto ofrece grandes ahorros de tiempo y dinero al identificar adecuadamente las proteínas amiloides en las muestras de tejido disponibles.

Por lo tanto, la microdissección con láser seguida de la espectrometría de masas (laser microdissection, mass spectrometry, LMD-MS) es la principal técnica en

DIAGNÓSTICO

TIPIFICACIÓN

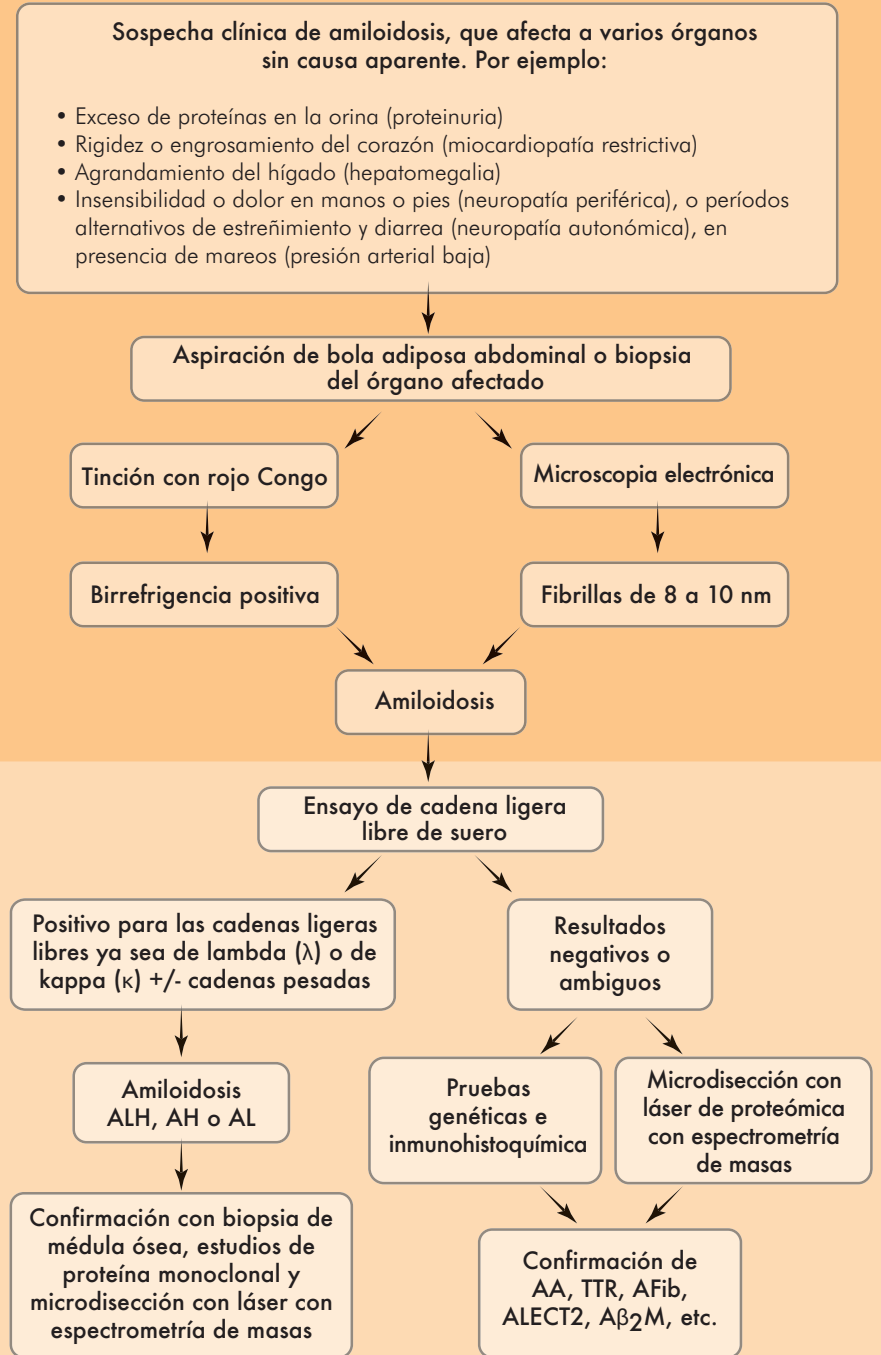


Tabla 2: Diagrama de flujo de diagnóstico. Un flujo de trabajo general para detectar la amiloidosis y determinar qué tipo de amiloides es la causa de la afección.

