

Polineuropatía por amiloidosis por transtiretina de inicio tardío.

Caso clínico

JOSÉ MANUEL MATAMALA^{1,2,3,4,5,a}, CAMILA PEÑA^{2,6,a},
 JAVIER MORENO-ROCO^{1,2,3}, JAIME ÁLVAREZ^{7,a},
 PABLO VILLEGAS^{8,a}, ANDRES STUARDO⁹,
 BÁRBARA PUGA⁶, RICARDO VALJALO^{10,a},
 GONZALO CORREA^{10,a}, CECILIA JERALDO^{8,a},
 GONZALO MÉNDEZ^{11,a}, JORGE LARRONDO^{12,a},
 MARIANNE GOSCH^{12,a}, RODRIGO CARRASCO^{13,a}

Late-onset hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy.

Report of one case

Hereditary transthyretin amyloidosis is a multisystemic autosomal dominant genetic disorder characterized by progressive distal sensory-motor polyneuropathy or restrictive cardiomyopathy, secondary to amyloid deposits. Its pathogenesis lies in the TTR gene mutation, and the Val50Met mutation is the most frequent. Patients have significant differences in the onset and severity of clinical presentation according to their country of origin. The diagnosis of this pathology is complex, even more in countries where it is not considered endemic. However, early suspicion and management are essential to improve survival and avoid unnecessary diagnostic and therapeutic strategies. We report a 69-year-old woman who presented a sensory-motor polyneuropathy, predominantly sensory, associated with distal neuropathic pain and bilateral vitritis. The history of her Italian father with polyneuropathy of unspecified etiology stood out. A vitreous biopsy identified amyloid substance deposits (congo red positive). These were also confirmed on a superficial peroneal nerve biopsy. During the etiological study of her polyneuropathy, an increased Kappa/Lambda index of 2.55 mg/L stood out. Therefore, light chain amyloidosis was suspected, and chemotherapy treatment was indicated without favorable response. After 10 years of progressive neurological and ophthalmological involvement, a genetic study confirmed the first case of late-onset hereditary transthyretin amyloidosis Val50Met with polyneuropathy in Chile. (Rev Med Chile 2022; 150: 1260-1265)

Key words: Amyloid; Neuropathic pain; Polyneuropathy; Transthyretin.

¹Laboratorio de Neurología y Neurofisiología Traslacional, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

²Centro de Investigación Clínica Avanzada (CICA) Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

³Departamento de Ciencias Neurológicas Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

⁴Departamento de Neurociencia, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

⁵Instituto de Neurociencia Biomédica (BNI), Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

⁶Hematología, Hospital del Salvador, Santiago, Chile.

⁷Cardiología, Hospital del Salvador, Santiago, Chile.

⁸Anatomía Patológica, Hospital del Salvador, Santiago, Chile.

⁹Servicio de Neurología, Hospital del Salvador, Santiago, Chile.

¹⁰Nefrología, Hospital del Salvador, Santiago, Chile.

¹¹Anatomía Patológica, Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica, Santiago, Chile.

¹²Dermatología, Hospital del Salvador, Santiago, Chile.

¹³Division of Cardiology, Peter Munk Cardiac Centre and the Ted Rogers Centre for Heart Research, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada.

^aGrupo multidisciplinario de estudio de Amiloidosis - Hospital Salvador, Santiago, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 4 de septiembre de 2022, aceptado el 16 de diciembre de 2022.

Correspondencia a:

Dr. José Manuel Matamala MD, PhD
 Laboratorio de Neurología y Neurofisiología Traslacional (NODO Lab), Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.
 Salvador 486, Providencia, Santiago, Chile.

jm_matamala@med.uchile.cl

La amiloidosis hereditaria por transtiretina amiloidogénica (ATTRv) es una enfermedad genética poco frecuente que se expresa fenotípicamente con un compromiso polineuropático (PNP), cardíaco y/o mixto, provocando la PNP hereditaria más agresiva de inicio en la adultez. A pesar de presentar una distribución mundial, su diagnóstico fuera de áreas endémicas como Portugal, Suecia y Japón es tardío y complejo^{1,2}. Este trabajo reporta por primera vez un caso de ATTRv con polineuropatía en Chile y se discutirá sobre la sospecha, diagnóstico y manejo de ésta.

