

# Variabilidad clínica y analítica en casos con polineuropatía amiloidótica familiar (PAF-TTR): comparación entre portadores sanos y pacientes sintomáticos

*Clinical and laboratory test in patients with familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP): differences between symptomatic patients and asymptomatic carriers*

**Manuel Raya-Cruz<sup>1</sup>, Juan Buades-Reines<sup>1</sup>, Cristina Gállego-Lezaun<sup>1</sup>, Tomás Ripoll-Vera<sup>2</sup>, Mercedes Usón-Martín<sup>3</sup>**

1. Servicio de Medicina Interna. Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca, Illes Balears. 2. Servicio de Cardiología. Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca, Illes Balears. 3. Servicio de Neurología. Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca, Illes Balears.

## Correspondencia

Manuel Raya Cruz

Servicio de Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas

Hospital Son Llàtzer. Ctra. Manacor, Km. 4,0

07198 - Palma de Mallorca, Illes Balears

Tel.: 871 20 20 00 Fax: 871 20 20 27

E-mail: manuelraya@hotmail.com

Recibido: 1 - IX - 2015

Aceptado: 28 - IX - 2015

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.30.03.33

## Resumen

**Introducción:** La polineuropatía amiloidótica familiar asociada a transtirretina (PAF-TTR) es una enfermedad causada por el depósito del depósito de amiloide en los tejidos, cuya proteína precursora es la transtirretina. La afectación clínica y las alteraciones analíticas dependen del estadio y del momento del diagnóstico de la enfermedad.

**Métodos:** Estudio transversal, observacional donde se recogieron datos clínicos y analíticos de 10 pacientes sintomáticos y 10 portadores asintomáticos.

**Resultados:** De un total de 20 casos: 14 mujeres (70%) con una mediana de edad de 47.5 años. Todos los portadores asintomáticos se diagnosticaron por cribado familiar y el 90% de los pacientes sintomáticos tenían déficit sensitivo al diagnóstico con electromiograma (EMG) patológico ( $p=0,016$ ). Los pacientes sintomáticos tenían mayor variabilidad de presión arterial, sistólica ( $p=0,016$ ), diastólica ( $p=0,045$ ) y de frecuencia cardíaca ( $p<0,005$ ). En las alteraciones analíticas destacan un descenso de T4 libre ( $p<0,005$ ) y la elevación de cistatina C ( $p=0,046$ ) en los pacientes sintomáticos. En cuanto a la comparación por edades en 9 (45%) casos se realizó un diagnóstico tardío ( $\geq 50$  años) y en 11 (55%) diagnóstico precoz ( $< 50$  años), la edad media era de 38,55 vs 61,56 años ( $p<0,005$ ). Los diagnosticados de forma tardía tenían proteínas totales bajas ( $p=0,008$ ), elevación de BUN sérica ( $p<0,005$ ) y cistatina C ( $p=0,04$ ).

**Conclusiones:** Los pacientes sintomáticos fueron diagnosticados por la presencia de síntomas neurológicos y disfunción autonómica. En cuanto a la comparación entre la edad al diagnóstico, los casos con diagnóstico precoz presentaban mayor implicación familiar, menor número de órganos afectados, escasa sintomatología neurológica y manifestaciones más leves.

**Palabras clave:** Polineuropatía amiloidótica familiar; Transtirretina; portador asintomático; paciente sintomático; diagnóstico temprano; diagnóstico tardío

## Abstract

**Background:** Transthyretin-associated Familial Amyloid Polyneuropathy (TTR-PAF) is a disease caused by the deposit of abnormal transthyretin on the tissues, mainly on the nerves. The clinical affectation and laboratory test alterations depend on the clinical stage and the moment of disease diagnosis.

**Methods:** A cross-sectional, observational study was performed. Medical records and laboratory test information of 20 patients: 10 symptomatic patients and 10 asymptomatic carriers.

**Results:** Out of a total of 20 patients: 14 women (70 %) with a median age of 47.5 years. All of asymptomatic carriers were diagnosed for family history and 90 % of the symptomatic patients had neurologic impairment demonstrated with pathological electroneurography (NC) ( $p=0.016$ ). The symptomatic patients had higher variability of blood pressure both systolic ( $p=0.016$ ) and diastolic ( $p=0.045$ ) and of heart rate ( $p<0.005$ ). Regarding laboratory test alterations this patients presented a decrease of free T4 ( $p<0.005$ ) and an increase of cystatine C ( $p=0.046$ ). As for the comparison by age-at-onset in 9 (45 %) cases the diagnosis was late-onset ( $\geq 50$  years) and 11 (55 %) early-onset ( $< 50$  years). Mean age was 38.55 vs 61.56 years ( $p<0.005$ ). The late-onset group had a decrease of total proteins ( $p=0.008$ ) and an increase of BUN ( $p<0.005$ ) and cystatine C ( $p=0.04$ ).

