

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO DE MEDICINA



UNIVERSITAS
Miguel Hernández

Título: Amiloidosis hereditaria por transtirretina, biomarcadores de polineuropatía para un diagnóstico y tratamiento precoz.

Autora: Paula Níguez Martínez

Tutor: José Miguel Seguí Ripoll

Departamento y área: Departamento de Medicina Clínica. Área de medicina interna.

Curso académico: 2023-2024

Convocatoria de mayo

Agradecimientos

Gracias a mi tutor, José Miguel Seguí, por su apoyo y las palabras de ánimo en todo momento.

A mis padres y a mi hermana, por escuchar y comprenderme. Gracias.

A mis amigas (chinpis), a Un Gran Grupo, a Joaquín, a Ade y a Pablo, por confiar siempre en mí. Gracias.

A mi familia y a mi abuela, por todo. Gracias.

A estos seis años de aprendizaje. Gracias.



Resumen

Introducción: la amiloidosis hereditaria por transtirretina (ATTRv) es una enfermedad rara y multisistémica, causada por la acumulación de fibrillas de transtirretina (TTR) en las células. El depósito de transtirretina en el sistema nervioso periférico provoca daño en los nervios y favorece su degeneración. La identificación temprana del inicio o progresión de la polineuropatía en la amiloidosis ATTRv todavía se retrasa debido a la falta de biomarcadores validados.

Hipótesis: el estudio de nuevos biomarcadores en pacientes con amiloidosis ATTRv con polineuropatía (PN) puede ser útil para un diagnóstico y tratamiento precoz, mejorando así el curso de la enfermedad.

Objetivos: describir los principales biomarcadores descritos en la ATTRv con PN en los últimos 5 años, así como evaluar su valor diagnóstico, su función como marcadores de progresión de la enfermedad y utilidad como indicadores predictivos y pronósticos de la respuesta al tratamiento.

Material y métodos: se ha realizado una revisión bibliográfica para recopilar la evidencia del uso de biomarcadores de polineuropatía en la amiloidosis ATTRv en los últimos 5 años, utilizando palabras clave como “Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related”, “biomarkers”, “early diagnosis” en Pubmed, Scopus y WebOfScience, seleccionando 16 artículos.

Resultados: la evidencia científica hallada muestra que determinados biomarcadores, entre los que destaca las cadenas ligeras de neurofilamentos (NfL), neurografía por resonancia magnética (MRN), imágenes de tensor de difusión (DTI), determinadas citocinas, depósitos de amiloide en la piel y niveles circulantes de TTR no nativo (NNTTR), pueden ser útiles para el diagnóstico, pronóstico y monitorización de respuesta al tratamiento en pacientes con amiloidosis ATTRv con polineuropatía.

Conclusiones: Los resultados suponen un avance para el estudio de la enfermedad, sin embargo, se requiere de estudios o ensayos clínicos más amplios y longitudinales para comprender mejor el papel de estos biomarcadores en la enfermedad y su utilidad en la práctica clínica.

Palabras claves: Amiloidosis ATTRv, biomarcadores, transtirretina, polineuropatía, diagnóstico temprano.

Abstract

Introduction: Hereditary transthyretin amyloidosis (ATTRv) is a rare, multisystem disease caused by the accumulation of transthyretin (TTR) fibrils in cells. The deposition of transthyretin in the peripheral nervous system causes damage to the nerves and promotes their degeneration. Early identification of the onset or progression of polyneuropathy in ATTRv amyloidosis is still delayed due to the lack of validated biomarkers.

Hypotesis: The study of new biomarkers in patients with ATTRv amyloidosis with polyneuropathy (PN) may be useful for early diagnosis and treatment, improving the course of the disease.

Aim: describe the main biomarkers described in ATTRv with PN in the last 5 years, as well as evaluate their value for diagnosis and progression and their usefulness as predictive and prognostic indicators of the response to treatment.

Methods: A bibliographic review has been carried out to compile evidence of the use of biomarkers of polyneuropathy in ATTRv amyloidosis in the last 5 years, using keywords such as “Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related”, “biomarkers”, “early diagnosis” in Pubmed, Scopus and WebOfSciece, selecting 16 articles

Results: The scientific evidence found shows that certain biomarkers, including neurofilament light chains (NfL), magnetic resonance neurography (MRN), diffusion tensor imaging (DTI), certain cytokines, amyloid deposits in the skin and levels of circulating non-native TTR (NNTTR), may be useful for diagnosis, prognosis and monitoring of response to treatment in patients with ATTRv amyloidosis with polyneuropathy

Conclusions: The results represent an advance for the study of the disease, However, larger and more longitudinal studies or clinical trials are required to better understand the role of these biomarkers in the disease and their usefulness in clinical practice.

Keywords: ATTRv amyloidosis, biomarkers, thranstyretin, polyneuropathy, early diagnosis.

ABREVIATURAS

ATTRv: amiloidosis hereditaria por transtirretina

TTR: transtirretina

PN: polineuropatía

A-ATTRv-PN: amiloidosis hereditaria por transtirretina con polineuropatía

NfL: neurofilamentos

MRN: neurografía por resonancia magnética

DTI: imágenes de tensor de difusión

IL: interleucinas

NNTTR: niveles circulantes de TTR no nativo

SNP: sistema nervioso periférico

NT-proBNP: fragmento N-terminal del péptido natriurético tipo B

PND: discapacidad por polineuropatía

NIS: puntuación de deterioro de la neuropatía

NIS-LL: NIS-miembros inferiores

mNIS: NIS- modificada

MTR: relación de transferencia de magnetización

CSA: área de sección transversal

IQR: rango intercuartílico

IENFD: densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas

ÍNDICE

1. Introducción	8
2. Hipótesis de trabajo y objetivos.....	12
3. Material y métodos.....	14
4. Resultados	15
5. Discusión.....	26
6. Conclusiones	28
7. Bibliografía	29
8. Apéndices	33
Métodos de puntuación	33



1. INTRODUCCIÓN

Las amiloidosis son un grupo de enfermedades que se caracterizan por la acumulación extracelular de fibrillas de bajo peso molecular; las cuales pueden inducir una amplia variedad de síntomas dependiendo del tipo, de la cantidad y del lugar en el que se depositen [1]. Las fibrillas que aparecen son el resultado de un cambio conformacional de algunas proteínas solubles a una forma insoluble. Suelen identificarse microscópicamente por presentar birrefringencia color “verde manzana” bajo la luz polarizada cuando se tiñen con rojo Congo [1].

Actualmente, conocemos al menos unas 42 proteínas humanas que pueden actuar como precursoras de amiloide y que 14 de éstas se asocian como posible origen de diferentes enfermedades sistémicas, 24 se presentan únicamente en amiloide local y 4 pueden presentarse como ambos tipos [2]. Es importante tener en cuenta que hablamos de amiloidosis sistémica cuando la proteína amiloidogénica se deposita en un lugar diferente al que se produce y que la forma localizada se caracteriza porque tanto su producción como su depósito es en el mismo lugar [3].

La nomenclatura actual que propone el Comité de Nomenclatura de la Sociedad Internacional de Amiloidosis (ISA), establece que los depósitos de amiloide deben ser clasificados de acuerdo con la proteína precursora [2]. La forma de nombrar los distintos tipos de amiloidosis es mediante la letra A seguida de la abreviatura de la proteína específica precursora; por ejemplo, en la amiloidosis hereditaria por transtirretina sería ATTR (TTR = transtirretina). En ocasiones, se puede ser más específico añadiendo como sufijo wt para el tipo salvaje o v para la variante (amiloidosis hereditaria por transtirretina=ATTRv). [2,3]

Los principales tipos de amiloidosis que existen incluyen a las amiloidosis AL, también conocidas como primarias, y las amiloidosis AA, denominadas secundarias. Además de estas, hay otros tipos como son las formas hereditarias (entre las que se incluye la amiloidosis por transtirretina), las vinculadas al Alzheimer de inicio temprano, las asociadas con la diálisis y la amiloidosis senil [4].

La amiloidosis AL se caracteriza por el depósito de cadenas ligeras de inmunoglobulinas como consecuencia de la discrasia de las células plasmáticas medulares. En este tipo de amiloidosis, el órgano que más frecuentemente se encuentra comprometido es el riñón (75% de los casos) y, en segundo lugar, el corazón (50-60%) [4, 5]. La Amiloidosis AA

se debe al depósito de la proteína sérica A (SSA), un reactante de fase aguda que afecta típicamente al riñón, produciendo un síndrome nefrótico, seguido de afectación hepática, lugar donde se sintetizan estas proteínas [4].

