



5002-9. IMPACTO CLÍNICO DEL ESTUDIO Y CONSEJO GENÉTICO EN FAMILIARES DE PACIENTES CON AMILOIDOSIS TTR HEREDITARIA

Nerea Mora Ayestarán¹, Celia Gil Llopis², Clea González Maniega¹, María Victoria Piovano¹, Daniel Águila Gordo³, Belén Peiró Aventín¹, Daniel de Castro Campos¹, Esther González López¹, Fernando Domínguez Rodríguez¹ y Pablo García Pavía¹

¹Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda (Madrid), España, ²Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España y ³Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España.

Resumen

Introducción y objetivos: La amiloidosis hereditaria por transtirretina (ATTRv) es una enfermedad autosómica dominante con debut en la edad adulta, causada por variantes genéticas en el gen de la transtirretina. Se recomienda realizar *screening* genético en cascada en los familiares para identificar sujetos en riesgo de desarrollar ATTRv. Se desconoce el impacto clínico del *screening* genético en ATTRv.

Métodos: Evaluamos el impacto clínico del *screening* genético en familiares de pacientes con ATTRv evaluados en un centro de referencia de un área no endémica entre 2010 y 2023. Además, analizamos los predictores de realización de *screening* genético en nuestro medio.

Resultados: A partir de 86 familias con ATTRv (44% Val50Met, 30% Val142Ile, 26% otras variantes), identificamos 710 familiares > 18 años (52% familiares de 1er grado, 28% de 2º grado y 20% de 3er grado o mayor) en los que estaba indicado la realización de *screening* genético en cascada. Se sometieron a estudio genético 470 (64%) de los familiares (50,2% varones, 45,5 [34-57] años). La mediana de familiares en riesgo estudiados por familia fue 5 (rango 0-22). Se identificaron 202 (43%) familiares (50,5% varones, 45 [34-57] años) portadores genéticos (2 individuos por familia, rango 0-13). Tras la evaluación clínica, 67 sujetos (55,2% varones, 53 [45-61] años, 33,2% de los portadores genéticos identificados) presentaron manifestaciones de ATTRv (79% afectación neurológica, 64% cardiológica y 12% oftalmológica) y el 95% comenzó tratamiento específico. Los familiares con ATTRv fueron diagnosticados y pudieron iniciar terapias modificadoras de la enfermedad a una edad más temprana que los probandos (53 [45-61] vs 66 [56-73] años; p 0,001 y 56,5 [49-63] vs 66 [58-74] años; p 0,001, respectivamente). Además, el *screening* genético permitió la realización de diagnóstico preimplantacional en 7 individuos. Una menor edad al diagnóstico del probando, residir en la misma provincia del probando, ser más joven y ser familiar de primer grado fueron predictores independientes de realización de *screening* genético.

Predictores de
realización de
screening
genético en
familiares de
ATTRv

Variables	Análisis univariante		Análisis multivariante	
	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
Probando edad al diagnóstico	0,98 (0,97-0,99)	0,003	0,96 (0,94-0,98)	0,001
Probando tipo de afectación al diagnóstico	Cardiológica	Ref.	Ref.	0,001
Probando tipo de afectación al diagnóstico	Mixta	1,52 (1,04-2,24)	0,033	0,89 (0,52-1,50) 0,656
	Neurológica	2,8 (1,45-5,42)	0,002	1,33 (0,58-3,05) 0,496
	Hallazgo incidental	0,11 (0,01-0,89)	0,039	0,01 (0,00-0,07) 0,001
Área geográfica	Misma provincia	Ref.	Ref.	0,001
Área geográfica	Otra provincia, mismo país	0,45 (0,31-0,65)	0,001	0,42 (0,27-0,66) 0,001
	Otro país	0,15 (0,09-0,24)	0,001	0,05 (0,03-0,11) 0,001
				0,001
Parentesco	Primer grado	Ref.	Ref.	
	Segundo grado	0,65 (0,45-0,95)	0,024	0,31 (0,19-0,50) 0,001
	Tercer grado o mayor	0,40 (0,27-0,60)	0,001	0,31 (0,17-0,55) 0,001
Edad	0,98 (0,97-0,99)	0,001	0,97 (0,95-0,98)	0,001

Sexo	Varón	Ref.		Ref.	
			0,023		0,001
	Mujer	1,44 (1,05-1,97)		1,95 (1,30-2,93)	

Conclusiones: El *screening* genético en cascada en ATTRv permite identificar una mediana de 2 portadores genéticos por probando. Pese a que el estudio familiar permite adelantar en más de 10 años el diagnóstico e inicio de tratamiento específico en los familiares afectados de ATTRv, alrededor de un tercio de los familiares en riesgo no se somete a estudio genético. Es necesario desarrollar estrategias que faciliten la realización de estudio genético en familias con ATTRv.