**Conclusions:** Symptomatic patients were diagnosed by the presence of neurologic symptoms and vegetative symptoms. As to the comparison of age-at-onset, the early-onset has greater family history, minor number of affected organs, low neurological involvement and mild symptoms.

**Keywords:** Familial amyloid polyneuropathy, TTR, Transthyretin, Asymptomatic carriers, Symptomatic patient, early-onset, late-onset diagnosis

## Introducción

La polineuropatía amiloidótica familiar (PAF) forma parte del grupo de amiloidosis sistémicas causadas por depósito extracelular de fibrillas de amiloide. La PAF está causada por más de 113 mutaciones amiloidogénicas que se han descrito en la actualidad, siendo la sustitución de metionina por valina en la posición 30 (Val30Met) del gen de la transtirretina (TTR) la variante más frecuente<sup>1</sup>. Es una enfermedad rara en el mundo, pero en zonas endémicas como Portugal<sup>2</sup> o Suecia<sup>3</sup> la prevalencia descrita ha sido de 151/100.000 habitantes y 104/100.000 habitantes respectivamente. En nuestro país se han descrito casos en Valencia, Vigo, Barcelona o Cantabria<sup>4-6</sup> pero el mayor foco endémico se encuentra en Mallorca donde se ha publicado recientemente una serie de 107 casos<sup>7</sup>.

El rango de edad de inicio de la clínica es muy amplio incluso en zonas endémicas, la clínica suele determinarse por una primera etapa con disfunción autonómica leve (gastroparesia, estreñimiento, diarrea o hipotensión postural) y deterioro sensitivo fundamentalmente en extremidades inferiores. En la segunda etapa existe una progresión de la disfunción autonómica, pudiendo existir afectación sensitivo-motora de los miembros superiores, por lo que habitualmente se precisa de ayuda para las actividades de la vida diaria. En la tercera etapa, la disfunción es grave pudiendo observarse incluso la parálisis completa y la muerte acontece aproximadamente a los 10 – 13 años del inicio de la clínica<sup>8</sup>. Los estadios clínicos de la enfermedad descritos por Coutinho y cols. en 1988 (**Tabla I**) están determinados por el grado de sintomatología neurológica tanto del sistema nervioso periférico como autonómico.

Para el diagnóstico son necesarios varios factores: antecedentes familiares, evidencia de polineuropatía, detección de TTR mutado y en los casos que no procedan de foco endémico, también la identificación de depósito de amiloide en los tejidos<sup>9</sup> (principalmente tejido adiposo, glándulas salivares, nervio o intestino). En lugares de foco endémico, el diagnóstico se realiza mayoritariamente mediante cribado familiar por la detección de TTR mutado a pacientes asintomáticos<sup>10</sup>, en los cuales el seguimiento periódico es determinante para la detección precoz y el inicio de tratamiento.

Clásicamente el único tratamiento disponible para la TTR-PAF ha sido el trasplante hepático, pero en la actualidad existen varios tratamientos farmacológicos cuyo objetivo principal es controlar la progresión de la enfermedad<sup>11</sup>.

Nuestro objetivo ha sido realizar una comparación entre pacientes sintomáticos y portadores asintomáticos, para revelar diferencias clínicas y/o analíticas y determinar los datos que podrían predecir el daño clínico de los portadores asintomáticos. Además se ha realizado un análisis comparativo según la edad al diagnóstico, diferenciando entre diagnóstico temprano (< 50 años) y diagnóstico tardío (≥50 años).

**Tabla I:** Clasificación PND: estadios clínicos\*

Estadio 0	Sin daño clínico
Estadio I	Alteraciones sensitivas pero capacidad de caminar conservada
Estadio II	Alteración para caminar pero sin precisar ayuda
Estadio IIIA	Caminar con ayuda de un bastón
Estadio IIIB	Caminar con ayuda de dos bastones
Estadio IV	Movilización en silla de ruedas o encamado

\*Adaptado de: Ando et al. Orphanet Journal of Rare Diseases 2013, 8:31

## Sujetos y métodos

### Ámbito

El estudio se ha realizado en el Hospital Son Llàtzer hospital comunitario con 350 camas, que da cobertura a un área de 225.000 habitantes de la isla de Mallorca.