5. TRATAMIENTOS

la tipificación de amiloidosis. Para realizar la prueba, se disecan muestras positivas con tinción con rojo Congo y se dividen en componentes más pequeños de moléculas proteínicas (llamadas péptidos). Los péptidos luego se analizan mediante un proceso conocido como “espectrometría de masas en tándem con electroaspiración de cromatografía de líquidos”. La LMD-MS puede realizarse en cualquier muestra de tejidos, incluso en la bola adiposa aspirada en caso de que haya amiloides. Los estudios han demostrado que la LMD-MS tiene la capacidad de identificar todas las proteínas amiloides conocidas con prácticamente el 100 % de precisión, además de la habilidad de caracterizar nuevas. Independientemente de los síntomas del paciente, no se necesita conocimiento clínico previo para tipificar la amiloidosis con LMD-MS.

Si bien ciertas formas de la enfermedad a menudo no se diagnostican, como la variante de TTR, Val-122-Ile, que causa enfermedades cardíacas en afroamericanos, y la proteína ALECT2 natural que causa enfermedad renal en pacientes de ascendencia mexicana, esto ya no sucederá con la LMD-MS.

Resumiendo, la amiloidosis afecta a personas de diversas edades y orígenes étnicos, y el riesgo de desarrollar la enfermedad es mayor en personas que cumplen con lo siguiente:

- Tienen 50 años de edad o más.
- Tienen una enfermedad inflamatoria o infecciosa crónica.
- Tienen antecedentes familiares de amiloidosis.
- Tienen mieloma múltiple (aproximadamente el 10 % de los pacientes con mieloma múltiple también desarrollan amiloidosis).
- Tienen una enfermedad renal que requiere diálisis durante varios años.

Algunos médicos solían asumir que no había nada que pudiera hacerse por un paciente con amiloidosis. Esto no es cierto, especialmente ahora que los tratamientos se han vuelto más efectivos. Con el tiempo, a medida que las terapias continúen desarrollándose y refinándose, la amiloidosis será un poco más que una molestia tratable.

Al trabajar con un equipo de médicos, incluso hematólogos, cardiólogos, nefrólogos y neurólogos, entre otros, es importante obtener un diagnóstico preciso y certero de la enfermedad lo antes posible. Los tratamientos disponibles dependen del tipo de amiloidosis y los órganos afectados, además de la afección, la edad y la preferencia personal del paciente. Si no se trata a tiempo, los depósitos de amiloides continuarán dañando los tejidos hasta la insuficiencia orgánica, y posiblemente la muerte.

El tratamiento de la amiloidosis es un proceso de dos partes: (1) Controlar los síntomas para promover el bienestar, la calidad de vida y la supervivencia del paciente; y (2) eliminar el suministro de proteínas amiloides para mejorar la función de los órganos.

Existen tres enfoques generales para interrumpir la formación y el depósito de proteínas amiloides, que varían de acuerdo con el tipo de amiloidosis. El tratamiento más común interfiere con la producción de la proteína precursora que produce la enfermedad. Un segundo método utiliza farmacoterapia para estabilizar la estructura normal de la proteína precursora, y de este modo evitar que se pliegue mal y se transforme en un amiloide. Una tercera estrategia

es atacar los depósitos de amiloides directamente desestabilizando las fibrillas amiloides para que dejen de plegarse mal.

