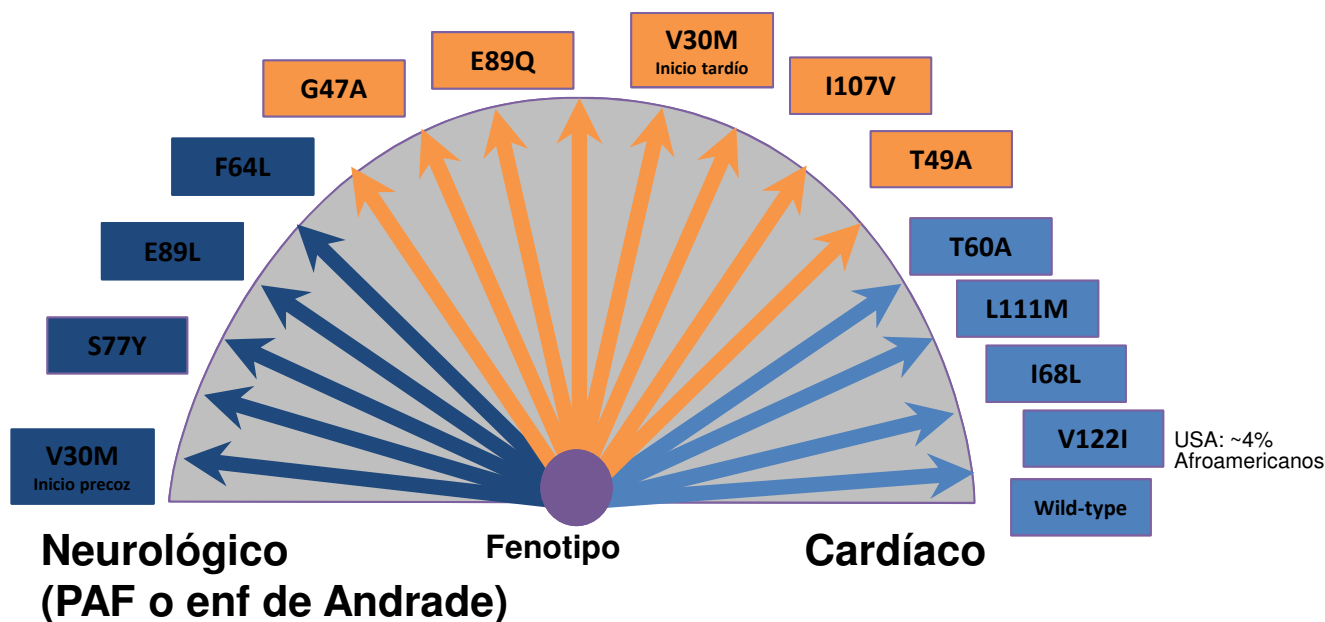


# AMILOIDOSIS HEREDITARIA POR TTR, UNA ENFERMEDAD MULTISISTÉMICA: *AFECCIÓN CARDIACA*

*Tomás Ripoll Vera  
Hospital Universitario Son Llàtzer  
Palma de Mallorca  
Octubre 2018*

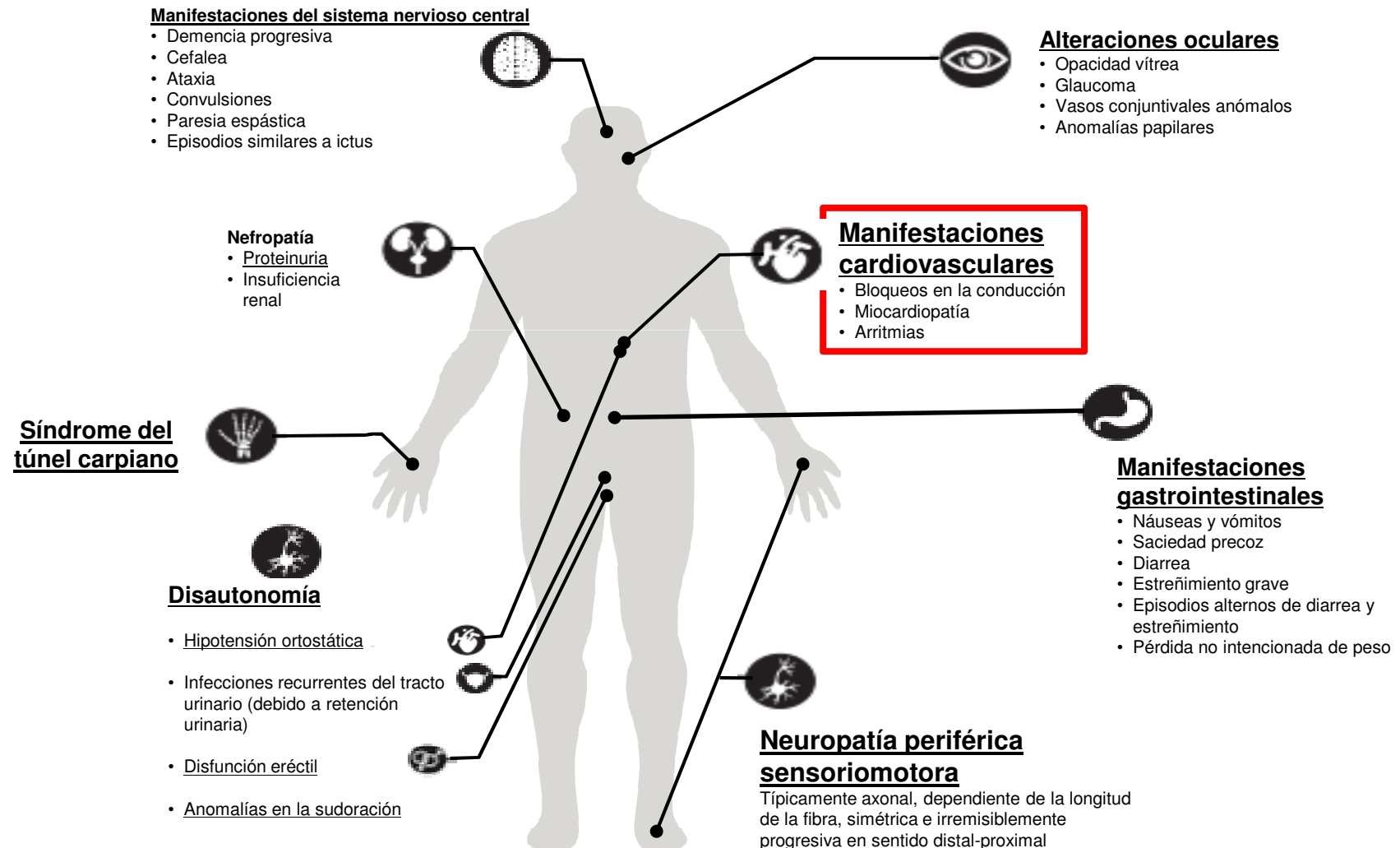
## Correlación genotipo-fenotipo en la AhTTR<sup>1</sup>

