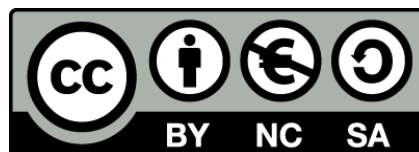




UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Prevalença d'amiloïdosi *de novo* en receptors de fetges de donants amb polineuropatia amiloidòtica familiar

M^a Carme Baliellas Comellas



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- NoComercial – Compartir Igual 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - NoComercial – Compartir Igual 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0. Spain License.**



UNIVERSITAT DE BARCELONA



PREVALENÇA D'AMILOÏDOSI DE NOVO EN RECEPTORS DE FETGES DE DONANTS AMB POLINEUROPATIA AMILOIDÒTICA FAMILIAR

Tesi presentada per **M^a Carme Baliellas Comellas**
per obtenir el títol de doctora per la Universitat de Barcelona

Dirigida per:

Dr. José Castellote Alonso

Dr. Xavier Xiol Quíngles

Programa de doctorat Medicina i Recerca Translacional

Universitat de Barcelona

2016



AUTORITZACIÓ DELS DIRECTORS DE LA TESI

José CASTELLOTE ALONSO i **Xavier XIOL QUINGLES**, doctors en Medicina i Cirurgia, membres de la Unitat d'Hepatologia i Trasplantament Hepàtic del Servei d'Aparell Digestiu de l'Hospital Universitari de Bellvitge,

CERTIFIQUEN:

Que la memòria titulada **“Prevalença d'amiloidosi de novo en receptors de fetges de donants amb polineuropatia amiloidòtica familiar”** presentada per M^{re} Carme Baliellas Comellas, llicenciada en Medicina i Cirurgia per optar al grau de Doctora en Medicina, s'ha realitzat sota la nostra direcció. Una vegada finalitzada, s'autoritza la seva presentació per ser jutjada pel tribunal corresponent.

També certifiquen que la publicació vinculada a aquesta tesi amb el títol *“Risk of Transmission of Systemic Transthyretin Amyloidosis After Domino Liver Transplantation”* publicada en la revista *Liver Transplantation*, amb un factor d'impacte de 3,951 no ha estat utilitzada ni s'utilitzarà per a tesis futures.

Per que quedi constància als efectes oportuns, es signa la present a Barcelona, setembre de 2016.

Dr. José Castellote Alonso

Dr. Xavier Xiol Quingles



Al Guillem, centre de la meva vida.
Sense ell, rés tindria sentit.

AGRAÏMENTS

Tota història té un principi i el meu principi van ser els pares. Vull agrair-los el sentit de la responsabilitat i el gust per la feina ben feta que em van inculcar des de petita.

Agrair al Dr. Miquel Esquiús i al Dr. Ferran Pastor de l'Hospital Sant Andreu de Manresa que m'ensenyessin que la medicina era intentar curar persones però, alhora, es podia convertir en un joc divertit de jugar, quan tot just jo era una estudiant de medicina i auxiliar d'infermeria. Ells em van empènyer a buscar la medicina en un hospital més gran deixant una feina segura.

Agrair el suport de la gent que vaig trobar a l'Hospital de Bellvitge quan hi vaig arribar de resident, sobretot als adjunts i als residents grans que em van ajudar a ser una digestòloga correcta i a tenir un esperit científic encara que potser no ho van aconseguir del tot. Tinc un record molt especial pel Dr. Luís Casais Álvarez, el meu primer Cap de Servei, un internista excepcional i un digestòleg magnífic amb una manera de veure les coses que m'ha ajudat més enllà de la medicina.

La primera tesi va començar l'any 2000 i, encara que mai no es va acabar, no hauria nascut aquesta sinó hagués existit aquella. En aquell moment, hi va haver tres persones imprescindibles pel seu inici: el Dr. Xavier Xiol, el Dr. Jordi Guardiola i la Dra. Glòria Fernández-Esparrach. Agrair-los tot el temps i esforç que em van dedicar i dir-los que sóc conscient que els vaig fallar.

El meu agraïment més sincer als qui han estat fonamentals perquè aquesta tesi veïés la llum. Al Dr. Xavier Xiol i al Dr. José Castellote, codirectors de la tesi, que han sabut guiar-me en la seva confecció i que no han perdut mai l'esperança de que finalment l'acabés. A la Dra. Laura Lladó amb qui vaig realitzar el treball clínic i la publicació que se n'ha derivat. I al Dr. Carlos Casasnovas que m'ha ajudat a revisar tots els aspectes de neurologia.

I ara deixeu-me agrair l'ajut de la gent que actualment tinc més a prop. Vull agrair el seu recolzament als integrants de la Unitat de Gastroenterologia, la Unitat d'Endoscòpia Digestiva i la Unitat de Trasplantament Hepàtic però, molt especialment, als companys de la Unitat d'Hepatologia. Al Dr. Xavier Xiol, no al director de la tesi sinó a l'amic i mestre que ha estat tots aquests anys, una persona magnífica que sempre ha estat al meu costat. Al Dr. José Castellote, també director d'aquesta tesi però sobretot, el meu company per excel·lència qui, amb molta paciència, omple

les meves llacunes científiques i per qui he sentit sempre una sana enveja. A la Dra. Rosa Rota, amiga i companya, en qui he dipositat molts secrets i confidències que sempre ha sabut guardar lleialment. I a la Dra. Llaura Lladó, cirurgiana hepàtica, amb qui en els últims anys he compartit moltes hores de feina però també de vivències i de bon humor que s'han convertit en una amistat sincera; la seva capacitat de treball i d'exigència personal han fet de mi una millor persona. També a tots els altres integrants del servei: residents, becaris, infermeres, auxiliars, administratives... especialment a l'Emma González-Vilatarsana i a la Maria Navajas a qui considero unes veritables amigues. Gràcies perquè després de més de trenta anys, venir a treballar cada dia a l'Hospital de Bellvitge continua essent un plaer.

Sé que això s'hauria de limitar a ser els agraïments per una tesi feta, però he tardat molts anys en acabar-la i l'he anat fent segons els vaivens de la meua vida privada. I quan aquesta vida privada es va convertir en un infern, la medicina, l'Hospital de Bellvitge i la gent que hi treballeu vàreu ser el meu refugi, el lloc on encara les coses tenien sentit i on jo encara era jo. Per això, ara m'és impossible destriar una cosa de l'altra i l'agraïment per la tesi feta es confon amb l'agraïment pel suport i l'estimació que m'heu demostrat tots aquests anys.

A tots, gràcies, moltes gràcies per molt més que una tesi.

**PREVALENÇA D'AMILOÏDOSI *DE NOVO*
EN RECEPTORS DE FETGES DE DONANTS AMB
POLINEUROPATIA AMILOIDÒTICA FAMILIAR**

I RESUM ESTRUCTURAT / 17**II INTRODUCCIÓ / 23****1 TRASPLANTAMENT HEPÀTIC / 25**

1.1 RESULTATS DEL TRASPLANTAMENT HEPÀTIC A ESPANYA / 25

1.1.1 Activitat de trasplantament hepàtic a Espanya / 25

1.1.2 Supervivència del pacient i de l'empelt / 26

1.2 DONANTS I LLISTA D'ESPERA / 27

1.3 FONTS ADDICIONALS D'OBTENCIÓ D'EMPELTS / 28

2 TRASPLANTAMENT HEPÀTIC SEQÜENCIAL O DÒMINO / 30

2.1 DONANTS POTENCIALS PEL TRASPLANTAMENT HEPÀTIC DÒMINO / 30

2.2 RECEPTORS POTENCIALS PEL TRASPLANTAMENT HEPÀTIC DÒMINO / 31

2.3 TÈCNICA QUIRÚRGICA EN EL TRASPLANTAMENT HEPÀTIC DÒMINO / 31

3 POLINEUROPATIA AMILOIDÒTICA FAMILIAR / 33

3.1 LA TRANSTIRRETINA I LA SEVA ESTRUCTURA / 33

3.2 PRESENTACIÓ CLÍNICA DE LA POLINEUROPATIA AMILOIDÒTICA FAMILIAR / 34

3.2.1 Neuropatia perifèrica sensitiva motora / 34

3.2.2 Disfunció del sistema nerviós autònom / 35

3.2.2.1 Manifestacions cardiocirculatòries / 36

3.2.2.2 Manifestacions gastrointestinals / 36

3.2.2.3 Manifestacions genitourinàries / 36

3.2.2.4 Altres manifestacions de disfunció del sistema autònom / 36

3.2.3 Afectació del sistema nerviós central / 36

3.2.4 Afectació cardíaca / 37

3.2.4.1 Infiltració cardíaca / 37

3.2.4.2 Trastorns del ritme / 38

3.2.5 Altres manifestacions / 38

3.2.5.1 Afectació ocular / 38

3.2.5.2 Afectació renal / 38

3.2.5.3 Síndrome constitucional / 38

3.3 DIAGNÒSTIC DE LA POLINEUROPATIA AMILOIDÒTICA FAMILIAR / 39

3.3.1 Contexte clínic del diagnòstic de polineuropatia amiloidòtica familiar / 39

3.3.1.1 Portadors de mutacions de la TTR / 39

3.3.1.2 Pacients amb presentació esporàdica / 40

3.3.2 Clínica de presentació de la polineuropatia amiloidòtica familiar / 40

3.3.2.1	Presentació amb clínica neurològica (TTR-FAP) /	40
3.3.2.2	Presentació amb clínica cardíaca (TTR-FAC) /	41
3.3.3	Exploracions diagnòstiques /	41
3.3.3.1	Estudis electrofisiològics /	41
3.3.3.2	Exploracions cardiològiques /	41
3.3.3.3	Estudis d'altres sistemes /	42
3.3.3.4	Biòpsies tissulars per estudi d'amiloide /	42
3.3.3.5	Estudi genètic /	42
3.4	EVOLUCIÓ DE LA MALALTIA /	43
3.5	TRACTAMENT DE LA POLINEUROPATIA AMILOIDÒTICA FAMILIAR /	44
3.5.1	Trasplantament hepàtic en la polineuropatia amiloidòtica familiar /	44
3.5.2	Tractament farmacològic de la polineuropatia amiloidòtica familiar /	46
3.5.2.1	Fàrmacs estabilitzadors de la transtiretina /	46
3.5.2.1.1	Diflunisal /	47
3.5.2.1.2	Tafamidís /	47
3.5.2.2	Teràpia gènica /	48
3.5.2.2.1	Oligonucleòtids antisentit /	48
3.5.2.2.2	ARN d'interferència /	49
3.5.2.3	Altres teràpies farmacològiques /	49
3.5.2.3.1	Doxiciclina associada a àcid tauroursodeoxicòlic /	50
3.5.2.3.2	Teràpies immunològiques /	50
3.5.3	Esquema del maneig terapèutic de la polineuropatia amiloidòtica familiar /	50
4	TRASPLANTAMENT HEPÀTIC DÒMINO UTILITZANT EMPELTS DE DONANTS AMB POLINEUROPATIA AMILOIDÒTICA FAMILIAR /	52
4.1	CARACTERÍSTIQUES DELS EMPELTS AMB POLINEUROPATIA AMILOIDÒTICA FAMILIAR /	52
4.2	ACTIVITAT I RESULTATS DEL TRASPLANTAMENT HEPÀTIC DÒMINO /	52
4.2.1	Activitat del trasplantament hepàtic dòmino segons <i>The Domino Liver Transplant Registry</i> /	52
4.2.2	Resultats del trasplantament hepàtic dòmino /	53
4.2.2.1	Resultats segons el <i>Domino Liver Transplant Registry</i> /	53
4.2.2.2	Resultats del trasplantament hepàtic dòmino vers el trasplantament hepàtic convencional /	54
4.3	AMILOÏDOSI <i>DE NOVO</i> DESPRÉS DEL TRASPLANTAMENT HEPÀTIC DÒMINO /	55
III	HIPÒTESI I OBJECTIUS /	59
1	HIPÒTESI DE TREBALL /	61

1.1 FONAMENTS DE LA HIPÒTESI / 61

1.2 HIPÒTESI / 61

2 OBJECTIUS / 62

2.1 OBJECTIU GENERAL / 62

2.2 OBJECTIUS CONCRETS / 62

IV METODOLOGIA / 65

1 POBLACIÓ D'ESTUDI / 67

2 ESTUDI DE PREVALENÇA D'AMILOÏDOSI / 68

2.1 AVALUACIÓ CLÍNICA / 68

2.2 AVALUACIÓ ANALÍTICA / 68

2.2.1 Analítica general / 68

2.2.2 Analítica per a descartar altres etiologies / 68

2.3 ESTUDI DEL TUB DIGESTIU / 68

2.4 ESTUDI DEL SISTEMA NERVIÓS PERIFÈRIC / 69

2.4.1 Estudis electrofisiològics / 69

2.4.2 Biòpsies neurals / 69

2.5 ESTUDI DE LES BIÒPSIES / 70

2.5.1 Biòpsies rectals / 70

2.5.2 Biòpsies surals / 70

3 BASE DE DADES / 71

4 MÈTODE ESTADÍSTIC / 72

5 VARIABLES REGISTRADES / 73

5.1 Variables dels donants / 73

5.2 Variables dels receptors / 73

5.2.1 Dades epidemiològiques i demogràfiques / 73

5.2.2 Dades de l'analítica general / 73

5.2.3 Dades de l'analítica específica / 73

5.2.4 Dades en relació al sistema digestiu / 73

5.2.5 Dades en relació al sistema neurològic / 74

5.2.5.1 Dades clíniques / 74

5.2.5.2 Estudis electrofisiològics / 74

5.2.5.3 Biòpsies surals / 74

V RESULTATS / 77

VI DISCUSSIÓ / 87

VII CONCLUSIONS / 97

VIII BIBLIOGRAFIA / 101

IX PRODUCCIÓ CIENTÍFICA I BENEFICIS ASSISTENCIALS / 115

1 PRODUCCIÓ CIENTÍFICA RELACIONADA AMB LA TESI / 117

1.1 ARTICLE QUE FORMA PART DE LA TESI / 117

1.2 ALTRES ARTICLES RELACIONATS AMB EL TEMA DE LA TESI / 117

1.3 COMUNICACIONS A CONGRESSOS / 118

1.4 PREMIS I RECONeixEMENTS / 119

2 BENEFICIS ASSISTENCIALS DERIVATS DE LA TESI / 120

X ANNEXES / 123

1 ABREVIACIONS I ACRÒNIMS / 125

2 LLISTAT DE TAULES I FIGURES / 126

3 ARTICLE PUBLICAT / 127

4 CERTIFICAT PREMI DEL X CONGRESO SOCIETAT CATALANA TRASPLANTAMENT / 134

RESUM ESTRUCTURAT

Antecedents del tema

No es disposa de suficients empelts per cobrir les necessitats de les llistes d'espera de trasplantament hepàtic (TH). El trasplantament hepàtic dòmino (THD) utilitzant fetges de donants amb polineuropatia amiloïdòtica familiar (PAF) és una font addicional d'òrgans amb resultats equiparables als dels donants cadàver. Els receptors tenen un risc potencial de desenvolupar amiloïdosi a llarg termini però es desconeix la seva prevalença real.

Hipòtesi

L'amiloïdosi *de novo* després del THD amb fetges PAF té una prevalença més elevada del que indica les publicacions de cassos aïllats.

Objectius

Estudiar la prevalença real d'amiloïdosi *de novo* després del THD quan s'utilitzen fetges de donants amb PAF. Avaluat la malaltia a nivell digestiu i del sistema nerviós perifèric intentant correlacionar la lesió orgànica amb la clínica del pacient, estudiar la clínica de presentació de la malaltia i el temps transcorregut des del THD.

Metodologia

Estudi transversal dels receptors vius de THD amb empelts de donants PAF realitzats entre el 1999 i 2005. Estudi a nivell del sistema digestiu (rectoscòpia i biòpsia rectal) i neurològic perifèric (estudis electrofisiològics, realitzant biòpsia sural si són patològics) amb avaluació clínica per especialistes. Es descarten altres causes d'amiloïdosi.

Resultats

S'estudien 17 pacients amb edat mitjana de $62,7 \pm 2,7$ anys al THD i seguiment de $70,1 \pm 2,9$ mesos. Donants: edat mitjana $36,2 \pm 12$ anys, 16/17 mutació Val30Met.

Tres pacients havien referit disestèsies que s'havien atribuït a comorbiditats. Amb l'avaluació clínica dirigida, 8 pacients tenien algun tipus d'alteració neurològica o gastrointestinal.

En 6/16 de les biòpsies rectals (37%) es va observar dipòsits d'amiloide TTR positius però només dos pacients tenien diarrea.

Els estudis electrofisiològics van demostrar neuropatia sensitivomotora en 4 casos, tots acompanyats de clínica i amb biòpsia sural compatible amb amiloide TTR positiu pel que van ser diagnosticats d'amiloïdosi *de novo* postTHD (prevalença del 23,5%); dos d'aquests pacients també tenien amiloide en les biòpsies rectals. El temps mitjà des del THD va ser de 90,5 mesos. En 4 pacients sense neuropatia en els estudis, es van realitzar biòpsies surals i 2 tenien dipòsits d'amiloide.

Les biòpsies surals dels pacients amb estudi electrofisiològic alterat mostraven disminució de fibres mielinitzants amb pèrdua important d'axons, absència de remielinització i falta de creixement axonal. Els dos pacients amb estudi electrofisiològic normal que presentaven dipòsits focals d'amiloide tenien les fibres de mielina i els axons relativament preservats.

Conclusions

1. La prevalença d'amiloïdosi *de novo* després del THD amb donants amb PAF és del 23,5%, molt superior a lo reportat en la literatura i la presentació és molt més precoç que en la PAF (mitjana de 70,1 mesos, aproximadament 7,5 anys).
2. El dipòsit d'amiloide en el tub digestiu és freqüent (37% dels pacients) però generalment asimptomàtic. Els pacients poden tenir clínica neurològica sense traducció en els estudis electrofisiològics però quan s'objectiva PNP pràcticament sempre correspon a amiloïdosi *de novo* pel THD.
3. La clínica de presentació és la PNP sensitiu-motora d'EEII, de manera similar a lo descrit en la literatura. Només rarament hi ha afectació d'altres sistemes en el moment del diagnòstic.

INTRODUCCIÓ

1 TRASPLANTAMENT HEPÀTIC

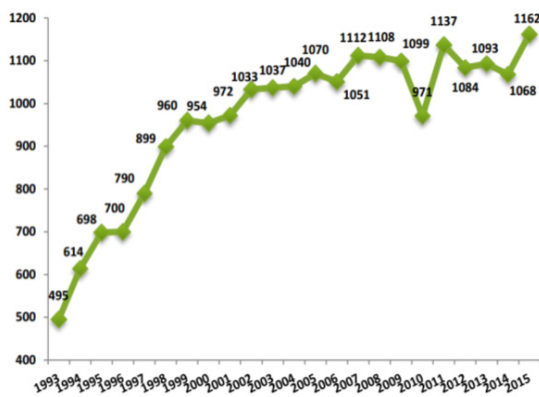
El TH està indicat en les malalties hepàtiques progressives no tributàries d'altres teràpies i en les que la supervivència esperada a l'any sigui inferior a la que s'aconseguiria amb el TH.¹ El TH és el tractament d'elecció per a malalties hepàtiques terminals i irreversibles com la cirrosi hepàtica, l'hepatocarcinoma i la insuficiència hepàtica aguda.

Actualment el TH es considera un procediment rutinari que ha aconseguit millorar el pronòstic de la majoria de malalties hepàtiques. Això ha estat possible gràcies a una selecció rigorosa dels receptors, a una depurada tècnica quirúrgica i anestèsica, a les millors atencions postoperatòries i al desenvolupament de la immunologia i farmacologia que ha permès disposar de millors i més potents immunosupressors i antimicrobians.

1.1 RESULTATS DEL TRASPLANTAMENT HEPÀTIC A ESPANYA

Els resultats del TH han millorat amb el pas dels anys i això ha fet que tant a Europa com a Espanya sigui una teràpia totalment consolidada. A Espanya el primer TH es va realitzar l'any 1984 a l'Hospital Universitari de Bellvitge i, des de llavors, ha existit un augment progressiu tant del nombre de TH com dels centres autoritzats on realitzar-los (actualment 26 centres).

1.1.1 ACTIVITAT DE TRASPLANTAMENT HEPÀTIC A ESPANYA



Segons la *Organización Nacional de Trasplantes (ONT)* i el *Registro Español de Trasplante Hepático*, entre els anys 1984 i 2015 s'han realitzat un total de 23.552 TH amb una incidència anual de més de 1.000 TH en els últims anys que concretament en el 2015 va ser de 1.162 TH (figura 1).^{2,3}

Figura 1. Nombre de TH realitzats a Espanya entre els anys 1993 i 2015.²

Tenint en compte que cada any al món es realitzen al voltant de 22.500 TH, l'activitat a Espanya representa el 4,5% de l'activitat mundial fet meritori si tenim en compte que la població espanyola només representa el 0,7% de la població mundial. Aquesta activitat representa una taxa de 24,9 trasplantaments per milió d'habitants, el que situa a Espanya entre les màximes registrades a nivell internacional com Bèlgica (23,5), EE.UU. (20,9) o França (19,8).²

La indicació principal pel TH és la cirrosi hepàtica (sobretot per virus de l'hepatitis C (VHC) i per alcohol), seguida per l'hepatocarcinoma i per les malalties colestàsiques (principalment la cirrosi biliar primària i la colangitis esclerosant). Altres indicacions menys prevalents són la insuficiència hepàtica aguda, les malalties metabòliques i el retrasplantament hepàtic (reTH) (figura 2).³

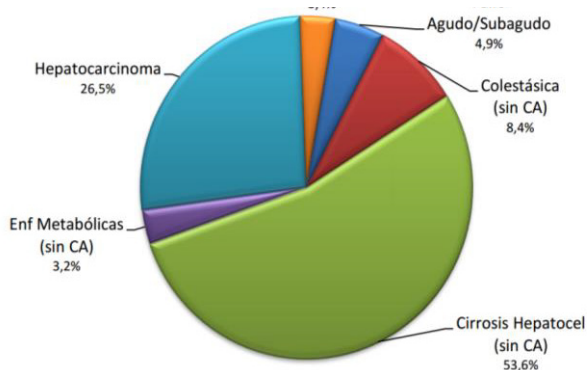


Figura 2. Indicacions dels TH realitzats a Espanya entre el 1984 i 2014.³

1.1.2 SUPERVIVÈNCIA DEL PACIENT I DE L'EMPELT

Els resultats del TH a Espanya són molt similars als aconseguits a Europa i varien segons l'any en que es va realitzar el trasplantament. Així a partir de l'any 1988 en que es consoliden els nous immunosupressors, les innovacions tècniques i el maneig del pacient s'observa una franca milloria de la supervivència del receptor i de l'empelt.

