

# ¿Qué hay de nuevo en el diagnóstico de amiloidosis?

María A. Marco<sup>1</sup>®, Marcelina Carretero<sup>2</sup>®, Diego Pérez de Arenaza<sup>3</sup>®, Eugenia Villanueva<sup>3</sup>®, Erika B. Brulc<sup>4</sup>®, Gisela Bendelman<sup>1</sup>®, Elsa M. Nucifora<sup>4</sup>®, María S. Sáez<sup>5</sup>®, Patricia B. Sorroche<sup>5</sup>®, María A. Aguirre<sup>1</sup>® y María L. Posadas Martínez<sup>1</sup>®

1. Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

2. Área de Investigación en Medicina Interna, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

3. Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

4. Servicio de Hematología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

5. Instituto de Medicina Traslacional e Ingeniería Biomédica (IMTIB), CONICET - Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires - Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

## RESUMEN

La amiloidosis siempre ha representado un desafío diagnóstico. En el año 2020, el Grupo de Estudio de Amiloidosis (GEA), confeccionó la *Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico de Amiloidosis*<sup>1-3</sup>. Nuevas líneas de investigación se han desarrollado posteriormente. Esta revisión narrativa tiene como intención explorar el estado del arte en el diagnóstico de la amiloidosis.

En pacientes con amiloidosis se recomienda la tipificación de la proteína mediante espectrometría de masa, técnica de difícil ejecución por requerir de microdisectores láser para la preparación de la muestra. Algunas publicaciones recientes proponen otros métodos para obtener la muestra de amiloide que se va a analizar, permitiendo prescindir de la microdissección.

Por otra parte, en pacientes con Amiloidosis ATTR confirmada, la recomendación de secuenciar el gen amiloidogénico se encontraba destinada a los casos sospechosos de ATTR hereditaria (ATTRv), pero actualmente esta se ha extendido a todos los pacientes sin importar la edad.

En lo que respecta a los estudios complementarios orientados al diagnóstico de compromiso cardíaco, se ha propuesto el uso de la inteligencia artificial para su interpretación, permitiendo la detección temprana de la enfermedad y el correcto diagnóstico diferencial.

Para el diagnóstico de neuropatía, las últimas publicaciones proponen el uso de la cadena ligera de neurofilamento sérica, que también podría resultar un indicador útil para seguimiento.

Finalmente, con referencia a la amiloidosis AL, la comunidad científica se encuentra interesada en definir qué características determinan el carácter amiloidogénico de las cadenas livianas. La N-glicosilación de dichas proteínas impresiona ser uno de los determinantes en cuestión.

**Palabras clave:** amiloidosis, diagnóstico de amiloidosis, amiloidosis TTR, amiloidosis AL, amiloidogénesis, amiloidosis cardíaca, neuropatía amiloide.

## What is new in diagnosis of amyloidosis?

### ABSTRACT

Amyloidosis has always represented a diagnostic challenge. In 2020, the Amyloidosis Study Group (ASG) developed the "Clinical Practice Guideline for the Diagnosis of Amyloidosis". New lines of research have

---

Autor para correspondencia: [maria.marco@hospitalitaliano.org.ar](mailto:maria.marco@hospitalitaliano.org.ar), Marco MA.

Recibido: 20/12/22 Aceptado: 13/11/23 En línea: 29/12/2023

DOI: <http://doi.org/10.51987/revhospitalbaires.v43i4.226>

**Cómo citar:** Marco MA, Carretero M, Pérez de Arenaza D, Villanueva E, Brulc EB, Bendelman G, Nucifora EM, Sáez MS, Sorroche PB, Aguirre MA, Posadas Martínez ML. ¿Qué hay de nuevo en el diagnóstico de amiloidosis? *Rev. Hosp. Ital. B.Aires.* 2023;43(4):209-213.

subsequently emerged. This narrative review aims to explore the state of the art in the diagnosis of amyloidosis diagnosis.

