

Amiloidosis vítrea en un caso de polineuropatía amiloidótica familiar (PAF) debido a una mutación poco habitual en el gen de la transtirretina (Ala36Pro)

Juan Martín Giambruni, Luciano Berretta, María Carolina Pozzoni,
Camila Challiol, Atilio Lombardi, Quiniano Chavez Raráz

Resumen

Objetivos: Describir y reportar un caso de amiloidosis vítrea en un paciente con polineuropatía amiloidótica familiar (PAF) debida a una mutación poco habitual en el gen de la transtirretina (Ala36Pro).

Informe del caso. Paciente mujer de 32 años de edad con diagnóstico de PAF debida a una mutación poco habitual en el gen de la transtirretina (Ala36Pro). El análisis de la secuencia de ADN, realizado en el Johns Hopkins DNA Diagnostic Laboratory, reveló la sustitución de la guanina por la citosina en el exón 2, lo que genera a su vez, la sustitución del aminoácido alanina por la prolina en la cadena proteica de la transtirretina.

Resultados: Se realizó una evaluación oftalmológica completa y una revisión de la literatura. Al interrogatorio se constataron antecedentes familiares (cuatro hermanos) con diagnóstico genético positivo para la mutación encontrada en nuestro paciente (Ala36Pro). Al examen oftalmológico se evidenció disminución de la agudeza visual (AV), alteración de los reflejos fotomotor y consensual, y opacidad vítrea. Ante este escenario se realizó una revisión de la literatura y se indicó vitrectomía terapéutica y exploratoria.

Conclusión: La PAF debida a la infrecuente variante Ala36Pro del gen de la transtirretina puede causar amiloidosis vítrea.

Palabras clave: vítreo, amiloide, amiloidosis, PAF, transtirretina.

Vitreous amyloidosis in a case of amyloid polyneuropathy (FAP) due to an unusual mutation in the gene for transthyretin (Ala36Pro)

Abstract

Purpose: To describe and report a case of vitreous amyloidosis in a patient with amyloid polyneuropathy (FAP) due to an unusual mutation in the gene for transthyretin (Ala36Pro).

Case report: A 32-year-old woman with abnormal papillary reflexes and vitreous opacity. Family history showed four siblings with a positive genetic diagnosis of FAP. Analysis of a vitreous sample was sent for DNA sequence which was performed at the Johns Hopkins DNA Diagnostic Laboratory. The result revealed the substitution of guanine for cytosine in exon 2, which in turn generated the replacement of the amino acid alanine by proline in the protein chain of transthyretin.

Conclusion: This case illustrates the vitreous involvement in FAP associated with an unusual mutation of the transthyretin gene.

Key words: vitreous, amyloid, amyloidosis, familiar amyloid polyneuropathy, transthyretin.

Oftalmol Clin Exp (ISSN 1851-2658) 2011; 4(4): 144-147

Introducción

La amiloidosis se define como el depósito *in vivo* de un material fibrilar y eosinófilo (hematoxilina y eosina) y con una birrefringencia verde-manzana en la tinción con rojo congo. Todos los tipos de amiloide consisten en el depósito de una proteína fibrilar principal, la que define el tipo de amiloide. Aproximadamente el 10% de los depósitos de la amiloidosis consiste en elementos tales como glicosaminoglicanos (GAG), apolipoproteína E (apoE) y amiloide sérico P (SAP), mientras que el 90% de los depósitos restantes consiste en fibrillas de amiloide que se forman por la agregación de proteínas mal ple-

gadas. En los seres humanos, alrededor de 23 diferentes proteínas no relacionadas entre sí son reconocidas por formar fibrillas de amiloide *in vivo*¹⁻².

Ahora se clasifica al amiloide bioquímicamente. La amiloidosis se designa con una letra mayúscula A (para el amiloide), seguido de la abreviatura de la proteína fibrilar. Por ejemplo, en la llamada amiloidosis primaria y en la amiloidosis asociada a mieloma, la proteína fibrilar es una cadena ligera de inmunoglobulina o un fragmento de la cadena ligera (abreviado L), por lo que los pacientes con estas amiloidosis se dice que presentan una amiloidosis de cadenas lige-

Recibido: 24 marzo 2011
Aceptado: 15 abril 2011
Autor responsable:
Dr. Juan Martín Giambruni,
Hospital Italiano de
Buenos Aires,
Gascón 450, Buenos Aires,
Argentina.
Tel. 49590200 (int. 8366).
juangiambruni@gmail.com
Los autores manifiestan no
tener ningún interés comercial
en el producto.