A nivell espanyol, la supervivència global del pacient considerant de manera conjunta tots els TH realitzats entre els anys 1984 i 2014, és del 85, 73, 62 i 44% als 1, 5, 10 i 20 anys del TH, respectivament, i la supervivència del primer empelt del 78, 64, 53 i 35% a 1, 5, 10 i 20 anys del TH.³ Aquesta supervivència varia segons la malaltia

per la que el pacient va ser trasplantat de manera que la millor supervivència és per a les malalties colestàtiques i la pitjor pels hepatocarcinomes (figura 3).³

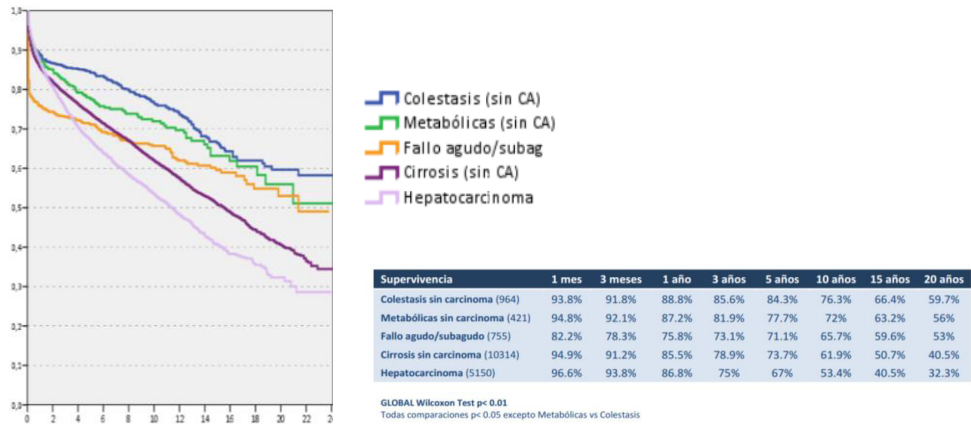


Figura 3. Supervivència del pacient adult segons la indicació del TH entre el 1991 i 2014.³

1.2 DONANTS I LLISTA D'ESPERA

El TH no seria possible sense l'existència de donants i Espanya és el país amb la taxa de donació més elevada del món.³ Així en el 2015 es van generar 1.851 donants dels que 1.501 (81%) van ser acceptats com a empelts hepàtics. Actualment la causa de mort més freqüent és l'accident vascular cerebral, que representa el 69,6% del total, dada que ha variat des de l'inici dels programes de TH (figura 4).²

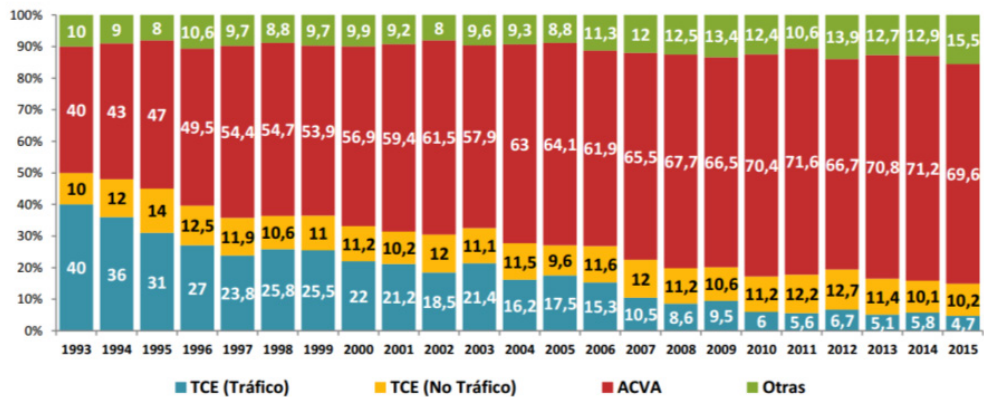


Figura 4. Causa de mort dels donants per a TH a Espanya.²

Els bons resultats que el TH ha assolit amb el pas dels anys, ha fet que les indicacions per a TH no parin de créixer i, per tant, també les llistes d'espera. I encara que Espanya tingui una taxa de donació tan elevada no és suficient per cobrir la demanda, de manera que els empelts que es generen no són suficients per atendre les necessitats (figura 5).²

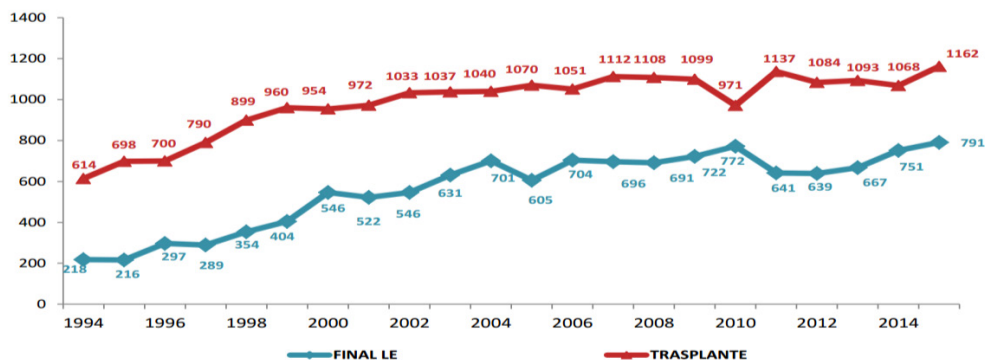


Figura 5. Evolució de la llista d'espera per a TH a Espanya entre els anys 1993 i 2015.²

Això ha fet que s'acceptin cada cop donants més grans (si la mitjana d'edat en el TH d'adult era de 30 anys el 1991 ha passat a 61 el 2015) i que s'incrementi el temps en llista d'espera dels pacients encara que en els últims anys s'ha estabilitzat en 130-150 dies.²

Si el temps d'estada en llista és molt prolongat por comportar que el pacient mori per complicacions o que necessiti ser retirat de la llista perquè el seu estat ja no permet el trasplantament. A Espanya, el 1 de gener de 2015 hi havia 709 pacients en llista d'espera i durant el 2015 es van incloure 1.466 pacients més, el que fa un total de 2.175 pacients. D'aquests, 226 pacients es van excloure de la llista i 93 van morir abans de poder ser trasplantats. De les exclusions, només 66 ho van ser per milloria del pacient. De la resta, 12 van ser baixes voluntàries, 84 van ser exclosos per empitjorament clínic i 68 per contraindicació mèdica. Així doncs, podem considerar que 245 pacients (11,2% dels pacients en llista) s'haurien pogut beneficiar de disposar de més empelts.²

1.3 FONTS ADDICIONALS D'OBTENCIÓ D'EMPELTS

El desequilibri existent entre els pacients que esperen un TH i els empelts dels que es disposa ha fet que s'hagin explorat altres fonts d'obtenció d'òrgans considerades

no convencionals com el trasplantament de donant viu, la bipartició hepàtica o *split*, la donació en asistòlia i el THD.⁴ Aquests empelts no convencionals van representar la possibilitat de realitzar 120 TH més a Espanya durant el 2015 (figura 6).²

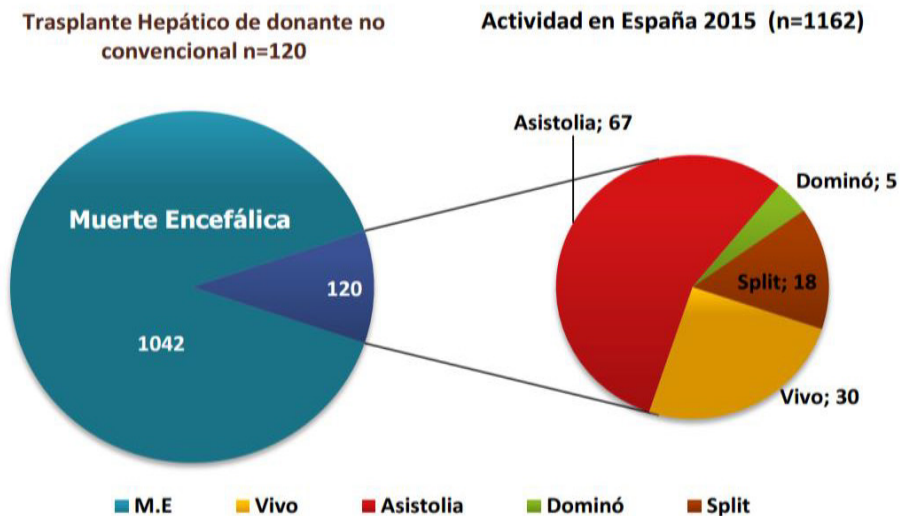


Figura 6. TH amb donants no convencionals realitzats a Espanya durant el 2015.²

2 TRASPLANTAMENT HEPÀTIC SEQÜENCIAL O DÒMINO

El THD consisteix en que el fetge d'un pacient amb una malaltia metabòlica que es sotmet a un TH habitualment de donant cadàver, s'utilitza com empelt per a un altre receptor habitualment amb hepatopatia (figura 7).⁵ Es va realitzar per primera vegada el 1995 a Portugal⁶ i és un procediment que s'ha estès per tot el món i actualment l'utilitzen molts grups de TH.

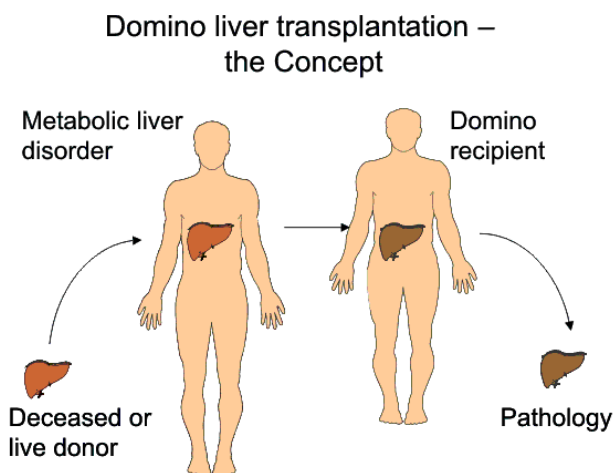


Figura 7. Procediment del THD (www.fapwtr.org).

2.1 DONANTS POTENCIALS PEL TRASPLANTAMENT HEPÀTIC DÒMINO

Els fetges que s'utilitzen pel THD procedeixen de pacients amb malalties metabòliques i han de complir dues condicions: han de ser fetges anatòmicament i funcionalment normals i han de ser malalties metabòliques que es desenvolupin en l'edat adulta per minimitzar el risc de transmissió de la malaltia al receptor. A més, el THD no hauria de suposar cap risc quirúrgic addicional pel donant ni pel receptor, la mortalitat i morbiditat dels donants hauria de ser mínima i la supervivència dels receptors hauria de ser tan bona com la dels TH de donant cadàver. Però el THD sempre introduirà un dilema moral i ètic per la possibilitat de transmissió d'una malaltia al receptor i sempre s'haurà d'avaluar de manera molt precisa el risc-benefici per a un receptor determinat.⁷

La primera malaltia utilitzada pel THD i amb la que hi ha més experiència és la PAF. Altres malalties possibles són la malaltia d'orina de xarop d'auró, la hipercolesterolo-

lèmia familiar homozigòtica i l'amiloïdosi de la cadena alfa del fibrinogen però com que la incidència d'aquestes malalties a nivell mundial és molt baixa, l'experiència també és molt limitada. Altres malalties que s'han utilitzat pel THD sense èxit i que, per tant, no es recomanen són la hiperoxalúria primària, la porfíria aguda intermitent, la tirosinèmia tipus I, l'amiloïdosi per apolipoproteïna tipus I i l'amiloïdosi de la variant de la lisozima.⁸

2.2 RECEPTORS POTENCIALS PEL TRASPLANTAMENT HEPÀTIC DÒMINO

El THD utilitzant empelts de pacients amb malalties metabòliques només estarà justificat per pacients que es preveu que estaran molt temps en llista d'espera (i amb el THD es trasplantaran abans), d'edat suficientment avançada perquè no tinguin temps de desenvolupar la malaltia del donant i, si és possible, per indicacions en que es pensi que la supervivència no serà molt prolongada.⁵

Inicialment el THD es va reservar per pacients amb indicacions per a TH considerades marginals com hepatocarcinomes grans, pacients portadors del virus de la immunodeficiència humana o portadors del virus de l'hepatitis B abans de la utilització dels antivirals moderns.⁷ Però un cop el THD va demostrar resultats semblants als del TH de donant cadàver, es va equiparar la utilització d'ambdós tipus d'empelts. En la pràctica, es sol utilitzar en pacients de més de 60 anys amb hepatocarcinoma habitualment associat a infecció per VHC donat que aquest és el grup sotmès a TH amb una supervivència més baixa.^{5,7} Però realment no hi ha cap criteri establert i les característiques dels receptors potencials depenen de cada grup de TH.

Segons les dades del *Domino Liver Transplantation Register*⁹ que recull una part molt important de l'activitat en THD a nivell mundial, fins el 31 de desembre de 2013 s'han realitzat un total de 1.112 THD amb una edat mitjana dels receptors de 55.6±9.2 anys. La indicació més freqüent pel THD han estat tumors primaris hepàtics i en > 98% dels casos el donant era un pacient amb PAF.

2.3 TÈCNICA QUIRÚRGICA EN EL TRASPLANTAMENT HEPÀTIC DÒMINO

La tècnica quirúrgica del THD té aspectes diferents de la del TH convencional. Una de les principals dificultats del THD sorgeix de la necessitat de compartir els pedi-

cles vasculars entre l'empelt i el donant dòmino sense comprometre el flux venós final.¹⁰ Això ha portat a molts centres a utilitzar la tècnica clàssica en front del piggy-back que és la tècnica habitualment utilitzada en la majoria de centres pel TH convencional. Però el piggy-back pot tenir alguns avantatges hemodinàmics importants en els donants dòmino que al no ser cirròtics no tenen circulació colateral, cosa que els fa hemodinàmicament fràgils. En aquest context, el piggy-back associat a un shunt portocava temporal pot ser la millor opció tècnica i la que comporti més estabilitat hemodinàmica.¹¹ Però a l'utilitzar aquesta tècnica s'obtenen unes venes suprahepàtiques molt curtes en l'empelt dòmino que obliga a realitzar algun tipus de reconstrucció vascular per allargar-les i evitar complicacions vasculars en el postoperatori.¹⁰

S'han descrit moltes tècniques de reconstrucció vascular per solucionar el problema. Una possibilitat és seccionar el pericardi per allargar el pedicle de la vena cava però això pot comportar complicacions importants pel que habitualment s'opta per interposar un empelt vascular ja sigui d'origen venós (vena cava inferior, aurícula, bifurcació ilíaca...) o arterial (aorta, pulmonar, ilíaca...)¹² Sigui quina sigui la tècnica emprada, l'objectiu és assegurar un bon drenatge venós hepàtic per preservar la funció hepàtica i evitar el desenvolupament d'una síndrome de Budd-Chiari que apareix en el 2-8% dels pacients amb THD.¹⁰

3 POLINEUROPATIA AMILOIDÒTICA FAMILIAR

La PAF és una malaltia genètica que es transmet de manera autosòmica dominant, essent la forma més freqüent d'amiloïdosi hereditària.^{13,14} Es considera una malaltia rara amb una prevalença de 1,1/100.000 habitants però amb diferències geogràfiques pel que fa a la seva distribució al món. Hi ha àrees endèmiques i Portugal és el país amb una prevalença més alta, seguida de Japó i Suècia.¹⁵ A Espanya hi ha petites zones endèmiques com les Illes Balears, alguna zona de Múrcia i de Huelva i el sud de Galícia.

És una malaltia neurodegenerativa i d'afectació sistèmica que es produeix per alteracions en el gen que codifica la transtiretina (TTR) que està localitzat en el cromosoma 18.¹⁶ Aquesta alteració genètica provoca un trencament de la TTR en fibres d'amiloide que s'acumulen en el teixit connectiu d'òrgans i teixits. Existeixen més de 100 alteracions genètiques possibles, però la més freqüent i millor estudiada és la substitució de valina per metionina en la posició 30 de la proteïna, anomenada Val30Met.^{14,17}

3.1 LA TRANSTIRRETINA I LA SEVA ESTRUCTURA

La TTR nativa és un tetràmer que consta de quatre monòmers idèntics: dos monòmers s'uneixen per formar un dímer que interactua mitjançant enllaços amb un altre dímer de TTR per donar lloc al tetràmer natural. La funció de la TTR és, principalment, el transport de la tiroxina però també intervé en el transport de la vitamina A encara que la majoria de TTR circula en la sang de manera lliure sense estar lligada a cap proteïna.¹⁵

Més del 95% de la TTR es sintetitza al fetge i la resta ho fa en els plexes coroïdals encefàlics i en la retina. La que es sintetitza en els plexes coroïdals es secreta principalment al líquid cefaloraquídi i no a la sang.¹⁸

Les mutacions de la TTR provoquen desestabilitzacions dels tetràmers que es dissocien i formen proteïnes mal plegades que s'agreguen entre si formant fibres d'amiloide (figura 8).¹⁹ Aquestes fibres s'acumulen i dipositen en el teixit nerviós perifèric i sistema autònom, i en òrgans com l'aparell digestiu, els ronyons i el cor, interferint en la seva funció.^{15,18}

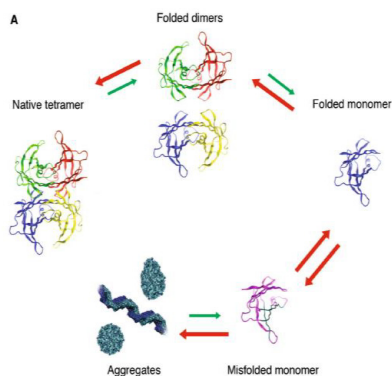


Figura 8. Procés de formació d'amiloides des dels tetràmers de TTR.¹⁹

3.2 PRESENTACIÓ CLÍNICA DE LA POLINEUROPATIA AMILOIDÒTICA FAMILIAR

Les manifestacions clíniques i l'edat de presentació de la PAF varien depenent del tipus de mutació que té el pacient però també de la zona endèmica a la que pertany. Així, els pacients portuguesos i japonesos amb la mutació Val30Met solen iniciar la clínica en la tercera o quarta dècada de la vida (malaltia d'inici precoç), mentre que els suecs amb la mateixa mutació, solen iniciar-la en la sexta (malaltia d'inici tardà).¹⁸

La penetrància de la malaltia també és molt variable. Depèn del tipus de mutació, de la zona geogràfica i del grup ètnic. A Portugal, el 85% dels pacients amb mutació Val-30Met desenvolupen símptomes de la malaltia abans dels 50 anys però a Suècia amb la mateixa mutació només ho fan el 11%.²⁰ Alguns autors suggereixen que la nutrició en combinació amb l'alteració genètica pot ser una de les raons més importants que expliquin les diferències en l'evolució i el curs clínic entre els diferents pacients.¹⁵

La PAF és una malaltia d'afectació sistèmica i els òrgans que pot afectar són diversos. Com hem dit, les manifestacions clíniques depenen de la mutació que presenta el pacient i això donarà lloc a tres fenotips: polineuropatia perifèrica (PNP), cardiomiopatia i afectació de leptomeninges.²¹ La clínica que presentarà el pacient dependrà dels òrgans afectats.

3.2.1 NEUROPATIA PERIFÈRICA SENSITIVA MOTORA

En els pacients amb mutació Val30Met que és la més freqüent, la PAF es presenta típicament com una neuropatia axonal sensitivomotora i autonòmica de caràcter progressiu. El fet essencial és la degeneració axonal longitudinament dependent del nervi

i que evoluciona de distal a proximal. És deguda a la pèrdua de la funció neurològica associada al dipòsit d'amiloide. Inicialment es produeix degeneració axonal de les fibres nervioses poc mielinitzades i no mielinitzades de petita mida que provoca pèrdua de sensibilitat i de la capacitat de sentir dolor en les extremitats inferiors (EEII).¹⁸

Alguns pacients també experimenten alteració de la sensació tèrmica en la mateixa zona. En aquesta fase, el tacte, la propiocepció, la força muscular i els reflexos tendinosos són normals pel que pot ser difícil fer el diagnòstic si no hi ha antecedents familiars de la malaltia o el pacient no pertany a una zona endèmica.²² Però en uns mesos, la clínica invariablement progressa afectant la part proximal de les EEII i a fibres nervioses de mida més gran provocant hipoestèsia, parestèsies, i dèficit de sensibilitat vibratòria i propioceptiva, atròfia muscular, debilitat i dificultat per caminar (deguda tant a la debilitat muscular com al dèficit de propiocepció que comporta alteració de l'equilibri). Quan la simptomatologia arriba als genolls, pot començar a tenir clínica a les mans primer sensitiva i després motora.^{18,23} En les fases finals de la malaltia, uns 10 anys després de l'inici de la clínica, els pacients tenen problemes per mobilitzar-se necessitant deambular amb cadira de rodes o s'han de mantenir enllitats.

Els pacients amb mutacions no Val30Met poden iniciar la clínica de manera diferent, amb simptomatologia en les extremitats superiors en comptes de les EEII, amb síndrome del túnel carpià, o amb afectació d'altres sistemes. Algunes poden simular altres malalties neurològiques com l'esclerosi lateral amiotròfica, provocar atàxia o poliradiculopaties motores. En les mutacions Val30Met de presentació tardana, l'afectació neurològica és més ràpidament evolutiva i en algunes mutacions no Val30Met (per exemple, la Ala97Ser) l'alteració neurològica pot ser extremadament ràpida i agressiva.²³

3.2.2 DISFUNCIÓ DEL SISTEMA NERVIÓS AUTÒNOM

Els pacients també presenten simptomatologia per afectació del sistema nerviós autònom (SNA) que en fases finals pot ser la causa de la mort. Ja apareix en les fases inicials de la malaltia sobretot en els cassos de mutació Val30Met d'inici precoç. Afecta principalment al sistema cardiocirculatori, gastrointestinal i genitourinari.^{18,22}

3.2.2.1 Manifestacions cardiocirculatòries

Es manifesta per hipotensió ortostàtica, que pot ser asimptomàtica, pot provocar cansament, visió borrosa, sensació lipotímica en bipedestació o síncope postural.^{18,22}

3.2.2.2 Manifestacions gastrointestinals

Les manifestacions gastrointestinals a vegades són prominents i alteren molt la qualitat de vida. Poden ser en forma de diarrea postprandial, estrenyiment important o hàbit intestinal alternant entre la diarrea i l'estrenyiment. La gastroparèsia i els vòmits postprandials poden provocar deshidratació i disminució de pes. En les fases finals de la malaltia hi pot haver desnutrició important que porti a la mort del pacient.^{18,22} L'estat nutricional d'aquests pacients es mesura mitjançant l'índex de massa corporal modificat que es calcula multiplicant l'índex de massa corporal per l'albumina sèrica en un intent de minimitzar el factor dels edemes en el càlcul de la nutrició.²⁴

3.2.2.3 Manifestacions genitourinàries

En l'home, la disfunció erèctil és freqüent i pot ser el signe inicial de la malaltia. Posteriorment s'hi pot afegir disúria i retenció d'orina que necessita sonda urinària permanent i predisposa a infeccions urinàries.²⁵

3.2.2.4 Altres manifestacions de disfunció del sistema autònom

L'afectació del SNA ocular pot provocar pupil·les irregulars o amb reaccions patològiques a la llum. També pot existir alteració en la sudoració, fet bastant infreqüent.^{18,22}

3.2.3 AFECTACIÓ DEL SISTEMA NERVIÓS CENTRAL

Inclouen demència i hemorràgia subaracnoïdal. Encara que l'afectació de les leptomeninges per la PAF és una troballa freqüent en les autòpsies, les manifestacions clíniques del sistema nerviós central són extremadament rares.¹⁸ S'han associat a algunes mutacions de la TTR que també provoquen opacitats vítries i en la mutació Leu12Pro hi ha clínica exclusivament per afectació de les leptomeninges.^{15,21}

3.2.4 AFECTACIÓ CARDÍACA

L'afectació cardíaca pot ocórrer en el 80% dels pacients amb PAF.²⁶ El dipòsit d'amiloide pot provocar miocardiopatia hipertròfica d'origen restrictiu, arítmies cardíques i alteracions de la conducció. També provoca falta de variabilitat del ritme circadià de la pressió arterial i s'ha vist que estan lesionats tant el sistema simpàtic com el parasimpàtic.²³ Fins i tot, alguns estudis han demostrat que la denervació del sistema simpàtic cardíac es pot utilitzar com a marcador pronòstic de mortalitat global (no només cardíaca) en els pacients amb PAF.²⁷

La miocardiopatia sembla més freqüent entre els homes amb una mutació no Val-30Met i d'inici tardà. Hi ha mutacions amb afectació exclusivament cardíaca com la Glu42Gly, la Glu92Lys, la Ala45Ser i sobretot la Val122Ile.¹⁵ Concretament, la mutació Val122Ile s'ha detectat en el 3-4% d'afroamericans i podria explicar el fet que els pacients de més de 60 anys d'aquesta població presenten fins a quatre vegades més amiloïdosis cardíaca que la població blanca.²⁸

3.2.4.1 Infiltració cardíaca

La infiltració cardíaca per amiloide provoca alteracions en les diferents exploracions cardíques. En l'electrocardiograma (ECG) s'observen voltatges petits però també pot donar un patró que simula un infart en les precordials, probablement per la infiltració d'amiloide en la part anteroseptal i anterobasal de la paret del ventricle esquerre. En l'ecocardiograma hi ha una pseudohipertròfia del ventricle esquerre amb un aspecte típic escumós granular però amb fracció d'ejecció conservada. La ressonància nuclear magnètica també presenta alteracions com el realç tardà de gadolini però habitualment infravalora la càrrega d'amiloide. La gammagrafia cardíaca amb captació de difosfonat o pirofosfat és altament específica d'infiltració per amiloide i pot ser útil per al diagnòstic en l'estudi de cardiomiopatia hipertròfica d'origen desconegut.^{21,23}

El diagnòstic pot ser molt difícil en les primeres etapes de la malaltia en les que les anormalitats són menors i sense troballes específiques en les tècniques d'imatge. És més fàcil a mesura que progressa i quan el pacient ja presenta clínica o biomarcadors de fallida cardíaca elevats (pèptid natriurètic cerebral, troponina).