Las características de la enfermedad varían según la mutación



PAF → Amiloidosis TTR

## Variabilidad fenotípica asociada a la ATTR



## FOCOS ENDÉMICOS DE AhTTR (Val30Met)

1. Portugal
2. Brasil
3. Suecia
4. Japón
5. España

(Mallorca y Valverde del Camino –Huelva-)



# Mutación Val30Met

- La mutación Val30Met se presenta generalmente con neuropatía sensorial periférica, y avanza a neuropatía autonómica y motora, con aparición tardía de trastornos de la conducción cardíaca y muy infrecuente hipertrofia cardíaca.
- En el área endémica de Mallorca, en comparación con Portugal, Suecia y Japón, la presencia de HVI e insuficiencia cardíaca es más frecuente y confiere un peor pronóstico.

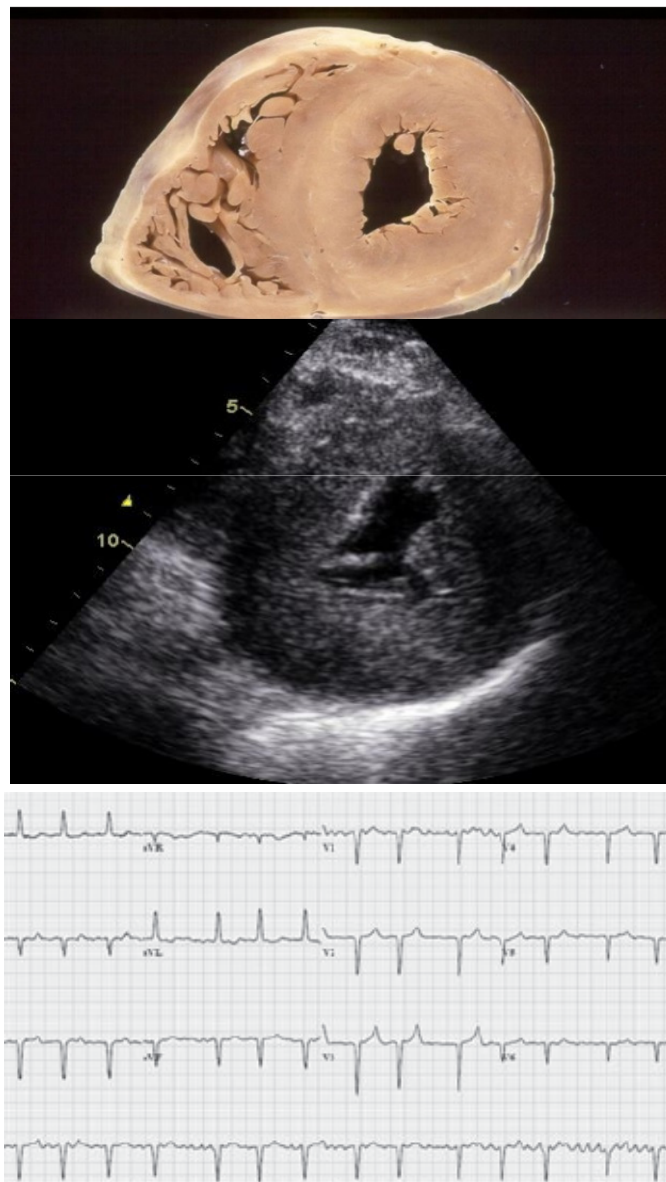
## Estudio en pacientes mallorquines (Val30Met)

Variables	Total	Sin daño cardiaco	Con daño cardiaco	p
<b>Sexo (n = 132)</b>				
Varones	69 (52,2)	38 (50)	31 (55,4)	0,2
Mujeres	63 (47,8)	38 (50)	25 (44,6)	0,1
<b>Fenotipo (n = 132)</b>				
Portadores asintomáticos	28 (21,2)			
Portadores sintomáticos	104 (78,8)	48 (46,2)	56 (53,8)	0,05
Edad al diagnóstico (años)	47,4 $\pm$ 17	42,9 $\pm$ 16	53,6 $\pm$ 17	0,03
Edad al seguimiento (años)	57,2 $\pm$ 16,4	51,3 $\pm$ 15	65,3 $\pm$ 15	0,01
Polineuropatía (n = 104)	83 (79,8)	37 (50,7)	46 (85,2)	< 0,001
Nefropatía (n = 104)	22 (21,2)	5 (7,8)	17 (31,0)	< 0,001
Palpitaciones			19 (15,0)	
Díscnea			13 (10,4)	
Síncope			5 (4,0)	
Insuficiencia cardíaca			13 (9,8)	
Síntomas disautonómicos			26 (20,6)	
ECG patológico			39 (36,0)	
<b>Alteraciones de la conducción</b>				
Disfunción sinusal o fibrilación auricular			13 (9,8)	
Bloqueo AV			17 (12,9)	
Primer grado			11 (8,3)	
Segundo grado			3 (2,3)	
Tercer grado			3 (2,3)	
Bloqueo de rama			12 (9,1)	
Bloqueo de rama izquierda			7 (5,3)	
<b>Grosor máximo del VI (mm) (n = 81)</b>			11,2 $\pm$ 3,2	
$\geq 11$ mm			19 (23,5)	
$\geq 15$ mm			10 (12,3)	
<b>FEVI (%) (n = 97)</b>			61 $\pm$ 6	
< 50%			4 (4,1)	
<b>Disfunción diastólica</b>			35 (46,0)	
Relajación anómala			24 (31,6)	
E/E' (ms)			11,5 $\pm$ 4	
<b>Marcapasos</b>			9 (6,8)	
Trasplante de hígado	54 (41,0)	23 (30,3)	32 (57,0)	< 0,001
Muerte	22 (16,7)	4 (5,3)	18 (32,0)	< 0,001

**n=132 portadores**  
104 (78.8%) afectos  
Edad diagn: 47.4  $\pm$  17  
Seguimiento: 10 a  
**42% afectación cardiaca**  
(edad diagn 54 a)  
**30% ECG patológico**  
**10% Insuf. Cardíaca**  
**HVI: 23.5% ( $\geq 15$  mm 12.3%)**  
Marcapasos: 6.8%  
Tx hepático: 41% (1 híg+cor)  
Tafamidis: 11 pacientes  
Mortalidad: 22 (16.7%)  
Supervivencia= 7.3 a.



