

# Polineuropatía amiloidótica familiar de presentación tardía en la comarca de la Safor (Valencia): presentación de 4 casos

C. Tornero Estébanez<sup>a</sup>, C. Soriano Soriano<sup>b</sup>, A. Giménez Escrich<sup>c</sup> y S. Rull Segura<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Interna. <sup>b</sup>Sección de Neurología. Hospital Francisco de Borja. Gandía. Valencia.

<sup>c</sup>Servicio de Neurología y Departamento de Investigación. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

**Se presentan 4 casos de polineuropatía amiloidótica familiar diagnosticados en edades relativamente avanzadas y pertenecientes a 3 familias de nuestra comarca donde la enfermedad no era conocida. Se comentan el posible origen de la mutación y la necesidad de plantearse el diagnóstico incluso cuando no se conozcan antecedentes familiares o la edad de presentación sea tardía. En ocasiones la biopsia de nervio no muestra los depósitos al ser éstos parcheados, y son necesarios los estudios de ADN o la detección de transtirretina (TTR) anómala en suero para el diagnóstico.**

**PALABRAS CLAVE:** polineuropatía amiloidótica familiar, presentación tardía.

Tornero Estébanez C, Soriano Soriano C, Giménez Escrich A, Rull Segura S. Polineuropatía amiloidótica familiar de presentación tardía en la comarca de la Safor (Valencia): presentación de 4 casos. *Rev Clin Esp.* 2007; 207(2):75-6.

La polineuropatía amiloidótica familiar (PAF) fue descrita originalmente por Andrade<sup>1</sup> en Oporto como una amiloidosis sistémica hereditaria de sintomatología fundamentalmente neurológica y de presentación en edades medias de la vida. En nuestro país se han descrito familias en núcleos diversos (Mallorca, Cantabria, Huelva, etc.)<sup>2,3</sup>. En nuestra comarca, donde no se conocía la enfermedad, hemos diagnosticado en los últimos 7 años 4 pacientes en edades relativamente avanzadas, 2 ya comunicados<sup>4</sup>, pertenecientes a 3 familias de núcleos urbanos diferentes y no emparentadas entre sí. Se presenta la experiencia acumulada en estos enfermos y la evolución de los múltiples portadores asintomáticos de esta rara entidad.

## Caso clínico 1

Se trata de un varón diagnosticado a los 67 años tras 2 años de sintomatología compatible con polineuropatía progresiva. Portador de marcapasos desde 6 meses antes por síncope en el contexto de bloqueo trifásico intermitente. En la ecocardiografía se objetivó

Late-onset familial amyloid polyneuropathy in the Safor (Valencia) area: four case reports

**Four cases of late onset familial amyloid polyneuropathy diagnosed in relatively advanced ages and within 3 families of our area where the disease had never been described are presented. The possible origin of the mutation and need to consider this diagnosis even when there is no known family background or when the age of presentation is late are commented. The nerve biopsy does not always show the deposits as these are patchy and DNA studies or detection of abnormal TTR in serum are necessary for the diagnosis.**

**KEY WORDS:** amyloid polyneuropathy, late onset.

la infiltración miocárdica compatible con amiloide. En la biopsia de nervio sural se detectaron depósitos de amiloide con inmunohistoquímica positiva para la transtirretina (TTR). La detección en suero de TTR anómala amiloidogénica es positiva y el estudio de ADN es compatible con mutación del exón 2, característica de la PAF TTR-Met30. Tras desestimarse el trasplante hepático la polineuropatía progresó, padeciendo en los 2 años siguientes varias infecciones respiratorias que llevaron al paciente al fallecimiento.

En el estudio familiar mediante el anticuerpo monoclonal FD-6 para detección de TTR-Met30 circulante se diagnosticaron 13 portadores que permanecen asintomáticos hasta la actualidad.