3.2.4.2 Trastorns del ritme

Les arítmies cardíques poden provocar bloqueig auriculoventricular responsables de desmaís, síncope o, fins i tot, mort sobtada. El bloqueig auriculoventricular i de branca són molt freqüents i s'han de buscar específicament perquè sovint requereixen la implantació d'un marcapàs.^{18,21}

3.2.5 ALTRES MANIFESTACIONS

3.2.5.1 Afectació ocular

En la PAF hi pot haver alteracions oculars en el 10% dels pacients ja sigui en forma d'opacitats vítries que poden disminuir l'agudesia visual, o en forma de obstrucció trabecular que provoqui glaucoma d'angle tancat. Alguns pacients també poden presentar angiopatia ocular per amiloïdosi.²⁹

3.2.5.2 Afectació renal

També hi ha pacients que presenten afectació renal en forma de síndrome nefrítica amb insuficiència renal progressiva que pot afectar fins a una tercera part dels malalts d'origen portuguès.¹⁸ Altres pacients presenten insuficiència renal per infiltració d'amiloide a nivell de la bufeta d'orina que provoca hidronefrosi amb necessitat de sondatge vesical permanent i infeccions urinàries de repetició.²⁵

3.2.5.3 Síndrome constitucional

La pèrdua de més de 10% del pes corporal pot ser un dels primers signes de la malaltia i la caquèxia és inevitable després de pocs anys del seu debut clínic. Els pacients s'enlliten i poden desenvolupar úlceres per pressió, trombosi venosa i embòlies pulmonars.¹⁸

3.3 DIAGNÒSTIC DE LA POLINEUROPATIA AMILOIDÒTICA FAMILIAR

Apart de l'estudi genètic, el diagnòstic de la PAF té tres fases: la sospita clínica de malaltia, la confirmació per proves no invasives de que hi ha patologia (estudis electrofisiològics per la clínica neurològica, estudis cardiològics per la clínica cardíaca) i la confirmació del diagnòstic mitjançant biòpsia i troballa d'amiloide TTR positiu.

Donat que la presentació clínica de la PAF pot ser molt variable, arribar al diagnòstic pot ser difícil. En àrees endèmiques, la història familiar és fonamental per a tenir una sospita diagnòstica. En canvi, en àrees no endèmiques on els casos són esporàdics, moltes vegades inicialment la clínica s'atribueix a altres malalties més prevalents i es poden necessitar anys per arribar al diagnòstic correcte. El temps entre el primer símptoma i el diagnòstic final varia entre 2 i 6 anys. Aquest retard en el diagnòstic es deu a absència d'antecedents familiars, presentació atípica de la malaltia, error de mostreig al no trobar amiloide en una única biòpsia i falta de sospita diagnòstica en l'estudi de PNP o miocardiopatia hipertròfica idiopàtiques.²³

El diagnòstic de PAF s'hauria de sospitar davant de pacients amb PNP en una o més d'aquestes situacions: antecedents familiars de neuropatia, disfunció del SNA, cardiopatia hipertròfica, clínica gastrointestinal, pèrdua de pes no filiada, síndrome del túnel carpià, insuficiència renal o patologia ocular.³⁰

3.3.1 CONTEXT CLÍNIC DEL DIAGNÒSTIC DE POLINEUROPATIA AMILOIDÒTICA FAMILIAR

El diagnòstic de la malaltia es pot fer en dos contextos:

3.3.1.1 Portadors de mutacions de la TTR

Ens els pacients amb antecedents familiars i que es coneixen portadors del defecte genètic, l'aparició de dolor o alteracions de la sensibilitat en les EEII fa el diagnòstic molt probable sobretot si s'hi afegixen altres símptomes de la malaltia com alteracions del SNA. Però, quan es tracta de pacients que només presenten alteració lleu de la sensibilitat, és més difícil assegurar que estem davant de l'inici de la

malaltia. En aquests casos es poden utilitzar mètodes diagnòstics no invasius que, si són patològics, justifiquen la utilització d'exploracions invasives.³¹

Cal tenir present que la troballa d'amiloide en una biòpsia d'un portador asimptomàtic no indica malaltia i, per tant, no està justificat realitzar biòpsies aleatòries en pacients asimptomàtics.³² En una reunió d'experts europeus sobre PAF, *The European Network for TTRFAP (ATReuNET)*, realitzada el 2014, es recomanava biopsiar als portadors del defecte genètic si presentaven dues de les següents situacions: el pacient refereix símptomes nous o canvis respecte als previs, empitjorament dels resultats de les exploracions o alteracions cardíques (voltatges petits, imatges d'infart o alteracions de la conducció en l'electrocardiograma).³¹

3.3.1.2 Pacients amb presentació esporàdica

Es necessita més temps per arribar a fer el diagnòstic de PAF en els pacients sense antecedents familiars de la malaltia.³² La majoria de casos es diagnostiquen quan ja hi ha afectació sensorial i motora de les quatre extremitats. L'error de diagnòstic més comú és catalogar-los inicialment de PNP desmielinitzant inflamatòria crònica i conforme progressa i apareixen afectació d'altres sistemes, s'acaba sospitant que realment el pacient té una PAF.¹⁸

Les combinacions de símptomes que més freqüentment fan pensar en el diagnòstic de PAF en els casos de presentació esporàdica són: PNP associada a alteracions del SNA (disfunció erèctil, clínica gastrointestinal) i PNP associada a clínica cardíaca.³⁰

3.3.2 CLÍNICA DE PRESENTACIÓ DE LA POLINEUROPATIA AMILOIDÒTICA FAMILIAR

La PAF pot tenir dues presentacions clíniques fonamentals:³¹

3.3.2.1 Presentació amb clínica neurològica (TTR-FAP)

En el moment del diagnòstic, la clínica que predomina és la PNP encara que sovint el pacient refereix antecedents de disfunció erèctil o túnel carpià. És la forma

de presentació més freqüent perquè és la característica de la mutació Val30Met. Posteriorment s'hi afegeix clínica d'afectació d'altres sistemes.

3.3.2.2 Presentació amb clínica cardíaca (TTR-FAC)

La clínica més prominent és la cardíaca en forma de miocardiopatia hipertròfica freqüentment associada a insuficiència cardíaca. És molt menys freqüent, sol ser de presentació tardana (després dels 50 anys) i habitualment són mutacions diferents de la Val30Met.

3.3.3 EXPLORACIONS DIAGNÒSTIQUES

3.3.3.1 Estudis electrofisiològics

Els estudis electrofisiològics tenen un lloc important en el diagnòstic de la malaltia donat que la PNP és la clínica inicial en la majoria de pacients. En etapes inicials és important l'estudi neurològic de fibra petita com les proves sensorials quantitatives, la resposta de la pell a l'estimulació del sistema simpàtic o el test del suor. La funció autonòmica es pot avaluar mitjançant la variabilitat de la freqüència cardíaca a la respiració profunda.³³

Quan el pacient ja presenta clínica de PNP es pot fer un estudi convencional mitjançant l'electromiograma (EMG) i estudis de conducció nerviosa que mostren signes d'afectació axonal.

El seguiment neurològic dels pacients ha d'incloure l'exploració clínica amb escales que quantifiquin el dèficit neurològic i la capacitat per caminar. S'han d'estudiar periòdicament ítems com la velocitat de conducció nerviosa i amplitud dels potencials sensitius i motors.³⁴

3.3.3.2 Exploracions cardiològiques

L'objectiu de les exploracions cardíacques és detectar alteracions de la conducció (podrien desencadenar una mort sobtada) i infiltració cardíaca (pot provocar insuficiència cardíaca). Les alteracions de la conducció es poden estudiar mitjançant la realització d'un ECG, un Holter de 24 hores o per estudi electrofisiològic intracardíac. La infiltració cardíaca es valora mitjançant ecocardiograma, ressonància magnètica cardíaca, gammagrafia cardíaca o per biomarcadors (pèptid natriurètic cerebral, troponines).³¹

3.3.3.3 Estudis d'altres sistemes

Estudis oculars, renals (proteïnúria, ecografia vesical), índex massa corporal modificat...

3.3.3.4 Biòpsies tissulars per estudi d'amiloide

Un dels pilars en que es basa el diagnòstic de la PAF és la demostració de l'existència d'amiloide TTR positiu en les biòpsies dels teixits malalts. Primer, es poden investigar teixits fàcilment accessibles com el greix abdominal, la mucosa gastro-duodenal, el teixit rectal o les glàndules salivals però sovint es necessiten biòpsies més invasives com la del nervi sural, la de l'endomiocardi o la renal.

Per demostrar amiloide en els teixits, s'utilitza la tinció del vermell Congo o la de la tioflavina T que donen una característica birefringència verd-poma sota llum polaritzada. L'estructura fibrillar de l'amiloide es pot confirmar per microscòpia electrònica. El diagnòstic definitiu es realitza mitjançant immunohistoquímica dels teixits per detectar amiloide TTR positiu.³⁵ Però el resultat negatiu d'una biòpsia aïllada no descarta la malaltia ja que els dipòsits sovint són discontinus i en alguns pacients s'han de fer múltiples biòpsies per arribar al diagnòstic.³¹ La sensibilitat per trobar amiloide depèn del teixit que s'estigui estudiant: en el greix abdominal és del 20%-37%, en la glàndula salival del 64%-91% i la biòpsia del nervi sural del 55%-92%. La sensibilitat també varia segons els centres, depenent de la seva experiència i de la tècnica utilitzada.²³

3.3.3.5 Estudi genètic

La majoria de les més de 100 mutacions del gen TTR conegudes són amiloidogèniques, però algunes són només polimorfismes sense significació clínica. L'anàlisi genètica s'utilitza sobretot en zones endèmiques de la Val30Met per l'estudi familiar de pacients amb la malaltia i poder descartar aquells familiars que no són portadors del defecte genètic. En zones no endèmiques, s'utilitza per catalogar pacients amb PNP o miocardiopatia hipertròfica idiopàtica i és més freqüent identificar noves mutacions.²³ Si els pacients amb clínica suggestiva no són portadors de mutacions de la TTR, es pot descartar la malaltia.²¹

3.4 EVOLUCIÓ DE LA MALALTIA

El moment del debut de la clínica pot ser variable depenen de la mutació genètica i de l'àrea geogràfica, però quan s'inicia invariablement progressa. En la mutació més freqüent, la Val30Met, el debut és en forma de PNP que posteriorment se li afegeix clínica del SNA i d'afectació d'altres òrgans (cardíac, renal, oftalmològic...). Els pacients habitualment moren als 10-12 anys d'inici de la clínica. En els estadis finals de la malaltia, els pacients tenen problemes per mobilitzar-se necessitant deambular amb cadira de rodes, estan desnodrits i debilitats amb una qualitat de vida molt dolenta. Finalment moren per desnutrició, infeccions, insuficiència renal o complicacions cardiològiques.¹⁸

S'han establert estadis o escales que intenten graduar les alteracions neurològiques dels pacients i que poden ser útils en el seguiment. Les més utilitzada són l'escala de Coutinho³⁶ i el *polyneuropathy disability score*.³⁷ L'equivalència clínica de les dues escales es pot veure a la taula 1.

Escala de Coutinho	<i>Polyneuropathy disability score</i>
Estadi 0: Asimptomàtic	
Estadi I: Deambulació correcta; neuropatia sensorial, motora i autonòmica lleugera a EEII	I: Alteració de la sensibilitat en les extremitats però conserva la capacitat de caminar
	II: Dificultat en caminar però no necessita bastó
Estadi II: Necessitat d'ajuda per deambular; alteració moderada i progressiva d'EEII, EESS i tronc	IIIa: Necessita un bastó o una crossa per caminar
	IIIb: Necessita dos bastons o dues crosses per caminar
Estadi III: En cadira de rodes o enllitat; afectació severa de la sensibilitat, motora i del sistema autònom de les quatre extremitats	IV: Pacient confinat en una cadira de rodes o al llit

EEII, extremitats inferiors; EESS, extremitats superiors.

Taula 1. L'equivalència clínica entre l'escala de Coutinho i el *polyneuropathy disability score*.^{36,37}

3.5 TRACTAMENT DE LA POLINEUROPATIA AMILOIDÒTICA FAMILIAR

Quan un pacient amb PAF inicia clínica, apart del tractament simptomàtic, s'ha de considerar el tractament específic de la malaltia. Fins ara, el tractament d'elecció era el TH però en els últims anys s'han aprovat fàrmacs que estableixen les molècules de TTR per evitar la seva dissociació. També estan en investigació teràpies gèniques, anticossos monoclonals de l'amiloide P i disruptors de fibrilles. En la figura 9 es pot veure la cascada de formació de les fibres d'amiloide TTR positiu i el lloc on actuen els diferents fàrmacs. Pel que fins ara es coneix, és fonamental instaurar el tractament en fases inicials de la malaltia per aconseguir aturar la seva progressió.^{31,33}

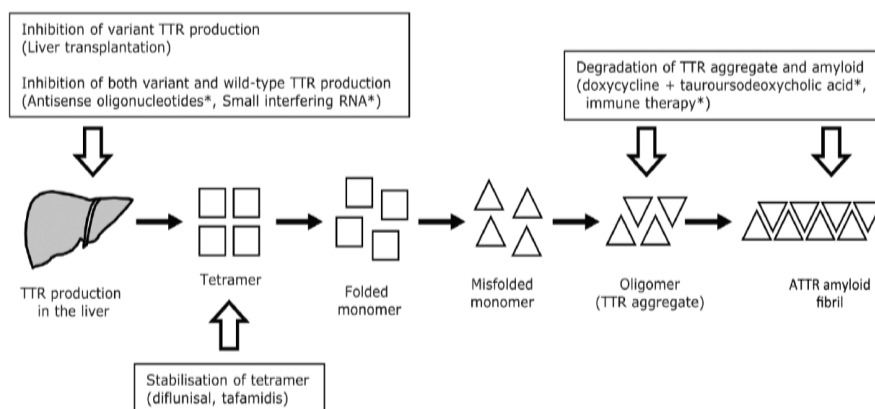


Figura 9. Mecanisme d'acció de les teràpies farmacològiques en el tractament de la PAF.²¹

3.5.1 TRASPLANTAMENT HEPÀTIC EN LA POLINEUROPATIA AMILOIDÒTICA FAMILIAR

El TH ha estat àmpliament acceptat com l'únic tractament capaç de curar la PAF evitant el deteriorament progressiu dels pacients i millorant la seva supervivència.³⁸ El seu objectiu és eliminar la principal font de producció de TTR mutada per evitar més dipòsit d'amiloide però, en principi, no d'eliminar els dipòsits ja formats. Per això és fonamental realitzar el TH en fases inicials de la malaltia, quan ja hi ha simptomatologia però aquesta és lleugera i interfereix poc en la vida del pacient. No s'accepta realitzar el TH en portadors d'una mutació amiloidogènica sense clínica donat que la penetrància de la malaltia és variable i hi ha pacients portadors del defecte genètic que mai arribaran a desenvolupar-la.¹⁸

Fins ara s'han realitzat al voltant de 2.000 TH per PAF en el món segons el *FAP World Transplant Registry*³⁹ principalment a Portugal, França, Suècia i Japó i en >80%, els pacients han estat portadors de la mutació Val30Met. Els estudis bioquímics realitzats després del TH han demostrat una disminució dràstica i mantinguda de la TTR mutada en la sang dels pacients i també que el TH és capaç de parar la progressió de la neuropatia en la majoria de cassos.⁴⁰ En un estudi unicèntric que intenten quantificar-ho, observen que el 8% dels pacients deterioren els índex de les escales neurològiques, el 71% no canvien i el 21% milloren; la milloria és més freqüent pel que fa a la clínica neurològica sensitiva que a la motora.⁴¹ Altres estudis a llarg termini, han objectivat fins i tot la regressió histològica dels dipòsits d'amiloide en el greix abdominal.⁴²

La supervivència global dels pacients amb PAF que es sotmeten a un TH és de > 80% als 5 anys i del 55,3% als 20 anys.^{43,44} L'anàlisi estadístic mostra que un índex de massa corporal modificat elevat, l'inici precoç de la malaltia (abans dels 50 anys d'edat), poc temps d'evolució de la clínica abans del TH i tenir la mutació Val30Met, es relacionen amb una millor supervivència.⁴⁴ Els pacients amb mutació Val30Met tenen una supervivència del 82% i del 74% als 5 i 10 anys del TH que es clarament millor que la de les mutacions no Val30Met (del 59% i 44%, respectivament) encara que aquest últim grup no és homogeni i les supervivències depenen de la mutació concreta que es consideri.^{43,44} En la mutació Val30Met, la supervivència varia depenen de quan s'inicia la malaltia, de manera que la supervivència és millor en aquells que tenen un inici precoç en comparació amb els que tenen un inici tardà. Aquesta pitjor supervivència dels pacients amb mutacions no Val30Met i Val30Met d'inici tardà, s'explica principalment per progressió dels dipòsits d'amiloide a nivell cardíac que afecten als resultats del TH a llarg termini.²¹ Per tant, el grup amb una millor supervivència és el dels pacients amb mutació Val30Met d'inici precoç que és quasi bé del 100% als 10 anys en comparació al 56% dels pacients amb la mateixa mutació que no van ser trasplantats.⁴⁰

Hi ha pacients en que la neuropatia i/o cardiomiopatia amiloide progressa després del TH malgrat que s'ha eliminat la font principal de síntesi de la TTR mutada. Una hipòtesi per explicar-ho seria que una vegada que els dipòsits d'amiloide ja s'han acumulat en els òrgans, el procés pot continuar pel dipòsit de fibrilles formades a partir de TTR no mutada (anomenada TTR salvatge o *wild-type TTR*).^{45,46} En alguns cassos d'afectació valorable cardíaca o renal en el moment de plantejar el TH, s'haurà de considerar la necessitat de realitzar un trasplantament combinat hepato-cardíac o hepato-renal.^{15,31}

Altres manifestacions de la PAF com l'alteració del SNA a nivell del sistema digestiu i circulatori no solen millorar amb el TH i el pacient continua amb risc de desenvolupar

arítmies cardíques el que indica la necessitat de fer controls periòdics.⁴⁷ No hem d'oblidar que el TH no elimina la producció d'amiloide a nivell de leptomeninges i de la retina, de manera que la malaltia pot seguir progressant a aquests nivells.^{48,49}

Les causes de mort després del TH són similars a la dels TH per altres malalties excepte pel que fa a més incidència de mortalitat per cardiopatia.⁴⁴ Les més freqüents són cardíques (21%) i infeccioses (21%) seguides de les complicacions hepàtiques (14%).³⁹ La mortalitat del TH també ve condicionada per l'estat general del pacient com en qualsevol altre cirurgia. Els pacients amb caquèxia avançada tenen uns pitjors resultats independentment de característiques de la PAF com poden ser el tipus de mutació genètica o l'edat d'inici de la clínica i constitueix una contraindicació formal al TH. Es considera que un índex de massa corporal modificat <600 és una contraindicació absoluta pel TH.^{41,50}

3.5.2 TRACTAMENT FARMACOLÒGIC DE LA POLINEUROPATIA AMILOIDÒTICA FAMILIAR

Malgrat que el TH hagi demostrat la seva utilitat en el tractament de la PAF, té limitacions: és un procediment quirúrgic amb morbi-mortalitat, hi ha poca disponibilitat d'empelts, implica immunosupressió de per vida, no evita la progressió de la malaltia en alguns pacients i no és aplicable a tots els portadors de la malaltia (per exemple, té limitacions per l'edat). Per això és recomanable poder disposar de tractaments efectius i no invasius que puguin ser aplicables a tots els pacients. D'aquí que s'hagin investigat i desenvolupat tractaments farmacològics.

3.5.2.1 Fàrmacs estabilitzadors de la transtiretina

Una possibilitat farmacològica són els fàrmacs que estabilitzen les molècules de TTR de manera que es mantingui en forma de tetràmer evitant que es dissociï i formi fibrilles d'amiloide. Es sap que la T4 és un lligant natural de la TTR i quan s'uneix a dos llocs del tetràmer de la TTR l'estabilitza i, per tant, inhibeix l'amiloïdogènesi *in vitro*. Però més del 99% dels llocs d'unió de la T4 no estan ocupats, el que permet que es desestabilitzi en els pacients portadors del defecte genètic.²¹ Basat en aquestes dades, es van buscar i desenvolupar drogues de petita mida que aconseguissin unir-se de manera potent a l'estructura de TTR. Es coneixen dues molècules que tenen aquesta acció: el diflunisal i el tafamidís.^{51,52}

3.5.2.1.1 DIFLUNISAL

És un derivat de l'àcid acetilsalicílic, un antiinflamatori no esteroïdal desenvolupat fa més de 40 anys. Els estudis *in vitro* demostren que el diflunisal és capaç d'unir-se als lligands de T4 de la TTR i inhibir la formació de fibril·les d'amiloide a concentracions baixes.⁵¹

L'estudi més important utilitzant aquest fàrmac en aquesta situació el va realitzar Berk i col.⁵³ Es tractava d'un estudi fase III, randomitzat i a doble cec comparant placebo front diflunisal a dosi de 250 mg/12 hores durant 2 anys, en una mostra de 130 pacients amb PAF dels que el 54% eren mutacions Val30Met. L'objectiu principal era la detenció de la progressió de la PNP mesurada mitjançant el *Neuropathy Impairment Score plus 7 nerve test*. El grup diflunisal va patir un deteriorament de 8.7 punts contra els 25 del grup placebo ($p < 0.001$) i, a més, el grup diflunisal va preservar la qualitat de vida. Els efectes secundaris van ser similars en ambdós grups. Un altre estudi similar però amb un seguiment de 116 mesos va demostrar que els efectes del diflunisal es mantenen fins i tot després de 2 anys de tractament però els símptomes anaven empitjorant lentament en la majoria dels pacients, el que indica que el diflunisal no pot aturar totalment la progressió de la malaltia.⁵⁴

Altres estudis retrospectius d'utilització de diflunisal en aquesta població mostren una taxa de retirada del fàrmac de fins el 57% principalment per clínica gastrointestinal⁵⁵ el que obliga a un seguiment estret dels pacients.

