

A propósito de un caso esporádico de amiloidosis con polineuropatía

On a sporadic case of amyloidosis with polyneuropathy

Pilar Álvarez-Padin¹, Andreina María Mugno²

¹ Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Burgos (España)

² Residente de Alergología. Hospital Universitario de Burgos (España)

ABSTRACT

Hereditary transthyretin amyloidosis (ATTR) or amyloidosis with peripheral polyneuropathy (PNP) is a rare multisystem disease, with predominant involvement of the peripheral nervous system (PNS) and amyloid deposits in the endoneurium. We present a case of late-onset sporadic hereditary amyloidosis in an 86-year-old man, whose leading symptom corresponds to neurological involvement with sensory-motor polyneuropathy of very severe intensity and subacute course.

Keywords: Acquired polyneuropathy, hereditary amyloidosis, autonomic and cardiac disorders.

RESUMEN

La amiloidosis hereditaria por transtirretina (ATTR) o amiloidosis con polineuropatía periférica (PNP), es una enfermedad rara multisistémica, con afectación predominante del sistema nervioso periférico (SNP) y depósitos de amiloide en el endoneuro. A continuación, se presenta un caso de amiloidosis hereditaria esporádico de inicio tardío, en un varón de 86 años, cuyo síntoma guía corresponde a una afectación neurológica con polineuropatía sensitivo-motora de intensidad muy severa y curso subagudo.

Palabras clave: Polineuropatía adquirida, amiloidosis hereditaria, trastornos autonómicos y trastornos cardíacos.

CASO CLÍNICO

Antecedentes

Varón de 86 años, sin alergias, ex-fumador, no consume alcohol, conocido con síndrome de Wolff-Parkinson-White, portador de bioprótesis aórtica con FEVI normal, OCFA e hiperplasia prostática benigna con retención aguda de orina (RAO) previa, síndrome de túnel carpiano bilateral severo 10 años previos al ingreso. Su tratamiento habitual consiste en levotiroxina, lovastatina, furosemida, dutasterida/tamsulosina e inhaladores.

Enfermedad actual

El paciente refiere desde hace dos meses astenia, fundamentalmente vespertina, anorexia y pérdida de peso no cuantificada, asociando gran debilidad de miembros inferiores con dificultad para sostenerse de pie, con empeoramiento de movilidad en muñeca y mano derecha. Refiere dificultad para iniciar la micción. Se acompaña de pesadez en estómago y estreñimiento. Niega dolor torácico, disnea, DPN o palpitaciones.

Exploración física

El paciente presenta constantes dentro de la normalidad: 37,2° C, 103/53 mmHg, 117 lpm, SO₂ 92% basal. Consciente, orientado, normocoloreado, bien perfundido. La auscultación cardíaca era arrítmica con respuesta ventricular controlada, tonos apagados y sin soplos. La auscultación pulmonar en campos anteriores presentaba crepitantes bibasales. El abdomen se encontraba blando, depresible, no doloroso a la palpación, sin masas ni megalias. Los miembros inferiores presentan edema con fóvea hasta rodilla y fuerza muscular 5/5 con agotamiento rápido contrarresistencia. En los miembros superiores se objetiva rigidez en muñeca derecha y disminución de fuerza de prensión.

Pruebas complementarias

Dentro de las pruebas complementarias destacan: el ECG presenta taquicardia auricular con extrasístoles auriculares y FC a 110 lpm. La radiografía de tórax presenta signos de redistribución vascular y leve pinzamiento de senos costofrénicos. En la analítica destaca leucocitosis con neutrofilia (L 15.100, PMN 91,5%), glucosa 87, PCR 183, pre-ALB 4,5, NTproBNP 1.966 y troponina 76,1. Sedimento de orina con leucocitos 26, hematíes 374, proteínas 10 mg/gl, nitritos negativos y presencia de flora bacteriana. Se realiza una ecografía abdominal encontrando un hígado homogéneo con granulomas calcificados en segmento IVa y V/VIII, sin evidencia de otras lesiones focales hepáticas.