### Diseño y criterios de inclusión

Se realizó un estudio transversal con 20 casos diagnosticados de TTR-PAF, extraídos de forma aleatoria de la base de datos de la unidad multidisciplinar para el tratamiento de la TTR-PAF.

Se consideró TTR-PAF cuando los individuos tenían mutación Val30Met positiva realizada mediante un test genético TTR/DNA para dicha mutación, que es la más prevalente en nuestro medio. El motivo del diagnóstico podía ser por cribado familiar en portadores asintomáticos o por la presencia de síntomas sugestivos de la enfermedad en los sintomáticos. Se consideraron portadores asintomáticos aquellos sin presencia de enfermedad visible en la exploración física y además en los que se hayan realizado pruebas complementarias como electromiograma (EMG), ecocardiograma transtorácico (ETT) o ECG de 12 derivaciones.

Los datos epidemiológicos, clínicos y analíticos fueron recogidos en el mes de septiembre de 2014 por la unidad multidisciplinar del hospital en las visitas clínicas realizadas durante el seguimiento.

### Variables recogidas

- Datos demográficos: edad actual, edad del diagnóstico, sexo y motivo de solicitud de la mutación.
- Manifestaciones clínicas en el caso de los pacientes sintomáticos: primer síntoma detectado, número de órganos afectados y gravedad de la enfermedad según la clasificación PND (12).
- Resultados de la exploración física: peso, talla, índice de masa corporal, TA en ortostatismo y posición supina, frecuencia cardíaca y temperatura.
- Resultados analíticos séricos: hemograma completo (fórmula leucocitaria, hemoglobina y recuento plaquetario), cifra de glucemia, HbA1c, ionograma (sodio, potasio, fósforo, calcio y cloro), parámetros de función renal (urea, creatinina, cistatina C), perfil tiroideo (TSH, T4 libre, T3 libre), urato, bicarbonato, colesterol total, proteínas totales y albúmina.
- Otras pruebas complementarias: alteraciones electrocar-

diográficas (trastorno del ritmo y/o trastorno intraventricular), ETT con la descripción del mismo y EMG con el tipo y nivel de afectación.

### Análisis estadístico

En primer lugar se realizó un estudio descriptivo de toda la población mediante el cálculo de frecuencias de cada una de las variables cualitativas así como la media, desviación estándar o mediana y rango intercuartílico para las variables cuantitativas. Posteriormente se realizó un análisis comparativo entre portadores asintomáticos y pacientes sintomáticos y otra comparación entre casos con diagnóstico precoz y tardío.

Para las variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi cuadrado (aplicando el test de Fisher en aquellos casos que fuera preciso). Para la comparación de las variables cuantitativas se utilizó la T de Student o U de Mann-Whitney para variables no paramétricas. El nivel de significación estadístico se estableció en 0,05 (en todos los contrastes de hipótesis, la hipótesis nula de la no diferencia se rechazó con un error tipo I o error alfa de menos de 0,05).

Para el almacenamiento y análisis de las variables se creó una base de datos utilizando el paquete estadístico SPSS 12.0 para Windows.

## Resultados

Se revisaron 20 casos, de los cuales 10 eran portadores asintomáticos y 10 pacientes sintomáticos con evidencia de enfermedad clínica.

Eran 6 (30%) varones y 14 mujeres (70%) con una mediana de edad de 47,5 (rango intercuartílico 31-76) años. En 12 casos (75%) no se evidenciaron antecedentes patológicos, entre los observados los más frecuentes fueron: 5 (25%) individuos con síndrome ansioso-depresivo y 3 hiperlipemia (15%).

Todos los portadores asintomáticos fueron diagnosticados mediante la realización del test genético por cribado familiar debido a la afectación de al menos un familiar de primer grado. Los pacientes sintomáticos al diagnóstico, presentaban parestesias en MMII en 9 casos (90%) y 1 (10%) paciente pérdida ponderal relevante.

La media en el retraso diagnóstico en los pacientes sintomáticos desde el inicio del primer síntoma hasta el diagnóstico genético fue de 4 ± 3,78 años. Todos los pacientes sintomáticos presentaban parestesias y además en 7 (70%) casos había afectación de otro órgano: 5 (50%) con diarrea y/o estreñimiento y 2 (20%) casos con palpitaciones o hipotensión postural.