La transtirretina (TTR) es una proteína sintetizada fundamentalmente en el hígado (>95%) y, en un menor porcentaje, en los plexos coroideos y epitelio retiniano. El gen que la codifica se encuentra en el brazo largo del cromosoma 18 (18q12.1). En general, se han identificado más de 140 mutaciones del gen TTR, con fenotipos y áreas geográficas características (tabla 1)[4, 8]. La estructura de esta proteína funcionante consiste en cuatro unidades idénticas de 127 aminoácidos cada uno y con dos láminas beta antiparalelas que se ensamblan formando un tetrámero, cuya función principal es la de transportar la tiroxina y el retinol (vitamina A) en sangre [7].

VARIANTE de TTR	FENOTIPO	FOCO GEOGRÁFICO
Val30Met (p. Val50Met)	PN, AN, ojo, riñón	Portugal, Japón, Suecia, EE.UU, Mallorca, Chipre
Val30Ala (p.Val50Ala)	Corazón, AN, PN, riñón	EE.UU., Alemania, China
Phe33Cys (p.Phe53Cys)	STC, corazón, ojo, riñón	EE.UU.
Phe33Ile (p.Phe53Ile)	PN, AN, ojo, riñón	Polonia
Gly47Glu (p. Gly67Glu)	Corazón, PN, AN, riñón	Turquía, EE.UU., Alemania
Ser52Pro (p. Ser72Pro)	PN, AN, corazón, riñón	Reino Unido, Portugal
Gly53Glu (p. Gly73Glu)	Corazón, riñón	Suecia
Ne73Val (p. Ile93Val)	PN, AN, riñón	Bangladesh
Ser77Tyr (p. Ser97Tyr)	Corazón, riñón, PN	EE.UU., Francia, Alemania
Tyr78Phe (p. Tyr98Phe)	PN, STC, piel, corazón	Francia, Italia
His88Arg (p. His108Arg)	PN, corazón, riñón	Suecia
Glu92Lys (p. Gln112Lys)	Corazón, riñón	Japón
Val94Ala (p. Val114Ala)	Corazón, PN, AN, riñón	Alemania, EE.UU.
Ser112Ile (p. Ser132Ile)	PN, corazón, riñón	Italia
Val122Ile (p. Val142Ile)	Corazón	EE.UU.
Asn124Ser (p. Asn 154Ser)	Riñón, corazón	Italia

Tabla 1. Variantes de la TTR y fenotipo que asocia, así como foco endémico más frecuente en el que se encuentran [4]. PN: polineuropatía, STC: síndrome del túnel carpiano, AN: neuropatía autonómica.

Entre las amiloidosis que se encuentran asociadas a la transtirretina, podemos hablar de la amiloidosis por ATTR de tipo salvaje (ATTRwt), antes conocida como variante senil. Es una enfermedad adquirida en la cual la transtirretina se acumula de manera anómala en algunos tejidos, principalmente en el corazón. En el otro tipo de amiloidosis, conocida como amiloidosis hereditaria por transtirretina (ATTRv), se produce una mutación en el gen de la TTR, cuyo resultado es la disociación de esta proteína dando lugar a un plegamiento erróneo y a su depósito como fibrilla amiloide [4].

La amiloidosis hereditaria por transtirretina (ATTRv) es una enfermedad rara (prevalencia de 1/100.000 habitantes entre la población de Europa y EE.UU), progresiva y multisistémica, caracterizada por el depósito extracelular, principalmente en el sistema nervioso periférico y en el corazón, de fibrillas de amiloide compuestas por transtirretina [6, 9]. Es una enfermedad heterogénea que suele debutar en la edad adulta, a partir de la tercera década de la vida. Los síntomas y manifestaciones neurológicas, cardíacas, oculares, gastrointestinales o renales que caracterizan a esta enfermedad se observan en la figura 1 [11].

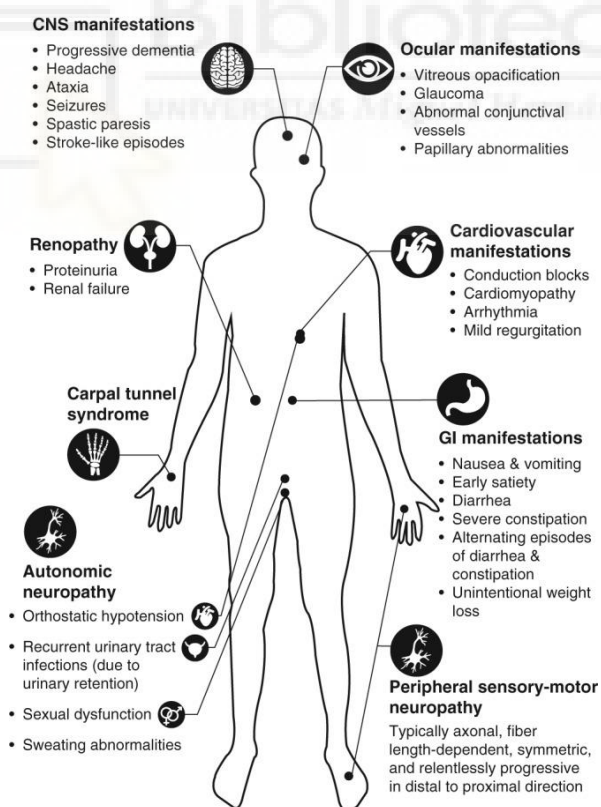


Figura 1. Manifestaciones clínicas que se asocian a ATTRv (adaptado de Conceição, et al) [12].

Esta enfermedad presenta una forma de transmisión a la descendencia de carácter autosómico dominante, siendo la mutación más frecuente aquella en la que se produce una sustitución de metionina por valina en la posición 30 del gen de la TTR (Val50Met) y que se asocia principalmente con polineuropatía [4, 8]. En la amiloidosis hereditaria por transtirretina asociada a polineuropatía (A-ATTRv-PN) destaca la aparición de síntomas disautonómicos y sensitivos como consecuencia de una polineuropatía de fibras pequeñas, seguida de una sensitivomotora axonal, simétrica y progresiva [4, 8, 10, 16].

Para realizar correctamente el diagnóstico, lo primero y más importante va a ser realizar una correcta anamnesis que permita reconocer síntomas relacionados con el curso clínico de la amiloidosis ATTRv. Si existen antecedentes familiares, se debe realizar un test genético para identificar mutaciones en el gen de la TTR; no obstante, al ser una enfermedad que presenta penetrancia incompleta, es necesario presentar síntomas compatibles y realizar otras pruebas objetivas, como la biopsia para tinción con rojo Congo, con el propósito de llegar un diagnóstico definitivo [4 y 11].

El primer tratamiento propuesto para detener la progresión de la amiloidosis ATTRv fue el trasplante de hígado. En los últimos años, se han desarrollado nuevas terapias para el manejo de esta enfermedad. Actualmente, se han aprobado diferentes fármacos que permiten reducir la producción de TTR por el hígado al bloquear la síntesis de ARN; como son patisirán (pequeño ARN de interferencia (siRNA) e inotersén (oligonucleótido antisentido)), ambos han demostrado eficacia y han sido aprobados para diversas mutaciones, así como en estadios I y II de Coutinho (tabla 2) en España [4, 12]. Por otro lado, tafamidis es otro fármaco cuya función es actuar como estabilizador cinético de la TTR, y que actualmente se encuentra aprobado para neuropatía en estadio I de Coutinho en España [12].

ESTADIO	CLÍNICA
Estadio O	Paciente asintomático
Estadio I	Paciente deambula sin ayuda; hay déficits sensitivos, autonómicos y motores leves, generalmente limitados a los miembros inferiores.
Estadio II	Paciente precisa ayuda para deambular; los déficits neurológicos son moderados y afectan ya a los miembros superiores
Estadio III	Paciente se encuentra limitado a la silla de ruedas o encamado; déficits neurológicos graves y afectación multiorgánica

Tabla 2. Estadios de Coutinho [13].