## Signos y síntomas cardiacos



- Infiltración de amiloide en el miocardio (miocardiopatía amiloidótica):
  - 1º, hipertrofia con anómala relajación (disfunción diastólica) y FEVI conservada
  - Evolución: aumenta la hipertrofia, empeora la disfunción diastólica (restricción)
  - Finalmente disfunción sistólica VI.
- Síntomas de insuficiencia cardiaca: disnea por aumento de las presiones de llenado ventricular izquierdo y congestión venosa sistémica.
- Angina con coronarias sin lesiones.
- Síncope / Fibrilación auricular / Transtornos de la conducción aurículo-ventricular.
- **ECG**: signos de HVI, alteración de la conducción AV (68%), bajo voltaje en ocasiones (25%), FA.
- NT-proBNP elevado.

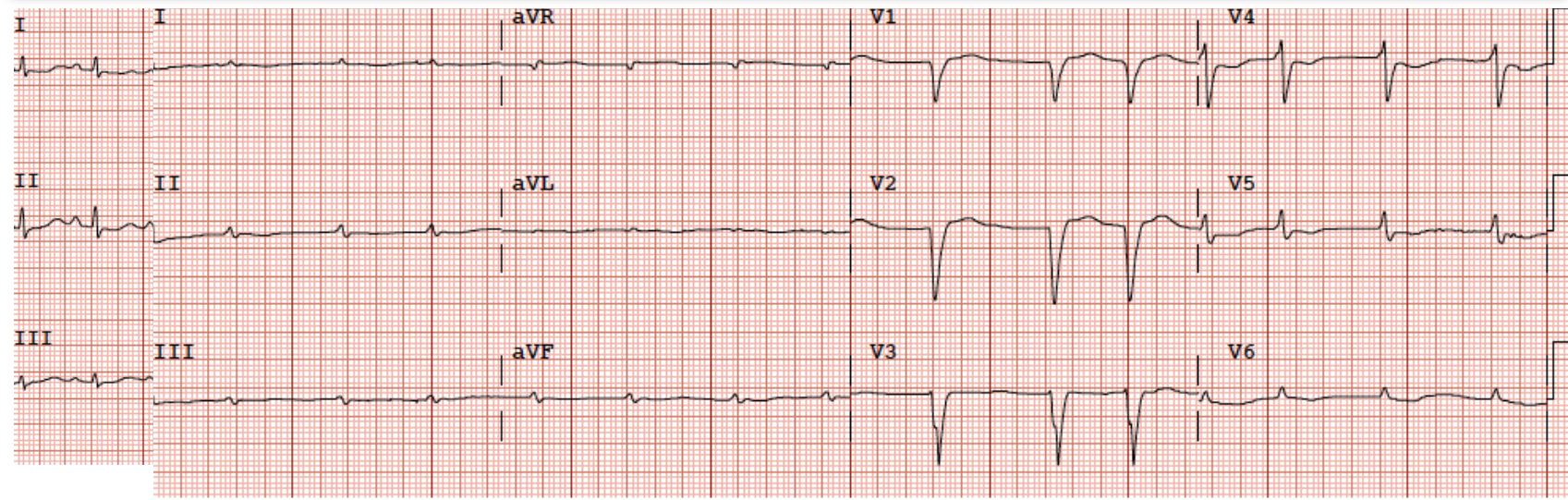
## Diagnóstico cardiológico:

- Tests no-invasivos:
  - ECG
  - Ecocardiograma
  - Resonancia magnética cardiaca
  - Gammagrafía nuclear ( $^{99m}\text{Tc}$ -DPD)
  - Biomarcadores séricos: NT-proBNP (Trop I)
  - Análisis genético (secuenciación gen TTR)
- Tests invasivos:
  - Biopsia endomiocárdica (si no se ha hallado amiloide en grasa abdominal, mucosa rectal, gl. salival, etc).