3.5.2.1.2 TAFAMIDÍS

El tafamidís meglumide (Vyndaquel®; Pfizer Inc) és un fàrmac dissenyat per ocupar els llocs d'unió T4 de la TTR que ha demostrat que estabilitza fortament el tetràmer.⁵⁶ L'estudi de referència amb aquest fàrmac el van realitzar Coelho i col.⁵⁷ Es tractava d'un estudi multicèntric, randomitzat, doble cec i de fase III que comparava placebo vers tafamidís durant 18 mesos en un grup de 128 pacients PAF Val30Met amb PNP en fase inicial. L'objectiu primari era estudiar les diferències entre els dos grups pel que fa a l'empitjorament de < 2 punts en el *Neuropathy Impairment Score–Lower Limbs* (NIS-LL) i els canvis vers els valors basals en el *Norfolk Quality of Life–Diabetic Neuropathy total score* (Norfolk QOL-DN). No es van observar diferències estadísticament significatives entre els dos grups en cap de les dues variables coprincipals en les anàlisis per intenció de tractar. El percentatge de responedors en l'escala NIS-LL

va ser del 45,3% i 29,5% en el grup tafamidís i placebo, respectivament; $p=0.068$. I el canvi en la puntuació del qüestionari Norfolk QOL-DN va ser de 2,4 vs. 6,9 en el grup tafamidís i placebo, respectivament; $p=0.11$. Globalment, es va observar una millora en el conjunt de variables secundàries analitzades. Aquestes diferències sí que van ser significatives quan es van excloure de l'anàlisi els pacients que no van completar els divuit mesos de tractament, en l'anàlisi d'avaluació per eficàcia. L'estudi d'extensió posterior (dotze mesos) va mostrar que el menor deteriorament neurològic associat al Tafamidís es mantenia més enllà de 30 mesos amb millor evolució d'aquells pacients en que s'havia iniciat el Tafamidís de manera precoç.⁵⁸

Altres estudis han demostrat que el Tafamidís també és útil en pacients amb mutacions diferents a la Val30Met⁵⁹ però no ho és per pacients amb PAF Val30Met evolucionada i de presentació tardana⁶⁰ pel que el Tafamidís s'ha d'administrar només a pacients en fases inicials de la malaltia. També estan en marxa estudis específics per valorar l'eficàcia del fàrmac sobre altres òrgans diferents del neurològic, concretament sobre l'estat nutricional i la cardiopatia amiloidòtica.

Respecte a la seguretat, tafamidís presenta una bona tolerabilitat però s'ha relacionat amb un augment de les infeccions urinàries i diarrea.⁶⁰

3.5.2.2 Teràpia gènica

La teràpia gènica es centra en aconseguir la supressió de l'expressió del gen mutat de la TTR, el que s'anomena el silenciament gènic. S'intenta inhibir l'expressió de l'àcid ribonucleic missatger (ARNm) de la TTR per part dels ribosomes mitjançant petits ARN d'interferència (siRNA)⁶¹ o oligonucleòtids antisentit (ASOs)⁶²⁻⁶⁴. És una teràpia prometedora que actualment està en desenvolupament i que, molt important, tant es pot utilitzar en l'amiloïdosi per TTR mutada com en la no mutada (anomenada salvatge o *wild-type TTR*).²¹

3.5.2.2.1 OLIGONUCLEÒTIDS ANTISENTIT

Els ASOs són oligonucleòtids curts, modificats químicament per evitar l'expressió d'una proteïna determinada mitjançant la unió a l'ARN complementari cel·lular, evitant la translació.²¹ S'ha estudiat la seva utilitat en el tractament de múltiples malalties con neoplàsies, diabetis, esclerosi lateral amiotròfica i distròfies musculars.

L'ISIS-TTR_{RX} és un ASOs de segona generació dissenyat per tractar l'amiloidosi TTR que s'uneix a l'ARMm de la TTR que es degrada evitant la producció tant de TTR salvatge com de TTR mutada.⁶² Un estudi fase I realitzat en voluntaris sans, ha demostrat que la seva administració per via subcutània és capaç de reduir en un 80% els nivells plasmàtics de TTR.⁶³ Actualment està en marxa un estudi fase III.

L'ISIS-TTR_{RX} administrat per via intratecal també s'ha mostrat efectiu en el tractament de la PAF d'afectació de leptomeninges en estudis realitzats en ratolins transgènics amb PAF.⁶⁴

3.5.2.2 ARN D'INTERFERÈNCIA

Els siRNA són molècules d'ARN de doble cadena i de 21-23 parells de bases de longitud. El paper més important dels siRNA és la interferència en l'expressió de gens específics amb la seqüència de nucleòtids complementària. Els siRNA es poden produir sintèticament i després es poden introduir directament en la cèl·lula, per interferir en els gens diana de diverses malalties.²¹

L'ALN-TTR01 i l'ALN-TTR02 (*Alynham Pharmaceuticals Inc*) són siRNA anti-TTR desenvolupats al laboratori. Són formulacions de nanopartícules lipídiques de primera i segona generació amb propietats fisicoquímiques similars però diferents components lipídics ionitzables, essent molt més potent la de segona generació. Els siRNA en l'ALN-TTR02 apunten a una seqüència conservada en la regió 3' de l'ARNm de la TTR, suprimint d'aquesta manera totes les formes de TTR, incloent la de tipus salvatge. En un estudi fase I en humans d'administració d'una dosi única per via intravenosa, va aconseguir reduir el 82,3-86,8% de la TTR en sèrum que era del 56,6-67,1% el dia 28.⁶¹ Actualment està en marxa un estudi fase III.

3.5.2.3 Altres teràpies farmacològiques

S'estan estudiant altres tipus de teràpies encaminades a inhibir l'agregació de proteïnes o promoure la neteja d'agregats prefibril·lars i de fibrilles ja formades.

3.5.2.3.1 DOXICICLINA ASSOCIADA A ÀCID TAUROURSODEOXICÒLIC

Una possibilitat és la combinació de doxiciclina, un antibiòtic que interromp les fibrilles d'amiloide TTR ja formades, amb àcid tauroursodesoxicòlic, un àcid biliar que redueix els agregats de TTR no fibrillars. L'administració conjunta d'ambdós fàrmacs ha demostrat tenir un efecte sinèrgic sobre l'eliminació de dipòsits de TTR tissulars en models de ratolins que tenen mutacions Val30Met.⁶⁵ Actualment s'està realitzant un estudi obert fase II amb resultats prometedors ja que sembla que pot estabilitzar la neuropatia després de 12 mesos de tractament sense progressió de l'afectació cardíaca.⁶⁶

3.5.2.3.2 TERÀPIES IMMUNOLÒGIQUES

La immunització activa o passiva ha demostrat ser beneficiosa en altres malalties que, de manera similar a la PAF, està produïda per proteïnes mal plegades.

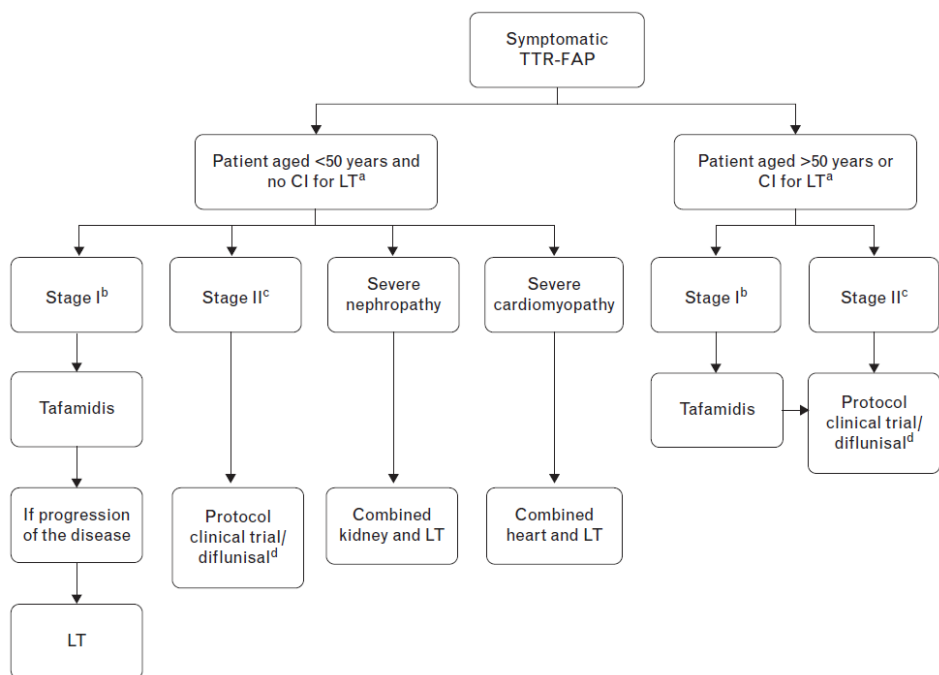
S'ha provat d'immunitzar ratolins transgènics portadors de la mutació Val30Met amb una variant de TTR molt desestabilitzada, la Tyr78Phe. Amb aquestes immunitzacions s'han aconseguit reduir els dipòsits de TTR en el tracte gastrointestinal dels ratolins quan es compara amb ratolins no immunitzats. Però això també va provocar infiltració de cèl·lules inflamatòries i hiperplàsia dels teixits limfoides en el lloc del dipòsit de TTR de significació clínica desconeguda.⁶⁷

També s'ha investigat la utilització d'anticossos monoclonals. Ando i col⁶⁸ han desenvolupat un anticòs monoclonal front la TTR que s'uneix específicament a les fibrilles d'amiloide TTR però encara hi ha poques dades de la seva eficàcia i seguretat. També s'està investigant un anticòs monoclonal contra el component P de l'amiloide que fins ara sembla que és capaç d'eliminar dipòsits d'amiloide en models de ratolins amb amiloïdosi AA. Donat que el component P de l'amiloide és comú a tots els tipus d'amiloïdosis es pensa que també podria ser útil en la PAF.⁶⁹

3.5.3 ESQUEMA DEL MANEIG TERAPÈUTIC DE LA POLINEUROPATIA AMILOIDÒTICA FAMILIAR

Recentment, s'ha publicat un article que recull les conclusions de dues reunions del *ATTReuNET* realitzades el novembre de 2012 i el març de 2014. En aquestes reunions hi van participar 14 experts de 10 països europeus que van revisar la literatura

publicada sobre la malaltia i van intentar donar una sèrie de recomanacions, entre elles un esquema del maneig terapèutic dels pacients amb PAF tenint en compte les seves característiques clíniques i l'estadi de la malaltia. L'esquema està recollit en la figura 10.³¹



CI: contraindicació; LT: trasplantament hepàtic; TTR-FAP: PAF-TTR positiva.

Figura 10. Esquema del maneig terapèutic dels pacients amb PAF.³¹

4 TRASPLANTAMENT HEPÀTIC DÒMINO UTILITZANT EMPELTS DE DONANTS AMB POLINEUROPATIA AMILOIDÒTICA FAMILIAR

Com hem dit, el THD va néixer de la necessitat d'obtenir noves fonts d'empelts per intentar disminuir les llistes d'espera. La primera malaltia utilitzada per fer-lo⁶ i en la que hi ha més experiència a nivell mundial, és la PAF.⁹

4.1 CARACTERÍSTIQUES DELS EMPELTS AMB POLINEUROPATIA AMILOIDÒTICA FAMILIAR

Els fetges procedents dels pacients amb PAF, tenen les característiques idònies per poder ser utilitzats pel THD. Són fetges anatòmicament i funcionalment normals excepte pel problema concret de sintetitzar TTR mutada i la PAF és una malaltia que en els pacients amb el defecte genètic no es desenvolupa abans dels 15-20 anys d'edat. Es va pensar que aquest seria el període mínim que necessitarien els pacients que rebessin aquests empelts per presentar símptomes de la malaltia i que això no passaria en tots els pacients.⁷ A més, els pacients amb PAF solen ser joves (l'edat del donant és un dels factors més importants que es relaciona amb els resultats després el TH), sense sobrepès (menys esteatosi de l'empelt) i no han presentat inestabilitat hemodinàmica ni ingressos prolongats en unitats de cures intensives com passa sovint amb els donants cadàver. Tot això fa pensar que seran empelts amb un bon i ràpid funcionament després del THD.

4.2 ACTIVITAT I RESULTATS DEL TRASPLANTAMENT HEPÀTIC DÒMINO

4.2.1 ACTIVITAT DEL TRASPLANTAMENT HEPÀTIC DÒMINO SEGONS THE DOMINO LIVER TRANSPLANT REGISTRY

The Domino Liver Transplant Registry es va crear el 1999 com a una extensió del *Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry* i intenta portar un control dels THD realitzats al món i les seves característiques. No és obligatori registrar-hi les dades i encara que ho fan 64 hospitals de 21 països, no hi són les de tots els hospitals espanyols i, fins i tot, no hi són les de tots els hospitals catalans.³⁹

Les dades que es poden consultar són bastant limitades i no inclouen la supervivència dels pacients. Segons els resultats a 31 de desembre de 2015, que són les últimes dades accessibles, s'han registrat un total de 1.153 THD, 62 d'ells a Espanya. Pel que fa als donants, el 99% eren pacients amb PAF, majoritàriament mutacions Val30Met (només el 6,2% tenien altres mutacions).³⁹

L'edat mitjana dels receptors va ser de 55.8 ± 9.3 anys amb una mediana de 57,1 anys i un rang de 1.9–73.9 anys. La indicació pel THD va ser majoritàriament per malalties neoplàsiques seguides per la cirrosi (figura 11).³⁹

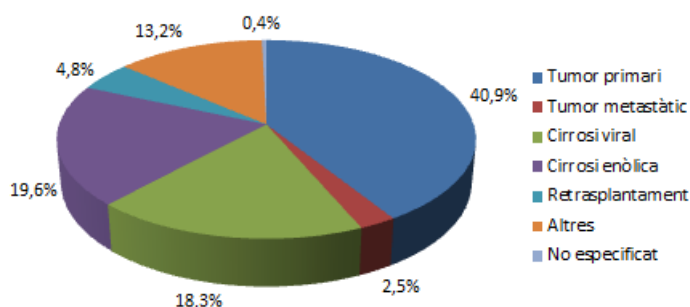


Figura 11. Indicacions dels receptors de THD segons *The Domino Liver Transplant Registry*.³⁹

4.2.2 RESULTATS DEL TRASPLANTAMENT HEPÀTIC DÒMINO

4.2.2.1 Resultats segons el *Domino Liver Transplant Registry*

Pel que fa a la supervivència, les últimes dades publicades del *Domino Liver Transplant Registry* només mostren els resultats a 31 de desembre de 2006. Corresponen a un total de 579 THD realitzats en 569 pacients, el 75% homes. La necessitat de reTH va ser molt baixa, de només el 5%, i la meitat ho van necessitar durant el primer mes després del THD.⁵

La supervivència dels pacients amb PAF que van ser donants dòmino va ser similar a la dels pacients PAF sotmesos a TH però que els fetges extrets no es van utilitzar per un THD. La supervivència dels empelts a l'any, 5 anys i 8 anys del THD va ser del 79,8%, 65,3% i 61,6% respectivament. Els pacients trasplantats per neoplàsies tenien una supervivència significativament menor que els trasplantats per patolo-

gies benignes, com era d'esperar i més tenint en compte que alguns dels pacients amb hepatocarcinoma sobrepassaven els criteris per un TH convencional. Un total de 176 dels 569 pacients havien mort, un 41% per recurrència tumoral o infecció. La resta de pacients havien mort per motius diversos com causes perioperatòries (8%), cardíaques (7%) o per recurrència de la malaltia inicial del receptor.⁵

4.2.2.2 Resultats del trasplantament hepàtic dòmino vers el trasplantament hepàtic convencional

Hi ha diferents sèries publicades a la literatura analitzant els resultats del THD i comparant-los amb els del TH convencional. Però és difícil establir comparacions perquè sobretot al principi dels programes de THD, els receptors eren pacients amb indicacions marginals i de mal pronòstic pel TH. Malgrat això, la majoria de sèries mostren que els resultats d'ambdós tipus de trasplantament són equiparables i venen condicionats principalment pel motiu pel que el pacient va ser trasplantat.

Una de les primeres sèries publicades, comparava els resultats de 17 THD versus 38 receptors de TH cadàver. Les taxes de rebuig cel·lular agut, les complicacions vasculars i les complicacions biliars van ser similars en ambdós grups.⁷⁰ El 2011, Tinçani i col⁷¹ publiquen un estudi retrospectiu que compara l'evolució de 61 pacients amb PAF que són donants per THD vers 39 que no donen el seu fetge i conclouen que els dos grups tenien taxes de complicacions vasculars i biliars semblants amb una supervivència dels empelts i dels pacients també similar. La segona part de l'estudi compara l'evolució de 61 pacients amb THD de donants amb PAF vers la de 61 pacients amb TH de donant cadàver. No hi va haver diferències pel que fa a les complicacions tècniques, a la morbiditat en general ni a la mortalitat postoperatòria. La conclusió global de l'estudi és que el THD no comporta risc addicional ni pels donants ni pels receptors.

Els empelts procedents dels donants amb PAF tenen unes característiques que fan pressuposar que recuperaran la seva funció ràpidament després del THD. El 2011, Bispo i col⁷² van comparar de manera retrospectiva 77 pacients amb THD de donants amb PAF amb 91 pacients receptors de TH cadàver. Els dos grups tenien una funció hepàtica abans del TH i uns índex de severitat postoperatòria similars. Els pacients amb THD van tenir donants més joves, temps d'isquèmia més curt i necessitats de transfusió de concentrats d'hematies i de plasma intraoperatòries significativament menors. La disfunció de l'empelt també va ser menor en el THD

(5,2%) que en el TH de cadàver (18%) amb menys sagnat postoperatori. Per tant, sembla que el THD podria tenir un efecte protector front el sagnat perioperatori i la disfunció de l'empelt encara que en aquest estudi això no va comportar diferències en la supervivència a l'any del TH.

4.3 AMILOÏDOSI DE NOVO DESPRÉS DEL TRASPLANTAMENT HEPÀTIC DÒMINO

El risc més important després d'un THD utilitzant aquests empelts, és la possibilitat de que el receptor desenvolupi amiloïdosi *de novo*. Ja que la clínica de PNP gairebé mai té lloc abans de la tercera dècada de la vida en els pacients amb PAF, era d'esperar que la història natural dels receptors de THD fos similar.⁷

Després del THD es poden detectar nivells de TTR circulant a sang molt aviat. Quan es determina per radioimmunoassaig, els nivells s'eleven de manera constant en tots els receptors establint-se a les 2-4 setmanes del THD.⁷³ S'ha observat que aquesta TTR mutada pot creuar la barrera hemato-encefàlica i arribar al líquid cefaloraquídi.⁷⁴

Malgrat l'existència de TTR en sang, la experiència inicial va ser molt prometedora donat que no es relacionava amb el dipòsit d'amiloide en els teixits dels pacients ni amb el desenvolupament de PNP en estudis de seguiment a curt termini, de 2 anys de mitjana.^{73,75} Però amb seguiments més prolongats, alguns autors eren capaços de detectar amiloide TTR positiu en la pell,⁷⁶ biòpsies neurals⁷⁷ i gastrointestinals⁷⁸ o alteracions en l'EMG sense clínica⁷⁹ a partir dels 3 anys del THD.

El primer cas documentat de transmissió d'amiloïdosi per un THD es va publicar el 2005 i va debutar en forma de PNP amb afectació d'EEII als 8 anys del THD.⁸⁰ Posteriorment se n'han publicat d'altres, tots amb la mateixa clínica i, curiosament, d'inici molt més precoç del que es podria esperar: entre 6 i 9 anys del THD.⁸¹⁻⁹¹ Això representa una acceleració en la història natural de la malaltia i podria estar en relació amb el fet que els pacients receptors d'un THD són d'edat avançada i tenen TTR no mutada formada (habitual en els pacients senils) i l'associació d'ambdós tipus de TTR podria fer que la malaltia es manifestés de manera més precoç.⁹² Un estudi publicat recentment, correlaciona l'edat del pacient en el moment del THD amb l'inici precoç de l'amiloïdosi sense que altres factors com l'edat del donant, el sexe del donant i del receptor o la durada i severitat de la malaltia en el donant,

sembla que no hi juguen cap paper.⁹¹ També el procediment del TH per si mateix o els fàrmacs immunosupressors podrien ser factors pro inflamatoris que induïssin el dipòsit de TTR.⁹³

La possibilitat del desenvolupament d'amiloïdosi *de novo* després del THD obliga a valorar el risc-benefici en cada pacient en particular, a informar al receptor de forma clara i complerta i, sobretot, a fer un seguiment encaminat a detectar de manera precoç la presència d'amiloïdosi en els pacients que finalment acceptin rebre un empelt procedent d'un donant amb PAF.

HIPÒTESI I OBJECTIUS

1 HIPÒTESI DE TREBALL

1.1 FONAMENTS DE LA HIPÒTESI

Malgrat Espanya és un dels països amb una taxa de donació més alta del món, existeix una desproporció entre la quantitat de pacients en llista d'espera per a TH i els empelts disponibles, de manera que hi ha pacients que moriran abans de poder ser trasplantats.² La utilització de fetges procedents de donants PAF per a la realització de THD pot permetre augmentar el nombre d'empelts per a satisfer les necessitats de les llistes d'espera.⁸

Els resultats del THD utilitzant empelts PAF són molt similar als del TH amb empelts procedents de donant cadàver.⁷⁰⁻⁷² La probabilitat de supervivència a llarg termini tant de l'empelt com del receptor ve condicionada més per la causa del TH (principalment malaltia benigna en front de malaltia neoplàsica) que pel tipus de donant.⁵

En els últims anys s'han reportat en la literatura casos aïllats de transmissió d'amiloïdosi TTR positiva a través d'un THD amb fetge PAF.^{80-82,84,85} L'inici de la clínica ha estat més precoç del que era d'esperar i sempre s'ha manifestat en forma de PNP sensitiva-motora. Però no hi ha estudis dissenyats específicament per a saber la prevalença real d'amiloïdosi *de novo* pel que el risc pot estar subestimat ja sigui per estar poc simptomàtics o per atribuir la clínica a altres patologies d'alta prevalença en la població trasplantada (per exemple, PNP per diabetis mellites o per alcohol). L'única manera de saber el risc de transmissió de la malaltia seria estudiar de manera sistemàtica a tots els pacients portadors d'un fetge PAF després d'un THD. El diagnòstic definitiu d'amiloïdosi *de novo* només es podrà realitzar per la troballa d'amiloide TTR positiu en el sistema nerviós perifèric (biòpsies nervi sural) en un pacient simptomàtic.²³

1.2 HIPÒTESI

L'amiloïdosi *de novo* després del THD amb fetges de donants amb PAF té una prevalença més elevada del que es podria suposar per les publicacions de cassos aïllats. Els estudis dirigits específicament a demostrar l'existència de la malaltia posaran en relleu la prevalença real d'aquesta patologia i, per tant, el risc al que es sotmet el pacient quan rep un THD amb empelt PAF.

2 OBJECTIUS

2.1 OBJECTIU GENERAL

Estudiar la prevalença real d'amiloïdosi *de novo* després del THD quan s'utilitzen fetges procedents de donants amb PAF.

2.2 OBJECTIUS CONCRETS

- 2.2.1 Estudiar la prevalença d'amiloïdosi *de novo* després d'un THD utilitzant fetges de donants amb PAF a nivell digestiu i del sistema nerviós perifèric.
- 2.2.2 Establir la correlació entre la lesió orgànica i la clínica que presenta el pacient.
- 2.2.3 Correlacionar l'afectació a nivell de diferents parènquimes en el mateix pacient.
- 2.2.4 Estudiar quina és la clínica inicial de presentació de la malaltia
- 2.2.5 Estudiar el temps de presentació de la clínica des del THD

METODOLOGIA

1 POBLACIÓ D'ESTUDI

S'estudien tots els pacients vius el 2008 i que havien rebut un THD procedent de donants amb PAF entre el 1999 i el 2005 a l'Hospital Universitari de Bellvitge. Durant aquest període es van realitzar un total de 31 THD i el 2008 hi havia 19 receptors encara vius. D'aquests 19 pacients, dos van refusar entrar en l'estudi.

Per tant, es tracta d'un estudi transversal de 17 receptors de THD amb empelts procedents de donants amb PAF.