Caso Clínico

Mujer de 69 años con antecedente de trombocitemia esencial (TE) JAK-2 (+) t (9;22) (-) diagnosticada el 2008, en tratamiento con hidroxiurea y ácido acetilsalicílico. Como antecedente familiar tiene padre italiano que presentó polineuropatía de etiología no precisada de inicio en la adultez. El 2011 debuta con adormecimiento y parestias distales, asociado a dolor neuropático en ambas extremidades inferiores (EEII), sin compromiso autonómico ni pérdida de fuerza. Paralelamente,

presenta disminución de la agudeza visual (AV) bilateral, no dolorosa y lentamente progresiva. Al examen físico se encontraba enflaquecida, con disminución de la AV (0,3 y 0,3) y un fondo de ojo con vitreítis bilateral. Examen mental y de pares craneanos sin alteraciones, fuerza conservada pero con disminución de reflejos osteotendíneos distales en EEII e hipoestesia multimodal en las cuatro extremidades en guante y calcetín, sin signos de compromiso autonómico. En el estudio de laboratorio inicial destacaba hemoglobina: 11,7 g/dL, VCM: 106,9 fL, plaquetas: 1.056.000 mm³ y VHS: 15 mm/h, con función renal, hepática, tiroidea y de coagulación normales. La electromiografía (EMG) mostró polineuropatía sensitivo-motora, axonal y desmielinizante. Se manejó con pregabalina y vitamina B12.

El 2014 una ecografía oftalmológica documentó vasculopatía oclusiva bilateral con hiperfluorescencia papilar simétrica en relación con ocupación vítrea, con estudio infeccioso negativo. La biopsia vítrea identificó depósitos de sustancia amiloide (rojo congo positivo), lo cual se complementó con biopsia de nervio peroneo superficial (Figura 1). El electrocardiograma y la ecocardiografía (con

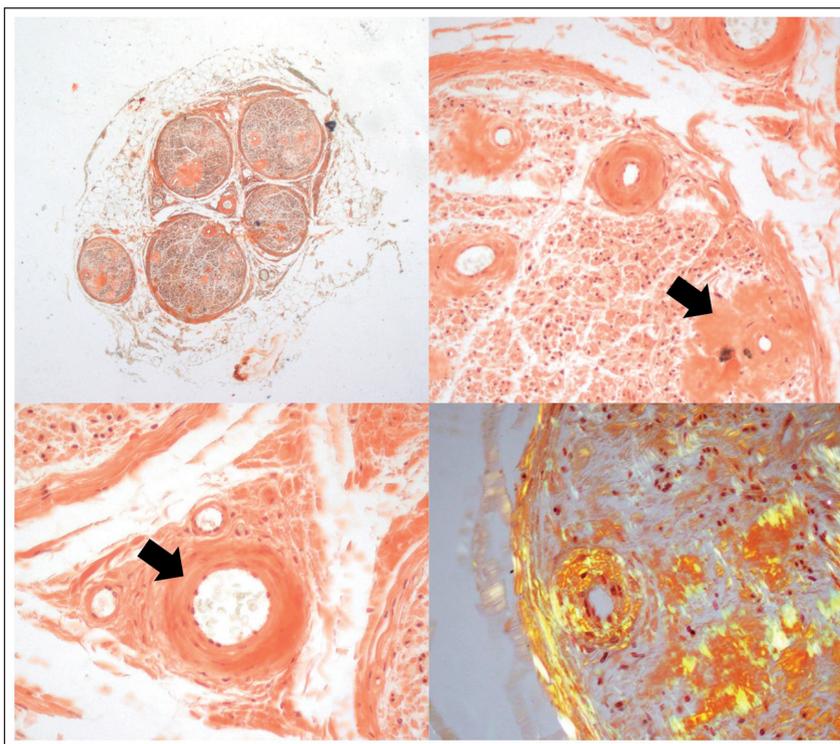


Figura 1. Biopsia de nervio peroneo superficial: hallazgos histopatológicos. Secciones histológicas de nervio en las cuales se reconoce depósito de material amorfo acelular positivo para la tinción de rojo congo y birrefringente bajo luz polarizada (en la imagen inferior derecha), principalmente intersticial y vascular (flechas).

