

PRESENTACIONES DE POLINEUROPATÍA AMILOIDÓTICA FAMILIAR ASOCIADA A TRANSTIRETINA EN LA ARGENTINA

MARCELO CHAVES¹, MARIELA BETTINI¹, SEBASTIÁN MARCIANO², SOLEDAD SÁEZ³,
EDGARDO CRISTIANO¹, MARCELO RUGIERO¹

¹Servicio de Neurología, ²Laboratorio de Medicina Experimental, ³Unidad de Hígado,
Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Resumen La polineuropatía amiloidótica familiar asociada a transtiretina (PAF-TTR) es una enfermedad hereditaria con distribución geográfica variable. El objetivo de este trabajo fue presentar nuestra experiencia con pacientes con PAF-TTR. Se evaluaron retrospectivamente 9 casos pertenecientes a diferentes familias. Los criterios diagnósticos utilizados se basaron en la combinación de un cuadro clínico compatible, hallazgos histopatológicos y confirmación genética. Cinco casos mostraron la presentación clásica y 4 la variante de inicio tardío. La mutación p.Val30Met en el gen TTR fue hallada en 6 casos y p.Ala36Pro, p.Thr60Ala y p.Tyr114Cys en los 3 los restantes, respectivamente. La edad media de inicio fue 35 años (rango 26-60). El tiempo medio al diagnóstico fue de 4.2 ± 1.5 años. Siete pacientes recibieron diagnóstico erróneo inicial, 3 de la variante clásica y 4 de la tardía. Nuestra serie de pacientes mostró marcada heterogeneidad en la presentación clínica del grupo de PAF-TTR de inicio tardío, en una región no endémica de Sudamérica.

Palabras clave: amiloidosis, polineuropatía amiloidótica familiar, transtiretina, Argentina

Abstract *Presentations of transthyretin associated familial amyloid polyneuropathy in Argentina.*

Transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) is a hereditary disease with variable geographical distribution. The aim of this study was to present our experience with TTR-FAP patients. We retrospectively analyzed nine cases belonging to different families. Diagnostic criteria were based on the combination of compatible clinical picture, histopathological findings and genetic confirmation. Five cases showed the classic presentation and other 4 the late onset variant. The p.Val30Met mutation in the TTR gene was found in 6 cases and p.Ala36Pro, p.Thr60Ala and p.Tyr114Cys in the remaining 3, respectively. The median age of symptom onset was 35 years (26-60 range). Mean time to diagnosis was 4.2 ± 1.5 years. Our patient series showed the heterogeneity in clinical presentation of TTR-FAP in a non-endemic region of South America.

Key words: amyloid, familial amyloid polyneuropathy, transthyretin, Argentina

La polineuropatía amiloidótica familiar asociada a transtiretina (PAF-TTR) es una enfermedad hereditaria con un patrón autosómico dominante¹. Se han comunicado más de 100 diferentes mutaciones patógenas, siendo la sustitución de valina por metionina en la posición 30 (p.Val30Met), la más frecuente.

La PAF-TTR fue descrita en 1952, a partir de familias afectadas en Portugal, y posteriormente se informaron casos en Japón y Suecia^{2,3}. La enfermedad fue considerada durante décadas una condición endémica de regiones de dichos países.

La presentación "clásica", observada en regiones endémicas, se asocia a la mutación p.Val30Met y se ca-

racteriza por iniciar como una polineuropatía sensitiva de fibras finas, longitud dependiente, y marcado compromiso autonómico¹. Los síntomas de neuropatía se manifiestan inicialmente con dolor neuropático y alodinia distal en pies. Al examen, al inicio, solo se puede detectar hipotermia distal en miembros inferiores.

Las manifestaciones autonómicas gastrointestinales incluyen diarrea, vómitos postprandiales y constipación grave. En hombres, la disfunción eréctil es precoz y puede preceder a los síntomas de neuropatía. La disautonomía cardiovascular se expresa mediante hipotensión ortostática, mareos y fatiga¹.

Existe historia familiar en el 85% de los casos y la enfermedad se manifiesta en la tercera década de la vida. Progresiva lentamente, afectando riñón, corazón, sistema nervioso central y humor vítreo. La supervivencia media sin tratamiento es de 10 años, siendo el compromiso cardíaco, desnutrición e infecciones, las principales causas de muerte¹.

