

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

TTR amiloidosi kardiakoari buruzko errebisio bibliografikoa eta Donostiako Ospitaleko pazienteen datu bilketa

Egilea:

Bengoechea Arrazola, Ainhoa

Zuzendaria:

Beramendi Calero, Juan Ramón

Kozuzendaria:

Rilo Miranda, Irene

AURKIBIDEA

- Sarrera.....	1.or
- Helburuak.....	2.or
- Metodologia.....	3.or
- Glosarioa.....	4.or
- Marko teorikoa	
○ Fisiopatologia eta sailkapena.....	6.or
○ Klinika.....	8.or
○ Diagnostikoa.....	13.or
○ Tratamendua.....	22.or
- Datu bilketa.....	32.or
- Eztabaida.....	39.or
- Ondorioak.....	41.or
- Bibliografia.....	42.or

IRUDIEN AURKIBIDEA

1. Irudia: Jarraitutako bilaketa estrategia.....	4.or
2. Irudia: “Apical sparing”.....	13.or
3. Irudia: Perugini graduazio sistema gammagrafian.....	21.or
4. Irudia: TTR motako amiloidosiaren algoritmo diagnostikoa.....	22.or
5. Irudia: Amiloidosi moten sailkapena.....	33.or
6. Irudia: Amiloidosi motak.....	33.or
7. Irudia: TTR amiloidosi motak.....	33.or
8. Irudia: Sexu banaketa.....	34.or
9. Irudia: Arrisku faktore kardiobaskular nagusiak.....	34.or
10. Irudia: Bihotzeko klinika.....	35.or
11. Irudia: Klinika extrakardiakoa eta komorbilitateak.....	36.or
12. Irudia: Proba diagnostikoak.....	37.or
13. Irudia: Tratamendua.....	38.or
14. Irudia: Pazienteen biziraupena.....	39.or

TAULEN AURKIBIDEA

1. Taula: ATTRwt eta ATTRv arteko desberdintasun nagusiak.....7.or

ERANSKINEN AURKIBIDEA

I. Eranskina: Etika komiteko baimena.....III.or

II. Eranskina: Datu baseareko erabilitako taula.....IV.or

1. SARRERA

Amiloidosia gaixotasun heterogeneo bat da non zuntzeko proteina disolbagaitzez osatutako agregatuak pilatzen diren progresiboki ehun desberdinetan, organo disfuntzioa eraginez (1). Proteina hauek tolesduran akats baten ondorioz sortzen dira; jatorrizko tetrameroak egonkortasuna galtzen du, zuntz disolbagaitzak sortzen dira eta hauek hainbat organoren intersitiziotan extrazelularki pilatzen dira (2, 3). 21 proteina amiloidogenikotik gora deskribatu dira eta hauek kaltea eragiten dute pilatutako organoan mekanismo desberdinei esker: ehunen egituraren alterazioa, zelulen gainazaleko hartzaileekin elkarrekintza, proteinen pilaketaren ondoriozko hantura, estres oxidatiboa eta apoptosiaren aktibazioa (1).

Azken urteetan aurrerapauso handiak izan dira gaixotasun honen inguruko ezagutzan. Lehen, klinika nagusia neurologikoa eta hematologikoa zela usterik, soilik neurologo eta hematologoek tratatzen zuten gaixotasun hau, baina azken urtetan organo gehiago ere kaltetuak izaten direla argi geratu da (gibela, barea, giltzurrunak, bihotza, nerbio sistema, odol hodiak, etab.) eta, ondorioz, tratamendua multidisziplinarra bihurtu da (2).

Gaixotasun heterogeneoa izanik, sailkatzeko hainbat modu daude (4):

Alde batetik, sistemikoa edo lokalizatua izan daiteke. Lokalizatua kaltetutako ehunean bertan B zelula klonal batzuek kate arin amiloidogenikoak sintetizatu eta hauek hor bertan pilatzen direlako sortzen da, kokapen ohikoenak maskuria, arnasbideak eta azala izanik. Hau tratatzeko neurri lokalak erabiltzen dira eta oso ezohikoa da sistemikoa bihurtzea. Mota sistemikoan, berriz, proteina amiloidogenikoen sorrera sistemikoki ematen da eta pilaketa hainbat organotan izaten da, tratamendua zailduz.

Sailkatzeko beste modu bat pertsona bakoitzean kaltetutako organoen eta hauen kalte mailaren arabera da. Hau indibidualizatu egin behar da paziente bakoitzean eboluzioa desberdina izaten delako.

Azken sailkatzeko era, ohikoena, gaizki tolestutako proteinaren araberakoa da. Honen arabera, 3 mota bereizten dira: amiloidosi primarioa edo kate arinen amiloidosia (AL), zelula plasmaticoen diskrsiaren ondorioz sortutakoa; amiloidosi sekundarioa (AA), gaizki kontrolatutako hantura kronikoaren ondoriozkoa; eta transtirretinaren deribatuak (ATTR). Azken mota hau, aldi berean, bi azpimotatan banatzen da: ATTRwt (*wild type*), adin aurreratuaren ondoriozko akatsengatik sortua, eta ATTRv (*variant*), mutazio genetiko heredagarri baten ondoriozkoa (4+5).

Paziente bakoitzean eboluzioa desberdina izan arren, amiloidosi mota bakoitzak joera dauka organo zehatz batzuk kaltetzeko. Bihotza gehien erasaten duten motak AL eta ATTR izan ohi dira, AL mota ohikoena izanik. Azken honen atzean akats hematologiko bat dagoenez, tratamendua nahiko ondo zehaztuta dago eta neoplasia hematologikoetan erabiltzen diren farmako antzekoak erabiltzen dira. ATTR mota, berriz, askoz heterogeneoagoa da eta ikerketa lan handia geratzen da aurretik gaixotasun honen kontrola nola burutu behar den zehazteko. Hori dela eta, lan honetan ATTR amiloidosi kardiakoan zentratutako bilaketa sistematikoa burutu da.

2. HELBURUAK

- Helburu nagusiak:
 - o TTR amiloidosi kardiakoari buruzko informazio eguneratua bildu.
 - o Donostiako Ospitaleko amiloidosi kardiakodun pazienteen datuak jaso eta bildutako beste informazioarekin alderatu.
- Amiloidosi gaixotasunaren sailkapen orokorra burutu.
- TTR amiloidosi kardiakoaren aurkezpena alderatu gizon eta emakumezkoengan.
- SARS-CoV-2 infekzioak amiloidosi kardiakodun pazienteengan duen eragina aztertzea.
- Gaixotasun honentzat dauden tratamendu aukera berriak aztertu.
- Etorkizunera begira ikerketa berri eta proposamenak osatu.

3. METODOLOGIA

3.1. DISEINUA

Lehenik, ATTR amiloidosi kardiakoari buruko errebisio bibliografikoa burutu da azken 3 urteetako artikulak hartuz (2019-2021).

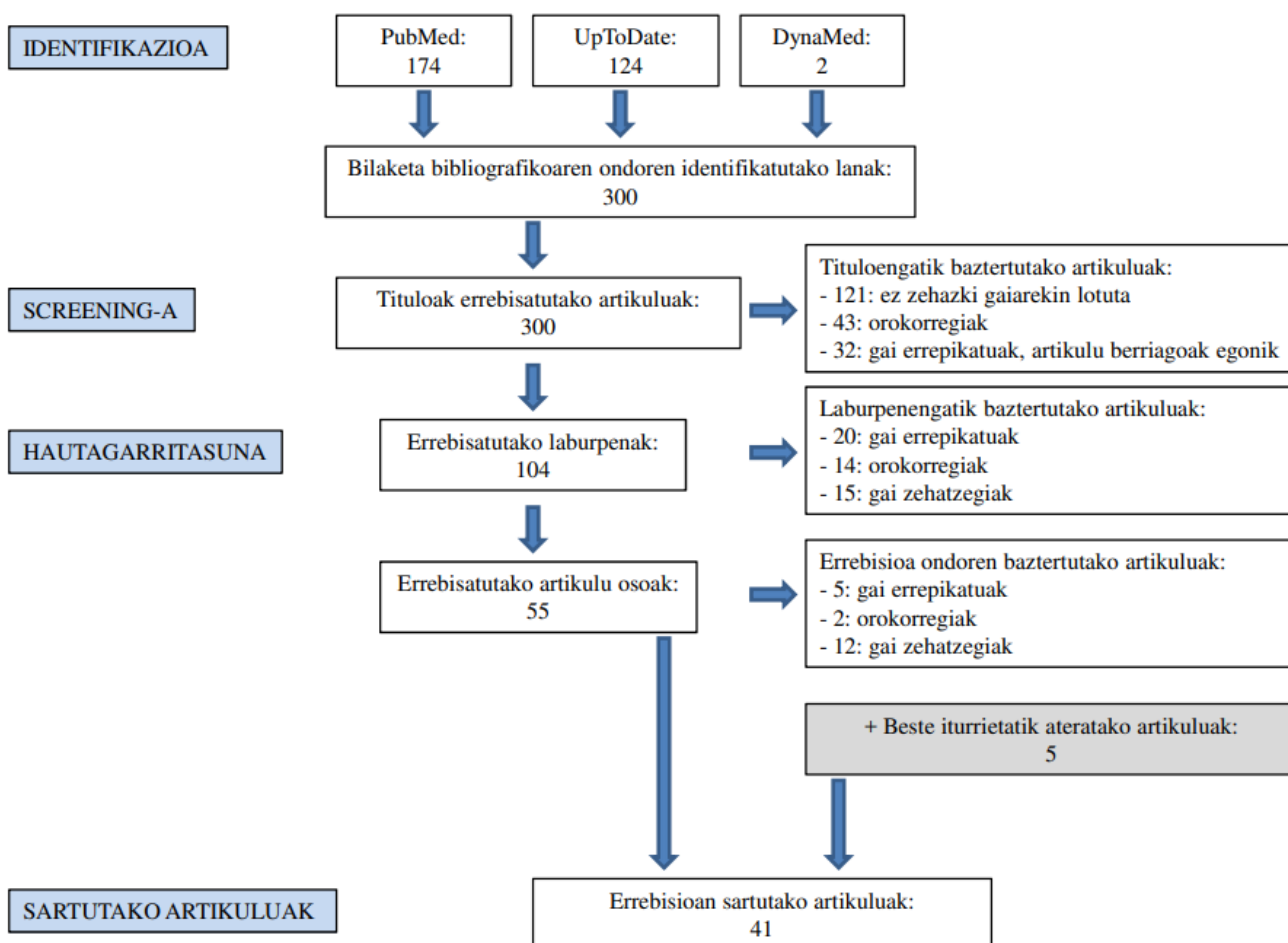
Ondoren 2018 – 2019 urteetan zehar Donostiako Ospitalean amiloidosi diagnostikoa jaso duten pazienteen datuen bilketa burutu da. Urte hauek aukeratu dira SARS-CoV-2 pandemiako urteetan prozesu diagnostikoetan izandako alterazioak saihesteko. Pazienteen datuak lortu ahal izateko baimena eskatu zaio etikako komiteari, eskaera onartua izanik (I. Eranskina). Pazienteen historia klinikoetan bilatu da datu baserako beharrezkoa zen informazioa eta excel orri batean bildu da (II. Eranskina).

3.2. BILAKETA ESTRATEGIA

Bilaketa bibliografikoa UpToDate, DynaMed eta PubMed-en. Bilatutako hitzak:

- Cardiac (MeSH ID: D006321)
- Amyloidosis (MeSH ID: D000686)
- Transthyretin (MeSH ID: D011228)

Terminoak operadorean “ETA” hitzarekin lotuta.



1. Irdia: Informazio bilketarako jarraitutako bilaketa estrategia.

Artikulu eskuragarri guztietatik 121 baztertu dira gaiarekin guztiz lotuta ez egoteagatik; 59 orokorregiak izateagatik; 23 gauza zehatzegietan zentratuta egoteagatik eta 55 errepikatuak izateagatik, gai berdinari buruzko artikulu berriagoak izanik. Guztira, 47 artikulu erabili dira, TTR motako amiloidosi kardiakoari buruzko aspektu desberdinak lantzen dituztenak.

4. GLOSARIOA

- AK: amiloidosi kardiakoa.
- AL: kate arinen amiloidosia, gaixotasun hematologikoekin lotua.
- AA: gaizki kontrolatutako hantura kronikoekin lotutako amiloidosia.
- ATTR: transtirretinaren akatsekin lotutako amiloidosia.
- Transtirretina: tiroxina eta erretinolari lotzen den proteina garraiatzen dituen proteina bat da, prealbumina ere deitua.

- Val30Met: ATTRv sortzen duen mutazioetako bat da, mundu mailan prebalenteena eta bereziki Portugal, Espainia, Suedia eta Japonian.
- Val122Ile: ATTRv sortzen duen beste mutazio bat da, afroamerikarretan ohikoena izanik.
- Thr60Ala: ATTRv sortzen duen hirugarren mutazio prebalenteena, bereziki Irlanda eta Ingalaterran.
- “Red flags”: gaixotasunaren susmopean jartzen gaituzten alarma zeinuak.
- TAVR: aortako estenosirako tratamendu aukera bat da, non balbula aortikoa kateter bidez ordezkutzen den.
- SAVR: aortako estenosirako beste tratamendu aukera bat da, non balbula aortikoa kirurgia ireki bidez ordezkutzen den.
- BNP eta NT-proBNP: garuneko peptido natriuretikoa eta B motako propeptido natriuretikoaren N terminala. Hauen odoleko maila altuek bihotz gutxiegitasuna adierazten dute.
- Hs-TnT: sentsibilitate altuko T troponina, kalte miokardikoaren adierazlea.
- RBP4: erretinolari lotzen zaion proteina da, odolean transtirretinarekin batera garraiatzen dena.
- GDF-15: hazkuntza/diferentziazio faktore bat da eta hainbat organoren kaltearen ondorioz (horien artean bihotzarena) mailak igo egiten dira.
- Zelula plasmatikoen diskrasia: zelula plasmatikoen proliferazio monoklonal bat da, hauek immunoglobulina monoklonalak sortzen dituztelarik.
- ^{99m}Tc -PYP, ^{99m}Tc -HMDP, ^{99m}Tc -DPD eta ^{18}F -NaF: gammagrafia teknika desberdinak dira teknezio pirofosfata, hidroximetileno difosfonatoa, difosfonato propanodikarboxilikoa eta sodio fluoruroa erabiltzen dituztenak, hurrenez hurren.
- CHA₂DS₂-VASc eskala: fibrilazio aurikularrean tronboembolismoaren profilaxirako antikoagulazioa beharrezkoa den edo ez erabakitze eskala.
- DAE: Desfibriladore automatiko ezargarria.
- EMA: Europako Medikamentuen Agentzia.
- FDA: Ameriketako Elikagai eta Sendagaien Administrazioa.
- Disoziazio atalasea: zerbait beste osagai txikiagotan banatzen den muga maila.
- Katekol-metiltransferasa: katekolaminak degradatzen dituen entzimetako bat da.