medición de “strain” longitudinal) descartaron compromiso cardíaco. También se descartó un compromiso gastrointestinal y renal asociado. En control con hematología (2016) se documentó un aumento del índice Kappa/Lambda (K/L; 2,55 mg/L) por lo cual se sospechó una amiloidosis por cadenas liviana (AL), indicándose quimioterapia con melfalán y dexametasona sin respuesta.

El 2019 es evaluada por el grupo multidisciplinario de estudio de Amiloidosis del Hospital del Salvador planteándose una ATTRv. Una nueva EMG mostró un severo compromiso polineuropático sensitivo-motor, axonal y desmielinizante, con signos de degeneración axonal activa (no presentes el 2011), y el análisis somatosensorial térmico cuantitativo identificó una severa disfunción de fibras aferentes de diámetro pequeño (A-delta y C), de distribución polineuropática. Finalmente, el estudio de secuenciación del gen *TTR*, confirmó la mutación patogénica Val50Met, compatible con ATTRv polineuropática. El paciente otorgó consentimiento para la publicación de su caso clínico.

Discusión

La amiloidosis corresponde a un grupo de enfermedades raras caracterizadas por el depósito tisular de fibrillas insolubles, generando daño multisistémico y manifestaciones clínicas heterogéneas¹. Se ha identificado más de 30 proteínas implicadas en el desarrollo de amiloidosis, siendo una de ellas la transtiretina. La ATTRv es una enfermedad genética multisistémica que afecta principalmente al sistema nervioso periférico - autonómico y el corazón. Su patogenia radica en la mutación del gen *TTR* (cromosoma 18 q11.2-q12.1), que codifica para la proteína transtiretina, la cual puede transmitirse mediante herencia autosómica dominante u originarse mediante una mutación *de novo*². La penetrancia de estas mutaciones es variable, siendo mayor en países endémicos³. Se ha identificado más de un centenar de mutaciones puntuales asociadas, la mayoría patogénicas⁴, determinando la expresión de tres fenotipos clínicos principales: (i) polineuropático; (ii) cardíaco; y (iii) mixto. Respecto al fenotipo polineuropático, el 48% de los casos se producen por una mutación puntual que media la sustitución de valina por metionina en la posición 50 del codón de inicio (Val50Met). Val50Met es la mutación más frecuente a nivel mundial. En

Latinoamérica ésta es la mutación más prevalente en Brasil y Argentina, aunque no en México (Ser50Arg⁵). No existen datos publicados sobre esta enfermedad en nuestro país.

La historia natural de la enfermedad varía si el inicio de la ésta es temprano (< 50 años) o tardío (≥ 50 años). En la primera, existe un depósito inicial de fibrillas de amiloide en fibras aferentes de diámetro pequeño (A-delta y C), por lo que el cuadro se inicia con una polineuropatía sensitiva dolorosa progresiva, asociada a disfunción autonómica. Posteriormente se agrega compromiso motor progresivo, con una sobrevida promedio de 12 años. En los casos de instalación tardía el curso de la enfermedad es más rápido y agresivo, iniciándose con un compromiso polineuropático sensitivo-motor longitud dependiente que compromete tanto fibras aferentes de diámetro grueso como pequeño, compromiso autonómico variable, con una sobrevida promedio de 7 años⁶.

