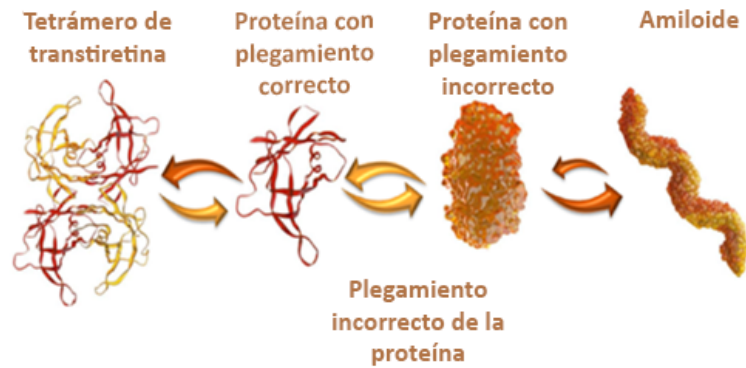


Guía de la amiloidosis AL (de cadena ligera)



Escrito por

Ravi Mareedu y Raymond Q. Migrino

¿Qué es la amiloidosis?

La amiloidosis es un trastorno en el cual las proteínas nativas con plegamiento incorrecto se depositan de forma extracelular y causan daños en los órganos. Si bien los diferentes tipos de amiloidosis tienen en común el depósito de proteínas con plegamiento incorrecto que se agregan en forma de fibrillas en el tejido, estos se diferencian en la composición de la proteína, la afectación del órgano, la implicancia en el pronóstico y, lo más importante, el tratamiento. Por lo tanto, resulta *extremadamente* importante determinar el tipo de amiloidosis que tiene un paciente para proporcionar el tratamiento adecuado.

Existen al menos 23 proteínas diferentes relacionadas con la amiloidosis. El tipo de amiloidosis más común y que además está relacionado con un mal pronóstico si no se trata se denomina **amiloidosis AL y está causada por el depósito de cadenas ligeras de inmunoglobulina clonal** producidas por las células plasmáticas en la médula ósea.

Existen varios tipos de amiloidosis hereditarias, de las cuales la más común es la **amiloidosis mATTR** (amiloidosis mediada por transtiretina mutante), una enfermedad autosómica dominante causada por el plegamiento incorrecto de la transtiretina mutante, una proteína producida en el hígado que contiene una mutación puntual en un solo gen. Se conocen más de 100 mutaciones diferentes de la transtiretina responsables de causar la amiloidosis. La transtiretina natural también puede presentar un plegamiento incorrecto y agregarse en forma de fibrillas amiloides en los tejidos, habitualmente en el corazón en hombres caucásicos de edad avanzada, lo que causa la **amiloidosis wtTTR (amiloidosis mediada por transtiretina natural, también denominada amiloidosis sistémica senil)**.

A continuación se incluyen otros tipos de amiloidosis. Las afecciones inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide o las infecciones crónicas (por ejemplo, la bronquiectasia) se relacionan con una producción excesiva de la proteína inflamatoria, proteína sérica amiloide A (SAA) que puede presentar un plegamiento incorrecto y causar la **amiloidosis AA**. El plegamiento incorrecto y el depósito

amiloide de péptido natriurético auricular pueden provocar la **amiloidosis AANP** (amiloidosis causada por péptido natriurético auricular) ubicada en la aurícula izquierda e incrementar el riesgo de presentar fibrilación auricular. Otras proteínas mutantes que causan amiloidosis hereditaria incluyen las apolipoproteínas AI y AII, cistatina C, cadena A α de fibrinógeno, lisocima y gelsolina.

La información incluida en este folleto se concentrará en el tipo más común de amiloidosis, la amiloidosis AL (de cadena ligera), con un enfoque especial en los hallazgos cardíacos. Para obtener más información sobre la amiloidosis ATTR, consulte un folleto similar de la Amyloidosis Foundation (Fundación para la amiloidosis) sobre este tema.

¿Qué es la amiloidosis AL (de cadena ligera)?