In patients with amyloidosis, protein typing by mass spectrometry is recommended, a technique hard to perform because it requires laser microdissection for sample preparation. Recent publications propose other methods to obtain the amyloid sample to be analyzed, making it possible to dispense with microdissection.

On the other hand, in patients with confirmed TTR amyloidosis (aTTR), the recommendation to sequence the amyloidogenic gene was intended for suspected cases of hereditary aTTR but has now been extended to all patients regardless of age.

**Keywords:** amyloidosis, amyloidosis diagnosis, TTR amyloidosis, immunoglobulin light-chain amyloidosis, cardiac amyloidosis, amyloid neuropathies, amyloidogenesis.

## INTRODUCCIÓN

La amiloidosis es considerada una enfermedad rara y como tal siempre ha representado un desafío diagnóstico y terapéutico. Sin embargo, en las últimas décadas se han realizado grandes avances en lo que respecta al diagnóstico y tratamiento de los diferentes tipos de amiloidosis. En el año 2020, un grupo multidisciplinario de un hospital universitario privado de Buenos Aires, el Grupo de Estudio de Amiloidosis (GEA), confeccionó la "Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico de Amiloidosis"<sup>1-3</sup>, a fin de proveer a la comunidad médica lineamientos fundamentales basados en la mejor evidencia disponible y teniendo en cuenta la aplicabilidad de las recomendaciones.

Desde el año de su confección hasta la fecha, nuevas líneas de investigación han tomado fuerza o se han iniciado. Esta revisión narrativa tiene como intención explorar el estado del arte en aquellos temas relacionados con el diagnóstico de la amiloidosis. A tal fin, ampliaremos la información disponible tomando como punto de partida las recomendaciones de las guías publicadas por GEA.

### Recomendación 3

Se recomienda, en pacientes con amiloidosis, la tipificación de la proteína mediante espectrometría de masa.

*Grado de recomendación fuerte, calidad de evidencia alta<sup>1</sup>.*

## NOVEDADES

A pesar de que la espectrometría de masa se ha vuelto el método diagnóstico preferido en centros de referencia como la Mayo Clinic y el London Amyloidosis Centre, en la Argentina la realización de esta técnica sigue sin estar disponible como práctica nomenclada y estandarizada en el sistema de salud nacional. Las limitaciones para llevar a cabo esta técnica son fundamentalmente dos: la escasez en el medio de espectrómetros y de microdisectores láser y la falta de experiencia (experticia) en el área para lograr una técnica correcta.

Estas limitaciones no son propias de nuestro país y varias investigaciones se han publicado en los últimos años proponiendo nuevas formas de tratar a las muestras de tejidos biológicos a fin de evitar el requerimiento de la

microdissección láser en el proceso para la identificación del amiloide.

Kamiie y cols.<sup>4</sup> propusieron el tratamiento de diferentes muestras fijadas en formalina y embebidas en parafina con solventes orgánicos, a fin de extraer selectivamente el amiloide y diferenciarlo a través de electroforesis para luego realizar espectrometría de masa a la muestra obtenida. A través de diferentes pruebas concluyeron que el dimetilsulfóxido podía extraer específicamente amiloide sérico de una muestra de anatomía patológica tratada convencionalmente. La hipótesis que respaldó la capacidad de los solventes orgánicos para extraer el amiloide de una muestra se basa en la capacidad de estos de modificar la conformación secundaria de la proteína amiloidogénica de beta plegada a alfa<sup>4</sup>.

Por otro lado, un equipo de la Universidad de Washington, en Seattle, Washington, propuso un método de microdissección manual, no láser, con el que logró 100% de especificidad en sus resultados<sup>5</sup>.

Más investigaciones son necesarias a fin de mejorar la accesibilidad de la espectrometría mediante la simplificación del tratamiento de la muestra.

### Recomendación 3

Se sugiere la confirmación de amiloidosis ATTRv mediante secuenciación de ADN del gen TTR amiloidogénico de los 4 exones en pacientes con sospecha de amiloidosis por ATTRv.