Si bien sus principales manifestaciones clínicas son el compromiso neurológico y cardíaco, al ser una patología multisistémica se describe compromiso ocular, renal, osteomuscular y del sistema nervioso central, entre otros (Figura 2A). El compromiso cardíaco, típicamente representado como una miocardiopatía restrictiva, genera una disminución en la sobrevida de 2-5 años desde el inicio de los síntomas⁷. El compromiso ocular es más frecuente y severo en los casos de presentación temprana, manifestándose como síndrome de ojo seco, glaucoma o amiloidosis vítrea. Específicamente, si bien el compromiso vítreo es frecuente y se manifiesta antes en pacientes con mutaciones en Arg34Gly, Tyr114Cys, Thr49Ala y Glu54Lys en comparación con pacientes con Val50Met, un 25% de los pacientes con esta última mutación presentan compromiso vítreo⁸.

Se ha descrito que el tiempo de diagnóstico depende del área geográfica, en países considerados endémicos, el diagnóstico se realiza dentro del primer año de inicio de los síntomas. Debido al desconocimiento de la enfermedad, falta de historia familiar o al planteamiento de diagnósticos alternativos en países no endémicos el diagnóstico demora alrededor de 3-4 años. En nuestra paciente el diagnóstico definitivo se realizó luego de 10 años de iniciado los síntomas. Es por esto que en países no endémicos se requiere un alto índice de sospecha diagnóstica, el cual debe realizarse en base a signos de alarma de la enfermedad (Figura 2B).