En la exploración física destacaba una media del IMC de 25,98 ± 2,89, la FC media era de 74,5 ± 10,4 lat/

min, la cifra media de TA en ortostatismo fue de 110,8 ± 16,4 / 71 ± 10,3 mmHg y en supino 104,9 ± 13,1 / 67,6 ± 11,2 mmHg con una variabilidad media entre ambas de 6,4 ± 11,1 / 3,4 ± 9,7 mmHg. En cuanto a las pruebas complementarias, 6 (30%) pacientes tenían trastorno del ritmo: 4 (20%) bloqueo AV de 1º grado, 1 (10%) ritmo de marcapasos y 1 (10%) fibrilación auricular permanente. Se realizaron 9 ETT a los pacientes sintomáticos, de los cuales 4 (44,4%) eran normales, 2 (22,2%) aumento de refrigencia miocárdica, 2 (22,2%) hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI) de predominio septal y 1 (11,1%) caso con insuficiencia mitral leve, en el grupo de los individuos asintomáticos se realizaron 3 ETT, solamente uno patológico (HVI de predominio septal). Se solicitaron 16 (80%) EMG, todos los realizados en portadores asintomáticos 6 (37,5%) eran normales y de los 10 (37,5%) realizados en sintomáticos, 6 (37,5%) eran patológicos, de los cuales 3 (30%) presentaban afectación en miembros superiores e inferiores y 3 (30%) exclusivamente en miembros inferiores.

El resto y la significación estadística entre ambos grupos se describen en la **tabla II**.

Analíticamente los individuos presentaban una hemoglobina media de 13,8 ± 1,5 g/dL, en el estudio nutricional destacaban: cifra de leucocitos totales 7,11 ± 1,33 10<sup>9</sup>/L, albúmina 4,11 ± 0,25 g/L, proteínas totales 6,9 ± 0,3 g/L y colesterol total 193,4 ± 33,3 mg/dL. En el perfil renal se evidenció una BUN sérica de 33,48 ± 15,04 mg/dL, creatinina en sangre 0,78 ± 0,17, cistatina C 0,83 ± 0,26 mg/L, fosfato 3,18 ± 0,49 mEq/L, en el análisis de hormonas tiroideas: TSH 1,38 ± 0,64 µU/mL, T4 libre 2,51 ± 0,31 ng/dL y T3 libre 0,97 ± 0,11 pg/mL.

Las diferencias epidemiológicas, clínicas y analíticas entre el grupo de portadores asintomáticos y pacientes sintomáticos están descritas en las **tablas II y III**.

**Tabla II:** Diferencias epidemiológicas y clínicas entre portadores asintomáticos y pacientes sintomáticos

	Asintomático (%)	Sintomático (%)	p
Edad (años) media ± DS	41,2 ± 10,3	56,6 ± 13,3	0,01
Sexo (V/M)	2/8	4/6	NS (0,62)
Motivo de solicitud:			<b>&lt;0,005</b>
- Síntomas	0	10 (100)	
- Cribado familiar	10 (100)	0	
IMC	25,84 ± 2,2	26,13 ± 3,5	NS (0,83)
Variabilidad PAS (mmHg)	0,6 ± 9,5	12,2 ± 9,8	<b>0,016</b>
Variabilidad PAD (mmHg)	-0,9 ± 10,2	7,7 ± 7,3	<b>0,045</b>
FC (lpm)	68,5 ± 10,4	80,1 ± 6,7	<b>&lt;0,005</b>
Temperatura (°C)	36,7 ± 0,1	36,6 ± 0,1	NS (0,45)
Trastorno ritmo	2 (20)	4 (40)	NS (0,32)
Electromiograma			<b>0,016</b>
- Normal	6	4	
- Patológico	0	6	
Ecocardiograma transtorácico			NS (0,12)
- Normal	3	2	
- Patológico	2	8	

### Comparación entre individuos con diagnóstico precoz y tardío

De los 20 casos revisados en 9 (45%) el diagnóstico se había realizado de una forma tardía y en 11 (55%) el diagnóstico fue precoz. El grupo de diagnóstico precoz eran 9 (81,8%) mujeres y 2 (18,2%) varones, y el grupo de diagnóstico tardío eran 5 (55,5%) mujeres y 4 (44,5%) varones. La media de edad en el grupo de diagnóstico precoz era de 38,55 años y en el grupo de diagnóstico tardío de 61,56 años ( $p < 0,005$ ). La distribución según el estado clínico se representa en la **tabla IV**.

El diagnóstico en el grupo de  $< 50$  años fue por cribado familiar en 7 (63,7%), 3 casos (27,2%) por síntomas neurológicos y 1 (9,1%) individuo por pérdida de peso. Del grupo con diagnóstico tardío, 6 (66,6%) tenían clínica neurológica y 3 (33,4%) se diagnosticaron por cribado familiar.

