



ORIGINAL

«Red flags» en pacientes con polineuropatía amiloidótica familiar relacionada con transtiretina (hATTR) en el momento del diagnóstico en un área no endémica de España



L. Silva-Hernández*, A. Horga Hernández, A. Valls Carbó, A. Guerrero Sola, M.T. Montalvo-Moraleda y L. Galán Dávila

Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

Recibido el 22 de enero de 2020; aceptado el 12 de junio de 2020

Accesible en línea el 28 de septiembre de 2020

PALABRAS CLAVE

Transtiretina;
hATTR;
Polineuropatía
amiloidótica familiar;
Red flags

Resumen

Introducción: La polineuropatía relacionada con el depósito de amiloide por transtiretina (hATTR, por sus siglas en inglés) es una enfermedad poco común, multisistémica, de inicio en la edad adulta con un pronóstico ominoso sin tratamiento. Para reconocer la enfermedad en la etapa más temprana posible, se ha propuesto un grupo de signos y síntomas, comúnmente conocidos como «red flags», y su presencia puede indicar la presencia de una hATTR subyacente en pacientes con polineuropatía sensitivo-motora progresiva.

Materiales y métodos: Se analizó la frecuencia de «red flags» en el momento del diagnóstico en 30 pacientes con hATTR de un área no endémica de España, con una mayoría de pacientes de inicio tardío.

Resultados: Las frecuencias de «red flags» fueron las siguientes: síndrome del túnel carpiano bilateral 15/30 (50%); disautonomía temprana en 17/30 (56%); síntomas gastrointestinales en 14/30 (46,6%); pérdida inexplicable de peso en 8/30 (26,6%); enfermedad cardíaca en 12/30 (40%); hallazgos cardíacos asintomáticos en 13/30 (43,3%); enfermedad renal en 1/30 (3,3%); opacidades vítreas en 0/30 (0%); neuropatía familiar en 21/30 (70%); cardiopatía familiar en 15/30 (50%) y antecedentes familiares gastrointestinales en 3/30 (10%). Todos los pacientes presentaron al menos una «red flag» en el momento del diagnóstico, con una mediana de 4 «red flags».

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lorenzo.silvahe@gmail.com (L. Silva-Hernández).

KEYWORDS

Transthyretin;
hATTR;
Familial amyloid
polyneuropathy;
Red flags

Conclusión: Las «red flags», incluso en los pacientes de inicio tardío, fueron hallazgos comunes en el momento del diagnóstico y su presencia en un paciente con polineuropatía sensitivo-motora simétrica debería alertarnos y conducir el diagnóstico a lo largo de la hATTR hasta excluirlo, independientemente de la edad de inicio o de la región endémica.

© 2020 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Red flags in patients with hereditary transthyretin amyloidosis at diagnosis in a non-endemic area of Spain

Abstract

Introduction: Hereditary transthyretin (hATTR) amyloidosis with polyneuropathy is a rare multisystemic disease characterised by onset during adulthood and associated with poor prognosis if untreated. A set of signs and symptoms, commonly known as “red flags,” have been proposed to assist in early detection of the disease; presence of red flags may suggest underlying hATTR amyloidosis in patients with progressive sensorimotor polyneuropathy.

Material and methods: We analysed the frequency of red flags at the time of diagnosis in 30 patients with hATTR amyloidosis in a non-endemic area of Spain; onset was late in the majority of patients.

Results: The frequencies of the red flags were as follows: bilateral carpal tunnel syndrome in 15 patients (50%), early autonomic dysfunction in 17 (56%), gastrointestinal problems in 14 (46.6%), unexplained weight loss in 8 (26.6%), heart disease in 12 (40%), asymptomatic cardiac findings in 13 (43.3%), kidney disease in one (3.3%), vitreous opacities in none, family history of neuropathy in 21 (70%), family history of heart disease in 15 (50%), and family history of gastrointestinal problems in 3 (10%). All patients presented at least one red flag at diagnosis, with a median of 4 red flags.

Conclusion: Red flags were common at the time of diagnosis, even in patients with late-onset hATTR amyloidosis. Presence of red flags in a patient with symmetrical sensorimotor polyneuropathy should serve as a warning sign, and lead to targeted diagnosis to rule out hATTR amyloidosis, independently of age of onset.