- siRNA (“small interfering RNA”): kate bikoitzeko RNA bat da, transkripzioaren ondoren adierazpen genetikoa espezifikoki inhibitzen duena.
- Epitopo: determinante antigenikoa ere deitua, immunitate sistemak ezagutzen duen antigeno baten zatia da.
- SAP (“serum amyloid-P”): amiloide metaketetan agertzen den glikoproteina bat da.

5. MARKO TEORIKOA

5.1. FISIOPATOLOGIA ETA SAILKAPENA

Lehenago aipatua izan den bezala, TTR amiloidosian transtirretina proteinan akats bat gertatzen da eta honen ondorioz proteina akasduna pilatu eta organo ezberdinak kaltetzen dira.

Transtirretina (prealbumina ere deitua) β -orri formako 4 monomeroz osatutako tetramero bat da, zeinak tiroxina eta holo-erretinolari lotzeko proteina gisa jokatzen duen. Proteina hau gehienbat gibelean sintetizatu eta odolera askatzen da (beste kopuru txiki bat plexu koroideoan eta pigmentatutako erretinako zelula epitelialetan ere sortzen delarik). Proteinaren tolestura akatsaren ondorioz bere funtzioa galdu eta honen pilaketa hasten da (3).

Akats motaren arabera, bi ATTR amiloidosi mota bereizten dira:

- **ATTRwt:** “wild type”, “senile”, “sporadic”, “acquired” edo “non hereditary amyloidosis” ere deitua. Mota honetan, proteina prekurtsorea eta honen sekuentzia genetikoa ondo daude baina adin aurreratuan, arrazoi ezezagunengatik, proteina ezegonkor bihurtu eta pilatzen hasten da (3). Amiloidosi mota hau 65 urtetik gorakoetan ematen da gehien bat eta kasuen % 90a gizonak izan ohi dira (6).

- **ATTRv:** “variant”, “hereditary”, “mutant” edo “familiar amyloidosis” ere deitua. Hau modu autosomiko dominantean transmititzen den mutazio puntual batengatik ematen da, hau da, proteina aitzindariaren sekuentzia genetikoa akasduna da jaiotzetik. 100 mutaziotik gora deskribatu dira eta mutazio motaren arabera, penetrantzia eta expresibitatea aldatu egiten dira. Amiloidosi kardiakoarekin lotutako mutazio ezagunenak ondorengoak dira: Val30Met (mundu mailan mutazio ohikoena), Val122Ile eta Thr60Ala. Amiloidosi mota hau ere prebalenteagoa da gizonezkoetan (% 76-86) eta 50 urtetik gorakoetan agertu ohi da (6), ATTRwt baino gazteagotan. Mota honetan ohikoagoak izaten dira manifestazio extrakardiakoak (7).

1. Taula. ATTRwt eta ATTRv arteko desberdintasun nagusiak. González E et al.-en artikulutik eraldatuta (8).

	ATTRwt	ATTRv
Prebalentzia	Ezezaguna. Oso prebalentea dirudi	<1:100.000
Azterketa genetikoa	TTR genean mutaziorik ez	TTR genean mutazioa
Aurkezpen adina	>60 urte	Aldakorra mutazioaren arabera
Sexua	Gizonezkoen nagusitasuna (% 80)	Gizonezkoen nagusitasuna eboluzio oldarkoragoarekin
Klinika extrakardiakoa	<ul style="list-style-type: none"> - Karpoko tunelaren sindromea - Bizkarrezur kanaleko estenosia - Bizepseko tendoiaren haustura ez traumatikoa 	<ul style="list-style-type: none"> - Polineuropatia sensitiibo-motor bilaterala - Disautonomia - Klinika oftalmologikoa
Bihotzeko afektazioa	Gehiengoak	Aldakorra mutazioaren arabera

Gaixotasun honen prebalentzia baxuagoa da emakumezkoetan, bereziki ATTRwt motan. Publikazio gehienetan pazienteen % 89-98a gizonezkoak dira baina beste hainbat ikerketek diotenaren arabera emakumezkoengan prebalentzia uste dena baino altuagoa izan daiteke (8). Oraindik ez da gai honi buruzko datu ziurrak ateratzea lortu baina hainbat hipotesi proposatu dira (9):

- Emakumezkoen estrogenoak gaixotasun kardiobaskularren aurrean babes faktoreak direla jakina da eta agian honek ere zerikusia du amiloidosi kardiakoaren klinika apalagoa izatearekin.
- Emakumezkoen bihotza fisiologikoki txikiagoa da gizonezkoena baino. Hala ere, amiloidosi kardiakoa diagnostikatzeko irizpideetako bat bentríkulu arteko pareta >12 mm-koa izatea da bi sexuetarako. Hori dela eta, emakumezkoen kasu asko diagnostikatu gabe egon daitezke lodiera horretara iristen ez direlako, beraien bihotza izatez txikiagoa dela kontutan hartu gabe. Hau konpontzeko proposatzen da emakumezkoetan lodiera muga hori gorputzaren tamainaren arabera moldatuta aztertzea, baina oraindik ez da aldaketa hori eman diagnostiko prozesuan.
- Prebalentzia gizonezkoetan askoz altuagoa izanik, medikuak ez daude gizonzkoekin bezain adi “red flags”-ak ikustean emakumezko batean. Beraz, oso garrantzitsua da medikuaren susmo diagnostikoa eta pazientea emakumezkoa izanik ere amiloidosia buruan izatea gaixotasunarekin lotutako hainbat zeinu ikusterakoan.

5.2. KLINIKA

Amiloidosi kardiakoaren eredu eiekzio frakzioa kontserbatuta duen bihotz gutxiegitasundun pazienteak da. Gaixotasun infiltratzaile bat izanik, amiloide pilaketak bihotzaren funtzio diastolkoa kaltetzea eragiten du (bihotz gutxiegitasuna eraginez) baina funtzio sistolkoa, hasieran behintzat, mantendu egiten da (5). Ohikoagoa izaten da eskuin bihotz gutxiegitasuneko sintomak agertzea: behe gorputz adarretako edema, hepatomegalia, aszitisa eta zain jugularretako presio igoera. Amiloidosi kardiakoa beste arazo kardiobaskular askorekin erlazionatu da:

- Arritmiak eta kondukzio alterazioak: amiloidea kondukzio sisteman pilatzearen ondorioz ia edozein arritmia sor daiteke.

- Fibrilazio aurikularra: FA TTR-AK duten pazienteen artean arritmiarik ohikoena da (% 69ko prebalentzia du), arritmia aurikularrak bereziki ohikoak izanik forma ez heredagarrian. Amiloidosi mota edozein izanik ere, gaixotasunak aurrera egin ahala FA prebalentzia handitu egiten da. Paziente hauek, amiloidosiaren ondorioz, funtzio diastolikoa kaltetuta dute eta gastu kardiakoa mantentzeko garrantzitsua izaten da aurikulen kontrakzioarekin batera ematen den bentrikuluen betetzea. Baina, fibrilazio aurikularra dela et, azken bultzada hau galtzen dutenez, beste pazienteek baino okerrago toleratzen dute fibrilazio aurikularrean egotea. Gainera, FA-k dakarren tronboak sortzeko arriskuaz gain, amiloidosiak ere tronboak sortzeko arriskua igotzen du (baita erritmo sinusalean mantenduz gero ere), beraz, bi gaixotasunak izanik arazo tronboenboliko gehiago izateko aukera dute pazienteek. Ikusi denez, erritmoa kontrolatzeko metodoek (aho bidezko antiarritmikoak, ablazioa edota kardiobertsio elektrikoa) emaitza hobekak lortzen dituzte gaixotasunaren fase goiztiarretan erabiliz gero eta erritmo sinusala mantentzeak bizi-itxaropena hobetzen du (10).
 - Takikardia bentricularra: arritmia mota asko ager daitezken arren, orokorrean takikardia bentricular mantendua arraroa izaten da. Hala ere, deskribatu izan dira kasuak (11) non inongo aurrekari kardiobaskularrik gabe gaixotasunaren lehen sintoma mantendutako takikardia bentricularra izan den.
 - Bestelakoak: adar blokeoak, blokeo aurikulo-bentrikularrak... (12)
- Aortako estenosisia (2): Aortako estenosisia bihotzeko gaixotasun balbularririk ohikoena da, 80 urtetik gorakoetan > % 4ko prebalentzia izanik. Gerta daiteke paziente berdinak aortako estenosisia eta amiloidosi kardiakoa garatzea, bi gaixotasun hauen maneia zailduz. Zehazki, aortako estenosisia duten pazienteen > % 15ak ATTR izan dezakeela estimatzen da. Hasteko, bi gaixotasun hauen hainbat sintoma antzekoak direnez, hauen diagnostiko eta bereizketa zailagoak bihurtzen dira. Bestalde, lehenagotik aortako estenosisia diagnostikatuta duten pazientetan ez dago argi ea AK-rako screening-ik egin

behar den baina, oraingoz, gomendioa da “red flags”-ei erreparatzea (aurrerago azalduak) eta horien arabera diagnostikoa bideratzea, populazio orokorrean egiten den bezala. Horretaz gain, estenosiaren larritasuna mailakatzeko odol fluxua begiratzen da, hau azkarragoa izanik larritasuna handiagoa kontsideratuz. Baina estenosiaz gain AK duten pazientetan ohikoa izaten da odol fluxua txikia izatea, larritasuna gutxietsiz. Horregatik aortako estenosia eta amiloidosi kardiakoa dituzten pazientetan larritasuna baloratzeko OTA bidezko kaltzio puntuazioa erabiltzea hobetzat jotzen da. Azkenik, tratamendurako hobe izaten da balbularen ordezkatzeko kateter bidez (TAVR) egitea kirurgia ireki (SAVR) bidez beharrean, izan ere, amiloidosi kardiakodun pazienteek arrisku kirurgiko handiagoa dute.

Kontutan izan behar da klinika tipikoa ezker bentrikuluko hipertrofia eta eiekzio frakzioa kontserbatuta duen bihotz gutxiegitasuna bada ere, hau ez dela beti horrela, ondorengoak agertzea posible izanik:

- Bihotz gutxiegitasuna disfuntzio sistolikoarekin: amiloidosi kardiakoaren ezaugarri kliniko nagusietako bat disfuntzio diastolikoa da, infiltrazioagatiko kardiomiopatia errestriktibo bat izanik. Hala ere, gaur egun ikusi da TTR amiloidosi kardiakoa existitu daitekeela disfuntzio sistolikoa izanik. Gainera, paziente hauetan pronostikoa okerragoa da eta disfuntzio sistolikoa duten baina ATTR ez duten beste pazienteekin konparaturik eboluzio okerragoa dutela frogatu da. Uste denez, hau gaixotasunaren eboluzioaren parte izan daiteke, hau da, hasiera batean amiloidosi kardiakoa garatzen da disfuntzio diastolikoarekin soilik baina, denbora aurrera joan ahala, bihotza geroz eta gehiago kaltetu, bentrikulua dilatatu eta disfuntzio sistolikoa garatzen du. Hau goiz antzematea garrantzitsua da tratamenduarekin lehen bait lehen hasi eta eboluzioa ahalik eta gehien moteltzeko (7).
- Eiekzio frakzioa kontserbaturiko bihotz gutxiegitasuna, ezker bentrikuluko hipertrofiarik gabe: amiloidosi kardiakoaren manifestazio kliniko klasikoa ezker bentrikuluko hipertrofiadun bihotz gutxiegitasuna da. Hala ere, amiloidearen pilaketa miokardioan hasten da, bentrikuluko hipertrofiarik gertatu gabe, eta denborarekin hantura eta fibrosia garatzen dira, orduan ezker bentrikuluko hipertrofia garatuz. Ikerketa bat burutu zen non helburua

amiloidosia ezker bentrikuluko hipertrofia agertu aurreko fasean diagnostikatzea zen, honi esker tratamendu goiztiarra hasi eta pronostikoa hobetzeko asmoz. Aztertu zituzten 58 kasuetatik hiruk amiloidosia zutela ikusi zuten, hau da, % 5,2ko prebalentzia duela gaixotasun honek ezker bentrikuluko hipertrofiarik gabeko bihotz gutxiegitasunean (13).

Orain arte deskribatutako klinika gaixotasuna jada garatuta dagoeneko da baina, eboluzio luzeko gaixotasuna izanik, klinika kardiakoa agertu aurreko urteetan hainbat aurrekari deskribatu dira.

Zenbait ikerketek erakutsi izan duten bezala, pazienteen proportzio handi batek sistema muskulu-eskeletikoan amiloide pilaketak izaten ditu klinika kardiako edo sistemikoa agertu aurretik. Hau dela eta, Wininger et al.-ek (14) ikerketa bat burutu zuten bi helburu nagusirekin. Alde batetik, ohiko kirurgia ortopedikoak burutzen zitzaizkien pazienteetan amiloide pilaketen prebalentzia aztertzea eta, bestetik, amiloide pilaketa horiek aurkitutako pazienteetan aurrerago amiloidosia diagnostikatzeko zitzaien aztertzea. Ikusi zutenek, ohikoa da kirurgia ortopedikoetan lortutako biopsietan amiloide pilaketak aurkitzea, bereziki 70 urtetik gorako pazienteetan. Gainera, biopsiari esker AL edo TTR amiloidosi motak bereizi daitezke, klinika kardiakoa agertu aurretik diagnostiko goiztiarra lortuz. Hau horrela izanik, proposatzen dute biopsia bat egitea kontsideratu beharko genukeela ondorengo kasuetan: familiar bat amiloidosia duena, azalpenik gabeko neuropatia periferikoa edo disfunzio autonomikoa aurrekari pertsonaletan, fibrilazio aurikularra, bihotz gutxiegitasuna, taupada-markagailuaren beharra arrazoi argirik gabe edota aurrekari ortopedikoak non aurkitzen diren karpoko tunelaren sindrome bilaterala, bizkarrezur lunbarreko estenosia edo aurrekari traumatikorik gabeko tendoi haustura ugariak. Hala ere, biopsia beharra hobeto zehazteko ikerketa gehiago behar direla diote.