En el grupo de diagnóstico precoz 4 (36,3%) casos presentaban clínica atribuible a TTR-PAF, de los cuales todos presentaban parestesias en MMII y 1 individuo además diarrea y/o estreñimiento. En los casos con diagnóstico tardío 6 (66,7%) presentaban parestesias en MMII y 4 (44,4%) también tenían síntomas gastrointestinales. En 3 casos de cada grupo se evidenciaron trastornos del ritmo cardíaco y los EMG realizados demostraban alteraciones en 3 (37,5%) de las 8 exploraciones realizadas en cada grupo. El resto de características epidemiológicas y clínicas están representadas en la **tabla V**.

Las determinaciones analíticas en el grupo de diagnóstico precoz en comparación con el grupo de diagnóstico tardío fueron: BUN sérica  $23,7 \pm 6,6$  vs  $45,1 \pm 13,7$  mg/dL ( $p < 0,005$ ), cistatina C  $0,73 \pm 0,1$  vs  $0,97 \pm 0,3$  mg/L ( $p = 0,04$ ) y proteínas totales  $7,16 \pm 0,3$  vs  $6,72 \pm 0,3$  g/dL ( $p < 0,005$ ). El resto de variables analíticas comparadas entre ambos grupos están descritas en la **tabla VI**.

**Tabla III:** Diferencias analíticas entre portadores asintomáticos y pacientes sintomáticos

	Asintomático (± DS)	Sintomático (± DS)	p
Glucemia (mg/dL)	95,8 ± 11,2	119,7 ± 36,9	NS (0,06)
HbA1c (%)	5,4 ± 0,2	5,7 ± 0,7	NS (0,18)
BUN (mg/dL)	29 ± 10,2	38,2 ± 17,7	NS (0,19)
Creatinina plasmática (mg/dL)	0,76 ± 0,1	0,81 ± 0,2	NS (0,50)
Cistatina C (mg/L)	0,72 ± 0,1	0,96 ± 0,3	<b>0,046</b>
Fosfato (mEq/L)	3,4 ± 0,3	2,9 ± 0,5	<b>0,039</b>
Proteínas totales (g/dL)	7,1 ± 0,47	6,9 ± 0,3	NS (0,69)
Albumina (mg/dL)	4,2 ± 0,2	4,0 ± 0,2	NS (0,09)
Colesterol total (mg/dL)	191,2 ± 36,6	195,7 ± 31,5	NS (0,77)
Leucocitos ( $10^9/L$ )	7,12 ± 1,4	7,11 ± 1,3	NS (0,21)
TSH ( $\mu U/mL$ )	1,56 ± 0,5	1,20 ± 0,7	NS (0,98)
T4 libre (ng/dL)	2,70 ± 0,2	2,33 ± 0,2	<b>&lt;0,005</b>
T3 libre (pg/mL)	0,96 ± 0,1	0,98 ± 0,1	NS (0,76)
Hemoglobina (g/dL)	13,96 ± 1,5	13,8 ± 1,7	NS (0,86)

**Tabla IV:** Estadios clínicos entre pacientes mayores y menores de 50 años

	< 50 años (%) n=11	> 50 años (%) n=9
Asintomático-portador	7 (63,6)	3 (33,3)
Estadio clínico		
- I	3 (27,2)	3 (33,3)
- II	1 (9,1)	-
- III	-	1 (11,1)
- IV	-	2 (22,2)

## Discusión

Se presenta un estudio transversal en el que se realiza una descripción clínica y analítica de 20 casos de individuos con TTR-PAF en diferentes fases de la enfermedad.

No hay estudios realizados en los que se comparen variables clínicas y analíticas entre portadores asintomáticos y pacientes sintomáticos, el objetivo de dicha comparación es determinar las diferencias entre ambos grupos. La importancia de conocer los parámetros de progresión de la enfermedad radica en que dada la situación de foco endémico donde está realizado el estudio, existen muchos pacientes que podrían beneficiarse de un seguimiento y/o tratamiento precoz.

El estadio clínico de la enfermedad en los casos asintomáticos es difícil de valorar clínicamente ya que los síntomas neurológicos pueden existir sin que haya afectación neurológica demostrable en las pruebas complementarias que se realizan de forma rutinaria en nuestro entorno<sup>13</sup>, de hecho en nuestro estudio 4 pacientes sintomáticos presentaban un EMG normal a pesar de que tenían parestesias en MMII. Aun así hemos podido evidenciar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a afectación neurológica e hipotensión postural. Los hallazgos del ETT corresponden con las alteraciones típicas de los pacientes con PAF, en el caso del portador asintomático donde se evidencia HVI de predominio septal podría tratarse de un caso de afección cardíaca sin síntomas neurológicos, pero no lo podemos confirmar ya que no se han evidenciado depósitos de amiloide en la biopsia cardíaca.

