

INSTITUTO DE ESPAÑA

ANALES
DE LA
REAL ACADEMIA NACIONAL
DE MEDICINA

AÑO 1999 - TOMO CXVI

CUADERNO TERCERO

SESIONES CIENTÍFICAS



ENFERMEDAD DE CORINO ANDRADE

CORINO ANDRADE DISEASE

Por el Ilmo. Sr. D. MIGUEL MUNAR-QUÉS

Académico Correspondiente

Resumen

La polineuropatía amiloidótica familiar (PAF) o Enfermedad de Corino Andrade es una amiloidosis muy frecuente aunque poco conocida. Se resumen los aspectos epidemiológicos y clínicos de los pacientes diagnosticados en Mallorca desde 1976, que constituyen el quinto foco endémico mundial de la PAF, y se exponen los avances científicos que permiten controlar perfectamente esa temible enfermedad degenerativa: fácil diagnóstico de enfermos y portadores asintomáticos, tratamiento etiopatogénico y consejo genético para lograr la erradicación. La PAF debe conocerse mejor a causa de la plurisintomatología y progresiva incidencia en España, para evitar las confusiones con otros procesos neurológicos y extraneurológicos.

Abstract

Familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) or Corino Andrade disease, is a very frequent amyloidosis but little known. We summarized the epidemiologic and clinical aspects of the Majorcan patients diagnosed since 1976, which constitute the fifth worldwide endemic focus of this degenerative disease, and we reported the scientific advances on FAP which are the basis to control this redoutable degenerative process: easy diagnosis of patients and asymptomatic carriers, etiopathogenetic treatment and genetic counseling to reach the eradication. FAP must be better known because of the progressive incidence in Spain and varied symptomatology, to avoid confusions with other neurologic or extraneurologic diseases.

INTRODUCCIÓN

Se trata de una amiloidosis sistémica hereditaria cuya manifestación predominante es la polineuropatía mixta sensitiva, motora y autonómica, por lo que se denomina polineuropatía amiloidótica familiar (PAF). Fue descrita por vez primera y de modo magistral por el neurólogo portugués Corino Andrade (1) y, debido a la trascendencia de su aportación, ha recibido su nombre. Es una de las amiloidosis sistémicas de mayor incidencia y sin duda la más frecuente de las hereditarias, y sin embargo sigue siendo poco conocida.

Desde 1978, debido a múltiples avances científicos debidos especialmente a la Biología Molecular, los conocimientos sobre la PAF han aumentado constantemente y nos permiten el perfecto control de esa temible enfermedad heredodegenerativa porque podemos diagnosticar con facilidad a los enfermos y portadores asintomáticos, instaurar tratamientos etiopatogénicos y dar el pertinente consejo genético a los portadores para lograr la erradicación de la misma.

DESCRIPCIÓN DE LA PAF

Es nuestra principal línea de investigación desde 1976 (2), por lo que hemos recogido una importante casuística en la isla de Mallorca que constituye el quinto foco endémico mundial de la PAF sólo superado por el gran contingente de enfermos de Portugal y los más reducidos de Japón, Suecia y Brasil. Por ello les ofreceré mi visión de la misma basado en los pacientes del foco mallorquín.

EPIDEMIOLOGÍA

Enfermos. En un período de 23 años hemos identificado 123 enfermos pertenecientes a 48 familias independientes. **Sexo.** Predominan los varones sobre las hembras (65,1 %) lo mismo que en las citadas series. Lo atribuimos a una menor resistencia a la penetrancia del gen en el sexo masculino. **Casos aislados.** Los criterios para diagnosticar un caso aislado son el diagnóstico específico de la enfermedad en el paciente y la negatividad de antecedentes familiares de PAF o proceso compatible con ella. En nuestra serie ascienden

al 24 %. **Edad de inicio.** Es una enfermedad de comienzo tardío, generalmente después de los 20 años. La edad media en nuestra serie ha sido 47,6 años que queda intermedia entre la de los pacientes portugueses, japoneses y brasileños (menor de 36 años) y la de los suecos (mayor de 56 años). **Variante de la TTR.** En todos los casos se encontró la TTRMet30 que, como se verá, es la más frecuente. Entre los 5 haplotipos asociados a la misma en nuestra serie sólo se comprobó el haplotipo I, lo mismo que en los pacientes portugueses y suecos (3) lo que apoya la hipótesis de una única mutación desde el inicio («one founder hypothesis»); previamente nosotros habíamos planteado la posible llegada de la mutación a Mallorca desde Portugal debido a las frecuentes relaciones de los portugueses con la isla desde el siglo XIII (4). **Duración.** Diez años, que es similar a las series de los países citados. **Portadores asintomáticos.** Se investigó el marcador en 250 familiares detectando 94 portadores (38 %).