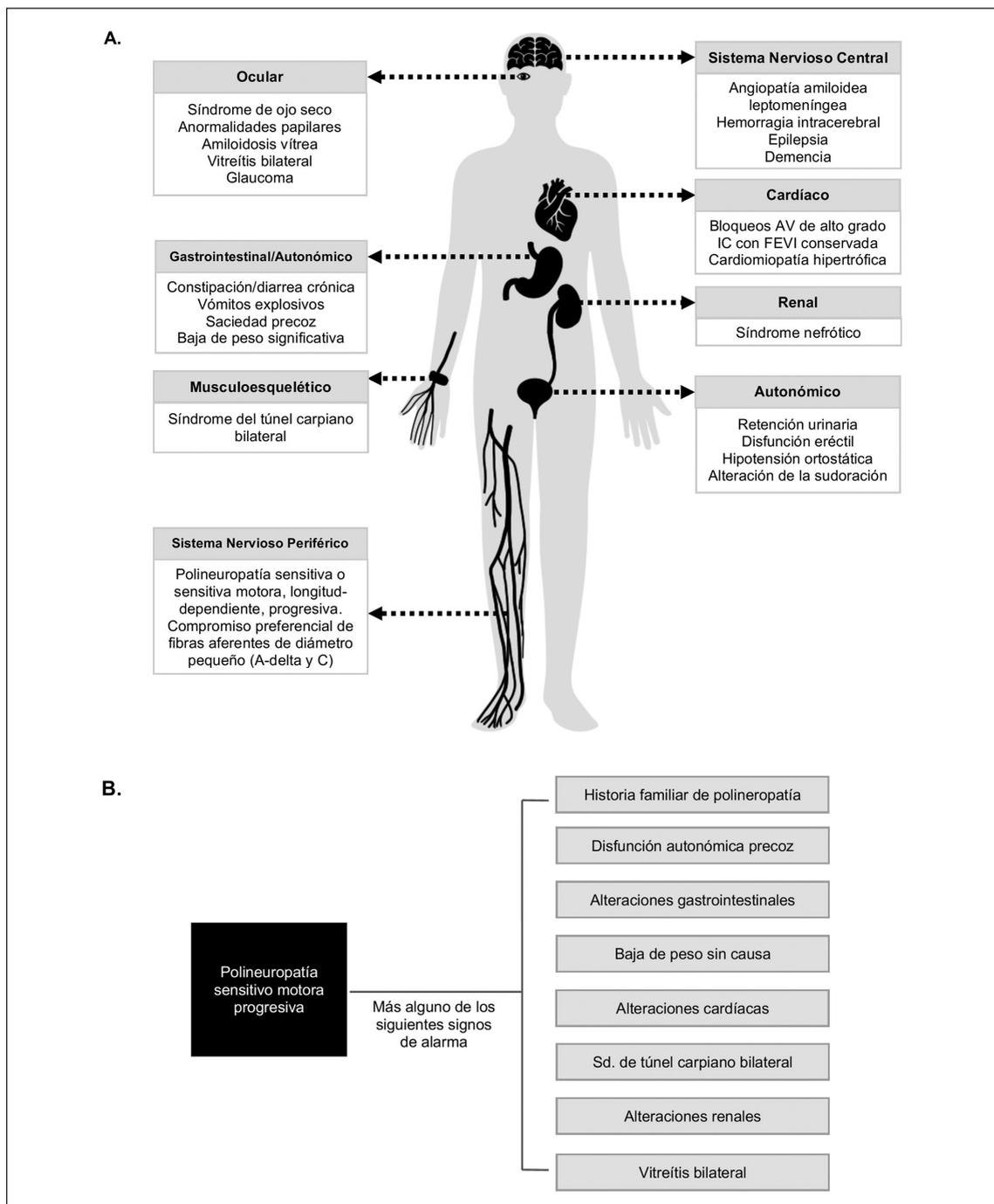


Figura 2. Características clínicas y signos de alarma de la ATTRv. **A.** En la primera parte de la figura se muestra el compromiso multisistémico secundario al depósito de amiloide por transtiretina mutada. Se destacan los principales síntomas y signos de cada sistema comprometido. **B.** En la segunda parte de la figura se muestra los signos de alarma para la sospecha clínica de ATTRv con polineuropatía. Se incluye, aunque no como un criterio formal, la progresión rápida de la enfermedad y la falta de respuesta a tratamientos (ej. Inmunoglobulina endovenosa ante la sospecha de un fenotipo CIDP-like). AV, atrioventricular; IC, insuficiencia cardíaca; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; Sd., síndrome; ATTRv, amiloidosis hereditaria por transtiretina amiloidogénica.

El diagnóstico definitivo se realiza mediante la secuenciación del gen *TTR* o mediante el estudio por espectroscopia de masa/inmunohistoquímica que identifique la composición del material amiloideo⁹.

La sospecha diagnóstica de amiloidosis AL es otro punto importante a discutir. Existen numerosos informes de gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) asociados con amiloidosis ATTR, principalmente la ATTR *de novo*. La GMSI es más prevalente en pacientes de edad avanzada, por lo que su concomitancia no es una sorpresa. En este caso, la única alteración encontrada fue la relación K/L, en un paciente sin insuficiencia renal. Si bien este caso calza con la definición de GMSI de cadenas livianas¹⁰, su sólo presencia no implica que sea la proteína involucrada en la amiloidosis. De hecho, la concomitancia de ambos diagnósticos se ha visto hasta en un 40% en algunos reportes¹¹. En nuestro país, como en muchos otros de la región, no contamos con espectrometría de masas, por lo que la tipificación del amiloide no puede realizarse. Por otro lado, la paciente además presenta una TE, lo que condujo a confusión y retraso del diagnóstico, ya que se interpretó que la PNP podría ser secundaria un efecto tóxico del tratamiento. Hasta donde sabemos, no se ha descrito asociación entre ATTRv y TE, siendo esto solo una coincidencia.

El manejo de esta patología debe ser coordinado por un equipo multidisciplinario, y debe estar enfocado en tres pilares: manejo sintomático, tratamiento de comorbilidades y terapias modificadoras de la enfermedad. Estas últimas contribuyen a un aumento significativo de la sobrevida¹². La primera terapia propuesta fue el trasplante hepático, el cual suprime la producción de TTR mutante. Estudios retrospectivos mostraron una sobrevida del 55,3% a los 20 años post-trasplante, aunque ésta es variable de acuerdo con las comorbilidades¹³. Los estabilizadores de TTR mantienen la estructura cuaternaria de la proteína en forma de tetrámero, limitando su cambio conformacional a fibrillas de amiloide, entre los cuales destaca el tafamidis y diflunisal. Asimismo, se ha propuesto el uso de terapia génica que permita bloquear la síntesis de TTR mutante mediante el silenciamiento de la expresión génica con pequeños RNA interferentes (patisirán), oligonucleótidos antisentido (inotersen) y recientemente a estrategias de edición génica (CRISPR-Cas9). El año 2018 la

FDA aprobó el uso de patisirán e inotersen para ATTRv al demostrar seguridad y eficacia clínica en reducir la tasa de progresión de la enfermedad¹⁴. Sin embargo, estos fármacos modificadores de la enfermedad no están ampliamente disponibles y corresponden a terapias de alto costo¹⁵.