Todas las terapias tienen efectos secundarios y los médicos se asegurarán de recomendar las mejores opciones. En muchos casos, si la fuente de las proteínas anormales se elimina, los depósitos de amiloides existentes pueden reabsorberse con el tiempo, y la función de los órganos se restaura.

Amiloidosis AL

Para la amiloidosis AL (o primaria), la forma más comúnmente diagnosticada de la enfermedad, es usual que se vean afectados varios órganos. Sin tratamiento, la tasa de supervivencia promedio es de 12 a 18 meses, y de solo aproximadamente 6 meses para los pacientes con función cardíaca gravemente afectada.

Las distintas formas de quimioterapia, ya sea oral o intravenosa, son el pilar del tratamiento para la amiloidosis AL. El objetivo es interrumpir el crecimiento de plasmocitos que producen anticuerpos proteínicos de cadena ligera anormales. Durante varios años, las terapias que utilizan melfalán (también conocido como Alkeran) o ciclofosfamida (Cytosan) han sido el tratamiento elegido. Los fármacos más nuevos utilizados para tratar el mieloma múltiple, como el bortezomib (Velcade), lenalidomida (Revlimid) o carfilzomib (Kyprolis), también han demostrado ser efectivos. Estas terapias a menudo se utilizan en combinación con dexametasona, un esteroide que ayuda con la respuesta inmunitaria. Realizarse quimioterapia puede tener efectos secundarios como náuseas, vómitos, caída del cabello, infección y cansancio extremo. Si los efectos secundarios interfieren con la calidad de vida del paciente, existen distintos regímenes disponibles.

En pacientes seleccionados detenidamente, la quimioterapia se combina con el trasplante de células madre. Las células madre se encuentran en la médula ósea, y se transforman en distintos tipos de células sanguíneas, incluso plasmocitos. Una vez que se destruyen los plasmocitos con altas dosis de quimioterapia, la médula ósea se reabastece con células madre nuevas del cuerpo del paciente (trasplante autólogo). Con la erradicación de los plasmocitos defectuosos, la producción de amiloides se reduce o detiene, y la médula ósea puede volver a ser saludable.

La quimioterapia seguida de trasplante de células madre a menudo logra una excelente respuesta, con una mejora o estabilización significativa de la función de los órganos. No obstante, no todos los pacientes pueden tolerar este régimen intensivo, especialmente aquellos con problemas cardíacos avanzados. Dada la complejidad de la enfermedad, se recomienda que el tratamiento se realice en un centro médico que tenga experiencia en amiloidosis (consultar la siguiente sección). Alternativamente, los pacientes pueden realizarse una evaluación inicial en uno de estos centros, con comunicación continua durante el tratamiento en su comunidad local.

Otro medicamento en vías de desarrollo tiene como fin atacar directamente los depósitos de amiloides de cadena ligera que se han acumulado en el cuerpo. Actualmente, en los ensayos clínicos, este tratamiento usa moléculas pequeñas llamadas anticuerpos monoclonales para detectar y adherirse específicamente a las proteínas mal plegadas de las fibrillas amiloides. Los anticuerpos monoclonales se asemejan a los anticuerpos que nuestro sistema inmunitario produce naturalmente para protegernos de las enfermedades. Al atacar y desestabilizar

los depósitos de amiloides de esta forma, el cuerpo del paciente potencialmente puede identificarlos y eliminarlos efectivamente. Es posible que, en los próximos años, este fármaco prometedor sea la última pieza faltante para completar el tratamiento, a fin de ayudar a restaurar la función de los órganos y la salud general.

Amiloidosis AA

La amiloidosis AA (o secundaria) es la segunda forma más común de la enfermedad en el mundo. Con sus enfermedades inflamatorias crónicas asociadas (p. ej.: artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y fiebre mediterránea familiar), la formación de depósitos de amiloides es muy gradual. La tasa de supervivencia es a menudo mayor a 10 años, especialmente con tratamiento para la enfermedad renal. En contraste, las infecciones no tratadas como la osteomielitis o la tuberculosis pueden causar una acumulación más rápida de amiloides.

