

MALALTIA D'ANDRADE A MALLORCA

MIQUEL MUNAR i QUÉS i COL-LABORADORS: P. P. COSTA, MARÍA JOAO
M. SARAIVA, CARLES VIADER i FARRÉ i CATALINA MUNAR i BERNAT

Ciutat de Mallorca

Introducció

La malaltia d'Andrade és com s'anomena la polineuropatia amiloïdòtica familiar (PAF) tipus I, forma portuguesa perquè va ésser descrita per primera vegada i de manera magistral per Corino Andrade¹. Es tracta d'una amiloidosi sistèmica hereditària amb afectació preferent del sistema nerviós perifèric sensitiu, motor i autonòmic. El quadre clínic és similar en la majoria dels malalts i es caracteritza bàsicament per les següents alteracions:

a) *Sensitives*. En el començament són irritatives (punxades, dolors, formigueigs...) i posteriorment deficitàries (anestèsia termo-algèsica i en els casos més avançats també tàtil); s'inicien a les zones distals de les extremitats inferiors (EI) i més endavant s'afecten les de les superiors (ES) i van progressant cap a les regions proximals. b) *Motores*. Són de tipus deficitari en forma de parèsies, atrofies i abolició de reflexos tendinosos; comencen igualment a les zones distals de les EI, posteriorment s'afecten les ES i van progressant també en sentit ascendent. c) *Digestives* (intestinals, gàstriques i esofàgiques). d) *Esfinterianes* (vesical i anal). e) *Sexuals en el baró* (impotència) i f) *Circulatòries* (hipotensió ortostàtica). Generalment s'inicia abans dels 40 anys (casos habituals), i es consideren tardans els casos que comencen a partir d'aquesta edat. La incidència és elevadíssima a Portugal, on se la coneix com «mal dos pèzinhos» (mal dels peus petits) perquè els peus es van reduint a mida que progressa la malaltia.

A partir de 1978 i a causa dels estudis de biologia i genètica molecular i immunologia, s'han produït importantíssims avanços en el coneixement de la PAF. El 1978, Costa et al.² demostraren que la substància fibril·lar amiloide de la PAF és constituïda per una prealbúmina anormal (anomalia en una de les quatre subunitats); posteriorment aquesta prealbúmina ha rebut el nom de *transtirretina* (TTR) perquè és transportadora de la tiroxina i el retinol. El 1983 Saraiva et al.³ demostraren que l'anomalia de la TTR consisteix en la substitució de l'aminoàcid valina per metionina a la posició 30-TTR (Met 30)- i que aquesta substància es troba en el plasma de tots els pacients de PAF, motiu pel qual és el marcador bioquímic de la malaltia; per altra banda tradueix l'existència de la mutació genètica res-

ponsable de la mateixa i per tant constitueix el seu marcador genètic. El 1984 i el 1985 Saraiva et al.^{4,5} comprovaren que aquests malalts poden transmetre la mutació als seus descendents i així originar un percentatge de portadors asimptomàtics que tenen el risc de presentar la malaltia i transmetre la mutació als seus fills, i comprovaren el mateix en els seus ascendents i col·laterals; per aquest motiu els esmentats familiars sans constitueixen el col·lectiu de risc de la PAF. El 1984, Whitehead et al.⁶ demostraren que la mutació genètica de la PAF està localitzada en el cromosoma 18 i consisteix en la substitució d'una guanina per una adenina en el codó determinant de la metionina 30. El 1986 Collins et al.⁷ prepararen anticossos monoclonals enfront la TTR, que constitueixen el fonament per al tractament de la PAF.

La PAF té una importantíssima incidència a Mallorca. En el nostre primer treball sobre PAF⁸ quedà demostrat que el 1952 assistírem el primer pacient. La nostra casuística s'ha incrementat progressivament des de 1976, en què iniciàrem les investigacions sobre la malaltia. Fins el 1985 confirmàvem el diagnòstic per la trobada de material amiloide a les biòpsies de distints teixits, mètode proposat per Andrade a l'esmentat article ¹. A partir de 1986 i a causa d'haver pres part en l'Estudi Multicèntric Internacional de la PAF coordinat pel Centro de Estudos de Paramiloidose de Porto, hem utilitzat únicament el marcador de la malaltia o sigui la TTR (Met 30).

