

Recomendaciones consensuadas por expertos para el diagnóstico de amiloidosis hereditaria por transtiretina con polineuropatía (hATTR-PN) en Chile

Jorge A. Bevilacqua^{1,2,14,*}, José Manuel Matamala^{3,4,5,6}, Ivonne Zamorano⁷, Úrsula Hernández⁸, Ignacio Acosta^{3,4,5,9}, Felipe Jurado^{10,11}, Nicholas Earle^{2,12,14}, Ramiro Fernández¹³.

Expert Consensus Recommendations for the Diagnosis of Hereditary Transthyretin Amyloidosis with Polyneuropathy (hATTR-PN) in Chile

RESUMEN

La amiloidosis hereditaria por transtiretina es una enfermedad autosómica dominante causada por mutaciones en el gen *TTR*, que codifica para la proteína transtiretina. Se caracteriza por el depósito de transtiretina mutada en múltiples órganos y sistemas, principalmente el corazón y el sistema nervioso periférico, causando distintas formas de polineuropatía. Es una enfermedad progresiva, invalidante y mortal. El diagnóstico precoz de amiloidosis hereditaria, incluyendo la neuropatía amiloidótica, es actualmente relevante, ya que existen tratamientos específicos modificadores del curso natural de la enfermedad. Este consenso tiene por objeto proporcionar recomendaciones para Chile, basadas en la evidencia científica, que faciliten la sospecha y el diagnóstico precoz de la amiloidosis familiar, enfocada en aquellos pacientes que se presentan con neuropatía como manifestación inicial, para facilitar el tratamiento oportuno de los pacientes afectados. Se elaboró una recomendación consensuada por ocho neurólogos chilenos especialistas en enfermedades neuromusculares a través del método Delphi. Se analizó la evidencia bibliográfica existente hasta julio de 2024. En pacientes con neuropatía axonal sensitivo-motora idiopática debe sospecharse amiloidosis familiar si hay otros familiares igualmente afectados, si existe enfermedad cardíaca asociada, disautonomía, síndrome del túnel carpiano, y/o compromiso multisistémico, en los que se recomienda realizar una pesquisa genética precoz. La demostración de depósitos de amiloide en los tejidos y órganos afectados, como nervios y corazón, es recomendable, aunque

¹Unidad Neuromuscular, Departamento de Neurología y Neurocirugía, Hospital Clínico Universidad de Chile y Departamento de Anatomía y Medicina Legal, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

²Unidad de Patología Muscular, Departamento de Neurología y Neurocirugía, Clínica Dávila Recoleta, Santiago Chile.

³Laboratorio de Neurología y Neurofisiología Traslacional, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

⁴Centro de Investigación Clínica Avanzada (CICA) Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

⁵Departamentos de Ciencias Neurológicas Oriente y Neurociencia, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

⁶Instituto de Neurociencia Biomédica (BNI), Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

⁷Unidad Neuromuscular, Servicio de Neurología, Hospital Puerto Montt Dr. Eduardo Schütz Schroeder, Chile.

⁸Unidad de neurología, Hospital San Juan de Dios de la Serena, Serena, Chile

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

¹⁰Servicio de Neurología Hospital Barros Luco Trudeau, Santiago, Chile.

¹¹Departamento de Neurología Sur, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

¹²Departamento de Neurología, Clínica Santa María, Santiago Chile.

¹³Servicio de Neurología de Hospital Clínico Magallanes. Punta Arenas. Escuela de Medicina Universidad de Magallanes.

¹⁴Corporación de Investigación de Neurología de Santiago (CINSAN), Santiago, Chile.

*Correspondencia: Jorge A. Bevilacqua / jbevilac@med.uchile.cl

Unidad Neuromuscular. Departamento de Neurología y Neurocirugía, Hospital Clínico Universidad de Chile, Avda. Carlos Lorca Tobar 999, 2do piso, Sector E. Independencia 8380456, Santiago RM. Chile.

Financiamiento: Este consenso ha sido financiado por PTC-Therapeutics Chile, sin participación, influencia ni restricciones en el desarrollo de su contenido.

no mandatoria, para establecer el diagnóstico de causa con certeza, antes de indicar el tratamiento específico.

Palabras clave: Amiloidosis hereditaria por transtiretina; Chile; Diagnóstico; Neuropatía.

ABSTRACT

Hereditary transthyretin amyloidosis is an autosomal dominant disease caused by mutations in the TTR gene, which encodes the protein transthyretin. It is characterized by the deposit of mutated transthyretin in multiple organs and systems, mainly the heart and peripheral nervous system, causing different forms of polyneuropathy. It is a progressive, disabling and fatal disease. Early diagnosis of hereditary amyloidosis, including amyloidotic neuropathy, is currently relevant, as there are specific treatments that modify the natural course of the disease. The purpose of this consensus is to provide recommendations for Chile, based on scientific evidence, which facilitate the suspicion and early diagnosis of familial amyloidosis, focused on those patients who present with neuropathy as the initial manifestation, to facilitate the timely treatment of affected patients.

A recommendation was developed by consensus through the Delphi method by eight Chilean neurologists specialized in neuromuscular diseases. The existing bibliographic evidence up to July 2024 was analysed. In patients with idiopathic sensory-motor axonal neuropathy, familial amyloidosis should be suspected if there are other family members who are also affected, if there is associated heart disease, dysautonomia, carpal tunnel syndrome, and/or multisystem involvement, in which early genetic screening is recommended. Demonstration of amyloid deposits in affected tissues and organs, such as nerves and heart, is recommended, although not mandatory, to establish a definitive diagnosis of the cause before prescribing specific treatment.

Keywords: Amyloidosis; Hereditary; Transthyretin-Related; Chile; Diagnosis; Neuropathy.

