

Anexo IV del artículo:

Posadas Martinez, M. L., Aguirre, M. A., Belziti, C., Brouet, E., Forte, A. L., Greloni, G., Marciano, S., Matoso, M. D., Perez de Arenaza, D., Pitzus, A. E., Rugiero, M., Saez, S., Sorroche, P., Tomei, M., Zinser, B., Peuchot, V., & Nucifora, E. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico de la amiloidosis: Parte 1/3. Año 2020: Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba. 2021;78(1):74-82. doi: 10.31053/1853.0605.v78.n1.30824.



© Universidad Nacional de Córdoba

ANEXO IV. RESUMEN DE EVIDENCIA.**Biopsia y tinción rojo Congo en pacientes con sospecha de amiloidosis**

Guías

Las Guías de diagnóstico e investigación de amiloidosis AL, publicadas en el Reino Unido en el 2015 por la British Society for Haematology, tiene como objetivo proveer a los profesionales de la salud una guía clara sobre el manejo e investigación de los pacientes con amiloidosis AL.

La población alcanzada por esta guía son los pacientes con amiloidosis AL, aunque podría no ser apropiada para todos ellos, y circunstancias individuales podrían requerir un abordaje alternativo.

Las recomendaciones de la guía respecto al diagnóstico por biopsia y la tinción con rojo son las siguientes:

- Ante la sospecha de amiloidosis el diagnóstico histológico es esencial, y cuando es posible una biopsia debe tomarse del órgano aparentemente afectado. Alternativamente, la biopsia de grasa subcutánea y la de médula ósea pueden ser examinadas para examinar amiloide, pero su ausencia no excluye amiloidosis.
- Tinción de Rojo Congo (RC) con la clásica birrefringencia verde manzana bajo luz polarizada debe usarse para el testeo de la presencia de amiloidosis en cualquier tipo de biopsia.
- Biopsia de múltiples tejidos no está recomendado y se recomienda evitar la biopsia hepática o realizarla por vía transyugular. Una evaluación exhaustiva del grado de afectación y disfunción de los órganos debe llevarse a cabo mediante criterios no invasivos, incluido la pesquisa del componente amiloide P (SAP) en suero cuando sea posible.
- Se recomienda la aspiración de médula ósea y la biopsia de trefina en el momento del diagnóstico. Además de estimar el infiltrado de células plasmáticas (o confirmar un diagnóstico de macroglobulinemia de Waldstrom), una biopsia de trefina de médula ósea puede ser útil para confirmar la amiloidosis.
- La biopsia de médula ósea es recomendada al momento del diagnóstico. La estimación de la infiltración por células plasmáticas (o la confirmación del diagnóstico de la macroglobulinemia de Waldstrom) puede ser de utilidad para la confirmación de amiloidosis.

Aplicando la guía AGREE II para evaluar la **calidad de reporte y elaboración**, la guía es recomendable para su uso.

Artículos

Un estudio de corte transversal publicado en el 2017 y realizado en China, con 224 pacientes con diagnóstico de amiloidosis confirmado por biopsia renal, los cuales fueron asignados 165 al grupo de testeo y 59 al grupo de validación. El objetivo fue estudiar la sensibilidad de la biopsia combinada de grasa abdominal y mucosa rectal, teñida con rojo Congo para el diagnóstico de amiloidosis AL sistémica. La mediana de edad de los pacientes fue de 56 años (Rango 49-63), y el 65% (147) pertenecieron al sexo masculino. La sensibilidad para el diagnóstico de amiloidosis AL sistémica de la grasa abdominal teñida con RC fue del 89,3% (IC95% 83,5–94,2) y la de la mucosa rectal fue del 94,8% (IC 95% 91–98,5). Combinado ambas biopsias la sensibilidad aumentó a un 98,9% (IC95% 96,7–100).¹

Calidad Alta

Un estudio de corte transversal publicado en el 2017 y realizado en Reino Unido, con 600 pacientes con diagnóstico de amiloidosis cardíaca (216 amiloidosis AL, 113 ATTRv y 271 ATTRwt. El objetivo fue estudiar la sensibilidad de la biopsia de grasa abdominal tomada por aspiración con aguja fina teñida con rojo Congo en pacientes con sospecha de amiloidosis cardíaca, tomando como Gold standard la biopsia de endocardio. La mediana de edad de los pacientes fue en AL de 65 años (DS 10), en ATTRv de 68 años (DS 8) y en ATTRwt de 71 años (DS 6). La sensibilidad en amiloidosis AL fue del 84% (181/216, IC95% 78–88%), en ATTRv del 45% (51/113, IC95% 36–54%) y en ATTRwt del 15% (42/271, IC95% 11–20%).²

Calidad Alta

Un estudio de corte transversal publicado en el 2015 y realizado en Francia, con 105 pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL en 51 casos, 10 ATTR sin mutación V30M, 8 ATTR con la mutación, 6 con amiloidosis AA, 3 con ATTRwt y 10 amiloidosis sin tipificar. El objetivo fue estudiar la sensibilidad de la biopsia de glándulas salivales menores, teñidas con rojo Congo, para el diagnóstico de amiloidosis. La mediana de edad de los pacientes al momento del diagnóstico fue de 66 años (Rango entre 25-91). La sensibilidad en amiloidosis fue del 87% (92/105, IC95% 81.3-93,9).³

Calidad Alta

Un estudio de cohorte retrospectiva publicado en el 2014 y realizado en USA, con 366 pacientes con diagnóstico de amiloidosis. El objetivo fue estudiar la sensibilidad de la biopsia de grasa subcutánea, teñidas con rojo Congo, para el diagnóstico del tipo de amiloidosis. La sensibilidad para el diagnóstico de amiloidosis fue del 90% (330/366, IC 95% 86-93).⁴

Calidad Alta

Un estudio de corte transversal publicado en el 2012 y realizado en Turquía, con 65 pacientes con diagnóstico de amiloidosis. El objetivo fue estudiar la sensibilidad de la birrefringencia reforzada digitalmente en los preparados teñidos con hematoxilina-eosina de rutina en biopsia renal. Los portaobjetos se evaluaron a ciegas utilizando un microscopio (Olympus BX51) que estaba conectado a filtros de polarización y a una cámara digital (Olympus DP21, SAL). La sensibilidad para el diagnóstico de amiloidosis renal fue del 94% (IC 95% 89-98).⁵

Calidad Alta

Un estudio de cohorte retrospectiva publicado en el 2007 y realizado en la India, con 297 pacientes con diagnóstico de síndrome clínico a lo largo de 5 años. El objetivo fue estudiar la sensibilidad de la grasa abdominal subcutánea, teñidas con rojo Congo, para el diagnóstico del tipo de amiloidosis. La media de edad fue de 48 años (Rango 20-88), y el 42%(126) perteneció al sexo masculino. La sensibilidad para el diagnóstico de amiloidosis fue del 84% (IC 95% 65-90).⁶

Calidad Alta

Un estudio de cohorte en 1993, realizado en Francia, con 30 pacientes con diagnóstico de amiloidosis sistémica. El objetivo fue estudiar la sensibilidad de la tinción rojo Congo más inmunohistoquímica con anticuerpos directos anti SAP por microscopía electrónica en muestra de glándula salival labial para el diagnóstico de amiloidosis. El rango de edad de los participantes fue de 24 a 85 La sensibilidad fue del 86% (IC 95% 77-94).^(7,8)

Calidad Alta

Un estudio de corte transversal en 1987, realizado en Japón, con 14 pacientes con sospecha de polineuropatía amiloidótica familiar. El objetivo fue estudiar la sensibilidad de la biopsia de grasa abdominal por aspiración para el diagnóstico de depósito de amiloide. La sensibilidad fue del 100%.⁹