En todos los casos, la terapia se basa en tratar la afección inflamatoria o infecciosa subyacente. Esto puede reducir o detener la acumulación progresiva de amiloides al reducir la proteína precursora circulante, amiloide sérico A.

Además, se ha descubierto que un fármaco oral llamado eprodisato (Kiacta) inhibe la formación de fibrillas amiloides. Kiacta evita que el amiloide sérico A interactúe con otras moléculas que facilitan el mal plegamiento y la transformación en amiloides. Los ensayos clínicos han demostrado que, dado que los amiloides ya no pueden formarse y depositarse, este tratamiento puede reducir o detener el deterioro de la función renal de forma efectiva. Se prevé que Kiacta sea aprobado para el uso general en

los próximos años, luego de la confirmación de su eficacia a través de estudios internacionales.

Para aquellos pacientes con insuficiencia renal, las diálisis y los trasplantes de riñón son tratamientos posibles. Sin embargo, al igual que con los trasplantes de riñón para la amiloidosis AL, si no se trata la fuente de la proteína anormal, los amiloides a la larga aparecerán en el riñón trasplantado.

Amiloidosis ATTR

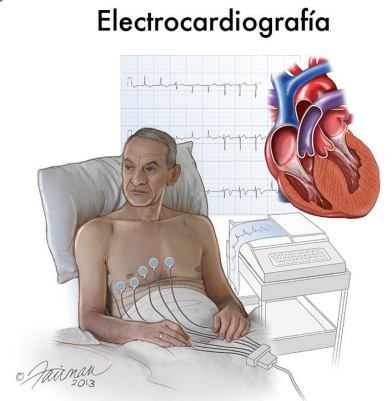
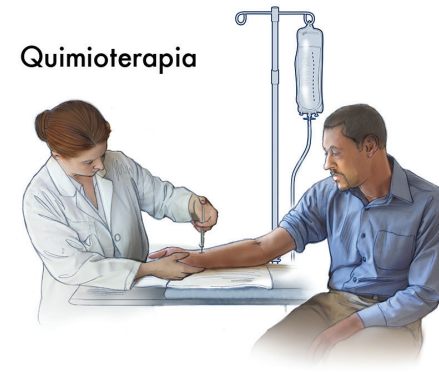
En la amiloidosis familiar (o hereditaria) mediada por TTR, el corazón y el sistema nervioso son los más comúnmente afectados. Sin intervención, la tasa de supervivencia oscila entre los 5 y los 15 años desde el inicio de la enfermedad.

Dado que la mayoría de las proteínas anormales se producen en el hígado, el trasplante hepático puede permitir la producción de TTR normal. Los períodos de espera para la donación de órganos con frecuencia son largos, pero el trasplante es una opción viable para algunos pacientes cuya enfermedad no está demasiado avanzada.

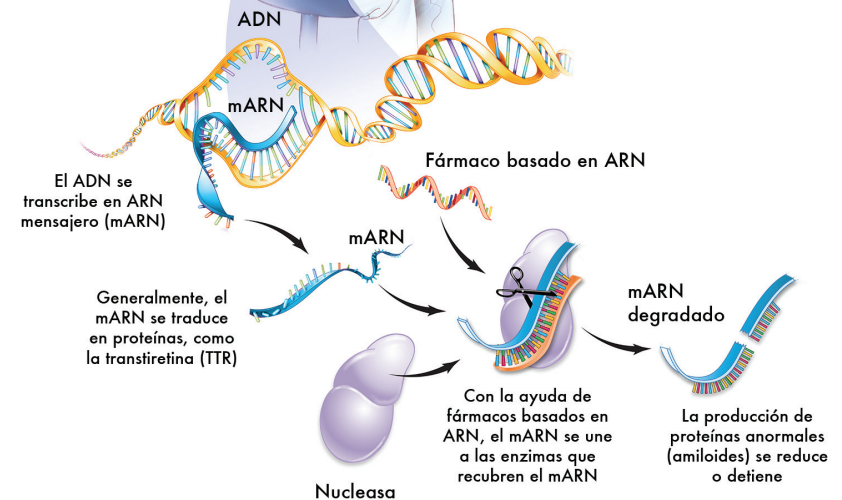
Mientras tanto, se están desarrollando nuevos fármacos para evitar la formación de depósitos amiloides familiares. Al igual que con el trasplante hepático, los datos muestran que al reducir la proteína anormal disponible para convertirse en amiloide, la función de los órganos puede mejorar. Dos de estos fármacos que pueden evitar que la TTR mutante se pliegue mal y se transforme en amiloides son diflunisal y tafamidis. Estas pequeñas moléculas se unen a las proteínas precursoras y estabilizan su estructura para que no formen fibrillas amiloides que se acumulen en el cuerpo.