En la Taula I queda resumida la nostra estadística de 44 casos.

TAULA I. Casuística. 44 malalts (17 famílies)

	Confirmats	No confirmats
E. directe	26 (89,6 %)	3 (10,3 %)
E. indirecte	3	12
	29 (65,9 %)	15 (34,0 %)

Pertanyen a 17 famílies, de les quals 16 són mallorquines i 1 gallega. Distribuïm els casos en confirmats (per biòpsia o marcador) i no confirmats, que són els pacients amb un quadre compatible amb PAF, familiars de malalts confirmats. Uns han estat estudiats directament per nosaltres, mentre que els altres s'han documentat a través dels informes dels metges que els havien atès i/o dels familiars dels malalts.

L'objectiu del nostre treball és exposar l'estudi realitzat amb el marcador genètic de la PAF per a diagnosticar els malalts i detectar els portadors asimptomàtics de la mutació genètica.

Material i mètodes

A. Tipus d'estudi. Es tracta d'un estudi prospectiu de la mutació genètica de la PAF a Mallorca mitjançant el marcador TTR (Met 30).

B. *Material*. És constituït per 81 persones estudiades per nosaltres i que d'una o altra manera estan relacionades amb la PAF. Totes elles són nascudes a Mallorca.

Les classificam en tres grups atenent als criteris d'inclusió.

Primer grup: Format pels pacients diagnosticats prèviament de PAF mitjançant la localització d'amiloide en distints teixits.

Se distribueixen segons el sexe (8 mascles i 2 femelles), existència d'antecedents (6 formes familiars i 4 d'aïllades) i edat de començament (7 casos habituals i 3 de tardans). En 7 pacients el quadre era florit, mentre que els altres 3 només presentaven alteracions sensibles irritatives en les EI, que es mantenen estacionàries (formes frustrades).

Segon grup: S'hi inclouen 10 pacients amb síndrome polineurítica crònica florida altament suggestiva de PAF.

Els distribuïm segons el sexe (8 mascles i 2 femelles), existència d'antecedents (9 formes familiars i 1 d'aïllada) i edat de començament (5 casos habituals i 5 de tardans).

Tercer grup: Hi incloem 61 persones asimptomàtiques familiars de pacients de PAF (vius i morts) i que per tant formen part del col·lectiu de risc abans esmentat.

Es distribueixen segons la relació genealògica (7 ascendents, 9 col·laterals i 45 descendents) i el sexe (30 mascles i 31 femelles). Els límits extrems d'edat són respectivament 4 i 87 anys.

C. *Mètode*. L'hem exposat amb tot detall en un recent treball⁹. En resum es tracta de recollir 10 cc de sang venosa en un tub sense anticoagulant, separar-ne el sèrum, mantenir-lo congelat a -80°C i remetre'l en les condicions adequades al Centro de Estudios de Paramiloidose on s'investiga l'existència de TTR (Met 30) amb la tècnica del *immunoblotting*.

D. *Normes ètiques*. L'estudi s'ha realitzat atenent les normes ètiques de la Declaració de Helsinki de l'Associació Mèdica Mundial.

Resultats

Primer grup: El resultat ha estat positiu en els 10 pacients (100%).

Segon grup: Igualment ha resultat positiu en els 10 casos (100%), que han passat per tant de suspectes de PAF a confirmats.

Tercer grup: El resultat del rastreig de la població de risc queda resumit en la Taula II, que posa de manifest la detecció de 28 portadors (45.9%).

Discussió

PAF a Mallorca. Cal destacar abans de tot l'extraordinària incidència de la PAF a l'illa en relació a la resta d'Espanya, cosa que queda reflectida a la Taula III. Els 8 casos publicats a la Península^{8,9} se diagnosticaren mitjançant la trobada de material amiloide.

TAULA II. Rastreig població risc. (61 familiars)

	Portadors	No portadors
Ascendents	2	5
Col·laterals	0	9
Descendents	26	19
	28 (45,9 %)	33 (54,0 %)

TAULA III. Incidència a Espanya. Estudi comparatiu (52 casos)

Nostra casuística	44 (84,6 %)
Resta d'Espanya	8 (15,3 %)
3. f. familiars (portuguesos)	
5 f. aïllades (espanyols)	

Per altra part s'ha de comentar que, d'acord amb les informacions del Centro de Estudos Paramiloidose de Porto, el focus de Mallorca és juntament amb el d'Itàlia el més important de la conca mediterrània. Respecte al mapa epidemiològic mundial de la PAF, queden ambdós focus immediatament per darrera dels de Portugal, Japó i Suècia, que són amb gran diferència els més destacats.