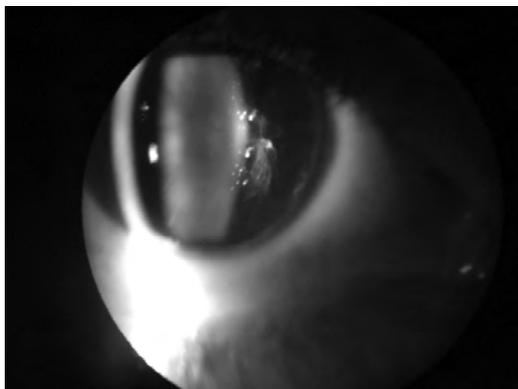


Figura 1. Depósitos blanquecinos en la cara posterior del cristalino.

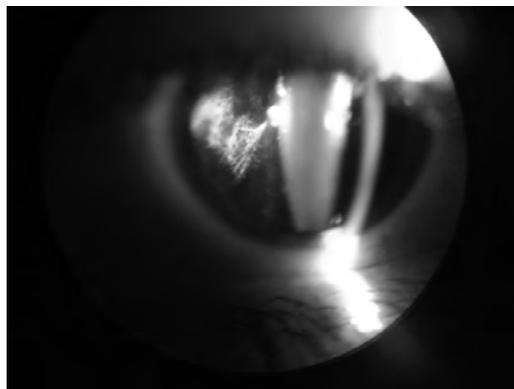


Figura 2. Depósitos blanquecinos en la cavidad vítrea.

ras (AL). Del mismo modo, en la mayoría de los casos de la anteriormente denominada amiloidosis cardíaca senil y en muchos casos de la anteriormente denominada polineuropatía amiloidótica familiar (PAF), las fibrillas consisten en la proteína de transporte transtirretina (TTR), estas enfermedades son ahora denominadas colectivamente amiloidosis ligada a la transtirretina (ATTR)².

El objetivo de este trabajo es describir y comunicar un caso de amiloidosis vítrea en un paciente con polineuropatía amiloidótica familiar (PAF) debida a una mutación rara en el gen de la transtirretina.

Informe del caso

Paciente de 32 años de edad, con diagnóstico de PAF debido a una mutación poco habitual en el gen de la transtirretina (Ala36Pro) que concurrió al servicio de oftalmología de nuestro hospital por disminución de la agudeza visual en ambos ojos. Al examen oftalmológico se evidenció: agudeza visual de cuenta dedos en ojo derecho (OD) y de 0,3 en ojo izquierdo (OI), y reflejo fotomotor y consensual hiporeactivos, junto con depósitos blanquecinos adheridos a la cápsula posterior del cristalino (fig. 1), como así también en la cavidad vítrea (fig. 2). Dichos depósitos acompañaban el recorrido de los vasos e impedían la correcta evaluación del fondo de ojos (fig. 3). Por tal motivo, se realizó ecografía ocular, la que evidenció retina aplicada en cuatro cuadrantes y ecos puntiformes de reflectividad media con abundantes pos-movimientos en la totalidad de la cavidad vítrea (fig. 4). Ante este escenario se indicó vitrectomía terapéutica y exploratoria. Al momento de la consulta la paciente se encontraba cursando síntomas motores (debilidad en miembros inferiores e hiporreflexia rotuliana y aquiliana), sensitivos (hipoestesia superficial y profunda en miembros inferiores) y autonómicos (disfagia, constipación y oliguria). Al interrogatorio se constataron antecedentes de cuatro hermanos con diagnóstico de PAF con estudio genético positivo para la misma mutación de

la TTR de nuestra paciente (Ala36Pro), quienes fueron intervenidos mediante cirugía vitreoretinal y a uno de los cuales también se le había realizado trasplante hepático.

El análisis de la secuencia de ADN, realizado en el Johns Hopkins DNA Diagnostic Laboratory, reveló la sustitución de la guanina por la citosina en el exón 2, lo que genera, a su vez, la sustitución del aminoácido alanina por la prolina en la cadena proteica de la transtirretina.