Evolución y diagnóstico

Se decide ingreso para completar estudio de síndrome constitucional con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) sin foco objetivado a pesar de tratamiento empírico con antibioterapia, cubriendo un hipotético foco urinario. Presenta tres episodios de RAO, tras retirada de su tratamiento de base prostático por disautonomía, precisando sondaje en las mismas.

Es destacable que, durante su hospitalización, se encuentra con tensiones sistólicas menores de 90 mmHg, las cuales responden de forma parcial al volumen y obligan a suspender tratamiento diurético.

En cuanto a la valoración cardíaca durante toda la hospitalización se encuentra arrítmico objetivando en diferentes ECG fibrilación auricular entre 70–140 lpm, necesitando amiodarona intravenosa por descompensación de su trastorno arritmogénico basal. Se realiza un ecocardiograma transtorácico evidenciando ventrículo izquierdo con

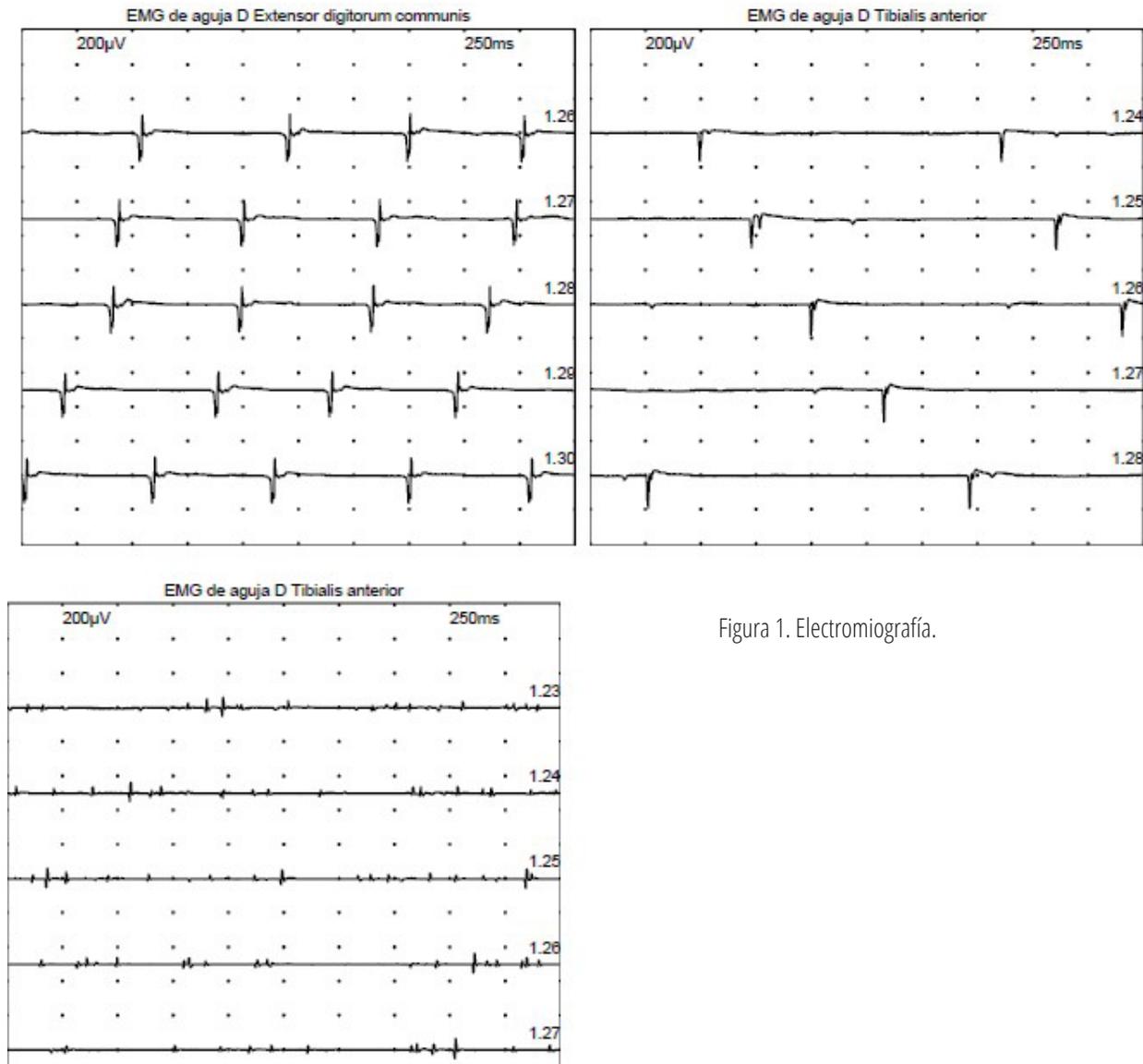


Figura 1. Electromiografía.

dimensiones normales, función sistólica deprimida, VD con dimensiones normales y función sistólica moderadamente deprimida.

En la evaluación neurológica la sintomatología motora en mano derecha se relacionó con empeoramiento del síndrome de túnel carpiano severo bilateral previo. Se objetiva alteración asimétrica en movilidad en ambos miembros inferiores, por lo que se solicita electroneuromiografía (Figura 1) objetivándose polineuropatía subaguda mixta de intensidad muy severa, no justificada por su hipotiroidismo subclínico, procediendo a descartar causas secundarias prevalentes; se consulta al Servicio de Neurología que realiza punción lumbar (Tabla 1).