Calidad Alta

Un estudio de corte transversal publicado en el 2017 y realizado en USA, en 612 pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL, con una mediana de edad de 65 (Rango 59-72), siendo el 64% (390) hombres. El objetivo fue estudiar la sensibilidad de detección de amiloide en muestras de diferentes tejidos teñidos con rojo Congo. Reportó las siguientes sensibilidades según el tejido considerado: Médula ósea (MO) 69% (IC95% 65-73), Grasa pared abdominal 75% (IC95% 71-79), MO más grasa abdominal 89%(IC 95% 86-92), Renal 99% (IC 95% 98-100) , Miocardio 100%, Sistema gastrointestinal alto 88% (IC95% 82-94), Sistema gastrointestinal bajo 80% (IC 95% 69-91), Hígado 97% (IC 95% 91-100), Músculo esquelético 94% (IC 95% 83-100), Lengua 86% (IC 95% 60-100), Pulmón 90% (IC95% 71-100) Recto 54% (IC95% 27-81) y Nervio 57% (IC 95% 20-94) ¹⁰

Calidad Moderada

Un estudio de corte transversal publicado en el 2016 y realizado en Italia, de 16 pacientes con diagnóstico clínico de amiloidosis. El objetivo fue estudiar la sensibilidad de la biopsia oral (paladar, lengua, encía, piso de la boca, comisura labial y labios) para el diagnóstico de depósitos de amiloide. La media de edad de los sujetos fue de 57 años (Rango 24-83) y el 37% (6) pertenecían al sexo masculino. La sensibilidad para el

Calidad Moderada

diagnóstico de los depósitos fue del 75% (IC 95% 54-96).¹¹

Calidad
Moderada

Un estudio de cohorte retrospectiva publicado en el 2006 y realizado en Países Bajos, con 120 pacientes con diagnóstico de amiloidosis (38 AA, 70 AL y 12 ATTR). El objetivo fue estudiar la sensibilidad de la biopsia de aspiración de tejido graso, para el diagnóstico del tipo de amiloidosis. Las edades fueron de una mediana de 58 años (Rango 13-77) en AA, de 60 años (Rango 33-84) en AL y una mediana de 53 (Rango 33-77) en ATTR. La proporción de hombres fue 15/38, 36/70, y ATTR 5/12, respectivamente. Reportó en aspiración de tejido graso una sensibilidad del 80% (72-87%). La sensibilidad aumentó a 93% (87-97%) cuando se examinaron minuciosamente 3 frotis. El rendimiento de 1 muestra con 2 observadores fue: A (30/38) 79% (IC 95% 63-90), AL (56/70) 80% (IC95% 69-89), ATTR (10/12) 83% (IC95% 52-98), todos (96/120) 80% (IC95% 72-87). El rendimiento de 3 muestras, 1 observador fue: AA (38), 31(82%, IC95% 66-92), AL (70), 61(87%, IC95%77-94), ATTR (12), 10(83%, IC95% 52-98). Todos (120) 102(85%, IC95%77-91). Con 2 observadores: Sensibilidad: AA (38), 35(92%, IC95% 79-98), AL (70), 66(94%, IC95%86-98), ATTR (12), 10(83%, IC95% 52-98). Todos (120) 111(93%, IC95%87-97). La sensibilidad para los otros tejidos diferentes a la grasa abdominal fue: médula ósea 63% (IC95% 51.26%- 74.74%), Recto 83% (IC95% 73.42%- 92.58%), riñón 98% (IC95% 94%-100%), estómago 83% (IC95% 67.65%-98.35%), hígado 87% (IC95% 69.98%-100%), corazón 89% (IC95% 68.56%-100%), piel 63% (IC95% 29.54%-96.46%) y nervio 88% (IC95% 65.48%-100%).¹²

Calidad
Moderada

Un estudio de cohorte publicado en el 2004 y realizado en USA, con 92 pacientes con diagnóstico de amiloidosis. El objetivo fue estudiar la sensibilidad de la muestra de aspiración de grasa abdominal subcutánea para el diagnóstico de amiloidosis. La edad de los participantes en el estudio presentó una media de 65 años (Rango 28-86) y el 53% (49) pertenecían al género masculino. La sensibilidad para el diagnóstico de amiloidosis de la grasa abdominal subcutánea por aspiración fue del 55% (IC95%).¹³

Calidad
Moderada

Un estudio de corte transversal en el 2003, realizado en Japón, con 10 pacientes con diagnóstico de amiloidosis AA secundaria a Artritis Reumatoidea. El objetivo fue estudiar la sensibilidad de la tinción con rojo Congo tipo fenol y la de tipo alcalino en muestra de aspiración de grasa abdominal subcutánea para el diagnóstico de amiloidosis AA reactiva. La media de edad fue de 70 años (DS 6) y todas eran mujeres. La sensibilidad para el diagnóstico de amiloidosis en grasa abdominal subcutánea para el Rojo Congo fenol fue del 100% y para el alcalino del 60% (IC 95% 29-90).¹⁴

Calidad
Moderada

Un estudio de corte transversal en el 2001, realizado en USA, con 45 pacientes con amiloidosis sistémica. El objetivo fue estudiar la sensibilidad de la tinción con rojo Congo en muestra de aspiración de grasa abdominal subcutánea para el diagnóstico de amiloidosis. La sensibilidad para el diagnóstico de amiloidosis en grasa abdominal subcutánea para el Rojo Congo fue del 58% (IC95% 46-69).¹⁵

Calidad
Moderada

Un estudio de corte transversal publicado en 1988 y realizado en USA, con 82 pacientes con diagnóstico de amiloidosis sistémica. El objetivo fue estudiar la sensibilidad de la grasa subcutánea tomada por aspiración para el diagnóstico de amiloidosis. La sensibilidad para el diagnóstico de amiloidosis de la grasa subcutánea por aspiración fue del 71% (IC 95% 62-81).¹⁶

Calidad
Moderada

Un estudio de corte transversal en 1987, realizado en Finlandia, con 146 pacientes con sospecha de amiloidosis secundaria. El objetivo fue estudiar la sensibilidad de la biopsia de tejido graso subcutáneo teñido con rojo Congo, la de las biopsias rectales (125 casos) y orales (65 casos). La sensibilidad para el tejido graso fue del 82%(IC 95% 76-88), para el recto fue de 97%(IC 95% 93-100) y para la biopsia oral del 64%(IC 55-72).¹⁷

Calidad
Moderada

Un estudio de corte transversal en 1983, realizado en USA, con 32 pacientes con amiloidosis sistémica (19 AL, 6 AA y 7 amiloidosis familiar). El objetivo fue estudiar la sensibilidad de la biopsia de grasa abdominal por aspiración para el diagnóstico de depósitos de amiloide. La sensibilidad para AL fue del 95% (85-100), para el recto fue de 97% (IC 95% 93-100), en AA del 66% (IC95% 28-100%) y del 86% (IC 95% 60-100) para la amiloidosis familiar. La sensibilidad global en los 32 pacientes fue del 88% (IC 95% 76-99).¹⁸

Calidad
Baja

Un estudio de corte transversal publicado en el 2016 y realizado en USA, de 58 pacientes que acudieron al hospital para screening de amiloidosis entre agosto del 2010 y enero del 2015. El objetivo fue estudiar la sensibilidad de la biopsia telescópica de grasa abdominal, para el diagnóstico del tipo de amiloidosis. La mediana de edad de los sujetos fue de 65.4 años (Rango 26-92) y el 52% (30) pertenecían al sexo masculino. La sensibilidad para el diagnóstico de amiloidosis fue del 43% (IC 95% 30-55).¹⁹