Aurrekari klinikoen artean, garrantzia berezia du karpoko tunelaren sindromeak (KTS). Sindrome hau neuropatia fokal periferiko arruntena da populazio orokorrean. Hala ere, amiloidosi kardiakodun pazienteetan sindrome honen prebalentzia bereziki altua dela erakutsi da hainbat ikerketetan. Zehazki, A. Milandri et al.-ek (15) burututako ikerketan ikusi zen ATTRdun pazienteetan KTS prebalentzia handiagoa dela, bereziki gizonezkoetan. Honetaz gain, KTSa TTR amiloidosi kardiakoa izateko

arrisku faktorea dela frogatu zuten, KTSa klinika kardiakoa agertu baino 5-9 urte lehenago agertzen delarik. Bestalde, KTSa ATTRan pronostiko txarreko faktorea da afektazio kardiakoarekiko independenteki. Hau horrela izanik, gomendagarria kontsideratzen dute karpoko tunelaren sindromea konpontzeko kirurgia burutu zaien adineko gizonezkoetan 5-10 urteko jarraipen bat egitea amiloidosi kardiakoa agertzekotan diagnostiko goiztiarra burutu ahal izateko.

Hau guztiaz gain, amiloidosi kardiakoa normalean gaixotasun sistemiko baten kontextuan ematen da eta, beraz, klinika sistemikoa ere ager daiteke (16):

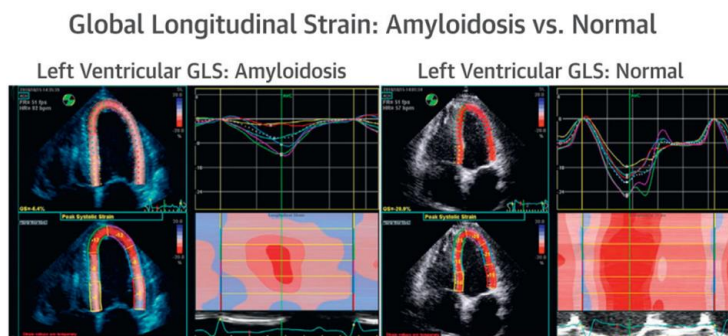
- Klinika oftalmologikoa: glaukoma, euli hegalaria, begiko odol-hodien asaldurak, begi-niniko asaldurak, begi lehorra.
- Bizkarrezur kanaleko estenosisa.
- Nefropatia: giltzurrun gutxiegitasuna, proteinuria.
- Karpoko tunelaren sindrome bilaterala.
- Neuropatia sentzitibo-motor periferikoa: oreka asaldurak, ahulezia edo mina esku/oinetatik hasita proximaleruntz hedatuz.
- Klinika kardiobaskularra: bihotz erritmo irregularra, kondukzio alterazioak, bihotz gutxiegitasun kongestiboa, bentrikuluko pareten loditzea.
- Neuropatia autonomikoa: hipotentsio ortostatikoa, disfuntzio sexuala, izerdi asaldurak.
- Klinika gastrointestinala: goragale eta gorakoak, betetze goiztiarra, beherakoa, pisu galera.

Gaixotasunaren klinikaz gain, paziente hauek bestelako gaixotasunak ere izan ditzakete, hauen klinikak elkartzuz. Azken urtetako SARS-CoV-2 pandemiaren harira, ikusi da amiloidosia gaixotasun sistemiko bat izanik eta pazienteak askotan adinduak izanik morbi-mortalitate altuagoa dutela birusarekin kutsatzekotan, kontrol estua behar izanik. Hala ere, garrantzitsua da diagnostiko prozesuekin eta tratamenduekin aurrera jarraitzea, hauen eteteak ospitalean birusaren kutsatzeak baino ondorio larriagoak bait dakartza (17).

5.3. DIAGNOSTIKOA

Diagnostiko goiztiarra lortzea ezinbestekoa da tratamenduarekin hasi eta gaixotasunaren eboluzioa ahalik eta lehen moteltzeko. Horretarako bereziki garrantzitsua da susmo diagnostikoa. Zoritxarrez, orain arte gaixotasun arraro eta ezezagun bat zenez, askotan diagnostikoan akatsak/atzerapenak gertatzen dira eta fase aurreratuetan diagnostikatzen da, pronostikoa okertuz. Hau dela eta, Witteles et al.-ek ATTR susmopean azterketa sakonagoa beharko luketen paziente taldea proposatzen dute (18). ATTR motako amiloidosi kardiakoa izateko arriskua aurkezten dute > 65 urteko gizonezkoek eta > 70 urteko emakumezkoek pareta miokardikoaren lodiera ≥ 14 mm-koa izan eta bihotz gutxiegitasuna edo “red flags” deituriko sintoma/zeinuak dituztenean. Aipaturiko “red flags” horiek ondorengoak dira:

- Ezker bentrikuluko segmentu apikalaren kontrakzio maila mantentzea, beste segmentuena gutxituta dagoen bitartean (“apical sparing”).



2. Irudia. “Apical sparing” irudia (19). Segmentu apikalaren kontrakzio maila ondo mantentzen den bitartean (gorriagoa ikusiz), gainerako eremuen kontrakzioa gutxituta dago (arrosagoa).

- Diskrepanzia ezker bentrikuluko lodiera eta QRS boltaien artean (ezker bentrikuluko hipertrofia zeinurik ez EKG-n).
- Blokeo aurikulo-bentrikularra ezker bentrikuluko pareta lodituta dagoelarik.
- Ekokardiograman fenotipo hipertrofikoa eta ezaugarri infiltratzaileak.

- Bolumen extrazelularren handipen nabaria, EMN-an patroia anormala edo gadolinioaren gorentze berantiar hedatua.
- Polineuropatia edo disfuntzio autonomiko sintomak.
- Karpoko tunelaren sindrome bilaterala aurrekari pertsonaletan.
- Troponina mailen igoera arina hainbat neurketatan.

Behin susmo diagnostikoa dugularik, diagnostikoa konfirmatu eta amiloidosi mota zehaztu behar da. Honetarako hainbat tresna erabiltzen dira baina, diagnostiko metodo zehatz eta azkarrik ez dagoenez, normalean pazienteek proba bat baino gehiago burutu behar izaten dituzte amiloidosiaren diagnostikora heltzeko.

Lehen amiloidosi kardioakoa diagnostikatzeko ondorengo baldintzetako bat bete behar zen (19):

- Biopsia endomiokardioko positiboa.
- Biopsia ekstrakardiako positiboa + ezker bentrakulu paretako lodiera >12 mm (honetarako beste arrazoirik aurkitu gabe).

Hala ere, gaur egun ATTR biopsiaren beharrik gabe diagnostikatzea posible da. Biopsiaren alde txar nagusia proba inbasibo bat dela da eta, gainera, ez da oso eskuragarria eta pazientearen arabera arriskutsua izan daiteke (gehienak adinekoak izanik komorbilitate ugari dituzte). Gainera, nahiz eta ia beti amiloidosi kardioakoa duten pazienteen bihotz biopsiek positibo eman, ez da bihotz guztia aztertzen, zati txiki bateko lagina baino ez, beraz, ez da oso zehatza lagin horretatik lortutako informazioa bihotz osora estrapolatzea. Honen kontrara, irudi teknikek bihotz osoko irudia eskaintzen digute, ez inbasiboak dira eta kontrolean zehar errepika daitezke. Hala ere, irudietan negatibo aterata eta oraindik ere susmo handia dugunean, biopsiara jo behar izaten da (19).

Diagnostikoaren barruan harraminta desberdinak ditugu eskuragarri.

5.3.1. Historia klinikoa

Beti bezala, gomendagarria da historia kliniko sakona burutzea amiloidosi zeinu desberdinen bila. Familia aurrekariei buruz galdetu eta gaixotasun aurreratua agertu aurreko sintoma eta zeinuak aztertu behar dira. Bereziki garrantzitsua da karpoko tunelaren sindromea, bizkarrezur kanalaren estenosia edota biceps tendoiazen zati distaleko hausturarik izan duen galdetzea, hauek klinika kardiakoa agertu baino 5-9 urte lehenago agertzen direlako. Aurrekariez gain, klinika sistemiko guztiari buruzko galdeketa zabala egin behar da, gaixotasun sistemikoa izanik edozein organo kaltetu daitekeelako (20).

5.3.2. Biomarkatzaileak

Oraingoz ez da diagnostiko eta jarraipenerako guztiz baliagarria den biomarkatzailerik aurkitu baina badaude neur daitezken parametro batzuk zeintzuk bihotzaren kalte maila ebaluatzen laguntzen duten (20).

- BNP eta NT-proBNP: hauek bihotz gutxiegitasunean erabiltzen diren parametroak dira eta amiloidosian ere bihotzaren kalte maila estimatzeko balio dute. Beraz, screening-aren eta diagnostikoaren parte izateaz gain, bihotzaren pronostikoa ebaluatzeko baliagarriak dira (beti ere bestelako parametroekin batera). Hala ere, biomarkatzaile hauen eta pronostikoaren arteko erlazioa argiagoa AL motako amiloidosian TTR motakoan baino (8).
- Hs-TnT: markatzaile honen balioak etengabe igota ($>0,03$ ng/mL) egoten dira amiloidosi kardiakoan, beste kardiomiopatiatan ez bezala.
- RBP4: egoera osasuntsuan TTR tetrameroa RTBP4-rekin lotzen da, egonkortzea lortuz. TTR proteina kaltetuta dagoenean, berriz, TTR-RBP4 konplexuen maila jaitsi egiten da eta honek TTR amiloidosi kardiakoa diagnostikatzeko balio dezake.
- GDF-15: Hazkuntza faktore bat da eta erlazioa du estres kardiobaskular, hantura eta berrikuntza prozesuekin. M. Okada et al.-ek (21) aztertu zuten moduan, honek lotura du kalte kardiobaskularrarekin eta, BNP-rekin batera, balioak igo egiten dira gaixotasunaren fase goiztiarretatik hasita.

5.3.3. Elektrokardiograma

Proteina amiloidogenikoak miokardioko interstizioan eta kondukzio sisteman pilatzearen ondorioz, elektrokardiograman ikusgarriak diren aldaketa ez espezifikoak ematen dira (20).

- Boltai baxuak: Hipertrofiaren ondorioz, bestelako gaixotasunetan, boltaiak altuagoak izan ohi dira, baina amiloidosian kontrakoa gertatzen da. Honen arrazoia da irudietan hipertrofia dirudien arren, berez zelulak ez daudela hipertrofiatuta. Interstizioan amiloidea pilatzearen ondorioz pareta lodituta agertzen da baina honek boltaien jaitsiera dakar (kondukzioa oztopatzen du), ez igoera. Hala ere, hau kasuen % 13-40tan soilik ikusten da.
- Kondukzio sistemaren asaldurak:
 - Bentrikuluko kondukzio sisteman akatsak, QRS zabalak sortuz (QRS ≥ 120 ms).
 - Adar blokeoak.
 - Blokeo aurikulo-bentrikularrak.
- Fibrilazio aurikularra.
- Pseudo-infartu patroiak, Q uhin anormalak edo prekordialetako R uhinaren progresio ahula. EKG-n patroia hauek ikusi arren, arteria koronarioak osasuntsu daude. Pseudo-infartu patroia hauen agerrera amiloide pilaketan progresioarekin lotuta dago.

Honen abantaila nagusia oso eskuragarria eta merkea dela da, hasierako eboluzioan eta kontrolan zehar errepikatzea posible izanik. Desabantaila nagusia, berriz, sentsibilitate baxua duela da. Ondorioz, amiloidosiaren ondoriozko bihotzeko kondukzio sistemako akatsak aztertzeko balio du baina zeinu horiek gaixotasun kardiobaskular askoren ondoriozkoak izan daitezke, ez soilik amiloidosiaren ondoriozkoak (12).

5.3.4. Irudi teknikak

Ekokardiograma: askotan lehen froga bezala erabiltzen da bihotz gutxiegitasuna aurkezten duten pazientetan. Hala ere, batzuetan fase aurreratueta iritsi arte ez da ezer ikusten irudi teknika honekin. Honen bidez infiltrazioaren mugak ikusten dira paretan lodiera eta ganberen dimentsioak neurtuz (19). Aurkikuntza posibleak ondorengoak dira: ezker zein eskuin bentrikuluko paretaren loditzea miokardioaren ekogeneizitate igoerarekin (bereziki lodiak ATTRwt motan), bi aurikulen handitzea, aurikulen arteko trenkadaren loditzea, balbula zein muskulu papilar lodituak, miokardioaren itxura moteatua eta ezker bentrikuluko segmentu apikalaren kontrakzio maila mantentzea, beste segmentuena gutxituta dagoen bitartean. Irudi teknika hau baliagarria da bai screening-erako eta baita afektazio maila zehazteko eta, gainera, oso eskuragarri dago. Alde txarrei dagokienez, sentsibilitate txikia du, ez du amiloide mota zehazteko balio eta ez da gai amiloidea eta bestelako fenotipo hipertrofikoak bereizteko gai. Beraz, froga honen ondoren azterketa sakonagoa burutzea beharrezkoa da (12).

Bihotzeko erresonantzia magnetikoa (20): zeinu inespezifikoak ikusten diren arren, oso baliagarria da bihotzeko hainbat ezaugarri definizio altuarekin ikusteko. Honen bidez amiloidosi kardiakoa diagnostikatzera hel gaitezke, baina ez du balio amiloidosi motak bereizteko (22). Irudi hauek teknika desberdinak erabiliz ikus daitezke: T1 mapeoa, gadolinioaren gorentze berantiarra (GGB) eta bolumen extrazelularraren irudikatzea (BEZ).

- GGB: teknika hau gadolinio izeneko kontrastea sartu eta gorputzak nola kaptatzen duen ikustean datza. Gaur egun garrantzia berezia ematen zaio teknika hau erabiltzeari, honen sentsibilitate eta espezifitateak %85-90 ingurukoak direlarik. Aurkikuntzen arabera amiloidosi kardiako susmoa altua izango da.
- Bestalde, T1 mapeoak oraindik sentsibilitate altuagoa duela eta amiloide pilaketak lehenago detektatzeko ahalmena duela ikusi da. Honi esker miokardioko kaltea kuantitatiboki ebalua dezakegu. Hau horrela izanik, etorkizunean amiloidosi kardiakoaren diagnostiko goiztiarrean paper garrantzitsua izango duela uste da. Teknika honen bitartez, T1 denborako

seinalea neurtzen da pixel bakoitzean. T1 balioak altuagoak dira amiloide pilaketen lekuetan, disfuntzio sistoliko eta diastoliko markatzaileekin korrelazio ona erakutsiz. Sentsibilitatea % 92koa da eta espezifizitatea %91koa. Irudi teknika hau baliagarria da gadoliniozko kontrastearekiko kontraindikazioak dituzten pazienteetan erabiltzeko, esaterako giltzurrun gutxiegitasuna duten pazienteentzako (8). Hala ere, teknika honek ere ez du amiloidosi mota bereizten (19).