En cuanto a las determinaciones analíticas, dado que de manera clásica la manifestación clínica más frecuente a parte de la clínica neurológica, han sido la alteración del sistema cardíaco o renal, en nuestro estudio se han determinado parámetros para valorar de forma precoz el daño dichos órganos, evidenciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. En estudios previos la microalbuminuria y/o el daño renal han demostrado ser un marcador predictor de daño neurológico en pacientes sintomáticos<sup>14</sup>. También es frecuente en portadores asintomáticos la pérdida de peso, la presencia de anemia, disfunción tiroidea, malnutrición y/o desnutrición en relación al daño del sistema nervioso autónomo<sup>15</sup>, en nuestra serie se han detectado diferencias estadísticamente significativas en la T4 libre y

tendencia a la significación en los parámetros analíticos determinados para valorar el estado nutricional, como la albúmina y la cifra total de leucocitos.

En cuanto a la comparación de los grupos con diagnóstico precoz y tardío, recientemente se han descrito factores de anticipación generacional<sup>16</sup> que implican una edad de aparición más temprana en las nuevas generaciones, esto hace que la identificación de portadores asintomáticos menores de 50 años tenga relevancia en la evolución clínica y permita el inicio precoz de un tratamiento, ya que fármacos como el Tafamidis® han demostrado un control en la progresión de la enfermedad<sup>17</sup>.

Si realizamos comparaciones en cuanto al fenotipo clínico, en Portugal son más frecuentes las mujeres con diagnóstico temprano tal como ocurre en nuestro estudio (81,8% vs 19,2%), sin embargo en Japón son más frecuentes los pacientes varones. También hay diferencias en cuanto a la edad media al diagnóstico ya que en la serie previa publicada en nuestra comunidad, la edad media fue de 45,7 años<sup>18</sup> y de manera más reciente ha sido de 49,8 años<sup>7</sup>, pero en series el diagnóstico se realiza en pacientes más jóvenes (33,5 años), lo que podría implicar que existen otros factores genéticos o ambientales que modifiquen la enfermedad<sup>2</sup>.

En estudios previos realizados en zonas endémicas como Japón<sup>19-22</sup> y Portugal<sup>23</sup>, los pacientes con diagnóstico temprano están definidos por la presencia de alta penetrancia, suelen provenir de focos endémicos y clínicamente se caracterizan por tener pérdida de sensibilidad superficial y síntomas disautonómicos graves, sin embargo los pacientes con diagnóstico tardío no tienen una historia familiar previa, no provienen de foco endémico y clínicamente están caracterizados por pérdida de sensibilidad distal progresiva, pérdida de fuerza, afecta-

**Tabla VI:** Diferencias analíticas entre pacientes mayores y menores de 50 años

	< 50 años (± DS) n=11	> 50 años (± DS) n=9	p
Glucemia (mg/dL)	101,7 ± 23,5	115,1 ± 35	NS (0,32)
HbA1c (%)	5,35 ± 0,2	5,8 ± 0,7	NS (0,09)
BUN (mg/dL)	23,7 ± 6,6	45,1 ± 13,7	<b>&lt;0,005</b>
Creatinina plasmática (mg/dL)	0,73 ± 0,1	0,85 ± 0,2	NS (0,11)
Cistatina C (mg/L)	0,73 ± 0,1	0,97 ± 0,3	<b>0,04</b>
Proteínas totales (g/dL)	7,16 ± 0,3	6,72 ± 0,3	<b>0,008</b>
Albúmina (mg/dL)	4,15 ± 0,1	4 ± 0,3	NS (0,35)
Colesterol total (mg/dL)	196 ± 37,1	190 ± 30	NS (0,71)
Leucocitos (10 <sup>9</sup> /L)	7,54 ± 1,5	6,6 ± 0,8	NS (0,11)
TSH (μU/mL)	1,31 ± 0,4	1,46 ± 0,8	NS (0,61)
T4 libre (ng/dL)	2,55 ± 0,2	2,47 ± 0,3	NS (0,58)
T3 libre (pg/mL)	0,96 ± 0,08	0,99 ± 0,1	NS (0,60)
Hemoglobina (g/dL)	13,9 ± 1,5	13,8 ± 1,7	NS (0,98)

ción grave de miembros superiores y síntomas disautonómicos moderados. En nuestra serie los datos son similares ya que los pacientes con diagnóstico precoz en comparación con los diagnosticados de forma tardía se caracterizan por presentar implicación familiar (63,6% vs 33,4%), menor número de órganos afectados (36,3% vs 66,7%), baja sintomatología neurológica (36,4% vs 66,6%) y además de manera más leve, 3 EMG con afectación leve vs 3 con clínica moderada-grave en el grupo de diagnóstico tardío.

