



6030-2. FENOTIPO Y EVOLUCIÓN CLÍNICA DE AMILOIDOSIS TRANSTIRRETINA HEREDITARIA POR P. GLU109LYS. UNA NUEVA VARIANTE ENDÉMICA EN ESPAÑA

Fernando de Frutos Seminario¹, Juan Pablo Ochoa Folmer¹, Cristina Gómez González², David Reyes Leiva³, Juan Ignacio Arostegui⁴, Carlos Casasnovas⁵, Roberto Barriales Villa⁶, Teresa Sevilla⁷, Esther González López¹, Lucía Galán Dávila⁸, José González Costello⁵, Ana García Álvarez⁴, Ricard Rojas García³, María Ángeles Espinosa² y Pablo García Pavía¹

¹Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda (Madrid), ²Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, ³Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, ⁴Hospital Clínic, Barcelona, ⁵Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona), ⁶Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, ⁷Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia y ⁸Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Resumen

Introducción y objetivos: La amiloidosis por transtirretina hereditaria (ATTRv) es una enfermedad multisistémica asociada con variantes en el gen de la transtirretina (TTR). La variante p. Glu109Lys es una variante muy infrecuente cuyas características clínicas y pronóstico son poco conocidas. El objetivo fue describir las características clínicas y evolución de los pacientes con ATTRv por p.Glu109Lys y evaluar un posible efecto fundador en España.

Métodos: Se reclutaron pacientes con ATTRv y familiares con la variante p.Glu109Lys provenientes de 14 familias de 7 centros españoles. Se analizaron datos demográficos, pruebas complementarias y evolución clínica. Se realizó un análisis de haplotipos en individuos de 7 familias no emparentadas.

Estudio de haplotipos

Marcador	D19S49	L1	D18S36	L4	L8	L9	D18S47	D18S1133	D18S57		
Distancia física (Kilobases)	879,662	102,144	10,99	2,32	TTR 18: 31595244 (GRCh38)		105,16	115,538	606,071	2.923,443	4.879,708
Frecuencia alélica poblacional	0,28	0,28	0,28	0,39	0,33	0,17	0,44	0,28	0,00		
Familia 1	96	238	137	266	Glu109Lys	291	315	198	193	91	

98	238	137	266	295	322	203	200	106	
Familia 2	106	238	137	266	Glu109Lys 291	315	198	193	93
	98	238	144	264	289	322	205	188	95
Familia 3	96	238	137	266	Glu109Lys 295	315	198	193	91
	96	248	146	266	285	303	198	192	93
Familia 4	106	238	137	266	Glu109Lys 291	315	198	193	91
	96	238	137	266	295	317	198	197	112
Familia 5	106	238	137	266	Glu109Lys 291	315	198	193	91
	110	238	137	266	291	315	196	195	93
Familia 6	96	238	137	266	Glu109Lys 291	315	198	193	91
	98	248	137	266	295	311	198	192	104
Familia 7	96	238	137	266	Glu109Lys 295	315	198	193	91
	98	238	137	266	285	320	203	198	104

Resultados: Se incluyó a 38 Treinta y ocho personas (13 probandos, 15 mujeres, edad media $40,4 \pm 13,1$ años). Tras una mediana de seguimiento de 5,1 años (rango intercuartílico [RIC] 1,7-9,6). 7 pacientes fallecieron y 7 (19%) requirieron trasplante cardiaco (mediana de edad al trasplante 50,5 años; RIC 45,8-53,2). El inicio de las manifestaciones cardiacas y neurológicas se produjo a una edad media de 48,4 y 46,8 años respectivamente. La penetrancia de la enfermedad fue casi completa (96%) a los 60 años. La afectación oftalmológica mostró una penetrancia incompleta con una edad media de inicio de 52,8 años. La mediana de supervivencia desde el nacimiento fue de 61,6 años y ningún individuo sobrevivió más allá de los 65 años. Los pacientes tratados con terapias modificadoras de la enfermedad (tafamidis y patisirán) presentaron mejor pronóstico ($p < 0,001$). El análisis de haplotipos reveló un origen común a partir de un antepasado que vivió hace ?500 años en el sureste de España en la provincia de Jaén (Andalucía) y más precisamente en la localidad de Villacarrillo (10.673 habitantes).



Lugar de nacimiento y ascendencia de los pacientes de la cohorte.

Conclusiones: p. Glu109Lys es una variante causal de ATTRv con efecto fundador en España. Se asocia con penetrancia casi completa, aparición temprana y fenotipo mixto cardíaco y neurológico. En general, los pacientes tienen mal pronóstico, especialmente en ausencia de tratamientos modificadores de la enfermedad.