Un tipo separado de fármacos que usa técnicas de “silenciamiento de genes” encabeza una revolución en tratamiento de ATTR. Estas terapias utilizan el proceso natural del cuerpo para regular la expresión de los genes. A continuación, explicamos brevemente cómo funciona. En nuestras células, la codificación de los genes para las proteínas se transcribe desde el ADN en moléculas de ARN mensajero (mARN). La maquinaria de nuestras células traduce estas moléculas de mARN para producir todas las proteínas que hacen que la vida sea posible. Con la terapia de silenciamiento de genes, las pequeñas moléculas semejantes al ARN son transportadas en la sangre hasta el hígado. Una vez dentro de las células, los fármacos basados en ARN pueden unirse específicamente con el mARN que produciría las proteínas TTR. Cuando los fármacos se unen con el mARN objetivo, las enzimas celulares especiales (nucleasas) se degradarán y reciclarán el mARN. Por lo tanto, la producción de amiloides TTR puede reducirse o detenerse en la fuente.

Debido a que la regulación genética se produce naturalmente en todas las células humanas, los fármacos basados en ARN pueden ofrecer una forma segura y efectiva de evitar directamente la producción de TTR anormal. Administrados de forma intravenosa o subcutánea, los estudios iniciales indican que podría haber una reducción rápida en los niveles de proteína ATTR de un paciente.



Terapia con ARN



Se recomienda visitar un centro médico con experiencia en amiloidosis. Según el tipo de amiloidosis, los tratamientos pueden incluir quimioterapia, atención cardíaca, trasplante de órganos o farmacoterapia aplicada.

Amiloidosis sistémica senil

En la amiloidosis sistémica senil (o relacionada con la edad), la terapia sirve de apoyo principalmente para la enfermedad cardíaca de un paciente. En algunos casos, puede realizarse un trasplante de corazón.

Para las formas de amiloidosis senil mediadas por TTR, los tratamientos con los mismos fármacos utilizados en la amiloidosis familiar (p. ej.: diflunisal, tafamidis o fármacos basados en ARN) podrían inhibir la producción de amiloides TTR. Esto podría ayudar a prolongar la vida al evitar la futura formación de amiloides y de depósitos de estos en el músculo cardíaco.

Amiloidosis A β_2 M

En la amiloidosis A β_2 M (o relacionada con diálisis), el trasplante de riñón se considera la mejor opción terapéutica. Las membranas de diálisis con bajos niveles de cobre pueden evitar o demorar el inicio de la enfermedad.

Amiloidosis localizada

Para los depósitos de amiloides que se dan en áreas asiladas, como la vejiga o las vías respiratorias, la radioterapia puede demorar la evolución de la enfermedad. La extirpación quirúrgica del depósito de amiloides puede ser adecuada una vez que se descarta una afección sistémica. Al igual que con todas las formas de amiloidosis, se recomienda a los pacientes realizarse chequeos periódicos para supervisar su afección.

