



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRAN**

**NEUROPATÍA PERIFÉRICA DE FIBRAS MIELINIZADAS EN UNA
POBLACIÓN MEXICANA CON AMILOIDOSIS HEREDITARIA POR
MUTACIÓN DEL GEN DE TRANSTIRETINA**

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:

DR. EDISON DAMIAN CALLE SAMANIEGO

TUTOR:

DR. BRUNO ESTAÑOL VIDAL

ASESOR DE TESIS:

DR. HORACIO SENTÍES

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO DE 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

NEUROPATÍA PERIFÉRICA DE FIBRAS MIELINIZADAS EN UN POBLACIÓN MEXICANA CON
AMILOIDOSIS HEREDITARIA POR MUTACIÓN DEL GEN DE TRANSTIRETINA



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

Dr. José Alberto Ávila Funes

Director de enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Bruno Estañol Vidal

Tutor de tesis

Jefe del Servicio de Neurofisiología Clínica

Profesor titular del Curso de Neurofisiología Clínica

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Horacio Senties Madrid

Asesor de tesis

Adscrito del Servicio de Neurofisiología Clínica

Instituto Nacional de Ciencias Médica y Nutrición Salvador Zubirán

Resumen:

Antecedentes: La amiloidosis por mutación de transtiretina (ATTR) es una enfermedad sistémica progresiva causada por el depósito y acumulación tisular de proteína TTR, principalmente en el sistema nervioso periférico (SNP) y corazón, resultando en polineuropatía, miocardiopatía o un fenotipo mixto. Se han descrito diferentes fenotipos de afección del SNP según la mutación genética específica, el grupo étnico, presencia de genes modificadores, ubicación geográfica, entre otros factores. No se cuenta con estudios en población mexicana.

Objetivos: Describir los hallazgos neuropáticos periféricos en pacientes con ATTR, mediante electroneurografía.

Métodos: Estudio observacional, ambispectivo de una cohorte preexistente de pacientes con el diagnóstico de ATTR, enviados para tamizaje de neuropatía periférica mediante estudios de electrodiagnóstico desde 2016 a 2024.

Resultados: Se incluyeron 48 pacientes con diagnóstico reciente de ATTR, 37 sintomáticos y 11 portadores genéticos asintomáticos. En los pacientes sintomáticos predominó el sexo masculino (51%), la edad media de inicio de los síntomas fue de 39.3 ± 10.8 años, un 81% < 50 años, un 70 % presentó fenotipo neurológico, un 19% cardiológico y un 11% un fenotipo mixto, en los estudios de conducción nerviosa un 46% correspondió a polineuropatía sensitivo-motora axonal dependiente de longitud, el 2.7% a polineuropatía sensitivo axonal dependiente de longitud y el 59 % presentó neuropatía desmielinizante focal a nivel del túnel del carpo. En los portadores asintomáticos predominó el sexo femenino (64%).

Conclusiones: El principal patrón electroneurográfico de pacientes mexicanos con ATTR es la neuropatía sensitivo-motora axonal dependiente de longitud. La afección del nervio mediano se observa en poco más de la mitad de los pacientes,

DECs: Amiloidosis, transtiretina, neuropatía periférica.

Abstract:

Background: Transthyretin amyloidosis (ATTR) due to mutation in TTR gene is a progressive systemic disease caused by tissue deposition and accumulation of TTR protein, mainly affecting the peripheral nervous system (PNS) and heart, resulting in polyneuropathy, cardiomyopathy, or a mixed phenotype. Various phenotypes of PNS involvement have been described based on specific genetic mutations, ethnic groups, presence of modifying genes, geographic location, among other factors. There are no studies available in the Mexican population.

Objectives: To describe peripheral neuropathic findings in ATTR patients using electroneurography.

Methods: Observational, prospective study of a preexisting cohort of ATTR-diagnosed patients referred for peripheral neuropathy screening via electrodiagnostic studies from 2016 to 2024.

Results: We included 48 patients recently diagnosed with ATTR, 37 symptomatic and 11 asymptomatic genetic carriers. Among symptomatic patients, males predominated (51%), with a mean symptom onset age of 39.3 ± 10.8 years; 81% were < 50 years old. Neurological phenotype was present in 70%, cardiological in 19%, and mixed phenotype in 11%. Nerve conduction studies showed 46% had length-dependent sensorimotor axonal polyneuropathy, 2.7% had length-dependent sensory axonal polyneuropathy, and 59% exhibited focal demyelinating neuropathy at the carpal tunnel. Asymptomatic carriers were predominantly female (64%).