Conclusión

La ATTRv con polineuropatía es una enfermedad genética devastadora, con un curso progresivo y fatal. Es fundamental sospechar precozmente esta patología, evitando el uso de pruebas diagnósticas y manejos terapéuticos innecesarios, así como ofrecer terapias modificadoras de la enfermedad que modifican la progresión, mejoran la calidad de vida y aumentan la sobrevida de este grupo de pacientes.

Referencias

1. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet* 2016; 387 (10038): 2641-54.
2. Adams D, Koike H, Slama M, Coelho T. Hereditary transthyretin amyloidosis: a model of medical progress for a fatal disease. *Nat Rev Neurol*. 2019; 15 (7): 387-404.
3. Planté-Bordeneuve V, Carayol J, Ferreira A, Adams D, Clerget-Darpoux F, Misrahi M, et al. Genetic study of transthyretin amyloid neuropathies: carrier risks among French and Portuguese families. *J Med Genet*. 2003; 40 (11): 1-7.
4. Waddington-Cruz M, Schmidt H, Botteman MF, Carter JA, Stewart M, Hopps M, et al. Epidemiological and clinical characteristics of symptomatic hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: A global case series. *Orphanet J Rare Dis*. 2019; 14 (1): 341-7.
5. Cruz MW, Barroso F, González-Duarte A, Mundayat R, Ong ML. The demographic, genetic, and clinical characteristics of Latin American subjects enrolled in the Transthyretin. *Amyloid*. 2017; 24 (1): 107-8.
6. Koike H, Tanaka F, Hashimoto R, Tomita M, Kawagashira Y, Iijima M, et al. Natural history of transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: Analysis of late-onset cases from non-endemic areas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83 (2): 152-8.
7. Rubin J, Maurer MS. Cardiac amyloidosis: overlooked, underappreciated, and treatable. *Annu Rev Med*. 2020; 71: 203-19.

8. Martins AC, Rosa AM, Costa E, Tavares C, Quadrado JC, Murta J. Ocular Manifestations and Therapeutic Options in Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy: A Systematic Review. *BioMed Res. Int.* 2015; 2015: 1-12.
9. Kapoor M, Rossor AM, Jaunmuktane Z, Lunn MPT, Reilly MM. Diagnosis of amyloid neuropathy. *Pract Neurol.* 2019; 19 (3): 250-8.
10. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, Larson DR, Melton LJ, Colby CL, et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet* 2010; 375 (9727): 1721-8.
11. Phull P, Sancharawala V, Connors LH, Doros G, Ruberg FL, Berk JL, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance in systemic transthyretin amyloidosis (ATTR). *Amyloid.* 2018; 25 (1): 62-7.
12. Coelho T, Ines M, Conceição I, Soares M, de Carvalho M, Costa J. Natural history and survival in stage 1 Val30Met transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Neurology* 2018; 91 (21): 1999-2009.
13. Ericzon BG, Wilczek HE, Larsson M, Wijayatunga P, Stangou A, Pena JR, et al. Liver transplantation for hereditary transthyretin amyloidosis: after 20 years still the best therapeutic alternative? *Transplantation* 2015; 99 (9): 1847-54.
14. Zhang KW, Stockerl-Goldstein KE, Lenihan DJ. Emerging therapeutics for the treatment of light chain and transthyretin amyloidosis. *JACC Basic Transl Sci.* 2019; 4 (3): 438-48.
15. Hauptman PJ, Wall JS, Maurer MS. Disparities, uncertainties, and societal cost: precision medicine and transthyretin amyloidosis. *Am J Med.* 2020; 133 (8): 892-4.