- **BEZ:** miokardioko bolumen extrazelularra kalkulatzeko datza. Honetarako T1 balioak kontrastea sartu aurretik eta ondoren hartu eta bestelako kalkuloak burutzen dira. Kasu honetan ere, balio handiagoak lortzen dira amiloide pilaketen lekuan. Bai T1 mapeoak eta baita BEZ kalkuluak balio diagnostiko handia duten arren, pronostikoa hobeto estimatzen duen teknika BEZ da (23).

Gammagrafia kardiakoa (20): kaltzioa detektatzen duten hainbat markatzaile erabil daitezke, ohikoenak ^{99m}Tc -PYP, ^{99m}Tc -HMDP eta ^{99m}Tc -DPD izanik (azken hau da Europan erabiltzen dena). AL amiloidosi motan ez bezala, ATTR motan kaptazioa erakusten du, ondorioz, soilik honi esker AL eta ATTR bereizteko gai gara. Froga honen aurrerapenei esker, geroago azaldutako beste baldintzak ere betetzen badira, ATTR amiloidosiaren diagnostikora hel gaitezke biopsia bezalako proba inbasiboen beharrik gabe, > % 99 sentsibilitate eta % 86 espezifizitatearekin (19). Azken urteko ikerketa baten arabera (24), ^{99m}Tc -HMDP da diagnostikorako markatzaile zehatzena eta etorkizun hurbilean ^{18}F -NaF ere garrantzitsua izango dela uste da. Irudi teknika honen alde negatiboari dagokionez, ez digu bihotzeko egiturari edo hemodinamikari buruzko informaziorik ematen. Hori dela eta, gammagrafiako emaitzak beste irudi teknikekin batera ebaluatu behar dira (ekokardiograma edo erresonantzia magnetikoa). Beraz, irudi teknika honi esker amiloidosi kardiakoa diagnostikatu eta AL eta ATTR artean bereiz dezakegu (22).

PET: Gaur egun erabiltzen ez bada ere, ikerketak burutzen ari dira honen erabilgarritasuna frogatzeko detekzio goiztiarrean, kuantifikazioan eta tratamenduarekiko erantzunaren kontrolean. Irudi teknika honen bidez aldaketa goiztiarrak sumatu daitezke gorputz osoan zehar baina, ez duenez amiloidosi mota bereizten, irudi teknika hau gammagrafiaren atzetik geratu da (19).

5.3.5. Kate arinen analisisia

Proba hau AL amiloidosi mota identifikatzeko beharrezkoa da eta plasman zein gernuan neur daiteke. Negatiboa izatekotan, AL baztertu eta TTR amiloidosi motaren diagnostikoarekin jarraituko genuke. Hala ere, positiboa bada ezin dugu zuzenean AL amiloidosia dela esan, izan ere, posible da ATTR eta beste arrazoi independente batengatiko zelula plasmatikoen diskrasia batera izatea (% 20ko prebalentzia deskribatu da, bereziki adin helduko populazio afrikar-amerikarrean). Beraz, emaitza positiboaren aurrean biopsia bat burutu beharko genuke amiloidosi mota zehazteko (12).

5.3.6. Biopsia

ATTR ez diren beste amiloidosi motak zein ATTR biopsiaren beharrik gabe diagnostikatzeko bete beharreko baldintzak betetzen ez direnean, biopsia burutu behar da diagnostikoa histologikoki konfirmatzeko. Amiloide pilaketak hematoxilina-eosina tindaketan pilaketa eosinofiliko amorfoak bezala ikusten dira, baina tindaketa hau ez denez espezifikoa (aldaketa hialinoak edo esklerosiak ere itxura antzekoa bait dute) beste tindaketa bereziagoetara jotzen da. Amiloide pilaketen presentzia tioflabina tindaketak erabiliz konfirma daiteke, normalean kongo gorria. Argi mikroskopioan gorri zein arros ikus daitezke baina argi polazitatupean sagar-berde koloreko birrefringentzia agertzen da, amiloidosiaren patognomonikoa kontsideratzen dena. Biopsia hainbat kokapen desberdinetatik har daiteke (25):

- Kaltetutako organo baten biopsia: Hau metodorik sentsibleena kontsideratzen da eta, amiloidosiaren diagnostikoaz gain, patologia konkomitanteak diagnostikatzeko ere balio du. Hala ere, kaltetutako organoaren arabera, biopsia hartzeak arriskua izan dezake (adibidez bihotzean) eta, horregatik, posible izan ohi da bestelako kokapen bateko lagina hartu eta horren bidez diagnostikora heltzea. Beraz, hasiera batean kokapen errazagoetatik biopsia hartzen saiatzen da baina, honen emaitza negatiboa izatekotan, ezin da diagnostikoa baztertu eta guztiz ziur egoteko kaltetutako organoaren biopsia burutu beharko da.

- Abdomeneko larruazalpeko gantzaren aspirazioa: biopsia kokaleku ohikoena da, pazientearentzat oso erosoak izanik. AL-ren diagnostikorako sentsibilitate ona duen arren, ez da nahikoa ATTRwt eta ATTRv-ren diagnostikoetarako, % 67 eta % 14ko sentsibilitatea izanik hurrenez hurren. Gainera, gerta daiteke lortzen den lagin kantitatea txikiegia izatea amiloidosi mota zehazteko frogak burutzeko.
- Ondesteko biopsia: kaltetutako organoaz kanpoko biopsia lekuei dagokienez, bigarren ohikoena da. Hala ere, aurreko kokalekua hobetzat jotzen da eta hori negatiboa izatekotan ondesteko biopsiak ez du emaitza hobetik erakutsi, beraz, gaur egun ia ez da burutzen.
- Hezur muineko biopsia: hau AL diagnostikoaren parte da eta amiloidosi mota honen susmoa dugun kasu guztietan burutu behar da. Hezur muineko biopsia eta gantzaren aspiratua konbinatuz, AL duten pazienteen % 90ean diagnostikora heltzea lortzen da. Hala ere, kontutan izan behar da, lehen aipatu den bezala, hezur muineko biopsian amiloide pilaketak aurkitzeak ez duela AL amiloidosi mota denik esan nahi, posible baita zelula plasmatikoen diskrasia eta ATTR edota AA batera agertzea.
- Bestelako biopsia kokapenak: listu guruin txikien eta hortzoiaren biopsia egin daitezke, baina ez da ohikoa.

Behin amiloide pilaketen presentzia konfirmatuta, amiloide proteina mota zehatza identifikatu beharra dago, biopsiarako hartutako laginak erabiliz. Honetarako teknika desberdinak erabiltzen dira:

- Inmunohistokimika
- Inmunofluoreszentzia eta immunoelektroi mikroskopioa
- Azterketa proteomikoa

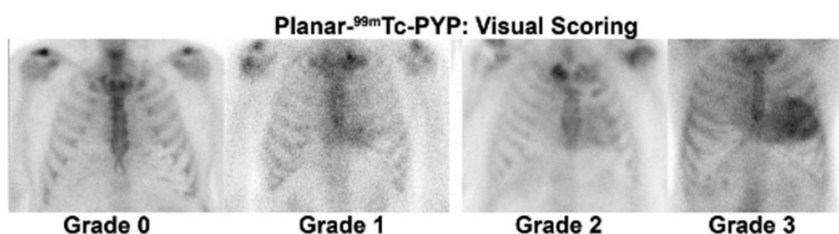
5.3.7. Azterketa genetikoa

TTR proteinaren genearen sekuentziazioari esker mutazioak aztertzean datza. Honi esker ATTRv diagnostikatu eta mutazio zehatza ezagutzea lortzen da. Honek geroz eta garrantzia handiagoa dauka, izan ere, badaude hainbat tratamendu mutazio zehatzetarako soilik bideratuta daudenak.

Beraz, duela gutxira arte diagnostikoa konfirmatzeko biopsia ezinbestekoa bazen ere, zehazki ATTR motan amiloide pilaketen existentzia frogatzeko bestelako metodoak baliagarriak direla ikusi da, **4. Irudian** agertzen den algoritmo diagnostikoan ikus daiteken bezala.

Biopsiaren beharrik gabe ATTR diagnostikatzeko bete beharreko baldintzak (12):

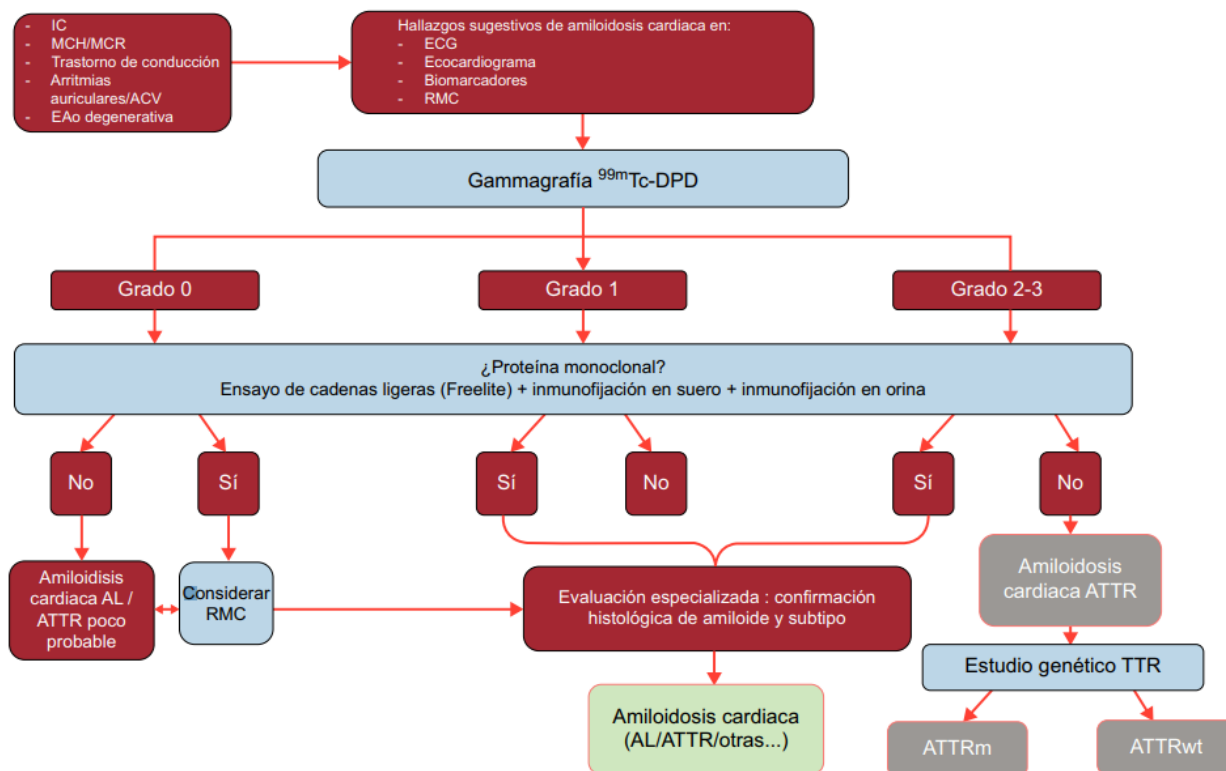
1. Amiloidosi kardiakoarekin bateragarriak diren sintomak eta ekokardiograman edo bihotzeko erresonantzia magnetikoan datuak.
2. Hezur gammagrafian Perugini graduazio sisteman ≥ 2 puntuazioa.



3. Irudia. Perugini graduazio sistemako mailak (26). Egoera osasuntsuan hezurrek bihotzak baino gehiago kaptatzen dute baina, puntuazioa igo ahala bihotzak geroz eta kaptazio gehiago hartzen du, hezurrena baina handiagoa izatera heldu arte.

3. Serum edo gernuan proteina monoklonalik ez.
4. Serumekeo kate arinen ratio normala.

Ezaugarri guzti hauek betez gero, ATTR diagnostikoa izango genuke. ATTRwt eta ATTRv bereizteko azterketa genetikoaren bitartez mutazioak bilatu eta amiloidosi kardiako mota zehatzaren diagnostikoa lortzen da.



4. Irudia: TTR motako amiloidosi kardiakoaren algoritmo diagnostikoa (8).

5.4. TRATAMENDUA

Paziente hauen maneia zaila izan ohi da askotan berandu diagnostikatuak izanik arazo desberdin asko tratatu behar izaten direlako (5). Hau horrela izanik, tratamendua hainbat ataletan banatzen da.

5.4.1. Tratamendu sintomatikoa

Amiloidosi kardiakoaren klinika nagusia bihotz gutxiegitasuna izanik, tratamendu sintomatikoa bihotz gutxiegitasunaren eta honen ondorioen sintomak hobetzera zuzenduta dago (5). Honetarako, beste arrazoi batzuegatiko bihotz gutxiegitasunerako farmako berak erabiltzen dira, baina hainbat berezitasunekin:

- **Diuretikoak:** lehen mailako tratamendua dira kongestioa gutxitzeko, dosi altuak behar izaten direlarik. Gehiegizko diuresia ekidin behar da honek prekarga gutxitu eta giltzurrun funtzioa kaltetu dezakeelako. Normalean Henle lakioko diuretiko bat (furosemida) eta mineralokortikoideen errezeptorearen antagonista bat (espirinolaktona) erabiltzen dira. Kontu handia izan behar da hipotentsio ortostatikoa duten pazienteekin (bereziki AL eta ATTRv motetan) diuretikoak gaizki toleratzen dituztelako (27).
- **Beta blokeatzaileak:** eiekzio frakzioa gutxitutako bihotz gutxiegitasunean asko erabiltzen badira ere, kardiomiopatia errestriktiboetan eta bereziki amiloidosi kardiakoan gaizki toleratzen dira. Albo ondorioen artean bihotz gastuaren gutxitzea, nekea, kondukzio arazoak, hipotentsioa eta sinkopeak daude (27). Hala ere, erantzun bentrrikular azkarreko fibrilazio aurikularra duten paziente batzuetan beharrezkoak izaten dira, beti ere kontu handiz (5).
- **AEBI eta ARA-II:** paziente hauetan gutxi erabiltzen dira hipotentsio ortostatikoa eragiten dutelako (27).
- **Digoxina:** lehen kontraindikaturata zegoen, izan ere, farmakoa amiloide fibriletara lotzen da, toxizitatea eraginez. Hala ere, ikerketa batek erakutsi du posible dela digoxina erabiltzea AK-dun pazienteetan, dosi baxuagoetan (0.125 mg/egun edo baxuagoa), farmakoaren kontzentrazio plasmatikokoaren monitorizazio estua eginez (0.5-0.8 ng/mL artean mantenduz) eta giltzurrun funtzio eta elektrolito mailen kontrol estua burutuz (27).
- **Kaltzio kanalen blokeatzaileak:** ez dihidropiridinikoak kontraindikaturata daude efektu inotropo, kronotropo eta dromotropo negatibo garrantzitsuak izateagatik (27).
- **Antiarritmikoak:** arritmiak (bai aurikular eta baita bentrrikularrak ere) nahiko ohikoak dira AK-dun pazienteetan eta erritmo eta bihotz-maiztasunaren kontrola zaila izaten da paziente hauetan. Orokorrean gehien erabiltzen den farmakoa amiodarona da, tolerantzia nahiko ona izanik. Bestela, sotalol eta dofetilide ere erabil daitezke (27).
- **Basouzkurtzaile periferikoak:** hipotentsio ortostatikoaren maneiurako erabil daitezke midodrine, piridostigmina, droxidopa eta fludrokortisona (azken honekin kontuz ibili behar da likidoen erretentzioa eragin dezakeelako) (27).