Conflicto de interés:

- Ramiro Nolberto Fernández Calderón ha recibido honorarios por conferencias y asesorías, así como apoyo para asistir a reuniones y/o viajes por parte de Merck, Biogen, Roche y Novartis, y financiamiento de PTC-Therapeutics International Limited por participar en la elaboración del presente manuscrito. Además, ha participado en un Comité de Monitoreo de Seguridad de Datos o en un Comité Asesor para Merck, Biogen, Roche y Novartis.
- Felipe Alejandro Jurado Díaz ha recibido apoyo para asistir a reuniones y/o viajes por parte de PTC-Therapeutics y Biogen, y financiamiento de PTC-Therapeutics International Limited por participar en la elaboración del presente manuscrito.
- Ivonne Ingrid Zamorano Valdebenito ha recibido apoyo para asistir a reuniones y/o viajes por parte de PTC-Therapeutics, AstraZeneca y Sanofi Genzyme, y financiamiento de PTC-Therapeutics International Limited por participar en la elaboración del presente manuscrito.
- Jorge Alfredo Bevilacqua Rivas ha recibido honorarios por conferencias y asesorías de PTC-Therapeutics, Biogen, Roche, AstraZeneca y Sanofi Genzyme, así como apoyo para asistir a reuniones y/o viajes por parte de PTC-Therapeutics, Biogen, Roche y Sanofi Genzyme, y financiamiento de PTC-Therapeutics International Limited por participar en la elaboración del presente manuscrito. Además, ha participado en un Comité de Monitoreo de Seguridad de Datos o en un Comité Asesor para Biogen, Sanofi Genzyme y Stella-Audentes.
- Nicholas Earle Gómez ha recibido honorarios por conferencias y asesorías de PTC-Therapeutics y Biogen, así como apoyo para asistir a reuniones y/o viajes por parte de PTC-Therapeutics, Biogen y Sanofi Genzyme, y financiamiento de PTC-Therapeutics International Limited por participar en la elaboración del presente manuscrito. Además, ha participado en un Comité de Monitoreo de Seguridad de Datos o en un Comité Asesor para Biogen y PTC-Therapeutics.
- Ursula Hernández Villarroel informa financiamiento de PTC-Therapeutics International Limited por participar en la elaboración del presente manuscrito.
- Ignacio Javier Acosta Carrasco informa que PTC-Therapeutics proporcionó financiamiento al proyecto "Transthyretin Amyloid Polyneuropathy (ATTR-PN) in mestizo latin-american population: An epidemiological prospective study a través de un Grant de estudios iniciados por investigador (ISS)" del cual participó.
- José Manuel Matamala informa que PTC-Therapeutics proporcionó financiamiento al proyecto "Transthyretin Amyloid Polyneuropathy (ATTR-PN) in mestizo latin-american population: an epidemiological prospective study a través de un Grant de estudios iniciados por investigador (ISS)" el cual se realiza en su laboratorio.

Recibido: 03 de junio de 2025.

Aceptado: 01 de septiembre de 2025.

La amiloidosis hereditaria por transtiretina (hATTR) es una enfermedad poco frecuente, progresiva, y mortal que se caracteriza por el depósito de transtiretina mutada (TTRv) en múltiples órganos y sistemas. Es una enfermedad autosómica dominante, causada por variantes patogénicas en el gen de la transtiretina (*TTR*). La *TTR* normal es producida predominantemente por el hígado y actúa como proteína de transporte para la tiroxina (T4), y retinol (vitamina A)¹. Las variantes patogénicas de *TTR* aumentan la susceptibilidad de los tetrámeros de *TTR* a disociarse en monómeros que pueden plegarse incorrectamente y formar depósitos amiloides de TTRv. Estos depósitos se acumulan y causan daño progresivo a múltiples órganos y tejidos, principalmente en los nervios periféricos somáticos y autonómicos, el corazón, el tracto gastrointestinal, los riñones, a nivel ocular y en el sistema nervioso central (SNC)^{2,3}. A la fecha se han descrito más de 150 mutaciones diferentes en el gen *TTR*⁴, algunas de las cuales se asocian a fenotipos neurológicos que se manifiestan principalmente por polineuropatía, fenotipos cardíacos que producen miocardiopatía y fenotipos mixtos^{2,5}. La variante patogénica más común es Val50Met (Val30Met en la nomenclatura antigua), originalmente descrita en Portugal, representa aproximadamente el 50% de las variantes patogénicas de *TTR* en todo el mundo^{4,6}. Es responsable de la hATTR en zonas endémicas (Portugal, Suecia, Japón, Brasil y pequeños focos endémicos en Chipre y Mallorca) y la más frecuente en zonas no endémicas, asociándose típicamente a neuropatía periférica^{4,6}. En Latinoamérica, esta es la mutación más prevalente en Brasil y Argentina, aunque no en México, donde la variante Ser50Arg es más común⁷. El único caso reportado en Chile corresponde a un paciente con la variante Val50Met, aunque los autores hemos observado casos no publicados, con esa variante y otras⁸.

La penetrancia de las variantes patogénicas de *TTR*, además de ser variable por tipo de mutación, es diferente en distintas poblaciones y regiones geográficas. La tasa de penetrancia tiende a ser completa en áreas endémicas, mientras que fuera de estas, la penetrancia es frecuentemente incompleta, y aumenta con la edad, alcanzando

casi el 100% en la novena década de la vida⁶. La causa de esta variabilidad puede ser atribuible a otros factores genéticos, factores epigenéticos, epistasis o factores ambientales⁹.

La hATTR con polineuropatía (hATTR-PN) es la polineuropatía hereditaria más grave de aparición en la edad adulta⁵. El fenotipo temprano, definido como presentación antes de los 50 años, habitualmente después de los 30, es común en áreas endémicas, y se manifiesta como una polineuropatía sensitiva axonal progresiva dependiente de longitud, que afecta preferentemente fibras aferentes de diámetro pequeño (fibras A-delta, fibras C y fibras autonómicas). Clínicamente, el compromiso autonómico se expresa como hipotensión ortostática, impotencia sexual, síntomas gastrointestinales y genitourinarios, entre otros^{4,6,10,11}. Luego compromete las fibras de diámetro más grueso produciendo debilidad, inestabilidad y pérdida de sensibilidad profunda. El fenotipo hATTR-PN tardío comienza a partir de los 50 años y se presenta más comúnmente en áreas no endémicas, como es el caso de Chile. Clínicamente, se caracteriza por polineuropatía sensitivomotora axonal progresiva, que afecta tanto fibras mielínicas de diámetro grueso como pequeño, presentando síntomas de disfunción autonómica menos frecuentemente que en los casos de inicio temprano. Típicamente no hay antecedentes familiares, es de penetrancia variable, progresión más rápida, con deterioro motor más grave que los casos de inicio temprano, y a menudo con afectación cardíaca^{4,6,10,11}.