CLÍNICA

Manifestaciones clínicas. Nos basamos en la revisión de los datos de 69 pacientes confirmados, estudiados directamente por nosotros (Tabla I).

El síndrome inicial ha sido variable: sensitivo motor (59 %), autonómico (38 %), malnutrición (1,4 %) y nefrológico (1,4 %); las manifestaciones autonómicas han sido digestivas (gástricas o intestinales) e impotencia sexual en el varón. Después y de modo progresivo han aparecido nuevos síntomas debidos a las diversas afectaciones. Como es lógico, cada paciente tiene un cuadro clínico característico, pues la asociación de síntomas difiere de los demás («no hay enfermedades sino enfermos»). Sin embargo, tienen en común el síndrome sensitivo motor que es repetitivo o sea similar en todos ellos, salvo en un caso de inicio autonómico y sólo 4 meses de evolución.

Síndrome sensitivo motor. Las manifestaciones sensitivas han sido al comienzo irritativas (pinchazos, dolores, sensación de descarga eléctrica y hormigueos). Después se han solapado manifestaciones deficitarias de tipo siringomiélico (disminución de las sensaciones dolorosas y térmicas) y más adelante se altera la sensibilidad táctil y profunda. Se inician en las zonas distales de las extremidades

TABLA I

SEMIOLÓGIA 69 ENFERMOS CONFIRMADOS. JUNIO 1999

NEUROLÓGICA	
Neuropatía no autonómica	
Síndrome sensitivomotor	98,5 %
Neuropatía craneal	60,6 %
Neuropatía autonómica	
Digestiva	84,8 %
Urinaria	74,2 %
Sexual (varón)	88,4 %
Hipotensión ortostática	48,5 %
EXTRANEUROLÓGICA	
Amiloidosis renal	
Insuficiencia renal	31,8 %
Amiloidosis cardíaca	
Insuficiencia cardíaca	3 %
Bloqueo A-V	16,7 %
Amiloidosis ocular	
Depósitos vítreos	6,1 %
Amiloidosis gástrica	1,5 %
Malnutrición	83,3 %

inferiores (EI) y más adelante se afectan igualmente las superiores (ES). Las alteraciones progresan lentamente hacia las regiones proximales y lo mismo sucede en el tronco, llegando a la base del cuello en las fases más avanzadas.

Las manifestaciones motoras generalmente aparecen posteriormente y han sido de tipo deficitario en forma de paresia flácida con atrofia progresiva. También se inician en las partes distales de EI y más adelante se afectan las ES y en ambas la afectación asciende hacia las raíces de los miembros. Las consecuencias sobre las EI han sido la progresiva dificultad para la marcha: al principio pueden andar a solas con progresivo estepaje debido a los pies equinos; después pueden hacerlo con estribos antiequino; posteriormente precisan apoyo en uno o dos bastones y en las fases más avanzadas quedan confinados en una silla de ruedas. En las ES pierden habilidad y fuerza por lo que en las fases más avanzadas precisan ayuda para múltiples necesidades. A medida que progresan las alteraciones motoras los pies se van reduciendo debido a la atrofia; por ello en las áreas más afectadas de Portugal se la conoce como «doença dos pèzinhos» (enfermedad de los pies pequeños).

Neuropatía craneal. Hemos comprobado (5) alteraciones de 6 pares craneales (III, V, VII, IX, X y XII). En más de la mitad de los pacientes han coincidido las manifestaciones de dos o más pares. Los síntomas más frecuentes han sido anisocoria, fasciculaciones linguales, anestesia corneal con o sin queratitis neuroparalítica, fasciculaciones y espasmos faciales, parálisis laríngea y Sjögren ocular.

Autonómicas digestivas: Han sido gástricas, intestinales y esofágicas y han coincidido dos de ellas o las tres en bastantes casos. Las gástricas se deben a ectasia que puede originar pesadez postprandial con lentas digestiones, acompañada en ocasiones de vómitos alimentarios y además vómitos de retención en ayunas. Las intestinales son las más frecuentes; al principio suelen presentar estreñimiento espástico que después alterna con diarreas y en las últimas etapas sólo diarreas más o menos frecuentes e intensas que se acompañan de encopresis. Las esofágicas, generalmente más tardías, se caracterizan por disfagia que puede acompañarse de regurgitación y se debe a la progresiva atonía y dilatación esofágica por desaparición de las ondas peristálticas primarias y aparición de las terciarias, ineficaces.