Calidad
Baja

Un estudio de corte transversal en el 2002, realizado en USA, con 307 pacientes con polineuropatía periférica, y con historia familiar, hallazgos clínicos y de laboratorio de amiloidosis sistémica. El objetivo fue estudiar la prevalencia de depósitos en la biopsia de grasa abdominal para el diagnóstico de depósitos de amiloide. La prevalencia fue del 6% (IC95% 3-8).²⁰

Calidad

Un estudio de cohorte en 1988, realizado en USA, con 17 con sospecha de amiloidosis. El objetivo fue estudiar la sensibilidad de la biopsia de

grasa abdominal por aspiración, teñida con rojo Congo para el diagnóstico de amiloide. La media de edad fue de 65 años (Rango entre 36 y 93) y el 55% (40) eran hombres. La sensibilidad fue del 57% (IC 95% 20-93).²¹

Baja

Microscopía electrónica en la biopsia y el diagnóstico de amiloidosis en pacientes con sospecha de amiloidosis

Artículos

Un estudio de cohorte prospectiva publicado en el 2015 y realizado en Italia, con 423 pacientes con diagnóstico de amiloidosis sistémica. El objetivo fue estudiar la sensibilidad de la técnica de electro inmunomicroscopía (técnica que combina inmunohistoquímica con microscopía electrónica) y la técnica de microscopía de luz polarizada, para el diagnóstico de amiloide en grasa abdominal. La media de edad de los pacientes fue de 63 años (rango 24-89) y el 58% fueron hombres. La sensibilidad para la técnica de electro inmunomicroscopía fue 76% (IC 95% 71-80) y para microscopía de luz polarizada fue del 79% (IC 95% 74-82). Al compararlas, la primera técnica fue más específica (p 0,001) y permitió la identificación de la forma de amiloide en más de un 99%.²²

Calidad Alta

Un estudio de cohorte prospectiva publicado en el 2012 y realizado en USA, con 33 pacientes con diagnóstico o sospecha de discrasia de células plasmáticas. El objetivo fue estudiar la sensibilidad de la muestra de médula ósea para la detección de depósitos de amiloide tanto por microscopía por fluorescencia como por microscopía de luz polarizada. La sensibilidad para la tinción de rojo Congo por microscopía por fluorescencia fue del 100% y para microscopía de luz polarizada fue del 75% (IC 95% 60-89).²³

Calidad Alta

Un estudio de cohorte en 1993 y realizado en Francia, con 30 pacientes con diagnóstico de amiloidosis sistémica. El objetivo fue estudiar la sensibilidad de la tinción rojo Congo más inmunohistoquímica con anticuerpos directos anti-SAP por microscopía electrónica en muestra de glándula salival labial para el diagnóstico de amiloidosis. El rango de edad de los participantes fue de 24 a 85 La sensibilidad fue del 86% (IC 95% 77-94).^(7,8)

Calidad Alta

Caracterización de la proteína amiloide y espectrometría en pacientes con amiloidosis

Artículos

Un estudio de cohorte retrospectiva publicado en el 2014 y realizado en USA, con 366 pacientes con diagnóstico de amiloidosis. El objetivo fue estudiar la sensibilidad de la biopsia de grasa subcutánea, teñidas con rojo Congo, para el diagnóstico del tipo de amiloidosis. La sensibilidad para el diagnóstico de amiloidosis fue del 90% (330/366, IC 95% 86-93).⁴

Calidad Alta

Un estudio de corte transversal publicado en el 2009 y realizado en USA, con 41 casos de pacientes con diagnóstico de amiloidosis cardíaca. El objetivo fue estudiar la sensibilidad de la técnica combinada de microdissección láser y el análisis proteómico por espectrometría de masa, de espectrometría de masa. La sensibilidad para el diagnóstico de amiloidosis fue del 100%.²⁴

Calidad Alta

Caracterización de la proteína amiloide y Inmunomicroscopía en la biopsia en pacientes con amiloidosis

Artículos

Un estudio de corte transversal publicado en el 2017 y realizado en China, con 224 pacientes con diagnóstico de amiloidosis confirmado por biopsia renal, los cuales fueron asignados 165 al grupo de testeo y 59 al grupo de validación. El objetivo fue estudiar la sensibilidad de la biopsia combinada de grasa abdominal y mucosa rectal, teñida con rojo Congo para el diagnóstico de amiloidosis AL sistémica. La mediana de edad de los pacientes fue de 56 años (Rango 49-63), y el 65% (147) pertenecieron al sexo masculino. Los pacientes fueron categorizados por inmunofluorescencia; 22(13%) presentaron cadenas kappa y 143(87%) cadenas lambda. La sensibilidad para el diagnóstico de amiloidosis AL sistémica de la grasa abdominal teñida fue del 81% (IC 95% 67-92) y la de la mucosa rectal fue del 84% (IC 95% 74-93). Combinado ambas biopsias la sensibilidad aumentó a un 87% (IC95% 80-92).¹

Calidad
Alta

Un estudio de corte transversal publicado en el 2017 y realizado en Reino Unido, con 600 pacientes con diagnóstico de amiloidosis cardíaca (216 amiloidosis AL, 113 ATTRv y 271 ATTRwt). El objetivo fue estudiar la sensibilidad de la biopsia de grasa abdominal tomada por aspiración con aguja fina teñida con rojo Congo en pacientes con sospecha de amiloidosis cardíaca, tomando como Gold standard la biopsia de endometrio. La mediana de edad de los pacientes fue en AL de 65 años (DS 10), en ATTRv de 68 años (DS 8) y en ATTRwt de 71 años (DS 6). La sensibilidad en amiloidosis AL fue del 84% (181/216, IC95% 78-88%), en ATTRv del 45% (51/113, IC95% 36-54%) y en ATTRwt del 15% (42/271, IC95% 11-20%).²

Calidad
Alta

Un estudio de cohorte prospectiva publicado en el 2015 y realizado en Italia, con 423 pacientes con diagnóstico de amiloidosis sistémica. El objetivo fue estudiar la sensibilidad de la técnica de electro inmunomicroscopía (técnica que combina inmunohistoquímica con microscopía electrónica) y la técnica de microscopía de luz polarizada, para el diagnóstico de amiloide en grasa abdominal. La media de edad de los pacientes fue de 63 años (rango 24-89) y el 58% fueron hombres. La sensibilidad para la técnica de electro inmunomicroscopía fue 76% (IC 95% 71-80) y para microscopía de luz polarizada fue del 79% (IC 95% 74-82). Al compararlas, la primera técnica fue más específica (p 0,001) y permitió la identificación de la forma de amiloide en más de un 99%.²²

Calidad
Alta

Un estudio de corte transversal publicado en el 2012 y realizado en Alemania, con 117 pacientes con diagnóstico de amiloidosis, separados en 2 grupos: el primero constituido por 51 pacientes ya asignados a un subtipo de amiloidosis por hallazgos clínicos, de laboratorio y genéticos y un segundo grupo de 66 pacientes que no pudieron ser subclasificados. El objetivo fue estudiar la sensibilidad de la técnica de inmunohistoquímica para la subclasificación de los tipos de amiloidosis. La técnica permitió clasificar 110 de los 117 pacientes (Sensibilidad 94% (IC95% 89-98). Por otro lado, la sensibilidad en el primer grupo fue de 96% (IC 95% 90-100) y en el segundo de 92% (IC95% 85-98).²⁵

Calidad
Alta

Un estudio de corte transversal publicado en el 2011 y realizado en Perú, con 65 pacientes con diagnóstico de amiloidosis secundaria. El objetivo fue estudiar la sensibilidad de la técnica de inmunofluorescencia en biopsia de glándula salival labial para el diagnóstico de amiloidosis AA. Los pacientes presentaron una media de 43 años (Rango 18-80), el 63% (41) eran hombres. La sensibilidad fue del 83% (IC 95% 74-92).²⁶