2 ESTUDI DE PREVALENÇA D'AMILOÏDOSI

Per avaluar la prevalença d'amiloïdosi s'han estudiat els pacients a diferents nivells:

2.1 AVALUACIÓ CLÍNICA

L'avaluació clínica s'ha fet bàsicament a dos nivells: digestiu i neurològic. L'han realitzat dos especialistes sèniors mitjançant interrogatori i exploració física específicament dirigits a detectar símptomes i signes d'una possible amiloïdosi.

2.2 AVALUACIÓ ANALÍTICA

En tots els pacient s'ha realitzat una analítica dirigida a descartar causes de PNP i de malalties digestives que puguin provocar clínica similar a l'amiloïdosi o que siguin causa d'amiloïdosi, a més de l'analítica convencional per avaluar l'estat del pacient. Això inclou la determinació de TTR mutada a sang per descartar que els receptors del THD fossin portadors de la malaltia genètica.

2.2.1 ANALÍTICA GENERAL

Hemograma, coagulació, funció renal, ionograma, proves hepàtiques, albúmina i hemoglobina glicosilada.

2.2.2 ANALÍTICA PER A DESCARTAR ALTRES ETIOLOGIES

Serologies virals (virus de l'hepatitis B (VHB), VHC, virus de la immunodeficiència humana (VIH), Borrèlia), hormones tiroïdals, estudi de banda monoclonal, perfil de malaltia celíaca, cobalamines, folats, estudi genètic de la TTR a sang.

2.3 ESTUDI DEL TUB DIGESTIU

S'ha realitzat una rectoscòpia amb colonoscopi flexible i s'ha obtingut una biòpsia rectal segons tècnica estàndard.

2.4 ESTUDI DEL SISTEMA NERVIÓS PERIFÈRIC

S'han realitzat:

2.4.1 ESTUDIS ELECTROFISIOLÒGICS

Els estudis s'han realitzat sempre amb el mateix aparell d'electromiografia (Synergy, CareFusion, San Diego, CA) hi han inclòs:

- Electroneurografia (ENG) sensitiva del nervi sural i del nervi mitjà drets.
- Estudis de conducció motora d'ambdós nervis peroneals amb elèctrodes cutanis a l'extensor curt dels dits i l'estimulació del turmell i el peroné. Estudi del nervi mitjà dret amb elèctrodes en el múscul abductor pollicis brevis i l'estimulació del canell i el colze.
- Estudis del SNA. Estudi de la resposta de la sudoració de la pell a nivell de la mà dreta i estudi de la variabilitat de l'interval RR basal i després de la respiració profunda, ortostatisme i maniobres de Valsalva.
- EMG d'agulla en un múscul distal de la cama.

2.4.2 BIÒPSIES NEURALS

Els pacients en els que s'han detectat alteracions neurològiques excepte si es tracta d'un túnel carpià, se'ls ha realitzat una biòpsia del nervi sural. A quatre pacients sense clínica ni alteració dels estudis electrofisiològics també se'ls ha realitzat una biòpsia sural com a controls sans.

2.5 ESTUDI DE LES BIÒPSIES

2.5.1 BIÒPSIES RECTALS

Les biòpsies rectals s'han estudiat per microscòpia òptica i tinció amb roig Congo sota llum polaritzada i, en el cas que fossin positives, s'ha procedit a fer immunohistoquímica amb anticòs anti-TTR.

2.5.2 BIÒPSIES SURALS

Les biòpsies surals s'han processat per microscòpia òptica i electrònica. Les mostres s'han dividit en dues parts. Una part s'ha fixat en 4% de paraformaldehid en un tampó de fosfat i s'ha inclòs en parafina; algunes seccions desparafinades s'han tenyit amb hematoxilina i eosina o vermell Congo o s'han processat per fer immunohistoquímica per detecció de TTR. L'altra part s'ha fixat en 2% de paraformaldehid i 0,1% de glutaraldehid i s'han fixat posteriorment en 1% de tetròxid d'osmi i embegudes en epon. S'han fet seccions molt primes que s'han tenyit amb blau de toluidina i talls ultrafins que s'han tenyit amb uranil acetat i citrat de plom.

3 BASE DE DADES

Totes les variables s'han introduït en una base de dades informatitzada. La base de dades assistencial s'ha anonimitzat per confeccionar la base de dades d'investigació. Els pacients s'han codificat mitjançant números consecutius.

4 MÈTODE ESTADÍSTIC

No s'ha realitzat càlcul de la mostra donat que es tracta d'un estudi transversal de tots els pacients vius portadors d'un THD procedent de donant amb PAF en un moment determinat.

S'ha realitzat un estudi descriptiu dels resultats. Les variables quantitatives s'han descrit com a mitjana \pm desviació estàndard i les variables qualitatives s'expressen de forma categòrica i mitjançant percentatges.

5 VARIABLES REGISTRADES

5.1 VARIABLES DELS DONANTS

S'han recollit l'edat, el sexe i el tipus de mutació de la TTR.

5.2 VARIABLES DELS RECEPTORS

5.2.1 DADES EPIDEMIOLÒGIQUES I DEMOGRÀFIQUES

Edat, sexe, edat en el moment del THD, indicació pel THD, temps de seguiment, comorbiditats (hipertensió arterial, diabetis).

5.2.2 DADES DE L'ANALÍTICA GENERAL

Hemograma, coagulació, funció renal, ionograma, proves hepàtiques (alanina aminotransferasa, aspartat aminotransferasa, gamma glutamil transpeptidasa, fosfatasa alcalina, bilirubina), albúmina i hemoglobina glicosilada.

5.2.3 DADES DE L'ANALÍTICA ESPECÍFICA

HBsAg, Ac VHC, Ac VIH, Ac Borrèlia, tirotropina, proteïnograma, anti- transglutaminasa, cobalamines, folats, DNA-TTR.

5.2.4 DADES EN RELACIÓ AL SISTEMA DIGESTIU

Presència de diarrea, lesions macroscòpiques mucosa rectal, alteracions biòpsia rectal, presència amiloide rectal TTR positiu.

5.2.5 DADES EN RELACIÓ AL SISTEMA NEUROLÒGIC

5.2.5.1 Dades clíniques

Presència d'hipotensió ortostàtica, anhidrosi, debilitat, alteració sensibilitat, dolor, alteració reflex Aquilles, impotència sexual iniciada després del THD.

5.2.5.2 Estudis electrofisiològics

S'ha registrat:

- Alteració de la sensibilitat (amplitud, latència i velocitat de conducció nerviosa) a nivell nervi sural dret, sural esquerre i nervi mitjà dret.
- Alteració motora (amplitud, latència i velocitat de conducció nerviosa) a nivell nervi peroneal dret, peroneal esquerre i nervi mitjà dret.
- Alteració de la sudoració de la pell, variabilitat de l'interval RR després de la respiració profunda, al fer ortostatisme i amb maniobres de Valsalva.

5.2.5.3 Biòpsies surals

S'ha recollit l'existència d'alteracions en les biòpsies surals a nivell de les fibres de la mielina i dels axons així com la presència de dipòsits d'amiloide TTR positius.

RESULTATS

S'han estudiat 17 pacients, 13 homes i 4 dones amb una edat mitjana en el moment del TH de $62,7 \pm 2,7$ anys. Cap d'ells havia presentat clínica suggestiva de neuropatia prèvia al THD i tots eren TTR negatius. Les indicacions pel TH van ser: hepatocarcinoma en 8 pacients, cirrosi VHC en 4, cirrosi enòlica en 3, cirrosi VHB en 1 i reTH per recidiva cirrosi VHC en un altre. Cinc pacients eren diabètics. El temps de seguiment des del THD en el moment de l'estudi era de $70,1 \pm 2,9$ mesos (taula 2).

Pel que fa als donants PAF, es tractava de 11 homes i 6 dones amb una edat mitjana de $36,2 \pm 12$ anys. Tots eren portadors de la mutació Val30Met excepte un pacient que era Val171Ala (taula 2).

RECEPTORS						DONANTS	
Pacient	Edat (anys)	Sexe	Indicació THD	Seguiment (mesos)	Malalties associades	Edat (anys)	Sexe
1	66	M	HCC i CH VHC	97	DM	61	F
2	62	M	CH enòlica	94	DM	26	M
3	60	M	CH VHB	91	DM	30	M
4	60	M	ReTH i CH VHC	88	DM	54	M
5	64	M	HCC i CH VHC	84	VHC i DM	33	M
6	62	F	CH VHC	84	VHC	57	M
7	64	M	HCC i CH VHC	80	VHC	29	F
8	61	F	CH enòlica	77	No	23	M
9	58	M	HCC i CH VHC	75	VHC	27	M
10	61	M	HCC i CH VHC	70	No	36	F
11	66	M	CH enòlica	63	No	33	F
12	59	M	HCC i CH VHC	62	No	35	M
13	61	F	CH VHC	62	No	29	M
14	66	M	CH VHC	58	VHC	29	M
15	62	M	CH VHC	40	VHC	28	F
16	64	M	HCC i CH VHC	35	VHC	56	F
17	62	F	HCC i CH VHC	32	VHC	30	M

M: masculí; F: femení; HCC: hepatocarcinoma; CH: cirrosi hepàtica; ReTH: retrasplantament hepàtic; DM: diabetis mellites.

Taula 2. Característiques clíniques dels receptors i donants amb PAF.

Es van realitzar estudis analítics que van descartar patologies que justifiquessin la presència de PNP o neuropatia i la funció hepàtica es va mantenir estable durant el temps que va durar l'estudi.

Pel que fa a la clínica, 3 pacients havien referit en algun moment disestèsies que s'havien atribuït a comorbiditats (diabetis, VHC). Però quan es va realitzar l'avaluació clínica dirigida, 8 pacients referien o tenien algun tipus d'alteració neurològica o gastrointestinal (taula 3).

Pacient	Diarrea	Hipotensió ortostàtica	Anhidrosi	Debilitat	Reflexes Aquil·les	Impotència*	Alteració sensibilitat	Dolor
1	No	Si	No	Si	Abolits	Si	Si	Si
2	No	No	No	No	Normals	Si	No	Si
3	Si	Si	No	No	Disminuïts	No	Si	No
4	No	No	No	No	Normals	No	No	No
5	No	No	No	No	Normals	No	No	No
6	No	No	No	No	Normals	NA	No	No
7	No	Si	No	No	Abolits	Si	Si	Si
8	No	No	No	No	Disminuïts	NA	No	No
9	No	No	No	No	Normals	Si	No	No
10	No	No	No	No	Normals	No	No	No
11	No	No	No	No	Normals	No	No	No
12	No	No	No	No	Normals	No	No	No
13	No	No	No	No	Normals	NA	No	No
14	No	Si	No	No	Normals	Si	No	No
15	No	No	No	No	Normals	No	No	No
16	Si	Si	No	No	Normals	No	No	No
17	No	No	No	No	Normals	NA	No	No

*Impotència després del TH. NA, no aplicable.

Taula 3. Síntomes gastrointestinals i neurològics en els receptors del THD.

Es va realitzar una biòpsia rectal a tots els pacients excepte un per estar descoagulat i no voler assumir el risc d'hemorràgia. En 6 de les 16 biòpsies rectals (37,5%) es

van observar dipòsits d'amiloide TTR positius (figura 12). D'aquests pacients, només dos tenien diarrea: un de molts anys d'evolució i estable (pacient nº 16) i un altre d'inici en els últims dos anys (pacient nº 3).

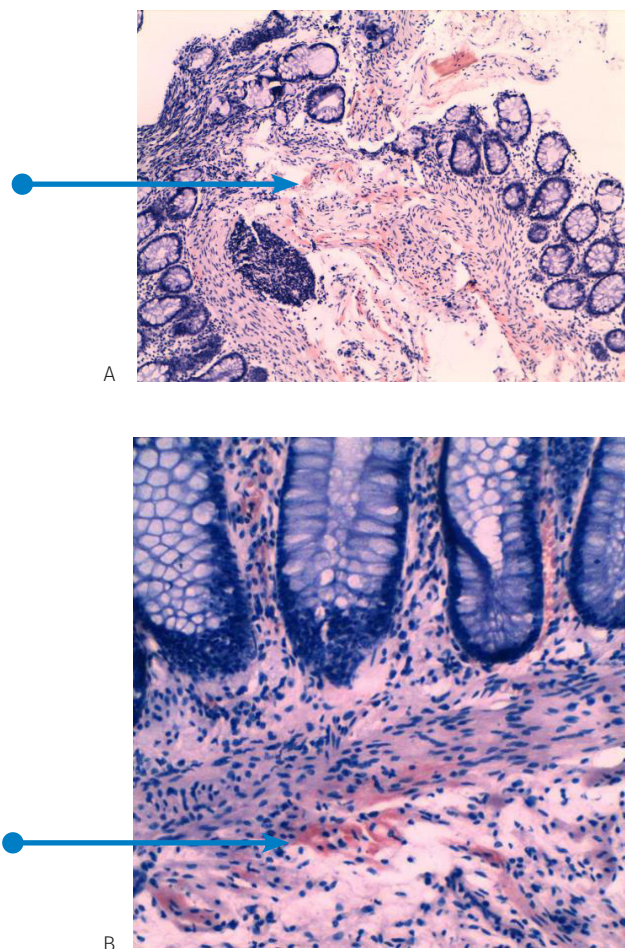


Figura 12. Estudi anatomopatològic de la biòpsia rectal. Material amiloide Roig Congo positiu en la muscularis mucosae d'un dels pacients (fletxa) (A: Roig Congo x100. B: Roig Congo x200).

Els estudis electrofisiològics van demostrar troballes compatibles amb neuropatia sensitivomotora lleugera en 3 cassos (pacients 1, 2 i 3) i neuropatia de moderada a severa en un cas (pacient 7); tots ells havien referit clínica neurològica en l'interrogatori dirigit. Un altre pacient va ser diagnosticat de túnel carpià.

Les troballes dels estudis neurològics a nivell sensorial, motor i del SNA dels 4 pacients amb neuropatia es poden consultar a la taula 4.

	Pacients			
	1	2	3	7
ENG sensorial				
➔ Sural dret				
⇒ Latència (<3.1 milisegons)	--	--	3.0	--
⇒ Amplitud (>5.0 µV)	NR	NR	4.0	NR
➔ Sural esquerre				
⇒ Latència (milisegons)	--	--	3.05	--
⇒ Amplitud (>16 µV)	NR	NR	4.2	NR
➔ Mitjà dret				
⇒ Latència (<3.5 milisegons)	3.55	3.4	2.9	3.6
⇒ Amplitud (>16 µV)	9.6	13.8	22.6	8.2
ENG motor				
➔ Peroneal comú dret				
⇒ Turmell				
· Latència (<5 milisegons)	3.55	5.75	4.2	NR
· Amplitud (>2 mV)	0.4	1.9	2.1	--
⇒ Peroné				
· Amplitud (>2 mV)	0.4	1.6	2.0	--
· VCN (>42 milisegons/segon)	32.5	35.7	42.1	--
➔ Peroneal comú esquerre				
⇒ Turmell				
· Latència (milisegons)	NR	6.35	4.05	5.5
· Amplitud (mV)	--	0.7	3.4	0.4
⇒ Peroné				
· Amplitud (mV)	--	NR	3.4	0.3
· VCN (milisegons/segon)	--	--	38.8	37.2
➔ Mitjà dret				
⇒ Canell				
· Latència (<3.9 milisegons)	3.55	3.8	3.05	3.2
· Amplitud (>6.0 mV)	6.8	3.6	4.6	4.6
⇒ Colze				
· Amplitud (mV)	4.9	3.1	4.4	3.1
· VCN (50 milisegons/segon)	45.8	48.6	60.5	49.3
Estudi SNA				
➔ Resposta simpàtica cutània				
⇒ Latència (>1.7 milisegons)	1.06	1.36	1.7	NR
➔ Índex de variabilitat interval R-R				
⇒ Basal	1.06	1.02	1.06	1.10
⇒ Maniobres de valsalva (1.04)	1.02	1.03	1.09	1.23
⇒ Respiració profunda (1.15)	1.06	1.08	1.14	1.19
⇒ Ortostatisme (1.04)	1.04	1.02	1.10	1.11

ENG, electroneurografia; VCN, velocitat de conducció nerviosa; SNA, sistema nerviós autònom; NR, no resposta. NOTA: Els valors normals han estat ajustats per l'edat del pacient.

Taula 4. Troballes en els estudis electrofisiològics dels pacients amb neuropatia.

Només 2 dels 4 pacients amb signes de PNP tenien dipòsits d'amiloide en les biòpsies rectals. Les biòpsies surals que es van realitzar van mostrar dipòsits d'amiloide TTR positius en els 4 pacients que tenien signes de PNP en els estudis electrofisiològics (taula 5 i figura 13). Per això, aquests 4 pacients van ser finalment diagnosticats d'amiloïdosi TTR positiva de novo el que representa una prevalença del 23,5%. El temps des del THD era de 97, 94, 91 i 80 mesos (mitjana 90,5 mesos).

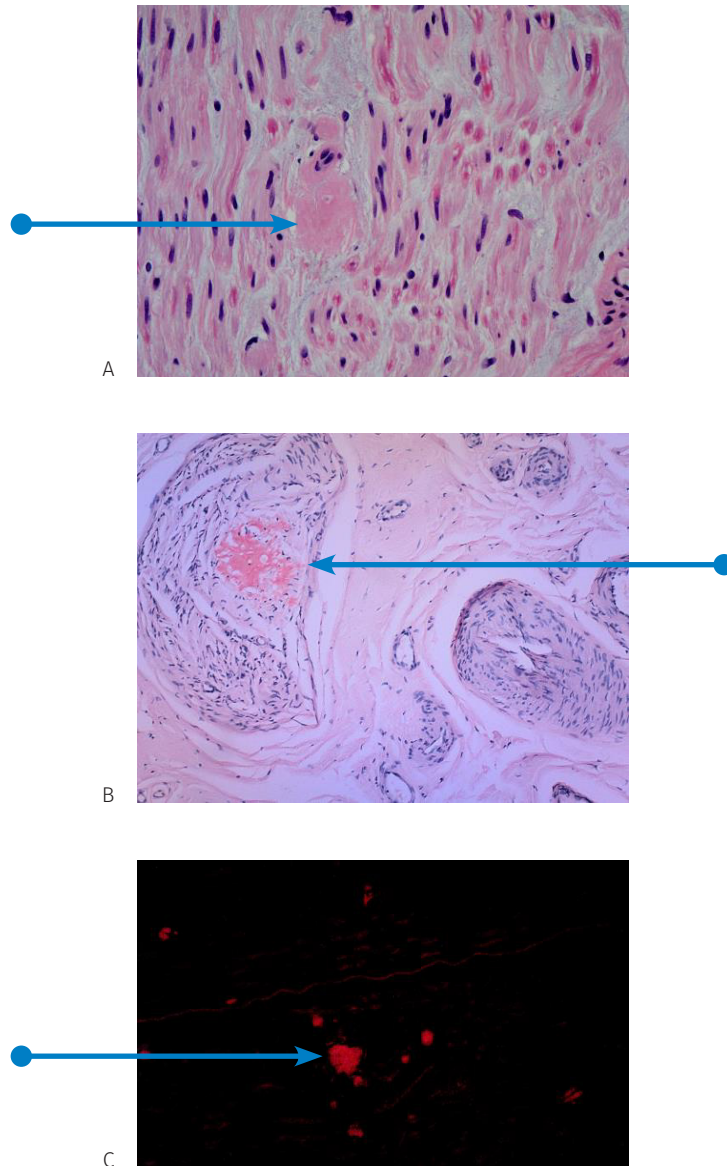


Figura 13. Estudi anatomopatològic de la biòpsia sural. Material amiloide visible mitjançant diferents tincions (fletxes). A: Hematoxilina eosina x100. B: Roig Congo x100. C: Rodamina.

En 4 pacients sense signes de neuropatia en els estudis, també es van realitzar biòpsies surals. En 2 d'aquests pacients es van trobar dipòsits d'amiloide TTR positiu; un d'ells també tenia dipòsits en la biòpsia rectal (taula 5).

Pacient	Estudis electrofisiològics	Biòpsia sural	Biòpsia rectal
1	Neuropatia sensitiva motora lleugera	Amiloide	Amiloide
2	Neuropatia sensitiva motora lleugera	Amiloide	Amiloide
3	Neuropatia sensitiva, motora i autonòmica lleugera	Amiloide	Normal
4	Normal	Amiloide	Normal
5	Normal	Normal	Normal
6	Normal	NR	Normal
7	Neuropatia sensitiva, motora i autonòmica moderada-severa	Amiloide	Normal
8	Normal	NR	Normal
9	Normal	NR	Normal
10	Normal	NR	Amiloide
11	Normal	NR	NR
12	Normal	Normal	Amiloide
13	Normal	NR	Amiloide
14	Síndrome del túnel carpià	NR	Normal
15	Normal	NR	Normal
16	Normal	Normal	Amiloide
17	Normal	NR	Normal

NR, no realitzada.

Taula 5. Resultats del estudis realitzats en els receptors del THD.

Les característiques morfològiques i la severitat de la neuropatia amiloidòtica en les biòpsies surals dels pacients amb estudi electrofisiològic alterat eren diferents de les trobades en les biòpsies dels pacients que el tenien normal (figura 14). Els dipòsits eren més importants en els pacients amb estudi alterat (pacients 1, 2, 3 i 7) i estaven acompanyats d'una disminució marcada en el nombre de fibres mielinitzants i pèrdua importants d'axons, essent la troballa neuropatològica més important l'absència de remielinització i creixement axonal. Els casos 1, 3 i 7 eren

especialment devastadors, mentre que el cas 2 presentava una pèrdua severa de fibres mielíniques i axons associat a dipòsits importants d'amiloide (figura 14 A). Dos pacients amb estudi electrofisiològic normal (cassos 4 i 12) presentaven dipòsits focals d'amiloide però en aquests cassos les fibres de mielina i els axons estaven relativament preservats (figura 14 B). En els cassos 5 i 16 les biòpsies surals no tenien alteracions (figura 14 C). Els estudis amb microscòpia electrònica van confirmar la presència d'amiloïdosi en els pacients 1, 2, 3, 4, 7 i 12.