Para la angiopatía amiloide cerebral (CAA) que afecta el cerebro, no se conoce un tratamiento efectivo. El objetivo es aliviar los síntomas. Esto puede incluir medicamentos que ayuden a mejorar la memoria, como los utilizados para tratar la enfermedad de Alzheimer. Las convulsiones,

a veces llamadas “crisis amiloides” pueden tratarse con anticonvulsivos como fenitoína (Dilantin) y carbamazepina (Tegretol). En algunos casos, son necesarias la fisioterapia y la terapia del habla.

Cómo tratar los síntomas de amiloidosis

Es muy importante tratar no solo las causas subyacentes de la amiloidosis, sino también los síntomas de la enfermedad. Esto garantizará la calidad de vida y la longevidad del paciente.

Las actividades diarias normales pueden realizarse habitualmente. Sin embargo, si se producen cansancio o falta de aire, es necesario descansar. Los pacientes no deben esforzarse más de lo recomendado por su médico.

Para los tratamientos de apoyo de riñones y corazón, es posible que los pacientes deban tomar fármacos diuréticos para orinar, según se los indique su médico; limitar la cantidad de sal en sus dietas; o usar medias elásticas y elevar las piernas para disminuir la hinchazón. Para el tubo digestivo, ciertos medicamentos pueden ayudar con la diarrea y el estreñimiento. En general, puede ser útil hacer ciertos cambios en la dieta para ayudar a aliviar los síntomas o mantener el peso corporal.

A medida que el tratamiento avanza, los daños en los nervios (neuropatía) pueden mejorar. Los nervios pueden demorar de 12 a 24 meses en recuperarse, pero la insensibilidad y la debilidad pueden ceder. Los medicamentos para aliviar el dolor pueden tomarse oralmente o aplicarse en la piel. Para las molestias, el hormigueo o el ardor, el uso de un masajeador de pies con agua tibia durante 15 minutos antes de acostarse puede ayudar a dormir. El agua tibia y las vibraciones estimulan los

nervios que no transmiten dolor y bloquean los nervios que sí lo transmiten.

Participación en investigaciones clínicas

Los estudios clínicos son estudios de investigación que ponen a prueba nuevas maneras de diagnosticar y tratar enfermedades. Dichas investigaciones son esenciales para mejorar nuestro entendimiento de la amiloidosis y desarrollar terapias más efectivas. Los tratamientos disponibles en la actualidad fueron desarrollados y refinados a través de estas investigaciones clínicas continuas. Ahora los pacientes pueden lograr la remisión duradera y a largo plazo de su enfermedad junto con una importante mejora del sistema de órganos.

Para los pacientes que califican, hay una oportunidad de participar en ensayos clínicos. Cuando se prueban nuevos tratamientos, se espera que sean iguales o más efectivos que los tratamientos estándares. Todos los ensayos clínicos propuestos deben ser aprobados y supervisados por una Junta de Revisión Institucional (Institutional Review Board, IRB). La IRB está compuesta por médicos, científicos, clérigos y laicos. Están allí para garantizar la seguridad de los estudios y la precisión de los resultados.

Los nuevos tratamientos se evalúan en grupos de personas que cumplen con ciertos requisitos para el estudio. La participación en los ensayos clínicos es totalmente voluntaria y los pacientes que participan firman un formulario de consentimiento informado. También está permitido retirarse del ensayo en cualquier momento. En muchos casos, el costo del tratamiento puede estar cubierto como parte del estudio.

Participar en una investigación clínica puede permitir a los pacientes beneficiarse de nuevos tratamientos experimentales antes de que se encuentren disponibles al público en general. A largo plazo, esto permitirá la creación de mejores medicamentos y terapias para todos. Para conocer qué ensayos clínicos están reclutando pacientes en la actualidad, puede consultar los centros de amiloidosis o visitar “www.ClinicalTrials.gov”. Además, los pacientes pueden ingresar a “www.PubMed.gov” para leer artículos científicos con revisión científica externa.



El diagnóstico temprano y preciso, junto con un plan de tratamiento individualizado, son claves para lograr resultados positivos para los pacientes y sus familias. Gracias a la amplia comunidad de respaldo de proveedores médicos y colegas, usted no está solo.