Calidad
Alta

Un estudio de corte transversal publicado en el 2009 y realizado en Portugal, con 87 pacientes con diagnóstico molecular de amiloidosis ATTR Val30Met mutada y clasificados según estadio de clínica neurológica. 76 presentaban algún estadio de polineuropatía y 11 se encontraban asintomáticos. El objetivo fue estudiar la sensibilidad de la técnica de inmunohistoquímica en biopsia de glándula salival labial para el diagnóstico de depósitos de amiloide. La media de edad en el grupo sintomático fue de 37 años (Rango 24-73) y de 32 (Rango 23-61) en el asintomático. En ambos grupos el 54% eran hombres. La sensibilidad fue del 91% (IC 95% (85-97)).²⁷

Calidad
Alta

Un estudio de cohorte en 1993 y realizado en Francia, con 30 pacientes con diagnóstico de amiloidosis sistémica. El objetivo fue estudiar la sensibilidad de la tinción rojo Congo más inmunohistoquímica con anticuerpos directos anti SAP por microscopía electrónica en muestra de glándula salival labial para el diagnóstico de amiloidosis. El rango de edad de los participantes fue de 24 a 85 La sensibilidad fue del 86% (IC 95% 77-94).^{7,8}

Calidad
Alta

Un estudio de corte transversal publicado en el 2014 y realizado en Reino Unido, con 46 pacientes con anomalías renal debido a desórdenes por cadenas livianas. El objetivo fue estudiar la sensibilidad de la técnica con anticuerpos policlonales específicos para cadenas ligeras libres por método de inmunoperoxidasa en secciones congeladas y la técnica de anticuerpos convencionales contra cadenas ligeras examinadas por secciones congeladas de inmunofluorescencia. La sensibilidad fue del 88% (IC 95% 78-97) en la primera técnica y del 67% (IC 95% 49-76).²⁸

Calidad
Moderada

Medición de cadenas livianas libres séricas y evaluación de un trastorno proliferativo de células plasmáticas monoclonales en pacientes con sospecha de amiloidosis de tipo AL

Guías

Las Guías de práctica clínica de manejo de amiloidosis AL sistémica, publicadas en Australia en el 2015 por el MSAG (Medical Scientific advisory group) tiene como objetivo proveer a los profesionales de la salud una guía clara sobre el manejo e investigación de los pacientes con amiloidosis AL. La población alcanzada por esta guía son los pacientes con amiloidosis AL, aunque podría no ser apropiada para todos ellos, y circunstancias individuales podrían requerir un abordaje alternativo.

La recomendación de la guía es la siguiente: “Un nuevo diagnóstico ante la sospecha de amiloidosis requiere: 1) confirmación de diagnóstico de amiloidosis, incluyendo la determinación del subtipo AL; 2) evaluación de clones de células plasmáticas; 3) evaluación de la extensión y severidad del compromiso de órgano.” Aplicando la guía AGREE para evaluar la **calidad de reporte y elaboración**, la guía es recomendable con cambios para su uso, ya que falta información sobre aplicabilidad. Falta reporte de metodología en su desarrollo que le aportaría más calidad.

Las Guías de diagnóstico e investigación de amiloidosis AL, publicadas en el Reino Unido en el 2015 por la British Society for Haematology, tiene como objetivo proveer a los profesionales de la salud una guía clara sobre el manejo e investigación de los pacientes con amiloidosis AL. La población alcanzada por esta guía son los pacientes con amiloidosis AL, aunque podría no ser apropiada para todos ellos, y circunstancias individuales podrían requerir un abordaje alternativo.

La recomendación de la guía respecto a amiloidosis AL es la siguiente: La inmunofijación de cadenas livianas en suero y orina debe ser medida en pacientes con amiloidosis AL. Aplicando la guía AGREE para evaluar la **calidad de reporte y elaboración**, la guía es recomendable para su uso.

Artículos

Un estudio de cohorte prospectiva publicado en el 2017, realizado en Italia, de 353 pacientes con diagnóstico temprano de amiloidosis AL, de los cuales 67 presentaban clones κ y 271 clones λ . Quedaron un total de 338, ya que para el cálculo de sensibilidad excluyeron a los que presentaron gammapatía biclonal. La mediana de edad fue de 65 (Rango 58–72), perteneciendo el 59% (209) al sexo masculino. El objetivo del trabajo fue evaluar y comparar la performance diagnóstica del test nuevo de anticuerpos monoclonales (N latex FLC) respecto al método de anticuerpos policlonales (Freelite) para la medición de FLC en pacientes con reciente diagnóstico de amiloidosis AL. La sensibilidad global de Freelite fue del 82% (IC 95% 78–86) vs la del N latex FLC que fue del 84% (IC 95% 80–88). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la sensibilidad diagnóstica de Freelite y la de N latex FLC en los clones κ (Sens 97% (IC 95% 90–100) vs. Sens 89% (IC 95% 80–96) respectivamente, $p = 0.08$), ni en los clones λ (Sens 80% (IC 95% 74–83) vs. Sens 83% (IC 95% 78–87) respectivamente, $p = 0.23$). La concentración de λ FLC en pacientes con depósitos λ de amiloide, fue similar en ambos grupos. (197 mg/L con Freelite test y 187 mg/L con N latex FLC, $p = 0.216$).²⁹

Calidad
Alta

Un estudio de cohorte prospectiva publicado en el 2016, realizado en Italia, de 982 pacientes con diagnóstico temprano de amiloidosis AL, de los cuales 822 presentaba filtrado glomerular (eGFR) ≥ 30 mL/min/1.73 m², y 160 eGFR < 30 mL/min/1.73 m². La mediana de edad fue de 65 (Rango 56–71), perteneciendo el 55% (542) al sexo masculino. El objetivo del trabajo fue evaluar y comparar la performance diagnóstica de la medición de FLC en pacientes diagnóstico temprano de amiloidosis AL, según presentaran con función renal normal o moderadamente alterada vs disfunción renal severa. Cuando se contempló como referencia un rango de FLC entre 0.26 y 1.65, la sensibilidad global para el diagnóstico de la relación κ/λ en el grupo con eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m² fue del 84% (IC 95% 82–87), para los clones Kappa del 95% (IC 95% 91–98), y para los clones lambda del 81% (IC 95% 78–84). Mientras que, para la misma referencia, la sensibilidad global para el diagnóstico de la relación κ/λ en el grupo con eGFR < 30 mL/min/1.73 m² fue del 70% (IC 95% 72–77), para los clones Kappa del 90% (IC 95% 79–96), y para los clones lambda del 60% (IC 95% 51–69). Cuando se contempló como referencia un rango de FLC entre 0.37 y 3.1, la sensibilidad global para el diagnóstico de la relación κ/λ en el grupo con eGFR < 30 mL/min/1.73 m² fue del 74% (IC 95% 66–80), para los clones Kappa del 75% (IC 95% 62–85), y para los clones lambda del 73% (64–81).³⁰

Calidad
Alta

Un estudio de corte transversal publicado en el 2016, realizado en Japón, de 50 pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL (17 con diagnóstico reciente y 33 bajo QT, TMO o ambos), y una media de edad de 62.5 años (Rango, 40–84). con el objetivo de evaluar la sensibilidad de la electroforesis/immuno subtraction (CE/IS) para el diagnóstico temprano de amiloidosis AL mediante la detección de inmunotipificación de las proteínas monoclonales séricas y urinarias. Utiliza como Gold standard fijación por inmunoelectroforesis sérica (IFE) con un límite de detección de 50 mg/dL. Además, exploraron la sensibilidad de la detección de FLC, de la electroforesis convencional de proteína sérica (SPEP), la combinación IFE + FLC y CE/IS + FLC. CE/IS: identificó la proteína monoclonal en 16/50 (32%) en la cohorte global, en 7/17 (41% (IC 95%

