

## Amiloidosis, una enfermedad huérfana: creación de un registro institucional de amiloidosis

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

### RESUMEN

La amiloidosis es una enfermedad sistémica que resulta del depósito de proteínas habitualmente mal plegadas en forma de material fibrilar amorfo en diversos tejidos, y puede causar disfunción progresiva de estos. La prevalencia de amiloidosis varía según la población considerada y el tipo de amiloide. En la Argentina, poco se conoce la situación actual. Por otro lado, los recursos para hacer diagnóstico definitivo son limitados y presentar un desafío al médico tratante en cuanto al diagnóstico, tratamiento y pronóstico.

No encontramos datos de prevalencia, evolución o pronóstico de Amiloidosis en nuestro país. No existen tampoco registros vigentes de amiloidosis de todas las causas nacionales o en Latinoamérica que pudieran describir el comportamiento de esta enfermedad en nuestro medio. Se consideró fundamental la creación de un sistema de seguimiento que genere datos de evolución y pronóstico. El Registro Institucional de Amiloidosis es un sistema organizado de recolección de datos sistemáticos, de una gran cantidad de pacientes de manera rápida y eficiente, sobre la amiloidosis. Desde el 2010, el Hospital Italiano creó el Registro Institucional de amiloidosis del Hospital Italiano con el fin de un mayor entendimiento y caracterización de la historia natural de esta enfermedad por medio de un amplio estudio de pacientes. Los datos pueden ser utilizados para desarrollar las nuevas directrices de tratamiento y recomendaciones, e informar y educar a los médicos sobre el manejo de esta enfermedad. Actualmente, la baja sospecha y los recursos limitados para hacer diagnóstico definitivo, representan un desafío al médico en la tipificación, tratamiento y pronóstico acorde.

**Palabras clave:** registro - amiloidosis - epidemiología de amiloidosis - diagnóstico

### AMYLOIDOSIS, AN ORPHAN DISEASE: CREATION OF AN INSTITUTIONAL REGISTRY OF AMYLOIDOSIS ABSTRACT

Systemic amyloidosis is a disease in which misfolded proteins in a fibrillar form deposit as an amorphous material in various tissues, causing progressive organ dysfunction. Amyloidosis prevalence varies according to the populations and the type of amyloidogenic protein. In Argentina, little is known about the prevalence of the disease. The resources to make a definitive diagnosis are limited and it represents a challenge to the treating physician regarding the diagnosis, treatment and prognosis of the disease.

We found no data on the prevalence or incidence or prognosis of amyloidosis in our country. There are no existing registries for every type of amyloidosis either national or in Latin America that could describe the behavior of this disease. Creating a prospective system that generates data about the evolution and prognosis was essential. The Institutional Registry of amyloidosis is an organized system of systematic data collection of a lot of patients quickly and efficiently on Amyloidosis. Since 2010, the Italian Hospital of Buenos Aires established The Institutional Registry of Amyloidosis of the Italian Hospital in order to a better understanding and characterization of the natural history of this disease. This data can be used to develop new treatment guidelines and recommendations for clinical practice and to inform and educate physicians on the management of this disease.

Currently, low suspicion and limited resources for definitive amyloidosis diagnosis challenge the treating physician regarding the classification, treatment and prognosis.

**Key words:** registry - epidemiology of amyloidosis - amyloidosis - diagnostic

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2013; 33(4): 164-166.

### INTRODUCCIÓN

La amiloidosis es una enfermedad sistémica que resulta del depósito de proteínas habitualmente mal plegadas en forma de material fibrilar amorfo, en diversos tejidos, y puede

causar disfunción progresiva de estos.<sup>1</sup> La prevalencia de amiloidosis varía según la población considerada y el tipo de amiloide. Si bien la prevalencia en población general es desconocida, según estimaciones de la Clínica Mayo

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

Correspondencia: maria.posadas@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 Pérez de Arenaza, María Lourdes Posadas-Martínez, Marcelo Ruggiero, María Soledad Sáez, Marina Scolnik, Patricia Sorroche, Carlos Federico Varela.

es de 1 en 90 666 en los Estados Unidos.<sup>2</sup> En Inglaterra generó cerca de 0.0084% (1367/16 232 579) del total de las consultas hospitalarias entre abril de 2008 y abril de 2009.<sup>3</sup> La manifestación clínica más frecuente es la afectación cardíaca, renal y hepática, pero varía ampliamente según el tipo de amiloidosis, el órgano afectado y la extensión de los depósitos.<sup>4</sup> Se trata de una enfermedad crónica con infiltración de amiloide, que puede producir signos y síntomas a veces muy similares a los de otras patologías reumatológicas<sup>5,6</sup> pues presenta una clínica potencialmente polimorfa que puede sugerir subdiagnósticos por baja sospecha clínica. Además, no existe tratamiento curativo y manifiesta persistencia sintomática en algunos pacientes a pesar de la terapia adecuada.