Autonómica urinaria. En las primeras etapas la vejiga neurógena ha originado dificultades miccionales que han ido en aumento y posteriormente se ha complicado con enuresis nocturna. En las fases más avanzadas cuando la vejiga es atónica precisan cateterismo permanente.

Autonómica sexual en el varón. Ha originado impotencia en todos salvo uno y ha sido de rápida implantación. En más del 25 % se ha precedido de eyaculación retrógrada.

Autonómica circulatoria. Su manifestación es la hipotensión ortostática, que en algunos de los pacientes se ha acompañado del típico cuadro clínico más o menos florido. Hemos comprobado la acentuación del mismo después de grandes despeños diarreicos.

La amiloidosis renal ha originado proteinuria progresiva y posteriormente síndrome nefrótico y/o insuficiencia renal.

La manifestación más destacada de la *amiloidosis cardíaca* ha sido la alteración de la conducción con bloqueo aurículo-ventricular (A-V). *La amiloidosis ocular* se ha caracterizado por depósitos amiloideos en el vítreo que originaron ambliopía progresiva y al final amaurosis.

En una paciente con síndrome de estenosis pilórica comproba-

mos acusada *amiloidosis gástrica* que infiltraba la región antral de modo masivo y originaba defecto de repleción con reducción concéntrica de la cavidad (forma pseudotumoral).

Malnutrición. En los pacientes con pérdida de peso en la fase inicial no se encontró causa aparente. Posteriormente se acentuó al sumarse diarreas profusas, vómitos y la progresiva atrofia muscular de los estadios avanzados de la neuropatía motora.

Minusvalías. Debido a todas las manifestaciones comentadas los enfermos han presentado múltiples y progresivas minusvalías. Las más llamativas y de gran trascendencia para la valoración del grado de invalidez fueron las secundarias a la neuropatía motora antes descritas. A ellas se han sumado las secundarias a las neuropatías craneales (alteraciones visuales, deglutorias, fonación y molestias oculares del Sjögren, entre otras), las autonómicas y las amiloidosis extraneurológicas (cardíaca, renal, ocular y gástrica).

Complicaciones. Hemos comprobado múltiples complicaciones. Todos han presentado progresiva neurosis de ansiedad y depresión muy lógica dada su progresivo deterioro (alteración somatopsíquica). Entre las demás destacamos úlceras neurotróficas especialmente en plantas de los pies (mal perforante plantar) y zonas de decúbitos (sacroccóigea y trocantéreas), deshidratación, neumonía por aspiración secuela de la alteración del IX par, infecciones urinarias recurrentes, osteomielitis secundarias a infección de úlceras neurotróficas, quemaduras extensas indoloras y orquitis en varones con cateterismo permanente.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La PAF siempre debe tenerse presente en el momento del diagnóstico diferencial porque es muy fácil la confusión con muchas afecciones neurológicas y extraneurológicas debido a la plurisintomatología comentada. Por otra parte, su incidencia ha aumentado de modo progresivo en España desde 1976 (6).

Existen ciertas circunstancias que dificultan el diagnóstico de la PAF, por lo que deben ser conocidas para intentar superarlas. Ante todo los casos aislados, por lo que el médico no piensa ante ellos en la posibilidad de un proceso hereditario. Otras veces se debe a que el enfermo no ha comenzado con el clásico síndrome sensitivo motor y por ello la PAF es descartada. Otros enfermos dejan de diagnosticar-

se por tener edades muy avanzadas; en nuestra casuística tenemos dos pacientes que iniciaron el proceso en la octava década y dos en la novena. Otra dificultad más difícil de superar es la de coincidencia de procesos causantes de polineuropatía (PNP); en nuestra casuística el más típico fue un paciente con PNP alcohólica que no mejoró a pesar de haber dejado el etanol y seguir perfectamente el tratamiento idóneo, porque estaba iniciando la PAF. La última de las dificultades se presenta en los pacientes perfectamente orientados por el clínico por lo que indica la biopsia pertinente que va repitiendo por ser sucesivamente negativas; por ello al final descarta la PAF y deja etiquetado el proceso de PNP de origen desconocido.