ECG

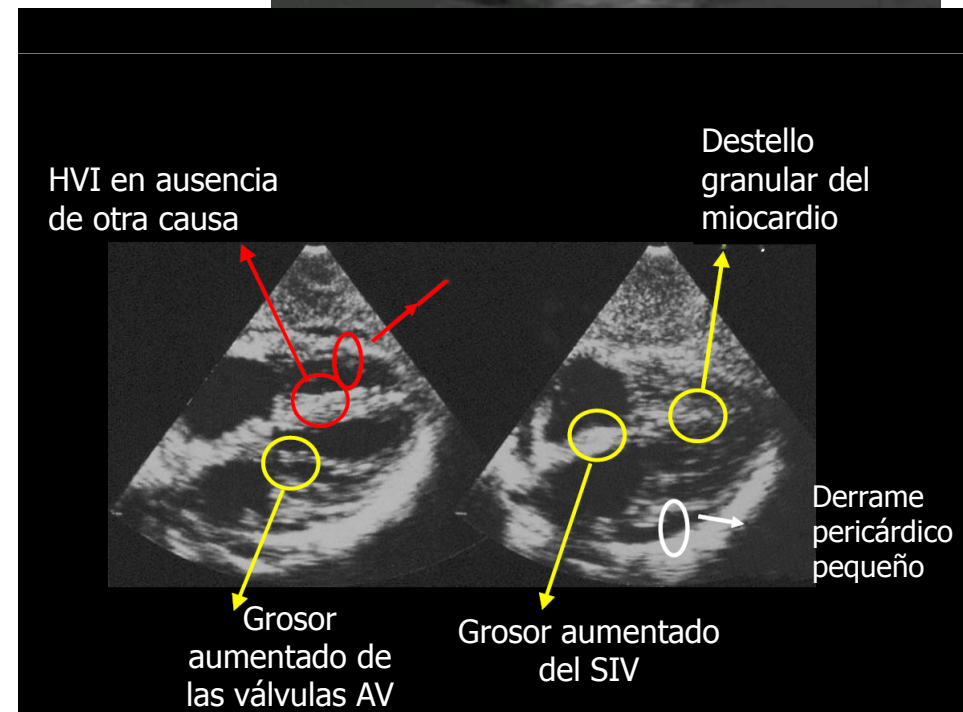
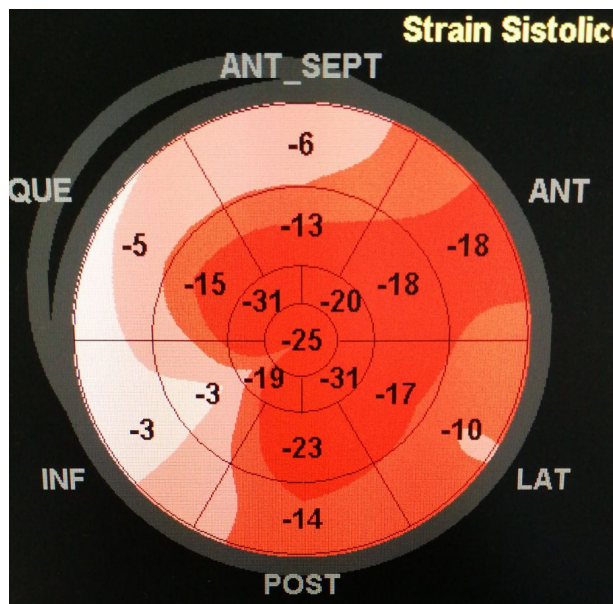
	AL	ATTRm	ATTRwt
n	157	61	15
Atrial fibrillation, n (%)	19 (12)	3 (5)	4 (27)
Pacemaker, n (%)	4 (3)	2 (3)	2 (13)
First-degree atrioventricular block, n/N (%)	26/137 (18)	15/60 (25)	5 (33)
Total QRS score, mV (n)	91.6±35.8*† (146)	112.3±33.5 (59)	119.7±37.3 (15)
Right bundle-branch block, n/N (%)	20/146 (14)	11/60 (18)	2 (13)
Left bundle-branch block, n/N (%)	6/146 (4)*	4/60 (7)‡	6 (40)
Left anterior hemiblock, n/N (%)	42/146 (29)	18/60 (30)	3 (20)
LV hypertrophy (Sokolow >35 mm), n/N (%)	4/146 (3)	2/60 (3)	1 (6)
"Ischemic pattern" (negative I waves), n/N (%)	10/146 (7)	25/59 (42)	6 (40)
QTc, ms (n)	453.1±56.6 (146)	454.6±49.4 (59)	465±37 (15)



la ade nonstirrefina

# ECOCARDIOGRAMA

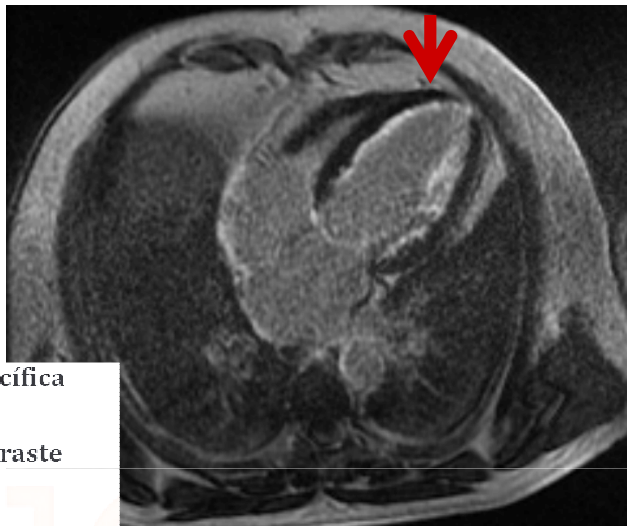
- HVI  $\geq$  12mm (en ausencia de otras causas)
- “Sparkling” (aspecto granular del septo)
- Dilatación biauricular
- FEVI normal (o levemente reducida)
- Engrosamiento valvular y/o del SIA
- HVD
- Derrame pericárdico leve
- Patrón strain característico





# Cardio-RMN

## T1 mapping

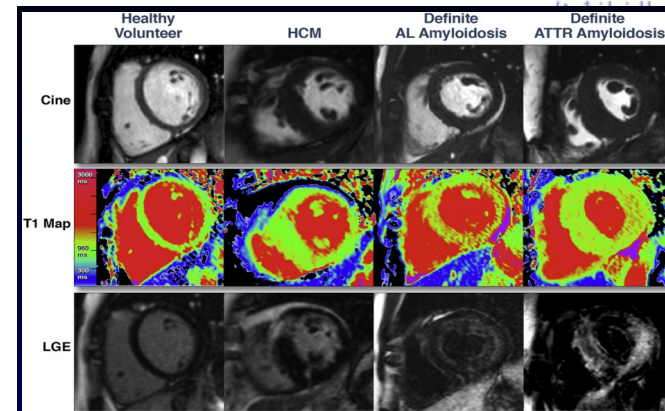
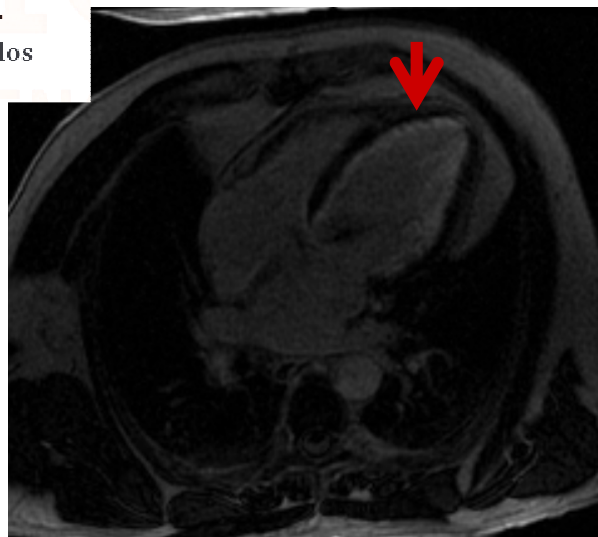


Sensible (80-97%) y específica (94%)<sup>1</sup>.