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

En la actualidad, el diagnóstico de la amiloidosis ATTRv se plantea como un desafío para la medicina moderna. La mutación más frecuente en esta enfermedad es la Val50Met que se asocia con la A-ATTRv-PN [4, 8]. Además de la presencia de síntomas y datos clínicos, para el estudio de polineuropatía en estos pacientes se llevan a cabo distintos tipos de pruebas neurofisiológicas para valorar la fibra gruesa (como el electroneurograma) y otros estudios que interpretan cambios en la fibra fina (con técnicas como el sudoscan o la biopsia de determinados tejidos)[8]. Sin embargo, estos métodos tienen limitaciones y se suelen emplear para evaluar daños que ya han ocurrido [16].

La A-ATTRv-PN es una enfermedad irreversible y rápidamente progresiva. Los primeros síntomas y signos clínicos son inespecíficos, y a pesar de presentar un componente hereditario, la falta de antecedentes familiares debido a la penetrancia variable y las mutaciones de novo, junto con la posibilidad de fenómenos de anticipación, dificultan su diagnóstico temprano [4, 8, 16]. A medida que nuevas terapias están disponibles recientemente para el tratamiento, el diagnóstico precoz y la búsqueda de biomarcadores han adquirido un papel más relevante [4, 12].

Los biomarcadores son indicadores biológicos que pueden utilizarse para evaluar el estado de salud de un paciente, diagnosticar o monitorizar la progresión de la enfermedad [15, 16]. En el contexto de la medicina, los biomarcadores son fundamentales para comprender la fisiopatología de las enfermedades y para desarrollar estrategias de diagnóstico y tratamiento. Aunque en las últimas guías de práctica clínica ya se recomiendan tanto el NTproBNP como las troponinas para usarlas como biomarcadores en la miocardiopatía relacionada con la A-ATTRv, aún faltan biomarcadores específicos para la A-ATTRv-PN [8,16].

Hipótesis: El estudio de nuevos biomarcadores en pacientes con amiloidosis A-ATTRv-PN puede ser útil para un diagnóstico y tratamiento precoz, mejorando así el curso de la enfermedad.

Objetivos:

- Objetivo primario:
 - Describir los biomarcadores descritos en la A-ATTRv-PN en los últimos 5 años.
- Objetivos secundarios:

- Evaluar su valor diagnóstico y correlación con la gravedad de la polineuropatía, así como su relación con el curso clínico de la enfermedad.
- Evaluar su utilidad como indicadores pronósticos y predictivos de la respuesta al tratamiento en pacientes con A-ATTRV-PN.

El enfoque de los objetivos posteriores al estudio de los biomarcadores en la A-ATTRv con PN busca integrar el conocimiento científico actual con la práctica clínica, con el fin de mejorar el diagnóstico temprano, el seguimiento y el tratamiento de esta enfermedad.



3. Material y métodos

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica basada en la literatura disponible sobre biomarcadores y su utilidad diagnóstica en la amiloidosis ATTRv con polineuropatía, para valorar su utilidad en el diagnóstico precoz y como indicadores predictivos de la respuesta al tratamiento. Los artículos fueron seleccionados mediante los siguientes motores de búsqueda: Pubmed, Web of Science y Scopus, mediante los siguientes descriptores MESH terms “**Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related**”, “**Early diagnosis**” y “**Biomarkers**” empleando diferentes combinaciones como:

- “Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related”+”Biomarkers”
- “Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related”+“Biomarker”+“early diagnosis”

Tras realizar la búsqueda, se obtuvo una muestra total de 93 publicaciones (66 de Pubmed + 18 de Scopus + 9 de Web Of Science). Aplicamos los siguientes filtros y criterios de inclusión:

- Artículos en inglés o español, acceso gratuito.
- Publicaciones referidas únicamente a humanos, adultos mayores de 18 años.
- Revisamos la literatura de los últimos 5 años, finalizada la búsqueda en enero 2024.

En este segundo paso, los artículos se redujeron a 55. Excluimos todos aquellos que fueran artículos indexados como directrices, cartas, editoriales e informes de caso; además de metaanálisis y otras revisiones bibliográficas. Revisamos y descartamos los artículos duplicados, así como las publicaciones cuyos objetivos diferían del de nuestro trabajo. El número final de artículos se redujo a **16**, a partir de los cuales se extrajeron los resultados y conclusiones para cumplir con los objetivos de este estudio.

4. Resultados

De las 16 publicaciones, 1 fue un ensayo clínico, 5 fueron estudios observacionales, 9 estudios de cohortes y 1 de casos y controles, la información se recoge en la Tabla 3. Analizamos las 16 publicaciones obtenidas para valorar y describir los biomarcadores de polineuropatía en pacientes con ATTRv estudiados durante los últimos cinco años.

ESTUDIOS	TIPO ESTUDIO	MUESTRA	BIOMARCADORES
<i>Jelger Louwsma et al [15]</i>	Estudio observacional de casos y controles	ATTRv/PNP+ (N = 15) TTR versus portadores (N = 15) Controles sanos (n=15)	NfL
<i>González Moreno et al [16]</i>	Estudio de cohorte, unicéntrico, prospectivo, transversal y analítico.	ATTRv-V30M (n=29) Portadores asintomáticos V30M-TTR (n=31) Controles sanos (n=30)	NfL MMP-1 (metaloproteinasas tipo 1)
<i>Ángela Romano et al [17]</i>	Estudio transversal de cohortes	ATTRv sintomáticos (n=61) Portadores asintomáticos (n=50) Controles sanos (n=50)	NfL
<i>Valentín Loser et al [18]</i>	Estudio de cohortes prospectivo	ATTRv sintomáticos (n=14) Portadores asintomáticos (n=6) Controles sanos (n=4532)	NfL
<i>Simona Ticau et al [19]</i>	Ensayo multicéntrico internacional, estudio en curso de extensión global de etiqueta abierta (OLE)	Patisirán, Apolo (n=111), fase II OLE (n=26) N= 47 (placebo de Apollo)	NfL
<i>Luis F. Maia et al [20]</i>	Estudio observacional retrospectivo transversal	ATTRv sintomáticos (n=44) Portadores asintomáticos (n=16) Controles sanos (n=16)	NfL
<i>Simona Ticau et al [21]</i>	Estudio de cohortes retrospectivo	APOLO tratamiento con Patisirán, (n=136) APOLO-placebo (N=53) Controles sanos (n=57)	NfL
<i>Elisa Vegezzi et al [22]</i>	Estudio transversal prospectivo cohortes	A- ATTRv-PNP (n=24) Controles sanos (n=12)	Fracción grasa (FF) Agua T2 (wT2)
<i>Clemence Durell et al [23]</i>	Estudio transversal prospectivo de cohortes	25 ATTRv-PNP 14 portadores mutación asintomáticos 14 controles sanos	MTR (relación de transferencia de magnetización) FF
<i>Jennifer Kollmer et al [24]</i>	Estudio prospectivo de casos y controles	ATTRv-PNP sintomáticos (n=25) Portadores mutación TTR asintomáticos (n=30) Controles sanos (n=20)	MTR CSA (área de sección transversal, nervio ciático)
<i>Gasparotti Roberto et al [25]</i>	Estudio multicéntrico transversal observacional	13 ATTRv-PN (n=13) Portadores mutación asintomáticos (n=7) Grupo control (n=20)	CSA DTI

<i>Luca Leonardi et al [26]</i>	Estudio retrospectivo casos y controles.	183 pacientes ATTRv-PN sintomáticos, 36 portadores asintomáticos y 537 pacientes no ATTRv	Depósitos de amiloide en piel Densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas (IENFD)
<i>Alessandro Salvalaggio et al [27]</i>	Estudio observacional longitudinal de cohorte	Amiloidosis ATTRv-PN (n=34) Portadores de mutación asintomáticos (n=28) Controles sanos (n=1196)	CSA
<i>Alessandro Salvalaggio et al [28]</i>	Estudio de cohortes prospectivo	Amiloidosis ATTRv- polineuropatía (n=21) portadores mutación asintomáticos (n=17)	CSA
<i>Estudio Xin Jian et al [29]</i>	Estudio de cohortes prospectivo longitudinal	Amiloidosis V30M TTR humano (n = 20) Portadores asintomático mutación V30MTTR (n = 33) Control misma edad (n = 34)	NNTTR
<i>Estefania P. Azevo et al [30]</i>	Estudio observacional transversal	Pacientes con amiloidosis AhTTR (n=28) Pacientes sanos (n=24)	TNF- α , IL-1 β , IL-8, IL-33, IFN- β e IL-10, (IL-12) IL-6 y cortisol

Tabla 3. Resultados búsqueda biomarcadores de polineuropatía en los últimos 5 años.