Conclusions: The primary electroneurographic pattern in Mexican ATTR patients is length-dependent sensorimotor axonal neuropathy. Median nerve involvement was observed in slightly over half of the patients.

Keywords: Amyloidosis, transthyretin, peripheral neuropathy.

Dedicatoria:

A mi amada esposa, Dianita. Por creer en mí, por su amor y apoyo incondicional.

A nuestros pequeños hijos, Isaac Agustín y Nua Luciana.

A mis padres José y Margarita. A mis hermanos Zaida y Álvaro.

*De manera especial, a esa persona que sin estar, está todo el tiempo, a la pequeña
Nantu Rafaela.*

Índice

1	Introducción.....	1
2	Antecedentes	2
2.1	Epidemiología.....	3
2.2	Mutaciones.....	3
2.3	Manifestaciones clínicas.....	3
2.4	Fenotipos:	4
2.5	Neuropatía periférica:	4
2.6	Diagnóstico:.....	5
2.7	Neuropatía periférica en amiloidosis en otras poblaciones	6
3	Planteamiento del problema	7
4	Justificación.....	7
5	Hipótesis	8
6	Objetivos	8
6.1	Objetivo general:	8
6.2	Objetivos específicos.....	8
7	Metodología de la investigación.....	8
8	Aspectos éticos.....	9
9	Conflicto de intereses.....	9
10	Recursos.....	9
11	Resultados:.....	10
12	Discusión.....	12
13	Conclusiones.....	13
14	Referencias.....	14
15	Anexos.....	16

Índice de tablas

Características sociodemográficas de sintomáticos y portadores genéticos asintomáticos.....	10
Características clínicas y electroneurográficas pacientes sintomáticos.....	11

1 Introducción

La amiloidosis por mutación del gen de transtiretina (ATTR) es una enfermedad sistémica, producida por el depósito y acumulación de la proteína transtiretina (TTR) mutada, que es resistente a la degradación y depuración tisular, lo que origina disfunción orgánica dependiente de la magnitud de la acumulación de TTR anormal. TTR es una proteína producida sobre todo por el hígado (>90%), encargada del transporte de retinol y tiroxina.

La ATTR puede ser adquirida (wild type, ATTRw), que es una manifestación del envejecimiento tisular normal, o hereditaria (ATTRv). La ATTRv es una enfermedad autosómica dominante, de penetrancia incompleta, de inicio en el adulto, causada por la mutación del gen TTR, ubicado en el cromosoma 18. Las mutaciones causantes de la ATTRv conducen a una desestabilización de los tetrámeros de la proteína TTR, su disociación en monómeros y depósito tisular de fibrillas amiloides. Las variantes patogénicas de la TTR pueden asociarse con fenotipos neurológico, cardiológico o fenotipos mixtos de la enfermedad, asociados a disfunción autonómica (1,2).

Los datos epidemiológicos globales de ATTRv varían según se trate de regiones endémicas o no endémicas con una prevalencia global en alrededor de 10,186 personas, con un rango entre 5,000 y 38,000 (3). La prevalencia en países endémicos varía de 0.9 a 204 por cada 1,000,000 de personas en subregiones endémicas puede alcanzar 1,631 por cada 1,000,000 de personas (4).

Mientras la ATTRw, afecta principalmente el corazón con manifestaciones generalmente a partir de los 60 años y predominio en hombres, la ATTRv principalmente sistema nervioso periférico (SPN) y corazón y presenta diversas manifestaciones clínicas, según la edad de inicio, los órganos afectados y la severidad de la enfermedad (6). Observándose una importante diversidad fenotípica que no dependería exclusivamente del genotipo sino también de otros factores como la localización geográfica y el grupo étnico (7,8). En general el compromiso del

SNP implica alteraciones autonómicas y polineuropatía sensitivo-motora, en diferente grado y orden de aparición (9) .

La ATTR podría ser una enfermedad más prevalente de lo que se cree, sobre todo en personas mayores. Muchas veces no se diagnostica por la falta de conocimiento de la enfermedad o la heterogeneidad de los síntomas en el momento de la presentación.

El objetivo de este estudio fue reportar las alteraciones del SNP identificadas en una cohorte de pacientes mexicanos con ATTRv.