AVANCES CIENTÍFICOS

Se iniciaron en la década de los 70 y han progresado continuamente, por lo que hoy día se conocen prácticamente todos los aspectos de la PAF (7). Es una de las 5.000 enfermedades hereditarias monogénicas y figura en el reducido grupo en que la etiopatogenia es perfectamente conocida.

ETIOPATOGENIA

Mutación. La PAF es debida a una mutación simple o puntual en uno de los dos alelos del gen de una proteína antes llamada prealbúmina y que ahora se denomina transtirretina por ser transportadora de la tiroxina y el retinol (TTR); dicho gen radica en el cromosoma 18. Dicho alelo mutado codifica la síntesis de una TTR anómala mientras que el otro, intacto, codifica la de la TTR normal con lo que quedó confirmada la heterocigosis sospechada por Andrade.

Marcador bioquímico. La TTR anómala sintetizada constituye el marcador bioquímico de la mutación; se trata de una variante de la TTR caracterizada por la sustitución de uno de los aminoácidos por otro en una de las 4 cadenas de 127 que la forman. Se han descrito hasta 60 variantes, siendo la más frecuente con gran diferencia la TTRMet30, en la que se ha sustituido una valina por metionina; como hemos dicho, es la única encontrada en la casuística mallorquina.

Existen tres fuentes básicas e independientes de la variante. El hígado sintetiza la cantidad más importante (98 %) que es la que circula por el torrente circulatorio, o sea, la variante sistémica. Otra fuente son los plexos coroideos que sintetizan alrededor de 1 % quedando la variante restringida al compartimento subaracnoideo debido a la barrera hemato-encefálica. La tercera fuente es la retina, cuya variante se limita al compartimento ocular debido a la barrera hemato-retiniana.

Tanto la mutación como la variante se encuentran en un porcentaje de los familiares consanguíneos sanos a los que por este motivo se denomina portadores asintomáticos.

Amiloide peculiar. La amiloide de los amiloidosis sistémicas está constituida por el componente P inespecífico (10 %) y el fibrilar específico (90 %). En los enfermos de PAF, dicha variante se deposita en los tejidos constituyendo el componente fibrilar de la amiloide (AF, de familiar), que difiere completamente de la amiloide de la amiloidosis secundaria o reactiva a diversos procesos (AA), de la amiloidosis inmunoglobulínica, mal llamada primaria, ligada a discrasias de células plasmáticas (AL), y de la ligada a las hemodiálisis crónicas (Abeta2-microglobulina).

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Basados en lo expuesto en el anterior apartado, disponemos de diversos métodos para detectar a los enfermos y portadores.

Enfermos. Teniendo en cuenta lo dicho respecto a la amiloide peculiar, podemos lograr el diagnóstico inespecífico o específico según se detecte uno u otro componente.

1) Diagnóstico inespecífico de amiloidosis. Podemos detectar la amiloidosis en las biopsias previa tinción con Rojo Congo porque el componente P es hidrocarbonado y tiene, por ello, tinción similar al almidón. Otro método para detectar el componente P es la gammagrafía amiloidea (8), previo marcado del componente P sérico con I^{123} con la que se logra una cartografía, pues quedan evidenciados los depósitos de dicha sustancia en el organismo.

2) Diagnóstico específico de PAF. En los enfermos podemos lograrlo en las biopsias detectando el componente fibrilar, o sea la variante de la TTR, con los anticuerpos policlonales frente a la TTR. Igualmente puede lograrse con la detección del marcador bioquímico

en el suero (y también en el LCR si se practica punción lumbar), y la mutación mediante el análisis del ADN.

Portadores. Se detectan mediante la investigación del marcador bioquímico en el suero y/o la mutación.

HETEROCIGOTOS Y HOMOCIGOTOS

Desde Andrade se aceptaba la heterocigosis en la PAF, que quedó demostrada por lo expuesto en la descripción de la mutación. En 1988 (9) se describieron los dos primeros homocigotos con la variante TTRMet30, o sea, con los dos alelos mutados; se debía a que sus progenitores eran heterocigotos y cada uno les había transmitido el alelo mutado. Posteriormente se han comprobado otros diez homocigotos, siendo los dos últimos descritos por nosotros.

