

Editores: E. Feliu y J.M. Ribera
Editor asociado: F. Carddellach
Editor asistente: M.A. Sánchez
Caso: 26-1994

Actualización de la amiloidosis. Amiloidosis hereditarias

Miguel Munar-Qués

Miembro del Estudio Multicéntrico de la Polineuropatía Amiloidea Familiar (PAF) I. Oporto. Portugal.
Director del Grupo de Estudio de la PAF I en Mallorca. Hospital General de Mallorca. Palma de Mallorca.

amiloidosis, enfermedades hereditarias, hemodiálisis, trasplante hepático

La amiloidosis constituye una de las enfermedades de depósito más frecuentes. Se trata de acumulaciones extracelulares de una sustancia eosinofílica que Virchow en 1854 llamó amiloide por tener características tintoriales similares almidón y sospechar su naturaleza hidrocarbonada. A pesar de que 5 años después Friedreich y Kekulé demostraron su naturaleza predominantemente proteica, los términos amiloide y amiloidosis se han mantenido hasta la actualidad. En la primera descripción por aquel autor en material de autopsias, la amiloidosis se clasificó en secundaria a procesos inflamatorios crónicos supurados y primaria o de origen desconocido¹. Durante un siglo no se progresó en su conocimiento clínico y etiopatogénico, por lo que se diagnosticaron muy pocos casos de esta enfermedad².

En los últimos 40 años se han producido constantes y destacadas aportaciones científicas que le han conferido un protagonismo progresivo en medicina interna. Como consecuencia se han celebrado 7 Congresos Internacionales dedicados a la amiloidosis (el primero en Holanda en 1967 y el último hace pocos meses en Canadá). Debido a la gran cantidad de trabajos sobre el tema, a partir de enero de 1994 se publicará *Amyloid. The International of Journal Experimental and Clinical Investigation*, cuyo editor es el Prof. Atan S. Cohen de Boston.

Los conocimientos actuales sobre amiloidosis se deben precisamente a esas continuas aportaciones, que resumiré destacando al mismo tiempo su trascendencia clínica.

Primera amiloidosis hereditaria

La primera aportación fundamental fue la publicación en 1952 del artículo del neurólogo portugués Corino de Andrade³. Dicho autor demostró que entre las amiloidosis primarias o de origen desconocido existía una amiloidosis familiar cuya manifestación predominante era una polineuropatía sensitiva, motora y autonómica muy característica. La enfermedad no tenía tratamiento y la supervivencia media de los enfermos era de 10 años. Confirmó el diagnóstico con la técnica del Rojo Congo, descrita en la década de los años veinte, que es un método inespecífico dado que los otros tipos de amiloidosis muestran iguales características tintoriales: los depósitos de amiloide presentan coloración rosada al examen microscópico con luz convencional y birrefringencia verdosa amarillenta al hacerlo con luz polarizada. El mecanismo hereditario era autosómico dominante de heterocigoto-

tos, aunque comprobó también formas aisladas de la enfermedad, o sea, sin antecedentes familiares de la misma. En consecuencia, las amiloidosis sistémicas quedaron clasificadas en 3 tipos (tabla 1): secundaria, primaria y familiar.

TABLA 1

Clasificación de las amiloidosis sistémicas (1952)

Secundaria
Primaria
Familiar

La descripción de esa amiloidosis, que eponímicamente se conoce como enfermedad de Andrade, tuvo gran trascendencia clínica porque pudo diagnosticarse en un número progresivo de pacientes de diferentes países, fundamentalmente Portugal, Japón y Suecia⁴⁻⁶. Por otra parte, permitió realizar una adecuada medicina preventiva mediante el consejo genético a todos los familiares de los enfermos para evitar el riesgo de transmisión de la mutación a sus descendientes, que según las reglas generales de dicha herencia era alrededor del 50%.

Estructura de la amiloide

El segundo hito fundamental fue el conocimiento de la estructura de la sustancia amiloide, que quedó aclarada durante las décadas de los años sesenta y setenta merced a las grandes aportaciones de la física, bioquímica y biología molecular^{7,8}. La amiloide, cuya sigla es A, está constituida básicamente por el componente P y el componente fibrilar, cuyas proporciones son aproximadamente un 10% para el primero y casi un 90% para el segundo.

Componente P de la amiloide (AP). Es una glucoproteína del grupo de las pentraxinas, las cuales tienen una estructura pentagonal de la que deriva la sigla P; la fracción hidrocarbonada explica la tinción similar al almidón que le dio el nombre de amiloide. Este componente es similar en todos los tipos de amiloide y, por tanto, inespecífico. Su precursor, de igual composición, es el componente P sérico de la amiloide o SAP (serum amyloid P componente que se encuentra en todos los individuos pero sólo se deposita en los afectados de amiloidosis debido a su afinidad por las fibrillas de amiloide para formar el citado AP. Como se verá más adelante, el SAP es la base del revolucionario método de diagnóstico por imagen de la amiloide en las amiloidosis sistémicas.

Componente fibrilar. Se trata de fibrillas proteicas dispuestas en láminas plegadas con cruce beta o meridional beta, llamado así porque existe una torsión helicoidal de arriba a abajo. Por esas características Glenner propuso el nombre de

Conferencia celebrada el 5-11-1993 en el Hospital Clínic i Provincial de Barcelona.

Correspondencia: Dr. M. Munar-Qués.
Grupo de Estudio de la PAF I en Mallorca. Hospital General de Mallorca.
Andrea Doria, 55. 07014 Palma de Mallorca.

betafibrilosis para las amiloidosis⁸.

Las fibrillas proteicas son peculiares para cada tipo de amiloide, sea localizada o sistémica, y por ello las caracteriza. La proteína fibrilar es anómala prácticamente en todos los casos; la anomalía más frecuente es la sustitución de un aminoácido por otro en la cadena polipeptídica, por lo que se trata de una variante de una proteína normal. El precursor de la proteína fibrilar circula por la sangre unas veces en forma de proteína similar a la que se deposita y otras en forma de proteína más compleja que se degrada antes de depositarse.