Diagnòstic de la PAF. El descobriment del marcador de la PAF a la sang dels pacients ha estat transcendental perquè té una fiabilitat absoluta i és innocu. Això contrasta amb les vicissituds de la investigació de la substància amiloide que es reflecteixen a la Taula IV.

TAULA IV. Confirmació diagnòstica

	S. amiloide (23 casos)	Marcador (20 casos)
Rebuig	Sí	No
Riscs	Sí	No
Molèsties	Sí	No
Repetició	43,4 %	No
Fiabilitat	82,6 %	100 %

La repetició de biòpsies va arribar a sis en distints teixits en un dels nostres pacients, sempre amb resultat negatiu, i vàrem haver de practicar-n'hi la setena (renal per microlumbotomia), que afortunadament va permetre localitzar l'amiloide.

És obligat comentar una lamentable situació que actualment es presenta per desconeixement de la fiabilitat del marcador. Quatre dels malalts diagnosticats per aquest mètode han estat atesos posteriorment en diversos centres sanitaris, i per assegurar el diagnòstic de PAF els han practicat biòpsies, amb resultat positiu com era d'esperar.

Detecció de portadors. La investigació del marcador en els col·lectius de risc permet detectar els portadors asimptomàtics de PAF, que en la nostra sèrie han arribat al 45.9%.

Hem de comentar aquí les dificultats per a dur a terme el rastreig d'aquesta població, en uns casos per manca de col·laboració dels pacients, que no volen informar els seus familiars, i en altres per les conseqüències de la investigació per als esmentats familiars.

Formes aïllades de PAF. L'existència de les formes aïllades de PAF era incomprendible abans del descobriment del marcador. D'ençà d'aquesta data de la seva aparició ha quedat perfectament explicada mitjançant el rastreig del marcador en els respectius col·lectius de risc. En el nostre estudi s'ha pogut realitzar en quatre de les cinc formes aïllades que hem esmentat; a la Figura 1 exposam els arbres genealògics de dues d'elles que són molt demostratius. En la família de l'esquerra el malalt havia estat diagnosticat mitjançant el marcador i els 4 familiars vius no tenien manifestacions suggestives de PAF; l'estudi de la TTR (Met 30) demostra que la mare és portadora asimptomàtica i ha transmès la mutació a dos dels tres fills; un d'ells és portador asimptomàtic i l'altre és el malalt, que així mateix l'ha transmès al seu fill, que és portador asimptomàtic. En la família de la dreta el malalt havia estat diagnosticat per biòpsia i els cinc familiars vius no tenien manifestacions compatibles amb PAF; l'estudi del marcador demostra que el pare havia estat sense cap dubte el portador de la mutació que transmeté al fill malalt i aquest ho féu així mateix a dos dels seus fills, que són portadors asimptomàtics.

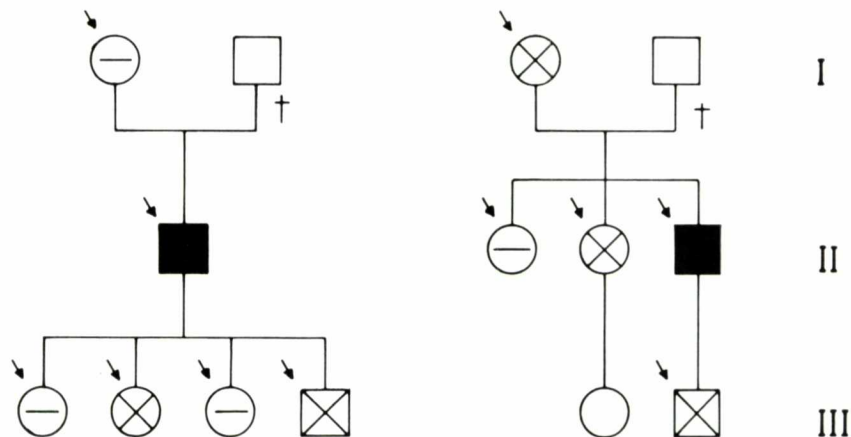


Figura 1

Penetració de la mutació. Els resultats de la nostra investigació permeten afirmar que la mutació manca de penetració en els 28 portadors asimptomàtics (45.9 lliures). En les 3 formes frustrades (15%) la mutació ha tingut penetració però la seva expressivitat clínica és atenuada, mentre que en les 17 formes florides (85%) l'expressivitat clínica és completa. Com a conseqüència d'aquestes dades el percentatge de penetració de la mutació a la nostra sèrie arriba al 41.6%.