En nuestro paciente la PNP sensitivo-motora subaguda con síntomas autonómicos, pérdida de peso progresiva sin otra causa justificable, síntomas gastrointestinales con descenso severo de proteína visceral, y arritmia cardíaca con ICC con FEr con aumento de NT-proBNP, nos hizo sospechar una posible amiloidosis, por lo que se solicitó biopsia de grasa abdominal subcutánea con tinción Rojo Congo resultando en hallazgos histológicos e histoquímicos compatibles con dicho diagnóstico. Posteriormente se solicita mutación del gen de transtirretina resultando negativo.

Un mes posterior a ingreso presenta edema agudo de pulmón y fallece. Por dicho motivo, no fue posible la realización de panel de neurogenes que incluya otros genes relacionados dentro del diagnóstico de confirmación.

DISCUSIÓN

ATTR se transmite de manera autosómica dominante^{1,2,3,4} con penetrancia variable³ debido a una mutación puntual en el gen TTR^{1,4,5}. Ciertas mutaciones en el TTR están asociadas predominantemente con depósito amiloide en el endoneuro que resulta en PNP (más comúnmente Val30Met). El gen TTR está localizado en el cromosoma 18 y es pequeño (4 exones)^{1,6}. Pueden ocurrir más de 130 mutaciones, la mayoría de las cuales son patogénicas y amiloidogénicas y están asociadas con varios fenotipos, incluyendo predominantemente la PNP y cardiomiopatía^{1,2}. Hay importantes diferencias en las mutaciones del gen TTR las cuales se asocian a diferentes fenotipos. Hay cuatro grupos mayores de fenotipos: Val30Met inicio temprano (<50 años), Val30Met inicio tardío (>50 años), no-Val30Met fenotipo mixto y no-Val30Met fenotipo cardíaco (ej. Val122Ile)². La aproximación

Figura 2. Síntomas de sospecha para el diagnóstico de amiloidosis ATTR en zonas no endémicas (Adaptado de David Adams *et al.*¹⁾, de los cuales nuestro paciente presentó 6 de ellos.