2 Antecedentes

La amiloidosis hereditaria por transtiretina (ATTRv) es una afección autosómica dominante, sistémica progresiva causada por una mutación sin sentido del gen de la transtiretina, ubicado en el cromosoma 18q12.1, encargado de codificar la proteína TTR, una proteína homotetramérica con una configuración en hoja plegada beta, responsable del transporte de tiroxina (T4) en el plasma y el líquido cefalorraquídeo, además al asociarse a una proteína de unión al retinol interviene en el transporte de vitamina A. La mutación da lugar a inestabilidad en el plegamiento, favoreciendo la disociación del tetrámero en compuestos fibrilares amiloides que se depositan a nivel extracelular en varios tejidos y órganos, principalmente en el sistema nervioso periférico (SNP) somático y autonómico, aunque también pueden verse comprometidos riñón, ojos, vasos leptomeningeos, articulaciones y ligamentos (10).

La proteína TTR es sintetizada principalmente en el hígado, menos del 5% en los plexos coroideos y en el epitelio pigmentario de la retina. Interviene en el transporte de tiroxina y retinol, por eso la designación de su nombre como transtiretina (11).

Los depósitos amiloides podrían causar lesión tisular por mecanismos de compresión directa, como en el síndrome de túnel del carpo (STC) y la estenosis del canal vertebral y por obstrucción como en las opacidades vítreas, mientras que en el SNP las lesiones podrían ser resultado de toxicidad directa (12). Por otro lado en los estudios de biopsia en los estados

avanzados de neuropatía periférica se observa microangiopatía con trombo inflamación (13).

2.1 Epidemiología

En regiones endémicas como Portugal se ha descrito una incidencia de 0.87 por 100.000 personas por año, con una prevalencia de 22.93 por 100.000 adultos. A nivel global la incidencia se estima en 0.2 casos por millón de personas, con una prevalencia de 5.2 casos por millón de personas (14,15).

Con el aumento del conocimiento de esta afección entre los médicos y el mayor acceso a estudios genéticos, probablemente la prevalencia sea mayor a la registrada, particularmente en regiones donde no es considerada endémica (16).

2.2 Mutaciones

Según el genotipo, se ha clasificado en 4 grupos: ATTRw amiloidosis, Val30Met amiloidosis de inicio temprano (≤ 50 años), Val30Met amiloidosis de inicio tardío (> 50 años) y la amiloidosis con genotipos diferente a V30M (17).

A nivel global la variante más frecuente es Val30Met (48%), seguido de amiloidosis ATTRw (25.2 %) y V122I (6%). En los pacientes sintomáticos la variante Val30Met de inicio temprano fue la más prevalente en Europa, Sudamérica y Japón y ATTRw en Norteamérica, mientras que en México las variantes no Val30Met predominaron (incluso más prevalente que el genotipo ATTRw) (17).

2.3 Manifestaciones clínicas

El compromiso neuropático progresivo, llamado polineuropatía amiloide familiar (PAF), en ausencia de tratamiento lleva de un estadio inicial (estadio PAF 1) en que aún la capacidad de la marcha está conservada, a necesidad de asistencia para la marcha (PAF estadio 2), y finalmente a la pérdida de la marcha con uso de silla de ruedas o postración en cama (PAF estadio 3) (10).

Síntomas de falla autonómica generalizada pueden presentarse hasta en el 94% de pacientes,

los más comunes son intolerancia ortostática (74%), síntomas gastrointestinales (71%) y síntomas secreto motores (54%) como ojo seco y boca seca (14).

2.4 Fenotipos:

Los pacientes con la variante genética más frecuente en áreas consideradas endémicas (Japón, Portugal y Suecia) o con relación genética de estas zonas muestran un patrón de herencia autosómica dominante, una penetrancia alta, igual distribución por sexo, inicio a finales de la tercera hasta inicios de la quinta década de vida, polineuropatía sensitiva dependiente de longitud y difusión autonómica desde etapa temprana, entre ellas náusea, vómito, constipación alternada con diarrea, hipotensión ortostática e incontinencia urinaria o fecal y bloqueo de conducción cardíaca, en los hombres la impotencia sexual suele preceder a los otros síntomas. Mientras que los pacientes de zonas no endémicas suelen no referir antecedentes familiares en la evaluación inicial, la edad de inicio es entre los 50-80 años, con una relación hombre-mujer de 5-10:1, manifestaciones sensitivas en manos y pies sin compromiso motor, no hay compromiso autonómico en etapa temprana, la progresión es lenta en comparación con la zona endémica y frecuentemente se presenta con amiloidosis cardíaca severa (18).

Por otra parte, los pacientes con variantes genéticas diferentes a Val30Met, suelen presentar características clínicas similares a los pacientes con la variante Val30Met de inicio tardío con predominio de STC y amiloidosis cardíaca, algunas mutaciones específicas se presentan con amiloidosis oculomeníngea familiar (18).