© 2020 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Descrita por primera vez por Andrade en 1952¹, la amiloidosis hereditaria por transtiretina (hATTR) es una enfermedad rara de carácter multisistémico, de inicio en la edad adulta y que reduce drásticamente la esperanza de vida de los sujetos que la presentan. En la hATTR, los depósitos de amiloide afectan preferentemente al sistema nervioso periférico y al corazón, dando lugar a una neuropatía periférica autonómica y sensoriomotora progresiva y a una miocardiopatía restrictiva². Otros sitios comunes de depósito amiloide son los riñones, los ojos y el sistema nervioso central³. Sin tratamiento, la hATTR tiene un pronóstico ominoso, que lleva a la muerte en los 9-10 primeros años desde el momento del diagnóstico². A día de hoy, se han descrito más de 120 mutaciones en el gen TTR⁴, siendo la mutación Val30Met (también conocida como p.Val50Met) la más común, tanto en áreas endémicas como no endémicas en todo el mundo⁵.

El diagnóstico temprano de la hATTR requiere un alto índice de sospecha y es frecuente un retraso aproximado de 2 a 5 años en él. Hoy en día, la disponibilidad de nuevas

terapias modificadoras de la enfermedad permite un mejor pronóstico para estos pacientes, especialmente cuando estas se usan en estadios tempranos de la enfermedad⁶⁻⁹. Por lo tanto, un diagnóstico rápido es obligatorio.

Con el fin de facilitar el reconocimiento temprano de la enfermedad, se ha propuesto una serie de signos síntomas que deberían alertar a los clínicos ante una posible hATTR subyacente en pacientes con polineuropatía sensoriomotora progresiva¹⁰. No obstante, estas señales de alarma, conocidas como «banderas rojas» o «red flags», fueron originalmente descritas en áreas endémicas en pacientes con enfermedad de inicio temprano (*early onset disease* [EOD]) y mutación Val30Met (V30M), por tanto, su utilidad diagnóstica en pacientes de áreas no endémicas, mutaciones distintas de V30M (no V30M) o con enfermedad de inicio tardío (*late onset disease* [LOD]) ha sido cuestionada debido principalmente a la variabilidad en la expresión clínica de la enfermedad en estas últimas poblaciones¹¹⁻¹³.

El objetivo del presente estudio fue investigar la frecuencia de las «red flags» para hATTR en el momento del diagnóstico en pacientes de un área no endémica de España, la mayoría de los cuales tenían LOD.

Material y métodos

Pacientes. Todos los pacientes fueron reclutados en la Unidad de Enfermedades Neuromusculares del Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España. Este hospital universitario recibe a pacientes con sospecha o confirmación de hATTR procedentes del centro de España, que se considera una región no endémica de la enfermedad. El estudio se realizó de acuerdo con las directrices de las buenas prácticas clínicas (*good clinical practices*) y de acuerdo con la legislación vigente sobre la protección de datos de pacientes.

Diseño del estudio. Se trata de un estudio retrospectivo, observacional, de centro único, basado en la revisión de los datos clínicos recogidos de forma prospectiva durante un período de 10 años (2008-2018). Con el fin de minimizar los sesgos de selección, se incluyó en el estudio a todos los pacientes con un diagnóstico definitivo de hATTR evaluados en nuestro centro durante este período. El diagnóstico definitivo de hATTR se definió como la presencia de polineuropatía sensoriomotora por hallazgos clínicos y estudios neurofisiológicos más la confirmación de una variante patógena heterocigota o probablemente patógena en el gen TTR según los criterios de la ACMG-AMP¹⁴.

Recopilación de datos. Las siguientes características se recogieron sistemáticamente durante la evaluación clínica inicial y el seguimiento de los pacientes con hATTR: sexo, fecha de nacimiento, edad de inicio de la enfermedad, tipo de mutación y presencia y número de «*red flags*» en el momento del diagnóstico definitivo.

«*Red flags*». Las siguientes características clínicas se consideraron «*red flags*» para hATTR en pacientes con polineuropatía sensoriomotora progresiva¹⁰: *antecedentes familiares de parientes de primer grado con neuropatía periférica; disfunción autonómica temprana (incluyendo hipotensión ortostática, disfunción sexual, retención urinaria, anomalías en la sudoración o hallazgos anormales en las pruebas autonómicas [respuesta cutánea simpática y variabilidad del intervalo R-R]); síntomas de afectación cardíaca; síntomas gastrointestinales (incluyendo diarrea, estreñimiento y episodios alternos de diarrea y estreñimiento); pérdida de peso inexplicable; síndrome del túnel carpiano bilateral (STC); afectación renal (insuficiencia renal en pruebas de laboratorio), y opacidades vítreas.* Además de lo anterior, también consideramos como «*red flags*» las siguientes: *antecedentes familiares de parientes de primer grado con enfermedad cardíaca, gastrointestinal o renal; hallazgos anormales en el electrocardiograma (ECG), escintigrafía-DPD o ecocardiografía sin síntomas cardíacos, y el STC unilateral.*