Calidad
Alta

15–67) en los casos de diagnóstico temprano y 9/33, 27% (IC95% 11–43) en pacientes bajo tratamiento. IFE: identificó la proteína monoclonal en 15/50(30%) en la cohorte global, en 7/17 (41% (IC 95% 15–67) en los casos de diagnóstico temprano y 8/33, 24% (IC95% 9–40) en pacientes bajo tratamiento. FLC: identificó una relación anormal kappa/lambda en 26/50 (52%) en la cohorte global, en 15/17 (88% (IC95% 71–100) en los casos de diagnóstico temprano y 11/33, 33% (IC 95% 16–50) en pacientes bajo tratamiento. SPEP: identificó la proteína monoclonal en 10/50(20%) en la cohorte global, en 7/17 41% (IC 95% 15–67) en los casos de diagnóstico temprano y 3/33, 9% (IC95% 0–19) en pacientes bajo tratamiento. IFE + FLC: identificó la proteína monoclonal en 17/17 (100%) en los casos de diagnóstico temprano y 14/33, 42% (IC 95% 25–60) en pacientes bajo tratamiento. CE/IS + FLC: identificó la proteína monoclonal en 17/17 (100%) en los casos de diagnóstico temprano y 14/33, 48% (IC95% 30–66) en pacientes bajo tratamiento.³¹



Un estudio de cohorte prospectiva publicado en el 2009, de 115 pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL sin tratamiento previo, de los cuales 30 presentaban clones kappa y 85 lambda. El objetivo fue determinar la sensibilidad diagnóstica para la relación de cadenas livianas en suero, de un gel de agarosa para inmunofijación por electroforesis en suero y en orina (IFE), y la electroforesis por inmunofijación de alta resolución con gel de agarosa (HR-IFE) desarrollado en su centro de referencia. La sensibilidad global para la técnica de HR-IFE en suero fue del 95% (IC95% 89–98, 109/115), para cadenas kappa del 83% (IC 95% 67–94, 25/30) y para cadenas lambda del 99% (IC 95% 94–100, 84/85). La sensibilidad global para la técnica de HR-IFE en orina fue del 95% (IC95% 89–98, 109/115), para cadenas kappa del 97% (IC 95% 85–100, 29/30) y para cadenas lambda del 94% (IC 95% 87–98, 80/85). La sensibilidad global para la técnica de HR-IFE combinada en sangre y en orina fue del 100% (115/115), para cadenas kappa del 100% (30/30) y para cadenas lambda del 100% (85/85). La sensibilidad global para la técnica IFE semiautomático en suero fue del 80% (IC 95% 72–87, 92/115), para cadenas kappa del 60% (IC95% 42–76, 18/30) y para cadenas lambda del 87% (IC 95% 79–93, 74/85). La sensibilidad global para la técnica IFE semiautomático en orina fue del 67% (IC 95% 58–75, 77/115), para cadenas kappa del 70% (IC 95% 52–84, 21/30) y para cadenas lambda del 65% (IC 95% 55–75, 56/85). La sensibilidad global para la técnica combinada de IFE semiautomático en suero y en orina fue del 96% (IC 95% 91–98, 110/115), para cadenas kappa del 90% (IC 95% 75–97, 27/30) y para cadenas lambda del 98% (IC 95% 92–100, 83/85). La sensibilidad global para el diagnóstico de la relación κ/λ por FLC fue del 76% (IC 95% 68–84, 88/115), para cadenas kappa del 97% (IC 95% 85–100, 29/30) y para cadenas lambda del 69% (IC 95% 59–79, 59/85). La sensibilidad global para el diagnóstico de la relación κ/λ por FLC más técnica IFE semiautomático en suero fue del 96% (IC 95% 91–98, 110/115), para cadenas kappa del 100% (30/30) y para cadenas lambda del 94% (IC 95% 87–98, 80/85). La sensibilidad global para el diagnóstico de la relación κ/λ por FLC más técnica IFE semiautomático en orina fue del 92% (IC 95% 86–96, 106/115), para cadenas kappa del 97% (IC 95% 85–100, 29/30) y para cadenas lambda del 91% (IC 95% 83–95, 77/85). La sensibilidad global para el diagnóstico de la relación κ/λ por FLC más técnica IFE semiautomático en orina y suero fue del 100% (115/115), para cadenas kappa del 100% (30/30) y para cadenas lambda del 100% (85/85).³²



Calidad Alta

Un estudio de corte transversal publicado en el 2015, de 37 pacientes con amiloidosis AL activa y 47 pacientes con formas benignas de discrasia de células plasmáticas, para evaluar la eficacia de FLC-MDPA en la distinción entre amiloidosis AL y desórdenes no malignos de células plasmáticas. La mediana de edad de los pacientes fue de 64,5 (Rango 33–88) y 64(66%) pertenecieron al sexo masculino. Los grupos difirieron en el perfil de paraproteínas. Aplicaron la técnica en forma ciega en pacientes con diferentes diagnóstico, encontrando que la eficacia de FLC-MDPA para distinguir entre amiloidosis AL y desórdenes no malignos de células plasmáticas presentó una Sensibilidad del 92,5% (IC 95% 78-98) y una especificidad de 77,2%(IC 95% 58-88), con un VPN de 91,9%, and VPP de 78,7%.³³



Calidad Moderada

Un estudio de corte transversal publicado en el 2016, en el Reino Unido, con 90 pacientes con diagnóstico reciente de amiloidosis AL. Los pacientes presentaron una mediana de edad de 64 años (rango 55-72), siendo el 51% (48) hombres. El objetivo del estudio fue la medición en suero de cadenas livianas mediante la nueva técnica N-Látex en comparación con el Gold standard Freelite. La sensibilidad para la técnica Freelite fue del 54.3% (IC95% 45-67, 51/90), mientras que la sensibilidad para N-látex fue del 56.7% (IC95% 48-69, 53/90).³⁴



Calidad Moderada

Un estudio de casos y controles publicado en el 2014, en USA, con 20 pacientes con diagnóstico de AL y 20 controles, machedados por edad, sexo, raza y edad al momento de la toma de muestra de sangre. ellos hipotetizan que la producción de la LC patógena se producen muchos años antes del desarrollo de la disfunción orgánica y la presentación clínica de la amiloidosis AL. El objetivo del estudio fue detectar cadenas livianas en suero de pacientes con AL antes de su presentación clínica. Para ello recuperaron muestras de suero del Departamento de Suero del Departamento de Defensa de EE. UU., y le realizaron SPEP con inmunofijación y análisis de sFLC para detectar las LC patógenas. Dentro de los pacientes con AL el isotipo fue lambda en 16 (80%) pacientes y kappa en 4(20%). La proporción de IgM en los casos fue del 100%(IC95% 83-100), 80% (IC95% 56-94) y 42% (IC95% 20-63) dentro de los 4 años antes del diagnóstico, entre los 4 y 11 años y antes de los 11 años, respectivamente.³⁵



Calidad Moderada

Inmunofijación sérica y urinaria y evaluación de un trastorno proliferativo de células plasmáticas monoclonales en pacientes con sospecha de amiloidosis de tipo AL

Artículos

Un estudio de corte transversal publicado en el 2016, realizado en Japón, de 50 pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL (17 con diagnóstico reciente y 33 bajo QT, TMO o ambos), y una media de edad de 62.5 años (Rango, 40–84), con el objetivo de evaluar la sensibilidad de la electroforesis/immuno subtraction (CE/IS) para el diagnóstico temprano de amiloidosis AL mediante la detección de inmunotipificación de las proteínas monoclonales séricas y urinarias. Utiliza como Gold standard fijación por inmunoelectroforesis sérica (IFE) con un límite de detección de 50 mg/dL. Además, exploraron la sensibilidad de la detección de FLC, de la electroforesis convencional de proteína sérica (SPEP), la combinación IFE + FLC y CE/IS + FLC. CE/IS: identificó la proteína monoclonal en 16/50 (32%) en la cohorte global, en 7/17 (41% (IC 95% 15–67) en los casos de diagnóstico temprano y 9/33, 27% (IC95% 11–43) en pacientes bajo tratamiento.