Caracterización de las amiloidosis sistémicas

La amiloide de los tres tipos de amiloidosis sistémicas quedó caracterizada en la década de los años setenta.

1. Amiloide de la amiloidosis secundaria o reactiva. En estos casos la amiloide se denomina AA porque la proteína fibrilar peculiar es la proteína A, cuya sigla se deriva de proteína asociada a la inflamación crónica. De todos modos, no sólo aparece en procesos inflamatorios crónicos sino también en otros agudos recurrentes, colagenosis y en determinados procesos neoplásicos. Esa proteína de 76 aminoácidos se origina por degradación de su precursor, la proteína sérica de la amiloide A (SAA), que es una apolipoproteína de 104 aminoácidos.

2. Amiloide de la amiloidosis primaria. La proteína fibrilar característica es la AL, llamada así porque está constituida por cadenas ligeras de inmunoglobulina monoclonal (enteras o porciones de ellas); su sigla L deriva de ligera o light. En consecuencia, Benson y Wallace¹ propusieron el acertado nombre de amiloidosis inmunoglobulínica, por lo que debe desecharse definitivamente el de amiloidosis primaria todavía muy frecuente en la bibliografía. Su precursor son las cadenas ligeras de inmunoglobulina monoclonal circulantes por la sangre características de las discrasias de células plasmáticas como el mieloma, la enfermedad de Waldenström y las gammopatías monoclonales de significado desconocido, entre otras.

3. Amiloide de la amiloidosis familiar tipo Andrade. Se denomina AF, siendo la sigla F de familiar. En 1978 Costa et al⁹ demostraron que la proteína fibrilar era una prealbúmina anormal cuya anomalía se radicaba en uno de los 4 monómeros de 127 aminoácidos. Posteriormente, la prealbúmina se denominó transtirretina (TTR) por ser la proteína transportadora de la tiroxina y el retinol, de lo que se deduce que la proteína fibrilar es una TTR anormal. El precursor de dicha proteína fibrilar es la TTR anormal circulante por el plasma y de la que se hablará con mayor extensión más adelante. Como consecuencia de lo expuesto, la nomenclatura de los 3 tipos de amiloidosis sistémicas quedó modificada de la siguiente forma (tabla 2): secundaria o reactiva, inmunoglobulínica y familiar o hereditaria. Por otro lado, la aplicación de los anticuerpos monoclonales en el estudio de esas amiloidosis ha permitido el diagnóstico específico sobre tejido (biopsia) con los métodos inmunohistoquímicos utilizando los anticuerpos frente a AA, AL y prealbúmina o TTR¹⁰, que detecta la AF.

Caracterización de las amiloidosis localizadas

A partir de 1950 se han descrito un número progresivo de amiloidosis localizadas en diversos órganos, unas adquiridas y otras hereditarias^{1,11}. No se ha caracterizado la amiloide

TABLA 2

Clasificación de las amiloidosis sistémicas (1978)

Secundaria o reactiva: amiloide A (AA)
Inmunoglobulínica: amiloide L (AL)
Familiar o hereditaria: amiloide F (AF)

TABLA 3

Caracterización de las amiloidosis localizadas adquiridas

Clasificación	Amiloide
Páncreas diabetes tipo II	Amilina
Plasmocitomas extramedulares	Amiloide L.
Tumores amiloides VRS y VU	No caracterizada

TABLA 4

Caracterización de las amiloidosis localizadas hereditarias

Clasificación	Amiloide
Cáncer medular tiroides	Variante procalcitonina
Amiloidosis cutánea	No caracterizada
Enfermedad de Alzheimer	Proteína A4
Angiopatia cerebral hereditaria	
Islandia	Variante cristatina
Holanda	Variante proteína A4

de todas ellas y sólo se conoce la etiopatogenia de algunas. Entre las amiloidosis adquiridas destacan los plasmocitomas extramedulares, la amiloide de los islotes de Langerhans en la diabetes tipo II y los tumores amiloides de vías respiratorias superiores y urinarias. En este grupo se había incluido, hasta hace pocos años, la amiloidosis asociada a la hemodiálisis crónica que se comentará más adelante. Entre las amiloidosis hereditarias destacan la asociada al carcinoma medular de tiroides, la amiloidosis cutánea, los pacientes con enfermedad de Alzheimer, que tiene patrón hereditario (10% aproximadamente) y la angiopatía cerebral hereditaria causante de hemorragia cerebral, de la que se han descrito dos tipos: el primero en Islandia y el segundo en Holanda. En las tablas 3 y 4 se exponen las respectivas localizaciones y el tipo de amiloide en los casos en que se ha logrado su caracterización.

Amiloidosis sistémicas hereditarias

En los últimos 10 años se han registrado constantes y espectaculares avances en su conocimiento.

Clasificación

Después de la aportación de Andrade³, se describieron tres nuevas amiloidosis que también presentaban polineuropatía como manifestación predominante. Por este motivo, junto con la descrita por dicho autor se denominaron polineuropatías amiloidóticas familiares (PAF) y se numeraron siguiendo el orden cronológico de su descubrimiento: PAF I, PAF II, PAF III y PAF IV¹². A ellas se sumaron dos amiloidosis cuya manifestación básica era la miocardiopatía: la amiloidosis cardíaca senil¹³, llamada después amiloidosis senil sistémica y la miocardiopatía amiloidótica familiar danesa¹⁴. Para estos procesos se ha propuesto la sigla CM y se numeran siguiendo el criterio de las PAF¹⁵. En 1973 Weiss y Page¹⁶ describieron otro tipo de amiloidosis

caracterizada por la presencia de nefropatía. Se la denominó enfermedad de Ostertag, puesto que fue descrita por este autor en 1932, pero dicho artículo, lo mismo que el segundo de 1950, habían pasado desapercibidos por haberse publicado en revistas alemanas.