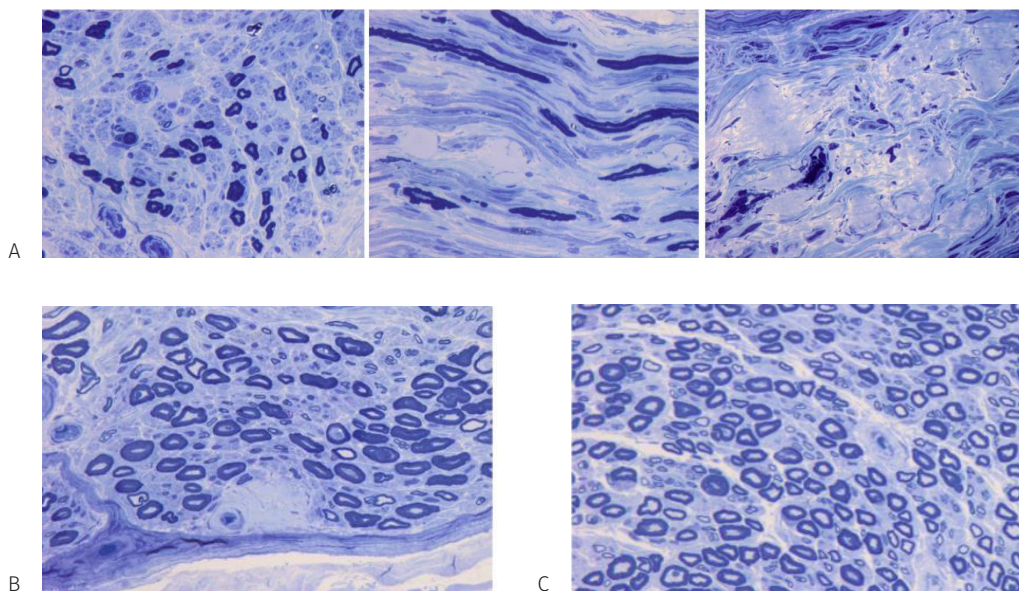


Figura 14. Diferents lesions neurals en les biòpsies surals. A: Neuropatia severa amb presència d'amiloide. B: Dipòsits focals d'amiloide sense neuropatia. C: Biòpsies normals sense amiloide ni neuropatia. (Blau de toluè x200 i x400)

DISCUSSIÓ

La PAF és una malaltia d'afectació sistèmica que es produeix per alteracions en el gen que codifica la TTR i que provoca inestabilitat de la molècula que es diposita en forma d'amiloide en òrgans i teixits (sistema nerviós perifèric, SNA, sistema nerviós central, ronyons, cor, sistema gastrointestinal, sistema ocular...).^{15,16,19} S'han descrit més de 100 mutacions genètiques però la més freqüent és la Val30Met.^{14,17} L'edat d'inici de la malaltia, la clínica de debut i la penetrància depenen del tipus de mutació genètica i de factors geogràfics però en la mutació Val30Met sol iniciar-se en la tercera o quarta dècada de la vida i provoca la mort del pacient en uns 10 anys des de l'inici de la clínica.¹⁸

Donat que més del 95% de la TTR mutada es sintetitza en el fetge^{18,20}, l'únic tractament que ha demostrat que és capaç de parar la progressió de la malaltia i millorar la supervivència dels pacients és el TH.³⁸ En els últims anys, han aparegut fàrmacs que poden estabilitzar les molècules de TTR o interferir en la seva síntesi i alentir la progressió de la malaltia si s'instauren en fases inicials.^{51,52}

El fetge d'aquests pacients és anatòmicament i funcionalment normal, excepte per la producció de la TTR mutada, pel que es va proposar utilitzar-los com a donants pel THD quan un pacient amb PAF es sotmet a un TH convencional.⁷ Els resultats pel que fa a supervivència a l'utilitzar aquests empelts, és similar als del TH de cadàver⁷⁰⁻⁷² però hi ha la possibilitat teòrica de transmetre la malaltia amiloidòtica al receptor del THD.⁷ Aquesta possibilitat es va assumir que seria baixa i que no es produiria fins, com a mínim, vint anys després del THD que és el període mínim que necessita la malaltia per manifestar-se en els pacients amb PAF.⁷

La publicació de cassos aïllats d'amiloïdosi *de novo* als pocs anys de rebre un THD utilitzant empelts PAF^{80-82,84,85}, ens va portar a realitzar un estudi transversal de tots els nostres receptors vius per saber la incidència real de la malaltia i, per tant, el risc potencial al que es sotmetien els pacients. El nostre va ser el primer estudi on es va avaluar de manera sistemàtica la incidència d'amiloïdosi després d'un THD.

L'estudi es va centrar en la prevalença d'amiloïdosi a nivell gastrointestinal i del sistema nerviós perifèric en un grup de 17 pacients amb un seguiment mitjà de 70,1 ± 2,9 mesos des del THD. A tots els pacients se'ls va realitzar una avaluació clínica per especialistes, analítica encaminada a descartar altres causes de PNP o que fossin portadors del defecte genètic, biòpsia del tub digestiu, estudis electrofisiològics i biòpsia sural si aquests últims eren patològics.

Pel que fa a l'afectació gastrointestinal, es van trobar dipòsits d'amiloide en la biòpsia rectal de 6 dels 16 pacients en que es va realitzar. Això concorda amb estudis anteriors on es detectava la presència d'amiloide o de TTR en mostres del tub digestiu als 3 anys del THD.^{76,78} Segons els nostres resultats, aquests dipòsits són freqüents (37% dels avaluats) i generalment asimptomàtics de manera similar al que passa en portadors del defecte genètic que poden tenir dipòsits de TTR no fibrillar en diferents òrgans sense malaltia.⁹⁴ Malgrat que la veritable rellevància clínica d'aquets dipòsits no queda clara, semblaria que la seva presència no estaria relacionada amb l'existència de simptomatologia en aquell moment o amb més possibilitat de desenvolupar-la en el futur.

Dels 6 pacients amb amiloide a la biòpsia rectal només un tenia diarrea (pacient nº 16). Referia que era de molts anys d'evolució, que no havia experimentat canvis i que era ben tolerada. Aquest pacient no presentava clínica neurològica, l'estudi electrofisiològic era normal i la biòpsia sural no mostrava amiloide (taula 5) pel que finalment la diarrea no es va atribuir a amiloïdosi *de novo*.

Tots els cassos d'amiloïdosi *de novo* després del THD publicats en la literatura, s'han manifestat en forma de PNP perifèrica.^{80-82,84-91} En el nostre estudi, els 4 pacients amb alteracions neurofisiològiques compatibles amb PNP tenien abundants dipòsits d'amiloide en les biòpsies surals però només 2 també tenien dipòsits en les biòpsies rectals. Podria ser que si a més de biòpsies rectals haguéssim fet biòpsies cutànies i del greix abdominal, hauríem trobat amiloide com passa en els pacients amb la malaltia genètica que sovint necessiten biòpsies repetides de diferents teixits per documentar-lo.³¹ Tres dels nostres pacients eren diabètics, cosa que hauria pogut tenir algun tipus d'influència en el desenvolupament de la PNP però la troballa d'amiloide de manera massiva orienta a que aquest era el responsable de la clínica. A més, la detecció d'amiloide en la biòpsia neural es considera el *gold standard* pel diagnòstic de neuropatia amiloidòtica en els pacients amb PAF i la troballa d'amiloide TTR positiu indica la relació amb el THD. Encara que la biòpsia sural no és imprescindible pel diagnòstic de PAF en portadors de mutacions genètiques, seria necessària en els pacients que presentin alteracions de l'EMG acompanyades de clínica després d'un THD per poder diferenciar-la de PNP d'altres etiologies d'alta prevalença després del TH (principalment PNP diabètica).²³ Així, aquests 4 pacients finalment van ser diagnosticats d'amiloïdosi *de novo*, el que representa una prevalença del 23,5%, molt per sobre de lo esperat a tenor dels cassos publicats en la literatura. Probablement, l'estudi sistemàtic dels nostres pacients en busca d'amiloïdosi i el temps de seguiment des del THD explicarien aquesta elevada prevalença que pensem que s'ajusta més a la realitat.

Per intentar clarificar les troballes de la biòpsia sural i la seva relació amb les alteracions de l'estudi electrofisiològic i la clínica, es va realitzar una biòpsia sural en 4 pacients sense clínica ni alteracions neurològiques en les exploracions. Curiosament, 2 pacients tenien dipòsits focals d'amiloide encara que no anaven acompanyats de pèrdua de fibres nervioses. En l'afectació neurològica dels pacients amb PAF s'alteren les fibres mielinitzades i no mielinitzades que s'acaben destruint i desapareixent als pocs anys de l'inici de la clínica neurològica.³⁵ Es desconeix quin significat tenen els dipòsits focals d'amiloide en les biòpsies surals dels pacients amb THD asimptomàtics i si això implicarà més possibilitat de desenvolupar clínica neurològica en el futur. Dels nostres dos pacients que en tenien, un també presentava dipòsits d'amiloide a nivell rectal però, en canvi, l'altre no.

Els 4 pacients que es van diagnosticar d'amiloïdosi *de novo*, feia 97, 94, 91 i 80 mesos (mitjana 90,5 mesos, aproximadament 7,5 anys) que havien estat sotmesos al THD, períodes similars als reportats en la literatura.^{80-82,84-91} És possible que l'inici de la malaltia fos fins i tot anterior, donat que algun dels pacients ja tenien clínica amb anterioritat que s'havia atribuït empíricament a PNP diabètica. No se sap perquè els pacients amb THD desenvolupen la malaltia més precoçment que els pacients amb el defecte genètic però sembla que l'edat del receptor podria ser un factor important, de manera similar a com passa en altres tipus d'amiloïdosi.³⁵ Un estudi publicat recentment, correlaciona l'edat del pacient en el moment del THD amb l'inici precoç de l'amiloïdosi sense que altres factors com l'edat del donant, el sexe del donant i del receptor o la durada i severitat de la malaltia en el donant, hi juguin cap paper.⁹¹

Els receptors de THD sovint tenen edat avançada ja que tradicionalment aquesta ha estat una de les condicions per adjudicar l'empelt junt a d'altres de mal pronòstic de la seva patologia de base com la malaltia neoplàsica o la infecció per VHC.⁵ Així s'intentava que els receptors tinguessin poques possibilitats de desenvolupar la malaltia en una època en que la supervivència després del TH en general no era molt prolongada. Una hipòtesi per explicar la relació entre l'edat del receptor i el desenvolupament d'amiloïdosi consisteix en implicar l'existència de molècules de TTR salvatge, típiques dels pacients senils, que es dipositin sobre les mutades i facin l'aparició de la malaltia més precoç. En els pacients amb PAF genètica hi ha estudis que posen de manifest la importància de la TTR salvatge tant en l'evolució espontània de la malaltia^{95,96} com en la seva progressió després del TH.⁹⁷ Altres estudis mostren que els pacients amb PAF Val30Met d'inici tardà tenen més TTR salvatge en els dipòsits tissulars que els pacients amb la mateixa mutació genètica d'inici

precoç.⁹² Però després del THD, les dades sobre la composició de l'amiloide i el paper que hi juga cada una de les fraccions, mutada i no mutada, són molt limitades. Només hi ha un estudi en el que s'analitzen els dipòsits d'amiloide en les biòpsies gàstriques de dos pacients asimptomàtics que conclou que només estan formats per TTR mutada. Els autors suggereixen que probablement la TTR mutada inicia el procés i que posteriorment es va dipositant TTR salvatge fins a ocasionar la clínica.⁹⁸

També s'han implicat altres factors en el desenvolupament precoç d'amiloïdosi després del THD que estarien més relacionats amb el procediment en sí mateix. En primer lloc, l'existència de fibres d'amiloide en l'empelt trasplantat podrien actuar com a desencadenants de la malaltia.⁹⁹ Per altra banda, factors inflamatoris com ara la cirurgia o complicacions del TH mantingudes en el temps com episodis de rebuig o infeccions, podríem promoure la producció d'amiloide, de manera similar com passa en altres malalties cròniques, i accelerar el desenvolupament de la clínica.⁹³

Com hem dit, la forma de debut de l'amiloïdosi després del THD és en forma de PNP però alguns pacients, en el seguiment, poden presentar simptomatologia d'afectació d'altres sistemes com digestiu, SNA i, en un cas dels publicats, també cardíac.^{88,90,100} Pel que fa als nostres pacients, tots van debutar en forma de PNP d'EElI, en un cas associat a diarrea i hipotensió ortostàtica (pacient nº 3) però posteriorment a la finalització de l'estudi, aquest pacient desenvoluparia amiloïdosi cardíaca amb insuficiència cardíaca que el portaria a la mort.

El reTH és l'únic procediment que ha demostrat que pot deturar l'evolució de l'amiloïdosi *de novo* després del THD i s'ha de considerar en tots els pacients diagnosticats de la malaltia.⁹⁰⁻¹⁰¹ Malgrat es va valorar el reTH en els nostres pacients, no es va poder indicar perquè l'edat o les comorbiditats que presentaven ho van contraindicar. El fet que el THD es realitzi en pacients de més de 60 anys, fa que quan es diagnostiquen d'amiloïdosi *de novo*, l'aplicabilitat del reTH sigui baixa ja que la majoria de grups no trasplanten a pacients per sobre dels 65-70 anys (a Catalunya, 68 anys). Però si es confirma que l'edat és un factor que facilita el desenvolupament d'amiloïdosi, potser s'haurà de reconsiderar quins són els receptors ideals pel THD i adjudicar-los a pacients més joves amb menys possibilitats de desenvolupar-la i que, si ho fan, puguin ser tributaris d'un reTH.

Si el reTH no és possible, es pot considerar el tractament farmacològic. El Tafamidís i el diflunisal actuen estabilitzant els tetràmers de TTR per evitar que es dipositin en forma d'amiloide. En pacients amb la malaltia genètica, han demostrat que són

capaços d'estabilitzar o alentir la progressió de la malaltia quan s'inicien en fases precoces.^{53,57,58} Actualment estan en investigació altres fàrmacs (oligonucleòtids antisentit, ARN d'interferència...) que tindrien efecte sobre la TTR mutada i la salvatge amb resultats inicials prometedors i que es pensa que seran molt més potents i eficaços que els estabilitzadors de TTR.⁶¹⁻⁶⁴ No hi ha dades de cap d'aquests fàrmacs en el context d'amiloïdosi després del THD encara que pel seu mecanisme d'acció probablement poden ser efectius.

El nostre estudi té algunes limitacions. En primer lloc, es tracta d'un estudi transversal que inclou només els pacients vius en un moment determinat i pot no ser representatiu de tots els pacients trasplantats en el nostre centre. En segon lloc, el nombre de pacients estudiats es pot considerar baix però hem de tenir en compte que l'amiloïdosi *de novo* després del THD és una malaltia molt poc prevalent i abans d'aquest estudi només se n'havien publicat cassos aïllats. I en tercer lloc, encara que el temps de seguiment és relativament prolongat (mitjana de 70,1± 2,9 mesos), alguns dels pacients tenien un seguiment menor de 6 anys que és el període més curt que s'ha reportat d'amiloïdosi *de novo* després del THD.¹⁰¹

Però aquest estudi també té punts forts. És la primera sèrie que estudia específicament la prevalença d'amiloïdosi després del THD i ho fa d'una manera sistemàtica amb avaluació multidisciplinar per especialistes. A més el diagnòstic d'amiloïdosi no es basa només en el resultat dels estudis electrofisiològics sinó que es realitzen biòpsies surals als pacients sospitosos per trobar amiloide TTR positiu que es considera el *gold standard* en el diagnòstic d'aquesta malaltia. Això ens fa pensar que els resultats finals de l'estudi són fiables.

Després del nostre estudi, només s'han publicat dos treballs que estudien específicament la prevalença d'amiloïdosi després del THD.^{87,91} En el primer, Adams et al⁸⁷ estudien, de manera prospectiva, 91 pacients consecutius receptors de THD amb empelts PAF (70% Val30Met) i amb una edat mitjana de 55±10 anys. Els realitzen interrogatori i exploració clínica amb estudis neurològics de conducció i sensorials anuals, biòpsia de glàndula salival als 5 anys o més del THD i biòpsia neural si hi ha dades de PNP. Al final de l'estudi, el 48% dels pacients tenen amiloide en la biòpsia salival i 9 pacients tenen canvis en l'EMG compatibles amb PNP dels que finalment 4 són diagnosticats d'amiloïdosi *de novo* TTR positiva entre 6 i 9 anys del THD, el que representa una prevalença del 4,4%. En l'estudi no indiquen el temps de seguiment des del THD que, junt amb l'edat més jove dels receptors, podria explicar la diferència de prevalença d'amiloïdosi amb la nostre sèrie.

El segon estudi el realitzen Misumi et al.⁹¹ Estudien 22 receptors de THD (86% Val-30Met) amb una edat mitjana de 46,2 anys. Per detectar amiloïdosi *de novo*, realitzen estudis de conducció, eco cardiograma i ECG de manera regular amb biòpsies tissulars (greix abdominal, pell i mucosa gàstrica) anuals. Observen dipòsits tissulars d'amiloide en 8 pacients dels que 3 són asimptomàtics i 5 tenen clínica de PNP (2 també amb clínica gastrointestinal). La mitjana de temps de seguiment des del THD fins la primera troballa d'amiloide i fins l'inici de la clínica és de 8,2 i 9,9 anys, respectivament, de manera que l'interval entre la detecció d'amiloide i l'inici de la clínica és de 1,7 anys. Al fer l'estudi estadístic (Kaplan-Meier), s'observa que els receptors més vells (50 o més anys en el moment del THD) tenen dipòsits d'amiloide més precoços que els joves (5,8 versus 8,6 anys, respectivament). En el subgrup de pacients amb dipòsits d'amiloide, s'observa correlació inversa entre l'edat i la primera detecció d'amiloide tissular. Conclouen que l'edat del receptor s'associa amb un inici més precoç de l'amiloïdosi *de novo* sense que altres factors com l'edat del donant, el sexe del donant i del receptor o la durada i severitat de la malaltia en el donant, influèncin. El principal problema de l'estudi és els pocs pacients inclosos i que no realitzen biòpsies neurals en els pacients amb PNP pel que no es pot assegurar que la clínica sigui secundària a amiloïdosi TTR positiva.

A Catalunya, els criteris per a TH estan unificats entre els tres centres de TH i la gestió de la llista d'espera es fa de manera coordinada a través de l'Organització Catalana de Trasplantament.¹⁰² El lloc que ocupa un pacient en la llista d'espera i, per tant, la probabilitat de trasplantar-se depèn del Meld, que és un índex de funció hepàtica, en un intent de que els pacients amb més probabilitat de mort (Meld més elevat), siguin els que tinguin una major possibilitat de ser trasplantats. Cada hospital té la seva llista d'espera però n'hi ha una altra, anomenada llista prioritzada, pels pacients més greus, comú als tres centres de TH, i que inclou els pacients amb Meld \geq 19. El problema és que hi ha pacients que la seva probabilitat de morir no ve condicionada per la funció hepàtica (per exemple, pacients amb hepatocarcinoma) o es trasplanten per malalties diferents de la cirrosi (poliquistosi hepatorenal, tumors hepàtics benignes ...) pel que arbitràriament se'ls atribueix un valor de Meld de 19 al que es suma un punt per cada 3 mesos sense trasplantar-se. Quan un pacient amb PAF ha de ser inclòs en la llista d'espera i no pot ser o no accepta ser donant dòmino se li adjudica un Meld de 19 amb punts addicionals per temps en llista. Si el pacient és donant dòmino, se l'aparella amb el primer receptor del mateix grup sanguini que reuneixi unes condicions que el facin adient (edat > 60 anys, hepatocarcinoma...) que pot tenir un Meld inferior a 19. Això fa que, sovint, l'acceptació del THD implica menys probabilitat de trasplantar-se pel donant i cap

avantatge pel receptor a diferència de quan el lloc en la llista d'espera era per ordre cronològic on el potencial receptor del THD se'l "premiava" col·locant-lo en els primers llocs de la llista d'espera en considerar que el THD consumia un empelt però també en generava un altre. Si els donants i receptors del THD assumeixen riscos addicionals (tècnica quirúrgica més complexa pels donants, possibilitat d'amiloïdosi pels receptors), es podria considerar proporcionar-los algun tipus d'avantatge o, com a mínim, adjudicar-los un Meld mínim de 19 amb punts addicionals per temps en llista d'espera que és el que es faria amb un pacient amb PAF no donant dòmino.

En conclusió, l'amiloïdosi *de novo* després del THD és més freqüent i d'inici més precoç del que podríem pensar. Això ens pot fer plantejar si és lícit continuar utilitzant aquests empelts però la falta d'òrgans i la mortalitat en les llistes d'espera ho fan aconsellable. Són empelts atractius perquè procedeixen de donants sans i estables que no han necessitat ingressos en unitats de cures intensives amb una edat mitjana per sota dels donants convencionals i, encara que la tècnica quirúrgica del THD és més complexa que la del TH convencional, els estudis demostren que els resultats a llarg termini són similars. És veritat que el receptor del THD té un risc addicional de desenvolupar amiloïdosi i per això és obligat informar-lo de manera adequada i fer controls multidisciplinars per identificar precoçment aquells pacients que desenvolupin l'amiloïdosi de cara a plantejar un reTH. S'han de promoure estudis prospectius per saber la seva prevalença real, quins són els factors que es relacionen amb el seu desenvolupament per identificar els receptors ideals i establir l'eficàcia del tractament farmacològic en aquesta població. Mentrestant no tinguem més dades, seria raonable que aquells receptors que, després de sospesar els pros i contres, accedissin a rebre un empelt d'aquest tipus tinguessin algun tipus de compensació en l'accessibilitat al TH (per exemple, adjudicant punts extres de Meld). Només així podrem continuar disposant d'aquesta font addicional d'empelts per intentar disminuir les llistes d'espera per a TH.

CONCLUSIONS

Els resultats d'aquest estudi permeten formular les següents conclusions:

1. La prevalença d'amiloïdosi *de novo* després del THD quan s'utilitzen fetges de donants amb PAF és del 23,5%, molt superior a lo reportat en la literatura.
2. Es confirma que la presentació clínica de l'amiloïdosi TTR positiva després del THD és molt més precoç que en la PAF. En el nostre estudi la mitjana ha estat de 90,5 mesos, aproximadament 7,5 anys.
3. El dipòsit d'amiloide en el tub digestiu és freqüent (37% dels pacients) però generalment asimptomàtic. Els pacients poden tenir clínica neurològica sense traducció en els estudis electrofisiològics però quan s'objectiva PNP, pràcticament sempre correspon a amiloïdosi *de novo* pel THD.
4. La clínica de presentació de l'amiloïdosi *de novo* és la PNP sensitiu-motora d'EEII, de manera similar a lo descrit en la literatura. Només rarament hi ha afectació d'altres sistemes en el moment del diagnòstic.

BIBLIOGRAFIA

1. Prieto M, Clemente G, Casafont F, et al. Documento de consenso de indicaciones de trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol* 2003;26:355-375.
2. Organización Nacional de Trasplantes. Datos Globales de Donación y Trasplante. Memoria Trasplante Hepático 2015. <http://www.ont.es/infesp/Paginas/Memorias.aspx>. Accés agost 2016.
3. Organización Nacional de Trasplantes. Registro Español de Trasplante Hepático (RETH). Memoria RETH 2014. <http://www.ont.es/infesp/Paginas/RegistroHepatico.aspx>. Accés agost 2016.
4. Fondevila C, Jiménez-Galanes S, García-Valdecasas JC. ¿Cómo incrementar el número de trasplantes hepáticos?. *Gastroenterol Hepatol* 2009;32:519-530.
5. Wilczek HE, Larsson M, Yamamoto S, Ericzon BG. Domino liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008;15:139-148.
6. Furtado A, Tom EL, Oliveira FJ, Furtado E, Viana J, Perdigoto R. Sequential liver transplantation. *Transplant Proc* 1997;29:467-468.
7. Popescu I, Simona D. Domino Liver Transplantation: How Far Can We Push the Paradigm? *Liver Transpl* 2012;18:22-28.
8. Schielke A, Contib F, Goumarda C, Perdigaoo F, Calmusb Y, Scattona O. Liver transplantation using grafts with rare metabolic disorders. *Dig Liver Dis* 2015;47:261-270.
9. Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry and Domino Liver Transplant Registry. <http://www.fapwtr.org>. Accés agost 2016.
10. Lladó L, Ramos E, De La Serna S, Fabregat J. Outflow reconstruction with arterial patch in domino liver transplantation: a new technical option. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2014;13:551-554.
11. Escobar B, Taura P, Barreneche N, et al. The influence of the explant technique on the hemodynamic profile during sequential domino liver transplantation in familial amyloid polyneuropathy patients. *Liver Transpl* 2009;15:869-875.

12. De la Serna S, Llado L, Ramos E, et al. Technical options for outflow reconstruction in domino liver transplantation: A single European center experience. *Liver Transpl* 2015;21:1051-1055.
13. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy. Familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain* 1952;75:408-427.
14. Benson MD, Uemichi T. Transthyretin amyloidosis. *Amyloid* 1996;3:44-56.
15. Barreiros AP, Galle PR, Otto G. Familial Amyloid Polyneuropathy. *Dig Dis* 2013;31:170-174.
16. Sparkes RS, Sasaki H, Mohandas T, et al. Assignment of the prealbumin (PALB) gene (familial amyloidotic polyneuropathy) to human chromosome region 18q 11.2-q12.1. *Hum Genet* 1987;5:151-155.
17. Reilly MD, King RH. Familial amyloid polyneuropathy. *Brain Pathol* 1993;3:165-176.
18. Plante-Bordeneuve V. Update in the diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol* 2014;261:1227-1233.
19. Coelho T, Merlini G, Bulawa CE, et al. Mechanism of action and clinical application of tafamidis in hereditary transthyretin amyloidosis. *Neurol Ther* 2016;5:1-25.
20. Hellman U, Alarcon F, Lundgren HE, et al. Heterogeneity of penetrance in hereditary transthyretin amyloid neuropathy in the Swedish population. *Amyloid* 2008;15:181-186.
21. Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:1036-1043.
22. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy; familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain* 1952;75:408-427.
23. Adams D, Theaudin M, Cauquil C, et al. FAP neuropathy and emerging treatments. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014;14:435.