Objetivo primario

De entre los biomarcadores encontrados, el más estudiado fue **las cadenas ligeras de neurofilamentos (NfL)**. Los niveles elevados de cadenas ligeras de neurofilamentos (NfL) en plasma en enfermedades que presentan neuropatía son consecuencia de la liberación de NfL después de una lesión neuroaxonal [16, 17]. Esto establece a la NfL como un biomarcador del daño nervioso. Se ha observado un aumento en los niveles de NfL en pacientes con amiloidosis ATTRv (tabla 4), probablemente debido a lesiones neuronales o degeneración resultante del depósito de fibrillas de amiloide TTR [15,16,17]

Estudio	Muestra	Mutación	Escala s gravedad	Técnic a	Resultados	Punto de corte (AhTTR y portadores asintomáticos)	Punto de corte AhTTR y grupo control
Juan González Moreno et al [16]	ATTRv-V30M (n=29) Portadores asintomáticos variante V30M-TTR (n=31) Controles sanos (n=30)	Todos ATTRv30M	PND, FAP y NIS	ELISA	Mediana de los niveles de NfL fue 116 pg/mL pacientes A-ATTRv < 33 pg/mL portadores de la variante asintomática (p < 0,001). < 33 pg/mL en controles sanos (p < 0,001) NfL con niveles de NIS en pacientes con Rho = 0,630 (p < 0,001) MMP1 10.735 pg/mL (IQR 6.489–15.927) en pacientes con A-ATTRv, 7.187 pg/mL (IQR 4.248–13.725) en portadores de la variante asintomática y 7.228 pg/mL (IQR 3.246–11.755) en controles sanos..	NfL de 93,55 pg/mL (S del 79%, E 87%), p < 0,001	NfL de 92,6 pg/mL (S 79%, E 80%), p < 0,001
Ángela Romano et al [17]	ATTRv sintomáticos (n=61) Portadores asintomáticos (n=50) Controles sanos (n=50)	Pacientes AhTTR con PNP: Val30Met (N = 30), Phe64Leu (N = 17), Ile68Leu (N = 5), Val122Ile (N = 4), Glu89Gln (N = 2), Ala109Ser (N = 1), Ala120Ser (N = 1). Genotipo portadores de TTR v: Val30Met (N = 25), Phe64Leu (N = 14), Ile68Leu (N = 3), Val122Ile (N = 3), Glu89Gln (N = 4), Ala109Ser (N = 1), Ala120Ser (N = 0). Val32Arg (N=0)	PND, FAP y NIS	ELLA	Mediana de los niveles de NfL fue 68,50 pg/mL pacientes A_AhTTR 10,55,pg/mL portadores de la variante asintomática (p < 0,001). 15,35pg/mL en controles sanos (p < 0,001) ATTRv sintomáticos tempranos (PND I) con estadios más avanzados de la enfermedad caracterizados por disfunción motora (PND ≥ II), el AUC fue de 0,835 (IC 95%: 0,722–0,949, p < 0,001) NfL suero (F 4,48 = 4,865, p = 0,002, R 2 = 28,8%), con la puntuación NIS como predictor estadísticamente significativo (β = 0,470, p = 0,001)	NfL de 37,10 pg/mL (S del 81,4%, E 100%); p < 0,001	NfL de 37,0 pg/mL (S del 81,4%, E 98%); p < 0,001
Maia Luis F. et al [20]	AhTTR sintomáticos (n=44) Portadores asintomáticos (n=16) Controles sanos (n=16)	Todos ATTRv30M	PND	Simoa	NfL en la sangre de los pacientes fue de 4,8 (PND I) a 15,4 veces (PND ³ II) mayor que en portadores asintomáticos NfL revelaron un tendencia lineal significativa con progresión de la enfermedad evaluada con puntuación PND: F 2,39 = 66,1 (p < 0,001).	NfL de 10,60 pg/mL (S del 96,2%, E 93,8 100%); p < 0,001	No resultados aportados
Valentín Loser et al [18]	ATTRv sintomáticos (n=14) Portadores	Val50Met (n = 17/20, 85%)	PND, FAP, NIS, CADT, SFN-SIQ, R-	Simoa	Mediana de sNfL al inicio 19,7 pg/dL 3,6 veces mayor en pacientes sintomáticos que en pacientes asintomáticos con mutación 5,4pg/mL (p = 0,003). sNfL y (A) QOL-DN (R = 0,720, P =	NfL de 11,7 pg/mL (S del 85,7%, E 100%); p = 0,002 tanto al	Umbral de puntuación sNfL Z en 1,45 (S del 85,7%, E

	asintomáticos (n=6) Controles sanos (n=4532)		ODS, Norfolk QOL-DN		0,007), (B) NIS (R = 0,817, P < 0,001), (C) NIS-LL (R = 0,766, P < 0,001),	inicio como en T1 (al año de seguimiento)	100%); p: 0,004
Jelger Louwsma et al [15]	ATTRv/PNP+ (N = 15)TTR versus portadores (N = 15)Controles sanos (n=15)	Pacientes AhTTR con PNP: TTRV30M (p.Val50Met) (N = 5), TTRE89K (p.Glu109Lys) (N = 3), TTRS23N (p.Ser43Asn) (N = 2), TTRG47E (p.Gly67Glu) (N = 1), TTRA45G (p.Ala65Gly) (N = 1), TTRY114C (p.Tyr134Cys) (N = 1), TTRV122del (p.Val142Del) (N = 1) TTRV71A (p.Val91Ala) (n = 1) Genotipo portadores de TTR v: TTRV30M (p.Val50Met) (N = 9), TTRE89K (p.Glu109Lys) (N = 2),TTRY114C (p.Tyr134Cys) (N = 2), TTRV71A (p.Val91Ala) (N = 1) TTRV94A (p.Val114Ala) (N = 1)	PND	Simoa	NfL aumentó en pacientes ATTRv/PNP+ en comparación con portadores de HC/ TTR (p < 0,0001) y portadores de TTR (p < 0,0001) Pacientes AhTTR/PNP+ con PNP progresivo (puntuación PND > I) niveles más altos de sNfL en comparación con los pacientes con PNP temprano (puntuación PND I) (p = 0,05)	No resultados aportados	No resultados aportados
Simina Ticau et al [19]	N=137 (Patisirán Apolo n=111, fase II OLE n=26) N= 47 (placebo de Apolo)	Apolo total (n=225) Val30Met (n=92; tomando placebo n=40/77 y patisirán n=56/148) Otra mutación (n=133) Fase II OLE (n=27) Val30Met n=20 Otra mutación n=7	mNIS, Norfolk QOL-DN, PND	Simoa	APOLLO-patisirán -4,8 (-8,9, -0,6); fase II OLE-patisiran -5,8 (-10,5, -1,2) y Norfolk QOL-DN (APOLLO-patisiran -2,4 (-7,2, 2,3)), y mantuvo niveles reducidos de NfL en OLE global 24 meses	No resultados aportados	No resultados aportados
Simona Ticau et al [21]	APOLO tratamiento con Patisirán, (n=136) APOLLO-placebo (N=53) Controles sanos (n=57)	Apolo (n=225) Val30Met (n=92; tomando placebo n=40/77 y patisirán n=56/148) Otra mutación (n=133)	mNIS y PND	Simoa	NfL de los controles sanos fueron 4 veces más bajos que en los pacientes con amiloidosis ATTRv con polineuropatía (16,3 pg/ml frente a 69,4 pg/ml, efecto -53,1 pg/ml [IC del 95 %: -60,5 a -45,9]) NfL a los 18 meses con placebo (99,5 pg/ml frente a 63,2 pg/ml, efecto 36,3 pg/ml [16,5-56,1]) y tratamiento con patisirán (48,8 pg/ml frente a 72,1 pg/ml, efecto -23,3 pg /mL [-33,4 a -13,1]) Puntuación mNIS +7 traspatisirán se correlacionó significativamente con una reducción de la NfL (R = 0,43 [0,29-0,55]).	No resultados aportados	NfL de 37 pg/ml (sensibilidad 84,9%; especificidad es del 96,4%.)