2.5 Neuropatía periférica:

La mayoría de descripciones se han hecho en pacientes con la mutación Val30Met, se ha visto que los fenotipos no son siempre uniformes, la misma mutación puede tener diferentes

fenotipos incluso en pacientes dentro de la misma familia. En pacientes de zonas endémicas la enfermedad suele iniciar antes de los 40 años, con neuropatía autonómica seguido de polineuropatía sensitivo-motora progresiva. En las zonas no endémicas la enfermedad suele presentarse luego de los 60 años, los síntomas de neuropatía sensitivo-motora suelen preceder a la neuropatía autonómica que suelen ser menos severa (9). Se describe neuropatía periférica dependiente de longitud con afección inicial de fibras no mielinizadas y fibras delgadas sensitivas. Posteriormente presenta afectación de fibras sensitivos más gruesas y fibras motoras dependientes de longitud, en este estadio el compromiso autonómico suele ser más severo. El STC suele ser un hallazgo temprano pero inespecífico (9).

2.6 Diagnóstico:

El diagnóstico puede ser un reto porque la presentación clínica puede variar y los síntomas suelen ser atribuidos a otras enfermedades como la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC), además los antecedentes familiares no siempre son conocidos. Las manifestaciones clínicas pueden incluir dolor neuropático, pérdida del balance, STC, pérdida de peso involuntaria. Los estudios diagnóstica incluyen los estudios de secuenciación genética del gen TTR en búsqueda de variantes amiloidogénicas y la identificación de depósitos amiloides en estudios de biopsia (glándulas salivales, grasa abdominal y tejido nervioso) con tinción de las muestras con de rojo Congo y la birrefringencia verde con microscopio de luz polarizada, además se puede usar cintigrafía ósea (19).

Los estudios de conducción nerviosa (ECN) y electromiografía (EMG) se emplean para el diagnóstico y seguimiento de los fenotipos asociados a polineuropatía sensitivomotora, los potenciales de acción motora compuesta (PAMC) y los potenciales de acción nerviosa sensitiva (PANS) son medidos siendo una medida directa de pérdida axonal(20).

2.7 Neuropatía periférica en amiloidosis en otras poblaciones

El registro Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS), el más largo a nivel global, que incluyó 4428 pacientes sintomáticos (ATTRv y ATTRw) y 1707 portadores asintomáticos, reportó en 2023 un predominio masculino (78 %) en el grupo de pacientes sintomáticos, con una media de edad de inicio de los síntomas de 56.6 años, La variante Val30Met fue la más común en Europa (62.2 %), Sud América (78.6%) y Japón (74.2%), mientras que en Norteamérica ATTRw fue el genotipo más frecuente (56.2 %). El fenotipo neurológico predominó (38.7%), seguido del fenotipo cardíaco predominó (31.9%) y el fenotipo mixto (24.5%). En el grupo de portadores asintomáticos predominó el sexo femenino (58.5%) con una media de 41.9 años al momento del enrolamiento(17).

En un estudio retrospectivo observacional, de una cohorte italiana de 76 pacientes con ATTR reportado por Mazzeo et. al, el STC fue el síntoma inicial en el 33% de los pacientes, sin otras manifestaciones clínicas por un tiempo medio de 4.6 a 5.6 años(21).

El estudio observacional descriptivo en una población de pacientes en Turquía reportado por Durmus et al. indicó una media de inicio de los síntomas fue 40 años. La mayoría inició con síntomas sensitivos de parestesias en manos y pies. En la exploración clínica se observó inicialmente polineuropatía sensitiva dependiente de longitud seguida de compromiso motor. Los estudios de electrodiagnóstico iniciales identificaron polineuropatía sensitivomotora axonal en el 82% y neuropatía autonómica (estudio de variabilidad cardíaca y respuesta simpática de la piel) en el 47%, el 18 % presentó STC bilateral (22).

El estudio observacional, descriptivo en población española realizado por Silva et. al, con 30 pacientes reportó una mediana de edad de inicio de los síntomas de 65 años. El 20% de la población con ATTRv de inicio temprano con una mediana de inicio de síntomas de 42 años y el 80% ATTRv de inicio tardía con una mediana de inicio de síntomas de 67.5 años. Los estudios neurofisiológicos de inicio reportaron polineuropatía sensitivomotora (100%, fue un

criterio diagnóstico y de inclusión) STC unilateral (6%), STC bilateral (50%), disfunción autonómica temprana por RSP y VC (56%) (23).

3 Planteamiento del problema

La ATTRv, también llamada polineuropatía amiloide familiar (PAF), es una enfermedad sistémica potencialmente mortal, de inicio en el adulto, causada por la mutación del gen TTR, con un patrón de herencia autosómica dominante, con una penetrancia incompleta, que lleva el depósito de fibrillas amiloides y destrucción del SNP somático y autónomo (16,24). A partir del inicio sintomático sin un tratamiento la mortalidad se produce a los 2 a 10 años.