En los pacientes de nuestro estudio las determinaciones analíticas realizadas demuestran que los pacientes con diagnóstico tardío tienen datos de clínica renal y de malnutrición, llegando a la significación estadística en comparación con el grupo de diagnóstico precoz. No hay publicaciones en las que se hayan estudiado las diferencias analíticas entre ambos grupos aunque hay algunos estudios que han demostrado en los resultados preliminares que la disfunción del tracto urinario por infiltración del músculo detrusor de la vejiga puede aparecer como signo predictor de una neuropatía autonómica precoz, lo que determina también una disfunción a nivel renal<sup>24</sup>. Esto demostraría que es necesario continuar con estudios que realicen comparaciones entre ambos grupos para determinar los posibles factores de progresión de la enfermedad.

Como limitaciones cabe destacar que el número de pacientes estudiados es bajo y que posiblemente sean necesarios estudios multicéntricos que permitan mayores tamaños muestrales, ya que dada la escasa prevalencia de la enfermedad fuera de los focos endémicos, resulta difícil el reclutamiento. Sin embargo el número de casos presentado en este trabajo es similar al de estudios previos unicéntricos. Aun así se han podido demostrar diferencias significativas en resultados clínicos y analíticos que aportan información sobre la evolución de la enfermedad.

En conclusión se trata de un estudio transversal donde se demuestra que los pacientes sintomáticos son diag-

**Tabla V:** Diferencias epidemiológicas y clínicas entre pacientes mayores y menores de 50 años

	< 50 años (%) n=11	> 50 años (%) n=9	p
Sexo (V/M)	2/9	4/5	NS (0,33)
Motivo de solicitud:			NS (0,37)
- Síntomas	4	6	
- Cribado familiar	7	3	
IMC	25,18 ± 2,5	26,97 ± 3,1	NS (0,17)
Variabilidad PAS (mmHg)	5,27 ± 14,6	7,78 ± 4,7	NS (0,63)
Variabilidad PAD (mmHg)	1,73 ± 11,1	5,44 ± 8,1	NS (0,41)
FC (lpm)	74,5 ± 11,2	74 ± 10	NS (0,91)
Temperatura (°C)	36,7 ± 0,1	36,6 ± 0,1	NS (0,27)
Trastorno ritmo	3 (27,2)	3 (33,3)	NS (1)
Electromiograma			NS (1)
- Normal	5	5	
- Patológico	3	3	
Ecocardiograma transtorácico			NS (0,31)
- Normal	6	5	
- Patológico	1	3	

nosticados por la presencia de síntomas neurológicos, que además presentan hipotensión postural, alteraciones analíticas del perfil renal y tiroideo. En cuanto a la comparación entre grupos de edad los pacientes con menos de 50 años presentan mayor afectación familiar, menor número de órganos afectados, escasa clínica neurológica y manifestaciones más leves. La realización de un diagnóstico precoz asociado a un seguimiento clínico periódico, tanto en portadores asintomáticos como menores de 50 años, puede contribuir a detectar de forma precoz los síntomas y permitir instaurar tratamientos que eviten la progresión de la enfermedad.