Tabla 4. Resultados estudios sobre NfL como biomarcador de neuropatía en la amiloidosis hereditaria por transtirretina. PND: discapacidad por polineuropatía, FAP: etapa

polineuropatía amiloide familiar basada en Coutinho et al, NIS: puntuación deterioro de la neuropatía, CADT: prueba compuesta de disfunción autónoma, SFN-SIQ: Cuestionario de inventario de síntomas de neuropatía de fibras pequeñas RODS: puntuación de discapacidad general de Rasch, mNIS: Norfolk QOL-DN: Calidad de Vida de Norfolk en Neuropatía Diabética [Anexos 1].

Estudios recientes han demostrado el impacto de las técnicas avanzadas de resonancia magnética (RM) para la investigación de los nervios periféricos en AhTTR para valorar distintos biomarcadores de esta enfermedad (Tabla 3).

Estudio	Muestra	Escalas de gravedad	Biomarcador
Elisa Vegezzi et al [22]	A-ATTRv-PNP (n=24) Controles sanos (n=12)	NIS NIS-LL PND	FF Agua T2 (wT2)
Clemence Durell et al [23]	A-ATTRv-PNP sintomáticos (n=25) 14 mutación asintomáticos (n=14) Controles sanos (n=14)	PND NIS-LL RODS ONLS	MTR FF
Jennifer Kollmer et al [24]	A-ATTRv-PNP sintomáticos (n=25) Portadores mutación TTR asintomáticos (n=30) Controles sanos (n=20)	NIS-LL	MTR CSA
Gasparotti Roberto et al [25]	A-ATTRv-PN (n=13) Presintomáticos (n=7) Grupo control (n=20)	NIS-LL	CSA NSI DTI (FA, MD, AD, RD)

Tabla 5. Estudios de diferentes análisis sobre RNM. NIS: neuropathy impairment score NIS es una puntuación compuesta de deterioros clínicos (debilidad, pérdida de reflejos y pérdida sensorial) con un rango de 0 a 180, donde una puntuación más alta indica un mayor deterioro [Anexo 1]. , NIS-LL: NIS-miembros inferiores, PND: discapacidad por polineuropatía, PND estratifica la discapacidad del paciente en seis etapas: PND 0 sin deterioro; PND I alteraciones sensoriales pero capacidad para caminar conservada; PND II capacidad para caminar deteriorada, pero capacidad para caminar sin bastón o muletas; PND IIIa caminando únicamente con ayuda de un bastón o muleta y IIIb con ayuda de dos bastones o muletas y PND IV confinado a silla de ruedas o encamado[Anexo 1]. FF: fracción grasa, wT2: agua T2,

MTR: relación de transferencia de magnetización, RODS: escala de discapacidad general, ONLS: escala de limitaciones de neuropatía general, CSA: área de sección transversal, DTI: imágenes por tensor de difusión, FA: anisotropía fraccionada, MD: media, AD: difusividad axial, RD: difusividad radial, NSI: intensidad de señal normalizada.

Al evaluar cuantitativamente **las propiedades de la neurografía por RM y la imagen por tensor de difusión (DTI)** del nervio ciático en sujetos con A-ATTRv-PN, portadores presintomáticos y controles sanos [25], se observó que los parámetros DTI del nervio ciático (FA, MD, RD; excepto AD) fueron significativamente diferentes entre los tres grupos en todos los niveles ($p < 0,0001$) [25]. CSA y NSI del nervio ciático fueron significativamente diferentes entre los tres grupos a lo largo del muslo ($0,0001 < p < 0,01$) [25].

En el estudio de Estefania P. Azevedo et al. se analiza la posibilidad de que la **inflamación** pueda desempeñar un determinado papel en la patogenésis de la A-ATTRv-PN[30]. Aquellos pacientes A-ATTRv-PN, mostraron los siguientes niveles de citoquinas y moléculas del sistema inmune que se muestran en la tabla 6.

Citoquinas valores	p valor
IL-8: $135,5 \pm 25,21$ pg/mL frente a $65,97 \pm 25,14$ pg/mL en sujetos sanos (SS)	$p < 0.05$
IL-33: $748,2 \pm 195,5$ pg/mL frente a $252,1 \pm 94,32$ pg/mL en SS	$p < 0.01$
IL-1 β : $15,13 \pm 4,659$ pg/mL frente a $0,8417 \pm 0,5678$ pg/mL en SS	$p < 0.05$
TNF- α : $342,6 \pm 26,09$ pg/mL frente a $164,4 \pm 8,067$ pg/mL en SS	$p < 0.001$
IL-10: $7,609 \pm 0,2177$ ng/mL frente a $3,970 \pm 0,1362$ ng/mL en SS	$p < 0.001$
IFN- β : $5,770 \pm 1,367$ UI/mL frente a $0,8739 \pm 0,4395$ UI/mL en SS.	$p < 0.01$
IL-12: $0,2425 \pm 0,1203$ ng/mL en comparación con $0,5825 \pm 0,09183$ ng/mL en SS [29].	$p < 0.05$

Tabla 6. Resultados del estudio del suero de pacientes con amiloidosis AhTTR de las diferentes citoquinas y moléculas asociadas al sistema inmunológico [30]

En el caso de la IL 6 y el cortisol, que también fueron estudiadas, no mostraron cambios respecto a los niveles en comparación con el grupo de pacientes sanos [30].

La **biopsia de piel** ofrece la oportunidad de proporcionar datos sobre la pérdida de fibras nerviosas pequeñas y el depósito de amiloide y, por lo tanto, se ha propuesto como un nuevo tejido diana para evaluar la polineuropatía en pacientes con amiloidosis ATTRv [26]. Varios métodos de cuantificación de biopsias de piel han demostrado una fuerte correlación entre la **densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas (IENFD)**, por un lado, y la gravedad de la enfermedad y el depósito de amiloide, por el otro [26].

El estudio de Alessandro Salvalaggio et al, realizan una ecografía nerviosa generalizada prospectiva y comparan con el **área de sección transversal del nervio** con datos iniciales de pacientes ATTRv-PN y de portadores presintomáticos [27]. El objetivo, de este estudio fue valorar cambios longitudinales de los nervios que se muestran en la figura 3 [27].

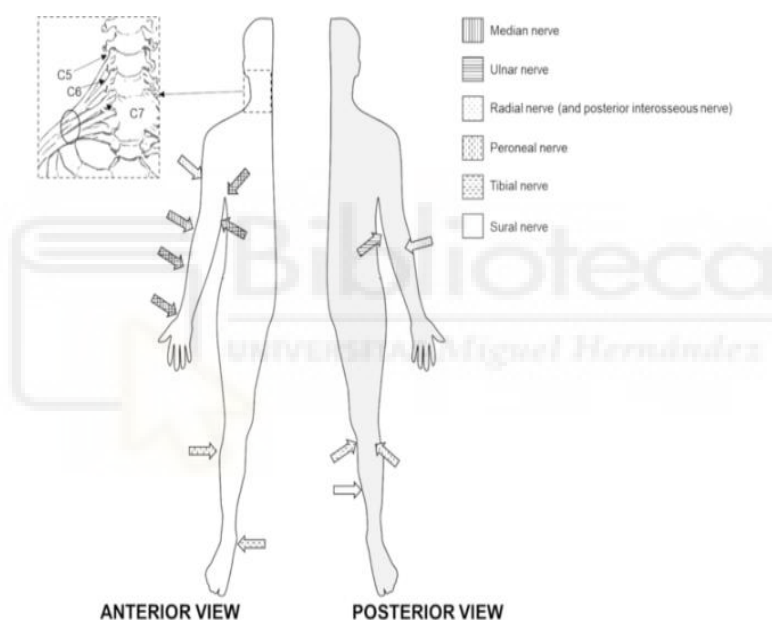


Figura 3. Representación esquemática del sitio de evaluación ecográfica a lo largo del curso de los nervios [27].

En el inmunoensayo de Xin Jiang et al. su objetivo fue cuantificar los **niveles de TTR oligomérica no nativa (NNTTR)** en plasma y determinaron que la diferencia en la detección de NNTTR entre pacientes A-ATTRv-PN y controles fue estadísticamente significativa, con un valor de $P < 0,001$ [29].

Objetivos secundarios

En el estudio González Moreno et al. se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con ATTRv respecto a los portadores asintomáticos y los controles sanos. Para los ATTRv la mediana de NfL era de 116 pg/mL, mientras que en portadores asintomáticos y en los controles sanos fue <33 pg/mL [16]. En estudios previos, los niveles medios de NfL sérica en pacientes ATTRv sintomáticos eran inferiores a este último estudio; siendo la mediana de 68,50 pg/mL [17] entre 32,3 y 35,0 pg/mL [18] y 69,4 pg/mL [20].

