

## **PORTADORS ASIMPTOMÀTICS DE LA MALALTIA D'ANDRADE A MALLORCA**

**MIQUEL MUNAR-QUÉS,<sup>1</sup> PERE P. COSTA,<sup>2</sup> MARIA J. M. SARAIVA,<sup>2,3</sup>  
CATALINA MUNAR-BERNAT,<sup>1</sup> PAULO M. P. COSTA,<sup>2</sup> CARLES VIADER-FARRÉ<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Grup d'Estudi de la PAF I, Hospital General de Mallorca, Palma

<sup>2</sup> Centre d'Estudis de la Paramiloidosi, Porto

<sup>3</sup> Institut de Ciències Biomèdiques Abel Salazar, Universitat de Porto, Portugal

### **INTRODUCCIÓ**

La polineuropatia amiloïdòtica familiar tipus I (PAF I) fou descrita a Portugal per primera vegada, i d'una manera magistral, pel neuròleg portuguès Corino Andrade (1); per aquest motiu, i donada la transcendència científica d'aquesta aportació en el coneixement de les amiloïdosis se la coneix per l'epònim de malaltia de Corino Andrade.

Es tracta d'una amiloïdosi sistèmica que s'inicia després dels 20 anys i on predominen les manifestacions de la polineuropatia mixta, sensitiva, motora i autonòmica. El quadre clínic de la polineuropatia perifèrica és similar en tots els pacients, especialment a partir del tercer any, i es caracteritza bàsicament per la síndrome sensitiva motora progressivament ascendent, que comença a les extremitats inferiors i després afecta igualment les superiors (ES); s'acompanya de manifestacions degudes a la neuropatia autonòmica, gastrointestinals, sexuals, urinàries i circulatòries. A l'esmentada simptomatologia, pot sumar-se la secundària, a les amiloïdosi extraneurològiques (renal, cardíaca i ocular) i la malnutrició que pot aparèixer des de les fases inicials. Com a conseqüència d'aquestes manifestacions, els malalts presenten múltiples i progressives minusvalies, de les quals les més notables i de gran transcendència per a la valoració del grau d'invalidesa, són les secundàries a la neuropatia perifèrica que en els estats més avançats deixa els malalts confinats a una cadira de rodes i amb grans dificultats motores a les ES. La duració mitjana del procés és de 10,4 anys en la nostra sèrie.

La PAF I és una malaltia hereditària monogènica de mecanisme autosòmic dominant, d'etiopatogènia perfectament aclarida entre 1978 i 1984 (4). Existeix una mutació del gen de la transtiretina (TTR) localitzat al cromosoma 18 que codifica la síntesi d'una variant de la TTR que és el seu marcador bioquímic;

se n'han descrit més de 50 variants, de les quals la més freqüent, amb gran diferència, és la TTR Met 30, l'única que hem trobat en la nostra casuística. En depositar-se l'esmentada variant en els teixits constitueix l'amiloide peculiar de la PAFI. Com a conseqüència de les lleis de l'herència autosòmica dominant, al voltant del 50% dels familiars consanguinis de cada generació tenen la mutació i per tant són portadors asimptomàtics que poden patir la malaltia en el futur i transmetre la mutació als seus descendents; per aquests motius el conjunt d'aquests familiars constitueix el col·lectiu de risc de cada família.

En el XIII Congrés de Metges i Biòlegs de Llengua Catalana (5) vàrem presentar la casuística de la PAFI a Mallorca. Des de llavors s'ha incrementat significativament i és actualment aquesta illa el cinquè focus en el mapa epidemiològic mundial tan sols superat per l'enorme contingent de Portugal i els més reduïts de Japó, Suècia i Brasil. Com a conseqüència de les circumstàncies que hi concorren —alteracions progressives amb múltiples minusvalies i subsegüent invalidesa de grau cada vegada major, pronòstic fatal, tipus d'herència, problemes socioeconòmics i costos sanitaris i de seguretat social—, la malaltia s'ha convertit en un veritable problema de salut pública per a la nostra illa, per la qual cosa és obligat intentar la seva eradicació.