PATOGENIA DE LOS CASOS AISLADOS

Quedó aclarada al comprobar que uno de los progenitores era portador asintomático y había transmitido la mutación a su hijo y lógicamente lo mismo había sucedido en las generaciones precedentes. En algún caso en que habían fallecido los progenitores hemos logrado el diagnóstico al comprobar la mutación en otros ascendientes consanguíneos (abuelos o tíos del paciente).

HERENCIA AUTOSÓMICA DOMINANTE

Basados en los árboles genealógicos, se aceptaba desde Andrade que el mecanismo hereditario de la PAF I era autosómico dominante de heterocigotos suponiendo que había siempre un progenitor heterocigoto y otro sano. Siguiendo las leyes de la citada herencia en esos casos, existe el riesgo de transmitir la mutación al 50 % de los descendientes que serán portadores asintomáticos.

Teniendo en cuenta lo dicho sobre los homocigotos, es posible que ambos progenitores sean heterocigotos y entonces el riesgo de portadores se eleva al 75 % de los 25 % serían homocigotos y 50 % heterocigotos.

Por último, en el caso de que uno de los progenitores sea ho-

mocigoto, el riesgo de portadores es del 100 %, pues éste necesariamente transmite un alelo mutado a todos los descendientes.

ATENCIÓN A LOS FAMILIARES

Basados en lo expuesto, es obligado informar a los familiares consanguíneos de la naturaleza hereditaria de la PAF y, consecuentemente, la conveniencia de investigar si son o no portadores mediante la investigación del marcador bioquímico y/o la mutación. Al principio se indica a los familiares directos de los pacientes (padres, hijos mayores de 14 años y hermanos) y posteriormente a los familiares directos de los portadores detectados.

A los portadores mayores de 18 años es preceptivo ofrecerles una entrevista, no siempre aceptada, para exponerles el riesgo de transmisión de la mutación expuesto en la herencia autosómica dominante y, en consecuencia, darles el consejo genético de no procrear. De todos modos, se les debe comentar la posibilidad de tener hijos libres de la mutación mediante la fecundación «in vitro» previo diagnóstico preimplantatorio, método que está a punto de ser utilizado; se detectan mediante sondas génicas los óvulos o espermatozoides que tienen la mutación para rechazarlos y utilizar sólo los que no la tienen.

En dicha entrevista también deben ser informados de la posibilidad —aún no cuantificada— de padecer la PAF en el futuro y, como consecuencia, aconsejarles una revisión anual para que, en el caso de iniciarla, pueda lograrse el diagnóstico temprano; éste tiene gran trascendencia práctica, pues cuanto antes se realice el tratamiento etiopatogénico, o sea, el trasplante hepático (TXH), mejores son los resultados. En nuestra serie, de 94 portadores sólo el 12 % han enfermado, predominando como siempre los varones sobre las hembras (siete y cuatro, respectivamente).

TRATAMIENTO

Terapéuticas descartadas. Los tratamientos propuestos para la degradación de la amiloide con el dimetilsulfóxido (DMSO) y las enzimas proteolíticas especialmente brinasa, alfaquimotripsina y bromelina no han sido eficaces. Igualmente ha sido desechada la

plasmaféresis cuyo objetivo era la disminución periódica de los niveles de la TTR sistémica. Posteriormente se planteó la inmunoadsorción extracorpórea mediante anticuerpos monoclonales frente a la TTR, cuyos resultados no han sido convincentes (6).

Trasplante hepático (TXH). Fue propuesto por el grupo sueco en 1990 basados en que el hígado sintetizaba la variante sistémica; consiste en sustituir el hígado del paciente por otro con código genético diferente, por lo que dejará de sintetizarla. Los resultados bioquímicos en los dos primeros pacientes confirmaron la hipótesis de trabajo porque desapareció la variante y, además, se comprobaron algunas mejoras clínicas (10).

Informado por el Dr. Holmgren sobre esos TXH, pude coordinar el primero realizado en España en 1991 por el Prof. Parrilla (Unidad de Trasplante Hepático, H. Virgen de Arrixaca), que resultó ser el tercero mundial (11). Desde entonces se ha acumulado gran experiencia sobre dicho procedimiento, superando en la actualidad los 300 casos. En los tres «Workshops» Internacionales sobre el TXH en la PAF (1993, 1995 y 1999) los diferentes grupos de trabajo han expuesto los datos sobre efectividad, problemas planteados, selección de candidatos y momento más adecuado para realizarlo, y se ha concluido que el TXH constituye un método válido para el tratamiento de la PAF con la variante TTRMet30, insistiendo en que los resultados son tanto mejores cuanto más jóvenes son los pacientes y menor es la duración del proceso.