Esas amiloidosis de herencia autosómica dominante tienen como característica clínica común el comienzo tardío de sus manifestaciones, generalmente a partir de la tercera década. Finalmente, se describieron otras amiloidosis con rasgo hereditario diferente, como la amiloidosis renal asociada a la fiebre mediterránea familiar, de herencia autosómica recesiva, y el síndrome de Muckle Wells, de mecanismo hereditario aún no conocido (tabla 5).

Etiopatogenia

Las importantes aportaciones de la biología molecular sólo han aclarado la etiopatogenia de las amiloidosis hereditarias de mecanismo autosómico dominante, por lo que los comentarios que siguen a continuación se refieren exclusivamente a éstas.

La enfermedad de Andrade fue la primera de esas amiloidosis en que el mecanismo etiopatogénico quedó aclarado¹⁷, lo cual no es de extrañar por ser con gran diferencia la más frecuente y, por tanto, también la más estudiada por un mayor número de investigadores. El conocimiento de su etiopatogenia había comenzado en 1978 con la caracterización por Costa et al⁹ de la amiloide AF. En 1983, Saraiva et al demostraron que la anomalía consistía en la sustitución de una valina por metionina en la posición 30 de la cadena de 127 aminoácidos, por lo que a partir de entonces la AF se denominó A TTR Met 30. En una segunda etapa, entre 1983 y 1985, Saraiva et al^{19,20} comprobaron que TTR Met 30 era el marcador bioquímico de la mutación, porque se encontraba en la sangre de todos los enfermos y en un porcentaje de sus familiares consanguíneos sanos, a los que por este motivo denominaron portadores asintomáticos. Estos últimos podían transmitir la mutación a sus descendientes y padecer la enfermedad en el futuro; como consecuencia de la probabilidad de ser portadores, dichos familiares constituyen el colectivo de riesgo. El último hito fue la identificación, en 1984, de la mutación genética merced a los trabajos de 3 grupos de investigadores²¹⁻²³. Se demostró que el defecto era una mutación simple, y por tanto puntual, localizada en uno de los dos genes de la TTR que están en el cromosoma 18 consistente en la sustitución de una guanina por una adenina en el codón que determina la metionina 30. La mutación es el gen de la TTR Met 30 que codifica dicha proteína, mientras que el otro alelo intacto sigue codificando la TTR normal.

Posteriormente, guiados por las investigaciones realizadas en la PAF 1 se ha aclarado la etiopatogenia de las restantes amiloidosis hereditarias de carácter autosómico dominante, por lo que igualmente se conoce la amiloide peculiar (a la que desde ahora llamamos hereditaria [H] por lo que su sigla es AH), el marcador bioquímico y la mutación de cada una (tabla 6). Las aportaciones científicas han sido tan numerosas y trascendentes que han requerido la organización de dos Congresos Internacionales celebrados respectivamente en Granja (Portugal) en 1989 y Skelleftea (Suecia) en 1992, dedicados exclusivamente a esas amiloidosis.

Se comprobó que las amiloides peculiares respectivas son proteínas anómalas diversas. En la PAF II, CM I y CM II, lo mismo que en la PAF I, es una variante de la TTR; en la PAF III se trata de una variante de la apolipoproteína AI (Apo AI) y en la PAF IV se trata de una variante del gelsolín (GSN)¹⁵. En cuanto a la enfermedad de Ostertag, se trata igualmente de una variante de la Apo AI¹¹.

TABLA 5

Clasificación de las amiloidosis sistémicas hereditarias

HERENCIA AUTOSÓMICA DOMINANTE Polineuropatías: PAF I, PAF II, PAF III y PAF IV Miocardiopatías: CM I, CM II Nefropatía: enfermedad de Ostertag
HERENCIA AUTOSÓMICA RECESIVA Fiebre mediterránea familiar
HERENCIA NO ACLARADA Síndrome de Muckle Wells

TABLA 6

Etiopatogenia de las amiloidosis hereditarias autosómicas dominantes

Mutación o gen variante X Marcador bioquímico o variante X Amiloide H (AH) o amiloide variante X
--

TABLA 7

Caracterización de las amiloidosis hereditarias autosómicas dominantes

	Variantes
PAF I, PAF II, CM I Y CM II	Transtirretina
PAF III	Apolipoproteína AI
PAF IV	Gelsolín
Enfermedad de Ostertag	Apolipoproteína AI y lisozima
Amiloidosis renal	Fibrinógeno A

PAF: polineuropatía amiloidótica familiar; CM: miocardiopatía amiloidótica familiar.

De modo progresivo se ha ampliado el número de variantes de casi todos los procesos citados, especialmente en la PAF²⁴, y se han caracterizado otras amiloidosis identificando algunas proteínas anómalas totalmente sorprendentes (tabla 7). En la PAF I se han descrito más de 30 variantes, de las que sigue siendo la TTR Met 30 la más frecuente con gran diferencia; las demás se encuentran en familias aisladas. En la PAF II las más frecuentes son la TTR His 58 y Ser 84, seguidas de la Ala 60 (Apalache). En la PAF III se mantiene como única variante la Apo AI Arg 26. En la PAF IV se había descrito la variante GSN Asn 187 y posteriormente se ha comprobado la GSN Tyr 187²⁵. En la CM I la única variante sigue siendo la Ile 122 y en la CM II la Met III. En la enfermedad de Ostertag se han descrito dos variantes de Apo AI (Arg 26 y Arg 60)²⁶ y además en este mismo año 1993 dos variantes de lisozima (LIS), LIS (Thr 56 y His 67)²⁷. Últimamente se ha descrito una amiloidosis renal²⁵ cuyas proteínas anómalas son variantes del fibrinógeno A alfa (FIBA), FIBA Val 526 y Leu 554. Basados en las múltiples investigaciones en curso, es de esperar la descripción de nuevas variantes.