L'eradicació de la PAFI sols es pot assolir mitjançant la medicina preventiva. Es basa en el consell genètic de no procrear, que es dona als pacients i familiars en edat fèrtil per evitar la transmissió de la mutació als descendents i la subsegüent perpetuació de la malaltia. Abans de conèixer-ne l'etiopatogènia no podien identificar-se'n els portadors, i per això era obligat el consell genètic a tot el col·lectiu de risc. D'ençà que es coneix el mecanisme etiopatogènic, és possible identificar-los mitjançant la detecció del marcador bioquímic de la mutació i/o la comprovació d'aquesta amb l'anàlisi del DNA, per la qual cosa el consell genètic es redueix als portadors: en el focus mallorquí, des de 1986, utilitzam el primer procediment, és a dir, el rastreig del marcador en els familiars consanguinis prèviament seleccionats.

L'objectiu d'aquest treball és exposar les principals dades de la investigació del marcador bioquímic en els familiars per contribuir al coneixement i eradicació de tan temible malaltia a l'illa de Mallorca.

#### SUBJECTES I MÈTODES

*Subjectes.* D'ençà 1986 fins a maig de 1995 hem analitzat el sèrum de 208 familiars consanguinis en 31 famílies pertanyents a 14 municipis. Constitueixen una part del col·lectiu de risc de les esmentades famílies. Per a la identificació d'aquests familiars en cada família i a partir del «propositus», s'elabora un arbre genealògic detallat amb els membres de 3 generacions com a mínim; els classificarem en ascendents (de les generacions precedents), col·laterals (de la generació del «propositus») i descendents (de les generacions posteriors).

Completat l'arbre es seleccionaren de manera raonada els familiars els sèrums dels quals havien d'ésser analitzats; en la primera etapa s'escolliren els

familiars directes del «propositus» (pares, germans i fills), i després s'amplià el nombre de seleccionats, en etapes successives, basats en els portadors detectats. En els familiars de les dècades tercera i següents, prèviament s'havia descartat l'existència de simptomatologia inicial, de PAFI. Per als descendents, la norma era de no investigar-los fins que arribessin a la pubertat; com podrà comprovar-se, s'analitzaren els sèrums de molts descendents més joves, fins i tot de curta edat, per la insistència dels pares que volien saber si els havien transmès la mutació.

*Mètodes.* El 85% de les investigacions del marcador es realitzaren a Porto (Portugal) pels Drs. Costa i Saraiva, que detectaren la TTR Met 30 amb un procediment "d'immunoblotting» (9). El restant 15% s'ha realitzat a Palma pel Dr. Viader mitjançant un mètode d' ELISA amb l'anticòs monoclonal FD6 (3).

*Normes ètiques.* Per a la recerca del marcador en el citat col·lectiu de risc es varen seguir les directrius ètiques de la Declaració de Helsinki de l'Associació Mèdica Mundial per a la investigació biomèdica en éssers humans (Handbook of Declarations. World Medical Associations s.l., 1985-68-70). Conseqüentment es va informar amb tot detall de la finalitat de la investigació a les persones seleccionades o als seus pares, si eren menors d'edat, i se'n demanà el consentiment; d'altra part s'ha guardat el secret professional del resultat i mantengut el dret a l'intimitat.

## RESULTATS

*Grau d'acceptació del rastreig.* Es seleccionaren 328 familiars per a la recerca del marcador, però sols fou acceptada per 208 (63,4%). El grau d'acceptació a les 31 famílies oscil·là entre 1,6% i 100% amb una mitjana del 62,3%.

*Familiars rastrejats.* S'investigà el marcador en 40 ascendents, 52 col·laterals i 116 descendents. La mitjana d'edat fou  $37,7 \pm 24,2$  (límits 1-91). Lleuger predomini de mascles (51,4% vs. 48,6%). Perteneixien a 13 famílies amb antecedents de PAFI i 18 sense (casos aïllats).

*Portadors asimptomàtics.* Entre els 208 familiars rastrejats es detectaren 83 portadors asimptomàtics (39,9%). La Taula 1 n'indica la classificació genealògica, edat, i sexe.

*Portadors fills de malalts i portadors.* Es rastrejaren 77 fills de 36 malalts i es detectaren 50 portadors asimptomàtics (64,9%). El percentatge de portadors oscil·là entre el 100% i el 0%; 17 pares tengueren el 100% i 8 el 0%.

En el rastreig de 33 fills de 18 portadors es detectaren 16 portadors asimptomàtics (48,4%). El percentatge de portadors igualment oscil·là entre el 100% i el 0%; 6 pares tengueren el 100% i 5 el 0%.