Recibido: 14-X-2015

Aceptado: 25-I-2016

Dirección postal: Dr. Marcelo Chaves, Hospital Italiano de Buenos Aires,
Juan D. Perón 4190, 1199 Buenos Aires, Argentina
e-mail: marcelo.chaves@hospitalitaliano.org.ar

En las últimas décadas, se han identificado diversas mutaciones y fenotipos en diferentes países del mundo⁴. De esta manera, surge el concepto de la variante "PAF-TTR de inicio tardío", la cual se presenta en zonas no endémicas y en sujetos mayores de 50 años⁵. El fenotipo de neuropatía periférica es variable¹, pudiendo manifestarse desde el inicio con síntomas de fibras finas y gruesas en forma simultánea. Presenta síntomas motores de manera temprana y se puede iniciar de manera focal. Existe menor compromiso autonómico y mayor compromiso cardíaco respecto a la forma clásica. Además, tiene alta frecuencia de presentaciones esporádicas, es decir, que no hay antecedentes familiares de la enfermedad^{1, 5}.

La base del tratamiento de la PAF-TTR ha sido el trasplante de hígado, el cual se realiza con el fin de detener la síntesis de TTR anormal. Se ha demostrado que cuando el mismo se realiza durante las primeras etapas, se logra un retraso significativo en la progresión de la enfermedad⁶.

En 2010, Coelo y col. mostraron que el tratamiento con tafamidis detuvo la progresión de la neuropatía en pacientes en estadio I de la enfermedad⁷. Tal molécula tiene un efecto estabilizador cinético específico sobre el tetrámero de TTR, lo que impide el plegamiento de la proteína y limita su posterior depósito en los tejidos⁸. Recientemente, un ensayo con diflunisal mostró eficacia en detener la progresión de la enfermedad mediante el mismo mecanismo de estabilización cinética⁹. En la actualidad existen alternativas de terapia génica en fase de investigación¹⁰.

El objetivo de este trabajo es presentar nuestra experiencia en pacientes con PAF-TTR evaluados en nuestro centro.

Casos clínicos

Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de todos los pacientes con diagnóstico de PAF-TTR evaluados en el Centro de Enfermedades Neuromusculares del Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA) entre enero de 2001 y diciembre de 2014. Los criterios diagnósticos utilizados se basaron en las guías publicadas por Ando K. y col., las cuales se basan en la combinación de un cuadro clínico compatible, hallazgos histopatológicos y confirmación genética¹¹.

Se registraron los datos demográficos, clínicos y características genéticas de todos los pacientes. Se consideró el tiempo para el diagnóstico de PAF-TTR, los síntomas iniciales, el estadio clínico al diagnóstico y tratamientos. También se registró la presencia de diagnóstico erróneo inicial, y el estado post-tratamiento para cada paciente.

Las pruebas genéticas del gen de la TTR se realizaron mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (*Polymerase Chain Reaction*, PCR). Se estudió un fragmento del exón 2 del gen de la TTR para detectar la presencia de la mutación p.Val30Met y en los casos que la PCR fue negativa se realizó la secuenciación completa del gen. La biopsia de nervio se realizó en todos los pacientes sin antecedentes familiares.

Los pacientes fueron clasificados en 2 grupos: "PAF-TTR clásica" y "PAF-TTR tardía". Se incluyeron en la variante tardía

aquellos cuyos síntomas comenzaron después de los 50 años, según los criterios utilizados en la bibliografía^{1, 5}.

Se utilizó la clasificación de Coutinho para estadificarlos clínicamente¹², considerando estadio I aquellos que no requieren ayuda para caminar; estadio II, los que requieren ayuda para caminar; y estadio III, los que están postrados. Este estudio se llevó a cabo con la autorización del Comité de Ética de la Institución.

Se incluyeron nueve pacientes con PAF-TTR pertenecientes a diferentes familias. Las características más relevantes de los incluidos se resumen en la Tabla 1.

La edad media de inicio de los síntomas fue de 35 años (rango 26 ± 60). El tiempo medio hasta el diagnóstico fue de 4.2 ± 1.5 años.

Cinco presentaron la variante PAF-TTR-clásica. Uno presentó la mutación p.Ala36Pro, los otros cuatro tuvieron la mutación p.Val30Met. Todos comenzaron con síntomas de polineuropatía de fibras finas en miembros inferiores. Tres recibieron diagnóstico erróneo inicial: uno de siringomielia, uno de neuropatía por déficit de vitamina B 12 y el otro de neuropatía criptogénica. Tres de este grupo fueron sometidos a trasplante de hígado, evolucionaron favorablemente y estabilizaron la progresión de la neuropatía. Los otros 2 no recibieron tratamiento, ya que fueron diagnosticados en etapas avanzadas de la enfermedad. Ambos fallecieron; uno por muerte súbita y el otro por complicaciones infecciosas.

