

## Amiloidosis, al día de hoy

La amiloidosis es un muy buen ejemplo de la proteotoxicidad, es decir, la toxicidad mediada por proteínas. En este caso, la proteína adquiere una conformación anormal, rígida, que se deposita en general en el espacio extracelular, deteriora la estructura parenquimatosa y termina en insuficiencia del órgano.<sup>1</sup> Esta proteína es mucho más resistente a la digestión normal de los tejidos, lo que implica una remodelación muy lenta si la hay. La clínica depende del órgano agredido, aunque hasta ahora no se ha podido definir cuál o cuáles son los determinantes de la especificidad del parénquima que será afectado.

Al día de hoy hay muchas proteínas con la posibilidad de transformarse en amiloide. La confusión generada en las clasificaciones históricas de esta entidad ha llevado actualmente a nombrar a la amiloide por la proteína depositada. Este paso, que parece haber aportado simplicidad para entender el tema, trae aparejada una importante dificultad diagnóstica: la identificación de la proteína en cuestión.<sup>2</sup> Esto exige disponer de tecnología compleja y de profesionales entrenados.

El diagnóstico de amiloidosis pasa siempre y sin excepción por la anatomía patológica: demostrar la presencia de una sustancia amorfa que se tiñe con rojo Congo. Primera advertencia: la coloración no es simple y requiere práctica y motivación del patólogo. El parénquima para observar es variado; la biopsia del órgano afectado (síndrome nefrótico, miocardiopatía infiltrativa) o, frente a un cuadro clínico complejo, la sospecha de amiloidosis lleva a biopsias diversas: de grasa abdominal, de encía, de mucosa rectal. La positividad de estas muestras varía sobre todo por el entrenamiento del equipo de diagnóstico. De ser positiva, se establece el diagnóstico de amiloidosis. Falta poner el sello de especificidad de la proteína implicada. La inferencia a partir del cuadro clínico no es suficiente para establecer un diagnóstico y mucho menos para indicar una terapia.<sup>3</sup>

Globalmente, las proteínas amiloidogénicas pueden clasificarse en dos grandes grupos: las adquiridas y las congénitas.

Entre las adquiridas cobran relevancia por su frecuencia las amiloidosis relacionadas con las cadenas livianas.<sup>4</sup> Es una entidad de la familia de las discrasias plasmocelulares. Sin embargo, la caracteriza un clon pequeño (de ahí la escasa o a veces nula infiltración plasmocitaria vista en los estudios de médula ósea) y la baja frecuencia con que se encuentra una banda monoclonal. El estudio de cadenas livianas libres séricas aumentadas, con más frecuencia la lambda, orienta fuertemente en el diagnóstico. Sin embargo, lo correcto es demostrar que la proteína amiloide está formada por las cadenas livianas. Para ello, una técnica adecuada es la inmunohistoquímica en microscopía electrónica, pues

los estudios con microscopía óptica no son adecuados por la falta de antisueros sensibles.

La posibilidad de estar frente a una forma congénita ha sido muy poco explorada hasta ahora, por falta de la tecnología adecuada. La proteína más importante en este grupo es la transtiretina (TTR). Es una proteína transportadora de hormonas, particularmente de hormona tiroidea. La TTR mutada y aun la no mutada son capaces de depositarse en forma de amiloide. Se conoce desde hace años la forma de polineuropatía familiar hereditaria (FAP), relacionada con la población portuguesa (Portugal y Brasil). En este caso, la mutación es la Val30Met.<sup>5</sup> El diagnóstico se basa en la identificación de mutaciones presentes en el ADN codificante de la proteína. Si bien puede ser realizado por PCR (reacción en cadena de la polimerasa), la forma ideal es la secuenciación de los 4 exones del gen. Con esta tecnología no solo se pone en evidencia la mutación Val30Met, sino que se han identificado muchas otras. Los cuadros clínicos relacionados con estas nuevas mutaciones son variados, muchos de ellos comprometen el corazón, el sistema nervioso autónomo, el riñón, producen neuropatía periférica y aun compromiso del sistema nervioso central y las meninges. Frente a esta variedad clínica se impone el estudio cuidadoso de las mutaciones del gen TTR, para evitar perder diagnóstico. De hecho, la distribución de estas mutaciones en los distintos países dista de la alta frecuencia de Val30Met en Portugal.<sup>6</sup>