TAULA 1. Classificació genealògica, edat i sexe de 83 portadors

| Classificació genealògica |            | Edat i límits       | Mascle     | Femella    |
|---------------------------|------------|---------------------|------------|------------|
| Ascendents                | 10 (12%)   | 73,9 ± 9,9 (59–87)  | 8          | 2          |
| Col·laterals              | 12 (14,5%) | 45,1 ± 15,5 (25–76) | 9          | 3          |
| Descendents               | 61 (73,5%) | 20,6 ± 12,1 (1–56)  | 28         | 33         |
| 83 (100%)                 |            |                     | 45 (54,2%) | 38 (45,8%) |

*Portadors morts.* 4 portadors, mascles i ascendents, varen morir en edats avançades (1 en la vuitena dècada i 3 en la novena). L’edat mitjana de defunció fou 82,5 anys (límits 76–78).

*Grau d’acceptació del consell genètic.* El portadors asimptomàtics en edat fèrtil foren convocats per donar-los l’adequat consell genètic, però sols el 90% acudiren a l’entrevista. D’altra part una portadora, a pesar d’haver rebut el consell, va tenir descendència.

*Prevalença de portadors.* Seguien vius 79 portadors. Tenint en compte que la població de l’illa de Mallorca era de 568.065 habitants (Instituto Nacional de Estadística 1991), la taxa de prevalença era de 13,7 portadors asimptomàtics per 100.000 habitants.

*PAF I en portadors.* 3 portadors asimptomàtics, mascles, iniciaren posteriorment la malaltia.

DISCUSSIÓ

En relació al nostre anterior estudi epidemiològic, que resumia la investigació des de 1986 fins setembre de 1991 (6), s’ha incrementat el nombre de famílies (31 vs. 25), les famílies sense antecedents familiars (18 vs. 14), els familiars (208 vs. 172) i els portadors asimptomàtics (83 vs. 74). El grau d’acceptació segueix paregut (63,4% vs. 60%). El percentatge de portadors ha disminuït (39,9% vs. 43%). La proporció de portadors en els fills de malalts és menor que a l’estudi anterior (64,9% vs. 71,4%) i en canvi ha augmentat en els fills de portadors (48,4% vs. 42,8).

La nostra casuística de familiars consanguinis és la tercera en importància a escala internacional, sols superada per la de Costa i Saraiva (2) i la de Tanaka et al. (12); el percentatge de portadors és menor que en la primera d’aquestes sèries (39,9% vs. 49,6%). El de portadors fills de malalts de la casuística nostra supera el de les sèries internacionals més importants, com pot comprovar-se a la Taula 2 (7, 9, 12).

TAULA 2. Portadors fills de malalts. Comparació de sèries

|           | Saraiva et al. (9) | Nakazato et al. (7) | Tanaka et al. (12) | Munar-Qués et al. (5, 6) |
|-----------|--------------------|---------------------|--------------------|--------------------------|
| Malalts   | 12                 | 15                  | 13                 | 36                       |
| Fills     | 40                 | 24                  | 27                 | 77                       |
| Portadors | 21 (52,5%)         | 9 (37,5%)           | 16 (43,2%)         | 50 (64,9%)               |

La investigació del marcador ha estat de gran interès en tres aspectes que igualment han estat destacats per tots el grups dedicats a l'estudi de la PAF I. Els casos aïllats en què pogueren rastrejar-se'n els pares, quedaren explicats al demostrar que un dels progenitors era portador asimptomàtic. Ha permès el diagnòstic primerenc del procés en els portadors quan s'iniciaven els primers símptomes de la malaltia. La detecció dels portadors ha estat la base per al consell genètic personalitzat amb què hem contribuït a l'eradicació de la malaltia a Mallorca.

Diverses dades suporten la resistència a la penetració de la mutació. Predomini de casos aïllats deguts a l'existència de portadors asimptomàtics en les generacions precedents (8, 11). 53 portadors asimptomàtics (63,8%) en les dècades en què és possible l'inici de la PAF I (tercera i següents), com pot comprovar-se a la Taula 3 (10). Baixa incidència de la malaltia en els portadors, que és molt menor que en una sèrie portuguesa (2) (3,6% vs. 27%). La malaltia d'inici tardà, als 70 anys, en un dels 3 portadors malalts (10, 11). L'aparició de la PAF I sols en portadors homes posa de manifest una resistència a la penetració de les femelles (11).