En la Argentina poco se conoce acerca de la situación actual. Por otro lado, los recursos para hacer diagnóstico definitivo son limitados, lo que presenta un desafío al médico tratante en cuanto al diagnóstico, tratamiento y pronóstico.

### ¿QUÉ ES EL REGISTRO INSTITUCIONAL DE AMILOIDOSIS?

El registro de Amiloidosis tiene como objetivo alcanzar un mayor entendimiento y caracterización de la historia natural de esta enfermedad a través de la recolección rápida y eficaz de datos de una gran cantidad de pacientes en un momento determinado.<sup>7,8</sup>

En el año 2010, se creó el Registro Institucional de Amiloidosis del Hospital Italiano (CEPI N° de protocolo 1675) con el fin de:

- Conocer la situación actual de la amiloidosis en nuestro hospital.
  - Caracterizar los tipos de amiloidosis (formas hereditarias, alteraciones de la transtiretina, mutaciones que predominan en la Argentina).
  - Identificar los órganos más frecuentemente comprometidos.
  - Identificar parénquimas eficaces para diagnóstico y la metodología para biopsiar.
  - Evaluar la respuesta a los tratamientos y requerimientos de trasplantes de órganos sólidos y de médula ósea.
  - Identificar las causas de muerte de los pacientes con amiloidosis en nuestro medio.
  - Generar hipótesis para futuros estudios de investigación.
- Actualmente existen registros de pacientes con diagnóstico de amiloidosis transtiretina (TAHOS),<sup>9</sup> y un registro mundial de trasplante de pacientes con polineuropatía amiloidótica familiar.<sup>10</sup> También existen registros indirectos como los de trasplante renal, trasplante de corazón, entre otros.<sup>11</sup>

No encontramos datos de prevalencia o incidencia, evolución o pronóstico de amiloidosis en nuestro país. Tampoco existen registros vigentes de amiloidosis nacionales o de Latinoamérica que pudieran describir el comportamiento

de esta enfermedad en nuestro medio. Se consideró fundamental la creación de un sistema de seguimiento que genere datos de evolución y pronóstico. Los datos de los registros pueden ser utilizados para desarrollar las nuevas directrices de tratamiento y recomendaciones, e informar y educar a los médicos sobre el manejo de esta enfermedad. Debido a que el Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA) es un centro de alta complejidad de derivación de este tipo de patologías y dado que la prepaga del hospital brinda la oportunidad única de denominadores para la generación de un registro poblacional sobre sus afiliados, nos propusimos crear un Registro Institucional de Amiloidosis.

### ¿CÓMO SURTIÓ?

A principios del año 2010 surgió el grupo de amiloidosis fundado por la Dra. Elsa Nucifora. Dado que la amiloidosis es una enfermedad “huérfana”, hay dificultad para realizar un diagnóstico definitivo y la terapéutica es limitada, el grupo está conformado por un equipo multidisciplinario en el que participamos el Área de Investigación en Medicina Interna; Anatomía Patológica; Bioquímica; Cardiología; Clínica Médica; Hematología; Hepatología; Nefrología y Neurología. En diciembre de mismo año, fue aprobado por el CEPI el protocolo correspondiente.\*

### Nuestra experiencia

Actualmente se incluyen en el registro todos los pacientes mayores de 18 años de edad y correspondientes a cualquier prestador de salud, que presenten amiloidosis o sospecha de ella. Se consideran amiloidosis confirmada: la demostración de depósito de amiloide por anatomía patológica; y caso clínico compatible no confirmado de amiloidosis: la alta sospecha clínica sin poder confirmar el diagnóstico por biopsia. Se incluyeron 107 pacientes con diagnóstico n=60 (56%) y sospecha de amiloidosis n=47 (44%); todos los pacientes consultaron al HIBA, a través del Plan de Salud y otras obras sociales

Con respecto a las amiloidosis confirmadas, la distribución por tipo de amiloidosis fue: 43% (26) localizada, 10% (6) AA, 35% (21) AL, 5% (3) transtiretina, 5% (3) no tipificada y 3% (2) senil. Véase afectación por órgano de acuerdo con el tipo de amiloidosis en Tabla 1.