González Moreno et al. establecieron unos valores para NfL de 93,55 pg/mL ($p < 0,001$) como valor que permitía discriminar entre pacientes asintomáticos portadores de una mutación de TTR y pacientes con amiloidosis ATTRv [16]. Sin embargo, en algún estudio se establece como punto de corte 37,10 pg/mL para discriminar a ambos grupos [17], y en otros un nivel de NfL de 11,7 pg/ml permitía discriminar a estos pacientes (S de 85,7% y E de 100%) [18], o se propone 10,60 pg/mL (S del 96,2%, 93,8 100%); $p < 0,001$ [21]. Varios estudios han podido establecer un posible valor en las concentraciones de NfL que permita discriminar entre pacientes con A-ATTRv-PN y pacientes sanos no portadores de ninguna variante de TTR, algunos sugieren 37,00 pg/mL como punto de corte [16, 20]; mientras que otros proponen un umbral más alto de 92,6 pg/mL [16]. Además, se determinó que no había diferencias significativas entre portadores asintomáticos y voluntarios sanos sobre los valores de NfL en suero [15,16,17,18,20].

En el estudio de NfL, si estratificamos por gravedad a los pacientes ATTRv según estadio FAP así como por la puntuación en PND observamos diferencias estadísticamente significativas [17]. En el estudio de Maia et al. se observa que NfL (>66.9 pg/mL) permitía discriminar también a pacientes con un PND 1 de aquellos que presentaban $PND \geq 2$ (AUC = 0.91; $p < 0,01$) e incide en que el aumento de NfL se debe principalmente al estadio de la enfermedad [20]. Al realizar un análisis de regresión múltiple del subgrupo de pacientes con neuropatía, la puntuación NIS fue la única que tuvo un impacto significativo en la concentración de NfL [15,16,17,18].

En lo referente al estudio de las imágenes por RNM, destaca el hallazgo de que la reducción de FA y el aumento de MD y RD diferenciaron A-ATTRv-PN sintomáticos de pacientes asintomáticos portadores de mutación y controles en todos los niveles anatómicos ($p < 0,01$). CSA fue mayor en A-ATTRv-PNP versus portadores de mut TTR

($p = 0,0005$) y controles ($20,4 \pm 1,2 \text{ mm}^3$; $p < 0,0001$) [24]. Respecto a FF, se comprobó que era significativamente mayor en los músculos de las extremidades inferiores en pacientes con amiloidosis A-ATTRv en comparación con los controles tanto en el muslo ($p=0,002$) como a nivel de pantorrilla ($p=0,017$) [22, 23]. El grupo de Jennifer Kollmer et al. determinó que MTR se correlacionó negativamente con NIS-LL [24]. Mientras, Clemence Durell et al. observó que FF se correlacionó significativamente con la duración de la enfermedad ($r=0,49$, $p=0,015$), NISS-LL ($r=0,42$, $p=0,041$), ONLS ($r=0,49$, $p=0,013$), PND ($r=0,57$, $p=0,03$) [23].

Al clasificar a los pacientes en función de la gravedad por la escala FAP, se observó que pacientes FAP 0, presentaban un aumento significativo de los niveles de IL-33, IL-1 β e IL-10 [30]. En particular, también encontraron que los niveles de TNF- α aumentaron progresivamente con la progresión de la enfermedad y fueron significativamente diferentes de sujetos sanos (Tabla 6) [30].

	IL-8	IL-6	IL-33	IL-10	IL-1 β	TNF- α	IFN- β	IL-12	Cortisol
FAP 0	sin alterar	sin alterar	↑	↑	↑	sin alterar	sin alterar	sin alterar	sin alterar
FAP 1	sin alterar	sin alterar	↑	↑	sin alterar	↑	↑	sin alterar	sin alterar
PAF 2-3	sin alterar	sin alterar	sin alterar	↑	sin alterar	↑	sin alterar	↓	sin alterar

Tabla 6. Resumen niveles de citoquinas en las etapas de la enfermedad en comparación con sujetos sanos [30].

El aumento en los depósitos de piel de amiloide, coincidía con el incremento de las puntuaciones de PND (Figura 3) [26]. Por otro lado, la IENFD de tobillo, muslo y muñeca, se correlacionó inversamente con la puntuación PND modificada, y la IENFD de tobillo se correlacionó inversamente con la duración de la enfermedad [26].

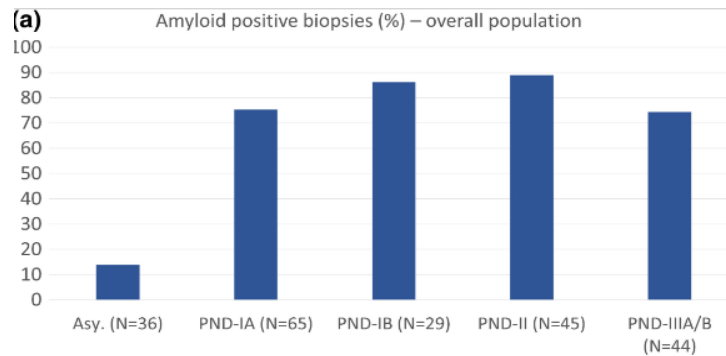


Figura 3. Frecuencia de biopsias de piel positivas para amiloide según el estado asintomático o la etapa de puntuación de discapacidad por polineuropatía modificada (PND) [26].

Tampoco se objetivó una correlación significativa entre NIS-LL y el aumento de CSA en el plexo braquial ($p=0,318$) [27,28]. El CSA del plexo braquial (identificado como un posible biomarcador para A-ATTRv-PN) en el seguimiento, aumentó significativamente (23,8%) al considerar toda la cohorte ($p<0,0001$), pero también los pacientes con A-ATTRv-PN ($p=0,008$) y los portadores presintomáticos de forma independiente ($p=0,012$). El aumento de CSA en el plexo braquial no difirió entre los pacientes con A-ATTRv-PN y los portadores presintomáticos [28].

Otro de nuestros objetivos secundarios fue valorar la utilidad de estos biomarcadores para predecir y valorar el pronóstico y la respuesta al tratamiento de estos pacientes. En un estudio, aquellos pacientes que durante el estudio estuvieron en tratamiento con estabilizadores de TTR o con silenciadores del gen de la TTR, no hubo diferencias estadísticamente significativas respecto a los valores de NfL al compararlos con pacientes no tratados ($p=0,475$) [17].

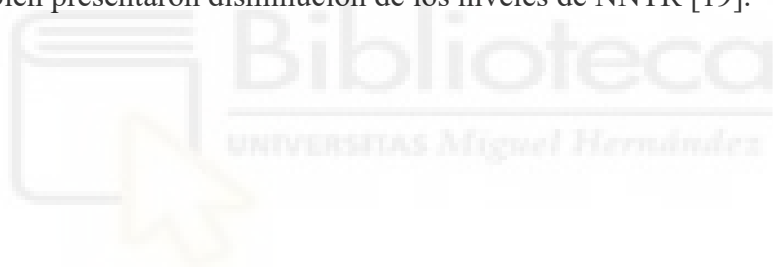
En el estudio Valentín Loser et al. vieron que los niveles de NfL en suero tendieron a aumentar en los seis pacientes no tratados, con una mediana de NfL de 16,4 pg/ml al inicio y 23,1 pg/ml en T 1 (al año de iniciar el estudio) [18]. Únicamente, en los dos pacientes sintomáticos que iniciaron tratamiento con patisirán durante el seguimiento, hubo una tendencia a la disminución en los niveles de NfL desde el inicio que presentaba uno niveles de 57,9 y otro paciente 31,3 a llegar en T1 a 37,3 y 8,2 [18].

Por otro lado, Simona Ticau et al.; en el preanálisis a los 24 meses del ensayo sobre los cambios en las concentraciones de NfL durante el tratamiento con patisirán, constataron una reducción significativa en los niveles de NfL de los pacientes en tratamiento respecto

a los valores iniciales $-20,0$ ($-25,7$, $-14,4$ pg/ml ($p < .001$) [18]. Se describió un aumento significativo en los niveles del grupo placebo respecto los del inicio $19,0$ pg/ml ($p < 0,001$). En diferentes estudios en los que se evaluó el tratamiento con patisirán hubo un descenso significativo de los niveles de NfL respecto al grupo placebo [19, 21].