- **Pimobendan** (“benzimidazole pyridazinone derivative”) farmako inotropo positibo bat da eta bihotz gutxiegitasun aurreratua duten pazienteetan erabiltzen da batzuetan. Hala ere, ez zegoen ebidentziarik farmako hau AK-gatik bihotz gutxiegitasuna duten pazienteetan erabilgarria den edo ez, beraz, ospitale batean beraien pazienteekin izandako esperientzia publikatu dute. Beraiek diotenez, farmako hau erabilgarria da ATTRwt ondoriozko bihotz gutxiegitasuna duten pazienteen maneian, ariketa fisikoa egiteko gaitasuna eta bizi-kalitatea hobetuz. Hala ere, kontuz ibili behar da dosiarekin (hobe dosi baxuak ematea) farmako hau efektu proarritmikoekin lotu izan delako. Beraz, hau guztia argitzeko ikerketen beharra dago (28).
- **Bihotz gutxiegitasunerako gailu kardiakoak:** tratamendu farmakologikoarekin kontrola ezin daitezkeen bihotz gutxiegitasunetan erabiltzen dira, baina ez dute erakutsi bizi-itxaropena hobetzen dutenik (5).
- **Taupada markagailuak:** Ez dago argi taupada markagailua jartzeko indikazioak zeintzuk diren baina orokorrean bestelako pazienteetan bezalako argibideak jarraitzen dira (bizitza arriskuan jartzen duten bradiarritmiak, sinkopeak, etab.) (29). Indikazioa duten pazienteentzat taupada markagailu bibentrikularra gomendatzen da, bihotz funtzioaren hobekuntzarekin erlazionatzen baita (27).
- **DAE:** ez dago argi zein kasutan behar den. Orokorrean indikatuta dago ezegonkortasun hemodinamikoa sortzen duten arritmia bentrikularretan, bizi-itxaropena urte bete baino luzeagoa izanik eta egoera funtzional onarekin (29). Orokorrean, DAE-a bigarren mailako prebentziorako soilik gomendatzen da, ez primarioarako (ez duelako bizi-itxaropenean hobekuntzarik erakutsi), baina erabakia medikuaren esku uzten da, ez baitago kontsentsu argirik (27).

Fibrilazio aurikularrerako tratamendua (29): amiloidosi kardiakoa duten pazienteen artean ohikoagoa da FA izatea. Horretaz gain, amiloidosi kardiakodun pazienteek tronbo gehiago izateko joera dute, bai FA-n egonik eta baita erritmo sinusalean egonik ere. Horregatik, nahiz eta amiloidosidun pazienteen FA-ren tratamendua beste pazienteen antzekoa izan, berezitasun batzuk daude:

- Kardiobertsioak emaitza antzekoak ditu amiloidosidun eta amiloidosirik gabeko pazienteetan baina, prozedurarekin erlazionatutako konplikazio gehiago izaten dituzte amiloidosia duten pazienteek. Hala ere, ikerketa gehiago behar dira. Izan ere, ikerketa batzuetan prozedura segurua dela eta errekurrentzia tasak onargarriak direla esan arren, beste ikerketa batean ikusi da 7 pazientetatik 6k FA errekurrentea izaten dutela kardiobertsioa burutu eta 2 urtetara.
- Antikoagulazioari dagokionez, tronboak izateko joera handiagoa dela eta, paziente hauetan ez da CHA₂DS₂-VASc eskala aplikatzen eta gomendatzen da amiloidosia eta FA duten paziente guztiak antikoagulatzea. Gainera, erritmo sinusalean egon arren aurikulak dilatatuta dituzten pazienteak ere antikoagulatzea gomendatzen da.

5.4.2. Organo zehatzen gutxiegitasunerako tratamendua

Amiloidosia gaixotasun sistemiko bat izanik, bihotzaz gain organo gehiago ere kaltetuta izan ohi dituzte pazienteek. Bihotz gutxiegitasunaren kasuan bezala, ohiko farmakoak erabiltzen dira organo bakoitzeko arazoak tratatzeko, baina amiloidosiak dakartzan berezitasunak kontutan harturik (12).

5.4.3. Organo transplantea

TTR gehien sintetizatzen duen organoa gibela denez, honen transplantea egitea aukera ona da TTR akasduaren sintesia saihesteko. Frogatu da ATTRv motako amiloidosiaren progresioa moteltzeko balio duela eta bereziki emaitza onak lortu ditu Val20Met mutazioa duten pazienteetan neuropatia periferikoaren eboluzioa hobetzeko (29). Hala ere, kontutan izan behar da prozedura honek muga asko dituela, garrantzitsuenak emaitzen urritasuna, immunosupresio kronikoaren beharra eta pazienteen adin heldu eta komorbilitateak izanik (8).

Bihotz transplanteari dagokionez, amiloidosia ez duten pazienteekin alderatuta pronostikoa okerragoa da baina, paziente batek manifestazio larri ekstrakardiakorik ez badu, gibel eta bihotz transplante konbinatua aukera ona da (29).

5.4.4. ATTR tratamendu zuzendua

2018ra arte ez zegoen gaixotasunaren progresioa moteltzeko tratamendu espezifikorik onartuta, sintomen kontrola soilik burutu zitekeen, baina azken urteetan aurrerapauso handiak eman dira amiloidosi mota guztien tratamenduan, bakoitzerako tratamendu espezifikoei esker (12).

5.4.4.1. TTR tetrameroaren egonkortzaileak

- **Tafamidis**

Molekula txiki bat da, TTR tetrameroak tiroxinarekin lotzeko dituen bi guneetan afinitate eta selektibitate handiz lotzen dena, tetrameroa kinetikoki egonkortuz. Horrela, tetrameroa monomeroetan banatzea ekidin eta ur-jauzi amiloidogenikoa mozten du (27, 29). Hau izan zen gaixotasunaren eboluzioa aldatzen duen onartutako lehen farmakoa, lehenik EMA-k onartuta eta geroago baita FDA-k ere. Hasiera batean ATTRv-gatik gaixotasunaren 1.faseko neuropatiaren tratamendurako soilik zuen indikazioa (27) baina azken urteetako ikerketei esker gaur egun TTR amiloidosi mota guztientzat lehen mailako tratamendua bihurtu da.

ATTR-ACT ikerketan probatu zen bezala, Tafamidisek edozein kausagatiko heriotzak eta arazo kardiobaskularrei lotutako ospitaleratzeak gutxitzen ditu TTR-AK duten pazienteetan, ahalmen funtzional eta bizi-kalitatearen okertzea moteltzeaz gain (30). Hala ere, ikerketa horretan ez zutenez ATTRv eta ATTRwt artean bereizpenik egin, beste ikerketa bat burutu zen eta ikusi zen farmakoak bi taldeetan murriztu zituela mortalitatea eta murrizketa funtzionala, baina ez zegoela desberdintasun esanguratsurik bi taldeen emaitzen artean. Beraz, ondorioztatu daiteke Tafamidis farmako eraginkorra dela TTR amiloidosi kardiako mota guztietan, azpitaldea edozein delarik ere (31).

Horretaz gain, ATTR-ACT ikerketan 80 mg eta 20 mg-ko dosiak erabili zituzten plazeboarekin alderatzeko, baina ez zen dosi desberdinen bi taldeen arteko bereizketarik egin. Beraz, ikerketa horren jarraipen batean bi dosien arteko emaitzen alderaketa burutu eta ondorioztatu zen 80 mg-ko dosiak heriotza arriskua % 30 gutxitzen duela 20 mg-ko dosiaren aurrean, 80 mg-ko dosia dosi optimo gisa kontsideratuz (32).

- **Diflunisal**

FDA-k onartutako antiinflamatorio ez esteroideo generiko bat da, tiroxinak baino afinitate handiagoa duena TTR tetrameroaren tiroxina lotzeko guneetara lotzeko, ondorioz molekularen disoziazio atalasea igo eta tetrameroa monomeroetan banatzea ekidinez eta, Tafamidisen antzera, prozesu amiloidogenikoa oztopatuz (27, 29, 33).

Gainera, eskuragarritasun ona eta beste hainbat tratamenduk baino prezio baxuagoa duenez, pentsatzen da etorkizunean tratamendu aukera ona izan daitekeela bestelako farmakoak eskuragarri ez dituzten pazienteentzat.

Lohrmann G et al.-en ikerketan aztertu zen ea farmako honek aldaketa neurgarriak lortzen dituen bihotz egituran eta funtzionamenduan. Limitazio asko direla eta (bihotz edota giltzurrun gutxiegitasun aurreratua zuten pazienteak ez ziren aztertuak izan, ezin izan zen biziraupenari buruzko daturik lortu eta paziente kopurua txikia zen) ezin izan ziren datu esanguratsuak lortu, soilik hipotesiak sortzeko datuak baizik; beraz, etorkizunean ikerketa gehiagoren beharra dago. Hala ere, datu hauen arabera badirudi diflunisal urtebetez administratzeari esker bihotz funtzioaren parametro batzuen okertzea gutxitzen dela (33).

Farmako honen arazo nagusia izan daiteke ziklooxigenasa entzimen inhibizio kronikoaren ondorioz albo ondorioak ager daitezkeela, hauek deskribatu izanik: odol-jario gastrointestinalak, giltzurrun gutxiegitasuna, likidoen erretentzioa eta bihotz gutxiegitasuna eragin dezakeen hipertentsioa. Baina, hala ere, orain arte burututako ikerketetan paziente gehienek ez dute albo ondoriorik izan (27). Ondorioz, aukera eskuragarri eta merkea da ATTR-AK duten paziente selekzionatu batzuentzat (33).

- **Acoramidis (AG10)**

Farmako honek amiloidosiarekiko babesgarria den TTR genearen mutazio bat imitatzen du, Thr119Met, ondorioz tetrameroa egonkortuz (27) eta zehazki ATTRwt motan tafamidis eta diflunisalek baino afinitate handiagoa erakutsi du (29).

Oraindik ez dago komertzializatuta, 3.fasean dagoen entsegu kliniko bat burutzen ari dira, 2023an bukatuko dena. Hala ere, oraingoz burutu diren beste ikerketen arabera tratamendu seguru eta eraginkorra da, TTR molekula egonkortu eta honen maila serikoak normalizatzea lortuz (27).

- **Tolcapone**

Katekol-metiltransferasa inhibitzaile bat da FDA-k onartuta duena Parkinson gaixotasunaren tratamendurako, levodopa eta carvidopari gehituta. Hala ere, ikusi da farmako hau ere TTR-ra lotzen dela, TTR molekulen agregazioa inhibituz eta, hau horrela izanik, ikerketa fasean dago TTR amiloidosiaren tratamenduan erabili ahal izateko (29).

5.4.4.2. Oligomero agregazioaren inhibizioa

- **Te berdea**

Argi utzi behar da te berdea ez dela farmako bat, baina hainbat errebisiotan tratamendu aukera edo osagarri gisa proposatzen dute etorkizunera begira ikerketa gehiago eginez gero. Edari honen katekinarik ugariena (polifenol epigalokatekin gallate) gaixotasunaren prebentzio eta tratamendurako erabil daitekeela uste da, zentro bakar batean burututako ikerketa obserbazional batek dioenez. Molekula TTR-ra lotzen da, oligomeroen agregazioa eta ondorioz amiloide zuntzen sorrera saihestuz. Kristen et al.-en ikerketa honetan ikusi denez, te berdeak gaixotasunaren progresioan efektu inhibitzailea izan dezake (27).

5.4.4.3. Tratamendu genetikoak

- **Patisiran**

siRNA bat da. Transtirretinaren mRNA-rekin elkartu eta seinalizazio bidean eraginez RNA hori degradatzea lortzen du. Beraz, honen emaitza da ez dela TTR proteinarik sintetizatzen (12, 27, 29).

Bai TTR proteina mutatu eta osasuntsuen mailak jaitsi arren, oraingoz farmako honen indikazioa soilik ATTRv eta honi lotutako neuropatia duten pazienteentzat da, baina ikerketa prozesuan dago farmakoaren indikazioa TTR amiloidosi kardiako mota guztietarako zabaltzeko (12).

Amiloidosiak bihotza kaltetzen duen kasuetan, APOLLO ikerketaren arabera 18 hilabeteko tratamendua jaso ondoren pazienteek hobekuntza nabaria erakusten dute bihotz egitura eta funtzioan, aldaketen artean egonik ezker bentrikuluko paretaren lodieraren mehetzea, NT-proBNP mailen jaitsiera eta EMN bidez neurtzen diren hainbat parametroren hobetzea. Emaitza hauen arabera uste da ATTRv motako amiloidosi kardiakoa duten pazienteetan farmako honek gaixotasunaren progresioa moteldu edo baita gelditu dezakeela ere (34).

- **Inotersen**

Oligonukleotido bat da zeina zelularen nukleora sartu, TTR-aren mRNA-ra hibridazio bidez lotu eta mRNA horren degradazioa eragiten duen, TTR sintesia gutxituz (29, 35). Bai ATTRv eta baita ATTRwt motetan TTR ekoizpena gutxitzen du, gaixotasunaren progresioa motelduz edo geldituz (35).