Los restantes cuatro presentaron la variante PAF-TTR tardía. En dos, la enfermedad se presentó de forma esporádica. Dos presentaron la mutación p.Val30Met; uno la mutación p.Tyr114Cys y el restante la mutación p.Thr60Ala. Las manifestaciones clínicas en este grupo fueron muy heterogéneas: un paciente que inició con adormecimiento y debilidad distal en miembros inferiores (paciente 6, p.Val30Met), y recibió el diagnóstico erróneo inicial de neuropatía criptogénica. Uno que inició con cuadro de polineuropatía sensitivo-motora progresiva, con alto contenido de proteínas en el LCR (paciente 7, p.Val30Met), recibió el diagnóstico erróneo inicial de polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica (CIDP), y debido al deterioro progresivo, a pesar del tratamiento inmunomodulador, se realizó la biopsia de nervio que evidenció el depósito de amiloide. Uno con neuropatía de fibras finas no-longitud-dependiente con ardor genital como manifestación inicial (paciente 8, p.Tyr114Cys), recibió el diagnóstico erróneo inicial de canal estrecho lumbar. El último caso comenzó con insuficiencia cardíaca (paciente 9, p.Thr60Ala) y luego agregó los síntomas de neuropatía, con diagnóstico erróneo inicial de cardiopatía isquémica.

Se realizó trasplante de hígado solo en uno de este grupo, que murió durante el período postoperatorio inmediato, a causa de una trombosis fulminante de vena porta. Uno se encuentra en tratamiento con tafamidis y los otros dos no pudieron acceder a tratamiento debido al marcado deterioro al momento del diagnóstico.

Discusión

En la Argentina se han informado casos de pacientes con PAF-TTR clásica, asociados principalmente con descendientes de inmigrantes portugueses que se establecieron en el sur de la provincia de Buenos Aires¹³. Sin embargo, no hemos encontrado comunicaciones de casos con la variante tardía de la enfermedad.

En nuestra serie con PAF TTR, se observó una marcada variabilidad tanto en términos genotípicos como fenotípicos. Se registraron 5 casos con la presentación

TABLA 1.— Características generales de los pacientes con polineuropatía amiloidótica familiar asociada a transtiretina (PAF-TTR) incluidos en el estudio

	Variante clásica de PAF-TTR				Variante tardía de PAF-TTR				
	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8	Caso 9
Sexo	M	M	F	M	F	M	M	F	M
Edad de inicio, años	37	28	26	30	45	60	53	52	55
Tiempo al diagnóstico, años	3	5	4	3	8	4	4	3	5
Estadio al diagnóstico PAF-TTR	I	III	I	I	III	II	I	I	II
Presentación inicial	Neuropatía fibras finas	Neuropatía fibras finas	Neuropatía fibras finas	Neuropatía fibras finas	Neuropatía fibras finas	Neuropatía fibras gruesas	Neuropatía fibras gruesas	Neuropatía fibras finas	Insuficiencia cardíaca
Diagnóstico erróneo inicial	Neuropatía por déficit de B12	PAF	Siringomielia	PAF	Neuropatía criptogénica	Neuropatía criptogénica	CIDP	Canal estrecho lumbar	Cardiopatía isquémica
Compromiso autonómico	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No
Compromiso cardíaco	No	No	No	No	Sí	No	No	No	Sí
Mutación	p.Val30Met	p.Val30Met	p.Ala36Pro	p.Val30Met	p.Val30Met	p.Val30Met	p.Val30Met	p.Tyr114Cys	p.Thr60Ala
Historia familiar	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí
Nacionalidad	Argentino	Argentino	Peruana	Argentina	Argentina	Argentina	Argentina	Argentina	Boliviana
Origen de ancestros	Desconoce	Portugués	Peruano	Portugués	Argentina	Argentina	Argentina	Vasco Francés	Boliviano
Tratamiento	Trasplante hepático-tafamidis	Trasplante hepático	Ninguno	Trasplante hepático	Ninguno	Ninguno	Trasplante hepático	Tafamidis	Ninguno
Estadio al seguimiento	Estadio I	Estadio I	Murió	Estadio I	Murió	Estadio II	Murió	Estadio I	Estadio II

CIDP: polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica; M: masculino; F: femenino.

clásica y 4 casos con la variante de inicio tardío. De los 9 pacientes incluidos en el estudio, 3 mostraron mutaciones distintas de la p.Val30Met.

Queremos destacar que el diagnóstico de PAF-TTR debe ser considerado en dos escenarios clínicos diferentes. El primero es la variante clásica, en la cual el paciente tiene antecedentes familiares de amiloidosis y comienza en la tercera década de su vida con dolor neuropático en miembros inferiores y disfunción autonómica. En estos casos, si existe historia familiar confirmada genéticamente, no es necesario hacer la biopsia para detectar amiloide y se pide directamente el test genético para confirmar el diagnóstico.