Los marcadores bioquímicos respectivos son, como se ha dicho, las proteínas peculiares circulantes. Respecto a los genes, el de la TTR y, por tanto, de la PAF I, PAF II, CM I y CM II está en el cromosoma 18, el de la PAF III en el 11 y el de la PAF IV en el 9. En la enfermedad de Ostertag, el gen que codifica las variantes Apo AI está en el cromosoma 11 y el gen de las variantes de la LIS en el 12. Finalmente, el de la última amiloidosis renal descrita se encuentra en el cromosoma 4.

Confirmación de la amiloidosis

A partir de lo expuesto anteriormente, se puede confirmar

la existencia del proceso con el estudio hístico, plasmático y del ADN. En el hístico, se logra con la localización de la amiloide peculiar sólo presente en los enfermos; en el plasmático, con la demostración del marcador bioquímico en el suero de los enfermos y portadores asintomáticos, y en el estudio del ADN, con la identificación de la mutación genética igualmente en ambos grupos.

Amiloide peculiar. El método preconizado para el diagnóstico específico es el inmunohistoquímico con anticuerpos monoclonales frente a las diversas proteínas primitivas (TTR, Apo AI, GSN, LIS, FIBA), lo cual resulta imposible en la práctica. La táctica más aconsejable es comprobar que en la biopsia hay amiloide por medio de la tinción con el Rojo Congo. A continuación se procede al diagnóstico inmunohistoquímico con los anticuerpos monoclonales frente a la AA, AL y prealbúmina o TTR. Si son negativos los dos primeros, quedan descartadas la amiloidosis secundaria o reactiva y la inmunoglobulínica y puede afirmarse la hereditaria. Ante esta situación, si la reacción frente a la TTR es positiva, o sea, AF positiva, se puede concluir que la amiloide es una variante de la TTR y, en función de los datos clínicos y étnicos, clasificarla como PAF I, PAF II, CM I o CM II; si la AF es negativa, debe concluirse que es una amiloidosis hereditaria de los otros tipos (PAF III, PAF IV, enfermedad de Ostertag o la amiloidosis renal antes citada).

Es obligado comentar que la investigación de la amiloide requiere una biopsia, que conlleva riesgos y molestias y, por otra parte, no tiene una fiabilidad absoluta²⁸, pues puede analizarse una zona de tejido sin depósito de la sustancia (falsos negativos). Afortunadamente, en la actualidad es posible escoger el sitio idóneo para la biopsia guiados por el diagnóstico por imagen de la amiloide al que se hará referencia más adelante.

Marcador bioquímico. La investigación del marcador bioquímico, cuando sólo se conocía la TTR Met 30, resultaba muy fácil con los métodos del inmunoblotting y radioinmunoanálisis. Actualmente, debido a las numerosas variantes esta investigación es mucho más laboriosa.

Dado que las variantes de la TTR son muchísimo más frecuentes que las demás, nuestro grupo procede inicialmente al rastreo del suero problema mediante un método de ELISA con el anticuerpo monoclonal FD6³⁰, el cual detecta las TTR amiloidogénicas polineuropáticas. Si los valores son positivos queda confirmada la existencia de una PAF I o II. A continuación, teniendo en cuenta que la variante Met 30 es, con gran diferencia, la más frecuente, se investiga su presencia por medio del inmunoblotting y si el resultado es positivo queda confirmada la TTR Met 30. En caso negativo se concluye que es de una variante de TTR diferente, por lo que se recurre al método de la localización isoelectrónica (HIEF) el cual permitirá aclarar su naturaleza³¹.

Si se descarta definitivamente una variante de la TTR, deben investigarse las variantes de las restantes amiloidosis teniendo en cuenta los datos clínicos y étnicos correspondientes.

Mutación genética. La identificación de la mutación es también más laboriosa porque deben investigarse los genes de las numerosas variantes. El análisis del ADN se basa igualmente en la extraordinaria frecuencia de las variantes de la TTR y el perfecto conocimiento del gen de dicha proteína¹¹. Este tiene 4 exones: el primero codifica los 3 aminoácidos iniciales de la cadena polipeptídica, el segundo del 4 al 47, el tercero del 48 al 92 y el cuarto del 93 al 127; hasta ahora sólo se han descrito variantes de los aminoácidos codificados por los exones 2.^o, 3.^o y 4.^o. En consecuencia, el genetista debe ser informado por el clínico acerca del tipo de amiloidosis sospechada a partir de las manifestaciones predominantes y

los datos étnicos, y ambos deben revisar las variantes más frecuentes en esos casos; de este modo, es posible centrar la investigación sobre el exon en el que probablemente existe el gen anómalo y, como consecuencia proceder a su identificación.

Si la investigación de los exones del gen de la TTR resulta negativa, puede concluirse que se trata de otro tipo de amiloidosis no relacionada con la TTR. En consecuencia se procederá al estudio de los genes de las demás proteínas anómalas orientando igualmente al genetista con los citados datos clínicos y étnicos para centrar su atención sobre los cromosomas 4, 9, 11 y 12.

Aplicaciones prácticas

Las consecuencias prácticas derivadas de tales hallazgos son el diagnóstico específico de los enfermos y la detección de portadores, el conocimiento del tipo de herencia, la explicación de las formas aisladas y el desarrollo de la adecuada medicina preventiva y predictiva¹².