Comportamiento del contraste

Patrón de realce tardío característico:

1. Realce subendocárdico difuso con normal contracción.
2. Realce tardío a nivel de los músculos papilares.



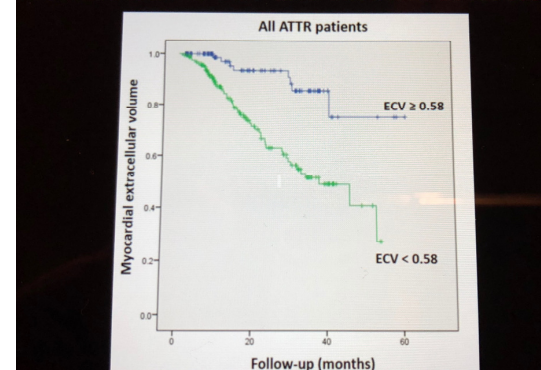
JACC: CARDIOVASCULAR IMAGING VOL. 6, NO. 4, 2013  
 © 2013 BY THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION ISSN 1936-878X/\$36.00  
 PUBLISHED BY ELSEVIER INC. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.11.013>

### Noncontrast T1 Mapping for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis

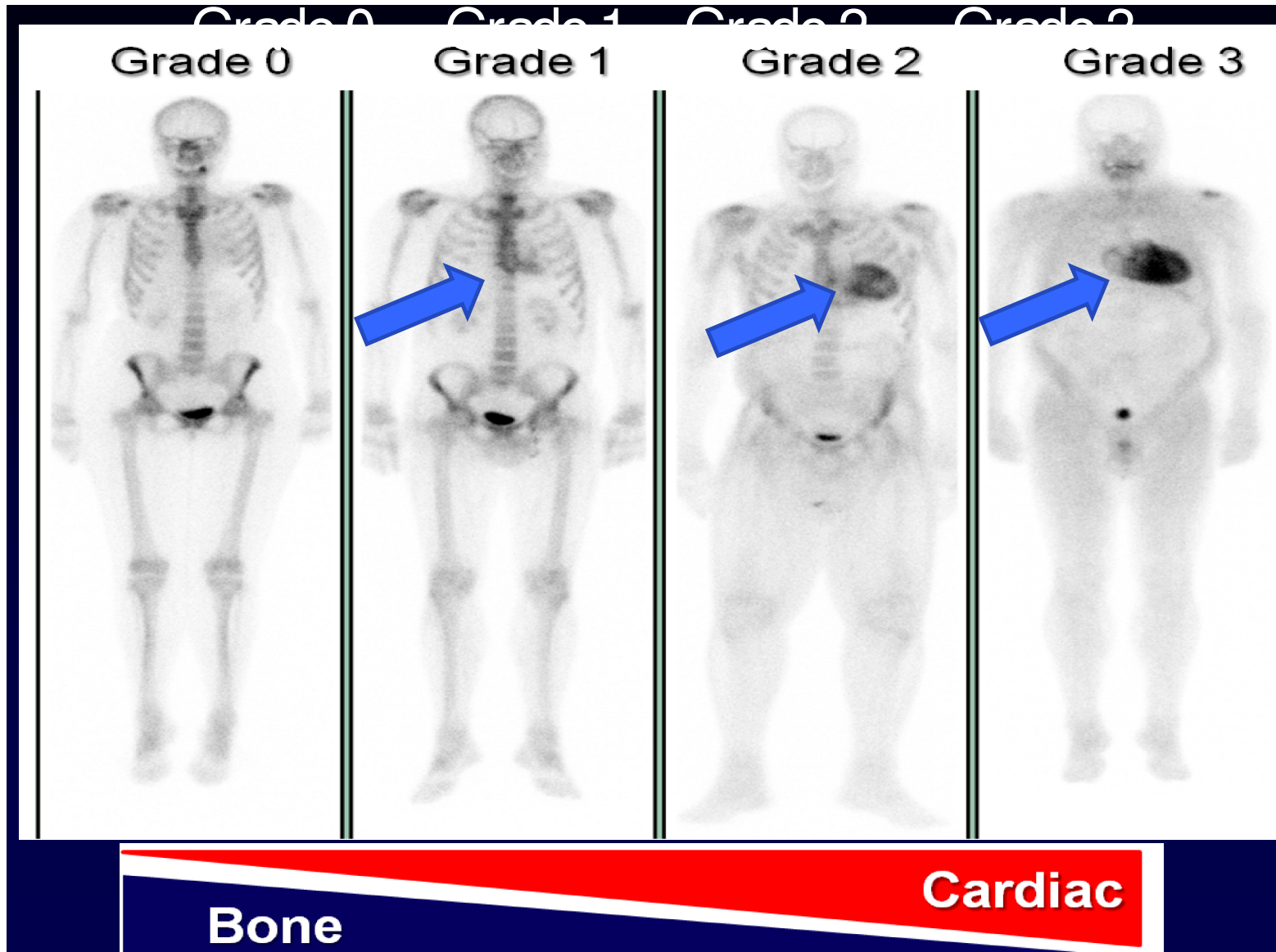
Theodoros D. Karamitsos, MD, PhD,\* Stefan K. Piechnik, PhD, MScEE,\*  
 Sanjay M. Bhatershad, MChB,†‡ Marianna Fontana, MD,†‡  
 Ntobeko B. Ntusi, MChB,\* Vanessa M. Ferreira, MD,\*§ Carol J. Whelan, MD,‡  
 Saul G. Myerson, MD,\* Matthew D. Robson, PhD,\* Philip N. Hawkins, PhD,‡  
 Stefan Neubauer, MD,\* James C. Moon, MD†

- T1 nativo
- Cuantificación del VEC
- Marcador precoz de la presencia de amiloide (antes que el LGE)
- Correlación con captación en DPD