Tabla 1. Pruebas Complementarias para descartar diagnósticos diferenciales de polineuropatía subaguda

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS PARA DESCARTAR DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES DE POLINEUROPATÍA SUBAGUDA	
Carenciales y metabólicas	Niega alcoholismo
	Vit B12: 399 (200 - 800)
	Porfirias en orina de 24h: negativa
Inmunológicas	ANA: negativo
	ECA: 47,7 (13,3 - 63,9)
	Ac antigangleósidos: no se detectan
	LCR: Cel 0 Prot 35 No se detectan Ac antigangleósidos, IgM, IgG, IgA sin déficit
Tumorales	CA 125: 35,8 (<40)
	SCC: 2,5 (0-2)
	CA 15,3: 13,7 (0 - 25)
	CA 19,9: 12,8 (0 - 37)
	CEA 2,3: (0 - 4,5)
	Alfa-fetoproteína: no detectable
	βhcg: no detectable
	TAC Body: sin evidencia de neoplasias
Gammapatía monoclonal	βmicroglobulina: 12,8 (0,70 - 3)
	Proteinograma e inmunofijación en orina y sangre periférica normal
Infecciosas	Serología de Lyme: negativa

estandarizada está cambiando debido a la clara evidencia de que no todas las variantes de TTR producirán el mismo patrón y curso de la enfermedad, incluyendo el rango de progresión.²

La presentación clínica y el curso de la enfermedad varía considerablemente entre pacientes con inicio temprano y aquellos con inicio tardío¹. Los de inicio tardío pueden ocurrir esporádica y típicamente se presentan con neuropatía periférica¹; la cardiopatía amiloide y la disfunción gastrointestinal^{4,7}, y manifestaciones renales como proteinuria, síndrome nefrótico y fallo renal progresivo^{4,8}. Pueden no desarrollar síntomas hasta la quinta o sexta década de la vida⁵. Predomina en varones y tiene baja penetrancia, predominan los síntomas sensitivo-motores y relativamente leves síntomas autonómicos^{1,6}. La sospecha de ATTR amiloidosis debe ser alta en pacientes con PNP progresiva y discapacitante, axonal, atípica o de origen indeterminado, sobre todo en paciente mayores^{1,6}. No existe patrón ENMG característico, pero la PNP axonal sensitivo-motora es la más característica⁶. Atención si disfunción autonómica, alteraciones gastrointestinales y pérdida de peso inexplicada y anomalías cardíacas intercurrentes^{1,6} (Figura 2). La FEr se presenta en estadíos tardíos de la enfermedad⁶. El curso de la enfermedad es más agresivo y su supervivencia es más corta^{1,6}. El diagnóstico debe incluir test DNA, biopsia y tipificar el amiloide.¹

En áreas no endémicas un 52-77% de los casos ocurren sin historia familiar de enfermedad¹. Han demostrado mayor heterogeneidad genética la cual se puede traducir en una heterogeneidad fenotípica y variaciones en el curso clínico.⁶

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaramos que no existe ningún conflicto de intereses.

FINANCIACIÓN

Los autores de esta publicación no recibieron financiación.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la realización del presente trabajo se han cumplido las normas éticas del Comité de Investigación y de la Declaración de Helsinki de 1975.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.* 2020;268(6):2109–22.
2. Alcantara M, Mezei MM, Baker SK, Breiner A, Dhawan P, Fiander A, et al. Canadian guidelines for hereditary transthyretin amyloidosis polyneuropathy management. *Can. J. Neurol. Sci.* 2021;49(1):7–18.
3. Gracia A, Bueno E, Lahuerta C, Menao S, Escota J, Aibar M. Presentación Atípica de amiloidosis por transtiretina en un área no endémica. *Revista Clínica Española.* 2019; 219(3):141–4.
4. Vaxman I, Gertz M. When to suspect a diagnosis of amyloidosis. *Acta Haematol.* 2020;143(4):304–11.
5. Conceição I, Coelho T, Rapezzi C, Parman Y, Obici L, Galán L, et al. Assessment of patients with hereditary transthyretin amyloidosis – understanding the impact of management and disease progression. *Amyloid.* 2019;26(3):103–11.
6. Gonzalez-Duarte A, Valdés-Ferrer SI, Cantú-Brito C. Characteristics and natural history of autonomic involvement in hereditary ATTR Amyloidosis: A systematic review. *Clin. Auton. Res.* 2019;29(S1):1–9.
7. 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):668–78.
8. Rodríguez E, Poblet T, López R, Ribera T. When to suspect a diagnosis of amyloidosis. *Anales de Medicina Interna.* 2003;20(10):553–4.