Análisis de los datos. En primer lugar, realizamos un análisis descriptivo de las características clínicas, neurofisiológicas y genéticas de todos los pacientes incluidos en el estudio (n = 30). En segundo lugar, analizamos la distribución de frecuencias de las señales de alarma en los pacientes con hATTR de nuestra cohorte. Tercero, realizamos una comparación de la distribución de frecuencias de las señales de alarma en los pacientes con EOD (inicio de la enfermedad ≤ 50 años) vs. LOD (inicio de la enfermedad > 50 años) y en aquellos portadores de la mutación V30M (pacientes V30M) vs. aquellos portadores de otras mutaciones en el gen TTR (pacientes no V30M).

Las variables categóricas se presentaron en número y porcentaje. Las tablas de contingencia se analizaron utilizando la prueba de Pearson χ^2 o la prueba exacta de Fisher, y las *odds ratios* con sus correspondientes intervalos de confianza del 95% cuando fue apropiado. Los datos no paramétricos se presentaron como mediana y rango intercuartílico (IQR) y se compararon utilizando la prueba U de Mann-Whitney o la prueba de Kruskal-Wallis. Todas las pruebas fueron de 2 colas y los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando IBM SPSS Statistics versión 25 (IBM Corp., Armonk, N.Y., EE. UU.).

Resultados

Un total de 30 pacientes con un diagnóstico confirmado de hATTR fueron incluidos en el estudio. De ellos, 6 pacientes (20%) fueron EOD y 24 pacientes (80%) fueron LOD. La mediana de edad al inicio de los síntomas fue de 65 años (IQR 54,8-72,3 años). La mediana de edad para la EOD fue de 42 años (IQR 37,8-47 años) y para la LOD fue de 67,5 años (IQR 61,5-73,0 años). La mediana del tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de hATTR (confirmación genética) fue de 1,25 años (IQR 0,87-3 años). Dieciocho pacientes (60%) fueron portadores de la mutación V30M. Las características genéticas clínicas y moleculares de todos los pacientes se resumen en la [tabla 1](#).

El síntoma de inicio se pudo determinar en 27 pacientes. La frecuencia de estos síntomas fue, en orden decreciente de frecuencia: *síntomas sensoriales positivos (parestesia)* en 9 pacientes (9/27; 33,3%), *dolor neuropático* en 5 (5/27; 18,5%), *síntomas de disfunción autonómica* (4/27; 14,8%), *síntomas de insuficiencia cardíaca o arritmia* (7/27; 25,9%), *pérdida de peso inexplicable* (2/27; 7,4%), *STC bilateral o unilateral* (1/27; 3,7%) y *debilidad de las extremidades* (1/27; 3,7%). En 3 pacientes no se pudo determinar el síntoma preciso en el momento de la presentación. La comparación de los síntomas de inicio entre pacientes EOD y LOD se muestra en la [tabla 2](#). Los síntomas de disfunción autonómica fueron el síntoma más común en la presentación en la EOD, siendo la forma de presentación en el 50% de los pacientes con EOD.

La frecuencia «*red flags*» en el momento de confirmación diagnóstica de la enfermedad fue la siguiente ([tabla 1](#)): *STC unilateral* en 2/30 (6%); *STC bilateral* en 15/30 pacientes (50%); *disfunción autonómica temprana* en 17/30 (56%); *síntomas gastrointestinales* en 14/30 (46,6%); *pérdida de peso inexplicable* en 8/30 (26,6%); *síntomas de afectación cardíaca* en 12/30 (40%); *ECG, ecocardiografía o escintigrafía ósea-DPD anormal sin síntomas cardíacos* en 13/30 (43,3%); *insuficiencia renal* en 1/30 (3,3%); *opacidades vítreas* en 0/30 (0%); *antecedentes familiares de neuropatía periférica* en 21/30 (70%); *antecedentes familiares de enfermedad cardíaca* en 15/30 (50%), y *antecedentes familiares de enfermedad gastrointestinal* en 3/30 (10%). Ningún paciente tuvo antecedentes familiares de enfermedad renal. En general, todos los pacientes presentaron al menos una «*red flag*» en el momento del diagnóstico (mediana del número de «*red flags*» = 4; IQR 3-5). Todos los pacientes con EOD (6/6; 100%)