En el estudio de Elisa Vegezzi et al se incluyó a pacientes en tratamiento con los siguientes fármacos tafamidis ($n=15$), diflunisal ($n=3$), inotersen ($n=2$), patisirán ($n=1$)), y se objetivó, que los resultados sobre los biomarcadores de resonancia magnética descritos anteriormente eran independientes al tratamiento recibido [22].

Se observó una disminución de los niveles de NNTTR tanto en el grupo respondedor a Tafamidis (R) ($n = 49$) como en el grupo no respondedor (NR) ($n = 32$), con una reducción promedio en el nivel de NNTTR de $56,4 \pm 4,2$ % y $63,3 \pm 4,8$ % para los grupos R y NR, respectivamente a los 12 meses de tratamiento [29]. Además, con Tafamidis, los pacientes con polineuropatía tras un trasplante de hígado redujeron significativamente sus niveles de NNTTR [29]. De forma similar a otro estudio, los pacientes en tratamiento con Patisirán también presentaron disminución de los niveles de NNTR [19].



5. DISCUSIÓN

El análisis de las publicaciones encontradas en este estudio sobre biomarcadores potenciales para la A-ATTRv-PN ofrece una perspectiva interesante sobre el diagnóstico y pronóstico actual de la enfermedad [16-30]. Los resultados presentados anteriormente destacan la importancia de una aproximación multidisciplinaria para comprender mejor la fisiopatología de la A-ATTRv-PN y desarrollar estrategias de diagnóstico y tratamiento precoces [16-30].

Uno de los biomarcadores más investigados estos últimos años ha sido NfL. Los estudios revisados han establecido una correlación significativa entre los niveles elevados de NfL y la presencia de polineuropatía en pacientes con A-ATTRv [16,17,18,19,20,21]. Además, la capacidad de diferenciar entre pacientes sintomáticos y portadores asintomáticos resalta su potencial en el diagnóstico temprano y la estratificación del riesgo de progresión de la enfermedad [16,17,18,19,20,21].

Sin embargo, se observa cierta variabilidad en los puntos de corte propuestos para la discriminación entre los distintos grupos de pacientes. Estas diferencias pueden reflejar las variaciones en las características de la población estudiada y resaltan la necesidad de una validación adicional en cohortes mayores [16,17,18,20]. La mejor opción para establecer un umbral de corte de NfL puede ser basar el límite individual en función de percentiles y puntuaciones z de una población de control sana de referencia, según edad, tipo de mutación e IMC [17]. Además, la correlación de los niveles de NfL con la gravedad de los síntomas neuropáticos respalda su utilidad potencial en la monitorización de la progresión de la enfermedad y la evaluación de la respuesta al tratamiento [17,18,19,21].

La neurografía por resonancia magnética (MRN) y las imágenes con tensor de difusión (DTI) del nervio ciático han surgido como herramientas prometedoras para evaluar la neuropatía periférica en la amiloidosis ATTRv [22,23,24,25]. Estudios recientes han demostrado que los parámetros de DTI, así como el área de sección transversal (CSA) y el índice de asimetría (NSI) del nervio ciático, pueden diferenciar entre pacientes sintomáticos, portadores asintomáticos y controles sanos [23,24]. Estos resultados respaldan el uso de la RNM como una herramienta complementaria en la evaluación de la enfermedad y destacan su potencial para monitorizar la respuesta al tratamiento y predecir el pronóstico del paciente [22].

Los depósitos de amiloide en la piel han demostrado ser un marcador de la aparición de la enfermedad A-ATTRv-PN y la disminución de la IENFD un marcador de la progresión de la enfermedad [26]. Estos resultados son de gran importancia para la identificación temprana de pacientes con A-ATTRv-PN que necesitan tratamientos modificadores de la enfermedad [26].

En los resultados, observamos que el CSA del nervio aumenta progresivamente en el plexo braquial [27,28]. Todo esto sugiere que el plexo braquial actúe como un punto crítico de participación del sistema nervioso periférico en A-ATTRv a pesar de que la PN ocurre como un proceso dependiente de la longitud. Por lo tanto, el CSA del plexo braquial puede ser candidato como biomarcador longitudinal de afectación del nervio periférico en A-ATTRv [27,28].

Otros estudios recientes han demostrado una asociación entre niveles elevados de NNTTR y la presencia de la enfermedad, así como una reducción significativa en los niveles de NNTTR después del tratamiento con tafamidis, trasplante hepático y patisirán [19,29]. Estos hallazgos sugieren que los NNTTR pueden ser útiles para evaluar la respuesta al tratamiento y monitorizar la progresión de la enfermedad en pacientes con A-ATTRv-PN [19,29].

Limitaciones

Los hallazgos presentados en esta revisión bibliográfica estudio tienen importantes implicaciones clínicas para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la amiloidosis A-ATTRv-PN. No obstante, es importante tener en cuenta que muchos de los biomarcadores discutidos aún están en etapas tempranas de investigación y requieren validación adicional en estudios clínicos más amplios. Es necesario llevar a cabo estudios longitudinales para comprender mejor la relación entre los biomarcadores y la progresión de la enfermedad a lo largo del tiempo, así como ampliar las muestras y realizar análisis por mutaciones. Otro punto interesante sería recopilar datos detallados sobre los tratamientos recibidos por los pacientes, incluyendo el tipo de tratamiento y su duración; así como comparar con grupos control de pacientes con otras polineuropatías para evaluar la especificidad de los hallazgos.

6. CONCLUSIONES

La A-ATTRv-PN es una enfermedad que presenta una elevada morbimortalidad, ya que progresa de manera relativamente rápida.

Los avances en la identificación y validación de biomarcadores de polineuropatía en la amiloidosis ATTRv representan un paso importante hacia una mejor comprensión y manejo de esta enfermedad.

Entre los biomarcadores descritos y analizados, destaca NfL como un biomarcador significativo para la detección temprana y estratificación del riesgo de progresión de la enfermedad y de utilidad para evaluar la respuesta al tratamiento de la A-ATTRv-PN.

Sin embargo, se requiere una investigación adicional para confirmar la utilidad clínica de todos estos biomarcadores y su capacidad para mejorar los resultados clínicos en pacientes en tratamiento para A-ATTRv-PN.



7. BIBLIOGRAFÍA

1. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet*. 25 de junio de 2016;387(10038):2641-54.
2. Buxbaum JN, Dispenzieri A, Eisenberg DS, Fändrich M, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y, Westmark P. Amyloid nomenclature 2022: update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee. *Amyloid*. 24 de noviembre de 2022;29(4):213-9.
3. Muchtar E, Dispenzieri A, Magen H., Grogan M, Mauermann M, McPhail ED, Kurtin PJ, Leung N, Buadi FK, Dingli D, Kumar SK, Gertz MA. Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review. *Journal of internal medicine*. 14 de septiembre de 2020;289(3):268–92.
4. Galán Dávila L, Gutiérrez-Gutiérrez G. Hot topics. Enfermedades Neuromusculares: amiloidosis hereditaria por transtirretina. 1.^a ed. Mallorca: Permanyer; 2021.
5. González de la Calle V, García-Sanz R, Mateos MV. Amiloidosis primaria. *Medicina Clínica* 2016;147(3):121-126.
6. Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 de septiembre de 2015;86(9):1036.
7. Mangrolia P, Yang DT, Murphy RM. Transthyretin variants with improved inhibition of β -amyloid aggregation. *Protein Eng Des Sel* 2016 Jun;29(6):209-218.
8. Buades J, Losada I, González-Moreno J, Cisneros-Barroso E. Diagnóstico de amiloidosis familiar. En: Galán Dávila L, Gutiérrez G, coordinador. Hot topics. Enfermedades Neuromusculares: amiloidosis hereditaria por transtirretina. 1.^a ed. Mallorca: Permanyer; 2021. p. 23-29.
9. González-Costello J, Vélez S, Casanovas-Pons C. Epidemiología de la amiloidosis por transtirretina. En: Galán Dávila L, Gutiérrez G, coordinador. Hot topics. Enfermedades Neuromusculares: amiloidosis hereditaria por transtirretina. 1.^a ed. Mallorca: Permanyer; 2021. p. 7-13.