Nosotros hemos coordinado en total 30 casos (24 del foco mallorquín), de los cuales 29 fueron TXH simples y 1 combinado con trasplante renal (TXR), pues la enferma que había comenzado con amiloidosis renal ya tenía insuficiencia renal que requería hemodiálisis. Se han realizado 21 en la citada Unidad, 7 en la H. Bellvitge (Prof. Jaurrieta) y 2 en la del H. Clínic (Prof. Visa). La tasa de supervivencia es 67 %.

Resumiré los resultados de los 24 pacientes mallorquines que he podido controlar directamente. Las manifestaciones que han mejorado con mayor rapidez han sido la malnutrición, hipotensión ortostática, vejiga neurogénica, polineuropatía motora y neuropatía del IX par craneal; las más rebeldes han sido la impotencia sexual en el varón, las demás neuropatías craneales y las diarreas con encopresis. En los pacientes con insuficiencia renal aconsejamos el TXR simultáneo y no el posterior; en nuestro único caso hemos comprobado, junto con la solución de la insuficiencia renal, que la mejoría del síndrome sensi-

tivo motor ha sido mucho más rápida que en los pacientes con TXH simple. Los depósitos amiloideos cardíacos no se han modificado y, como consecuencia de la degeneración celular secundaria, se han presentado alteraciones de la conducción con bloqueo A-V en 5 pacientes (21 %). Hemos descrito el primer caso de depósitos vítreos aparecidos a los dos años del TXH (12), lo que no es de extrañar teniendo en cuenta la independencia de la fuente retiniana. Es obligado informar a los candidatos al trasplante de dichos resultados, haciendo hincapié en las alteraciones cardíacas y la amiloidosis ocular postTXH.

NUEVAS PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS

Los constantes avances en el conocimiento de la PAF han permitido planear nuevas líneas terapéuticas de las que comentaremos las dos más atractivas: la primera destinada a los pacientes y la segunda a los portadores asintomáticos.

Disminución del componente P de la amiloide. Se ha comprobado que los depósitos de amiloide se degradan si se reduce el componente P inespecífico, puesto que actúa como protector del fibrilar. Basado en este hecho (13), se ha ideado un tratamiento para disminuir el aporte del componente P sérico, que es su precursor, y, como consecuencia, reducir el citado componente P protector. Aún no se han publicado los resultados de la experimentación clínica con el producto, denominado *sustancia R*, que en principio será comercializado por Hoffmann-La Roche de Basilea.

Terapia génica. El conocimiento de las bases moleculares de las enfermedades ha dado origen a la llamada patología molecular (14). La PAF es un típico ejemplo de esa patología porque la mutación descrita se debe a una alteración de un triplete de nucleótidos (codón) que codifica la síntesis de un aminoácido de la TTR, distinto del original, y por ello se origina la variante de la TTR.

Como consecuencia de esos conocimientos se ha desarrollado una nueva estrategia para el tratamiento de la patología molecular conocida como terapia génica, cuyo objetivo es la transferencia de genes a las células somáticas utilizando generalmente como vectores a los adenovirus. En unos casos puede ser transferido el ADN que codifica la proteína normal y en otros un ADN que bloquea la expresión de la mutación (silenciación del gen) mediante la «anti-sense technology».

Hasta ahora no se ha aplicado en la PAF, pero dado que la variante de la TTR sistémica está sintetizada por el hígado y haber comprobado la posibilidad de infección de los hepatocitos por los vectores adenovíricos, es lógico aventurar que éstas serán las células diana utilizadas para la terapia génica.

TRASPLANTE HEPÁTICO DOMINÓ (DTXH) O SECUENCIAL

Es un método que propusimos en 1993 junto con el Prof. Pascual Parrilla en el 1st International Workshop sobre TXH en la PAF (Estocolmo), debido a la progresiva escasez de donantes (2). Consiste en utilizar el hígado de un paciente de PAF para otro enfermo mayor de 50 años con un proceso hepático gravísimo, generalmente neoplásico, y por tanto muy limitada expectativa de vida. Se basa en que el hígado de los pacientes de PAF es completamente normal desde el punto de vista morfológico y funcional, salvo la síntesis de la variante sistémica de la TTR que teóricamente podría originar la PAF al cabo de un período en principio mayor de 8-10 años. Con ello se proporciona un hígado válido a unos pacientes que, debido a su proceso, posiblemente habrían fallecido antes de llegarles el turno de la lista de espera.