Tabla 1 Datos clínicos y demográficos de los pacientes hATTR

Total, N = 30	
Género, n (%)	
Hombre	17 (56,7)
Mujer	13 (43,3)
Edad media de inicio de los síntomas (media ± DE)	62,47 ± 12,6
Red flags en el momento del diagnóstico, n (%)	
STC bilateral	15 (50)
STC unilateral	2 (6,7)
Disfunción autonómica temprana	17 (56,7)
Síntomas gastrointestinales	14 (46,7)
Pérdida de peso inexplicable	8 (26,7)
Síntomas de afectación cardíaca	12 (40)
Hallazgos cardiológicos asintomáticos	13 (43,3)
Enfermedad renal	1 (3,3)
Opacidades vítreas	0 (0)
Historia de neuropatía familiar	21 (70)
Historia de cardiopatía familiar	15 (50)
Historia familiar de síntomas gastrointestinales	3 (10)
N.º total de red flags en el momento del diagnóstico, n (%)	
1	2 (6,7)
2	1 (3,3)
3	8 (26,7)
4	10 (33,3)
5	5 (16,7)
6	2 (6,7)
7	1 (3,3)
8	1 (3,3)
Edad de inicio, n (%)	
Inicio temprano < 50 años	6 (20)
Inicio tardío > 50 años	24 (80)
Mutación, n (%)	
p.Val30Met	18 (60)
No p.Val30Met	12 (40)

y 22 pacientes con LOD (22/24; 92%) presentaron 3 o más «red flags» en el momento del diagnóstico.

La distribución de frecuencia de las «red flags» en el momento del diagnóstico en toda la cohorte de pacientes

(n = 30), tanto de pacientes con EOD y LOD como pacientes V30M y no V30M, se muestra en la [tabla 3](#).

Discusión

Los principales hallazgos del presente estudio muestran que la presencia de «red flags» fue bastante común entre todos los individuos del estudio, con la mayoría de los pacientes presentando más de 3 «red flags», independientemente de la edad de inicio de los síntomas y el tiempo desde el inicio de los mismos hasta el diagnóstico. La comparación entre grupos mostró que los pacientes de inicio tardío no presentaban ninguna diferencia estadísticamente significativa respecto a su correlativos de inicio temprano en el número de «red flags» presentes en el diagnóstico. Los resultados también mostraron que no existían diferencias estadísticamente significativas entre el número de «red flags» y el tipo de mutación presentada (V30M vs. no V30M).

Estos resultados parecen, por tanto, contrarios a lo propuesto anteriormente por varios autores que sugieren que las «red flags» no son marcadores diagnósticos fiables en pacientes de inicio tardío o áreas no endémicas¹³.

En cuanto al primer síntoma de inicio, la *disautonomía temprana* fue la única que mostró una diferencia estadísticamente significativa entre grupos, siendo el síntoma inicial en el 50% de los pacientes con EOD y solo en el 0,21% de los pacientes de inicio tardío. Aunque en nuestros pacientes de inicio temprano solo 3 de ellos (50%) tenían una mutación V30M, según series previas, la disautonomía tiende a ser el síntoma más temprano en pacientes de inicio temprano con mutaciones V30M en aproximadamente el 50-60% de los pacientes^{11,15}. Esto probablemente se deba a que la pérdida de fibras no mielinizadas parece ser mayor en pacientes V30M de inicio temprano en comparación con aquellos de inicio tardío, lo que justifica el inicio más temprano de la disautonomía en estos pacientes¹⁶.

Parece, por tanto, que la presencia de «red flags», debido a la variabilidad fenotípica y a la presentación heterogénea de hATTR, puede variar a través de diferentes regiones endémicas y no endémicas.

No obstante, el poder estadístico de nuestra serie se ve afectado por el pequeño número de pacientes en la

Tabla 2 Comparación de los síntomas de presentación entre pacientes con inicio temprano e inicio tardío y entre pacientes V30M y no V30M

	Inicio temprano < 50 años (n = 5)	Inicio tardío > 50 años (n = 22)	Valor p	Val30M (n = 16)	No V30M (n = 11)	Valor p
Debilidad	0	1	> 0,1	1	0	> 0,1
Disnea	0	3	> 0,1	2	1	> 0,1
Fibrilación auricular	0	1	> 0,1	0	1	> 0,1
Disautonomía	3	1	0,018	2	2	> 0,1
Dolor	2	3	> 0,1	3	2	> 0,1
Parestesias	0	9	0,09	7	2	> 0,1
Pérdida de peso	0	2	> 0,1	0	2	> 0,1
STC	0	1	> 0,1	1	0	> 0,1