IFE: identificó la proteína monoclonal en 15/50(30%) en la cohorte global, en 7/17 (41% (IC 95% 15–67) en los casos de diagnóstico temprano y 8/33, 24% (IC95% 9–40) en pacientes bajo tratamiento. FLC: identificó una relación anormal kappa/lambda en 26/50 (52%) en la cohorte global, en 15/17 (88% (IC95% 71–100) en los casos de diagnóstico temprano y 11/33, 33% (IC 95% 16–50) en pacientes bajo tratamiento. SPEP: identificó la proteína monoclonal en 10/50(20%) en la cohorte global, en 7/17 41% (IC 95% 15–67) en los casos de diagnóstico temprano y 3/33, 9% (IC95% 0–19) en pacientes bajo tratamiento. IFE + FLC: identificó la proteína monoclonal en 17/17 (100%) en los casos de diagnóstico temprano y 14/33, 42% (IC 95% 25–60) en pacientes bajo tratamiento

CE/IS + FLC: identificó la proteína monoclonal en 17/17 (100%) en los casos de diagnóstico temprano y 14/33, 48% (IC95% 30–66) en pacientes bajo tratamiento.³¹

Calidad Alta

Un estudio de cohorte prospectiva publicado en el 2009, de 115 pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL sin tratamiento previo, de los cuales 30 presentaban clones kappa y 85 lambda. El objetivo fue determinar la sensibilidad diagnóstica para la relación de cadenas livianas en suero, de un gel de agarosa para inmunofijación por electroforesis en suero y en orina (IFE), y la electroforesis por inmunofijación de alta resolución con gel de agarosa (HR-IFE) desarrollado en su centro de referencia. La sensibilidad global para la técnica de HR-IFE en suero fue del 95% (IC95% 89–98, 109/115), para cadenas kappa del 83% (IC 95% 67–94, 25/30) y para cadenas lambda del 99% (IC 95% 94–100, 84/85). La sensibilidad global para la técnica de HR-IFE en orina fue del 95% (IC95% 89–98, 109/115), para cadenas kappa del 97% (IC 95% 85–100, 29/30) y para cadenas lambda del 94% (IC 95% 87–98, 80/85). La sensibilidad global para la técnica de HR-IFE combinada en sangre y en orina fue del 100% (115/115), para cadenas kappa del 100% (30/30) y para cadenas lambda del 100% (85/85). La sensibilidad global para la técnica IFE semiautomático en suero fue del 80% (IC 95% 72–87, 92/115), para cadenas kappa del 60% (IC95% 42–76, 18/30) y para cadenas lambda del 87% (IC 95% 79–93, 74/85). La sensibilidad global para la técnica IFE semiautomático en orina fue del 67% (IC 95% 58–75, 77/115), para cadenas kappa del 70% (IC 95% 52–84, 21/30) y para cadenas lambda del 65% (IC 95% 55–75, 56/85). La sensibilidad global para la técnica combinada de IFE semiautomático en suero y en orina fue del 96% (IC 95% 91–98, 110/115), para cadenas kappa del 90% (IC 95% 75–97, 27/30) y para cadenas lambda del 98% (IC 95% 92–100, 83/85). La sensibilidad global para el diagnóstico de la relación κ/λ por FLC fue del 76% (IC 95% 68–84, 88/115), para cadenas kappa del 97% (IC 95% 85–100, 29/30) y para cadenas lambda del 69% (IC 95% 59–79, 59/85). La sensibilidad global para el diagnóstico de la relación κ/λ por FLC más técnica IFE semiautomático en suero fue del 96% (IC 95% 91–98, 110/115), para cadenas kappa del 100% (30/30) y para cadenas lambda del 94% (IC 95% 87–98, 80/85). La sensibilidad global para el diagnóstico de la relación κ/λ por FLC más técnica IFE semiautomático en orina fue del 92% (IC 95% 86–96, 106/115), para cadenas kappa del 97% (IC 95% 85–100, 29/30) y para cadenas lambda del 91% (IC 95% 83–95, 77/85). La sensibilidad global para el diagnóstico de la relación κ/λ por FLC más técnica IFE semiautomático en orina y suero fue del 100% (115/115), para cadenas kappa del 100% (30/30) y para cadenas lambda del 100% (85/85).³²

Calidad Alta

Demostración de un trastorno proliferativo de células plasmáticas monoclonales mediante la demostración plasmocitos clonales y la técnica más sensible disponible en la médula ósea para el diagnóstico de amiloidosis de tipo AL

Consenso de expertos

El grupo internacional de mieloma define para el diagnóstico de amiloidosis AL sistémica los siguientes criterios ^{36 **}

*Presencia de un síndrome sistémico relacionado con amiloide (p. Ej., Renal, hepático, cardíaco, tracto gastrointestinal o afectación nerviosa periférica)

*Tinción amiloidea positiva por rojo Congo en cualquier tejido (p. Ej., Aspirado de grasa, médula ósea o biopsia de órganos)

*Evidencia de que el amiloide está relacionado con la cadena ligera establecido por el examen directo del amiloide usando masa análisis proteómico basado en espectrometría, o inmunoelectromicroscopia, y

*Evidencia de un trastorno proliferativo de células plasmáticas monoclonales (proteína monoclonal en suero u orina, relación anormal de la cadena ligera libre o células plasmáticas clonales en la médula ósea)

** Alrededor del 2-3% de los pacientes con amiloidosis AL no cumplirán con el requisito de evidencia de un trastorno monoclonal de células plasmáticas en la lista; El diagnóstico de amiloidosis AL debe hacerse con precaución en estos pacientes. Requisitos de células plasmáticas de médula ósea ³⁶

Artículos

Un estudio de cohorte donde se evaluó el impacto pronóstico de las células plasmáticas circulantes clonales (cPC) detectadas por citometría de flujo multiparamétrica (MFC) de seis colores en la amiloidosis de cadena ligera (AL) en el momento del diagnóstico. De los 154 pacientes que se sometieron a MFC, se detectaron cPC en 42% (n = 65) pacientes. La mediana del número de cPC fue de 81 por 150,000 eventos (rango: 6-17,844). El alto porcentaje de células plasmáticas de la médula ósea (>10%) fue un predictor independiente de la presencia de cPC. La presencia de PCC en el momento del diagnóstico se asoció con una supervivencia general inferior (SG) (90 frente a 98 meses, p = 0,003) y una supervivencia libre de progresión inferior (SLP) (31 frente a 52 meses, p = 0,02). La SG estimada a 1, 2 y 5 años en los dos grupos fue: 74, 64 y 57 y 89, 87 y 80%, respectivamente. La SSP estimada a 1, 2 y 5 años fue: 69, 56 y 23% y 80, 74 y 37%, respectivamente. Además, la presencia de cPC en el diagnóstico fue un predictor adverso independiente de SG en el análisis multivariable. Lograr una respuesta parcial muy buena, o mejor, fue capaz de superar el impacto adverso de los CPC en el momento del diagnóstico. Los pacientes con CPC en el momento del diagnóstico pueden justificar una vigilancia más estrecha después del tratamiento, especialmente si no logran una respuesta hematológica profunda.³⁷