### MR measured ECV and survival in ATTR



## Gammagrafía nuclear ( $^{99m}\text{Tc}$ -DPD)

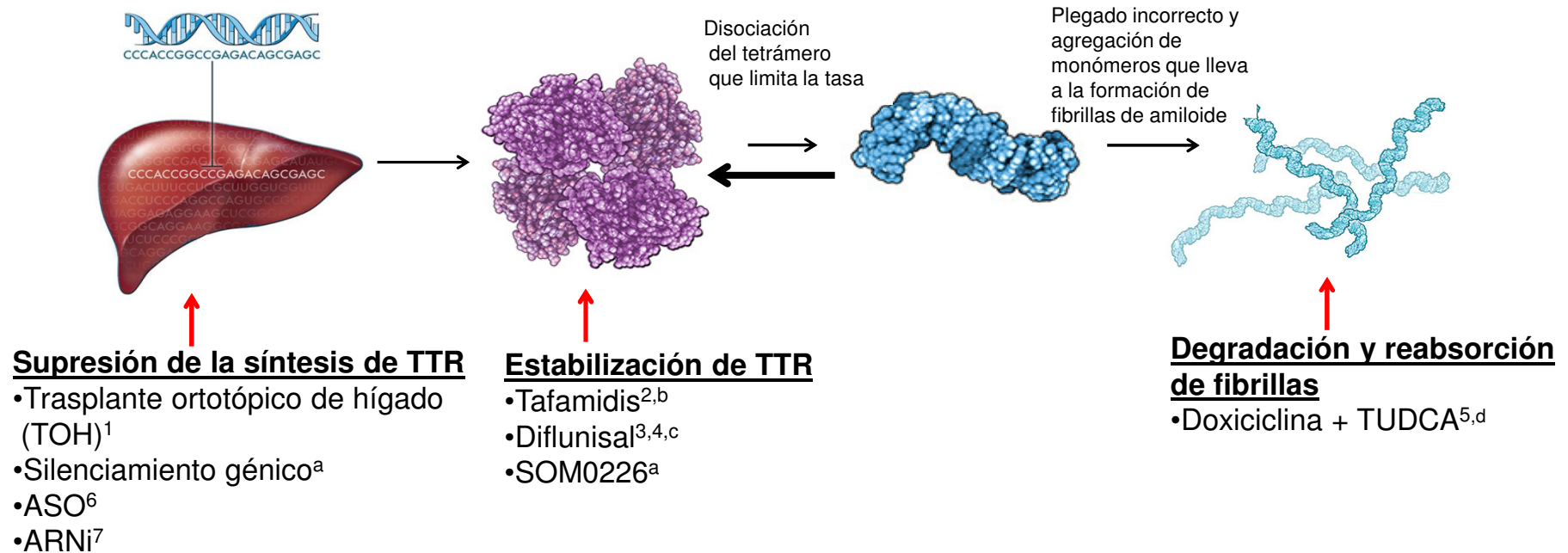


- Tto IC: diuréticos de asa / limitación con IECA/ARA2
- Anticoagular de manera precoz
- Precaución con BBloq / evitar A $Ca^{++}$  / no dar digoxina
- Marcapasos:
  - Portugal: 12/143 (8%)
  - Italia: 2/61 (3%)
  - Francia: 42/262 (16%)
  - Mallorca: 9/132 (6.8%)

Rapezzi C. Circulation 2009  
Algalarrondo. Heart Rhythm 2012  
Coutinho MC. Circ Cardiovasc Imag 2013  
Ripoll-Vera T. Rev Esp Cardiol 2017

# Posibles opciones terapéuticas

(aprobadas y en desarrollo)



## TRASPLANTE HEPÁTICO:

1º tto, “de elecc”, <70 a, Val30Met, estadio I, problema de donantes, tto IS, depósito TTR continúa, peores result en no-Val30Met.

<sup>a</sup> Agentes terapéuticos en desarrollo; <sup>b</sup> Solo aprobado en la UE y de forma selectiva en otros países;

<sup>c</sup> Disponible fuera de indicación en algunas regiones; <sup>d</sup> Disponible como fármaco genérico, en estudio por parte de instituciones académicas

ASO, oligonucleótidos antisentido; ARNi, ARN de interferencia; TUDCA, ácido tauroursodesoxicólico

1. Ando et al. Orphanet J Rare Dis 2013;8:3; 2. Said et al. Nat Rev Drug Dis 2012;11:185–6; 3. Berk et al. JAMA 2013;310:2658–67;

4. National Amyloidosis Centre. ATTR Amyloidosis. 2014. url –<http://www.amyloidosis.org.uk/introduction-to-attr-amyloidosis/> [accessed 18/12/2014];

5. Ruberg & Berk. Circulation 2012;126:1286–300; 6. Ackermann et al. Amyloid 2012;19(S1):43–4; 7. Coelho et al. N Engl J Med 2013;369:819–29