6. CENTROS IMPORTANTES DE AMILOIDOSIS

Existen muchos médicos calificados que pueden ayudar con el diagnóstico y el tratamiento de la amiloidosis. Como paciente, usted no está solo. En los Estados Unidos, comuníquese con Amyloidosis Support Groups para recibir ayuda y asesoramiento las 24 horas. El número gratuito al que debe llamar es (866) 404-7539. O bien, envíe un correo electrónico a “info@amyloidosisupport.com”.

La siguiente es una lista de centros de tratamiento e investigación importantes en los Estados Unidos y el exterior. Debido a que la amiloidosis varía en cada caso, la invaluable experiencia de estos centros ayudará a promover los resultados positivos para los pacientes y sus familias.

Centros de amiloidosis en los EE. UU.

- Mayo Clinic (Rochester, MN): www.mayoclinic.org/amyloidosis
- Boston University Amyloidosis Center (Boston, MA): www.bu.edu/amyloid
- Brigham and Women's Hospital Cardiac Amyloidosis Program (Boston, MA): www.brighamandwomens.org/cvcenter/amyloidosis
- Columbia Multidisciplinary Amyloidosis Program (Ciudad de Nueva York, NY): www.nyp.org/services/amyloidosis-program-overview.html
- Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (Ciudad de Nueva York, NY): www.mskcc.org

- Mount Sinai Hospital (Ciudad de Nueva York, NY): www.mountsinai.org/patient-care/health-library/diseases-and-conditions/amyloidosis
- Cedars-Sinai Multiple Myeloma & Amyloidosis Program (Los Ángeles, CA): www.cedars-sinai.edu/Patients/Programs-and-Services/Multiple-Myeloma-and-Amyloidosis-Program
- Stanford Amyloid Center (Stanford, CA): www.stanfordhospital.org/cardiovascularhealth/amyloid
- Indiana University School of Medicine Amyloid Research Group (Indianápolis, IN): www.iupui.edu/~amyloid/team.htm

Centros de amiloidosis en el exterior

- Center for the Study of Familial Amyloidosis (Río de Janeiro, Brasil): www.ceparm.com
- Center for the Study & Cure of Systemic Amyloidosis (Pavia, Italia): www.amiloidosi.it
- Groningen Unit for Amyloidosis Research & Development (Países Bajos): www.amyloid.nl
- National Centre for Amyloidosis (Londres, Reino Unido): www.ucl.ac.uk/medicine/amyloidosis
- Princess Alexandra Hospital (Brisbane, Australia): www.health.qld.gov.au/pahospital
- Westmead Hospital (Sídney, Australia): www.wslhd.health.nsw.gov.au/Westmead-Hospital
- Kumamoto University Hospital (Kumamoto, Japón): www.kuh.kumamoto-u.ac.jp
- Princess Margaret Cancer Centre (Toronto, Canadá): www.theprincessmargaret.ca

7. RECURSOS EN LÍNEA

Para obtener más información, incluso sobre reuniones de apoyo locales y una lista detallada de médicos regionales, visite:

Amyloidosis Support Groups
www.AmyloidosisSupport.com

Otros recursos útiles incluyen:

- Amyloidosis Foundation
www.amyloidosis.org
- Amyloid Support Group U.K.
www.amyloidsupportgroup.co.uk
- Canadian Amyloidosis Support Network
www.thecasn.org
- Leukemia & Lymphoma Society
www.lls.org
- National Organization for Rare Disorders
www.rarediseases.org
- RareConnect
www.rareconnect.org

Hecho posible con la ayuda de estas compañías terapéuticas y de diagnóstico de primer nivel:



www.pfizer.com



www.auventx.com



www.millennium.com



www.alnylam.com



www.isisph.com



www.prothena.com



www.thebindingsite.com

El contenido de esta publicación no ha sido influenciado por nuestros patrocinadores.

AMYLOIDOSIS SUPPORT GROUPS



NORD

National Organization for Rare Disorders
Member Organization