La AL se sospechó por detección de discrasia plasmática bien definida (mieloma múltiple o macroglobulinemia de Waldenström) con determinación de proteína monoclonal en suero u orina mediante inmunofijación. Se midieron cadenas livianas libres en todos los pacientes.

En la amiloidosis hereditaria, lo característico es la presentación clínica neurológica (100%) y/o cardíaca (100%). Se confirmó mediante secuenciación del gen de la transtiretina.

\*Para más información: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01347047>.

**TABLA 1.** Afectación por órgano de acuerdo con el tipo de amiloidosis

Afectación por sistemas	Cadenas livianas	Sistémica	Transtiretina	Localizada	Senil	No tipificada
Cardiovascular	38% (8/21)	40% (2/5)	0	11% (3/26)	100% (1/1)	66% (2/3)
Renal	90% (19/21)	100% (6/6)	0	11% (3/26)	50% (1/2)	66% (2/3)
Sistema digestivo	33% (7/21)	66% (4/6)	66% (2/3)	11% (3/26)	0	33% (1/3)
Sistema neurológico	9% (2/21)	33% (2/6)	100% (3/3)	0	0	0
Oftálmica	14% (3/21)	0	0	15% (4/26)	0	0
Muscular	9% (2/21)	16% (1/6)	0	3% (1/26)	0	0

Los casos de amiloidosis localizada fueron confirmados por biopsia y no se detectó afectación orgánica mediante otros métodos de diagnóstico complementario, ya sea por imágenes, o estudios de laboratorio como la detección de cadenas livianas. Los órganos más frecuentemente afectados por los depósitos de amiloide en un solo órgano fueron: 13 piel, 1 biopsia grasa, 11 otras. Los órganos afectados fueron piel, córnea, cuerdas vocales y nariz.

El resto tuvo alta sospecha clínica sin que se pudiera confirmar el diagnóstico: en el grupo que no tuvo confirmación por anatomía patológica, no se observó

depósito de sustancia amiloide en los órganos biopsiados; por criterio médico no fueron biopsiados porque el estado clínico de los pacientes no lo permitía o porque fallecieron antes de poder establecer el diagnóstico de certeza.

#### Desafíos para el grupo

Actualmente, la baja sospecha y los recursos limitados para hacer diagnóstico definitivo presentan un desafío al médico tratante en cuanto a la tipificación, tratamiento y pronóstico acorde.

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no tener conflictos de interés. El registro se mantiene gracias al aporte económico del Servicio de Clínica Médica del Hospital Italiano de Buenos Aires.

#### REFERENCIAS

- Gorevic PD. An overview of amyloidosis. In: Schur PH, Romain PL (eds.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2010.
- Prevalence and incidence of amyloidosis [Internet]. [Citado: 09/04/2013]. Disponible en: <http://www.curesearch.com/a/amyloidosis/prevalence.htm>.
- NHS Information Centre for Health and Social Care. Primary diagnosis: 3 character, 2008-09 [Internet]. [London]: Hospital Episode Statistics HESonline - The Health and Social Care Information Centre; 2009 [citado: 09/04/2013]. Disponible en: <http://data.gov.uk/dataset/england-nhs-patient-primary-diagnosis-3-character-table-2008-09>
- Simmons Z, Specht CS. The neuromuscular manifestations of amyloidosis. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2010;11(3):145-57.
- Prokaeva T, Spencer B, Kaut M, et al. Soft tissue, joint, and bone manifestations of AL amyloidosis: clinical presentation, molecular features, and survival. *Arthritis Rheum.* 2007;56(11):3858-68.
- Fujishima M, Komatsuda A, Imai H, et al. Amyloid arthropathy resembling seronegative rheumatoid arthritis in a patient with IgD-kappa multiple myeloma. *Intern Med.* 2003;42(1):121-4.
- Dyke CK, Calif RM. National and regional registries: what good are they? *Eur Heart J.* 2000;21(17):1401-3.
- Alpert JS. Are data from clinical registries of any value? *Eur Heart J.* 2000;21(17):1399-401.
- THAOS: TTR Amyloidosis Patient Registry [Internet]. 2010. [Citado: 2010]. Disponible en: <http://www.foldrx.com/professionals-thaos-ttr-registry.htm>
- Herlenius G, Wilczek HE, Larsson M, et al. Ten years of international experience with liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: results from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry. *Transplantation.* 2004;77(1):64-71.
- Roig E, Almenar L, González-Vilchez F, et al. Outcomes of heart transplantation for cardiac amyloidosis: subanalysis of the spanish registry for heart transplantation. *Am J Transplant.* 2009;9(6):1414-9.