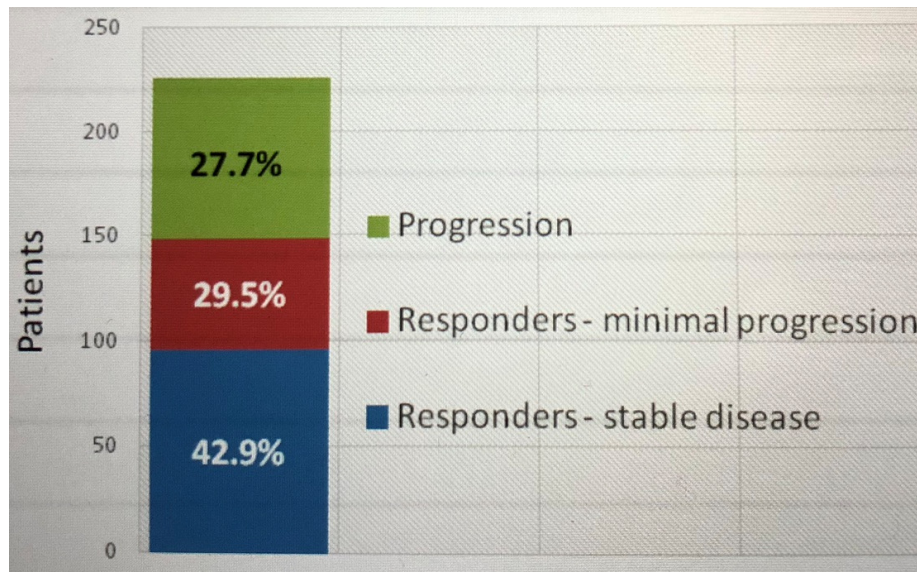


# TAFAMIDIS



Fármaco aprobado su uso en 2011 en Val30Met para retrasar progresión neurológica

## PORTUGAL



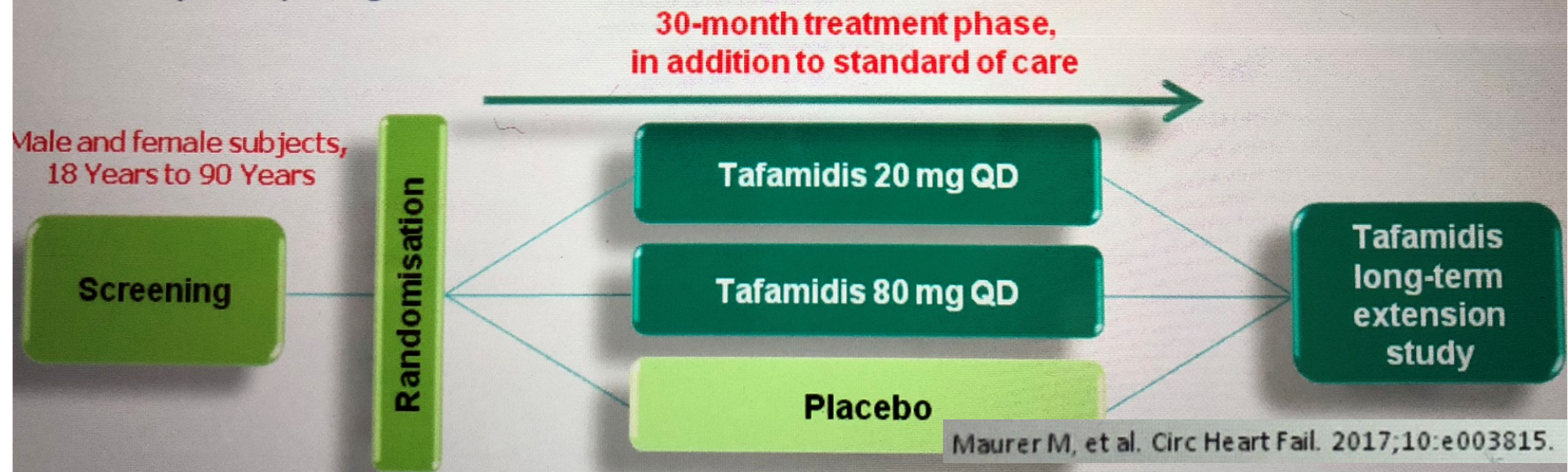
## MALLORCA

- 12 pacientes
- Seguimiento medio  $25 \pm 10$  meses
- Afectación NRL:
  - Estable: 6 (54.5%)
  - Peor: 3 (27%)
  - Mejor: 2 (18%)
- Afectación cardiaca:
  - Pre-tto: 8 (73%) con HVI leve o moderada, 1 con mcp x BAVc, 2 con gammagraf +.
  - Seguimiento: estable 9 (82%). 2 aumentó HVI y 1 mcp.
- Eventos adversos: 1 insuf. renal.
- Suspensión: 4 (3 x ineficaz + 1 x insuf. renal).
  - Solicitado uso compasivo Patisirán ev en 3 (1 rechazó).



# The Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy Tafamidis Study (ATTR-ACT) Phase III trial

- In total, 441 patients were enrolled with either familial TTR-cardiomyopathy or non-hereditary (wild-type/senile systemic amyloidosis) cardiomyopathy
- Patients were allocated to the 3 arms of the study in a 2:1:2 ratio (placebo:20:80 mg)
- Sites from across North America, South America, the EU and Japan are participating in the trial



The NEW ENGLAND  
 JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

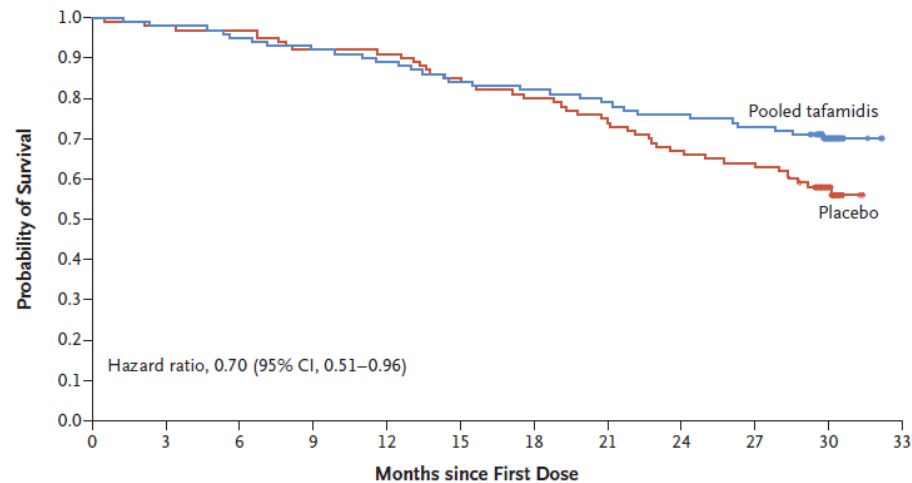
SEPTEMBER 13, 2018

VOL. 379 NO. 11

## Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy

Mathew S. Maurer, M.D., Jeffrey H. Schwartz, Ph.D., Balarama Gundapaneni, M.S., Perry M. Elliott, M.D., Giampaolo Merlini, M.D., Ph.D., Marcia Waddington-Cruz, M.D., Arnt V. Kristen, M.D., Martha Grogan, M.D., Ronald Witteles, M.D., Thibaud Damy, M.D., Ph.D., Brian M. Drachman, M.D., Sanjiv J. Shah, M.D., Mazen Hanna, M.D., Daniel P. Judge, M.D., Alexandra I. Barsdorf, Ph.D., Peter Huber, R.Ph., Terrell A. Patterson, Ph.D., Steven Riley, Pharm.D., Ph.D., Jennifer Schumacher, Ph.D., Michelle Stewart, Ph.D., Marla B. Sultan, M.D., M.B.A., and Claudio Rapezzi, M.D., for the ATTR-ACT Study Investigators\*

**B Analysis of All-Cause Mortality**



**No. at Risk (cumulative no. of events)**

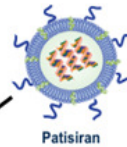
Pooled tafamidis	264 (0)	259 (5)	252 (12)	244 (20)	235 (29)	222 (42)	216 (48)	209 (55)	200 (64)	193 (71)	99 (78)	0 (78)
Placebo	177 (0)	173 (4)	171 (6)	163 (14)	161 (16)	150 (27)	141 (36)	131 (46)	118 (59)	113 (64)	51 (75)	0 (76)



# II JORNADAS AMILOIDOSIS HEREDITARIA por TRANSTIRRETINA (AHTTR)



Asociación Española  
Enfermedad de Andrade  
(Amiloidosis Hereditaria por Transtirretina)