NEURO TTR ikerketan (36) frogatu zen ATTRv duten pazienteetan kalte neurologikoa eta bizi-kalitatea hobetzen dituela eta, honi esker, FDA-k farmako honen merkaturatzea onartu zuen ATTRv-ri lotutako polineuropatia duten pazienteentzat. Amiloidosiak bihotza kaltetzen duen kasuentzat, ikerketak oraindik martxan daude farmako honek izan ditzakeen onurak aztertzeko (29). Honekin loturik, beste ikerketa bat abian da (CARDIO-TTRansform) inotersenen familiako beste farmako baten (AKCEA-TTR-LR_x) eraginkortasun eta segurtasuna ebaluatzeko ATTR-AK duten pazienteetan (27).

Veena M et al.-en esanetan ere (35), inotersenek ATTRv-n gaixotasunaren progresioa moteldu eta bizi-kalitatea hobetzen ditu, baina etorkizunerako beste bi ikerketa beharrezkoak direla diote: alde batetik, farmakoaren epe luzerako onurak eta toxizitatea eta, bestetik, gene mutatua duten pazienteetan, gaixotasuna garatu aurretik erabilgarria den edo ez.

- **Revusiran**

siRNA bat da zeinak, aurreko farmakoen antzera, TTR sintesia oztopatzen duen. Ikerketa prozesuan dago ATTRv eta kardiomiopatia duten pazienteetan erabili ahal izateko (37).

ENDEAVOUR ikerketa (37) burutzen hasi ziren farmako honen eragina aztertzekeo ATTRv motako amiloidosi kardiakoa duten pazienteetan baina gelditu egin behar izan zuten farmakoa jasotzen ari zirenen taldean mortalitatea nabarmen altuagoa izaten ari zelako, nahiz eta ez zuten honetarako arrazoi argirik aurkitu. Ikerketa honen antzera baina NYHA III mailako pazienteak baztertuz, gaur egun beste ikerketa bat burutzen ari dira (APOLLO-B) siRNA-k bihotzean izan ditzaken onurak aztertzekeo (27).

- **Vutrisiran**

Farmako hau ikerketa fasean dago oraindik. HELIOS-A eta HELIOS-B ikerketak vutrisiranen segurtasun eta eraginkortasuna aztertzen ari dira ATTRv-ri loturiko neuropatia eta TTR-AK duten pazienteetan (12).

5.4.4.4. Amiloide zuntzen degradazioa

- **Doxiziklina eta azido tauroursodeoxikolikoa**

Hauen konbinazioaren erabilera amiloidosi kardiakodun pazienteetan ikerketa prozesuan dago. Oraingoz ikerketa gehienak animalietan soilik frogatu dira, TTR amiloide metaketen pilatzea eten daitekeela erakutsiz (27). Bestalde, gizakietan burututako ikerketa txiki bat ere egin da (38) zeinetan ikusi den konbinaketa honek bihotzeko kaltearen progresioa eten dezakeela 12 hilabetez, albo ondorio onargarriekin. Hala ere, ikerketa gehiago beharrezkoak dira.

5.4.4.5. Amiloide zuntzen kontrako antigorputzak

Hauek ATTR-ren tratamenduan azken aurrerapausoa dira baina oraindik ere ikerketa prozesuan daude. Bi talde aztertzen ari dira:

- **Anti-TTR antigorputzak**

Pertsona osasuntsuetan, TTR molekularen bat gaizki tolesten denean immunitate sistemak IgM antigorputz espezifikoak sintetizatzen ditu molekula hau suntsitzeko. Gorputza akats hauek detektatzeko gai da toleste okerraren prozesuan epitopo batzuk espresatzen direlako TTR molekularen gainazalean. Beraz, artifizialki epitopo hauek detektatu ditzaketen antigorputzak sor daitezke prozesu amiloidogenikoa oztopatzeko, gaizki tolestutako TTR molekulak suntsituz eta ondo tolestutakoak errespetatuz. Gainera, prozesu honek fagozitosia bultzatzen du, lehenagotik sortutako amiloide pilaketan garbiketan lagunduz (39). NI301A anti-ATTR antigorputz bat da zeina WEPFA izeneko epitopoetara lotzen den eta bihotzeko amiloide metaketen fagozitosia bultzatzen duela ikusi den *ex vivo* ikerketetan. Orain 1.fasean dagoen entsegu kliniko bat ari da burutzen (40).

- **Dezamizumab**

SAP amiloide pilaketetan aurkitzen den glikoproteina bat da eta IgG motako antigorputz honek glikoproteina hori detektatzen du. Honi esker, konplementuaren sistema eta fagozitosia aktibatzen ditu, amiloide metaketen garbiketa bultzatuz. Oraingoz 1.fasean dagoen entsegu kliniko bat besterik ez da burutu eta giltzurrun eta gibelean amiloide pilaketak murriztu arren, ez du efektu argirik izan bihotzeko amiloide pilaketetan (39).

5.4.5. Tratamenduen koste-efektibotasuna

Tratamendu aukera berri asko ateratzen ari badira ere, kontutan izan behar da hauen koste-efektibotasun erlazioa. Burututako ikerketen arabera, oraingoz onartuta dagoen Tafamidisen koste-efektibotasun erlazioa ez da nahikoa eta uste da beste farmakoekin ere antzekoa gertatuko dela. Hau dela eta, beharrezkoa da edo farmakoen prezioak jaitea edo farmako merkeagoak merkaturatzea, bestela tratamendu hauek ezingo direlako paziente guztientzat eskuragarri izan (12). Hala ere, Espainian beste ikerketa bat burutu zen non aztertu zuten diagnostiko goiztiarra eta tratamendu sintomatiko egokiak eginez (gaixotasunera zuzendutako tratamenduen kostua kontutan izan gabe) zenbat aurrezten zen ospitaleratzeak eta deskonpentsazioetarako beharrezko tratamenduak ekiditeari esker, eta ikusi zuten

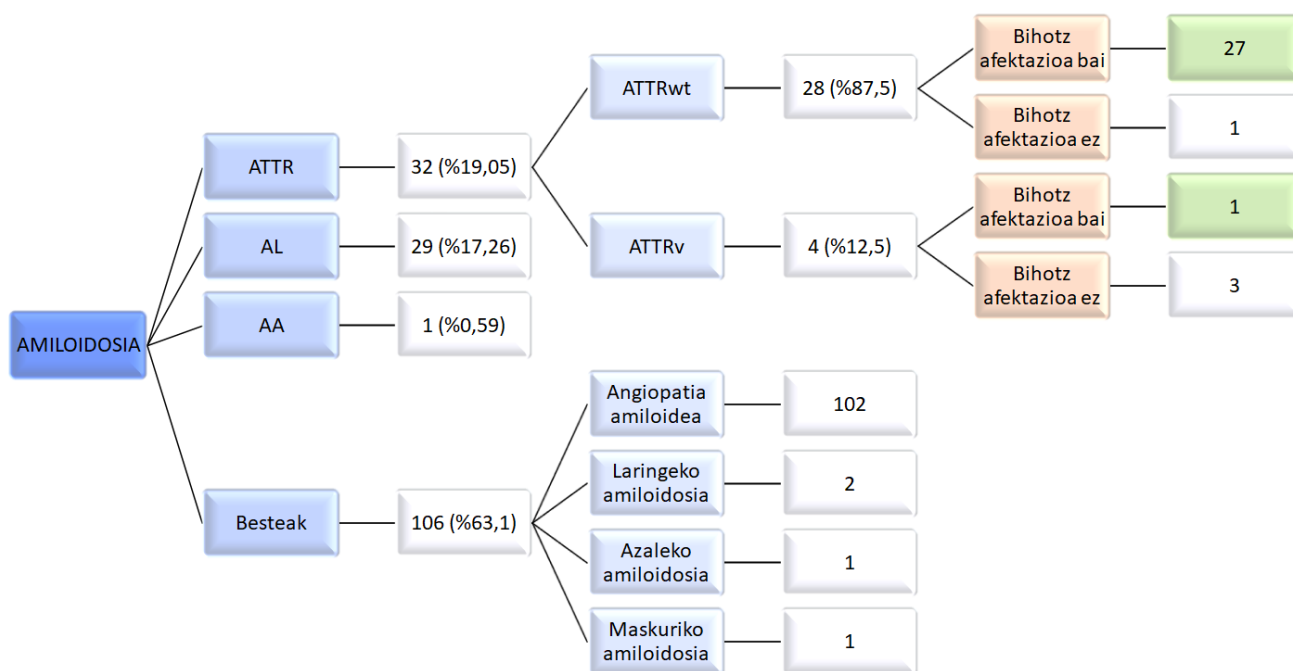
irabazi esanguratsua lortzen zela bai bizi-itxaropenean eta baita aurreztutako diruan (41). Beraz, izan daiteke tratamenduen prezioa altua izan arren epe luzera bestelako tratamenduak ekiditeari esker konpentsatzea, baina hau aztertzeke ikerketa gehiago beharrezkoak dira.

6. DATU BILKETA

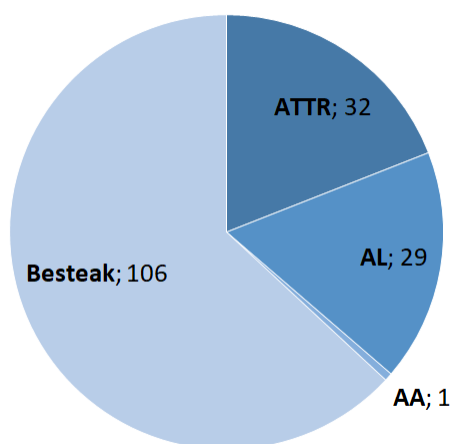
Donostiako Ospitalean 2018 – 2019 urteetan zehar amiloidosi diagnostikoa izan zuten 168 pazienteen datuen analisisa burutu da, ondoren azaltzen den informazioa lortuz.

6.1. EPIDEMIOLOGIA

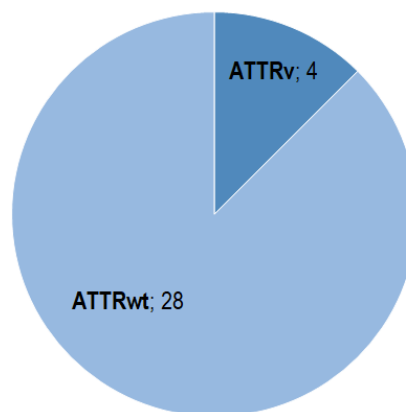
Aztertutako 168 kasuetatik 32k (% 19,05) TTR amiloidosi mota zuten, 29k (%17,26) AL, batek (% 0,59) AA eta gainerako 106ek (% 63,1) bestelako amiloidosi motak zituzten, horien artean ohikoena angiopatia amiloidea izanik. ATTR zuten 32 pazienteen artean, 28k (% 87,5) ATTRwt mota zuten eta hauetatik batek ez zuen bihotzeko erasanik; beste lauek (% 12,5) ATTRv zuten eta hauen artean batek bakarrik zuen bihotza erasanda. Lan hau TTR motako amiloidosi kardiakoari buruzkoa izanik, hemendik aurrerako datuak aztertzeke bihotz afektaziorik ez duten pazienteak baztertuak izan dira, guztira 28 pazienteren datuak bilduz.



5. Irudia. Amiloidosi moten sailkapena. Lauki berdeetan adierazita paziente guztietatik datu bilketa osorako erabilitako pazienteak.

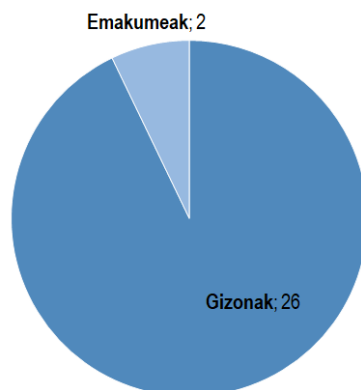


6. Irudia. Amiloidosi motak.



7. Irudia. TTR amiloidosi motak.

Sexu banaketari dagokionez, ATTR zuten pazienteetako 26 (% 92,86) gizonezkoak ziren eta soilik 2 emakumezko zeuden (% 7,14).

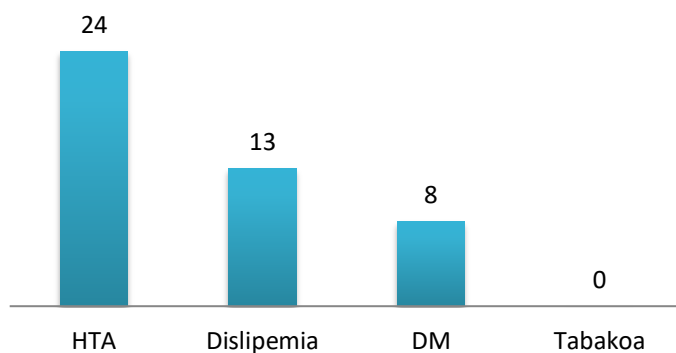


8. Irudia. Sexu banaketa.

Diagnostiko uneko adinaren media ATTRwt zuten pazienteetan 80 urtekoa izan zen eta ATTRv zutenetan, berriz, 70 urtekoa.

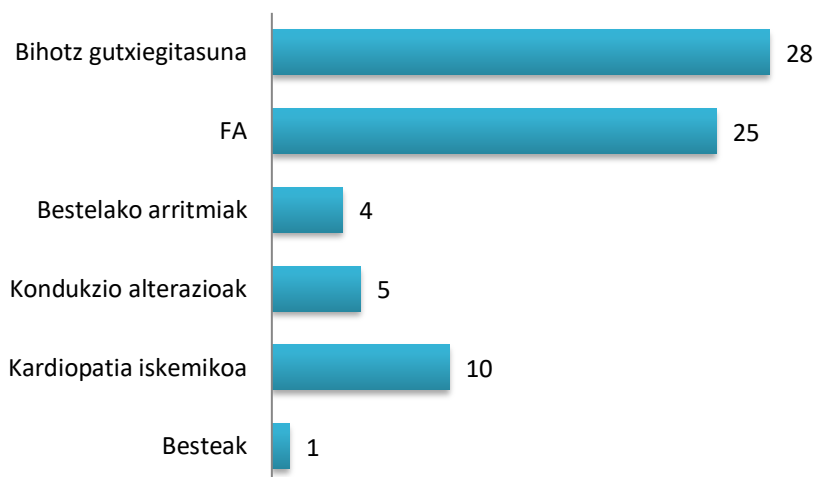
6.2. KLINIKA

Lehendabizi, ATTR eta bihotz erasana zuten pazienteen artean arrisku faktore kardiobaskularrak aztertu dira. Paziente erretzaile ohi bakarra zegoen eta ez zegoen erretzaile aktiborik, 24 pazienteek (% 85,71) HTA zuten, 13k (% 46,43) dislipemia eta 8k (% 28,57) diabetes mellitusa.



