



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

Nerea Mora Ayestarán<sup>1</sup>, Celia Gil Llopis<sup>2</sup>, Clea González Maniega<sup>1</sup>, María Victoria Piovano<sup>1</sup>, Daniel Águila Gordo<sup>3</sup>, Belén Peiró Aventín<sup>1</sup>, Daniel de Castro Campos<sup>1</sup>, Esther González López<sup>1</sup>, Fernando Domínguez Rodríguez<sup>1</sup> y Pablo García Pavía<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda (Madrid), España, <sup>2</sup>Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España y <sup>3</sup>Hospital 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
<b>Probando edad al diagnóstico</b>	0,98 (0,97-0,99)	0,003	0,96 (0,94-0,98)	0,001
<b>Probando tipo de afectación al diagnóstico</b>		0,001		
Cardiológica	Ref.		Ref.	
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
<b>Área geográfica</b>		0,001		
Misma provincia	Ref.		Ref.	
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
<b>Parentesco</b>		0,001		
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
<b>Edad</b>	0,98 (0,97-0,99)	0,001	0,97 (0,95-0,98)	0,001

<b>Sexo</b>	Varón	Ref.	0,023	Ref.	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.