Síntesis de TTR mutado y normal

**Se reducen** los tetrámeros inestables de TTR circulantes

**Se evita** el depósito en los órganos de monómeros, fibrillas de  $\beta$ -amiloide, **y se promueve su aclaramiento**

**Estabilización o mejora** de la neuropatía y la cardiopatía

**APOLLO**

**Crít. inclusión seleccionados**

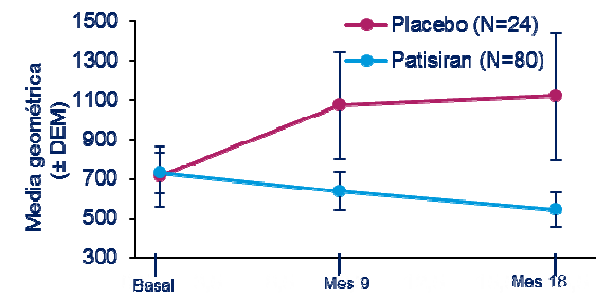
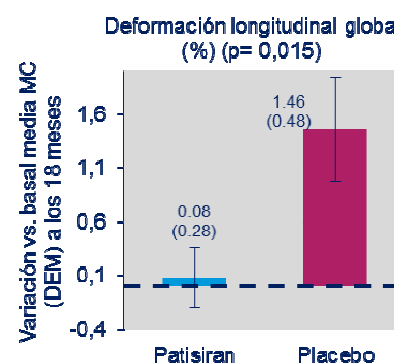
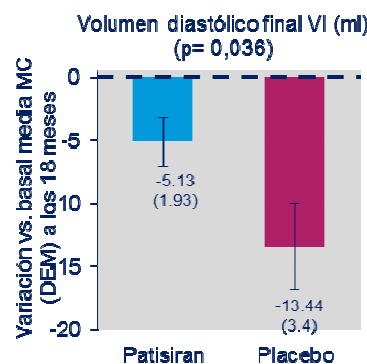
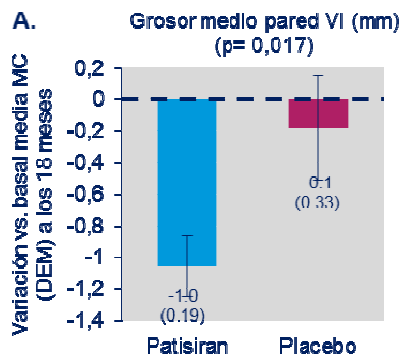
- Amiloidosis AHTTR: cualquier mutación TTR, FAP 1 o 2
- Puntuación NIS de 5-130
- Permitido uso previo de estabilizantes de tetrámeros

ClinicalTrials.gov: NCT01960348

**ALEATORIZACIÓN 2:1**

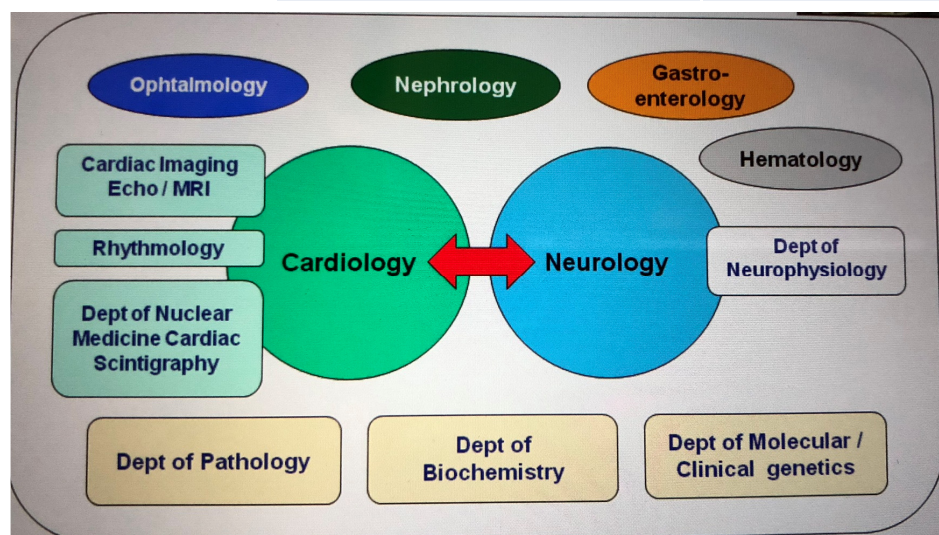
Patisiran  
0,3 mg/kg IV cada 3 semanas

Placebo  
IV cada 3 semanas



# Seguimiento

	Pacientes	Portadores
ECG	6 m	1 año
ETT	1 año	2 años
NT-proBNP	1 año	2 años
Holter ECG	1 año	2 años
DPD	Si anomalías	
CRM	Si anomalías	
Neurología	6 m	1 año
Analítica gral	6 m	1 año



## Equipo multidisciplinar AhTTR



- Dr. Juan Buades (Medicina Interna)
- Dra. M<sup>a</sup> Eugenia Cisneros (SC)
- Dr. Juan González (Medicina Interna)
- Dra. Inés Losada (Medicina Interna)
- Dr. Tomás Ripoll (Cardiología)
- Dr. Jorge Álvarez (Cardiología)
- Dra. Mercedes Usón (Neurología)
- Dr. Antoni Figuerola (Neurología)
- Dr. Carles Montalà (Neurofisiología)
- Dra. Cristina Descals (Neurofisiología)
- Dra. M<sup>a</sup> Asunción Ferrer (Nefrología)
- Dr. Hernán Andreu (Digestivo)
- Dr. Francisco Vega (Oftalmología)
- Dra. M<sup>a</sup> Ángeles Alonso (Oftalmología)
- Dra. Antonia Roig (Ginecología)
- Dra. Antonia Mateu (Rehabilitación)
- Hospital de Día
- Laboratorio
- Farmacia

# Conclusiones

- En la AhTTR la afectación cardiaca es frecuente.
- El ECG, Ecocardiograma con strain, Cardio-RM y sobre todo la Gammagrafía DPD son técnicas muy útiles para el diagnóstico y la evaluación de esta patología.
- Tiene un mal pronóstico, sobre todo si se diagnostica tardíamente, pero cada vez hay más opciones terapéuticas prometedoras.
- Los pacientes deben llevar un control estrecho por un cardiólogo, dentro de un equipo multidisciplinar.



Gracias

[www.cardiopatiasfamiliares-baleares.es](http://www.cardiopatiasfamiliares-baleares.es)