Se han reportado más de 140 variantes genéticas, responsables del fenotipo clínico. Pero también se han visto diferencias importantes en individuos con la misma variante genética, incluso dentro de las mismas familias, por lo que otros factores como la localización geográfica, el género, el grupo étnico o antecedentes familiares determinarían el fenotipo de presentación (25). Por todo esto, el diagnóstico puede ser un verdadero reto, sobre todo en zonas de prevalencia baja o no reportada.

Hay pocos reportes de la afección en población latinoamericana y en específico en México. El objetivo del presente estudio fue identificar las características neurofisiológicas de neuropatía periférica en una cohorte de pacientes mexicanos con ATTRv.

Este estudio se planteó la interrogante sobre ¿cuáles son las características electrofisiológicas de los nervios periféricos mielinizados en pacientes mexicanos con ATTRv?

4 Justificación

La ATTRv presenta heterogeneidad fenotípica, incluso en pacientes con el mismo genotipo en una misma familia, atribuido a diversos factores incluidos la localización geográfica, el grupo étnico, pudiendo constituir un verdadero riesgo diagnóstico.

El conocimiento profundo del comportamiento de la enfermedad en una población en específico es crucial para la identificación temprana, predecir los eventos adversos y guiar el

tratamiento adecuado.

El INCMNSZ cuenta con una importante cohorte de pacientes con ATTRv, quienes se han realizado estudios de electordiagnóstico en el laboratorio de Neurofisiología Clínica de la institución, por lo que el reporte de los hallazgos identificados contribuirá al conocimiento de la comunidad médica y científica que probablemente contribuya a una mayor identificación oportuna de pacientes y familias con esta afección y procurar un acceso temprano a tratamiento.

5 Hipótesis

Los hallazgos electroneurográficos de pacientes mexicanos con ATTR presentarán características similares a las reportadas en otras poblaciones.

6 Objetivos

6.1 Objetivo general:

Describir las alteraciones electroneurográficas en una cohorte de pacientes mexicanos con ATTRv.

6.2 Objetivos específicos

1. Identificar las características sociodemográficas de la población de estudio.
2. Identificar las características clínicas de la población de estudio.
3. Identificar las manifestaciones neuropáticas de fibras mielinizadas en estudios electrodiagnóstico en SNP somático de la población de estudio.

7 Metodología de la investigación

Un estudio observacional, descriptivo y ambispectivo. Se incluyeron hombres y mujeres mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de ATTRv por estudio genético y estudios de electrodiagnóstico del SNP, se excluyeron pacientes con compromiso del SNP por causa diferente a ATTRv. Se empleó muestreo no probabilístico de tipo consecutivo de pacientes que cumplan los criterios de inclusión, de 2016 a 2024.

Se recogieron los datos en el formulario diseñado para el propósito y posteriormente se pasaron

a la base de datos en el programa Microsoft Excel 2019 y posteriormente en análisis estadístico en el programa SPSS v26. Para el análisis de las características sociodemográficas se utilizó estadística descriptiva, para variables categóricas números y porcentajes y para variables cuantitativas medidas de tendencia central según la curva de distribución de los datos.

8 Aspectos éticos

Se trata de un estudio descriptivo, con riesgo menor al mínimo al utilizarse registros de una base de datos. Se mantuvo la confidencialidad de los datos durante todo el proceso del estudio y la observancia a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial: “Recomendaciones para orientar a los médicos en la investigación biomédica con seres humanos Adoptadas por la 18a Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendadas por la 29a Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre de 1975, por la 35a Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, octubre de 1983, por la 41a Asamblea Médica Mundial Hong Kong, en septiembre de 1989, por la 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996, por la 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000. Adicionalmente, con la Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la MM, Washington 2002, por la Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004 y 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008”.

9 Conflicto de intereses

Los autores del presente trabajo declaramos no tener conflicto de interés de ningún tipo.

10 Recursos

Para los estudios electroneurográficos se utilizó el dispositivo electromiográfico Nicolet Viking Quest de 4 canales del laboratorio de neurofisiología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Se emplearon recursos propios de los investigadores

11 Resultados:

Tabla 1

Características sociodemográficas de sintomáticos y portadores genéticos asintomáticos

Características	n=58
Femenino n (%)	25 (52.1)
Edad-años, media $\pm$ DE	44.4 $\pm$ 10.5
Sintomáticos n (%)	37 (77.1)
Masculino n (%)	19 (51.4%)
Portadores n (%)	11 (22.9)
Femenino n (%)	7 (63.6)
Edad-años, media $\pm$ DE	34.4 $\pm$ 7.9
Procedencia n (%)	
Morelos	19 (39.6)
Ciudad de México	12 (25)
Guerrero	12 (25)
Estado de México	3 (6.3)
Michoacán	1 (2.1)
Puebla	1 (2.1)

DE, desvío estándar; n, número; %, porcentaje.