Se estima que la prevalencia mundial de hATTR-PN es de alrededor de 10.000 personas, con un rango entre 5.000 y 38.000⁴. El diagnóstico está basado en la identificación de depósitos de amiloide derivados de TTRv, y la detección de variantes patogénicas en *TTR*. Debido a que la presentación sintomática, la penetrancia genética y el curso natural de la enfermedad son variables, es frecuente que el diagnóstico de la hATTR se demore algunos años, especialmente en regiones no endémicas^{3,5}. En América Latina en general, la disponibilidad de recursos diagnósticos es limitado, siendo un obstáculo adicional para el diagnóstico temprano de la enfermedad¹².

El diagnóstico precoz de amiloidosis hereditaria, incluyendo hATTR-NP, es actualmente relevante ya que es una enfermedad susceptible de tratamiento modificador de su evolución natural^{3,5}.

Objetivo y metodología

El objetivo de este documento es proporcionar recomendaciones basadas en la evidencia científica, que permitan optimizar la sospecha y el diagnóstico precoz de la hATTR-PN, con el fin de proporcionar un tratamiento oportuno, mejorar la calidad de vida y el pronóstico vital de los pacientes afectados. Al ser una enfermedad progresiva y mortal, es prioritario que los médicos conozcan, más allá de la evidencia publicada, las herramientas disponibles para el diagnóstico en el contexto de Chile, teniendo en cuenta las limitaciones de recursos propias del país, que hacen más relevante el concurso de la experiencia.

Para su elaboración, se utilizó el método Delphi^{13,14}. Para la revisión narrativa de la evidencia, se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, y se recolectaron todos los artículos encontrados en la búsqueda, desde enero de 2010 hasta julio de 2024 inclusive. Se utilizaron como criterios de búsqueda las palabras “amyloidosis”, “transthyretin”, “polyneuropathy” y “familial”, combinados con “epidemiology”, “diagnosis”, “differential diagnosis”, “genetics”, “monitoring”, “follow-up”, “management” y “guidelines”, así como los términos equivalentes en español. Se incluyeron publicaciones en inglés y español y se dio preferencia a los consensos, guías, y revisiones bibliográficas y sistemáticas, siendo las referencias seleccionadas por el grupo de expertos de acuerdo con su relevancia.

Posteriormente, los coordinadores elaboraron un cuestionario específico para esta recomendación (ver suplemento), abordando, en lo posible, los criterios que pueden facilitar el diagnóstico precoz de la enfermedad, así como los aspectos diferenciales en Chile, que pueden condicionar la aplicación de dichos criterios, con el fin de emitir recomendaciones factibles en Chile.

Se invitó a participar a ocho neurólogos chilenos subespecialistas en enfermedades neuromuscu-

lares, a quienes les fue remitido el cuestionario en formato electrónico para su cumplimentación.

Con los resultados se elaboró un primer documento base para la elaboración de esta recomendación, que incluyó tanto los aspectos en los que hubo acuerdo en esa primera ronda como los aspectos en los que no hubo acuerdo, que se dejaron abiertos para su posterior discusión. Este documento se remitió de nuevo a los expertos para su revisión y discusión de los aspectos sin acuerdo, que fueron debatidos en una reunión telemática. Se consideró realizar recomendación cuando el nivel de acuerdo entre los participantes alcanzara al menos 80%. Finalmente se redactó el documento, el cual fue aprobado por todos los autores.

A continuación, se presentan los resultados obtenidos de las respuestas del cuestionario, así como las recomendaciones del panel de expertos.

Presentación clínica e índice de sospecha de la amiloidosis hATTR-PN

La presentación clínica puede incluir manifestaciones neurológicas, así como extraneurológicas y sistémicas (Figura 1).

En los casos de inicio precoz (menor de 50 años), hATTR-PN se presenta como una polineuropatía longitud dependiente con alteración termoalgésica, manifestándose con disestesia, alodinia, hiperalgesia o dolor espontáneo en los dedos y plantas de los pies, que se acompañan de disfunción autonómica y una significativa pérdida de peso.

En los casos de inicio tardío, hATTR-PN se caracteriza por el compromiso tanto de fibras mielínicas gruesas como delgadas; con dolor neuropático, deterioro motor distal precoz y síntomas disautonómicos más tardíos⁴.

Los síntomas iniciales de hATTR-PN varían, pero suelen ser dolor neuropático, parestesias, alteración del tacto y la sensibilidad térmica; disfunción autonómica manifestada por trastornos digestivos (estreñimiento, diarrea, saciedad temprana), hipotensión ortostática, boca seca, alteraciones de la termorregulación, disfunción eréctil, y síntomas generales como pérdida de peso^{5,6}.