Profilaxi de la PAF. El consell genètic de no procrear és l'únic mètode per a evitar la perpetuació de la PAF i s'ha de donar als malalts i portadors asimptomàtics de la mutació.

Com a conseqüència, hem d'insistir en la necessitat de realitzar el rastreig de les poblacions de risc per a conèixer aquests portadors, perquè només ells han de rebre l'esmentat consell restrictiu. En la Taula V resumim la incidència d'aquests portadors entre els descendents de 15 dels nostres pacients.

TAULA V. Malalts. Incidència fills portadors

Malalts (15)	Fills portadors (26)
2	0 %
1	33,3 %
2	50,0 %
1	80,0 %
9	100,0 %

Perspectives terapèutiques de la PAF. El tractament, actualment en fase d'experimentació, es basa en l'aplicació dels anticossos monoclonals davant la TTR (Met 30) per eliminar-la del plasma i evitar que es dipositi en els teixits.

Com que la PAF és deguda a l'esmentada alteració del cromosoma 18, el futur terapèutic teòric resideix en l'enginyeria genètica que haurà d'eliminar la base adenina i reposar la base guanina; amb això es normalitzarà el DNA nuclear i deixarà de codificar la TTR(Met 30) causant de la malaltia.

Esperem i desitgem que aquesta reparació cromosòmica es realitzi tan aviat com sigui possible per alliberar a la humanitat d'un procés tan temible.

Bibliografia

1. ANDRADE C. (1952). A peculiar form of peripheral neuropathy. Familiar atypical generalized amyloidosis with special involvement of peripheral nerves. Brain; 75:408-27.
2. COSTA PP, FIGUEIRA AS, BRAVO FR.(1978). Amyloid fibril protein related to prealbumin in familial amyloidotic polineuropathy. Proc. Natl. Acad. Sci. USA; 75:4499-4503.
3. SARAIVA MJM, COSTA PP, BIRKEN S, GOODMAN DS. (1983). Presence of an abnormal transthyretin (prealbumin) in Portuguese patients with familial amyloidotic polineuropathy. Trans. Ass. Amer. Phys.; 96:261-70.
4. SARAIVA MJM, BIRKEN S, COSTA PP, GOODMAN DS. (1984). Family studies of the genetic abnormality in transthyretin (prealbumin) in portuguese patients with familial amyloidotic polyneuropathy. Ann. NY Acad. Sci. 435:86-100.

5. SARAIVA MJM, COSTA PP, GOODMAN DS. (1985). Biochemical marker in familial amyloidotic polyneuropathy, portuguese type. Family studies on the transthyretin (prealbumin)- Methionine-30 variant. *J. Clin. Invest.*; 76:2171-77.
6. WHITEHEAD AS, SKINNER M, BRUNS GAP, et al. (1984). 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 familial amyloid polyneuropathy. *Mol. Biol. Med.*; 2:411-23.
7. COLLINS VP, JACOBSSON B, PETTERSSON T, CARLSTROM A. (1986). Monoclonal antibodies to transthyretin. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*; 46: 761-9.
8. MUNAR-QUES M, COSTA PP, SARAIVA MJM. Familial amyloidotic polyneuropathy type I portuguese form in the isle of Mallorca (Spain). Study of live families. *Boletín do Hospital (HGSA). Porto, Portugal.* En prensa.
9. MUNAR-QUES M, COSTA PP, SARAIVA MJM, VIADER FARRE C, MUNAR BERNAT C. Polineuropatía amiloidótica familiar tipo I forma portuguesa en Mallorca. Estudio por medio del marcador genético TTR(Met 30). *Med. Clín. (Barcelona).* En prensa.