És aconsellable una revisió anual dels portadors majors de 20 anys, degut al risc —fins ara no quantificat— que puguin patir la malaltia en el futur;

TAULA 3. 83 portadors. Distribució d'edats per dècades

|        | Ascendents | Col·laterals | Descendents |
|--------|------------|--------------|-------------|
| 0-10   | —          | —            | 10          |
| 10-20  | —          | —            | 20          |
| 20-30  | —          | 1            | 19          |
| 30-40  | —          | 5            | 7           |
| 40-50  | —          | 3            | 3           |
| 50-60  | 1          | —            | 2           |
| 60-70  | 3          | 2            | —           |
| 70-80  | 2          | 1            | —           |
| 80-90  | 4          | —            | —           |
| 90-100 | —          | —            | —           |
|        | 10         | 12           | 61          |

l'objectiu és controlar la possible aparició de símptomes inicials i d'aquesta manera assolir el diagnòstic de la PAF I a les primeres fases.

## REFERÈNCIES

1. Andrade, C. (1952). A peculiar form of peripheral neuropathy. Familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of peripheral nerves. *Brain* 1952; **75**, 408–427.
2. Costa, P. P., Saraiva, M. J. M. (1988). Familial amyloidotic polyneuropathy: screening of the population at risk in Portugal. In Isobe, T., Araki, S., Uchino, F., Kito, S., Tsubura, E. (ed.), *Amyloid and Amyloidosis*. New York, Plenum Press pp. 425–428.
3. Costa, P. M. P., Teixeira, A., Saraiva, M. J. M., Costa, P. P. (1993). Immunoassay for transthyretin variants associated with amyloid neuropathy. *Scand. J. Immunol.* **38**, 177–182.
4. Munar-Qués, M. (1994). Actualización de la amiloidosis. *Amiloidosis hereditarias*, *Med. Clin. (Barc)* **103**, 109–115.
5. Munar-Qués, M., Costa, P. P., Saraiva, M. J. M., Viader-Farré, C., Munar-Bernat, C. (1988). Malaltia d'Andrade a Mallorca. Llibre de Ponències del XIII Congrés de Metges i Biòlegs de Llengua Catalana. Andorra, Novembre 1988. Barcelona, 147–153.
6. Munar-Qués, M., Costa, P. P., Saraiva, M. J. M., Munar-Bernat, C. (1992). Asymptomatic carriers in the Majorcan focus of FAP I. Comunicació lliure. 2nd International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy and Other Transthyretin Related Disorders. Skelleftea, Sweden. Abstracts: 72.
7. Nakazato, M., Kurihara, T., Matsukura, S., Kangawa, K., Matsuo, H. (1986). Diagnostic radioimmunoassay for familial amyloidotic polyneuropathy before clinical onset. *J. Clin. Invest.* **77**, 1699–1703.
8. Sandgren, O., Drugge, U., Holmgren, G., Sousa, A. (1991). Vitreous involvement in familial amyloidotic neuropathy: a genealogical and genetic study. *Clin. Gene.* **40**, 452–460.
9. Saraiva, M. J. M., Costa, P. P., Goodman, D. S. (1985). Biochemical marker in familial amyloidotic polineuropathy, portuguese type. Family studies on the transthyretin (prealbumin) —Methionine— 30 variant. *J. Clin. Invest.* **76**, 2171–2177.
10. Sequeiros, J., Saraiva, M. J. M. (1987). Onset in the seventh decade and lack of symptoms in heterozygotes for the TTR(Met30) mutation in hereditary amyloid neuropathy type I (Portuguese, Andrade). *Am. J. Med. Genet.* **27**, 345–357.
11. Sousa, A. (1995). A variabilidade fenotípica da polineuropatia amiloidótica familiar: um estudo de genética quantitativa em Portugal e na Suécia. Tesis Doctoral. Universidad de Porto. Porto.
12. Tanaka, M., Nakazato, M., Kurihara, T., Matsujura, S., Kangawa, K., Matsuo, H. (1987). Biochemical characterization of familial amyloidotic polyneuropathy in various districts of Japan. *Jpn. J. Med.* **26**, 189–193.