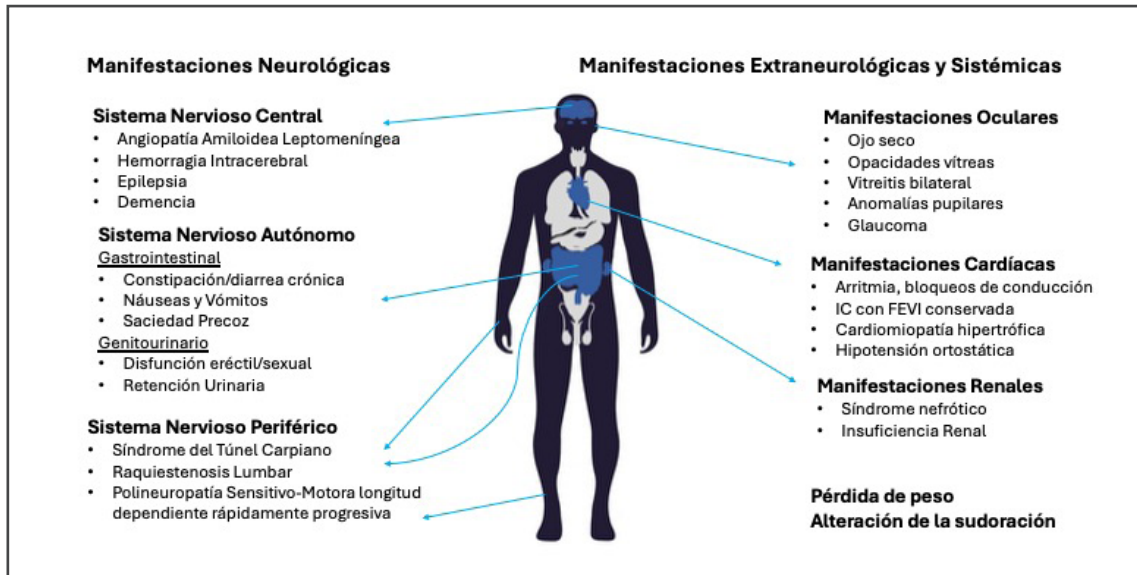


Figura 1: Manifestaciones neurológicas y no neurológicas de la hATTR-PN.

La neuropatía con inicio en las extremidades superiores ha sido reportada en un 18% de los pacientes con hATTR-PN. Se presenta como un síndrome del túnel carpiano (STC), pero que persiste después de la cirugía de este y más tarde progresa hacia las extremidades inferiores¹⁵.

En las formas de inicio en extremidades inferiores, a medida que la enfermedad avanza, los síntomas pueden extenderse a las superiores, como también provocar debilidad muscular y trastornos de la marcha².

En pacientes que presentan signos o síntomas de polineuropatía sensitivomotora progresiva, la historia familiar de polineuropatía o cardiopatía, una neuropatía periférica motora idiopática que puede remedar una polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), o la presencia de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, deben hacer sospechar hATTR. También son factores indicadores de una posible hATTR la neuropatía periférica caracterizada por alteraciones termoalgésicas y/o déficit motor, progresiva, con compromiso disautonómico, y manifestaciones cardiovasculares como alteraciones de la conducción

cardíaca e hipertrofia ventricular sin HTA^{3,4,11}.

En el contexto apropiado, y excluyendo sus causas más comunes, el STC es una señal de alerta para la hATTR-PN, especialmente si es bilateral, se manifiesta precozmente sin factores de riesgo (comorbilidad, actividades manuales), o hay antecedentes familiares positivos para amiloidosis, pudiendo preceder a la aparición de otros síntomas neurológicos entre 7 y 10 años^{16,17,4}.

Recomendaciones

En pacientes con síntomas o signos de neuropatía axonal sensitivo-motora idiopática, de predominio motor y progresión rápida en regiones no endémicas, como Chile, debe sospecharse hATTR si hay asociado (Figura 2).

- Historia familiar de neuropatía y/o cardiopatía, arritmias y muerte súbita.
- Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada.
- Disfunción autonómica.
- Síndrome del túnel carpiano bilateral
- Raquiostenosis lumbar
- Compromiso multisistémico (alteraciones cardíacas, gastrointestinales, renales).
- Compromiso ocular.

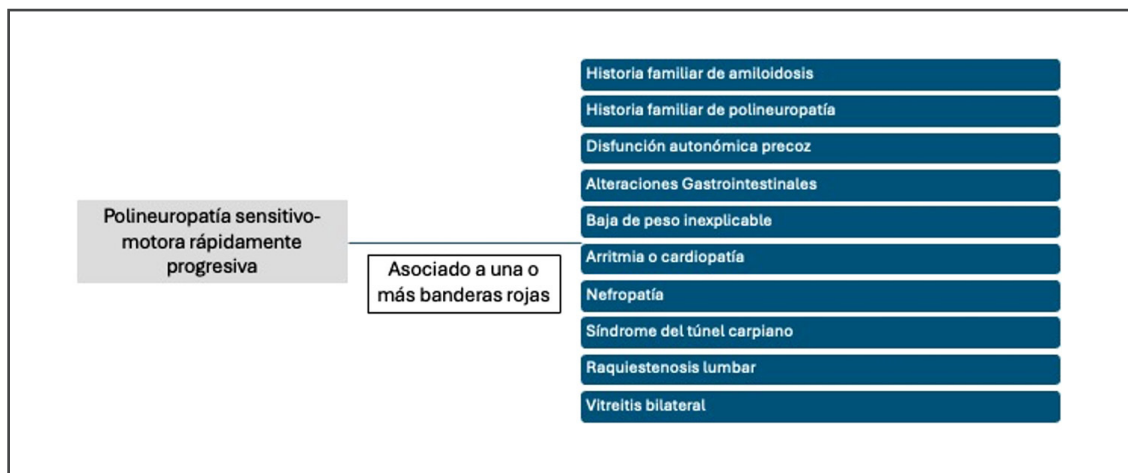


Figura 2: Signos de alerta diagnóstica de amiloidosis familiar (hATTR) en pacientes con polineuropatía de etiología no establecida.

Diagnóstico de la hATTR

En los pacientes de regiones endémicas, el diagnóstico suele realizarse en el plazo de 1 año desde el inicio de los síntomas. Por el contrario, en regiones no endémicas, el retraso en el diagnóstico puede ser de más de 3 años, como resultado de diversos factores, especialmente una historia familiar negativa^{1,4}.

En pacientes con signos o síntomas sugerentes de hATTR, es importante obtener una historia clínica detallada, abarcando signos y síntomas de la enfermedad sistémica y una historia familiar completa¹⁰.