10. Karam C, Mauermann ML, Gonzalez-Duarte A, Kaku MC, Ajroud-Driss S, Brannagan III TH, et al. Diagnosis and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy in the United States: Recommendations from a panel of experts. *Muscle & Nerve* 2024;69(3):273-287.
11. Vieira M, Saraiva MJ. Transthyretin: a multifaceted protein. *Biomol Concepts* 2014 Mar;5(1):45-54.
12. Conceição I, González-Duarte A, Obici L, Schmidt HH, Simoneau D, Ong M, et al. "Red-flag" symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2016 Mar;21(1):5-9.
13. Countinho P. Forty years of experience with type I amyloid neuropathy. Review of 483 cases. *Amyloid and Amyloidoses. Excerpta Medica*; 1980. P.88-98.
14. Galán L. Tratamiento de la amiloidosis hereditaria por transtirretina: Galán Dávila L, Gutiérrez G, coordinador. Hot topics. *Enfermedades Neuromusculares: amiloidosis hereditaria por transtirretina*. 1ª. ed. Mallorca: Permanyer; 2021. p. 39-46.
15. Louwsma J, Brunger AF, Bijzet J, Kroesen BJ, Roeloffzen WWH, Bischof A, et al. Neurofilament light chain, a biomarker for polyneuropathy in systemic amyloidosis. *Amyloid* 2021 Mar;28(1):50-55.
16. González-Moreno J, Gragera-Martínez Á, Rodríguez A, Borrachero-Garro C, García-Garrido S, Barceló C, et al. Biomarkers of axonal damage to favor early diagnosis in variant transthyretin amyloidosis (A-ATTRv). *Sci Rep* 2024 Jan 5;14(1):581-2.
17. Romano A, Primiano G, Antonini G, Ceccanti M, Fenu S, Forcina F, et al. Serum neurofilament light chain: a promising early diagnostic biomarker for hereditary transthyretin amyloidosis? *Eur J Neurol* 2024 Jan;31(1):e16070.
18. Loser V, Benkert P, Vicino A, Lim Dubois Ferriere P, Kuntzer T, Pasquier J, et al. Serum neurofilament light chain as a reliable biomarker of hereditary transthyretin-related amyloidosis—A Swiss reference center experience. *J Peripher Nerv Syst* 2023;28(1):86-97.
19. Ticaú S, Aldinc E, Polydefkis M, Adams D, Coelho T, Ueda M, et al. Treatment

- response and neurofilament light chain levels with long-term patisiran in hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: 24-month results of an open-label extension study. *Amyloid* 2024;31(1):1-11.
20. Maia LF, Maceski A, Conceição I, Obici L, Magalhães R, Cortese A, et al. Plasma neurofilament light chain: an early biomarker for hereditary ATTR amyloid polyneuropathy. *Amyloid* 2020 Jun;27(2):97-102.
21. Ticaú S, Sridharan GV, Tsour S, Cantley WL, Chan A, Gilbert JA, et al. Neurofilament Light Chain as a Biomarker of Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis. *Neurology* 2021 Jan 19;96(3):e412-e422.
22. Vegezzi E, Cortese A, Bergsland N, Mussinelli R, Paoletti M, Solazzo F, et al. Muscle quantitative MRI as a novel biomarker in hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: a cross-sectional study. *J Neurol* 2023 Jan;270(1):328-339.
23. Durelle C, Delmont E, Michel C, Trabelsi A, Hostin M-, Ogier A, et al. Quantification of muscle involvement in familial amyloid polyneuropathy using MRI. *European Journal of Neurology* 2023;30(10):3286-3295.
24. Kollmer J, Hegenbart U, Kimmich C, Hund E, Purrucker JC, Hayes JM, et al. Magnetization transfer ratio quantifies polyneuropathy in hereditary transthyretin amyloidosis. *Ann Clin Transl Neurol* 2020 May;7(5):799-807.
25. Gasparotti R, Salvalaggio A, Corbo D, Agazzi G, Cacciavillani M, Lozza A, et al. Magnetic resonance neurography and diffusion tensor imaging of the sciatic nerve in hereditary transthyretin amyloidosis polyneuropathy. *J Neurol* 2023;270(10):4827-4840.
26. Leonardi L, Adam C, Beaudonnet G, Beauvais D, Cauquil C, Not A, et al. Skin amyloid deposits and nerve fiber loss as markers of neuropathy onset and progression in hereditary transthyretin amyloidosis. *Eur J Neurol* 2022 May;29(5):1477-1487.
27. Salvalaggio A, Coraci D, Obici L, Cacciavillani M, Luigetti M, Mazzeo A, et al. Progressive brachial plexus enlargement in hereditary transthyretin amyloidosis. *J Neurol* 2022 Apr;269(4):1905-1912.

28. Salvalaggio A, Coraci D, Cacciavillani M, Obici L, Mazzeo A, Luigetti M, et al. Nerve ultrasound in hereditary transthyretin amyloidosis: red flags and possible progression biomarkers. *J Neurol* 2021 Jan;268(1):189-198.
29. Jiang X, Labaudinière R, Buxbaum JN, Monteiro C, Novais M, Coelho T, et al. A circulating, disease-specific, mechanism-linked biomarker for ATTR polyneuropathy diagnosis and response to therapy prediction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2021 Mar 2;118(9):e2016072118. doi: 10.1073/pnas.2016072118.
30. Azevedo EP, Guimaraes-Costa AB, Bandeira-Melo C, Chimelli L, Waddington-Cruz M, Saraiva EM, et al. Inflammatory profiling of patients with familial amyloid polyneuropathy. *BMC Neurol* 2019 Jun 28;19(1):146-4.



8. APÉNDICES

Métodos de puntuación

Estadificación clínica de FAP (basado en Coutinho et al.)

- Etapa 0: sin síntomas
- Etapa I: deambulación sin problemas; neuropatía sensorial, motora y autonómica principalmente leve en las extremidades inferiores
- Etapa II: se requiere asistencia para la deambulación; Progresión del deterioro en su mayoría moderada a las extremidades inferiores, extremidades superiores y tronco.
- Etapa III: en silla de ruedas o postrado en cama; Afectación sensorial, motora y autonómica severa de todas las extremidades.

PND: estadificación de la enfermedad

- Etapa 0: sin deterioro
- Etapa I: alteraciones sensoriales pero capacidad para caminar preservada
- Etapa II: capacidad para caminar deteriorada, pero capacidad para caminar sin bastón ni muletas
- Estadio IIIA: caminar sólo con la ayuda de un bastón o muleta
- Estadio IIIB: caminar con ayuda de dos bastones o muletas
- Etapa IV: confinado a una silla de ruedas o postrado en cama

NIS: puntuación deterioro de la neuropatía

	Debilidad	Reflejos	Sensación
Evaluación	Fuerza muscular en 24 grupos de músculos.	Reflejos de estiramiento muscular en cinco grupos de músculos.	Presión táctil Vibración Posición conjunta Alfilerazo
área del cuerpo	Craneal (cinco grupos de músculos) Parte superior del cuerpo (11 grupos de músculos) Parte inferior del cuerpo (ocho grupos de músculos)	Bíceps Tríceps braquiorradial Cuadríceps Tobillo ^{uu}	Dedo índice dedo gordo
Calificación	0: normal 1: 25% débil 2: 50% débil 3: 75% débil 3.25: puede simplemente moverse contra la gravedad 3.50: puede moverse con la gravedad recién eliminada 3.75: la contracción muscular se puede sentir o ver pero no hay movimiento visible 4: parálisis	0: normal 1: disminuido 2: ausente	0: normal 1: disminuido 2: ausente
Escala ^b	0-192	0-20	0-32

Puntuación de deterioro de la neuropatía NIS .

CADT: prueba compuesta de disfunción autónoma.

Cuestionario que evalúa los principales síntomas de disfunción autonómica, con un rango de 0 a 16 en mujeres y de 0 a 20 en hombres, donde las puntuaciones más bajas indican más síntomas autonómicos.

SFN-SIQ: Cuestionario de inventario de síntomas de neuropatía de fibras pequeña

- Evalúa los síntomas somáticos y autónomos relacionados con la neuropatía de fibras pequeñas, con un rango de 0 a 15 para el cribado y de 0 a 45 para el seguimiento, donde una puntuación más alta indica más síntomas.

R-ODS: puntuación de discapacidad general de Rasch

- Puntuación de discapacidad, rango de 0 a 48, donde las puntuaciones más bajas indican más discapacidad.

Norfolk QOL-DN: Calidad de Vida de Norfolk en Neuropatía Diabética

- Cuestionario de calidad de vida, rango -4–136, donde las puntuaciones más altas indican la peor calidad de vida.