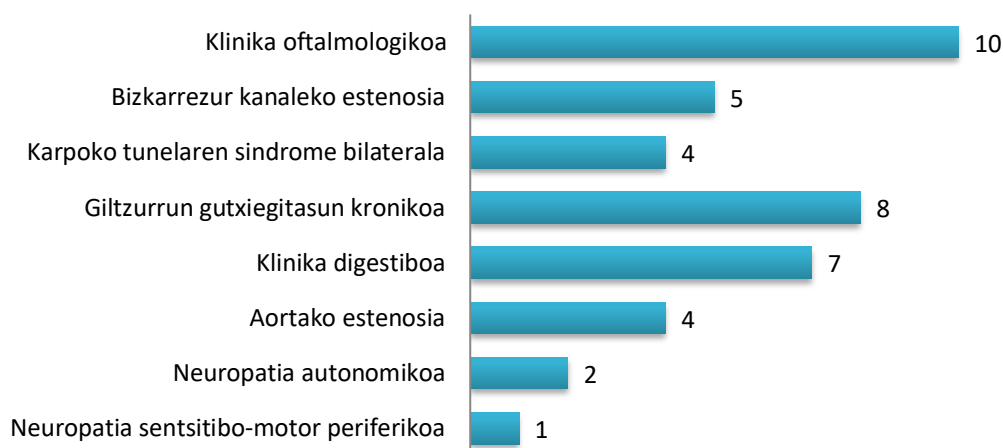
9. Irudia. Arrisku faktore kardiobaskular nagusiak.

Bihotzeko klinikari dagokionez, amiloidosi mota honetan deskribatutako ohiko patologien presentzia aztertu da. Paziente guztiek bihotz gutxiegitasuna zuten eta diagnostiko momentuan 6k soilik zuten eiekzio frakzioa kontserbatuta. Honen arrazoa diagnostikoaren atzerapena izan daiteke, hau da, gaixotasuna hasieran diagnostikatu ordez, jada eboluzionatuta dagoenean diagnostikatzen da kasu askotan. Horretaz gain, 25 pazientek FA zuten eta 4k bestelako arritmiak (3k flutter aurikularra eta batek takikardia bentrrikularra). Kondukzio alterazioei erreparatur, bi pazientek 1 motako blokeo aurikulo-bentrrikularra zuten, batek 2 motako Mobitz II blokeo aurikulo-bentrrikularra zuten eta beste bik ezker adarreko blokeoa zuten. Bestalde, 10 pazientek kardiopatia iskemikoa izan zuten eboluzioan zehar. Azkenik, paziente batek gutxiegitasun trikuspidea zuten.



10. Irudia. Bihotzeko klinika.

Bihotzeko kalteaz gain, gaixotasun honekin erlazionatutako komorbilitateak eta klinika ekstrakardiakoa ere aztertu dira. 10 pazienteek klinika oftalmologikoa zuten, glaukoma garatuz eboluzioan zehar; 5ek bizkarrezur kanaleko estenosiaren aurrekaria zuten eta 4k karpoko tunelaren sindrome bilateralarena; 8k giltzurrun gutxiegitasun kronikoa garatu zuten; 7k klinika gastrointestinala zuten; 4k aortako estenosisia zuten; 2k neuropatia autonomikoa zuten (bati gerneru inkontinentzia eragiten zion eta besteari hipotentsio ortostatikoa) eta ATTR ν motako amiloidosia zuen pazienteak neuropatia sensitibo-motor periferikoa zuen.

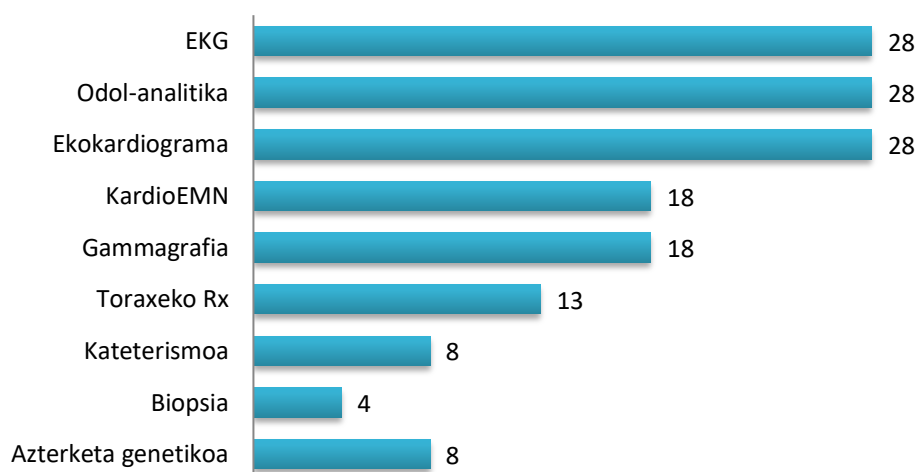


11. Irudia. Klinika ekstrakardiakoa eta komorbilitateak.

6.3. PROBA DIAGNOSTIKOAK

Amiloidosi kardiakoa diagnostikatzeko burutu ziren probak bildu dira. Hala ere, kontutan izan behar da paziente hauek beraien eboluzioan zehar bestelako proba asko ere izan zituztela, baina hemen diagnostiko zehatzera heltzeko probak bakarrik hartu dira kontutan.

Paziente guztietan EKG, odol analitika eta ekokardiograma burutu ziren lehen proba gisa. 18 pazienteri KardioEMN burutu zitzaien, beste 18ri (gehienak paziente berdinak izanik) gammagrafia egin zitzaien, 8ri kateterismoa (eboluzioan zehar 10 pazientek kardiopatia iskemikoa izan bazuten ere, honek gaixotasunaren diagnostiko unearekin soilik 8 kasutan kointziditu zuen) eta 13ri toraxeko erradiografia burutu zitzaien. Biopsia 4 pazientetan hartu zen, 2 positibo eta 2 negatibo izanez. ATTRwt eta ATTRv artean bereizteko 8 pazienteri test genetikoa egin zitzaien eta bakarra izan zen positiboa.



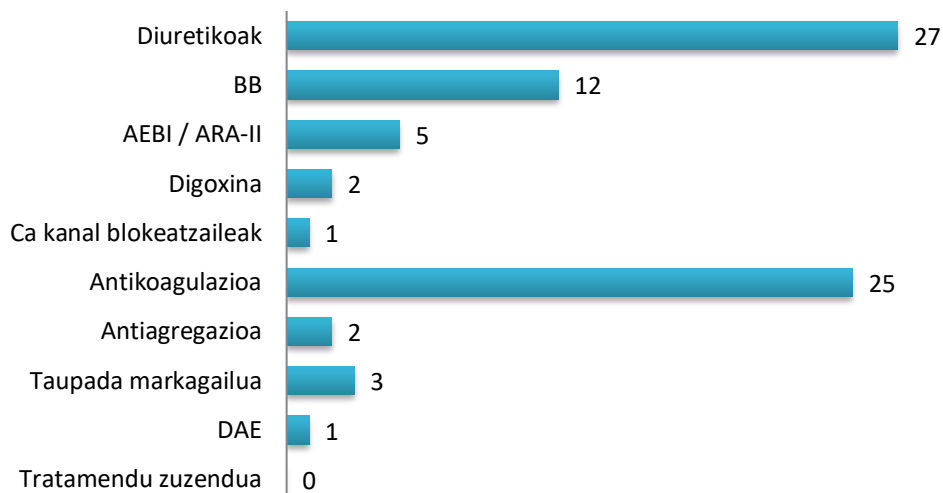
12. Irudia. Amiloidosiaren diagnostiko prozesuan burututako probak.

6.4. TRATAMENDUA

Amiloidosi kardiakorako tratamenduan ondorengo datuak lortu dira.

ATTRv zuen pazienteak izan ezik (hipotentsio ortostatikoagatik diuretikoekiko tolerantzia txarra zuena) beste guztien tratamenduaren oinarria diuretikoak ziren, erabilienak furosemida, espirinolaktona eta hidroklorotiazida izanik. 12 pazientek beta blokeatzaileak hartzen zituzten, 5ek AEBI edo ARA-II, 2k digoxina eta batek kaltzio kanalaren blokeatzaile bat. 25 paziente antikoagulatuta zeuden eta 2 antiagregatuta. Gainera, 3 pazientek taupada markagailua zuten eta batek DAE bat.

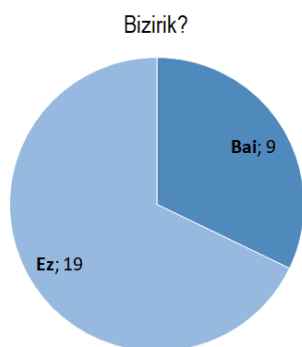
Ez dago antiaritmikorik edota basouzkurtzaile periferikorik hartzen zuen pazienterik eta ezta bihotz gutxiegitasunerako gailurik zuen edota bihotz edo gibel transplantea jaso zuen pazienterik. Gainera, aipagarria da gaixotasunera zuzendutako tratamendu berriren bat hartzen duen pazienterik ez zegoela.



13. Irudia. Amiloidosirako tratamendua.

6.5. HILKORTASUNA

Gaixotasuna sendatzen duen tratamendurik ez dagoenez, honen eboluzioak heriotzara daramatza pazienteak. Hala ere, azken urteetako aurrerapenei esker, bizi-itxaropena luzatzea lortzen ari da. Hau horrela izanik, gaur egun 9 pazienteek (% 32,14) bizirik jarraitzen dute eta 19 (% 67,86) hil egin dira. Heriotza hauen adin media diagnostiko unetik 2 urtetara izan zen eta heriotzaren arrazoia gaixotasunagatiko bihotzeko kaltearekin lotuta zegoen 4 kasutan izan ezik.



14. Irudia. Diagnostiko unetik 2022ra arte pazienteen biziraupena.

7. EZTABAIDA

Orokorrean bilaketa bibliografikoan eta Donostiako Ospitaleko datuekin osatutako datu basean datuak antzekoak dira eta argi geratzen da gaixotasun hau adin heldutan ematen dela eta askoz prebalenteagoa dela gizonezkoetan. Hala ere, badaude hainbat datu deigarri.

Alde batetik, klinika ezaugarritsuena eiekzio frakzioa kontserbatuta duen bihotz gutxiegitasuna da, nahiz eta bildutako pazienteen datuetan gehienek eiekzio frakzioa gutxituta zuten diagnostiko momentuan. Litekeena da honen arrazoia diagnostiko atzerapena izatea, amiloidosia soilik eboluzionatuta dagoenean diagnostikatuz.

Bestetik, azken urtetan tratamendu zuzendurako aukera berriak atera diren arren, Donostiako Ospitaleko aztertutako pazienteek ez zuten tratamendu berri hauetako bat ere ez hartzen. Honen arrazoiak hainbat izan daitezke: farmako berri hauen prezio altua dela eta, kasu askotan kontsideratzen da ez dela errentagarria tratamendu hauek erabiltzea edozein kasutan bizi-itxaropen laburra izango duten pazienteetan. Beste aukera bat da aztertutako kasuak 2018-2019 urteetakoak zirenez eta tratamendu berriak urte horietan agertu zirenez, oraindik hemen ez erabiltzea baina gaur egun pazienteek jada farmako berri hauek hartzeko aukera izatea. Hala ere, oraingoz amiloidosi kardiakoaren tratamendu zuzendua zentro espezializatuetan soilik egiten da (Espainian Madrilen) eta, ondorioz, posible da pazienteen Osakidetzako historia klinikoan ez izatea prozesu honi buruzko informaziorik.

Honetaz gain, mortalitateari erreparatuz ikus dezakegu hau oso altua dela (2018-2019 urtetatik urte hontara 9 paziente soilik geratzen dira birizik). Honi buruzko informazio askorik ez dago eta ikerketa lana falta da, izan ere, gaixotasunaren mortalitatea aztertzea zaila da paziente hauen komorbilitateak eta adin heldua direla eta.

Limitazioei dagokienez, paziente adinduak izanik, asko pluripatologikoak dira eta zaila da bai diagnostikora iritsi eta baita tratamenduaren maneia ondo egitea, komorbilitateak nahasi egiten direlako. Hau dela eta, badaude kasu batzuk non ez den diagnostiko zehatzera iristen eta susmoarekin soilik diagnostikatuta geratzen diren “amiloidosi senil probablea” etiketarekin. Bestalde, lehenago aipatutako tratamendu berrien prezio eta eskuragarritasuna hobetu beharko lirakeke paziente guztiek tratamendu hauek hartzeko aukera izan dezaten, baina ez da ahaztu behar askotan tratamendu espezifikoa hartu arren bizi-itzaropena ez dela gehiegi luzatzen komorbilitateak direla eta.

Burututako lan honek ere hainbat limitazio izan ditu. Lehenik, ikerketarako denbora laburra izan da eta ezin izan da pazienteen jarraipen luzeago bat egin. Bestetik, ezin izan dira azken urteetako pazienteen datuak hartu (diagnostiko eta tratamendu aukera hoberenak izan beharko lituzketenak) pandemiagatik izandako diagnostiko prozesuen alterazioagatik. Honen ondorioz, paziente hauen maneia gida zaharragoak jarraituz burutu zela kontutan izan behar da, aurrerapauso nabarietak 2018-2019 urteetatik aurrera eman baitira. Gainera, datu baserako paziente gutxi aztertu dira (“amiloidosi” diagnostikoa 168 pazienteek jaso arren, erasan kardiakodun ATTR mota zutenak soilik 28 ziren).

Etorkizunerako proposamen gisa diagnostiko eta tratamenduan ikertzen jarraitzea ezinbestekoa da. Honetaz gain, gaixotasun honek emakumezkoengan duen eragina ondo aztertzea ere garrantzitsua da, izan ere, izan liteke asko diagnostikatu gabe egotea eta horregatik prebalentziak altuagoa ematea gizonezkoetan. Azkenik, hainbat pazientetan jarraipen estuagoa egin daiteke amiloidosia fase goiztiarretan diagnostikatu ahal izateko, esaterako, karpoko tunelaren sindrome bilaterala edota bizkarrezurreko estenosia duten pazienteetan 5-10 urtetara azterketa kardiologiko orokor bat burutu daiteke. Azkenik, oso garrantzitsua da medikuek gaixotasun honi buruz ondo jakitea amiloidosiagatiko klinika inespezifikoa agertzen denean datuak ondo elkartu eta susmo diagnostikoa goiz izateko.