Calidad
Baja

Cohorte de 1255 pacientes con AL que encontró que la presencia de más del 10% de células plasmáticas de médula ósea tienen un pronóstico pobre, similar al de los pacientes con AL-CRAB y, por lo tanto, deben considerarse juntos como amiloidosis AL con MM. A través de una curva ROC se determinó el punto de corte óptimo de BMPC para predecir la mortalidad a 1 año en pacientes con amiloidosis AL sin CRAB para producir dos grupos adicionales: AL solamente ($\leq 10\%$ BMPC) y MM de células plasmáticas AL (AL-PCMM; $> 10\%$ BMPC). Entre los 1,255 pacientes, 100 (8%) tenían AL-CRAB, 476 (38%) tenían AL-PCMM y 679 (54%) solo tenían AL. Sus respectivas tasas de supervivencia global promedio fueron de 10,6, 16,2 y 46 meses (p <0,001). Debido a que los resultados de AL-CRAB y AL-PCMM fueron similares, se agruparon para análisis univariados y multivariados. En el análisis multivariante, AL-CRAB y AL-PCMM agrupados conservan un valor pronóstico negativo independiente de la edad, la etapa de amiloidosis de Mayo Clinic AL, el trasplante autólogo previo de células madre y la diferencia entre la cadena ligera libre involucrada y no involucrada.³⁸

Calidad
Baja

Secuenciación del gen TTR y confirmación de amiloidosis ATTRv en pacientes con sospecha de amiloidosis por ATTRv.

Consenso de expertos

Artículos

Recomendaciones de expertos para ATTRv con polineuropatía. La amiloidosis por transtiretina amiloide (ATTR) con polineuropatía (PN) es una enfermedad progresiva, debilitante y sistémica en la que la proteína transtiretina se pliega incorrectamente para formar amiloide, que se deposita en el endoneuro. La amiloidosis ATTR con NP es la polineuropatía hereditaria más grave de inicio en adultos. Surge de una mutación hereditaria en el gen TTR y puede afectar al corazón y a otros órganos. Es fundamental identificar y diagnosticar la enfermedad precozmente porque los tratamientos disponibles pueden retrasar la progresión de la neuropatía. Sin embargo, el diagnóstico temprano es a menudo complicado porque la presentación puede variar y los antecedentes familiares no siempre se conocen. Los síntomas pueden atribuirse erróneamente a otras enfermedades, como la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), la polineuropatía axonal idiopática, la estenosis espinal lumbar y, más raramente, la neuropatía diabética y la amiloidosis AL. En regiones endémicas (p. Ej., Portugal, Japón, Suecia, Brasil), se debe sospechar amiloidosis ATTR con PN en cualquier paciente que tenga PN de fibra pequeña dependiente de la longitud, con disfunción autonómica y antecedentes familiares de amiloidosis ATTR, pérdida de peso inexplicable, compromiso cardíaco, opacidades vítreas o alteraciones renales. En países no endémicos, la enfermedad puede presentarse como neuropatía axonal sensitiva motora sensorial rápidamente progresiva idiopática o CIDP atípica con cualquiera de los síntomas anteriores o con síndrome del túnel carpiano bilateral, trastornos de la marcha o hipertrofia cardíaca. El diagnóstico debe incluir pruebas de ADN, biopsia y tipificación de la proteína. Se debe hacer un seguimiento de los pacientes cada 6 a 12 meses, según la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.³⁹

Calidad
Muy
Baja

La miocardiopatía es una manifestación de transtiretina amiloidosis (ATTR), que es una enfermedad sistémica poco reconocida por lo que la proteína transtiretina se pliega mal para formar fibrillas que depositar en diversos tejidos y órganos. La amiloidosis ATTR es debilitante y asociado con una pobre esperanza de vida, especialmente en aquellos con disfunción cardíaca, pero una variedad de opciones de tratamiento recientemente se encuentra disponible. Considerada una enfermedad poco frecuente, amiloidosis ATTR puede ser más frecuente de lo que se piensa, particularmente en personas mayores. El diagnóstico a menudo se retrasa debido a la falta de conocimiento de la enfermedad, y la heterogeneidad de los síntomas en la presentación. Dado lo reciente disponibilidad de tratamientos efectivos, reconocimiento temprano y diagnóstico son especialmente críticos porque el tratamiento es probablemente más efectivo antes en el curso de la enfermedad. El Consorcio de Investigación sobre Amiloidosis recientemente convocó a un grupo de expertos en amiloidosis ATTR que, a través de un proceso iterativo, acordado sobre las mejores prácticas para la sospecha, el diagnóstico, y caracterización de la enfermedad. Esta revisión describe estos consensos recomendaciones para ATTR asociado con miocardiopatía como un recurso para ayudar a los cardiólogos y otros en el reconocimiento y diagnóstico de ATTR asociado con miocardiopatía. En esta revisión se incluye una descripción general de bandera roja de los signos y síntomas y un enfoque diagnóstico recomendado, incluidas las pruebas para monoclonal proteína, gammagrafía o biopsia y, si se confirma la cardiopatía por ATTR el genotipado TTR. Si hay diagnóstico de amiloidosis ATTR confirmada, es necesaria la secuenciación del gen TTR incluso si no tienen antecedentes familiares de amiloidosis o evidencia de polineuropatía porque la penetración de ATTRv varía entre las variantes y las familias. Si se detecta una variante TTR, genética Se indica el asesoramiento para familiares del paciente afectado 40

Calidad
Muy
Baja

La amiloidosis por transtiretina es una enfermedad progresiva y mortal que se caracteriza principalmente por neuropatía sensorial, motora y autonómica y / o cardiomiopatía. Dada su imprevisibilidad y variabilidad fenotípica, la transtiretina La amiloidosis puede ser difícil de reconocer y manejar. El diagnóstico erróneo es común, y los pacientes pueden esperar varios años. antes del diagnóstico preciso, con el riesgo de un deterioro irreversible significativo adicional. Este artículo tiene como objetivo ayudar a los médicos.

Brindamos orientación para hacer un diagnóstico definitivo, explicar los métodos para la estadificación de la enfermedad y la evaluación de la progresión de la enfermedad, mitigación de síntomas y estrategias de tratamiento, incluido el trasplante de hígado y varias estrategias farmacológicas Aunque la espectrometría de masas puede demostrar una diferencia de masa diferencia entre las variantes de proteína de tipo salvaje y TTR en suero, no especifica el sitio y el tipo de aminoácido sustitución en una serie de genes TTR relacionados con la enfermedad mutaciones, por lo tanto, generalmente se requiere secuenciación de ADN. Técnicas actuales para realizar análisis de secuencia del gen de TTR, el único gen que se sabe que está asociado con ATTR, detecta > 99% de las mutaciones que causan enfermedades⁴¹

Calidad
Muy
Baja

1. Li T, Huang X, Cheng S, et al. Utility of abdominal skin plus subcutaneous fat and rectal mucosal biopsy in the diagnosis of AL amyloidosis with renal involvement. *PLoS One* 2017;12(9):e0185078.
2. Quarta CC, González-López E, Gilbertson JA, et al. Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis. *Eur Heart J* 2017;38(24):1905–8.
3. Jamet M-P, Gnemmi V, Hachulla É, et al. Distinctive Patterns of Transthyretin Amyloid in Salivary Tissue: A Clinicopathologic Study of 92 Patients With Amyloid-containing Minor Salivary Gland Biopsies. *Am J Surg Pathol* 2015;39(8):1035–44.
4. Vrana JA, Theis JD, Dasari S, et al. Clinical diagnosis and typing of systemic amyloidosis in subcutaneous fat aspirates by mass spectrometry-based proteomics. *Haematologica* 2014;99(7):1239–47.
5. Sen S, Sarsik Kumbaraci B. Digitally reinforced polarization of hematoxylin-eosin in the diagnosis of renal amyloidosis. *Turk Patoloji Derg* 2012;28(3):204–12.
6. Dhingra S, Krishnani N, Kumari N, Pandey R. Evaluation of abdominal fat pad aspiration cytology and grading for detection in systemic amyloidosis. *Acta Cytol* 2007;51(6):860–4.
7. Guy CD, Jones CK. Abdominal fat pad aspiration biopsy for tissue confirmation of systemic amyloidosis: specificity, positive predictive value, and diagnostic pitfalls. *Diagn Cytopathol* 2001;24(3):181–5.
8. Hachulla E, Janin A, Flipo RM, et al. Labial salivary gland biopsy is a reliable test for the diagnosis of primary and secondary amyloidosis. A prospective clinical and immunohistologic study in 59 patients. *Arthritis Rheum* 1993;36(5):691–7.