El segundo escenario clínico es la variante tardía, la cual se manifiesta en regiones no endémicas, los síntomas inician luego de los 50 años y puede no haber historia familiar de amiloidosis. Las manifestaciones clínicas son variables, como pudimos observar en nuestros casos, se puede manifestar como una polineuropatía sensitivo-motora, una neuropatía de fibras finas no longitud dependiente, o iniciar con miocardiopatía hipertrófica. También se han descrito casos de inicio como mononeuropatía múltiple o neuropatías focales como síndrome del túnel carpiano o compromiso de pares craneales¹⁴.

El siguiente paso, si se sospecha PAF-TTR y no hay historia familiar, es realizar la biopsia de nervio para confirmar la presencia de amiloidosis. Teniendo en cuenta

que es una enfermedad con distribución aleatoria, si la biopsia es negativa y la sospecha clínica es alta, se debe realizar el estudio genético de la TTR. Sugerimos considerar la secuenciación completa del gen, ya que como describimos en nuestros casos, existen mutaciones distintas a la p.Val30Met.

Debido a que el diagnóstico precoz de PAF-TTR es vital para las opciones terapéuticas disponibles, es fundamental contar con un alto nivel de sospecha para diagnosticar esta enfermedad de presentación variable.

Agradecimientos: Los autores agradecen al Grupo de Amiloidosis del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol* 2011; 10: 1086-97.
2. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy: familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain* 1952; 75: 408-27.
3. Araki S, Mawatari S, Ohta M, Nakajima A, Kuroiwa Y. Polyneuropathic amyloidosis in a Japanese family. *Arch Neurol* 1968; 18: 593-602.
4. Ando Y, Nakamura M, Araki S. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. *Arch Neurol* 2005; 62: 1057-62.

5. Misu Ki, Hattori N, Nagamatsu M, et al. Late-onset FAP type I (transthyretin Met30-associated familial amyloid polyneuropathy) unrelated to endemic focus in Japan. Clinicopathological and genetic features. *Brain* 1999; 122: 1951-62.
6. Okamoto S, Wixner J, Obayashi K, et al. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: impact on Swedish patients' survival. *Liver Transpl* 2009; 15: 1229-35.
7. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2012; 79: 785-92.
8. Bulawa C, Connelly S, DeVit M, et al. Tafamidis, a potent and selective transthyretin kinetic stabilizer that inhibits the amyloid cascade. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 9629-34.
9. Berk JL, Suhr OB, Obici L, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy. A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2013; 310: 2658-67.
10. Benson MD, Kluge-Beckerman B, Zeldenrust SR, et al. Targeted suppression of an amyloidogenic transthyretin with antisense oligonucleotides. *Muscle Nerve* 2006; 33: 609-18.
11. Ando Y, Coelho T, Berk JL, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* 2013, 8: 31.
12. Coutinho P, Martins da Silva A, Lopes Lima J, Resende Barbosa A. Forty years of experience with type I amyloid neuropathy. Review of 483 cases. In *Amyloid and amyloidosis*. Edited by Glenner GG, Pinho e Costa P, Falcao de Freitas A. Amsterdam: Excerpta Medica; 1980: 88-98.
13. Perez G, Romero MC, Trigo P, Lendoire J, Imventarza O, Nesse A. Diagnóstico de polineuropatía amiloidótica familiar tipo I en la Argentina. *Medicina (B Aires)* 2008; 68: 273-81.
14. Briemberg H, Amato A. Transthyretin amyloidosis presenting with multifocal demyelinating mononeuropathies. *Muscle Nerve* 2004; 29: 318-22.

I would teach the world that science is not about truth, but is about trying to get closer to the truth. This is important because, too often, people look to scientists as having the "truth". What we have is wrapped in uncertainties, caveats and simplifications.

Enseñaría al mundo que la ciencia no es acerca de la verdad, sino un intento de acercarse a la verdad. Esto es importante porque, muy a menudo, la gente ve a los científicos como poseyendo la "verdad". Lo que nosotros tenemos está envuelto en incertidumbres, advertencias y simplificaciones.

Kathy Sykes Collier

Professor of public engagement in science and engineering at the University of Bristol

Life lessons. What is the one thing everyone should learn about science? The Guardian, Thursday April 7 2005. (From Spiked: <http://www.spiked-online.com/>). Research by Sandy Starr at spiked, supported by the National Endowment for Science, Technology and the Arts (Nesta).