Discusión

En la PAF, la proteína precursora es la secuencia normal o mutante de la TTR, una proteína de transporte sintetizada en el hígado, el plexo coroideo cerebral y en el epitelio pigmentario de la retina. La TTR es un tetrámero de cuatro subunidades idénticas de 127 aminoácidos cada una. Tiene dos funciones conocidas hasta el momento: 1) como proteína transportadora de la tiroxina, y 2) como complemento en el transporte de la vitamina A en la retina³.

Las mutaciones puntuales en la secuencia de la TTR aumentan la tendencia de la TTR a formar amiloide. Las mutaciones amiloidogénicas en la secuencia de la TTR se heredan como una enfermedad autosómica dominante con penetrancia variable. Se reconocen hasta hoy más de 100 mutaciones amiloidogénicas en la secuencia de la TTR, de las cuales 20 (20%) se asocian a depósitos en el vítreo. De las diferentes mutaciones se desprenden diferentes fenotipos que afectan, dependiendo la mutación, en mayor o menor medida, a los nervios periféricos, al corazón, al tracto gastrointestinal y al vítreo. La mutación mejor estudiada del gen de la TTR es aquella en la que se reemplaza la valina en la posición 30 por la metionina (Val30Met). Es la mutación más frecuentemente asociada al fenotipo neuropático. El paciente que describimos en este informe sufre de una mutación no sólo poco habitual sino también muy poco comunicada. Es una mutación de las llamadas no-Val30Met, en la cual se reemplaza la alanina por la prolina en la posición 36 (Ala36Pro). Fue descrita por primera

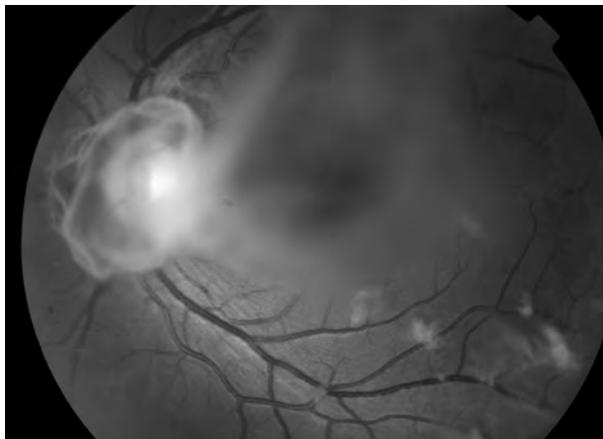


Figura 3. Depósitos de amiloide vítreo acompañando el recorrido de los vasos y unido al nervio óptico.



Figura 4. Ecos puntiformes de reflectividad media en la totalidad de la cavidad vítrea.

vez en una familia griega por Jones et al. en 1991. También fue descrita en una familia italiana de origen judío en 1992. Ambas familias se caracterizaron por inicio temprano de los síntomas (menor a 35 años), con compromiso poli-neuropático, disfunción esfinteriana y compromiso visual progresivo⁴⁻⁷.

Entre las diferentes manifestaciones oftalmológicas de la PAF, las más frecuentes son: vasos conjuntivales anormales (VCA), queratoconjuntivitis sicca (QCS), alteraciones pupilares, opacidades vítreas, glaucoma y alteraciones en la retina. Los VCA se caracterizan por la aparición de dilataciones y tortuosidades en los vasos conjuntivales superficiales atribuibles por un lado a la disfunción en la regulación autonómica de los mismos y, por otro lado, al depósito del material amiloide en su trayecto. La misma explicación se aplica para la QCS, donde la disfunción autonómica y la infiltración glandular por el amiloide alteran tanto la cantidad como la calidad de la lágrima. Las alteraciones pupilares no escapan a la disfunción autonómica, que producen tanto discoria como alteraciones en los reflejos fotomotor y consensual. Los depósitos de amiloide también se observan en el borde del iris, en la cápsula anterior y en la malla trabecular, lo que impediría la adecuada circulación del humor acuoso generando el aumento de la presión intraocular. Las alteraciones retinales más frecuentemente observadas son: hemorragias intrarretinales, exudados blandos y neovascularización, todos signos de una retinopatía isquémica, atribuibles a la oclusión microvascular por los depósitos de amiloide. La opacidad vítrea se ve en el 20% de las mutaciones de la TTR. Su prevalencia es mucho mayor en la PAF debido a mutación en la TTR Tir114-Cis (reemplazo de tirosina por cisteína), que en la debida a Val30-Met⁸.