24. Suhr O, Danielsson A, Homgren G, Steen L. Malnutrition and gastrointestinal dysfunction as prognostic factors for survival in familial amyloidotic polyneuropathy. *J Intern Med* 1994;235:479-485.
25. Said G, Planté-Bordeneuve V. TTR-familial amyloid polyneuropathy - neurological aspects. *Amyloid* 2012;19(S1):25-27.
26. Falk RH, Dubrey SW. Amyloid heart disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;52:347-361.
27. Azevedo Coutinho MC, Cortez-Dias N, Cantinho G, et al. Reduced myocardial 123-Iodine meta-iodobenzylguanidine uptake: A prognostic marker in familial amyloid polyneuropathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:627-636.
28. Yamashita T, Hamidi Asl K, Yazaki M, et al. A prospective evaluation of the transthyretin Ile122 allele frequency in an African-American population. *Amyloid* 2005;12:127-130.
29. Rousseau A, Kaswin G, Adams D, et al. Atteintes oculaires des neuropathies amyloïdes héréditaires liées à la transthyrétine. *J Fr Ophtalmol* 2013;36:779-788.
30. Conceição I, González-Duarte A, Obici L, et al. "Red-flag" symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2016;21:5-9.
31. Adams D, Suhr OB, Hund E, et al; European Network for TTR-FAP (ATTReU.NET). First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2016;29(Suppl 1):S14-26.
32. Plante-Bordeneuve V, Ferreira A, Lalu T, et al. Diagnostic pitfalls in sporadic transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP). *Neurology* 2007;69:693-698.
33. Obici L, Kuks JB, Buades J, et al; European Network for TTR-FAP (ATTReU.NET). Recommendations for presymptomatic genetic testing and management of individuals at risk for hereditary transthyretin amyloidosis. *Curr Opin Neurol* 2016;29 Suppl 1:S27-35.
34. García-Pavía P, Muñoz-Beamud F, Casanovas C; en representación del Grupo de Estudio y Tratamiento de la Polineuropatía Amiloidótica Familiar por Transtiretina (GETPAF-TTR). Recommendations regarding diagnosis and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Med Clin (Barc)* 2015;145:211-217.

35. Said G. Familial amyloid polyneuropathy: mechanisms leading to nerve degeneration. *Amyloid* 2003;10(Suppl 1):7-12.
36. Coutinho P, da Silva AM, Lima JL, et al. Forty years of experience with type 1 amyloid neuropathy: review of 483 cases. In: Glenner GG, e Costa PP, de Freitas AF, editors. *Amyloid and Amyloidosis*. Amsterdam: Excerpta Medica;1980. pp. 88-98.
37. Steen L, Ek b. Familial amyloidosis with polyneuropathy. A long-term follow-up of 21 patients with special reference to gastrointestinal symptoms. *Acta Med Scand* 1983;214:387-397.
38. Suhr OB, Friman S, Ericzon BG. Early liver transplantation improves familial amyloidotic polyneuropathy patients' survival. *Amyloid* 2005;12:233-238.
39. Familiar Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry and Domino Liver Transplant Registry. <http://www.fapwtr.org>. Accès agost 2016.
40. Yamashita T, Ando Y, Okamoto S, et al. Long-term survival after liver transplantation in patients with familial amyloid polyneuropathy. *Neurology*, 2012;78:637-643.
41. Yamamoto S, Wilczek HE, Nowak G, et al. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP): A single-center experience over 16 years. *Am J Transplant* 2007;7:2597-2604.
42. Tsuchiya A, Yazaki M, Kametani F, et al. Marked regression of abdominal fat amyloid in patients with familial amyloid polyneuropathy during long-term follow-up after liver transplantation. *Liver Transpl* 2008;14:563-570.
43. Wilczek HE, Larsson M, Ericzon BG. Long-term data from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry (FAPWTR). *Amyloid* 2011;18(Suppl 1):193-195.
44. Ericzon B-G, Wilczek HE, Larsson M, et al. Liver transplantation for hereditary transthyretin amyloidosis: after 20 years still the best therapeutic alternative? *Transplantation* 2015;99:1847-1854.
45. Yazaki M, Mitsuhashi S, Tokuda T, et al. Progressive wild-type transthyretin deposition after liver transplantation preferentially occurs onto myocardium in FAP patients. *Am J Transplant* 2007;7:235-242.

46. Tsuchiya-Suzuki A, Suzuki T, Yazaki M, Sekijima Y, Kametani F, Ikeda SI. Steady turnover of amyloid fibril proteins in gastric mucosa after liver transplantation in familial amyloid polyneuropathy. *Amyloid* 2013;20:156-163.
47. Adams D, Samuel D, Goulon-Goeau C, et al. The course and prognostic factors of familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Brain* 2000;123:1945-1504.
48. Hara R, Kawaji T, Ando E, et al. Impact of liver transplantation on transthyretin related ocular amyloidosis in Japanese patients. *Arch Ophthalmol* 2010;128:206-210.
49. Maia LF, Magalhaes R, Freitas J, et al. CNS involvement in V30M transthyretin amyloidosis: clinical, neuropathological and biochemical findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:159-167.
50. Suhr OB, Ericzon BG. Selection of hereditary transthyretin amyloid patients for liver transplantation: the Swedish experience. *Amyloid*, 2012;19(S1):78–80.
51. Miller SR, Sekijima Y, Kelly JW. Native state stabilization by NSAIDs inhibits transthyretin amyloidogenesis from the most common familial disease variants. *Lab Invest* 2004;84:545-552.
52. Hammarstrom P, Wiseman RL, Powers ET, et al. Prevention of transthyretin amyloid disease by changing protein misfolding energetics. *Science* 2003;299:713-716.
53. Berk JL, Suhr OB, Obici L, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:2658-2667.
54. Sekijima Y, Tojo K, Morita H, Koyama J, Ikeda SI. Safety and efficacy of long-term diflunisal administration in hereditary transthyretin (ATTR) amyloidosis. *Amyloid* 2015;22:79-83.
55. Whelan CJ, Sattianayagam P, Dungu J, et al. Tolerability of diflunisal therapy in patients with transthyretin amyloidosis. XIIIth International Symposium on Amyloidosis; 6–10 May 2012. Abstract OP 56.
56. Bulawa CE, Connelly S, DeVit M, et al. Tafamidis, a potent and selective transthyretin kinetic stabilizer that inhibits the amyloid cascade. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109:9629-9634.

57. Coelho T, Maia LF, Martins da SA, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2012;79:785-792.
58. Coelho T, Maia LF, da Silva AM, et al. Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol* 2013;260:2802-2814.
59. Merlini G, Plante-Bordeneuve V, Judge DP, et al. Effects of tafamidis on transthyretin stabilization and clinical outcomes in patients with non-Val30- Met transthyretin amyloidosis. *J Cardiovasc Transl Res* 2013;6:1011-1020.
60. Lozeron P, Theaudin M, Mincheva Z, Ducot B, Lacroix C Adams D on behalf of French Network for FAP (CORNAMYL). Effect on disability and safety of Tafamidis in late onset of Met30 transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Eur J Neurol* 2013;20:1539-1545.
61. Coelho T, Adams D, Silva A, et al. Safety and efficacy of RNAi therapy for transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2013;369:819-829.
62. Benson MD, Kluge-Beckerman B, Zeldenrust SR, et al. Targeted suppression of an amyloidogenic transthyretin with antisense oligonucleotides. *Muscle Nerve* 2006;33:609-618.
63. Ackermann EJ, Guo S, Booten S, et al. Clinical development of an antisense therapy for the treatment of transthyretin-associated polyneuropathy. *Amyloid* 2012;19 (Suppl 1):43-44.
64. Benson MD, Smith RA, Hung G, et al. Suppression of choroid plexus transthyretin levels by antisense oligonucleotide treatment. *Amyloid* 2010;17:43-49.
65. Cardoso I, Martins D, Ribeiro T, et al. Synergy of combined doxycycline/TUDCA treatment in lowering Transthyretin deposition and associated biomarkers: studies in FAP mouse models. *J Transl Med* 2010; 8:74.
66. Obici L, Cortese A, Lozza A, et al. Doxycycline plus tauroursodeoxycholic acid for transthyretin amyloidosis: a phase II study. *Amyloid* 2012;19:34-36.
67. Terazaki H, Ando Y, Fernandes R, et al. Immunization in familial amyloidotic polyneuropathy: counteracting deposition by immunization with a Y78F TTR mutant. *Lab Invest* 2006;86:23-31.

68. Su Y, Jono H, Torikai M, et al. Antibody therapy for familial amyloidotic polyneuropathy. *Amyloid* 2012;19(Suppl 1):45-46.
69. Bodin K, Ellmerich S, Kahan MC, et al. Antibodies to human serum amyloid P component eliminate visceral amyloid deposits. *Nature* 2010;468:93-97.
70. Sebagh M, Yilmaz F, Karam V, et al. Cadaveric full-size liver transplantation and the graft alternatives in adults: a comparative study from a single centre. *J Hepatol* 2006;44:118-125.
71. Tincani G, Hoti E, Andreani P, et al. Operative risks of domino liver transplantation for the familial amyloid polyneuropathy liver donor and recipient: A double analysis. *Am J Transplant* 2011;11:759-766.
72. Bispo M, Marcelino P, Pinto-Marques H, et al. Domino versus deceased donor liver transplantation: association with early graft function and perioperative bleeding. *Liver Transpl* 2011;17:270-278.
73. Azoulay D, Samuel D, Casataing D, et al. Domino liver transplants for metabolic disorders: experience with familiar amyloidotic polyneuropathy. *J Am Coll Surg* 1999;189:584-593.
74. Terazaki H, Ando Y, Nakamura M, et al. Variant transthyretin in blood circulation can transverse the blood-cerebrospinal barrier: qualitative analyses of transthyretin metabolism in sequential liver transplantation. *Transplantation* 2001;72:296-299.
75. Bittencourt PL, Couto CA, Leitão RMC, et al. No evidence of de novo amyloidosis in recipients of domino liver transplantation: 12 to 40 (mean 24) month follow-up. *Amyloid* 2002;9:194-196.
76. Sousa MM, Ferrão J, Fernandes R, et al. Deposition and passage of transthyretin through the blood-nerve barrier in recipients of familial amyloid polyneuropathy livers. *Lab Invest* 2004;84:865-873.
77. Furtado AJ. Domino liver transplantation using FAP grafts. HUC experience—hopes and realities. *Amyloid* 2003;10(Suppl 1):84-87.

78. Takei Y, Gono T, Yazaki M, et al. Transthyretin-derived amyloid deposition on the gastric mucosa in domino recipients of familial amyloid polyneuropathy liver. *Liver Transpl* 2007;13:215-218.
79. Yamamoto S, Wilczek HE, Iwata T, et al. Long-term consequences of domino liver transplantation using familial amyloidotic polyneuropathy grafts. *Transpl Int* 2007;20:926-933.
80. Stangou AJ, Heaton ND. Transmission of systemic transthyretin amyloidosis by means of domino liver transplantation. *N Engl J Med* 2005;352:2356.
81. Goto T, Yamashita T, Ueda M, et al. Iatrogenic amyloid neuropathy in a Japanese patient after sequential liver transplantation. *Am J Transplan* 2006;6:2512-2515.
82. Ericzon BG, Larsson M, Wilczek HE. Domino liver transplantation: risks and benefits. *Transplant Proc* 2008;40:1130-1131.
83. Llado L, Baliellas C, Casasnovas C, et al. Risk of transmission of systemic transthyretin amyloidosis after domino liver transplantation. *Liver Transpl* 2010;16:1386-1392.
84. Barreiros AP, Geber C, Birklein F, Galle PR, Otto G. Clinical symptomatic de novo systemic transthyretin amyloidosis 9 years after domino liver transplantation. *Liver Transpl* 2010;16:109.
85. Conceição I, Evangelista T, Castro J, et al. Acquired amyloid neuropathy in a Portuguese patient after domino liver transplantation. *Muscle Nerve* 2010;42:836-839.
86. Obayashi K, Yamashita T, Tasaki M, et al. Amyloid neuropathy in a younger domino liver transplanted recipient. *Muscle Nerve* 2011;43:449-450.
87. Adams D, Lacroix C, Antonini T, et al. Symptomatic and proven de novo amyloid polyneuropathy in familial amyloid polyneuropathy domino liver recipients. *Amyloid* 2011;18(sup1):174-177.
88. Pradotto L, Franchello A, Milesi A, et al. Amyloid polyneuropathy following domino liver transplantation. *Muscle Nerve* 2012;45:918-919.

89. Bolte FJ, Schmidt HH, Becker T, et al. Evaluation of domino liver transplantations in Germany. *Transpl Int* 2013;26:715-723.
90. Abdelfatah MM, Hayman SR, Gertz MA. Domino liver transplantation as a cause of acquired familial amyloid polyneuropathy. *Amyloid* 2014;21:136-137.
91. Misumi Y, Narita Y, Oshima T, Ueda M, Yamashita T, Tasaki M, Obayashi K, Isono K, Inomata Y, Yukio Ando Y. Recipient aging accelerates acquired transthyretin amyloidosis after domino liver transplantation. *Liver Transpl* 2016;22:656-664.
92. Koike H, Ando Y, Ueda M, Kawagashira Y, Iijima M, Fujitake J, et al. Distinct characteristics of amyloid deposits in early- and late-onset transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol Sci* 2009;287:178-184.
93. Ericson BG. Domino Transplantation using livers from patients with familial amyloidotic polyneuropathy: Should we halt? *Liver Transplant* 2007;13:185-187.
94. Sousa MM, Du Yan S, Fernandes R, Guimaraes A, Stern D, Saraiva MJ. Familial amyloid polyneuropathy: receptor for advanced glycation end-products-dependent triggering of neuronal inflammatory and apoptotic pathways. *J Neurosci* 2001;21:7576-7586.
95. Yazaki M, Tokuda T, Nakamura A, et al. Cardiac amyloid in patients with familial amyloid polyneuropathy consists of abundant wild-type transthyretin. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;274:702-706.
96. Tsuchiya-Suzuki A, Yazaki M, Kametani F, et al. Wild-type transthyretin significantly contributes to the formation of amyloid fibrils in familial amyloid polyneuropathy patients with amyloidogenic transthyretin Val30Met. *Hum Pathol* 2011;42:236-243.
97. Gustafsson S, Ihse E, Henein MY, et al. Amyloid fibril composition as a predictor of development of cardiomyopathy after liver transplantation for hereditary transthyretin amyloidosis. *Transplantation* 2012;93:1017-1023.
98. Yoshinaga T, Yazaki M, Sekijima Y, et al. The pathological and biochemical identification of possible seed-lesions of transmitted transthyretin amyloidosis after domino liver transplantation. *J Pathol: Clin Res* April 2016;2:72-79.

99. Amante MF, Trigo P, Lendoire J, Imventarza O, Parisi C. Transthyretin familial amyloidotic polyneuropathy: histopathological study of the explanted livers. *Ann Hepatol* 2003;2:171-174.
100. van den Berg MP, Slart R, Blokzijl H, Hazenberg B. Transthyretin-derived (ATTR) amyloidotic cardiomyopathy after receiving a domino liver allograft. *Circulation* 2015;132:e216-217.
101. Antonini TM, Lozeron P, Lacroix C, et al. Reversibility of acquired amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Am J Transpl* 2013;13:2734-2738.
102. A. Criteris d'inclusió/exclusió de pacients adults en llista d'espera de trasplantament hepàtic. B. Criteris de prioritació de pacients adults en llista d'espera de trasplantament hepàtic. Comissió assessora de trasplantament hepàtic. Organització catalana de trasplantaments. Setembre de 2012.

PRODUCCIÓ CIENTÍFICA I BENEFICIS
ASSISTENCIALS

1 PRODUCCIÓ CIENTÍFICA RELACIONADA AMB LA TESI

1.1 ARTICLE QUE FORMA PART DE LA TESI

Lladó L, Baliellas C, Casasnovas C, Ferrer I, Fabregat J, Ramos E, Castellote J, Torras J, Xiol X, Rafecas A. **Risk of transmission of systemic transthyretin amyloidosis after domino liver transplantation.** Liver Transpl 2010 ;16:1386-92.

Factor d'impacte revista (*Journal Citation Reports*): 3,951.

Quartil dins l'àrea (*Journal Citation Reports*): 1er quartil.

Nombre de citacions de l'article segons el *Science Citation Index*: 36.

L'article complet es pot consultar en l'annex.

1.2 ALTRES ARTICLES RELACIONATS AMB EL TEMA DE LA TESI

Ramos E, Torras J, Fabregat J, Figueras J, Rafecas A, Lladó L, Baliellas C. **Trasplante dominó.** Med Clin Monogr (Barc) 2006;7:46-49.

Baliellas C, Lladó L, Fabregat J. **Trasplante hepático secuencial y polineuropatía amiloidótica familiar.** GH Continuada 2011;10:136-139.

Lladó L, Fabregat J, Ramos E, Baliellas C, Roca J, Casasnovas C. **Sequential heart and liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy.** Med Clin (Barc) 2014;142:211-4.

De la Serna S, Llado L, Ramos E, Fabregat J, Baliellas C, Busquets J, Secanella LL, Pelaez N, Torras J, Rafecas A. **Technical Options for Outflow Reconstruction in Domino Liver Transplantation: A Single European Center Experience.** Liver Transpl 2015;21:1051-1055.

1.3 COMUNICACIONS A CONGRESSOS

C Baliellas, L Lladó, C Casasnovas, J Fabregat, D Julià, X Sanjuan, L Losa, E Ramos, J Torras, R Rota, A Rafecas. ***Incidencia de amiloidosis “de novo” en receptores de hígados con polineuropatía amiloidótica familiar.*** X Congreso de la Societat Catalana de Trasplantament, Barcelona, 22-25 febrer 2009.

Lladó L, Baliellas C, Fabregat J, Casasnovas C, Julià D, Sanjuán X, Ramos E, Torras J, Rota R, Rafecas A. ***“De novo” amyloidosis in recipients of domino liver transplantation: clinical and histological data.*** 15th International Liver Transplantation Society (ILTS) Annual International Congress, New York, 8-11 juliol 2009. Liver Transpl 2009;15 (Suppl S7):S87.

C Baliellas, L Lladó, C Casasnovas, J Castellote, J Fabregat, X Sanjuan, E Ramos, R Rota, X Vázquez-Vicente, T Lobatón, A Rafecas. ***Incidència d’amiloidosi “de novo” en receptors hepàtics de donants amb polineuropatia amiloidòtica familiar.*** XIX Congrès de la Societat Catalana de Digestologia, Montbrió del Camp, 28-30 gener de 2010. Suplements Annals de Medicina 2010;93 (Supl 1):S52.

C Baliellas, L Lladó, C Casasnovas, J Fabregat, J Castellote, X Sanjuan, T Lobatón, X Vázquez-Vicente, J Torras, X Xiol, A Rafecas. ***Incidencia de amiloidosis de novo en receptores de hígados con polineuropatía amiloidótica familiar.*** XXXV Congreso Anual de la Fundación/Asociación Española para el Estudio del Hígado, Madrid, 17-19 febrer de 2010. Gastroenterología Hepatología 2010;33 (Especial Congr 1):184.

Baliellas C, Lladó L, Casasnovas C, Castellote J, Fabregat J, Ferrer I, Rota R, Torras J, Ramos E, Xiol X, Rafecas A. ***“De novo” amyloidosis in recipients of domino liver transplantation: clinical and histological data.*** 45th Annual Meeting of the European association for the Study of the Liver (EASL 2010), Viena, 14-18 abril de 2010. J Hepatol 2010;52 (Suppl 1):S185-S186.

1.4 PREMIS I RECONeixEMENTS

Premi a una de les millors comunicacions del X Congreso de la Societat Catalana de Trasplantament celebrat a Barcelona el febrer de 2009.

Inclòs en el percentil 10 de les comunicacions de l'àrea de trasplantament hepàtic en el *45th Annual Meeting of The European association for the Study of the Liver* celebrat a Viena l'abril de 2010.

2 BENEFICIS ASSISTENCIALS DERIVATS DE LA TESI

Arrel d'aquest estudi, es va ser conscient de la necessitat de controlar aquests pacients des del punt de vista multidisciplinar sense que això els comportés desplaçaments repetits per les visites als diferents especialistes. L'any 2014 es va posar en marxa a l'Hospital Universitari de Bellvitge, la Unitat Multidisciplinar d'Amiloïdosi Familiar (UMAF) amb integrants del servei de neurologia, cardiologia, oftalmologia i la unitat de trasplantament hepàtic per tal de controlar als pacients amb PAF (portadors de TH o no) i als receptors d'un THD amb fetge PAF. La UMAF visita divendres alterns i el mateix dia al pacient se li pot realitzar visita amb infermera especialitzada en TH, analítica, ecografia abdominal, ECG, ecocardiograma, visita amb el cardiòleg, EMG, visita amb el neuròleg, visita per facultatiu de TH (hepatòleg o cirurgià) i visita per oftalmòleg dependent de les necessitats del malalt. Després de la visita, es reuneixen els especialistes de la UMAF per valorar l'estat de cada pacient i acordar la conducta a seguir deixant una nota a la història clínica on consta la seva situació (estabilitat o progressió de la malaltia a nivell dels diferents òrgans) i les decisions preses.

Des del gener de 2014 fins a 30 de juny de 2016, la UMAF ha visitat un total de 90 pacients, 24 portadors de la mutació genètica sense clínica, 35 pacients amb PAF que han rebut un TH (en 2 casos associat a trasplantament cardíac), 2 pacient amb PAF que han rebut un trasplantament cardíac (un en espera de TH i l'altre en que no s'ha indicat el TH), 13 pacients amb PAF clínica sense TH (però 2 en llista d'espera) i 18 portadors de THD. Concretament en els pacients amb THD, s'han iniciat 3 tractaments amb diflunisal per amiloïdosi TTR positiva *de novo*.