Al momento de plantear los diagnósticos diferenciales se deben tener presentes los síntomas y signos clínicos iniciales del tipo de neuropatía que afecta al paciente²⁶.

El diagnóstico de polineuropatía inflamatoria crónica desmielinizante (CIDP) es un error frecuente para considerar, pero aquí las banderas rojas de dolor neuropático severo, el compromiso sensitivo proximal de muñecas y rodillas, la disfunción autonómica, el estudio de neuroconducción sensitivo motora que muestra un patrón axonal, así como a veces, la refractariedad al tratamiento inmunomodulador o inmunosupresor, nos permitirán sospechar de algo más sistémico, diferenciarlo de una

neuropatía axonal como es la amiloidótica o plantear una causa genética.

El diagnóstico diferencial de una polineuropatía axonal longitud dependiente incluye la polineuropatía axonal idiopática, la raquiestenosis lumbosacra, la neuropatía diabética, las variantes axonales de polineuropatía de Charcot-Marie-Tooth, la neuropatía tóxica, la alcohólica y la relacionada con paraproteinemias, entre otras neuropatías axonales^{1,4,5}.

Existen tres biomarcadores diagnósticos principales para hATTR-PN. El estudio molecular del gen *TTR*; la biopsia de distintos tejidos para identificar depósitos de amiloide, y la cintigrafía ósea con pirofosfato⁵. Sus indicaciones se describen en la tabla 1.

Antes de realizar pruebas genéticas a un individuo sospechoso de tener hATTR, se debe realizar asesoramiento genético y, si se identifica una variante *TTR*, el estudio y asesoramiento deben extenderse a los familiares en riesgo del individuo que puedan ser portadores de variantes *TTR*³.

Tras la sospecha clínica se puede realizar una biopsia de diferentes tejidos, para buscar, con tinción de rojo Congo, depósitos de amiloide que dan una birrefringencia verde manzana característica bajo luz polarizada^{5,6,16}. La sensibilidad y precisión de las biopsias de tejido puede variar

Tabla 1. Principales biomarcadores diagnósticos para hATTR-PN.

Prueba diagnóstica	Indicaciones y comentarios
Test de pesquisa genética	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con sospecha alta de hATTR (ej., familiares de paciente afectados). • Pacientes con neuropatía idiopática, CIDP atípica, progresiva, y con síntomas sensitivos iniciales, especialmente aquellos con dolor, asociado a enfermedad cardíaca o disautonomía, en los que no se haya demostrado causa y/o que no responden a los tratamientos convencionales^{5,6,9}. • Pacientes en los que se haya diagnosticado una neuropatía u otro compromiso por depósito de amiloide¹⁸.
Biopsia de distintos tejidos para identificar depósitos de amiloide	<ul style="list-style-type: none"> • Biopsias de grasa subcutánea de la pared abdominal, piel, mucosa gástrica o rectal, nervio sural, endocardio y grasa peritendinosa de muestras de cirugía del túnel carpiano^{5,6,16}. • Las biopsias mínimamente invasivas, incluyendo biopsia de glándula salival labial, de piel por punción (“punch”), y de grasa de pared abdominal son preferibles a la biopsia de nervio⁵. • En biopsia de piel a nivel distal de la pierna, el amiloide puede ser detectado en un 70%-100% en individuos sintomáticos con una sensibilidad diagnóstica de 70 a 85% y especificidad de 100%, si es que se analizan dos muestras y varios cortes por muestra¹⁹. • La biopsia de glándula salival labial tiene una sensibilidad de hasta el 91% y una especificidad del 100%¹⁶. • La sensibilidad de la biopsia endoscópica de la mucosa gastrointestinal es aproximadamente del 85%; la biopsia del nervio sural es menos sensible porque el depósito de amiloide suele ser irregular¹⁶.
Cintigrafía ósea pirofosfato	<ul style="list-style-type: none"> • La captación cardíaca de los trazadores utilizados es una medida del depósito de amiloide cardíaco. • Tiene la ventaja de evitar las biopsias de miocardio en pacientes portadores de variantes patógenas de TTR, aunque es recomendable sólo si las biopsias de piel mínimamente invasivas son negativas⁵.

según el tejido, del procesamiento y la experiencia del centro que realiza el estudio histopatológico³. Una biopsia negativa no descarta el diagnóstico de amiloidosis hATTR, debido a que la sensibilidad varía según el tejido u órgano biopsiado, la experiencia del patólogo, la mutación *TTR* y la edad del paciente; en algunos casos, pueden ser necesarias múltiples biopsias para la demostración de amiloide^{3,5,20}. En pacientes asintomáticos portadores de variantes patogénicas de *TTR* se ha demostrado una reducción de la densidad de fibras delgadas intraepidérmicas, principalmente en segmentos distales de la pierna⁵. La biopsia de piel por punción se utiliza cada vez más para evaluar la densidad de fibras delgadas intraepidérmicas (sensitivas) y sudomotoras (autónomas); es segura y bien tolerada y además permite evaluar en el mismo tejido la presencia de amiloide y sirve como marcador de la progresión de la enfermedad^{5,20}.

Aparte de las pruebas que permiten demostrar la presencia de amiloide, hay otras que se realizan durante el proceso de diagnóstico para la demostración de signos característicos de la enfermedad, como son:

- Estudios de conducción nerviosa y electromiografía, para estudiar la afectación de las fibras mielínicas gruesas⁶.
- QST (Quantitative sensory testing) o TSA (Thermal Sensory Analysis), para estudiar la función de las fibras aferentes de diámetro pequeño (fibras A δ y C)²².
- Sudoscan[®], para determinar la gravedad y la distribución corporal de la insuficiencia sudorípara¹².
- Holter de ritmo y ecocardiografía con estudio de parámetros de deformación cardíaca (strain), para detectar arritmias y miocardiopatía respectivamente.
- Cribado de gammapatía monoclonal (electroforesis en suero y orina, inmunofijación y cuantificación cadenas livianas en suero)^{1,23}.