La amiloidosis AL es la enfermedad causada por cadenas ligeras de inmunoglobulinas anormales producidas por células plasmáticas clonales en la médula ósea. Las cadenas ligeras anormales posteriormente se pliegan de forma incorrecta, se agregan y se depositan en los tejidos en forma de fibrillas amiloides. Esto forma parte de un espectro de trastornos proliferativos de las células plasmáticas clonales entre los que se incluye el mieloma múltiple, la gammapatía monoclonal de significado incierto, la macroglobulinemia de Waldenström y la enfermedad de las cadenas pesadas. El mieloma múltiple está relacionado con un número excesivo de células plasmáticas de la médula ósea (30 % o más) que producen proteínas inmunoglobulinas; sin embargo, solo alrededor del 10 al 15 % de los pacientes con mieloma múltiple presentan amiloidosis AL. Los pacientes con amiloidosis AL habitualmente solo presentan un ligero aumento en la población de células plasmáticas (5 al 20 %) en la médula ósea.

¿Es frecuente la amiloidosis AL?

Si bien habitualmente se considera a la amiloidosis AL como una enfermedad poco frecuente, su incidencia es similar a la de enfermedades que no se consideran poco frecuentes, como la enfermedad de Hodgkin o la leucemia mielógena crónica. En Estados

Unidos aparecen aproximadamente 2000 a 2500 casos nuevos por año. La mayor conciencia de los datos relacionados obtenidos en la exploración clínica de la amiloidosis por parte de los médicos y la tecnología superior de que se dispone actualmente para el reconocimiento de las anomalías en las cadenas ligeras en sangre y orina están conduciendo a que la amiloidosis AL se diagnostique en una etapa más temprana.

¿Cómo causan la patología las cadenas ligeras anormales?

Es probable que varios mecanismos estén involucrados en las lesiones en órganos y tejidos causadas por las cadenas ligeras anormales. Las proteínas de cadenas ligeras producidas por la célula plasmática clonal tienen una estructura inestable y realizan una transición entre una serie de conformaciones intermedias (monómeros, dímeros, oligómeros) que finalmente devienen en un conjunto no natural que favorece la concentración automática en los tejidos. Son varios los factores que contribuyen a la predisposición para la formación de fibrillas amiloides entre los que se incluyen las sustituciones de aminoácidos específicos, la inestabilidad termodinámica y las modificaciones postraduccionales de las proteínas. La masa de depósitos amiloides limita la capacidad de funcionamiento normal del tejido. Además, el depósito de proteínas amiloides en el espacio extracelular incluido el espacio perivascular en órganos como el corazón, el hígado, el tubo gastrointestinal, los riñones y los nervios periféricos está relacionado con indicios de lesiones apoptóticas y agresión oxidativa. El depósito perivascular en las arteriolas está relacionado con lesiones isquémicas en el marco de la enfermedad oclusiva pero también se observa incluso sin estenosis limitante del flujo. La evidencia obtenida en estudios de cultivos celulares, estudios con animales y cambios sintomáticos en pacientes luego de la administración de quimioterapia sugiere que las cadenas ligeras amiloidógenas circulantes (que aún no se depositaron como fibrillas) tienen un efecto tóxico y causan lesiones tisulares directas.

¿Qué órganos se ven afectados por la amiloidosis AL?

La amiloidosis AL es una enfermedad sistémica y puede afectar prácticamente a todos los órganos, incluidos el corazón, los riñones, el pulmón, el aparato digestivo (hígado e intestinos), los nervios periféricos y autónomos, y las partes blandas. La presencia de afectación cardíaca e insuficiencia cardíaca implica el peor pronóstico. Los datos recientes obtenidos de RM cardíacas sugieren que alrededor de 3/4 de los pacientes con amiloidosis AL presentan afectación cardíaca.

¿Cuáles son las manifestaciones comunes de la amiloidosis AL?

Los pacientes con mayor frecuencia presentan signos y síntomas de cardiopatías o nefropatías. La proteinuria es un hallazgo inicial común, generalmente relacionado con el síndrome nefrótico y el edema grave.

También son comunes los síntomas de insuficiencia cardíaca, como la disnea de esfuerzo o de reposo y la ortopnea. Estos pueden estar acompañados de indicios de insuficiencia ventricular derecha como el edema periférico.

El paciente puede referir molestias torácicas o dolor torácico, tanto específicas como no específicas del dolor similar al de la angina de pecho. Esto puede estar relacionado con una reserva de flujo miocárdico deficiente asociada a la afectación perivascular de vasos pequeños incluso en ausencia de una estenosis coronaria epicárdica oclusiva significativa. Un elevado nivel de troponina es un indicio común de necrosis de los miocitos. Aunque se desconoce la causa directa de la necrosis, la toxicidad directa sobre los miocitos por causa de las proteínas amiloides o la isquemia de vasos pequeños pueden tener cierta responsabilidad.