En 1995 se practicó el primero (15) y desde entonces se han comunicado más de 45 DTXH con resultados muy alentadores; en una ocasión se hizo un doble DTXH por haber dividido el hígado del enfermo de PAF (split). En esos pacientes, como es lógico, se detecta la variante sistémica de la TTR, pero en ninguno se ha iniciado la PAF. En España, durante este año, se han realizado los tres primeros en la Unidad de TXH de Bellvitge utilizando el hígado de sendos pacientes de nuestra casuística; los receptores tenían cáncer hepático localizado.

Por tratarse de un procedimiento reciente, deben controlarse a largo plazo un mayor número de casos de DTXH para valorar su efectividad y los problemas que puedan plantearse.

BIBLIOGRAFÍA

1. ANDRADE, C.: «A peculiar form of peripheral neuropathy. Familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of peripheral nerves». *Brain* 1952; 75: 408-427.
2. MUNAR-QUÉS, M.: «La recerca sobre la malaltia d'Andrade». *Annals de Medicina* 1999; 82: 157-159.

3. ALMEIDA, M. R.; AOYAMA-OISHI, N.; SAKAKI, Y.; HOLMGREN, G.; DRUGGE, U.; FERLINI, A. et al.: «Haplotype analysis of common transthyretin mutations». *Hum Genet* 1995; 96: 350-354.
4. MUNAR-QUÉS, M.; COSTA, P. P.; SARAIVA, M. J. M.: «The Majorcan focus of familial amyloidotic polyneuropathy type I». *Arquivos de Medicina* 1990; 2 (Suppl.): 13-18.
5. MUNAR-QUÉS, M.; COSTA, P. P.; SARAIVA, M. J. M.: «Cranial neuropathy in the Majorcan focus of familial amyloidotic polyneuropathy type I». *Arquivos de Medicina* 1990; 3 (Suppl.): 279-282.
6. MUNAR-QUÉS, M.: «Polineuropatía amiloidótica de Andrade». En: Sociedad Española de Medicina Interna (ed.): *Avances de Medicina Interna* 4. Madrid, Arán Ediciones, 1997: 219-235.
7. MUNAR-QUÉS, M.: «Actualización de la amiloidosis. Amiloidosis hereditarias», *Med Clin (Barc.)* 1994; 103: 109-115.
8. HAWKINS, P. N.; LAVENDER, J. P.; PEPYS, M. B.: «Evaluation of systemic amyloidosis by scintigraphy with ¹²⁵I-labeled serum amyloid P component». *N Engl J Med* 1990; 323: 508-513.
9. 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.
10. HOLMGREN, G.; STEEN, L.; EKSTEDT, J.; GROTH, C. G.; ERICZON, B. G.; 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.
11. LÓPEZ ANDREU, F.; MUNAR-QUÉS, M.; PARRILLA, P.; ESCRIBANO SORIANO, J. B.; COSTA, P. P.; ALMEIDA, M. R. et al.: «Trasplante hepático para el tratamiento de la polineuropatía amiloidótica familiar tipo I». *Med Clin (Barc.)* 1993; 101: 581-583.
12. MUNAR-QUÉS, M.; SALVÁ-LADARIA, L.; MULET-PERERA, P.; SOLÉ, M.; SARAIVA, M. J. M.: «Vitreous amyloid in a patient with FAP TTRMet30 after liver transplantation». *VIII International on Amyloidosis*. Mayo Clinic, Rochester, Minnesota. August 1998. Abstracts: 136.
13. PEPYS, M. B.; TENNENT, G. A.; BOOTH, D. R.; BELLOTTI, V.; LOVAT, L. B.; TAN, S. Y. et al.: «Molecular mechanisms of fibrillogenesis and the protective role of amyloid P component: two possible avenues for therapy». En Ciba Foundation Symposium 1999: *The nature and origin of amyloid fibrils*. Chichester, Wiley 1996; 73-89.
14. GÓMEZ-FOIX, A. M.; FILLAT, C. En: BARTRONS, R. (ed.): *Patología molecular. De la patología molecular a la terapia génica*. Treballs de la SCB 1999; 49: 223-245.
15. FURTADO, A.; TOMÉ, L.; OLIVEIRA, F. J.; FURTADO, E.; VIANA, J.; PERDIGOTO, R.: «Sequential liver transplantation». *Transplant Proc* 1997; 29: 467-468.