Otras proteínas también producen amiloidosis hereditaria, aunque con menos frecuencia, como la apolipoproteína A, el fibrinógeno, la gelsolina y la lisozima. En los pacientes en diálisis, la beta2 microglobulina puede desarrollar amiloidosis. A este variado abanico se agrega la AA, amiloidosis secundaria a inflamación crónica. Ahora que no son tan frecuentes las infecciones crónicas como la lepra o la tuberculosis, las enfermedades inmunitarias han tomado su lugar.<sup>7</sup> Frente a esta realidad, la Argentina puede considerarse un territorio no explorado. Desconocemos la frecuencia de la amiloidosis y la existencia de mutaciones iguales o diferentes de las halladas en Europa y otros países de América. Desde el punto de vista antropológico, estos hallazgos cobran importancia. El inicio debe estar en pensar que el de amiloidosis es un diagnóstico que cabe en pacientes con clínica muy variada. La investigación de la genealogía es del máximo interés, vista con un criterio muy amplio, pues no es de esperar que las generaciones previas tuvieran el diagnóstico de amiloidosis. Al día de hoy contamos con pocos recursos terapéuticos. La amiloidosis AL debe ser tratada de manera similar al mieloma, con las mejores drogas y de manera urgente. En caso de compromiso cardíaco tiene una evolución acelerada y hay que evitar llegar a la insuficiencia cardíaca avanzada.

La FAP puede ser tratada con una nueva droga, tafamidis.<sup>8</sup> Pero su indicación corresponde a las fases tempranas de

la polineuropatía. Una vez que esta ha avanzado, el tratamiento resulta ineficaz. Estos pacientes son pasibles de trasplante hepático. El objetivo es suspender la producción de TTR mutada. También debe ser un tratamiento temprano. Es posible hacer trasplante en dominó,<sup>9</sup> lo que permite poner a estos pacientes inicialmente en la lista. Hay otras drogas en estudios clínicos avanzados. Pero en todos los casos prevalece el hecho de que la base del éxito es el diagnóstico precoz.

Pensar en amiloidosis e instrumentar rápidamente el diagnóstico con criterio muy amplio, investigando varias posibilidades, va a permitir mejorar el pronóstico de estos pacientes.

*Elsa Nucifora, María Lourdes Posadas-Martínez,  
Melisa Blomberg, Gustavo Greloni,  
Carlos Federico Varela, Dorotea Fantl y  
Adela Aguirre*

---

Sección Hematología (E.N., D.F.), Servicio de Clínica Médica (M.L.P.M, M.B.), Servicio de Nefrología (G.G., C.F.V.), Servicio de Medicina Interna (A.A.). Hospital Italiano de Buenos Aires.

Correspondencia: elsa.nucifora@hospitalitaliano.org.ar

Grupo de estudio de Amiloidosis del Hospital Italiano de Buenos Aires

*María Adela Aguirre, César Belziti, Melisa Blomberg, Jaquelina Celis, Marcelo Chaves, Silvia Christensen, Mercedes Liliana Dalurzo, Dorotea Fantl, Hernán García Rivello, Diego Giunta, Gustavo Greloni, Sebastián Marciano, Elsa Nucifora, Diego Perez de Arenaza, María Lourdes Posadas Martínez, Marcelo Ruggiero, María Soledad Saez, Marina Scolnik, Patricia Sorroche, Carlos Federico Varela.*

---

## REFERENCIAS

1. Barreiros AP, Post F, Hoppe-Lotichius M, et al. Liver transplantation and combined liver-heart transplantation in patients with familial amyloid polyneuropathy: a single-center experience. *Liver Transpl.* 2010;16(3):314-23.
2. Brambilla F, Lavatelli F, Merlini G, et al. Clinical proteomics for diagnosis and typing of systemic amyloidosis. *Proteomics Clin Appl.* 2013;7(1-2):136-43.
3. Duston MA, Skinner M, Meenan RF, et al. Sensitivity, specificity, and predictive value of abdominal fat aspiration for the diagnosis of amyloidosis. *Arthritis Rheum.* 1989;32(1):82-5.
4. Gillmore JD, Lachmann HJ, Wechalekar A, et al. Hereditary fibrinogen A alpha-chain amyloidosis: clinical phenotype and role of liver transplantation. *Blood.* 2010;115(21):4313; author reply 4314-5.
5. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med.* 2007;356(23):2361-71.
6. Merkies IS. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology.* 2013;80(15):1444-5.
7. Merlini G, Seldin DC, Gertz MA. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol.* 2011;29(14):1924-33.
8. Sancharawala V. Light-chain (AL) amyloidosis: diagnosis and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(6):1331-41.
9. Zaros C, Genin E, Hellman U, et al. On the origin of the transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy. *Ann Hum Genet.* 2008;72(Pt 4):478-84.