Un paciente puede presentar varios tipos de arritmias. La fibrilación auricular es común. La muerte súbita es un tipo de fallecimiento en pacientes con amiloidosis AL o cualquier tipo de amiloidosis cardíaca que se cree que puede deberse a disociación electromecánica cardíaca o arritmias ventriculares. El síncope y los mareos son manifestaciones comunes y pueden deberse a arritmias o neuropatías autonómicas.

Menos de un 5 % de los pacientes con amiloidosis de cadena ligera cardíaca presentan una afectación cardíaca aislada y es la presencia de síntomas no cardíacos relacionados la que indica que se trata de una enfermedad sistémica más que de una patología puramente cardíaca. Entre las manifestaciones sistémicas se incluyen la pérdida de peso, la formación de hematomas con facilidad, uñas quebradizas o de crecimiento lento y púrpura periorbitaria. Puede presentarse un leve cambio en la voz, como la ronquera, asociado a la afectación de las cuerdas vocales. La macroglosia o el aumento de tamaño y rigidez de la lengua es una afectación de las partes blandas en la amiloidosis que ocurre únicamente en el tipo de amiloidosis AL. En casos avanzados, esto puede interferir con la deglución, alimentación o respiración. Otros tipos de afectación de las partes blandas son los ganglios linfáticos, glándulas salivales que pueden presentarse como inflamación submandibular, síndrome del túnel carpiano, distrofia de las uñas y artropatía amiloide.

Las manifestaciones gastrointestinales incluyen molestias en el cuadrante superior derecho ya sea por congestión hepática pasiva crónica o por infiltración amiloide hepática (a menudo masiva). Puede producirse un aumento o una reducción de la motilidad intestinal con la neuropatía autonómica.

Los nervios periféricos a menudo se ven afectados y los pacientes pueden presentar parestesias de los nervios sensoriales periféricos y ocasionalmente neuropatía motora. Los indicios de la neuropatía autónoma incluyen: vahídos y síncope debido a hipotensión ortostática, atonía gástrica, diarrea o estreñimiento e impotencia. En ocasiones, un paciente anteriormente hipertenso bajo tratamiento con diferentes medicamentos para la tensión arterial puede referir la resolución espontánea de la hipertensión al momento de la presentación.

La presencia de anomalías en dos o más sistemas de órganos a menudo lleva al médico a considerar el diagnóstico de amiloidosis.

Resumen de aspectos fundamentales 1: Es fundamental que se le realicen pruebas a un paciente que presenta síntomas y signos de insuficiencia cardíaca a fin de determinar si presenta además manifestaciones sistémicas que den indicios de la presencia de amiloidosis AL. Particularmente, los antecedentes de síndrome del

túnel carpiano o cirugía para tratar el síndrome del túnel carpiano, hipotensión ortostática o mareos, reducción en la necesidad de antihipertensores, ronquera o cambio en la voz, aumento de tamaño de la lengua y cambios cutáneos deben alertar al médico para descartar la amiloidosis AL.

¿Cuáles son los hallazgos cardíacos y de la exploración física pertinentes en la amiloidosis AL?

Los signos de la insuficiencia cardíaca incluyen distensión yugular venosa, edema periférico, ascitis, crepitaciones pulmonares e indicios de derrame pleural. Puede oírse un tercer ruido cardíaco en el ventrículo derecho como indicio de una disfunción ventricular derecha. Debido a la infiltración y la disfunción auricular, resulta poco frecuente oír un cuarto ruido cardíaco. La tensión arterial suele ser baja y es común la hipotensión ortostática.

Es frecuente la hepatomegalia y, si se debe a la infiltración amiloide, el hígado puede estar duro e indoloro, en contraste con el hígado duro y doloroso cuando se debe a una congestión pasiva crónica. Como se mencionó anteriormente, en algunos pacientes puede observarse un aumento del tamaño de la lengua, inflamación submandibular y distrofia de las uñas.

Quizás el indicio más importante en el diagnóstico de la amiloidosis cardíaca es el resultado de los elementos combinados de bajo voltaje en el electrocardiograma (definido como inferior a los 5 mm de altura en todas las derivaciones periféricas, Figura 1) en el marco del engrosamiento del ventrículo izquierdo en el ecocardiograma. Es **fundamental** que los hallazgos ecocardiográficos de engrosamiento del ventrículo izquierdo y disfunción diastólica, especialmente con derrame pericárdico y pleural concomitante, se complementen con una evaluación del electrocardiograma para determinar si el engrosamiento se debe a una hipertrofia ventricular izquierda (p. ej., debido a una cardiopatía hipertensiva o una miocardiopatía hipertrófica, relacionada con un aumento en el voltaje del ECG) o si se debe a una infiltración miocárdica (como la amiloidosis, con ECG de bajo voltaje). Esta medida singular conducirá a un diagnóstico más temprano de la amiloidosis.