Se incluyeron 48 pacientes con diagnóstico reciente de ATTRv que acudieron para estudio neurofisiológico de tamizaje desde 2016 a 2024, 37 sintomáticos y 11 portadores genéticos asintomáticos. Predominó el sexo femenino (52%), la media de edad fue de 44.4 $\pm$ 10.5 años, el 77% de pacientes fue sintomático y el 23% portadores genéticos asintomáticos, la mayor parte de pacientes procedía del Estado de Morelos (40%), Ciudad de México (25%) y El Estado de Guerrero (25%). En los portadores genéticos asintomáticos predominó el sexo femenino (64%) con una media de edad de 34.4 $\pm$ 7.9 años.

Tabla 2*Características clínicas y electroneurográficas pacientes sintomáticos*

Características	n=37
Antecedentes familiares de ATTRv, n (%)	35 (94.6)
Edad en años, media $\pm$ DE	47.3 $\pm$ 9.4
Inicio de los síntomas en años, media $\pm$ DE	39.3 $\pm$ 10.8
< 50 años	30 (81.1)
Media $\pm$ DE	36.5 $\pm$ 6.5
años	
$\geq$ 50 años	7 (18.9)
Media $\pm$ DE	64.0 $\pm$ 12.7
Fenotipo n (%)	
Neurológico	26 (70.3)
Cardiológico	7 (18.9)
Mixto	4 (10.8)
Manifestación inicial n (%)	
Sensitivas	26 (70.3)
Autonómicas	10 (27.0)
Sensitivo/autonómicas	1(2.7)
Características electroneurográficas n (%)	
Normal	3 (8.1)
STC Unilateral	3 (8.1)
STC Bilateral	19 (51.4)
Polineuropatía axonal sensitiva dependiente de longitud	1 (2.7)
Polineuropatía axonal Sensitivo–Motora dependiente de longitud	17 (45.9)

STC, síndrome de túnel del carpo; DE, desvío estándar.

De los 37 pacientes, el 95% tenía antecedentes familiares de ATTRv, con una media de inicio de los síntomas de 39.3 $\pm$ 10.8 años. Predominó el inicio temprano (< 50 años) de las manifestaciones clínicas (81%), con manifestaciones sensitivas (70%) y autonómicas (27%). Predominó el fenotipo neurológico (70%), seguido del cardiológico (19%). En los estudios electroneurográficos se identificó polineuropatía axonal sensitivo-motora dependiente de longitud (46 %), neuropatía desmielinizante focal a nivel del túnel del carpo (60%) y un estudio normal (8%).

12 Discusión

Se integró una cohorte de 48 pacientes mexicanos con diagnóstico genético de ATTR_v, 37 sintomáticos y 11 portadores asintomáticos, a los que se realizó tamizaje de neuropatía periférica mediante estudios electroneurográficos desde 2016 a 2024. Predominó el sexo femenino (52 %), con una edad media de 44.4 ± 10.5 años al momento del estudio electroneurográfico. Casi la mitad de la población provino del Estado de Morelos (40%) seguido de Ciudad de México (25%) y el Estado de Guerrero (25%).

El 95% de pacientes tenía antecedentes familiares de la enfermedad. La mayor parte de los pacientes sintomáticos (81%) presentó un inicio de la enfermedad < 50 años, con una media de 39.3 ± 10.8 años, menor a la media global reportada en el estudio THAOS que fue 56.6 ± 17.9 años (17), al estudio español reportado por Silva et al. que fue 65 años (23) y a lo reportado por Ando Y et al. en zonas no endémicas que fue 60 años (9), pero similar a la reportada en un estudio en Turco que fue 40 años (22). Lo que corresponde a un predominio de enfermedad de inicio temprano. Por otro lado, en el grupo de inicio temprano de la enfermedad (< 50 años) la media de inicio de los síntomas fue de 36.5 ± 6.5 años, cifra cercana a la reportada en el estudio THAOS que fue de 33.8 ± 7.2 años y menor a la reportada por Silva et al. que fue de 42 años. En el grupo de inicio tardío de la enfermedad (≥ 50 años), la media de inicio de los síntomas fue de 64.0 ± 12.7 años, similar a lo reportado en el estudio THAOS que fue 63.3 ± 8.14 años (17). Sin embargo, hay que tener en cuenta que en el estudio THAOS se dividió a la población en cuatro grupos, aquellos con variante genética V30M de inicio temprano, inicio tardío, aquellos con variante genética diferente a V30M y ATTR_w. De todas formas con los resultados de este estudio, se pone de manifiesto el inicio temprano de la enfermedad en esta población. En el grupo de pacientes sintomáticos predominó el sexo masculino (51%) mientras que en los portadores genéticos asintomáticos predominó el sexo femenino (64%), consistente con lo reportado en el estudio THAOS (17).