*Grado de recomendación débil. Calidad de evidencia muy baja (consenso)<sup>1</sup>.*

## NOVEDADES

En 2021, el Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases de la Sociedad Europea de Cardiología publicó su posición sobre el diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardíaca. En él se sugiere que el testeo genético debe realizarse, una vez confirmada la amiloidosis cardíaca, en todos los pacientes, aun en aquellos de mayor edad en los que inicialmente no se sospecharía ATTRv<sup>6</sup>. Sustenta esta sugerencia en un estudio descriptivo español de carácter retrospectivo en el que incluyeron 116 pacientes con amiloidosis ATTR, 18 de ellos de carácter heredi-

tario. La media de edades de este grupo de pacientes fue de 69 +- 14,6 años. De los 114 pacientes con diagnóstico de ATTR mayores de 60 años, en 14 de ellos (12%) se halló una mutación. Estos hallazgos permitieron el estudio de 57 familiares de primer grado y el diagnóstico en 20 de ellos de mutaciones en el gen de TTR.

#### Recomendación 10

Se recomienda la realización de un electrocardiograma como evaluación inicial a todo paciente con amiloidosis.

*Grado de recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada<sup>2</sup>.*

#### Recomendación 11

Se recomienda la realización de un ecocardiograma Doppler (convencional) como imagen inicial de elección para el diagnóstico de amiloidosis cardíaca en pacientes con sospecha de compromiso cardíaco por amiloidosis.

*Grado de recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada<sup>2</sup>.*

#### Recomendación 13

Se recomienda la realización de resonancia magnética (RM) cardíaca con gadolinio para el diagnóstico de amiloidosis cardíaca en pacientes con estudios previos sugestivos o indeterminados de amiloidosis.

*Grado de recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada<sup>2</sup>.*

### NOVEDADES

A la fecha, el uso de inteligencia artificial y *machine learning* para la detección y diagnóstico de amiloidosis se encuentra en desarrollo en múltiples centros alrededor del mundo. Existen numerosas publicaciones sobre el uso de estos recursos para el diagnóstico de amiloidosis o del compromiso orgánico por la enfermedad, utilizando como fuente de análisis diferentes estudios diagnósticos (mediciones de laboratorio, estudios por imágenes, estudios 3-D de movimiento, información disponible en la historia clínica). Sin embargo, particularmente se destaca el uso de inteligencia artificial y *machine learning* para el diagnóstico de amiloidosis cardíaca utilizando como fuente de información el electrocardiograma y los estudios cardíacos por imágenes.

Esto se fundamenta en los avances ya establecidos sobre el uso de la inteligencia artificial en el diagnóstico de miocardiopatías, en la creciente capacidad diagnóstica y consecuente aumento de la prevalencia de la amiloidosis cardíaca y en el impacto pronóstico que dicho compromiso y su diagnóstico temprano implican.

La aplicación de *machine learning* y *deep learning* en la interpretación de electrocardiogramas, ecocardiogramas y cardiorresonancias se destaca en la literatura actual sobre amiloidosis cardíaca, reforzando el valor predictivo que estos estudios poseen.

El desarrollo de estas herramientas apunta tanto a lograr la sospecha y detección temprana a través de los patrones electrocardiográficos y ecocardiográficos como a colaborar en el diagnóstico diferencial de las miocardiopatías a través de la cardiorresonancia<sup>7</sup>.

#### Recomendación 21

Se recomienda la realización de biopsia de piel con tinción para fibra fina para el diagnóstico precoz de neuropatía en pacientes con diagnóstico genético de amiloidosis por TTR, que presenten signos o síntomas sugestivos de neuropatía de fibra fina.

*Grado de recomendación fuerte, calidad de evidencia muy baja<sup>3</sup>.*

#### Recomendación 22

Se sugiere la realización de la biopsia de piel con tinción para fibra fina para el diagnóstico precoz de neuropatía en pacientes con sospecha de amiloidosis, que presenten signos o síntomas sugestivos de neuropatía de fibra fina.