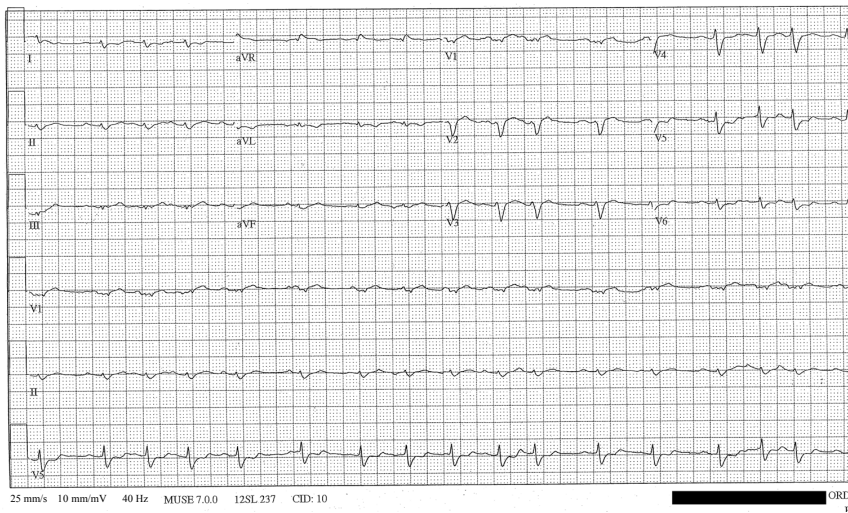


Figura 1. Electrocardiograma característico de un paciente con amiloidosis con afectación cardíaca en el que se demuestran los bajos voltajes de las derivaciones periféricas y el patrón de pseudoinfarto.

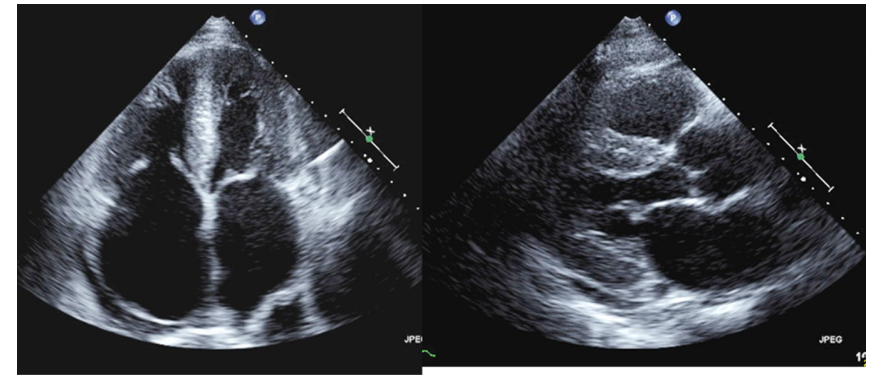


Figura 2. Resultados ecocardiográficos característicos en los que se demuestra un engrosamiento del ventrículo izquierdo y las válvulas, el crecimiento auricular y la presencia de derrame pericárdico.

Entre los resultados ecocardiográficos se incluyen engrosamiento del ventrículo, cavidad de tamaño reducido, disfunción diastólica significativa o avanzada (es decir, llenado restrictivo) y con frecuencia función sistólica conservada o hiperdinámica (aunque la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo pueda verse perjudicada en casos más avanzados). El aspecto granular brillante del miocardio en la ecocardiografía, anteriormente descrito, con frecuencia no es útil dado que es muy subjetivo y que habitualmente se observan características similares con la llegada de las imágenes armónicas a la ecocardiografía. Las valvas, las aurículas y el tabique interauricular pueden parecer gruesos debido a la infiltración amiloide. Entre los indicios concomitantes importantes habitualmente no relacionados con las cardiopatías hipertensivas pero comunes en la amiloidosis de cadena ligera se incluye la presencia de derrame pericárdico y pleural.