9. Maruyama K, Ikeda S-I, Yanagisawa N, Nakazato M. Diagnostic value of abdominal fat tissue aspirate in familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol Sci* 1987;81(1):11–8.
10. Muchtar E, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Overuse of organ biopsies in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): the consequence of failure of early recognition. *Ann Med* 2017;49(7):545–51.
11. Scivetti M, Favia G, Fatone L, Maiorano E, Crincoli V. Concomitant use of Congo red staining and confocal laser scanning microscopy to detect amyloidosis in oral biopsy: A clinicopathological study of 16 patients. *Ultrastruct Pathol* 2016;40(2):86–91.
12. van Gameren II, Hazenberg BPC, Bijzet J, van Rijswijk MH. Diagnostic accuracy of subcutaneous abdominal fat tissue aspiration for detecting systemic amyloidosis and its utility in clinical practice. *Arthritis Rheum* 2006;54(6):2015–21.
13. Ansari-Lari MA, Ali SZ. Fine-needle aspiration of abdominal fat pad for amyloid detection: a clinically useful test? *Diagn Cytopathol* 2004;30(3):178–81.
14. Ishii W, Matsuda M, Nakamura N, et al. Phenol Congo red staining enhances the diagnostic value of abdominal fat aspiration biopsy in reactive AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Intern Med* 2003;42(5):400–5.
15. Guy CD, Jones CK. Abdominal fat pad aspiration biopsy for tissue confirmation of systemic amyloidosis: specificity, positive predictive value, and diagnostic pitfalls. *Diagn Cytopathol* 2001;24(3):181–5.
16. Gertz MA. Utility of Subcutaneous Fat Aspiration for the Diagnosis of Systemic Amyloidosis (Immunoglobulin Light Chain). *Arch Intern Med* 1988;148(4):929.
17. Klemi PJ, Sorsa S, Happonen RP. Fine-needle aspiration biopsy from subcutaneous fat. An easy way to diagnose secondary amyloidosis. *Scand J Rheumatol* 1987;16(6):429–31.
18. Libbey CA. Use of Abdominal Fat Tissue Aspirate in the Diagnosis of Systemic Amyloidosis. *Arch Intern Med* 1983;143(8):1549.
19. Stoddard H, Zedek D, Sayed C. The performance of telescoping fat pad biopsies for detecting systemic amyloidosis: a four and a half year retrospective analysis and brief review of the fine needle aspiration literature. *J Cutan Pathol* 2016;43(8):637–42.
20. Andrews TR, Colon-Otero G, Calamia KT, Menke DM, Boylan KB, Kyle RA. Utility of subcutaneous fat aspiration for diagnosing amyloidosis in patients with isolated peripheral neuropathy. *Mayo Clin Proc* 2002;77(12):1287–90.
21. Duston MA, Skinner M, Meenan RF, Cohen AS. Sensitivity, specificity, and predictive value of abdominal fat aspiration for the diagnosis of amyloidosis. *Arthritis Rheum* 1989;32(1):82–5.
22. Fernández de Larrea C, Verga L, Morbini P, et al. A practical approach to the diagnosis of systemic amyloidoses. *Blood* 2015;125(14):2239–44.
23. Marcus A, Sadimin E, Richardson M, Goodell L, Fyfe B. Fluorescence microscopy is superior to polarized microscopy for detecting amyloid deposits in Congo red-stained trephine bone marrow biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 2012;138(4):590–3.
24. Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, Theis JD, Bergen HR 3rd, Dogan A. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood* 2009;114(24):4957–9.
25. Schönland SO, Hegenbart U, Bochtler T, et al. Immunohistochemistry in the classification of systemic forms of amyloidosis: a systematic investigation of 117 patients. *Blood* 2012;119(2):488–93.
26. Sacsquispe S-J, Antúnez-de Mayolo E-A, Vicetti R, Delgado W-A. Detection of AA-type amyloid protein in labial salivary glands. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011;16(2):e149–52.
27. Do Amaral B, Coelho T, Sousa A, Guimarães A. Usefulness of labial salivary gland biopsy in familial amyloid polyneuropathy Portuguese type. *Amyloid* 2009;16(4):232–8.
28. Owen-Casey MP, Sim R, Cook HT, et al. Value of antibodies to free light chains in immunoperoxidase studies of renal biopsies. *J Clin Pathol* 2014;67(8):661–6.
29. Palladini G, Jaccard A, Milani P, et al. Circulating free light chain measurement in the diagnosis, prognostic assessment and evaluation of response of AL amyloidosis: comparison of Freelite and N latex FLC assays. *Clin Chem Lab Med*

2017;55(11):1734–43.

30. Palladini G, Milani P, Foli A, et al. The impact of renal function on the clinical performance of FLC measurement in AL amyloidosis. *Clin Chem Lab Med* 2016;54(6):939–45.
31. Miyazaki K, Suzuki K. Capillary electrophoresis/immun subtraction as a better alternative to immunofixation for detecting and immunotyping serum monoclonal proteins in patients with immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis. *Amyloid* 2016;23(4):221–4.
32. Palladini G, Russo P, Bosoni T, et al. Identification of amyloidogenic light chains requires the combination of serum-free light chain assay with immunofixation of serum and urine. *Clin Chem* 2009;55(3):499–504.
33. Gatt ME, Kaplan B, Yogev D, et al. The use of serum free light chain dimerization patterns assist in the diagnosis of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2018;182(1):86–92.
34. Mahmood S, Wassef NL, Salter SJ, et al. Comparison of Free Light Chain Assays: Freelite and N Latex in Diagnosis, Monitoring, and Predicting Survival in Light Chain Amyloidosis. *Am J Clin Pathol* 2016;146(1):78–85.
35. Weiss BM, Hebreo J, Cordaro DV, et al. Increased serum free light chains precede the presentation of immunoglobulin light chain amyloidosis. *J Clin Oncol* 2014;32(25):2699–704.
36. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15(12):e538–48.
37. Sidana S, Tandon N, Dispenzieri A, et al. Prognostic significance of circulating plasma cells by multi-parametric flow cytometry in light chain amyloidosis. *Leukemia* 2018;32(6):1421–6.
38. Kourelis TV, Kumar SK, Gertz MA, et al. Coexistent multiple myeloma or increased bone marrow plasma cells define equally high-risk populations in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis. *J Clin Oncol* 2013;31(34):4319–24.
39. Adams D, Ando Y, Beirão JM, et al. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy [Internet]. *Journal of Neurology*. 2020; Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-019-09688-0>
40. Maurer MS, Bokhari S, Damy T, et al. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail* 2019;12(9):e006075.
41. Ando Y, Coelho T, Berk JL, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:31.