Dado que la hATTR es una enfermedad sistémica, los médicos deben estar atentos a otras manifestaciones además de las del sistema nervioso periférico, como las cardíacas, oculares y renales. Asimismo, puede estudiarse la naturaleza de los

depósitos de amiloide a través de espectrometría de masas, que detecta la proteína principal responsable de la acumulación amiloide en los tejidos y permite identificar si este corresponde a *TTR*²³. El acceso a algunas de estas pruebas es muy limitado en Chile, sin embargo, la demostración de amiloide por biopsia está disponible en la mayor parte de los laboratorios de patología del país.

Es importante destacar que la sola presencia de amiloide en los tejidos no es diagnóstica de amiloidosis hereditaria, ya que existen formas adquiridas de amiloidosis. Asimismo, la detección de variantes patogénicas de *TTR* no son suficientes per se para el diagnóstico de la enfermedad, porque hay pacientes portadores de variantes *TTR* sin evidencia de enfermedad. En ese sentido, para el diagnóstico de hATTR se debe verificar la concurrencia de las manifestaciones clínicas características, los depósitos de amiloide TTR γ , y la presencia de variantes patogénicas en el gen *TTR*.

Recomendaciones

Ante la sospecha clínica de una amiloidosis heredofamiliar, con síntomas y signos de neuropatía (hATTR-NP) clínica no concluyente y/o sin demostración de la variante patogénica, se recomienda (Figura 3).

1. Confirmar la presencia y características de la neuropatía con estudios de conducción nerviosa, evaluando fibras motoras y sensitivas; TSA, para evaluar las fibras delgadas, y laboratorio para excluir causas frecuentes de polineuropatía (HbA1c, B12 sérica con metabolitos, serología, estudio de gammapatía monoclonal, etc.)
2. Pruebas genéticas para confirmar mutación en el gen *TTR* y excluir otras formas de neuropatía hereditaria (CMT). La secuenciación del ADN del gen *TTR* es el "gold standard" para apoyar o excluir un diagnóstico de hATTR.
3. Comentario: En la actualidad, las pruebas genéticas no están disponibles en el sistema público chileno, por lo que el acceso a la prueba depende de la posibilidad de cada paciente de pagarlo o de las gestiones que cada equipo de salud pueda hacer en su centro para encontrar financiamiento para su realización.

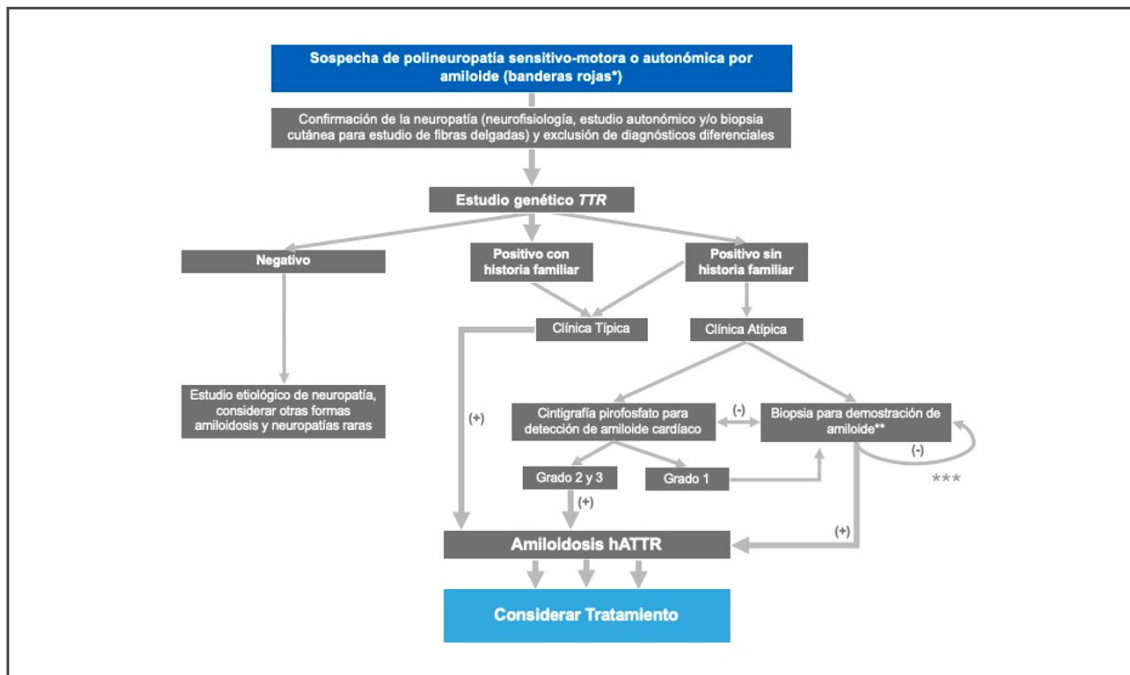


Figura 3: Algoritmo diagnóstico hATTR-NP en Chile.

Ante la sospecha clínica de neuropatía amiloidótica, debe confirmarse y caracterizarse la neuropatía, así como excluir posibles diagnósticos diferenciales más comunes, incluyendo la pesquisa genética para TTR y otras neuropatías hereditarias. Si se detecta una variante patogénica en el gen TTR, y las manifestaciones clínicas son concluyentes de amiloidosis (clínica típica), se confirma el diagnóstico y debe considerarse el tratamiento. En los casos en que hay variantes patogénicas pero las manifestaciones clínicas no son concluyentes (clínica atípica), debe confirmarse la presencia de depósitos de amiloide en los tejidos, incluyendo nervio y corazón, así como estadificar el grado de amiloidosis cardíaca. En el caso de haber antecedentes familiares debe hacerse seguimiento para detectar signos de amiloidosis. Cuando el cintigrama cardíaco y la biopsia son negativos para amiloide, debe repetirse la biopsia en otro tejido/sitio***. Cuando la pesquisa genética es negativa, se descarta el diagnóstico de hATTR-NP, y deben investigarse otras posibles etiologías. Adaptado de Gillmore et al. 2022¹⁸; * Ver figura 2; ** Solicitar tinción de Rojo Congo o inmunohistoquímica para amiloide. La elección del sitio de biopsia dependerá de la experiencia y recursos del centro que la realiza; hATTR amiloidosis hereditaria por transtiretina. Grados 1,2,3 refiere a niveles de captación de marcador en corazón²⁴.