Diagnóstico específico de los enfermos. Puede lograrse con el estudio hístico, (amiloide), plasmático (marcador bioquímico) y del ADN (gen de la variante). Por lo comentado respecto a las biopsias, nos decantamos por los dos últimos métodos, en especial la investigación del marcador bioquímico. Esos métodos son fundamentales para el diagnóstico diferencial con los procesos que cursan con polineuropatía, cardiomiopatía o nefropatía, sobre todo si los pacientes no tienen antecedentes familiares (formas aisladas).

Detección de portadores asintomáticos. Puede lograrse mediante la investigación del marcador bioquímico y con el análisis del ADN. Para identificar a los portadores es necesario efectuar un rastreo del colectivo de riesgo constituido por sus familiares consanguíneos (ascendientes, colaterales o descendientes).

Tipo de herencia. Tomando como base a los árboles genealógicos, se aceptaba que el mecanismo hereditario de todas las amiloidosis de este subgrupo era autosómico dominante de heterocigotos; tal impresión se confirmó con el análisis del ADN. En consecuencia, el riesgo teórico de transmitir la mutación a sus descendientes era del 50%.

En 1988, Holmgren et al³² comprobaron la existencia de homocigotos en la PAF I (enfermos y portadores) y posteriormente se han descrito en la CM II³³, PAF II³⁴ y en la PAF IV³⁵. La homocigosis se debe a que los dos ascendientes son portadores asintomáticos y ambos han transmitido la mutación a su hijo; como es lógico, el riesgo de ésta es mayor en los principales focos de PAF I. Esos hallazgos tienen extraordinaria trascendencia genética, pues por tener los dos alelos anormales necesariamente transmiten la mutación al 100% de sus descendientes.

Patogenia de las formas aisladas. Los criterios para diagnosticar una forma aislada de amiloidosis son el diagnóstico específico de la enfermedad en el paciente y la negatividad de antecedentes familiares de la misma o de cualquier proceso compatible con ella (enfermos probablemente afectos). La patogenia ha quedado perfectamente aclarada con la investigación del marcador o de la mutación en los ascendientes, al comprobar que uno de ellos es portador asintomático y ha transmitido la mutación a su hijo.

Medicina preventiva. La prevención es el método fundamental para erradicar las enfermedades hereditarias. Se basa en

el consejo genético de no procrear que se da a los portadores asintomáticos para evitar la transmisión de la mutación a sus descendientes, teniendo muy en cuenta si son hetero o homocigotos por lo que antes se ha comentado. El objetivo es que cada pareja quede perfectamente informada para tomar la decisión genética que considere más oportuna.

Medicina predictiva. Los portadores asintomáticos pueden seguir siempre asintomáticos, pero un porcentaje de ellos todavía no precisado, puede padecer la enfermedad en el futuro y por ello deben ser informados de dicho riesgo. Es aconsejable una revisión anual para que, en su caso, pueda hacerse el diagnóstico temprano de la enfermedad porque en esta fase los posibles tratamientos serán mucho más eficaces. Nosotros incluimos en nuestro protocolo el análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, para detectar así las posibles alteraciones del sistema nervioso autónomo cardíaco que aparecen en las primeras fases de la enfermedad, cuando el individuo no tiene todavía ninguna manifestación clínica³⁶; debido a esas alteraciones deben ser etiquetados de enfermos asintomáticos según Falção de Freitas. Últimamente, y como se comentará más adelante, se ha sugerido el estudio isotópico para lograr el diagnóstico temprano.

Amiloidosis asociada a hemodiálisis crónica

La amiloidosis asociada a la hemodiálisis crónica³⁷ se describió en 1978 y se consideró al principio localizada en huesos y articulaciones (síndrome del túnel carpiano y artropatía amiloideas). En 1985, se demostró que las fibrillas amiloideas estaban constituidas por beta₂-microglobulina. La patogenia del proceso se liga a la acumulación progresiva de dicha proteína secundaria a la insuficiencia renal crónica y a los fenó-

TABLA 8

Clasificación de las amiloidosis sistémicas (1993)

Amiloidosis	Tipo de amiloide
Secundaria o reactiva	A (AA)
Inmunoglobulinica	L (AL)
Hereditaria	H (AH)
Hemodiálisis crónica	Beta ₂ -microglobulina

menos de bioincompatibilidad de las membranas utilizadas en la hemodiálisis crónica. En 1987, Campistol et al³⁸, demostraron que esta amiloidosis era sistémica y por ello desde dicha fecha se incluye en este subgrupo (tabla 8).

Estudio isotópico de las amiloidosis sistémicas

La técnica con isótopos radiactivos ha sido una de las aportaciones más destacadas en los últimos años³⁹. Se basa en el marcado con ¹²³I del SAP, o sea, el precursor del componente P de los cuatro tipos de amiloide. El SAP marcado, procedente de un donante sano, se inyecta por vía intravenosa y es captado rápidamente y en cantidad por los depósitos de amiloide (hasta el 95% en los casos de amiloidosis masiva), donde queda retenido durante largo tiempo y se convierte así en el agente indicador de dicha sustancia; su presencia se objetiva mediante gammagrafía que proporciona el diagnóstico por imagen de la amiloide. En cambio, en el individuo sano se mantiene en sangre y va siendo excretado por el riñón a partir de las 6 horas. Se trata de un método de diagnóstico inespecífico de amiloidosis sistémica, puesto que el componente P es común a los cuatro tipos de amiloide.

La gammagrafía, practicada a las 24 horas de la inyección, proporciona una cartografía totalmente fiable de los depósitos de amiloide en los diversos órganos afectados salvo el corazón y los nervios periféricos. Además, se investiga la radiactividad plasmática a partir de las 6 horas de la inyección, la cual disminuye en relación directa con la captación del isótopo por parte de los depósitos de amiloide y, consecuentemente, disminuye la excreción urinaria de aquél. En cambio, en el individuo sano, dado que el isótopo no es captado, la radiactividad plasmática persiste y sólo desciende progresivamente a medida que éste es excretado.