## Caso clínico 2

Se trata de un varón diagnosticado a los 70 años tras polineuropatía progresiva de 7 años de evolución. Portador de marcapasos por paros sinusales 2 años antes. En la biopsia de nervio sural no se objetivaron los depósitos de amiloide, pero la detección de TTR-Met30 en suero, así como el estudio de ADN fue compatible con PAF TTR-Met30. Tras varias infecciones respiratorias de repetición y progresión de su polineuropatía, el paciente falleció alrededor de los 26 meses después. En el estudio familiar se diagnosticaron 5 portadores sanos de la mutación. Uno de ellos, hermano del paciente, diagnosticado a los 64 años, presentó sintomatología de polineuropatía 5 años después.

Correspondencia: C. Tornero Estébanez.

Servicio de Medicina Interna.

Hospital Francisco de Borja.

Paseo Germanías 71.

46700 Gandia. Valencia.

Correo electrónico: Tornero\_car@gva.es

Aceptado para su publicación el 18 de julio de 2006.

### Caso clínico 3

Se trata de una mujer diagnosticada a los 75 años tras 6 meses de sintomatología compatible con polineuropatía progresiva. En la biopsia del nervio sural se objetivó el depósito de amiloide con inmunofijación positiva para TTR. La detección de TTR anómala mediante FD-6 fue positiva, y el estudio de ADN fue compatible con mutación heterocigótica Val30Met. La sintomatología progresó en los siguientes meses, falleciendo a los 13 del diagnóstico. Los familiares no presentaban sintomatología, pero no accedieron al estudio genético.

Los 3 pacientes aunque originarios de nuestra comarca, procedían de núcleos urbanos diferentes. El rastreo en registros civiles y bautismales de hasta 3 generaciones anteriores no permitió establecer conexiones familiares entre ellos.

Se determinó el haplotipo de los dos primeros pacientes según la técnica descrita por Yoshioka et al<sup>5</sup> de amplificación de una parte del intrón 2 y 3 de la TTR, restricción enzimática con las enzimas MsP1, FnuHII y RsaI, y análisis de los polimorfismos de restricción. Ambos pacientes tenían el haplotipo I.

### Comentarios

La PAF se presenta habitualmente como una polineuropatía mixta de predominio axonal en edades medias de la vida, en ocasiones acompañada de afectación miocárdica o gastrointestinal, y en áreas y núcleos familiares donde la enfermedad es conocida. La observación de los depósitos de amiloide con captación inmunohistoquímica específica, la detección de la TTR anómala circulante y la presencia de las mutaciones características permiten el diagnóstico. El depósito amiloideo es parcheado, por lo que, como ocurrió en uno de nuestros pacientes, la biopsia puede ser negativa, dificultando la sospecha clínica. De herencia autosómica dominante, la mayoría de los pacientes son heterocigóticos, existiendo pocas diferencias con los casos homocigóticos<sup>6</sup>. En nuestra experiencia, como en la recogida en la literatura, no todos los portadores de la mutación desarrollarán la enfermedad, y aunque se han apuntado factores como la anticipación genética dentro de una misma familia, o la influencia de tóxicos como el alcohol, no están completamente establecidos los determinantes de la distinta penetrancia de la mutación<sup>7-8</sup>. Una vez establecido el diagnóstico, el trasplante ortotópico hepático puede considerarse como una posibilidad terapéutica que ha conseguido estabilización o lenta regresión de la sintomatología incluso con regeneración nerviosa<sup>9-10</sup>.

Los casos aquí descritos difieren de las formas de presentación clásica de esta entidad, y algunos autores han apuntado unas características específicas de estas formas de presentación tardía como son el encontrarse fuera de los núcleos clásicos y la ausencia de antecedentes familiares, pese a existir portadores asintomáticos, en relación a una baja penetrancia y a la ausencia de la anticipación genética; se describe también una distribución de

los depósitos amiloideos diferente, que se traduce en menor afectación autonómica y la ausencia de disociación en la afectación sensitiva<sup>11</sup>.