La *resonancia magnética* demuestra resultados estructurales similares a los de la ecocardiografía. Asimismo, la presencia de infiltración en la amiloidosis cardíaca está demostrada por la presencia de realce miocárdico (así como las aurículas y válvulas) luego de la inyección de gadolinio (realce tardío de gadolinio, LGE) (Figura 3). El gadolinio es un medio de contraste extracelular que logra un gran volumen de distribución en regiones miocárdicas donde los miocitos se reemplazan o sustituyen por infiltrados, fibrosis o inflamación. El patrón de realce de la señal es con frecuencia difuso, y oscila entre subendocárdico y transparietal. En forma exclusiva a la amiloidosis cardíaca en

comparación con otras miocardiopatías, el “punto cero” (o el tiempo de inversión necesario para suprimir la señal) del miocardio está muy próximo o incluso puede preceder al de la acumulación de sangre, lo que implica un gran volumen de distribución de gadolinio en el miocardio. La presencia y el patrón de realce tardío de gadolinio en la RM ha demostrado tener una alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de la afectación cardíaca en la amiloidosis de cadena ligera con la biopsia del miocardio como método de referencia.

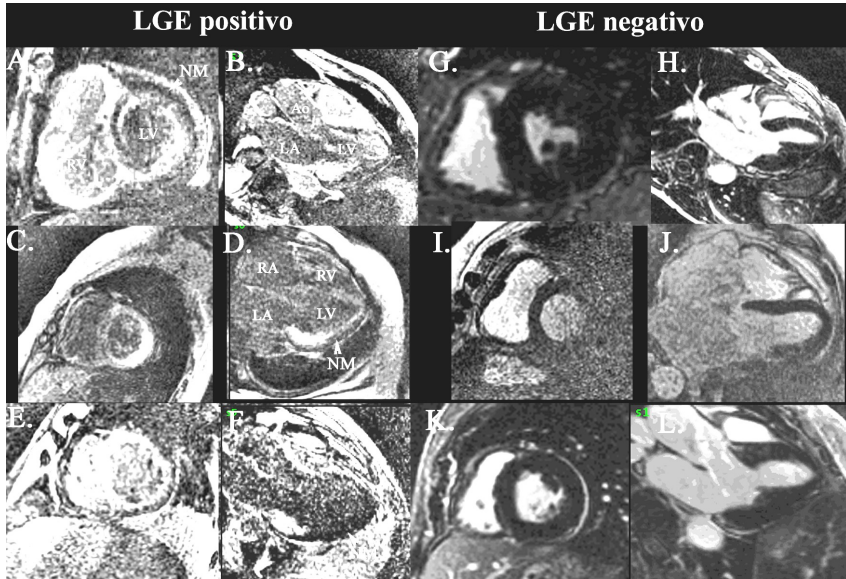


Figura 3. Imágenes de la RM luego del uso de gadolinio en las que se muestra el realce tardío de gadolinio en pacientes con amiloidosis de cadena ligera con afectación cardíaca (A-F). Los pacientes con amiloidosis AL sin afectación cardíaca no presentaron realce miocárdico. (G-L). Reimpreso con permiso de Migrino RQ y cols. BMC Med Phys. 2009.

El análisis de sangre puede demostrar un nivel de troponina elevado como consecuencia de la necrosis de los miocitos. Podría observarse un elevado nivel de péptido natriurético cerebral (BNP) o de prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-pro BNP). Ambos resultados se han relacionado con un pronóstico adverso. La afectación hepática puede ocasionar niveles elevados de

aspartato y alanina transaminasas. El nivel de fosfatasa alcalina puede aumentar con la afectación hepática y ósea. La afectación renal puede demostrar un aumento en el nivel de creatinina y una reducción en la tasa de filtración glomerular. La anemia puede responder a una disfunción renal o a un mieloma múltiple concomitante.

Resumen de aspectos fundamentales 2: En un paciente que presenta síntomas o signos de insuficiencia cardíaca, los hallazgos ecocardiográficos de engrosamiento del ventrículo izquierdo, disfunción diastólica, crecimiento auricular y derrame pericárdico junto con bajos voltajes en el electrocardiograma debe conducir a la realización de pruebas adicionales definitivas para el diagnóstico de la amiloidosis cardíaca.

¿Cuáles son las pruebas definitivas para diagnosticar la amiloidosis AL?

Existen varias pruebas que son importantes para realizar el diagnóstico de la amiloidosis AL. En primer lugar, es necesaria una biopsia de tejido con resultado positivo de depósito amiloide por tinción de rojo congo, con confirmación de la presencia de cadenas ligeras kappa o lambda en el depósito mediante inmunohistoquímica o análisis por espectrometría de masas. En segundo lugar, la presencia de producción de cadenas ligeras monoclonales en la médula ósea confirma la naturaleza sistémica de la amiloidosis AL. Las pruebas requeridas son la biopsia de médula ósea, la electroforesis de inmunofijación en suero y orina, y el análisis de cadenas ligeras libres en suero.