8. ONDORIOAK

Amiloidosi kardiakoa metaketagatiko gaixotasun progresibo bat da, orain arte oso arraroa zela uste bazen ere azken urteetan honen prebalentzia uste baino altuagoa dela ikusi dena, nahiz eta oraindik ere infradiagnostiko maila altua den. Marko teorikoan ikusi eta Osakidetzako datuen bilketan bat etorri den bezala, gaixotasun hau nabarmenki ohikoagoa da gizonezkoetan.

Oraindik ikerketa lan handia falta den arren azken urteetan aurrerapauso handiak ematen ari dira bai diagnostiko eta baita tratamendu prozesuetan. Diagnostikoari erreparatuz gaur egun paziente gehienak gammagrafiako datuekin diagnostika daitezke, lehen beharrezkoak ziren biopsietara jo behar izan gabe. Tratamenduan, berriz, gaixotasunaren eboluzioa geldiarazten duten farmako zuzenduak atera dira baina ez daude paziente guztientzat eskuragarri eta, ondorioz, amiloidosidun paziente askok tratamendu sintomatikoa soilik jasotzen dute. Hau horrela izanik, gaixotasun honen maneia hobetzeko ikerketa lan handia falta da oraindik ere.

9. BIBLIOGRAFIA

- (1) Yamamoto H, Yokochi T. Transthyretic cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment. *ESC Heart Fail.* 2019; 6 (6): 1128-1139.
- (2) Ternacle J, Krapf L, Mohty D, Magne J, Nguyen A, Galat A, et al. Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 74 (21): 2638-2651.
- (3) Ruberg L, Grogan M, Hanna M, Kelly W, Maurer S. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73 (22): 2872-2891.
- (4) Jamal F, Rosenzweig M. Amyloidosis with Cardiac Involvement: Identification, Characterization, and Management. *Curr Hematol Malig Rep.* 2021; 16 (4): 357-366.
- (5) DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services; 1995. Cardiac amyloidosis; [konsulta, 2021/11/15]. Erabilgarri: <https://www.dynamed.com/condition/cardiac-amyloidosis>
- (6) Ash S, Shorer E, Ramgobin D, Vo M, Gibbons J, Golamari R, et al. Cardiac amyloidosis - A review of current literature for the practicing physician. *Clin Cardiol.* 2021; 44 (3): 322-331.
- (7) Goland S, Volodarsky I, Fabricant Y, Livschitz S, Tshori S, Cuciuc V, et al. Wild-type TTR amyloidosis among patients with unexplained heart failure and systolic LV dysfunction. *PLoS One.* 2021; 16 (7): e0254104. Erabilgarri: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0254104>
- (8) González E, López A, García P. Diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardiaca por transtiretina. Progreso y esperanza. *Rev Esp Cardiol.* 2017; 70 (11): 991-1004.
- (9) Bruno M, Castaño A, Burton A, Grodin L. Transthyretin amyloid cardiomyopathy in women: frequency, characteristics, and diagnostic challenges. *Heart Fail Rev.* 2021; 26 (1): 35-45.
- (10) Donnellan E, Wazni O, Hanna M, Elshazly M, Puri R, Saliba W, et al. Atrial Fibrillation in Transthyretin Cardiac Amyloidosis: Predictors, Prevalence, and Efficacy of Rhythm Control Strategies. *JACC Clin Electrophysiol.* 2020; 6 (9): 1118-1127.

- (11) Oladiran O, Oladunjoye A, Oladunjoye O, Paudel A, Oke I, Motz L, et al. Sustained Ventricular Tachycardia as a Harbinger of Cardiac Amyloidosis. *Am J Case Rep.* 2020; 21: e927041. Erabilgarri:
<https://www.amjcaserep.com/abstract/full/idArt/927041>
- (12) Addison D, Slivnick J, Campbell C, Vallakati A, Jneid H, Schelbert E. Recent Advances and Current Dilemmas in the Diagnosis and Management of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *J Am Heart Assoc.* 2021; 10: e019840. Erabilgarri:
https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.120.019840?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
- (13) Devesa A, Cambor Blasco A, Pello Lázaro A, Askari E, Lapeña G, Gómez Talavera S, et al. Prevalence of transthyretin amyloidosis in patients with heart failure and no left ventricular hypertrophy. *ESC Heart Fail.* 2021; 8 (4): 2856-2865.
- (14) Wininger A, Phelps B, Le J, Harris J, Trachtenberg B, Liberman S. Musculoskeletal pathology as an early warning sign of systemic amyloidosis: a systematic review of amyloid deposition and orthopedic surgery. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021; 22 (51): 1-10.
- (15) Milandri A, Farioli A, Gagliardi C, Longhi S, Salvi F, Curti S, et al. Carpal tunnel syndrome in cardiac amyloidosis: implications for early diagnosis and prognostic role across the spectrum of aetiologies. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22 (3): 507-515.
- (16) Gertz M, Adams D, Ando Y, Beirão M, Bokhari S, Coelho T, et al. Avoiding misdiagnosis: expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin amyloidosis for the general practitioner. *BMC Fam Pract.* 2020; 21 (198): 1-12.
- (17) Brannagan T, Auer-Grumbach M, Berk J, Briani C, Bril V, Coelho T, et al. ATTR amyloidosis during the COVID-19 pandemic: insights from a global medical roundtable. *Orphanet J Rare Dis.* 2021; 16 (204): 1-13.
- (18) Witteles R, Bokhari S, Damy T, Elliott P, Falk R, Fine N, et al. Screening for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Everyday Practice. *JACC Heart Fail.* 2019; 7 (8): 709-716.

- (19) Dorbala S, Cuddy S, Falk R. How to Image Cardiac Amyloidosis: A Practical Approach. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020; 13 (6): 1368-1383.
- (20) Izumiya Y, Hayashi H, Ishikawa H, Shibata A, Yoshiyama M. How to Identify Transthyretin Cardiac Amyloidosis at an Early Stage. *Intern Med*. 2021; 60 (1): 1-7.
- (21) Okada M, Misumi Y, Masuda T, Takashio S, Tasaki M, Matsushita H, et al. Plasma growth differentiation factor 15: a novel tool to detect early changes of hereditary transthyretin amyloidosis. *ESC Heart Fail*. 2021; 8 (2): 1178-1185.
- (22) Brownrigg J, Lorenzini M, Lumley M, Elliott P. Diagnostic performance of imaging investigations in detecting and differentiating cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2019; 6 (5): 1041-1051.
- (23) Martinez-Naharro A, Kotecha T, Norrington K, Boldrini M, Rezk T, Quarta C, et al. Native T1 and Extracellular Volume in Transthyretin Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019; 12 (5): 810-819.
- (24) Zhao H, Hu H, Cui W. Performance of bone tracer for diagnosis and differentiation of transthyretin cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. *Diagn Interv Radiol*. 2021; 27 (6): 802-810.
- (25) Wisniowski B, Wechalekar A. Confirming the Diagnosis of Amyloidosis. *Acta Haematol*. 2020; 143 (4): 312-321.
- (26) Hanna M, Ruberg F, Maurer M, Dispenzieri A, Dorbala S, Falk R, et al. Cardiac Scintigraphy With Technetium-99m-Labeled Bone-Seeking Tracers for Suspected Amyloidosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75 (22): 2851-2862.
- (27) Adam D, Coriu D, Jercan A, Bădeleț S, Popescu B, Damy T, et al. Progress and challenges in the treatment of cardiac amyloidosis: a review of the literature. *ESC Heart Fail*. 2021; 8 (4): 2380-2396.
- (28) Okamoto N, Kubo T, Nakashima Y, Ochi Y, Takahashi A, Baba Y, et al. Beneficial Effect of Pimobendan for Severe Heart Failure Due to Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Intern Med*. 2020; 59 (3): 339-343.
- (29) Vieira A, Velloso P, Moreno de Gusmão B, Dantas M, Rizzi O. Advances in the Treatment of Cardiac Amyloidosis. *Curr Treat Options Oncol*. 2020; 21 (5): 1-18.

- (30) Maurer M, Schwartz J, Gundapaneni B, Elliott P, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018; 379 (11): 1007-1016.
- (31) Rapezzi C, Elliott P, Damy T, Nativi-Nicolau J, Berk J, Velazquez E, et al. Efficacy of Tafamidis in Patients With Hereditary and Wild-Type Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: Further Analyses From ATTR-ACT. *JACC Heart Fail*. 2021; 9 (2): 115-123.
- (32) Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, Judge D, Merlini G, Gundapaneni B, et al. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. *Eur J Heart Fail*. 2021; 23 (2): 277-285.
- (33) Lohrmann G, Pipilas A, Mussinelli R, Gopal D, Berk J, Connors L, et al. Stabilization of Cardiac Function With Diflunisal in Transthyretin (ATTR) Cardiac Amyloidosis. *J Card Fail*. 2020; 26 (9): 753-759.
- (34) Solomon S, Adams D, Kristen A, Grogan M, González-Duarte A, Maurer M, et al. Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis. *Circulation*. 2019; 139 (4): 431-443.
- (35) Mathew V, Wang A. Inotersen: new promise for the treatment of hereditary transthyretin amyloidosis. *Drug Des Devel Ther*. 2019; 13: 1515-1525.
- (36) Benson M, Waddington-Cruz M, Berk J, Poludfkis M, Dyck P, Wang A, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018; 379 (1): 22-31.
- (37) Pudge D, Kristen A, Grogan M, Maurer M, Falk R, Hanna M, et al. Phase 3 Multicenter Study of Revusiran in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated (hATTR) Amyloidosis with Cardiomyopathy (ENDEAVOUR). *Cardiovasc Drugs Ther*. 2020; 34 (3): 357-370.
- (38) Obici L, Cortese A, Lozza A, Lucchetti J, Gobbi M, Palladini G, et al. Doxycycline plus tauroursodeoxycholic acid for transthyretin amyloidosis: a phase II study. *Amyloid*. 2012; 19 (1): 34-36.

- (39) Müller M, Butler J, Heidecker B. Emerging therapies in transthyretin amyloidosis – a new wave of hope after years of stagnancy? *Eur J Heart Fail.* 2020; 22 (1): 39-53.
- (40) Michalon A, Hagenbuch A, Huy C, Varela E, Combaluzier B, Damy T, et al. A human antibody selective for transthyretin amyloid removes cardiac amyloid through phagocytic immune cells. *Nat Commun.* 2021; 12 (3142): 1-12.
- (41) Formiga F, García-Pavia P, Martín J, Navarro-Ruiz A, Rubio-Terrés C, Peral C, et al. Health and economic impact of the correct diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis in Spain. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2021; 21 (5): 1127-1133.

I. ERANSKINA**OSI-Donostialdea**

El CEI del Área Sanitaria de Gipuzkoa ha evaluado la solicitud de Juan Ramón Beramendi, en calidad de Tutor del Trabajo Fin de Grado de Medicina de la alumna Ainhoa Bengoechea Arrazola, estudiante de 6º de Medicina, en calidad de autora del Trabajo Fin de Grado durante el curso académico 2021/2022 y titulado:

“Amiloidosis cardiaca. Revisión Sistemática”

Y Resuelve:

Aprobarla, dado el compromiso expresado de que se respetará la “Ley Orgánica 3/2018 de 5 de Diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales” que proporcionará la información de manera anonimizada y garantiza los derechos de privacidad de sus pacientes de acuerdo al marco legal vigente.

Además los datos del estudio serán almacenados electrónicamente de acuerdo con las leyes vigentes de Protección de Datos.

Por lo que firma la presente Declaración en San Sebastián, a 30 de Noviembre de 2021

Firmado:

Iratxe Urreta Barallobre
Secretaría CEI del AS Gipuzkoa

Este CEI no ha accedido ni ha evaluado el protocolo del estudio. Esta aprobación sólo es válida para el fin que expresa este documento: tutorización que garantiza la protección de datos personales y derechos digitales.

II. ERANSKINA

Ondoren agertzen dira datu basea osatzeko erabilitako taula eta lortutako datuak batuta.

Sexua	♀ / ♂		
Adina diagnostiko urtean	Media 70-80 urtekoa		
Diagnostikora iristeko arrazoia	Gehienetan disneagatik hasitako bihotz gutxiegitasunaren azterketa.		
Eboluzioa	Bizirik?	Bai / Ez	
	Adina heriotza urtean	Media diagnostiko urtetik 2 urtetara	
	Heriotza ATTR-rekin lotuta?	Bai / Ez	
Amiloidosi mota	ATTR	ATTRwt	28 (1ek bihotz afektaziorik ez)
		ATTRv	4 (3k bihotz afektaziorik ez)
	AL		29
	AA		1
	Besteak		106
Arrisku faktore kardiobaskularrak	Erretzailea		0
	HTA		24
	Dislipemia		13
	DM		8
Bihotzeko klinika	Bihotz gutxiegitasuna		28
	FA		25
	Bestelako arritmia		4
	Kondukzio alterazioak		5
	Kardiopatia iskemikoa		10
	Besteak		1
Komborbiditateak + klinika extrakardiakoa	Klinika oftalmologikoa		10
	Nefropatia		8
	Bizkarrezur kanalaren estenosis		5
	Karpoko tunelaren sindrome bilaterala		4
	Neuropatia sentsitibo-motor periferikoa		1
	Neuropatia autonomikoa		2
	Klinika gastrointestinala		7
	Azaleko klinika		0
Aortako estenosis		4	
Proba diagnostikoak	EKG		28
	Toraxeko Rx		13
	Analitika		28
	Ekokardiograma		28
	KardioEMN		18
	Gammagrafia		18
	Kateterismoa		8
	Biopsia		4 (2+ / 2-)
	Azterketa genetikoa		8 (1+ / 7-)
Tratamendua	Diuretikoak		27
	BB		12
	AEBI / ARA II		5
	Digoxina		2
	Ca kanalaren blokeatzaileak		1
	Antiarritmikoak		0
	Basouzkurtzaile periferikoak		0
	Antikoagulazioa		25
	Antiagregazioa		2
	Bihotz gutxiegitasunerako gailuak		0
	Taupada markagailua		3
	DAE		1
	Bihotz transplantea		0
	Gibel transplantea		0
	Amiloidosirako tratamendu zuzendua		0