Con respecto del tratamiento de esta enfermedad, el trasplante hepático ha sido el único tratamiento curativo propuesto hasta el momento para pacientes con PAF de-

bido a mutación en la TTR, ya que es el hígado el órgano encargado en su producción. Aparentemente aquellos pacientes con mutación Val30-Met tienen aún un mejor pronóstico postrasplante que aquellos con otros tipos de mutaciones⁹⁻¹¹.

Atendiendo a la opacidad vítrea, hemos encontrado en la literatura tres series de casos de vitrectomía. La primera en 1985 en Suecia, la segunda en 1990 en Portugal y la tercera y más extensa por Doft y Machemer en 1987. Los resultados postoperatorios de la vitrectomía en la amiloidosis vítrea son en general satisfactorios, aunque la recurrencia de la misma se ha descrito. Recientemente se propuso que la vitrectomía 25g podría ser una alternativa de elección, principalmente en aquellos pacientes con glaucoma y trabeculectomía, en quienes la vitrectomía 20g podría favorecer la falla de la ampolla. Por otro lado, recientemente se propuso la panfotocoagulación de manera preventiva en aquellos casos con riesgo elevado de desarrollar amiloide vítreo¹²⁻¹³.

Conclusión

Informamos y describimos un caso de amiloidosis vítrea en un paciente con PAF debida a una mutación poco frecuente en el gen de la transtirretina (Ala36Pro). Ya que la proteína anormal se produce en el hígado, el trasplante hepático es el más importante y único tratamiento curativo de la enfermedad. Los resultados postoperatorios de la vitrectomía son en general satisfactorios, aunque la recurrencia puede ocurrir.

Referencias

1. Westermark P, Benson MD, Buxbaum JN, Cohen AS, Frangione B, Ikeda S et al. A primer of amyloid nomenclature. *Amyloid* 2007;14: 179-83.
2. Buxbaum JN. The systemic amyloidoses. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 67-75.

3. Salvi F, Salvi G, Volpe R et al. Transthyretin-related TTR hereditary amyloidosis of the vitreous body. *Ophthalmic Paediatr Genet* 1993; 14 :9-16.
4. Yukio A, Eiko A, Per-Ingvar O et al. Analysis of transthyretin amyloid fibrils from vitreous samples in familial amyloidotic polyneuropathy (Val30Met). *Int J Exp Clin Invest* 1999; 6: 119-123.
5. Sandgren O. Ocular amyloidosis, with special reference to the hereditary forms with vitreous involvement. *Surv Ophthalmology* 1995; 40: 173-196.
6. Lee A, James C, Jennifer A et al. Proline at position 36: a new transthyretin mutation associated with familial amyloidotic polyneuropathy. *Am J Genet* 1991; 48: 979-982.
7. Jacobson DR, Rosenthal CJ, Buxbaum JN. Transthyretin Pro36 associated with familial amyloidotic polyneuropathy in an Ashkenazic Jewish kindred. *Hum Genet* 1992; 90: 158-160.
8. Shukuru A, Yukio A. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy: progress in Kumamoto, Japan (1967-2010). *Proc Jpn Acad* 2010; 86: 694-706.
9. Miguel M, Luis S, Pilar M et al. Vitreous amyloidosis after liver transplantation in patients with familial amyloid polyneuropathy: ocular synthesis of mutant transthyretin. *Int J Exp Clin Invest* 2000; 7: 266-269.
10. Ryuhei H, Takahiro K, Eiko A et al. Impact of liver transplantation on transthyretin-related ocular amyloidosis in Japanese patients. *Arch Ophthalmol* 2010; 128: 206-210.
11. Kate R, Robert P, Gary P et al. Poor outcome after liver transplantation for transthyretin amyloid neuropathy in a family with an Ala36Pro transthyretin mutation: case report. *Liver Transplantation* 2010; 16: 470-473.
12. Teruyoshi M, Kouichi O, Yuka Y et al. 25-gauge vitrectomy to treat ocular complications of familial amyloid polyneuropathy. *J Glaucoma* 2007; 16: 169-170.
13. Takahiro K, Yukio A, Ryuhei H et al. Novel therapy for transthyretin-related ocular amyloidosis. *Ophthalmology* 2010; 117: 552-555.