Puede obtenerse un diagnóstico del tejido de cualquier órgano afectado. Con frecuencia, la primera prueba es una aspiración de grasa abdominal porque es relativamente no invasiva y presenta resultados positivos en más del 70 % de los pacientes con amiloidosis AL. Si los resultados son negativos, a continuación puede tomarse una muestra del lugar donde se sospecha que se encuentra la enfermedad, como una biopsia renal o endomiocárdica, ambas asociadas a algún grado de riesgo (aunque bajo), pero con una probabilidad de casi el 100 % de que el resultado sea positivo.

La biopsia en la amiloidosis demuestra una birrefringencia verde manzana característica en la *tinción de rojo congo* bajo un microscopio de polarización (Figura 4). Una tinción más específica para detectar sustancias amiloides es la *tinción de azul alciano*. La *microscopia electrónica* demostrará fibrillas extracelulares no ramificadas con un diámetro de 7,5 a 10 nM dispuestas en capas. Estas técnicas demostrarán la sustancia amiloide pero no identificarán el tipo de proteína del cual está compuesto el depósito. Es importante para el patólogo realizar el examen inmunohistoquímico (inmunofluorescencia y/o microscopia inmunoelectrónica) para determinar si las proteínas del depósito amiloide están compuestas por cadenas ligeras kappa o lambda. Si la composición de las proteínas amiloides no indica cadenas ligeras y si no se observa evidencia que corrobore el aumento monoclonal de cadenas ligeras en suero u orina, se deben considerar las pruebas genéticas para descartar otras formas de amiloidosis como la amiloidosis ATTR o la amiloidosis familiar poco frecuente.

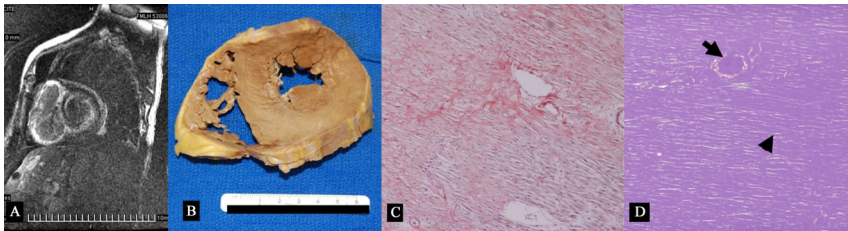


Figura 4. Una RM cardíaca que muestra un realce tardío de gadolinio subendocárdico difuso en el ventrículo izquierdo y un realce difuso en el ventrículo derecho. B. Autopsia del corazón que demuestra paredes gruesas. C. Tinción de hematoxilina y eosina que demuestra depósitos amiloides en el espacio intersticial. D. Tinción de rojo congo que demuestra depósitos amiloides intersticiales y perivasculares. Reimpreso con permiso de Migrino RQ y cols. BMC Medical Physics 2009.

Además de contar con una biopsia con resultados positivos, se debe tener evidencia que corrobore el exceso en la producción clonal del mismo tipo de cadenas ligeras de inmunoglobulina. Se deben realizar electroforesis de inmunofijación en suero y orina, pruebas más sensibles que la electroforesis de proteínas. El *análisis de cadenas ligeras libres* en suero es una prueba simple, sensible y cuantitativa

para detectar grandes cantidades de cadenas libres, presuntamente monoclonales. En la mayoría de los casos de amiloidosis AL, el nivel de cadenas ligeras lambda o kappa libres en suero es elevado. La concentración de cadenas ligeras libres en suero es uno de los factores de pronóstico más importantes de esta enfermedad. Dado que la disfunción renal provoca niveles elevados de cadenas ligeras lambda y kappa, es importante examinar la proporción kappa/lambda además de los valores absolutos para determinar la presencia de células plasmáticas que producen cadenas ligeras clonales. Una proporción inferior al 0,26 sugiere ampliamente que las células plasmáticas producen cadenas ligeras libres lambda y una proporción superior a 1,65 sugiere cadenas ligeras kappa clonales.

Por último, la biopsia de médula ósea es importante para identificar un aumento en la cantidad de células plasmáticas y para determinar la producción clonal de cadenas ligeras kappa o lambda por parte de las células plasmáticas mediante tinción de inmunoperoxidasa.