Hubo franco predominio del fenotipo neurológico (70%), mucho mayor al reportado a nivel global (38.7%), mientras que el fenotipo cardiológico (19%) fue menor al reportado a nivel global (31.9%) al igual que el fenotipo mixto (11%) que también fue menor al reportado a nivel global (24.5%) (17). Lo que pone de manifiesto el claro predominio del fenotipo neurológico en esta población.

Se ha descrito que en zonas no endémicas los síntomas iniciales son de predominio sensitivo, con una edad de inicio sobre los 50 años (9,18), mientras que en este estudio si bien los síntomas iniciales predominantes fueron de tipo sensitivo (70%), la edad de inicio fue mucho menor (39.3 años).

En los estudios electroneurográficos de pacientes sintomáticos el 46% presentó polineuropatía axonal sensitivo-motora dependiente de longitud, cifra menor a la reportada por Durmus et al. que fue del 82% (22).

El 51% presentó neuropatía focal desmielinizante a nivel del túnel del carpo bilateral y el 8 % unilateral, similar a lo reportado por Silva et al. donde los porcentajes fueron de 50 y 6% respectivamente (23). Hallazgo importante considerando que síndrome de túnel del carpo es un hallazgo temprano, aunque inespecífico en pacientes con AMTTRv (9).

13 Conclusiones

Este estudio en una cohorte de pacientes mexicanos con ATTRv identificó un inicio de la enfermedad de predominio temprano (< 50 años), un franco predominio del fenotipo neurológico en relación a los reportes globales, con polineuropatía axonal sensitivo-motora dependiente de longitud y neuropatía desmielinizante focal del nervio mediano a nivel del túnel del carpo en los estudios de electrodiagnóstico.

14 Referencias

1. Ueda M, Sekijima Y, Koike H, Yamashita T, Yoshinaga T, Ishii T, et al. Monitoring of asymptomatic family members at risk of hereditary transthyretin amyloidosis for early intervention with disease-modifying therapies. *J Neurol Sci.* 2020 Jul 15;414.
2. Poli L, Labella B, Cotti Piccinelli S, Caria F, Risi B, Damioli S, et al. Hereditary transthyretin amyloidosis: a comprehensive review with a focus on peripheral neuropathy. Vol. 14, *Frontiers in Neurology*. Frontiers Media SA; 2023.
3. Schmidt HH, Waddington-Cruz M, Botteman MF, Carter JA, Chopra AS, Hopps M, et al. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle and Nerve.* 2018;57(5):829–37.
4. Schmidt H, Cruz MW, Botteman MF, Carter JA, Chopra A, Stewart M, et al. Global epidemiology of transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy: a systematic review. *Amyloid.* 2017;24:111–2.
5. Gentile L, Coelho T, Dispenzieri A, Conceição I, Waddington-Cruz M, Kristen A, et al. A 15-year consolidated overview of data in over 6000 patients from the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). *Orphanet J Rare Dis.* 2023 Dec 1;18(1).
6. Coelho T, Maurer MS, Suhr OB. THAOS-The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: Initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. *Curr Med Res Opin.* 2013 Jan;29(1):63–76.
7. Zhen DB, Swiecicki PL, Zeldenrust SR, Dispenzieri A, Mauermann ML, Gertz MA. Frequencies and geographic distributions of genetic mutations in transthyretin- and non-transthyretin-related familial amyloidosis. *Clin Genet.* 2015 Oct 1;88(4):396–400.
8. Rowczenio DM, Noor I, Gillmore JD, Lachmann HJ, Whelan C, Hawkins PN, et al. Online registry for mutations in hereditary amyloidosis including nomenclature recommendations. *Hum Mutat.* 2014;35(9).
9. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda SI, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. Vol. 8, *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2013.
10. Manganelli F, Fabrizi GM, Luigetti M, Mandich P, Mazzeo A, Pareyson D. Hereditary transthyretin amyloidosis overview. *Neurol Sci.* 2022;43:595–604.
11. Vieira M, Saraiva MJ. Transthyretin: A multifaceted protein. Vol. 5, *Biomolecular Concepts.* 2014. p. 45–54.
12. Merlini G, Bellotti V. Molecular Mechanisms of Amyloidosis [Internet]. Vol. 6, *n engl j med.* 2003. Available from: www.nejm.org
13. Yeh SJ, Yeh TY, Wang YS, Chao CC, Tzeng SR, Tang TY, et al. Nerve pathology of microangiopathy and thromboinflammation in hereditary transthyretin amyloidosis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2024 Jan 1;11(1):30–44.
14. Biaggioni I, Browning K, Fink G, Jordan J, Low PA, Paton JFR. Primer on the Autonomic Nervous System. Fourth. 7823–7830 p.
15. Adams D, Koike H, Slama M, Coelho T. Hereditary transthyretin amyloidosis: a model of medical progress for a fatal disease. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2019;15(7):387–404. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41582-019-0210-4>
16. Adams D, Koike H, Slama M, Coelho T. Hereditary transthyretin amyloidosis: a model of medical progress for a fatal disease. Vol. 15, *Nature Reviews Neurology.* Nature Publishing Group; 2019. p. 387–404.
17. Gentile L, Coelho T, Dispenzieri A, Conceição I, Waddington-Cruz M, Kristen A, et al. A 15-year consolidated overview of data in over 6000 patients from the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). *Orphanet J Rare Dis.*