## Bibliografía

- Connors LH, Lim A, Prokava T, Roskens VA, Costello CE. Tabulation of human transthyretin (TTR) variants, 2003. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. 2003;10(3):160-84.
- Sousa A, Coelho T, Barros J, Sequeiros J. Genetic epidemiology of familial amyloidotic polyneuropathy (FAP)-type I in Póvoa do Varzim and Vila do Conde (north of Portugal). *Am J Med Genet*. 1995;60(6):512-21.
- Andersson R. Familial amyloidosis with polyneuropathy. A clinical study based on patients living in northern Sweden. *Acta Med Scand Suppl*. 1976;590:1-64.
- Tomero Estébanez C, Soriano Soriano C, Giménez Escrich A, Rull Segura S. Late-onset familial amyloid polyneuropathy in the Safor (Valencia) area: four case reports. *Rev Clínica Esp*. 2007;207(2):75-6.
- Gómez H, Araujo-Fernández S, Arca-Blanco A, Novoa-Lamazares L, González-Vázquez L, Sánchez-Conde P, et al. Polineuropatía amiloideótica familiar tipo 1 de Andrade: serie de 4 casos. Ferrol, Spain: In XXVIII Reunión de la Sociedad Gallega de Medicina Interna; 2011. 13-14 May.
- Lladó L, Fabregat J, Ramos E, Baliellas C, Roca J, Casasnovas C. Sequential heart and liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy. *Med Clínica*. 2014;142(5):211-4.
- Reinés JB, Vera TR, Martín MU, Serra HA, Campins MMC, Millán JMD, et al. Epidemiology of transthyretin-associated familial amyloid polyneuropathy in the Majorcan area: Son Llàtzer Hospital descriptive study. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:29.
- Said G, Planté-Bordeneuve V. Familial amyloid polyneuropathy: a clinico-pathologic study. *J Neurol Sci*. 2009;284(1-2):149-54.
- Ando Y, Ueda M. Diagnosis and therapeutic approaches to transthyretin amyloidosis. *Curr Med Chem*. 2012;19(15):2312-23.
- Munar-Qués M, Viader-Farré C, Zabay-Becerril JM, Mulet-Ferrer JM. Early diagnosis and management of patients with familial ATTR amyloidosis receiving livers from asymptomatic variant TTR carriers. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. 2011;18(3):172-3.
- Ueda M, Ando Y. Recent advances in transthyretin amyloidosis therapy. *Transl Neurodegener*. 2014;3:19.
- Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon B-G, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:31.
- Lefaucheur J-P, Ng Wing Tin S, Kerschen P, Damy T, Planté-Bordeneuve V. Neurophysiological markers of small fibre neuropathy in TTR-FAP mutation carriers. *J Neurol*. 2013;260(6):1497-503.
- Lobato L, Beirão I, Silva M, Bravo F, Silvestre F, Guimarães S, et al. Familial ATTR amyloidosis: microalbuminuria as a predictor of symptomatic disease and clinical nephropathy. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2003;18(3):532-8.
- Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol*. 2011;10(12):1086-97.
- Lemos C, Coelho T, Alves-Ferreira M, Martins-da-Silva A, Sequeiros J, Mendonça D, et al. Overcoming artefact: anticipation in 284 Portuguese kindreds with familial amyloid polyneuropathy (FAP) ATTR-V30M. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(3):326-30.
- Coelho T, Maia LF, da Silva AM, Cruz MW, Planté-Bordeneuve V, Suhr OB, et al. Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol*. 2013;260(11):2802-14.
- Munar-Qués M, Saraiva MJM, Viader-Farré C, Zabay-Becerril JM, Mulet-Ferrer J. Genetic epidemiology of familial amyloid polyneuropathy in the Balearic Islands (Spain). *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. 2005;12(1):54-61.
- Koike H, Misu K, Sugiura M, Iijima M, Mori K, Yamamoto M, et al. Pathology of early- vs late-onset TTR Met30 familial amyloid polyneuropathy. *Neurology*. 13 de 2004;63(1):129-38.
- Koike H, Misu K, Ikeda S, Ando Y, Nakazato M, Ando E, et al. Type I (transthyretin Met30) familial amyloid polyneuropathy in Japan: early- vs late-onset form. *Arch Neurol*. 2002;59(11):1771-6.
- Sobue G, Koike H, Misu K, Hattori N, Yamamoto M, Ikeda S, et al. Clinicopathologic and genetic features of early- and late-onset FAP type I (FAP ATTR Val30Met) in Japan. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. 2003;10 Suppl 1:32-8.
- Koike H, Ando Y, Ueda M, Kawagashira Y, Iijima M, Fujitake J, et al. Distinct characteristics of amyloid deposits in early- and late-onset transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol Sci*. 2009;287(1-2):178-84.
- Conceição I, De Carvalho M. Clinical variability in type I familial amyloid polyneuropathy (Val30Met): comparison between late- and early-onset cases in Portugal. *Muscle Nerve*. 2007;35(1):116-8.
- Gomes MJ, Martins Silva A, Salinas Casado J, Castro Diaz D, Figueiredo A, Singla A, et al. Is lower urinary tract dysfunction an early marker of Portuguese type familial amyloidotic polyneuropathy in women? Preliminary results. *Arch Esp Urol*. 2014;67(6):557-64.

## Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Los autores quieren agradecer al Dr. Antoni Payeras Cifre por la colaboración en la revisión del texto y a Vanessa Benito Martorell por la ayuda en la realización de la parte logística del estudio.