Resumen de aspectos fundamentales 3: El análisis de las cadenas ligeras libres en suero es una prueba inicial sensible y simple en caso de sospecha de amiloidosis AL. Debe indicarse de forma habitual en el contexto clínico adecuado (insuficiencia cardíaca, engrosamiento del ventrículo izquierdo y bajo voltaje en electrocardiograma). La biopsia de la almohadilla de grasa de la pared abdominal es un procedimiento simple de examen histológico inicial para detectar la amiloides. Además de la tinción de rojo congo y azul alciano, se debería considerar la microscopia electrónica y el examen inmunohistoquímico para incrementar la sensibilidad y determinar si una cadena ligera de inmunoglobulina contiene el depósito amiloide. Si ninguna otra fuente accesible de tejido confirma la amiloidosis, podría considerarse una biopsia endomiocárdica.

¿Cómo se trata la amiloidosis AL?

El tratamiento definitivo para la amiloidosis AL es la *eliminación de las células plasmáticas* que producen las cadenas ligeras de inmunoglobulina. La eliminación de las cadenas ligeras circulantes está asociada a una mejoría clínica y una supervivencia prolongada. Puede sugerirse una quimioterapia de dosis alta seguida de un trasplante autólogo de células madre para reemplazar las células de la médula

ósea. Sin embargo, los pacientes con afectación cardíaca avanzada o con una afectación significativa de varios órganos a menudo se encuentran demasiado enfermos para este tratamiento intensivo. Existen algunas opciones de fármacos orales e intravenosos menos agresivos, disponibles y en ensayos clínicos en centros de amiloidosis. Los diferentes tratamientos de quimioterapia pueden incluir melfalán, dexametasona/prednisona, talidomida o ciclofosfamida, lenalidomida, velcade o un fármaco nuevo más reciente.

Se ofrece tratamiento de apoyo para los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca. Se utilizan diuréticos para tratar la hipervolemia. Puede ser necesario realizar una toracocentesis y una paracentesis en caso de derrame pleural y ascitis significativos. El tratamiento médico de la insuficiencia cardíaca en estos pacientes suele ser complejo debido a la tensión arterial al límite y a la hipotensión ortostática. Por lo tanto, los tratamientos normales para la insuficiencia cardíaca como los betabloqueantes, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, los antagonistas de los receptores de la angiotensina y los antagonistas de la aldosterona pueden utilizarse pero con precaución. En casos avanzados, se utilizan fármacos inotrópicos para mantener un gasto cardíaco adecuado. La digoxina se une rápidamente a las fibrillas amiloides miocárdicas aumentando así el riesgo de toxicidad.

Dado que las arritmias ventriculares son comunes en la amiloidosis, puede considerarse el tratamiento con un cardiodesfibrilador automático implantable (CDAI) con o sin marcapasos biventricular. No hay pautas específicas respecto del tratamiento con CDAI para la amiloidosis de cadena ligera y en la práctica clínica actualmente se utilizan las pautas utilizadas para la miocardiopatía no isquémica. Tampoco está claro si el implante de CDAI habitual mejora la supervivencia en la amiloidosis de cadena ligera, especialmente ya que una causa de muerte podría ser la disociación electromecánica, cuyo tratamiento no se espera que realice el CDAI.

Debido al aumento en el riesgo de tromboembolia en la amiloidosis de cadena ligera, se recomienda enfáticamente el tratamiento anticoagulante en pacientes con fibrilación auricular y algunos expertos recomiendan considerar la anticoagulación habitual en pacientes con ritmo sinusal con alto riesgo de formación de trombos, como las personas con funcionamiento auricular deficiente

determinado mediante ecocardiografías transtorácicas o transesofágicas.

En casos avanzados, el trasplante cardíaco es una opción, en especial si el funcionamiento de los otros órganos es adecuado y si por lo demás el paciente es apto para la quimioterapia de dosis alta con trasplante autólogo de células madre, un tratamiento que brinda beneficios duraderos. En centros especializados se han obtenido datos de supervivencia alentadores en pacientes con amiloidosis de cadena ligera sometidos a trasplantes cardíacos (incluso a trasplantes con donantes de perfil ampliado en los que se utilizaron corazones de donantes no ideales para el trasplante tradicional) seguidos de quimioterapia 6 a 12 meses después para eliminar la producción de cadenas ligeras amiloidógenas de las células plasmáticas.