- 2023;18(1).
18. Shu- ichi Ikeda. Amyloid neuropathy and autonomic dysfunction. 2022;(March):137–46.
 19. Adams D, Ando Y, Beirão JM, Coelho T, Gertz MA, Gillmore JD, et al. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. Vol. 268, *Journal of Neurology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 2109–22.
 20. Conceição I, Coelho T, Rapezzi C, Parman Y, Obici L, Galán L, et al. Assessment of patients with hereditary transthyretin amyloidosis—understanding the impact of management and disease progression. Vol. 26, *Amyloid*. Taylor and Francis Ltd; 2019. p. 103–11.
 21. Mazzeo A, Russo M, Di Bella G, Minutoli F, Stancanelli C, Gentile L, et al. Transthyretin-Related Familial Amyloid Polyneuropathy (TTR-FAP): A Single-Center Experience in Sicily, an Italian Endemic Area. *J Neuromuscul Dis*. 2015;2:S39–48.
 22. Durmuş-Tekçe H, Matur Z, Mert Atmaca M, Poda M, Çakar A, Hıdır Ulaş Ü, et al. Genotypic and phenotypic presentation of transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Turkey. *Neuromuscul Disord*. 2016 Jul 1;26(7):441–6.
 23. Silva-Hernández L, Horga Hernández A, Valls Carbó A, Guerrero Sola A, Montalvo-Moraleda MT, Galán Dávila L. Red flags in patients with hereditary transthyretin amyloidosis at diagnosis in a non-endemic area of Spain. *Neurologia*. 2023 Mar 1;38(2):87–92.
 24. Adams D, Slama M. Hereditary transthyretin amyloidosis: Current treatment. Vol. 33, *Current Opinion in Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 553–61.
 25. Monda E, Cirillo C, Verrillo F, Palmiero G, Falco L, Aimo A, et al. Genotype-Phenotype Correlations in ATTR Amyloidosis: A Clinical Update. *Heart Failure Clinics*. Elsevier Inc.; 2024.

15 Anexos

Anexo1. Formulario de recolección de datos

INCMNSZ		
Formulario de recolección de datos		
Neuropatía periférica en pacientes con Amiloidosis por Transtiretina en una cohorte de población mexicana		
Formulario #: __	Nombre: _____	Expediente: _____
Sexo: H_ M_	Edad en años: __ Procedencia (Estado): _____	
Antecedentes familiares de ATTR: Si: __ No: __		
Fenotipo predominante		
• Neurológico: __ • Cardiológico: __ • Mixto: __		
Edad de inicio de síntomas: __ años		
Manifestaciones clínicas iniciales:		
• Sensitivos: __ • Motores: __ • Autonómicos: __		
Hallazgos electrodiagnóstico		
Estudios de conducción nerviosa:		
• Normal: __ • STC: __ Unilateral: __ Bilateral: __ • Polineuropatía: Sensitiva__ Motora__ Sensitivomotora__		
Sistema nervioso autónomo:		
• Respuesta simpática de la piel: Normal__ Anormal__ • Variabilidad de la frecuencia cardíaca: Normal__ Anormal__		
Observaciones		