Las aplicaciones prácticas de este estudio son múltiples: a) diagnóstico de amiloidosis en los pacientes con cuadro clínico compatible pero con estudio histopatológico negativo después de una o varias biopsias; b) comprobación de la extensión y cantidad de los depósitos de amiloide; c) guía para seleccionar el sitio más adecuado de posteriores biopsias en los casos en que interesa obtener una demostración histopatológica de la amiloide; d) demostración del aumento progresivo de los depósitos en la mayoría de pacientes no tratados; e) control de los resultados de un tratamiento clínicamente eficaz. En algunos casos se comprueba la ausencia de progresión de los depósitos y en otros se observa una reducción significativa de los mismos; en éstos, y como consecuencia de la menor captación del isótopo por parte de los depósitos, aumenta la radiactividad plasmática en relación con la observada antes y, subsiguientemente, se incrementa la eliminación urinaria del isótopo, y f) diagnóstico temprano de la enfermedad en los portadores asintomáticos de PAF I propuesto últimamente por Hawkins (First International Workshop on Liver Transplantation in FAP, Estocolmo 1993).

Trasplante hepático para el tratamiento de la PAF I

El trasplante hepático se propuso como tratamiento de la PAF I por Holmgren et al⁴⁰ en 1990. La indicación se basa en que el hígado es el principal responsable de la síntesis de la variante de la TTR (alrededor del 95%) y, por tanto, si se trasplanta un hígado con código genético diferente éste no sintetizará la variante sino la TTR normal. Además, se tuvieron en cuenta los resultados favorables alcanzados con dicho método en otras enfermedades hereditarias metabólicas en las que el hígado es igualmente el principal órgano efector y no está dañado por la enfermedad, como la hipercolesterolemia familiar homocigota y la oxalosis.

En el año 1990 se realizaron los dos primeros trasplantes mundiales en Suecia. En España se llevó a cabo el primero en 1991 (tercero de la serie mundial) en un enfermo de Albacete⁴¹; posteriormente se han efectuado 10 más, 9 de ellos en enfermos mallorquines. En la actualidad se han trasplantado más de 70 enfermos pertenecientes a diversos países, que son por orden del número de trasplantes: Suecia, España, Portugal, EE.UU., Inglaterra, Francia, Italia, Bélgica, Brasil y Alemania.

Los resultados bioquímicos apoyan la hipótesis de trabajo respecto a la utilidad del trasplante hepático, porque los valores de ELISA de la variante TTR han quedado dentro de los límites normales. Los resultados desde el punto de vista clínico son también muy alentadores, ya que no sólo se interrumpe la progresión del proceso sino que aparecen mejorías significativas^{41,42}.

De acuerdo con la experiencia acumulada consideramos que el trasplante de hígado es un método terapéutico válido para la PAF I. Sin embargo, por tratarse de un procedimiento reciente, todavía en fase de ensayo clínico, deben estudiarse detalladamente y a largo plazo un mayor número de sujetos trasplantados para valorar debidamente la efectividad del

método, los posibles problemas que puedan presentarse, los criterios para la selección de los pacientes y el momento más adecuado para la indicación del trasplante.

Prof. Ciril Rozman. ¿Cuál es la expectativa de vida del paciente con PAF I desde la aparición de los síntomas y cuál es la supervivencia media de los enfermos a los que se ha practicado un trasplante hepático?

Dr. M. Munar-Qués. La duración media del proceso en los pacientes de Mallorca es de 11 años. Los trasplantes en la PAF I se iniciaron en 1990; en nuestra serie de 11 pacientes han fallecido 2, o sea, el 18%, ambos por sepsis. En los 70 pacientes trasplantados hasta, la fecha por los diversos grupos, la mortalidad alcanza el 20%, aunque los tantos por ciento varían según las series debido a las diferencias de criterio en la selección de los candidatos.

Prof. Lluís Revert. ¿Sigue siendo útil la prueba del permanganato potásico para el diagnóstico anatomopatológico de las amiloidosis sistémicas?

Dr. M. Munar-Qués. Esta prueba ha quedado descartada desde que disponemos del método inmunohistoquímico.

Prof. Lluís Revert. ¿Los depósitos amiloideos sufren algún tipo de modificación tras el trasplante hepático en la PAF I?

Dr. M. Munar-Qués. De acuerdo con los resultados bioquímicos no deben aumentar. Por otra parte, desde el punto de vista clínico se comprueban mejorías cada vez más significativas que apoyan una disminución de los depósitos de amiloide. El estudio isotópico con el SAP marcado ha demostrado no sólo que estos no aumentan, sino que incluso se observa un ligero descenso de los depósitos; en nuestra serie no contamos con experiencia personal al respecto por las dificultades económicas para su realización. De hecho, el grupo del Hammersmith Hospital de Londres, que describió el procedimiento, mantiene la exclusiva; ellos se ofrecen para realizar las exploraciones en dicho centro y corren a su cargo el coste de las pruebas y de la hospitalización, pero los enfermos y acompañantes deben sufragar el del viaje, que resulta muy costoso.

Dr. Josep M.^a Campistol. ¿La transtirretina anómala del plasma desaparece en los pacientes a los que se ha realizado un trasplante hepático?

Dr. M. Munar-Qués. En los pacientes trasplantados queda TTR anormal pero no sobrepasa los niveles de ELISA encontrados en los controles negativos. De todos modos, nuestro grupo sigue controlando los niveles plasmáticos de TTR cada 6 meses para comprobar si las fuentes extrahepáticas de la variante de la TTR (plexos coroideos, retina y glándula pineal, entre otras), mantienen una actividad secretora estable o inician una superproducción de la misma. Hasta ahora dichos valores se mantienen bajos.