4. El consejo genético debe incluir información sobre la enfermedad y planificación familiar.
5. Comentario: En Chile hay pocos genetistas, y no existe el asesor genético como carrera profesional, por lo que el acceso al consejo genético es limitado y la responsabilidad de hacerlo recae sobre el médico tratante.
6. Demostrar el depósito de amiloide en los tejidos, con biopsia con tinción rojo Congo

- y/o inmunohistoquímica para amiloide TTR. La muestra para biopsia debe tomarse del lugar con mayor probabilidad que exista amiloide y de ser posible, realizar estudio del amiloide con espectrometría en masa para identificar el tipo de amiloide.
7. Comentario: La tinción de rojo Congo está disponible en la mayor parte de servicios de anatomía patológica de Chile, no así la inmunohistoquímica para amiloide TTR y la espectrometría de masa. La demostración de

amiloide en tejidos mediante biopsia, es una práctica recomendada pero no mandatoria, debido a la variabilidad de la sensibilidad y especificidad de las técnicas histológicas y otras, como la cintigrafía cardíaca, que pueden resultar normales para demostrar la presencia de amiloide en pacientes afectados, y podría retrasar innecesariamente el diagnóstico.

8. En pacientes con diagnóstico genético de hATTR, está indicado realizar la prueba TSA cuando el estudio de conducción nerviosa es normal y se requiere confirmación de afectación de las fibras delgadas.
9. La biopsia de piel está indicada para la demostración de neuropatía de fibras delgadas, y puede revelar la presencia de amiloide^{5,20}.
10. Si en un paciente con sospecha de amiloidosis hATTR la biopsia es negativa, realizar cintigrafía cardíaca y/o repetir la biopsia en otro tejido para demostrar depósitos de amiloide.
11. La ecocardiografía strain puede evidenciar una miocardiopatía hipertrófica.
12. La cintigrafía cardíaca con pirofosfato puede demostrar depósitos de amiloide cardíaco cuando se sospecha compromiso cardíaco en ausencia de gammapatía monoclonal.

Seguimiento de la evolución de la enfermedad

Los pacientes con diagnóstico confirmado deben ser seguidos de forma rutinaria para controlar la progresión de la enfermedad. La frecuencia de las valoraciones debe ajustarse según la evolución de los síntomas^{16,25,26}.

Para evaluar el grado de discapacidad en pacientes con hATTR-PN, las herramientas útiles en la práctica clínica incluyen el sistema de estadificación Familiar Amyloid Polyneuropathy (FAP) y la escala Polineuropathy Disability (PND)^{25,26}. Sin embargo, estas escalas clínicas sólo proporcionan un indicador genérico del estado general de la enfermedad y no son sensibles al seguimiento de la progresión de la enfermedad en el corto plazo. Para evaluar mejor todos los aspectos de la polineuropatía, se desarrolló la Neuropathy Impairment Score (NIS) y la NIS-lower limbs (NIS-LL), que incluyen la debilidad, los reflejos y la evaluación sensorial como variables clínicas.

A pesar de ello, estas escalas tienen algunas limitaciones, por lo que se creó el NIS+7, que combina la evaluación clínica con siete pruebas electrofisiológicas para caracterizar mejor y cuantificar el daño neuropático^{4,6}.

Otras escalas clínicas útiles son los cuestionarios Composite Autonomic Symptom Scale-31 (COMPASS-31) y Compound Autonomic Dysfunction Test (CADT) para valorar los síntomas autonómicos; la Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) para evaluar las actividades de la vida diaria; el cuestionario Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (QoL-DN) para estimar la calidad de vida; la prueba de la marcha de 6 y 10 minutos (10MWT y 6MWT) y la prueba de fuerza de agarre manual (dinamómetro) para evaluar la función motora^{6,24}.

El examen instrumental Sudoscan[®] permite explorar la función sudorípara y es un indicador de la pérdida de fibras delgadas lo que permite monitorear la progresión de la enfermedad en la hATTR de aparición tardía^{6,25}.

Al ser una enfermedad sistémica, el manejo de los pacientes con hATTR requiere un enfoque multidisciplinario, con seguimiento de la afectación neurológica, cardíaca, renal y ocular. El seguimiento sistemático y regular de los portadores asintomáticos de variantes patogénicas de *TTR* es esencial para detectar signos tempranos de la enfermedad^{3,4,5,6}.

Recomendaciones

1. En portadores presintomáticos, el seguimiento de la neuropatía se debería iniciar entre los 5 y 10 años antes de la edad estimada de inicio de los síntomas (en base a la variante genética y considerando la edad de inicio del caso índice).
2. En portadores presintomáticos, el control debería ser, como mínimo, cada dos años, e idealmente en forma anual, o antes en caso de aparición de síntomas.
3. En portadores sintomáticos, el control debe hacerse cada 3-4 meses, según la evolución de los síntomas.
4. Realizar otras evaluaciones de acuerdo con el compromiso multisistémico que el paciente pueda presentar, especialmente:

5. Evaluación cardiológica.
6. Parámetros de funcionalidad renal evaluación nefrológica.
7. Evaluación oftalmológica.

Conclusión

En Chile desconocemos la prevalencia e incidencia reales de la amiloidosis familiar (hATTR). Dado que es una condición para la que se dispone de tratamiento modificador del curso natural de la enfermedad, es importante promover el conocimiento acerca de sus manifestaciones, para facilitar un diagnóstico precoz y el acceso de los pacientes a tratamientos modificadores de enfermedad.

