

AMILOIDOSIS AL

Ramón Lecumberri

Servicio de Hematología. Clínica Universidad de Navarra.

Las amiloidosis constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por el depósito de un material proteico anómalo fibrilar en diversos órganos y tejidos, ocasionando una disfunción de los mismos. Existen más de 30 proteínas humanas diferentes que se han descrito como precursoras de fibrillas de amiloide y que pueden originar diferentes variantes de amiloidosis. En la ponencia se repasarán las novedades en los últimos años en la fisiopatología de este trastorno, con especial énfasis en las características diferenciales del clon de células plasmáticas de una amiloidosis AL, frente a otras gammapatías monoclonales.

Dado que la mayoría de los signos y síntomas son poco específicos, el diagnóstico debe ser confirmado mediante biopsia de un órgano afectado, demostrando la presencia de depósitos Rojo Congo+, con la característica birrefringencia verde manzana con la luz polarizada. Como la realización de una biopsia cardiaca, hepática o renal puede asociarse a una morbilidad relevante, la biopsia/aspirado de grasa abdominal constituye una de las principales técnicas para el diagnóstico de una amiloidosis (con sensibilidad entre 60-80% y especificidad de casi el 100%).

Pero además de demostrar la presencia de depósitos de material amiloide, es imprescindible la identificación inequívoca del precursor responsable de dicho depósito, debido al diferente manejo de las distintas variantes de amiloidosis. Las técnicas convencionales de inmunohistoquímica presentan múltiples limitaciones. La realización de estudio proteómico mediante espectrometría de masas a partir de muestra de depósito

amiloide obtenida por microdissección láser se postula como la herramienta diagnóstica de elección para la tipificación de las amiloidosis. La presencia concomitante de una gammapatía monoclonal no siempre puede ser suficiente para inferir que una amiloidosis es de tipo AL.

En algunos casos, la gammagrafía cardíaca con pirofosfatos poder resultar de utilidad para diferenciar entre amiloidosis AL y ATTR.

Tratamiento de la amiloidosis AL

El tratamiento debe adaptarse al riesgo del paciente, que viene determinado principalmente por el grado de afectación cardíaca. En todo caso, es fundamental lograr una temprana reducción de la concentración sérica de la cadena ligera implicada, que mantenida en el tiempo pueda permitir una mejoría en la función del órgano afectado.

La realización de un autotrasplante de progenitores hematopoyéticos puede plantearse en paciente seleccionados de bajo riesgo. En el resto, el tratamiento farmacológico frente al clon de células plasmáticas origen del problema es la principal alternativa. La adición de bortezomib al tratamiento convencional con melfalán-dexametasona o ciclofosfamida-dexametasona, mejora sensiblemente las respuestas obtenidas en primera línea. En cuanto al tratamiento de segunda línea o posteriores, destaca la incorporación reciente de daratumumab al armamentario terapéutico, con esperanzadoras tasas de respuesta y perfil de seguridad.

Es imprescindible un seguimiento estrecho del paciente monitorizando frecuentemente biomarcadores cardíacos y cadenas ligeras libres, sin olvidar el necesario manejo multidisciplinar por parte de cardiología, nefrología, digestivo, etc.

Durante la sesión se presentarán los algoritmos terapéuticos más comúnmente empleados. Aunque el pronóstico de los pacientes con afectación cardíaca severa es en general muy malo (mediana de supervivencia inferior a 3-4 meses), en la mayoría de los casos merece la pena iniciar tratamiento, ya que algunos pacientes llegan a alcanzar respuestas y supervivencia prolongada.

Los avances en el campo de la inmunoterapia han permitido el desarrollo de anticuerpos monoclonales que podrían suponer un cambio profundo en el paradigma del tratamiento de la amiloidosis AL. El objetivo ya no sería reducir la concentración sérica del precursor responsable para evitar la formación de nuevos depósitos de material amiloide, sino que existiría la posibilidad de eliminar los depósitos ya antiguos. Aunque los resultados obtenidos en los estudios clínicos iniciales fueron prometedores, por ahora no se han confirmado en ensayos fase III. También se han comunicado resultados positivos con la utilización de doxiciclina como tratamiento adyuvante a la quimioterapia en pacientes con amiloidosis AL con afectación cardíaca.

Conclusiones

Los mensajes clave a tener en cuenta serían: 1) diagnóstico precoz y de precisión; 2) tratamiento adaptado al riesgo, para el que existen prometedores avances; 3) necesidad de seguimiento estrecho y multidisciplinar.

Referencias bibliográficas

Merlini G. AL amyloidosis: from molecular mechanisms to targeted therapies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017 Dec 8;2017(1):1-12.

Puig N, Paiva B, Lasa M, Burgos L, Perez JJ, Merino J, Moreno C, Vidriales MB, Toboso DG, Cedena MT, Ocio EM, Lecumberri R, García de Coca A, Labrador J, Gonzalez ME, Palomera L, Gironella M, Cabañas V, Casanova M, Oriol A, Krsnik I,

Pérez-Montaña A, de la Rubia J, de la Puerta JE, de Arriba F, Prosper F, Martínez-López J, Leclercq Q, Verde J, Mateos MV, Lahuerta JJ, Orfao A, San Miguel JF. Flow cytometry for fast screening and automated risk assessment in systemic light-chain amyloidosis. *Leukemia*. 2018 Dec 12. [Epub ahead of print]

Vaxman I, Gertz M. Recent Advances in the Diagnosis, Risk Stratification, and Management of Systemic Light-Chain Amyloidosis. *Acta Haematol*. 2019 Jan 16;141(2):93-106. [Epub ahead of print]