*Grado de recomendación débil, calidad de evidencia muy baja<sup>3</sup>.*

#### Recomendación 23

Se recomienda la realización de estudios de conducción nerviosa evaluando fibras motoras y sensitivas para el diagnóstico de neuropatía de fibras gruesas en pacientes con diagnóstico o sospecha de amiloidosis.

*Grado de recomendación fuerte, calidad de evidencia muy baja<sup>3</sup>.*

#### Recomendación 24

Se recomienda la realización de la prueba de QST para el diagnóstico precoz de neuropatía en pacientes con diagnóstico genético de amiloidosis por TTR, que presenten signos o síntomas sugestivos de neuropatía de fibra fina.

*Grado de recomendación fuerte, calidad de evidencia muy baja<sup>3</sup>.*

#### Recomendación 25

Se sugiere la realización de la prueba de QST para el diagnóstico precoz de neuropatía en pacientes con amiloidosis o sospecha de amiloidosis, que presenten signos o síntomas sugestivos de neuropatía de fibra fina.

*Grado de recomendación débil, calidad de evidencia muy baja<sup>3</sup>.*

#### Recomendación 26

Se recomienda, basados en la literatura, el Sudoscan para diagnóstico precoz de neuropatía autonómica periférica (incluso en asintomática) en pacientes con sospecha de neuropatía autonómica por amiloidosis: *grado de recomendación fuerte, calidad de evidencia muy baja”<sup>3</sup>.*

## NOVEDADES

La neuropatía periférica provocada por la amiloidosis ATTR o AL resulta un desafío diagnóstico. El diagnóstico temprano actualmente puede implicar cambios en las consideraciones pronósticas o las decisiones terapéuticas o en ambas. Actualmente, los estudios destinados a lograr un diagnóstico temprano resultan complejos y la neuropatía suele ser confirmada cuando el paciente presenta síntomas fracos.

La cadena ligera de neurofilamento (NfL, "neurofilament light chain") es una proteína específica de la estructura neuronal que se libera al líquido cefalorraquídeo o a la sangre ante el daño neuroaxonal. Especialmente desde el desarrollo de métodos que permiten aumentar la sensibilidad de la detección en sangre, se lo ha postulado como un posible biomarcador de compromiso neuronal para diagnóstico, seguimiento y valoración pronóstica de diferentes enfermedades neurodegenerativas, tanto del sistema nervioso central como periférico (esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth).

Entre los años 2020 y 2021 se publicaron tres trabajos que apoyan la utilidad del dosaje de la cadena ligera de neurofilamento en el diagnóstico de la polineuropatía periférica por amiloidosis.

Ticau y cols. estudiaron el comportamiento de los neurofilamentos en pacientes con amiloidosis ATTR. En una primera publicación compararon los valores basales de NfL en sangre entre pacientes con miocardiopatía por ATTRv participantes del estudio ENDEAVOUR (n=194), pacientes con polineuropatía por ATTRv participantes del estudio APOLLO (n=193) y controles sanos (n=53). Se observaron valores significativamente elevados de cadena ligera de neurofilamento en los pacientes con diagnóstico de miocardiopatía amiloidea con respecto a los controles sanos (54,1 pg/mL vs. 16,3 pg/mL,  $p < 0,001$ ). La diferencia aún era significativa al comparar a los controles con aquellos pacientes con ATTR que no presentaban síntomas compatibles con neuropatía. No obstante, no se observaron diferencias entre aquellos con diagnóstico confirmado de polineuropatía y los pacientes con presencia de síntomas compatibles pero sin confirmación de ella.

En un segundo trabajo, publicado en 2021, Ticau y cols. evaluaron la evolución de los valores del NfL en los pacientes tratados con patisirán vs. placebo en el estudio de fase 3 APOLLO, evidenciando un franco descenso en los pacientes en tratamiento con patisirán y un ascenso de este en los que recibieron placebo. Esta publicación permitiría postular al NfL no solo como un biomarcador temprano de la presencia de polineuropatía sino también como un indicador de la progresión de esta<sup>8</sup>.