Agradecimientos

El grupo de trabajo agradece al Dr. Fabio Barroso por la revisión y discusión críticas del manuscrito.

Referencias

1. Gertz MA. Hereditary ATTR amyloidosis: Burden of illness and diagnostic challenges. *Am J Manag Care.* 2017; 23: S107-S112.
2. Benson MD, Dasgupta NR, Rao R. Diagnosis and Screening of Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR): Current Strategies and Guidelines. *Ther Clin Risk Manag.* 2020; 16: 749-758.
3. Karam C, Mauermann ML, Gonzalez-Duarte A, Kaku MC, Ajroud-Driss S, Brannagan TH 3rd, et al. Diagnosis and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy in the United States: Recommendations from a panel of experts. *Muscle Nerve.* 2024; 69(3): 273-287.
4. Poli L, Labella B, Cotti Piccinelli S, Caria F, Risi B, Damioli S, et al. Hereditary transthyretin amyloidosis: A comprehensive review with a focus on peripheral neuropathy. *Front Neurol.* 2023; 14: 1242815.
5. Adams D, Sekijima Y, Conceição I, Waddington-Cruz M, Polydefkis M, Echaniz-Laguna A, Reilly MM. Hereditary transthyretin amyloid neuropathies: Advances in pathophysiology, biomarkers, and treatment. *Lancet Neurol.* 2023; 22(11): 1061-1074.
6. Luigetti M, Romano A, Di Paolantonio A, Bisogni G, Sabatelli M. Diagnosis and Treatment of Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR) Polyneuropathy: Current Perspectives on Improving Patient Care. *Ther Clin Risk Manag.* 2020; 16: 109-123.
7. Cruz M W, Barroso F, González-Duarte A, Mundayt R, Ong M L. The demographic, genetic, and clinical characteristics of Latin American subjects enrolled in the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey. *Amyloid.* 2017; 24(sup1): 107-108.
8. Matamala JM. Polineuropatía por amiloidosis por transtiretina de inicio tardío. Caso clínico. *Rev Méd Chile.* 2022; 150(9): 1260-1265.
9. Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015; 86(9): 1036-1043.
10. Conceição I, González-Duarte A, Obici L, Schmidt HH, Simoneau D, Ong ML, Amass L. "Red-flag" symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2016; 21(1): 5-9.
11. Carroll A, Dyck PJ, de Carvalho M, Kennerson M, Reilly MM, Kiernan MC, et al. Novel approaches to diagnosis and management of hereditary transthyretin amyloidosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022; 93(6): 668-678.
12. Posadas Martínez ML, Aguirre MA, Belziti C, Brouet E, Auteri MA, Forte AL, et al. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico de la amiloidosis: Parte 1/3. Año 2020 [Clinical Practice Guidelines for diagnosis of amyloidosis: Part 1/3 Year 2020]. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba.* 2021; 78(1): 74-82. Spanish.
13. Varela-Cruz M, Díaz-Bravo L, García-Durán R. Descripción y usos del método Delphi en investigaciones del área de la salud. *Inv Ed Med.* 2012; 1(2): 90-95.
14. Cabero Almenara J, Infante Moro A. Empleo del método Delphi y su empleo en la investigación en comunicación y educación. *Educat. Rev Electr Tecnol Educ.* 2014; (48): a272.
15. Théaudin M, Lozeron P, Algalarrondo V, et al. Upper limb onset of hereditary transthyretin familial amyloidosis is common in non-endemic areas. *Eur J Neurol.* 2019; 26:497-e36.
16. Sekijima Y, Nakamura K. Hereditary Transthyretin Amyloidosis. 2001 Nov 5 [Updated 2024 May 30]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al. editors. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024.
17. Karam C, Dimitrova D, Christ M, Heitner SB. Carpal tunnel syndrome and associated symptoms as first manifestation of hATTR amyloidosis. *Neurol Clin Pract.* 2019; 9(4): 309-313.
18. Gillmore JD, Reilly MM, Coats CJ, Cooper R, Cox H, Coyne MRE, et al. Clinical and Genetic Evaluation of People with or at Risk of Hereditary ATTR Amyloidosis: An Expert Opinion and Consensus on Best Practice in Ireland and the UK. *Adv Ther.* 2022; 39(6): 2292-2301.
19. Leonardi L, Adam C, Beaudonnet G, Beauvais D, Cauquil C, Not A, et al. Skin amyloid deposits and nerve fiber loss as markers of neuropathy onset and progression in hereditary transthyretin amyloidosis. *Eur J Neurol.* 2022; 29(5): 1477-1487.
20. Freeman R, González-Duarte A, Barroso F, Campagnolo M, Rajan S, García J, et al. Cutaneous amyloid is a biomarker in early ATTRv neuropathy and progresses across disease stages. *Ann Clin Transl Neurol.* 2022; 9(9): 1370-1383.

21. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Non-biopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016; 133: 2404-2412.
22. Tozza S, Severi D, Palumbo G, Provitera V, Ruggiero L, Dubbioso R, et al. Quantitative Sensory Testing in Late-Onset ATTRv Presymptomatic Subjects: A Single Center Experience. *Biomedicines*. 2022; 10(11): 2877.
23. Gertz M, Adams D, Ando Y, Beirão JM, Bokhari S, Coelho T, et al. Avoiding misdiagnosis: Expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin amyloidosis for the general practitioner. *BMC Fam Pract*. 2020; 21(1): 198.
24. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur J Heart Fail*. 2021; 23(4): 512-526.
25. Adams D, Algalarrondo V, Polydefkis M, Sarswat N, Slama MS, Nativi-Nicolau J. Expert opinion on monitoring symptomatic hereditary transthyretin-mediated amyloidosis and assessment of disease progression. *Orphanet J Rare Dis*. 2021; 16(1): 411.
26. Adams D, Ando Y, Beirão JM, Coelho T, Gertz MA, Gillmore JD, et al. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *J Neurol*. 2021; 268(6): 2109-2122.