Dr. Josep M.^a Campistol. En nuestra experiencia, en los pacientes con amiloidosis asociada a la diálisis (beta₂-microglobulina) a los que se ha realizado un trasplante renal, se observa con frecuencia una progresión de la amiloidosis aún en presencia de valores normales de beta -microglobulina. ¿Puede suceder lo mismo en los enfermos de PAF I después del trasplante hepático?

Dr. M. Munar-Qués. Dado que los depósitos de amiloide disminuyen después del trasplante, en nuestra opinión no es de esperar que suceda lo ocurrido en esos casos de amiloidosis asociada a hemodiálisis.

Dr. Josep M.^a Campistol. ¿Cómo se explica que con la sustitución de un solo aminoácido en una proteína puedan aparecer tantas formas clínicas distintas de amiloidosis hereditaria?

Dr. M. Munar-Qués. Esta circunstancia sigue siendo un enigma hasta la fecha.

Prof. Lluís Revert. ¿La forma finlandesa de amiloidosis hereditaria (gelsolin) se ha localizado en algún otro país?

Dr. M. Munar-Qués. Efectivamente, la PAF IV o forma finlandesa de Meretoja ha sido descrita en diversas familias japonesas.

Dr. Joan Vives-Corrans. ¿Cuál es el procedimiento que siguen en su grupo para el diagnóstico de las amiloidosis hereditarias?

Dr. M. Munar-Qués. En nuestro grupo, el modo de proceder se basa en que las amiloidosis relacionadas con la TTR son con gran diferencia las más frecuentes. En principio, no utilizamos el estudio histológico porque la demostración de AF con este método, sólo permite concluir que existe una amiloidosis debida a una variante de la TTR y, dado que no disponemos de los anticuerpos específicos para diagnosticar las múltiples variantes descritas, no puede precisarse cuál es la responsable.

Nosotros abogamos por el método plasmático. En la primera etapa se realiza un ELISA con el anticuerpo monoclonal FD6, que nos detecta las amiloidosis neuropáticas relacionadas con variantes de la TTR (PAF I y II). Seguidamente, mediante inmunoblotting o radioinmunoanálisis se investiga si la variante es TTR Met 30. Si no es así, acudimos a la localización isoelectrica para precisar el tipo de variante de la TTR causante de la amiloidosis.

En algunos casos complementamos el estudio con el análisis del ADN del cromosoma 18, donde radica el gen de la TTR, y se investigan los exones 2, 3 y 4 porque sólo éstos codifican las variantes. Se informa al genetista de las características clínicas y étnicas del paciente y, en consecuencia, se le sugiere el tipo de amiloidosis que se sospecha pueda sufrir el paciente, con el fin de centrar la investigación sobre el exon en el que probablemente existe el gen anómalo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Benson MD, Wallace MR, Amyloidosis. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editores. The metabolic basis of inherited disease. (6.^a de.). Nueva York: McGraw Hill, 1989; 2.439-2.460.
2. Cohen AS, Skinner M. New frontiers in the study of amyloidosis. N Engl J Med 1990; 323: 542-543.
3. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy. Familiar atypical generalizad amyloidosis with special involvement of peripheral nerves. Brain 1952; 75: 408-427.
4. Coutinho P, Martins da Silva A, Lopes Lima J, Resende Barbosa A. Forty years of experience with type I amyloid neuropathy. Review of 483 cases. En: Glenner GG, Costa PP, Falcao de Freitas A, editores. Amyloid and amyloidosis. Amsterdam: Excerpta Médica, 1980; 89-98.
5. Araki S, Mawatari S, Ohta M, Nakajima A, Kuroiwa Y. Polyneuritic amyloidosis in a Japanese family. Arch Neurol 1968; 18: 593-602.
6. Andersson R. Familial amyloidosis with polyneuropathy. A clinical study based on patients living in Northern Sweden. Acta Med Scand 1976; 590 Supl: 1-64.
7. Glenner GG, Ignaczak TF, Page DL. The inherited systemic amyloidosis and localizad amyloid deposits, En: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DF, editores. Metabolic basis of inherited disease (4.^a de.). Nueva York: Mc Graw-Hill, 1978; 1.308-1.339.
8. Glenner GG. Amyloid deposits and amyloidosis. The betafibrilloses. N Engl J Med 1980; 302: 1.283-1.292 y 1.333-1.334.
9. Costa PP, Figueira AS, Bravo FR. Amyloid fibril protein related to pre-