Tabla 3 Comparación de *red flags* en el momento del diagnóstico entre pacientes con inicio temprano e inicio tardío y entre pacientes V30M y no V30M

«Red flags» al momento del diagnóstico	Inicio temprano < 50 años (n = 6)	Inicio tardío > 50 años (n = 24)	Valor p	V30M (n = 18)	No V30M (n = 12)	Valor p
STC bilateral	3	12	0,67	7	8	0,132
Disautonomía	5	12	0,156	9	8	0,301
Síntomas gastrointestinales	3	11	0,605	9	5	0,471
Síntomas cardíacos	2	10	0,545	6	6	0,296
Hallazgos cardiológicos asintomáticos	1	12	0,133	8	5	0,664
Pérdida de peso inexplicable	0	8	0,126	4	4	0,396
Enfermedad renal	0	1	0,800	1	0	0,600
Opacidades vítreas	0	0	—	0	0	—
Neuropatía familiar	6	15	0,091	12	9	0,472
Cardiopatía familiar	4	11	0,326	7	8	0,132

muestra; sin embargo, la hATTR es una enfermedad rara y este pequeño número muestral fue anticipado. Por tanto, los resultados deben ser tomados con precaución en el contexto de una serie reducida y no se deben hacer suposiciones definitivas sobre los resultados obtenidos.

Conclusión

Las «red flags», incluso en pacientes de inicio tardío, fueron hallazgos comunes en el momento del diagnóstico en nuestra serie y su presencia en un paciente con polineuropatía sensoriomotora simétrica debería alertarnos y conducir el diagnóstico hasta descartar la hATTR, independientemente tanto de la edad de inicio como de la región endémica donde nos encontremos. Esto reviste especial importancia considerando además que la respuesta a tratamientos parece ser mejor en los estadios tempranos de la enfermedad¹⁷.

Conflicto de intereses

De acuerdo con la política de NEUROLOGÍA y la obligación ética del investigador, se informa que el Dr. Silva-Hernández ha sido consultor para Pfizer. La Dra. Lucia Galán ha recibido honorarios como consultora y ponente de Pfizer, Alnylam, Akcea y Grunenthal, y ayuda financiera para asistir a reuniones científicas de Pfizer, Alnylam y Akcea. El Dr. Alejandro Horga ha recibido honorarios como consultor de Pharnext.

Agradecimientos

Estamos muy agradecidos a todos los pacientes y sus familias, así como a los residentes de Neurología y al Dr. García-Pavia y su equipo del Departamento de Cardiología

del Hospital Puerta de Hierro, y al Dr. Pérez-Castejón, del Departamento de Medicina Nuclear de nuestro hospital.

Bibliografía

- Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy; familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain*. 1952;75:408–27.
- Planté-Bordeneuve V, Kerschen P. Transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Handb Clin Neurol*. 2013;115:643–58.
- Maia L. Emerging CNS involvement in FAP-TTR long survival patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10(Suppl 1):114.
- Ando Y, Coelho T, Berk JL, Waddington-Cruz M, Ericzon BG, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:31–8.
- Connors LH, Lim A, Prokaveva T, Roskens VA, Costello CE. Tabulation of human transthyretin (TTR) variants, 2003. *Amyloid*. 2003;10:160–84.
- Sekijima Y, Dendle MA, Kelly JW. Orally administered diflunisal stabilizes transthyretin against dissociation required for amyloidogenesis. *Amyloid*. 2006;13:236–49.
- Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington-Cruz M, Planté-Bordeneuve V, Lozeron P, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: A randomized, controlled trial. *Neurology*. 2012;79:785–92.
- Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379:22–31.
- Adams D, González-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379:11–21.
- Conceição I, González-Duarte A, Obici L, Schmidt H, Simoneau D, Ong ML, et al. Red flag symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv System*. 2016;21:5–9.
- 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;59:1771–6.
- Buades-Reinés J, Raya-Cruz M, Gallego-Lezaún C, Ripoll-Vera T, Usón-Martín M, Andreu-Serra H, et al. Transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Mallorca: A comparison

- between late- and early-onset disease. *J Peripher Nerv System*. 2016;21:352–6.
13. Adams D, Cauquil C, Labeyrie C. Familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2017;30:481–9.
 14. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17:405–24.
 15. 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;35:116–8.
 16. Koike H, Misu K, Sigiura M, Iijima M, Mori K, Yamamoto M, et al. Pathology of early -vs late-onset TTR Met30 familial amyloid polyneuropathy. *Neurology*. 2004;63:129–38.
 17. Planté-Bordeneuve V. Update in the diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol*. 2014;261:1227–33.