Respecto al origen de la mutación TTR-Met30, podría plantearse la existencia de un precursor común, incluso remoto, asociado a los movimientos migratorios de los siglos XIII-XV<sup>12</sup>. En nuestros pacientes el estudio de los árboles genealógicos solo nos permitió remontarnos 3 generaciones sin encontrar relación entre las tres familias, aunque uno de los apellidos coincidía en dos de los casos. Por el contrario, la pertenencia al haplotipo I como los pacientes de origen portugués y del gran núcleo mallorquín, apoyaría la posible existencia de ese precursor común remoto<sup>13-14</sup>.

Los casos presentados hacen de nuestra comarca un nuevo foco de PAF y nos recuerdan la necesidad de plantearse el diagnóstico en polineuropatías o miocardiopatías infiltrativas, de características clínicas compatibles, cuando no pueda establecerse otra etiología, incluso cuando no se conozcan antecedentes familiares o la edad de presentación sea tardía. En ocasiones la biopsia de nervio no muestra depósitos de amiloide al ser éstos parcheados, y son necesarios los estudios de ADN o la detección de TTR anómala en suero para el diagnóstico.

### Agradecimientos

Trabajo financiado por AISSA (Asociación para la investigación sanitaria de la Safor).

### BIBLIOGRAFÍA

1. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy. Familial atypical generalized amyloidoses with special involvement of peripheral nerves. *Brain*. 1952;75:408-27.
2. Munar-Qués M. Actualización de la amiloidosis. Amiloidosis hereditarias. *Med Clin*. 1994;103:109-15.
3. Munar-Qués M. Polineuropatía amiloidótica familiar 2003. *Med Clin*. 2003;121(3):100-1.
4. Soriano C, Tornero C, Navarro C, Jiménez A, Díaz S, Rull S. Polineuropatía amiloidótica familiar: dos nuevos casos de presentación tardía, con numerosos familiares portadores asintomáticos. *Rev Neurol*. 2001;33(5):494-5.
5. Yoshioka K, Furuya H, Sasaki H, Saravia MJM, Costa PP, Sakaki Y. Haplotype analysis of familial amyloidotic polyneuropathy. *Hum Genet*. 1989;9:13.
6. Yoshinaga T, Takei Y, Katayani K, Ikeda S. Postmortem findings in a familial amyloid polyneuropathy patient with homozygosity of the mutant Val30Met transthyretin gene. *Amyloid*. 2004;11:56-60.
7. Hardell L, Holmgren G, Steen L, Fredrikson M, Axelson O. Occupational and other risk factors for clinically overt familial amyloid polyneuropathy. *Epidemiology*. 1995;6(6):598-601.
8. Holmgren G, Costa PM, Andersson C, Asplund K, Steen L, Beckam L, et al. Geographical distribution of TTR met30 carriers in northern Sweden: discrepancy between carrier frequency and prevalence rate. *J Med Genet*. 1994;31(5):351-4.
9. Ikeda S, Takei Y, Yanagisawa N, Matsunami H, Hashikura Y, Ikegami T, et al. Peripheral nerves regenerated in familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Ann Intern Med*. 1997;127(8, Pt 1):618-20.
10. Bergethon PR, Sabin TD, Lewin D, Simms RW, Cohen AS, Skinner M. Improvement in the polyneuropathy associated with familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Neurology*. 1996;47(4):944-51.
11. 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 in Japan. *Amyloid*. 2003;10 Suppl 1:55-66.
12. Munar-Qués M, Saravia MJM, Viarder C, Zabay JM, Mulet J. Genetic epidemiology of familial amyloid polyneuropathy in the Balearic island (Spain) Amyloid. 2005;12(1):54-61.
13. Almeida MR, Aoyama N, Sakaki Y, Holmgren G, Ulf D, Ferlini A, et al. Haplotype analysis of common transthyretin mutations. *Hum Genet*. 1995;96:350-4.
14. Reilly MM, Adams D, Davis MB, Said G, Harding AE. Haplotype analysis of French, British and other European patients with familial amyloid polyneuropathy (met 30 and tyr 77). *J Neurol*. 1995;242:664-8.