- albumin in familiar amyloidotic polyneuropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75: 4.499-4.503.
10. Collins VP, Jacobsson B, Pettersson T, Caristrom A. Monoclonal antibodies to transthyretin. *Scand J Clin Lab Invest* 1986; 46: 761-769.
 11. Benson MD. Inherited amyloidosis. *J Med Genet* 1991; 28: 73-78.
 12. Munar Bernat C. Trascendencia del marcador bioquímico TTR (Met 30) para el estudio de la polineuropatía amiloidótica familiar tipo I en Mallorca [tesis doctoral]. Palma de Mallorca: Universidad de Palma de Mallorca 1989.
 13. Buerguer L, Braunstein H, Senile cardiac amyloidosis. *Am J Med* 1960; 28: 357-367.
 14. Frederiksen T, Götzsche H, Harboe N, Kiaer W, Mellegaard K. Familial primary amyloidosis with severe amyloid heart disease. *Am J Med* 1962; 3: 328-348.
 15. Munar-Qués M. Amiloidosis hereditarias. En: Roig J, editor. *II Curso de Avances en Genética Humana*, Palma de Mallorca: Prensa Universitari 1992; 50-55.
 16. Weiss SW, Page DL. Amyloid nephropathy of Ostertag with special reference to renal glomerular giant cells. *Am J Pathol* 1973; 72: 447-456.
 17. Munar-Qués M. Polineuropatía amiloidótica familiar tipo I. Enfermedad de Corino Andrade. *Med Clin (Barc)* 1990; 94: 53-55.
 18. Saraiva MJM, Costa PP, Birken S, Goodman DS. Presence of an abnormal transthyretin (prealbumin) in Portuguese patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Trans Ass Am Phys* 1983; 96: 261-270.
 19. Saraiva MJM, Birken S, Costa PP, Goodman DS. Family studies of the genetic abnormality in transthyretin (prealbumin) in Portuguese patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Ann NY Acad Sci* 1984; 43 86-100.
 20. Saraiva MJM, Costa PP, Goodman DS. Biochemical marker in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. Family studies on the transthyretin (prealbumin)-Methionine-30 variant. *J Clin Invest* 1985; 76: 2.171-2.177.
 21. Mita S, Maeda S, Shimada K, Araki S. Cloning and sequence analysis of cDNA for human prealbumin. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 124: 558-564.
 22. Sasaki H, Sakaki Y, Matsuo H, Goto I, Kuroiwa Y, Sahashi I et al. Diagnosis of familiar amyloidotic polyneuropathy by recombinant DNA techniques. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 125: 636-642.
 23. Whitehead AS, Skinner M, Bruns GAP, Costeilo W, Edge MO, Cohen AS et al. Cloning of human prealbumin complementary of DNA. Localization of the gene to chromosome 18 and detection of a variant prealbumin allele in a family with familia(amyloidotic polyneuropathy. *Mol Biol Med* 1984; 2: 411-423.
 24. Reilly MM, King RHM. Familial amyloid polyneuropathy. *Brain Pathol* 1993; 3: 165-176.
 25. Cohen AS. Summation and a view to the future. *lecture. VII International Symposium on Amyloidosis*. Kingston, Canada. 1993.
 26. Soutar AK, Hawkins PN, Vigushin DM, Tennent GA, Booth SE, Hutton T et al. Apolipoprotein AI mutation Arg-60 causes autosomal dominant amyloidosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 7.389-7.393.
 27. Pepys MB, Hawkins PN, Booth DR, Vigushin DM, Tennent GA, Soutar AK et al. Human lipozyme gene mutations cause hereditary systemic amyloidosis. *Nature (Lond)* 1993; 362: 553-557
 28. Munar-Qués M, Costa PP, Saraiva MJM, Viader-Farré C, Munar-Bernat C. Polineuropatía amiloidótica familiar tipo I forma portuguesa en Mallorca. Estudio por medio del marcador genético TTR (Met 30). *Med Clin (Barc)* 1988; 91: 441-444.
 29. Nakazato M, Kangawa K, Minamino N, Tawara S, Matsuo H, Araki S. Radioimmunoassay for detecting abnormal prealbumin in the serum for diagnosis of familial amyloidotic polyneuropathy (Japanese type). *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 122: 719-725.
 30. Costa PMP, Teixeira A, Saraiva MJM, Costa PP. Immunoassay for transthyretin variants associated with amyloid neuropathy. *Scand J Immunol* 1993; 38: 177-182.
 31. Alves IL, Altland K, Costa PP, Saraiva MJM. Detection of TTR variants in a Portuguese population by isoelectric focusing in immobilized pH gradients. *Archivos de Medicina* 1990; 3 Supl: 77-79.
 32. Holmgren G, Haettner E, Nordenson I, Sandgren O, Steen L, Lundgren E. Homozygosity for the transthyretin-met 30-gene in two Swedish sibs with familial amyloidotic polyneuropathy. *Clin Genet* 1988; 34: 333-338.
 33. Jacobson DR, Gorevic PD, Buxbaum JN. A homozygous transthyretin variant (TTR 122 Val-Ile) associated with senile amyloidosis. *Archivos de Medicina* 1990; 3 Supl: 133-138.
 34. Jacobson DR, Gorevic PD, Sack GH, Malamet RL. Homozygous TTR His 58 associated with unusually aggressive familial amyloidotic polyneuropathy [resumen]. *Skelleftea, Suecia: 2nd International Symposium on Familial amyloidotic polyneuropathy and other transthyretin related disorders*, 1992; 27.
 35. Maury CPJ, Kere J, Tolvanen R, De la Chapelle A. Homozygosity for Finnish type familial amyloidosis is associated with severe nephropathy [resumen]. *Skelleftea, Suecia: 2nd International Symposium on Familial amyloidotic polyneuropathy and other transthyretin related disorders*, 1992; 78.
 36. Carvalho MJ, Freitas J, Puig J, Coelho T, Fernandes P, Costa O et al. Analyse spectrale de la fréquence cardiaque de la polyneuropathic amyloide familiale. En: Serratrice G, Pellissier JF, Blin O, editores. *Le système nerveux autonome. Acquisitions récentes. Expansion Scientifique Française*, 1991; 146-152.
 37. Campistol Plana JM. Patogenia de la amiloidosis asociada a la diálisis. Papel de las membranas de diálisis y síntesis de beta -microglobulina en cultivo linfocitario [tesis doctoral]. Barcelona: Universidad de Barcelona, 1990.
 38. Campistol JM, Cases A, Torras A, Solé M, Muñoz-Gómez J, Montoliu J et al. Visceral involvement of dialysis-amyloidosis. *Am J Nephrol* 1987; 7: 390-393.
 39. Hawkins PN, Lavender JP, Pepys MB. Evaluation of systemic amyloidosis by scintigraphy with ¹²⁵I-labeled serum amyloid P component. *N Engl J Med* 1990; 323: 508-513.
 40. Holmgren G, Steen L, Ekstedt J, Groth CG, Ericzon BG, Eriksson S et al. Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met30). *Clin Genet* 1991; 40: 242-246.
 41. López Andreu F, Munar-Qués M, Parrilla P, Escibano Soriano JB, Costa PP, Almeida MR et al. Trasplante hepático para el tratamiento de la polineuropatía amiloidótica familiar tipo I. *Med Clin (Barc)* 1993; 101: 581-583.