INTERVENCIÓN DEL PROF. DOMÍNGUEZ CARMONA

He escuchado con enorme interés la conferencia del Dr. Munar, que ha constituido un ejemplo de exposición digno de un buen Tratado de Patología Médica y de una investigación rigurosa sobre esta interesante enfermedad. Unas rápidas puntualizaciones. En primer término, recordar que el diagnóstico preimplantación del huevo sólo se realiza si se piensa destruirlo, es decir, matarlo si contiene los genes anómalos. En segundo lugar, preguntarle si hay alguna diferencia en clínica y sobre todo en la latencia de presentación de los síntomas entre los homo y heterocigotos, es decir la participación de la dosis génica, y finalmente si se conoce algún factor externo a las células que determine o favorezca la expresión de los genes.

CONTESTACIÓN DEL DR. MUNAR-QUÉS

Ante todo agradezco sus afectuosas palabras, así como los comentarios que paso a puntualizar.

1. El diagnóstico preimplantatorio se realiza en los espermatozoides u óvulos de los portadores asintomáticos para comprobar los que tienen la mutación. El objetivo es utilizar para la fecundación «in vitro» únicamente los que no la tienen, y de este modo asegurar que los hijos no serán portadores asintomáticos.

2. A pesar de que los enfermos heterocigotos sólo tienen un alelo mutado y los homocigotos los dos (doble carga génica), no se han comprobado diferencias en la edad de inicio y el cuadro clínico entre ambos. Por otra parte se ha publicado un homocigoto hembra que a los 62 años de edad seguía siendo portador asintomático.

3. Desgraciadamente, no conocemos aún los factores que determinan o favorecen la expresión de la mutación. En consecuencia, no podemos prevenirla, es decir, evitar la conversión del portador asintomático en enfermo.

PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE

Es muy tarde, pero permítanme que consuma un minuto para felicitar muy efusivamente al profesor Alonso-Fernández por la ex-

celente conferencia filosófica, sociológica y médica que ha dado en relación con el racismo, con la xenofobia y las luchas étnicas. Ha sido una delicia escucharla, porque está cargada de documentos y de datos que más o menos se conocen, pero que él ha subrayado de una manera brillante.

A uno le entran ganas de pensar que la responsabilidad no es sólo del que es un racista fanático, o un racista narciso, simplemente; no son delitos personales de los propios xenófobos. Hay que pensar que la sociedad también nos enseña desde pequeños a ser racistas: eres el más guapo, eres el más brillante, eres el mejor, este colegio es mejor que los otros, nosotros los españoles somos distintos a los demás... Los impulsos deportivos, los impulsos políticos, no digamos nada de los impulsos nacionalistas, etc., crean un caldo de cultivo en la juventud desde el principio, para que uno se sienta muy poderoso y muy fuerte con su raza. Nada de particular tiene que después haya abusos de esta situación, que los psiquiatras conocéis muy bien. Y lo mismo lo otro: porque aquí se enseña también a la gente a perseguir a los malos, a perseguir a los que no son de aquí, a los del Barça o a los del Madrid, etc., etc.; se impulsa a persecuciones sociales continuas, a crear fobias que se van enraizando y después se pegan a la puerta de un estadio o de cualquier sitio, y cuando los problemas trascienden a la esfera política o a la esfera militar tienen consecuencias muy graves, muy dramáticas.

Por lo que concierne a la conferencia del profesor Munar-Qués, a mí me ha encantado. Ha presentado la enfermedad de Corino Andrade de una manera tan espléndida, tan puntual, tan detallada y tan correcta que todos los que no sabíamos muchas cosas de las polineuropatías amiloidóticas hemos tenido ocasión de aprenderlas en una exposición brillante, sistemática y con la aportación personal de una casuística muy notable.

Yo le felicito por todo ello y hago extensiva la felicitación a nuestro común amigo, el Dr. Parrilla, que ha colaborado en la génesis de este documento tan gráfico y tan excelente.

Con esto queda subrayado que la sesión ha tenido un nivel muy alto por parte de los dos: dos temas muy diferentes, uno muy preciso, otro muy sociológico, muy amplio, muy abstracto; pero los dos han tenido el nivel que habitualmente tienen las cosas de esta Casa, cuando salen tan bien.

Reitero la felicitación a Moreno González en nombre de todos y levantamos la sesión.