Resumen de aspectos fundamentales 4: Dado que el tratamiento de la amiloidosis de cadena ligera es diferente del de otras formas de amiloidosis, es importante determinar la naturaleza de la proteína que compone los depósitos amiloides. La quimioterapia para eliminar las discrasias de células plasmáticas es la base del tratamiento de la amiloidosis AL. Habitualmente se considera en primer lugar la quimioterapia de dosis alta con trasplante autólogo de células madre si el paciente se encuentra lo suficientemente bien como para someterse a un tratamiento intensivo; sin embargo, existen muchas otras opciones actualmente disponibles o en ensayos clínicos con resultados prometedores.

¿Cuál es el pronóstico de los pacientes con amiloidosis AL?

El pronóstico de los pacientes con amiloidosis AL ha mejorado notablemente en comparación con aquel de hace 20 años cuando la supervivencia era de 1 a 2 años o peor si el paciente presentaba afectación cardíaca. Los estudios han demostrado que la eliminación de las cadenas ligeras circulantes mediante una quimioterapia de dosis alta con trasplante autólogo de células madre está relacionada con la supervivencia de largo plazo y en algunos casos la cura aparente. En los casos en que la quimioterapia de dosis alta con trasplante autólogo de células madre no logra eliminar completamente la cadena ligera clonal, aún se ha observado el beneficio a largo plazo del tratamiento.

Muchos de los tratamientos menos agresivos administrados como terapia inicial o de segunda línea están brindando mayores beneficios a los pacientes. Actualmente, los médicos responsables del tratamiento que utilizan terapias principales y de apoyo están cambiando la percepción de la amiloidosis AL por un tratamiento más similar al de una enfermedad crónica.

Resumen de aspectos fundamentales 5: Teniendo en cuenta la implicancia del pronóstico adverso de la amiloidosis de cadena ligera, especialmente si no se trata, es fundamental que los médicos mantengan un alto nivel de sospecha de la enfermedad en pacientes que presenten síndromes clínicos similares.

Referencias y enlaces útiles:

1. R. H. Falk. Diagnosis and Management of the Cardiac Amyloidoses. (Diagnóstico y manejo de la amiloidosis cardíaca). *Circulación*, 27 de septiembre de 2005; 112(13): 2047 - 2060. Los autores estiman que esta referencia es el resumen más útil de la amiloidosis en la práctica clínica. Los autores se han tomado la libertad de usar los datos resumidos en esta revisión para el manual para médicos.
2. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. (La amiloidosis sistémica). *N Engl J Med*. 1997; 337: 898–909.
3. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. (Mecanismos moleculares de la amiloidosis). *N Engl J Med*. 7 de agosto de 2003;349(6):583-96.
4. www.amyloidosis.org
5. Dey BR, Chung S, Spitzer TR, Zheng H, MacGillivray TE, Seldin DC, MsAfee S, Ballen K, Attar E, Wang T, Shin J, Newton-Cheh C, Moore S, Sancharawala V, Skinner M, Madsen JC, Semigran MJ: Cardiac transplantation followed by dose-intensive melphalan and autologous stem-cell transplantation for AL amyloidosis and heart failure. (Trasplante cardíaco seguido de tratamiento con dosis intensiva de melfalán y trasplante autólogo de células madre para la amiloidosis AL y la insuficiencia cardíaca). *Transplantation*, 90:905-911, 2010.
6. Cibeira MT, Sancharawala V, Seldin DC, Quillen K, Berk JL, Dember LM, Segal A, Ruberg F, Meier-Ewert H, Andrea N, Sloan JM, Finn K, Doros G, Blade J, Skinner M: Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation: long-term results in a series of 421 patients. (Respuesta de la amiloidosis AL luego del tratamiento con alta dosis de melfalán y trasplante autólogo de células madre: Resultados a largo plazo en un grupo de 421 pacientes). *Blood*, 118:4346-4352, 2011.
7. Muchtar E, Buadi FK, Dispenzieri A, Gertz M: Immunioglobulin Light-Chain Amyloidosis: From Basics to New Developments in Diagnosis, Prognosis and Therapy. (Amiloidosis de cadena ligera de inmunoglobulina: Desde los conceptos básicos hasta los nuevos desarrollos en el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento). *Acta Haematologica* 2016;135:172-190
8. Chaulagain CP, Comenzo RL: How We Treat Systemic Light Chain Amyloidosis. (Cómo tratamos la amiloidosis de cadena ligera sistémica). *Clinical Advances in Hematology & Oncology* 2015; Vol. 13, Número 5, 315-327



(Fundación para la amiloidosis)

7151 N. Main Street, #2

Clarkston, MI 48346

1-877-AMYLOID

www.amyloidosis.org