Por otro lado, un estudio conducido por el Amyloidosis Center of Expertise de la Universidad de Groningen en los Países Bajos, comparó el valor de NfL de pacientes con amiloidosis AL con diagnóstico de neuropatía y sin diagnóstico de neuropatía, pacientes con neuropatía por amiloidosis ATTR hereditaria, portadores de mutaciones para ATTRv y controles sanos. El dosaje de NfL sérico en los pacientes con amiloidosis AL era significativamente

mayor que en los pacientes sanos, y aquellos con amiloidosis AL y neuropatía presentaban a su vez valores significativamente mayores que los que no presentaban neuropatía. Los pacientes con ATTRv presentaban dosajes más elevados ( $p > 0,0001$ ) que aquellos portadores del gen y que los controles sanos, sin haber diferencias significativas entre estos últimos dos grupos. También se compararon los valores en aquellos pacientes ATTRv con neuropatía más avanzada contra los de inicio reciente, notando que los primeros poseían valores más elevados. Este último trabajo no solo concuerda con lo informado en los otros dos estudios, sino también sugeriría que los NfL resultarían útiles para la evaluación de compromiso del sistema nervioso periférico en amiloidosis AL<sup>9</sup>.

Se requiere aún profundizar los estudios en este campo, a fin de definir un valor estandarizado, sensibilidad y especificidad del estudio. Como aspecto que facilita la eventual disponibilidad de este recurso en los sistemas de salud, los NfL se encuentran siendo evaluados como biomarcadores para otras enfermedades del sistema nervioso central.

## Otras novedades con implicancias diagnósticas

Se han realizado grandes avances en el camino hacia el diagnóstico de la amiloidosis, incluyendo la disponibilidad de nuevos recursos para este y la estandarización y consenso de los algoritmos, como demuestran las guías de práctica clínica publicadas por el GEA.

Actualmente, en lo que respecta a la amiloidosis AL, la comunidad científica se encuentra abocada a comprender qué es lo que le otorga el carácter "amiloidogénico" a una cadena liviana en particular. Detectar los determinantes moleculares de la amiloidogénesis permitiría una detección temprana de aquellos casos de MGUS que tendrían mayores posibilidades de progresar a amiloidosis AL.

La N-glicosilación es uno de estos determinantes moleculares. Años atrás ya se había postulado que la glicosilación contribuía a la amiloidogénesis y que se iniciaba desde el estadio de MGUS. En 2019, Dispenzieri y cols. de la Mayo Clinic y la Universidad de Pavía demostraron que las cadenas livianas kappa de los pacientes con amiloidosis tenían una tasa de glicosilación 13 veces mayor que los pacientes sin amiloidosis. En 2020, la Mayo Clinic publicó una cohorte retrospectiva donde analizaron, a través de espectrometría de masa, las cadenas livianas de múltiples individuos con MGUS, evidenciando que la N-glicosilación constituye un factor de riesgo independiente para la progresión a amiloidosis, con un *hazard ratio* de 10.1 (riesgo a 20 años de presentar amiloidosis de un 20% en aquellos pacientes con cadenas livianas glicosiladas vs. 3% en aquellos con cadenas no glicosiladas). Asimismo evidenciaron que la N-glicosilación implicaba mayor incidencia de otras discrasias de células plasmáticas, señalando que en la mayoría de los pacientes que obtuvieron diagnósticos alternativos a amiloidosis no se hicieron los estudios correspondientes para diagnosticar amiloidosis<sup>10</sup>.

El análisis de la N-glicosilación como predictor de progresión a amiloidosis puede tornarse aún más específico. En 2022, la Universidad de Pavía publicó un trabajo

donde analizaron la secuenciación de 220 pacientes con amiloidosis y detectaron patrones particulares en la secuencia y patrón espacial en la que se disponía la N-glicosilación en cuestión.

En el último congreso de ISA (International Society for Amyloidosis), esta línea de investigación fue una de las protagonistas de las sesiones sobre investigación básica. A pesar de ser información prometedora, hasta la fecha no se han definido criterios claros ni métodos estandarizados para la detección de las proteínas amiloidogénicas o el diagnóstico de amiloidosis AL en sus etapas iniciales. Asimismo, la propuesta presenta limitaciones relacionadas con la falta de disponibilidad de espectrómetros destinados al estudio de las cadenas livianas y de métodos para secuenciar las cadenas livianas de forma generalizada.

#### A modo de conclusión

En los últimos años se han logrado grandes avances en el diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis, fundamentalmente en lo relacionado a la tipificación de la proteína, la evaluación del compromiso de órgano y el diagnóstico temprano de amiloidosis ATTR. En este escenario, nuevos interrogantes y necesidades en lo que respecta al diagnóstico han surgido. Ante la disponibilidad de nuevos y mejores tratamientos, la sospecha y el diagnóstico tempranos y específicos de la amiloidosis, sus subtipos y compromiso orgánico han cobrado mayor peso.

No obstante, su condición de “enfermedad poco frecuente” asociada a la dificultad en la implementación y uso de nuevas tecnologías representa un desafío en el ámbito global y regional al que la comunidad científica debe enfrentarse. La colaboración entre grupos de investigación de diferentes índoles, instituciones y regiones probablemente sea de gran utilidad para lograr mayores avances.

**Financiación:** se recibió financiamiento parcial de CELNOVA para el trabajo de escritura; el grupo GEA (Grupo de Estudio de Amiloidosis) recibe financiamiento a través de la institución para becarios,

actividades educativas y proyectos de amiloidosis relacionados de CELNOVA, Pfizer, Janssen y PTC BIOP.

**Conflictos de intereses:** los autores declaran no tener conflictos de intereses.

#### REFERENCIAS

1. Posadas Martínez ML, Aguirre MA, Belziti C, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico de la amiloidosis: Parte 1/3. Año 2020. Rev Fac Cien Med Univ Nac Córdoba. 2021;78(1):74-82. <https://doi.org/10.31053/1853.0605.v78.n1.30824>.
2. Posadas Martínez ML, Nucifora E, Belziti C, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico de compromiso orgánico de amiloidosis: Parte 2/3. Año 2020. Rev Fac Cien Med Univ Nac Córdoba. 2022;79(1):78-87. <https://doi.org/10.31053/1853.0605.v79.n1.30897>.
3. Posadas Martínez ML, Aguirre MA, Greloni G, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico de compromiso orgánico en amiloidosis: Parte 3/3 Año 2020. Rev Fac Cien Med Univ Nac Córdoba. 2022;79(4):391-399. <https://doi.org/10.31053/1853.0605.v79.n4.30903>.
4. Kamiie J, Aihara N, Uchida Y, et al. Amyloid-specific extraction using organic solvents. MethodsX. 2020;7:100770. <https://doi.org/10.1016/j.mex.2019.100770>.
5. Phipps WS, Smith KD, Yang HY, et al. Tandem mass spectrometry-based amyloid typing using manual microdissection and open-source data processing. Am J Clin Pathol. 2022;157(5):748-757. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqab185>.
6. García-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2021;42(16):1554-1568. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab072>.
7. Jiang S, Zhang L, Wang J, et al. Differentiating between cardiac amyloidosis and hypertrophic cardiomyopathy on non-contrast cine-magnetic resonance images using machine learning-based radiomics. Front Cardiovasc Med. 2022;9:1001269. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1001269>.
8. Ticau S, Sridharan GV, Tsour S, et al. Neurofilament light chain as a biomarker of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. Neurology. 2021;96(3):e412-e422. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000011090>.
9. Louwsma J, Brunger AF, Bijzet J, et al. Neurofilament light chain, a biomarker for polyneuropathy in systemic amyloidosis. Amyloid. 2021;28(1):50-55. <https://doi.org/10.1080/13506129.2020.1815696>.
10. Dispenzieri A, Larson DR, Rajkumar SV, et al. N-glycosylation of monoclonal light chains on routine MASS-FIX testing is a risk factor for MGUS progression. Leukemia. 2020;34(10):2749-2753. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0940-8>.