ANNEXES

1 ABREVIACIONS I ACRÒNIMS

ARNm: àcid ribonucleic missatger

ASOS: oligonucleòtids antisentit

ATTReuNET: *The European Network for TTRFAP*

ECG: electrocardiograma

EEL: extremitats inferiors

EES: extremitats superiors

EMG: electromiograma

ENG: electroneurografia

NIS-LL: *Neuropathy Impairment Score–Lower Limbs*

Norfolk QOL-DN: *Norfolk Quality of Life–Diabetic Neuropathy total score*

ONT: Organización Nacional de Trasplantes

PAF: polineuropatia amiloïdòtica familiar

PNP: polineuropatia

ReTH: retrasplantament hepàtic

siRNA: ARN d'interferència

SNA: sistema nerviós autònom

TH: trasplantament hepàtic

THD: trasplantament hepàtic dòmino

TTR: transtiretina

UMAF: Unitat Multidisciplinària d'Amiloïdosi Familiar

VHB: virus de l'hepatitis B

VHC: virus de l'hepatitis C

2 LLISTAT DE TAULES I FIGURES

Taula 1: L'equivalència clínica entre l'escala de Coutinho i el PDS / 43

Taula 2: Característiques clíniques dels receptors i donants PAF / 79

Taula 3: Síntomes gastrointestinals i neurològics en els receptors del THD / 80

Taula 4: Troballes en els estudis electrofisiològics dels pacients amb neuropatia / 82

Taula 5: Resultats del estudis realitzats en els receptors del THD / 84

Figura 1: Nombre de TH realitzats a Espanya entre el 1993 i 2014 / 25

Figura 2: Indicacions dels TH realitzats a Espanya entre el 1984 i 2014 / 26

Figura 3: Supervivència del pacient adult segons la indicació del TH / 27

Figura 4: Causa de mort dels donants per a TH a Espanya / 27

Figura 5: Evolució de la llista d'espera per a TH a Espanya 1993 – 2015 / 28

Figura 6: TH amb donants no convencionals realitzats a Espanya el 2015 / 29

Figura 7: Procediment del THD / 30

Figura 8: Procés de formació d'amiloide des dels tetràmers de TTR / 34

Figura 9: Mecanisme d'acció de les teràpies farmacològiques en el tractament de la PAF / 44

Figura 10: Esquema del maneig terapèutic dels pacients amb PAF / 51

Figura 11: Indicacions per a THD segons el *The Domino Liver Transplant Registry* / 53

Figura 12: Estudi anatomopatològic de la biòpsia rectal / 81

Figura 13: Estudi anatomopatològic de la biòpsia sural / 83

Figura 14: Diferents lesions neurals en les biòpsies surals / 85

3 ARTICLE PUBLICATION

LIVER TRANSPLANTATION 16:1386–1392, 2010

ORIGINAL ARTICLE

Risk of Transmission of Systemic Transthyretin Amyloidosis After Domino Liver Transplantation

Laura Lladó,¹ Carme Baliellas,² Carlos Casasnovas,³ Isidre Ferrer,⁴ Joan Fabregat,¹ Emilio Ramos,¹ Jose Castellote,² Jaume Torras,¹ Xavier Xiol,² and Antoni Rafecas¹

¹Departments of Surgery; ²Gastroenterology; ³Neurology; and ⁴The Institute of Neuropathology, Liver Transplant Unit, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, Barcelona, Spain

Recent reports of the transmission of systemic transthyretin (TTR) amyloidosis after domino liver transplantation (DLT) using grafts from patients with familial amyloid polyneuropathy (FAP) have raised concerns about the procedure. The aim of this study was to evaluate the transmission incidence of systemic TTR amyloidosis after DLT with a complete clinical, neurological, and pathological assessment. At our institution, DLT has been performed 31 times with livers from patients with FAP. Seventeen of the 19 patients still alive in 2008 agreed to enter the study. This cross-sectional study of this cohort of patients included clinical assessments, rectal biopsy, and electroneuromyography (as well as sural nerve biopsy when it was indicated). The mean follow-up at the time of the study was 62.6 ± 2.9 months. Clinically, 3 patients complained of weak dysesthesia. When a focused study was performed, 8 patients reported some kind of neurological and/or gastrointestinal disturbance. Six of the rectal biopsy samples showed amyloid deposits (TTR-positive). Electromyography (EMG) showed signs of mild sensorimotor neuropathy in 3 cases and moderate to severe sensorimotor neuropathy in 1 case. Only 2 of the 4 patients with EMG signs of polyneuropathy showed amyloid deposits in their rectal biopsy samples. Sural nerve biopsy revealed amyloid deposits (TTR-positive) in all 4 patients with EMG signs of polyneuropathy. Two patients with normal EMG findings had TTR-positive amyloid deposits in their sural nerve biopsy samples. In conclusion, de novo systemic amyloidosis after DLT may be more frequent and appear earlier than was initially thought. In our opinion, however, the graft shortage still justifies DLT in selected patients, despite the risk of de novo systemic amyloidosis. Sural nerve biopsy with EMG and clinical correlation is mandatory for confirming the disease. Indeed, other causes of neuropathy should be excluded. *Liver Transpl* 16:1386-1392, 2010. © 2010 AASLD.

Received June 11, 2010; accepted August 12, 2010.

Familial amyloid polyneuropathy (FAP) is a dominant autosomal disorder caused by the extracellular deposition of mutated transthyretin (TTR) amyloid fibrils.^{1,2} It is characterized by a slowly progressive, peripheral sensorimotor and autonomic neuropathy and less frequently by cardiomyopathy, nephropathy, vitreous opacities, and central nervous system amyloidosis. The liver is the predominant source of circulating TTR, and liver transplantation (LT) is the only

therapy that appears to halt the progression of the disease.^{3,4} Except for the production of mutated TTR, the liver of an FAP patient is anatomically and functionally normal, so it has been thought that it can be used for a subsequent graft in a second liver recipient. This procedure is called sequential liver transplantation or domino liver transplantation (DLT),^{5,6} and it was introduced as a tool for relieving the organ shortage.

Abbreviations: DLT, domino liver transplantation; DM, diabetes mellitus; EMG, electromyography; ENG, electroneurography; FAP, familial amyloid polyneuropathy; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; LC, liver cirrhosis; LT, liver transplantation; NA, not applicable; NCV, nerve conduction velocity; NP, not performed; NR, no response; TTR, transthyretin.

Carlos Casasnovas received a grant from the Hospital Intensification Program of the Network Center for Biomedical Research in Neurodegeneration (2009).

Address reprint requests to Laura Lladó, Ph.D., Liver Transplant Unit, Hospital Universitari Bellvitge, C/ Feixa Llarga s/n, 08907 Hospitalet (Barcelona), Spain 08907. Telephone: (+34) 93 260 7940; FAX: (+34) 93 260 7603; E-mail: 31513lig@comb.cat

DOI 10.1002/lt.22174

View this article online at wileyonlinelibrary.com.

LIVER TRANSPLANTATION.DOI 10.1002/lt. Published on behalf of the American Association for the Study of Liver Diseases

Since 1997, DLT has been performed more than 700 times worldwide.⁷ DLT using a graft from FAP patients is feasible and safe. Short-term and long-term graft and patient survival rates have been shown to be at least similar to those of standard LT with cadaveric donors.⁸ Indeed, the advantages of domino grafts for recipients are that the donor is often young and that the ischemic time is short. However, there are at least 3 case studies describing the transmission of systemic TTR amyloidosis by means of DLT.⁹⁻¹¹ These reports have led to concerns in the literature about the real long-term risks of DLT.^{12,13}

Most research to date has been in the form of case reports or studies focused only on pathological or neurological data. Complete studies with clinical, neurological, and pathological correlations are scarce.

The aim of the present study was to evaluate the transmission incidence of systemic TTR amyloidosis after DLT with a complete clinical, neurological, and pathological assessment.

PATIENTS AND METHODS

Between 1999 and 2005, DLT was performed 31 times at our institution with livers from patients with FAP. Nineteen recipients were still alive in 2008. All donors and recipients provided written consent for DLT.

This report describes a cross-sectional study of all the living patients. Two patients refused to enter the study, but the remaining 17 gave their consent. The results are based on clinical assessments, rectal biopsy, and electroneurography (as well as sural nerve biopsy when it was indicated).

A focused clinical assessment was conducted by the same senior neurologist and the same senior gastroenterologist and included a complete focused physical examination and clinical history for the detection of symptoms of systemic amyloidosis. The analytical study included hepatic and renal function, glycosylated hemoglobin, viral serologies [hepatitis C virus (HCV), hepatitis B virus (HBV), human immunodeficiency virus, and *Borrelia*], thyroid hormonal levels, monoclonal bands, celiac disease, complex B vitamins, and folates. Blood TTR DNA analysis was also performed.

Electrophysiological studies were carried out with the same electromyograph (Synergy, CareFusion, San Diego, CA). These studies included the following: (1) sensory electroneurography (ENG) studies of sural nerves and the right median nerve; (2) motor conduction studies of both peroneal nerves with cutaneous electrodes on the extensor digitorum brevis and stimulation of the ankle and fibula and the right median nerve with electrodes on the thenar muscle stimulating the wrist and elbow; (3) autonomic nervous system studies of the sudomotor skin response in the right hand and baseline R-R interval variability after deep breathing, orthostatism, and Valsalva maneuvers; and (4) needle electromyography (EMG) studies in a leg distal muscle.

Patients with neuropathy, except those with only carpal tunnel syndrome, underwent sural nerve biopsy. Sural nerve biopsy samples from 4 patients with neither clinical nor electrophysiological findings of neuropathy were studied as healthy controls.

Amyloid deposition in the gut was evaluated by rectoscopy and rectal biopsy.

Rectal and sural biopsy samples were analyzed by light microscopy and Congo red staining under polarized light and, in the event that they were positive, by immunohistochemistry with anti-TTR antibody.

Sural nerves were processed for light and electron microscopy studies. Samples were divided into 2 parts. One part was fixed in 4% paraformaldehyde in a phosphate buffer and was embedded in paraffin; dewaxed sections were then stained with hematoxylin and eosin or Congo red or were processed for TTR immunohistochemistry. The other part was fixed in 2% paraformaldehyde and 0.1% glutaraldehyde, post-fixed in 1% osmium tetroxide, and embedded in Epon. Semithin sections were stained with toluidine blue, and ultrathin sections were stained with uranyl acetate and lead citrate.

RESULTS

The study cohort included 17 patients, none of whom had symptoms of polyneuropathy before DLT. Neuropathy had been evaluated only clinically. All underwent blood TTR DNA analysis before LT, and this was negative. There were 13 men and 4 women with a mean age at the time of LT of 62.7 ± 2.7 years. The indications for DLT were hepatocellular carcinoma (HCC; $n = 8$), HCV cirrhosis ($n = 4$), alcoholic cirrhosis ($n = 3$), HBV cirrhosis ($n = 1$), and retransplantation for HCV recurrence ($n = 1$). Five were diabetic. The mean follow-up at the time of the study was 62.6 ± 2.9 months (Table 1).

The FAP domino liver donors were 11 men and 6 women with a mean age of 36.2 ± 12 years. Except for 1 donor with the Val71Ala mutation, all the donors had the Val30Met mutation.

The analysis that was performed to rule out any other etiology of polyneuropathy or neuropathy [viral serologies (HCV, HBV, human immunodeficiency virus, and *Borrelia*), thyroid hormonal levels, monoclonal bands, celiac disease, complex B vitamins, and folates] did not produce any relevant data. During the study period, all evaluated patients had stable hepatic function. No specific cardiac study was performed because all donors had mutations not specifically related to cardiomyopathy.

Clinically, 3 patients complained of weak dysesthesia, which was related to patient comorbidities. When a focused study was performed, 8 patients reported or showed some kind of neurological and/or gastrointestinal disturbance (Table 2).

Six of the 17 rectal biopsy samples showed amyloid deposits, and these were TTR-positive (1 patient was not biopsied because of the risk of hemorrhaging).

TABLE 1. Clinical Characteristics of the DLT Recipients

Patient	Age at DLT (Years)	Sex	Indication for DLT	Follow-Up (Months)	Associated Diseases	Donor Age (Years)	Donor Sex
1	66	Male	HCC and HCV LC	97	DM	61	Female
2	62	Male	Alcoholic LC	94	DM	26	Male
3	60	Male	HBV LC	91	DM	30	Male
4	60	Male	Re-LT and HCV LC	88	DM	54	Male
5	64	Male	HCC and HCV LC	84	HCV and DM	33	Male
6	62	Female	HCV LC	84	HCV	57	Male
7	64	Male	HCC and HCV LC	80	HCV	29	Female
8	61	Female	Alcoholic LC	77	No	23	Male
9	58	Male	HCC and HCV LC	75	HCV	27	Male
10	61	Male	HCC and HBV LC	70	No	36	Female
11	66	Male	Alcoholic LC	63	No	33	Female
12	59	Male	HCC and HCV LC	62	No	35	Male
13	61	Female	HCV LC	62	No	29	Male
14	66	Male	HCV LC	58	HCV	29	Male
15	62	Male	HCV LC	40	HCV	28	Female
16	64	Male	HCC and HCV LC	35	HCV	56	Female
17	62	Female	HCC and HCV LC	32	HCV	30	Male

TABLE 2. Gastrointestinal and Neurological Symptoms of DLT Recipients

Patient	Diarrhea	Orthostatic Hypotension	Anhidrosis	Weakness	Achilles Reflexes	Impotence After DLT*	Sensibility Disturbance	Pain
1	No	Yes	No	Yes	Abolished	Yes	Yes	Yes
2	No	No	No	No	Normal	Yes	No	Yes
3	Yes	Yes	No	No	Weak	No	Yes	No
4	No	No	No	No	Normal	No	No	No
5	No	No	No	No	Normal	No	No	No
6	No	No	No	No	Normal	NA	No	No
7	No	Yes	No	No	Abolished	Yes	Yes	Yes
8	No	No	No	No	Weak	NA	No	No
9	No	No	No	No	Normal	Yes	No	No
10	No	No	No	No	Normal	No	No	No
11	No	No	No	No	Normal	No	No	No
12	No	No	No	No	Normal	No	No	No
13	No	No	No	No	Normal	NA	No	No
14	No	Yes	No	No	Normal	Yes	No	No
15	No	No	No	No	Normal	No	No	No
16	Yes	Yes	No	No	Normal	No	No	No
17	No	No	No	No	Normal	NA	No	No

*Sexual impotence initiated after DLT.

EMG showed signs of mild sensorimotor neuropathy in 3 cases and moderate to severe sensorimotor neuropathy in 1 case. The EMG findings for these 4 patients with neuropathy are described in Table 3. All 4 cases with EMG signs of polyneuropathy had shown some symptoms in the focused study. Another case was diagnosed with mild carpal tunnel syndrome (Table 4).

Only 2 of the 4 patients with EMG signs of polyneuropathy showed amyloid deposits in the rectal biopsy samples. Sural nerve biopsy revealed amyloid deposits (TTR-positive) in all 4 patients with EMG signs of

polyneuropathy (Table 4). Thus, these 4 patients were diagnosed with systemic TTR amyloidosis (4 of 17 evaluated patients; incidence = 36%).

Sural nerve biopsy was also performed in 4 patients without EMG signs of polyneuropathy. In 2 of them, this revealed TTR-positive amyloid deposits. However, only 1 of these 2 patients with amyloid deposits in the sural nerve biopsy sample had also shown deposits in the rectal biopsy sample (Table 4).

The morphological characteristics and severity of the amyloid neuropathy differed between cases with

TABLE 3. EMG Findings in Patients With Neuropathy

	Patient			
	1	2	3	7
Sensory ENG				
Right sural				
Amplitude (>5.0 μ V)	NR	NR	4.0	NR
Latency (<3.1 milliseconds)	—	—	3.0	—
Left sural				
Amplitude (μ V)	NR	NR	4.2	NR
Latency (milliseconds)	—	—	3.05	—
Right median				
Amplitude (>16 μ V)	9.6	13.8	22.6	8.2
Latency (<3.5 milliseconds)	3.55	3.4	2.9	3.6
Motor ENG				
Right common peroneal				
Ankle				
Latency (<5 milliseconds)	3.55	5.75	4.2	NR
Amplitude (>2 mV)	0.4	1.9	2.1	—
Fibula				
Amplitude (>2 mV)	0.4	1.6	2.0	—
NCV (>42 milliseconds/second)	32.5	35.7	42.1	—
Left common peroneal				
Ankle				
Latency (milliseconds)	NR	6.35	4.05	5.5
Amplitude (mV)	—	0.7	3.4	0.4
Fibula				
Amplitude (mV)	—	NR	3.4	0.3
NCV (milliseconds/second)	—	—	38.8	37.2
Right median				
Wrist				
Latency (<3.9 milliseconds)	3.55	3.8	3.05	3.2
Amplitude (>6.0 mV)	6.8	3.6	4.6	4.6
Elbow				
Amplitude (mV)	4.9	3.1	4.4	3.1
NCV (50 milliseconds/second)	45.8	48.6	60.5	49.3
Sympathetic skin response				
Latency (>1.7 milliseconds)	1.06	1.36	1.7	NR
R-R interval variability indexes				
Basal	1.06	1.02	1.06	1.10
Valsalva maneuvers (1.04)	1.02	1.03	1.09	1.23
Deep breath (1.15)	1.06	1.08	1.14	1.19
Orthostatism (1.04)	1.04	1.02	1.10	1.11

NOTE: Normal values have been adjusted to the patient age.

EMG signs of polyneuropathy and those with normal EMG findings. Large amyloid deposits were seen in cases with pathological EMG findings (cases 1, 2, 3, and 7). This was accompanied by a marked decrease in the number of myelinated fibers and severe axon loss, the most characteristic neuropathological findings being the absence of images showing remyelination and axonal sprouting. Cases 1, 3, and 7 were particularly devastating, whereas case 2 showed severe loss of myelin fibers and axons in association with large amyloid deposits. Focal amyloid deposits were also observed in 2 cases with normal EMG findings (cases 4 and 12), but in these cases, myelinated fibers and axons were relatively preserved. No alterations were seen in cases 5 and 16. Electron micros-

copy studies further confirmed the presence of amyloid fibers in cases 1 to 4, 7, and 12.

DISCUSSION

During the first international workshop on LT for FAP, which was held in Stockholm in 1993, it was decided that attempts should be made to use explanted FAP livers for other patients. Since then, DLT with FAP patients has been shown to be safe and to have very good short-term results.^{8,14}

Although the clinical presentation of the disease may vary, most patients with the Val30Met mutation (which is by far the most frequent mutation) show disease progression after the age of 20 years.¹³ It was

TABLE 4. Results of Studies of DLT Recipients

Patient	EMG Diagnosis	Sural Nerve Biopsy	Rectal Biopsy
1	Mild sensory and motor neuropathy	Amyloid	Amyloid
2	Mild sensory and motor neuropathy	Amyloid	Amyloid
3	Mild sensory, motor, and autonomic neuropathy	Amyloid	Normal
4	Normal	Amyloid	Normal
5	Normal	Normal	Normal
6	Normal	NP	Normal
7	Moderate to severe sensory, motor, and autonomic neuropathy	Amyloid	Normal
8	Normal	NP	Normal
9	Normal	NP	Normal
10	Normal	NP	Amyloid
11	Normal	NP	NP
12	Normal	Amyloid	Amyloid
13	Normal	NP	Amyloid
14	Mild carpal tunnel syndrome	NP	Normal
15	Normal	NP	Normal
16	Normal	Normal	Amyloid
17	Normal	NP	Normal

therefore assumed that the minimum time required for disease development in DLT recipients could be approximately 20 years. Consequently, the theoretical possibility of disease transmission led most centers to use these livers in recipients over the age of 60 years, in those with a poor prognosis (mostly for HCC), or both.

Studies of the possibility of the transmission of systemic TTR amyloidosis by means of DLT are scarce. However, mutated TTR is known to be present in the serum of domino recipients as soon as the first day after transplantation.⁸ The first study evaluating amyloid deposition in gastroduodenal mucosa was performed by Bittencourt et al.¹⁵ Their sample of 7 DLT recipients showed no symptoms of systemic amyloidosis after a short follow-up (mean = 24 months), although this period was probably too short for any firm conclusions to be drawn.

Other authors subsequently demonstrated the presence of TTR or amyloid deposits in cutaneous and/or gastroduodenal biopsy samples, although these studies lacked clinical correlations.^{16,17} Yamamoto et al.¹⁸ showed the development of impaired nerve conduction in DLT recipients but without clinical correlations or biopsy samples.

Recently, 3 cases of the transmission of systemic TTR amyloidosis were published.⁹⁻¹¹ Surprisingly, these cases were diagnosed after a follow-up period shorter than that previously thought necessary. The first alert in the literature was raised by Stangou and Heaton,⁹ who described the case of a 55-year-old patient with clinical polyneuropathy confirmed by EMG and nerve biopsy 8 years after DLT. Subsequently, Goto et al.¹⁰ reported the case of a 57-year-old patient with clinical and EMG signs of polyneuropathy and amyloid deposits in cutaneous and gastrointestinal biopsy samples. However, this patient did not undergo sural nerve biopsy. Recently, a new

case was reported 9 years after DLT.¹¹ Once again, however, sural nerve biopsy was not performed. Finally, at an international neurological meeting, the French Reference Center for FAP recently reported the results of a series involving 3 proven cases of amyloid neuropathy.¹⁹ The complete study is still to be published. The same group¹³ had already published a commentary on 1 of these cases.

In the present study, we evaluated the possibility of the transmission of systemic TTR amyloidosis after DLT. As far as we know, this is the largest series of DLT recipients to undergo a complete clinical study (gastrointestinal, autonomic, and neurological study), and the long follow-up makes the results more reliable.

Amyloid deposits were found by rectal biopsy in 6 of 16 patients. Previous studies have shown either amyloid or TTR deposits at different gastrointestinal levels as early as 3 years after DLT.^{16,17} In our experience, this kind of deposit is quite common (37% of the evaluated patients), and the longer follow-up for our group of patients is likely to have influenced this finding. Asymptomatic FAP patients with the Val30Met mutation have TTR deposits in the form of nonfibrillar aggregates in some organs years before the disease develops.²⁰ In line with previous reports, the present study strongly suggests that de novo production of TTR by a transplanted graft can lead to the formation of TTR amyloid fibrils in a domino liver recipient soon after surgery. However, the real clinical relevance of cutaneous and gastrointestinal amyloid deposits and their possible correlation with the development of neurological symptoms remain unclear. In this respect, it should be noted that only the first of the 3 other possible cases of de novo systemic TTR amyloidosis reported in the literature⁹⁻¹¹ underwent all the relevant tests to confirm the diagnosis. For this reason, we sought in this study to correlate the known

presence of amyloid deposits in the gastrointestinal tract with deposits in the nerve and, more importantly, with the development of symptoms. In light of our results, the presence of amyloid deposits in the gastrointestinal tract does not seem to correlate with amyloid deposits in the sural nerve.

Our findings regarding the peripheral nervous system are relevant. All 4 patients for whom EMG showed signs of polyneuropathy had massive amyloid deposits in their sural nerve biopsy samples, but amyloid was found in the rectal biopsy samples for only 2 of them. Maybe further skin or fat biopsy could improve amyloid detection in comparison with rectal biopsy. Moreover, 3 of these patients were diabetic, and this may have had some influence on the pathogenesis of the polyneuropathy. However, the massive amyloid deposits observed in these cases, similar to that seen in the fourth nondiabetic case, suggest a fairly minimal role for diabetes in the development of the severe polyneuropathy associated with symptomatic cases. The detection of amyloid deposits by nerve biopsy is considered the gold standard for the diagnosis of amyloid neuropathy in FAP patients. TTR-positive amyloid deposition in FAP domino recipients strongly supports the transmission of systemic TTR amyloidosis. Although sural nerve biopsy is not mandatory for the diagnosis of FAP in patients with a familial mutation, we feel that sural nerve biopsy should be performed for correlations with EMG and clinical findings in FAP recipients without a genetic mutation.

In an attempt to elucidate the real clinical correlation with sural nerve biopsy and EMG findings, sural nerve biopsy was performed in 4 of the DLT recipients with normal EMG findings. Interestingly, 2 of these patients had focal amyloid deposits in their sural nerve biopsy samples, although these deposits were not accompanied by a conclusive loss of nerve fibers. In patients with FAP, myelinated and unmyelinated nerve fibers are known to disappear a few years after the first symptoms appear.²¹ At this time, we do not know whether these DLT recipients with focal amyloid deposits in their sural nerve biopsy samples will develop clinical symptoms and EMG lesions consistent with amyloid neuropathy. It is worth stressing that one of these cases had diabetes, whereas the other did not. Another relevant point is that amyloid deposition in the rectal biopsy sample occurred in one case but not in the other.

The 4 patients with a diagnosis of systemic TTR amyloidosis after DLT underwent transplantation 97, 94, 91, and 80 months earlier; these periods were similar to those of the 4 cases reported previously.⁹⁻¹¹ It is not known why these patients develop symptoms earlier than patients with FAP, although several factors may be related to this evolution. For instance, the recipient's age has a possible role. Amyloid deposition may depend on unknown age-related mechanisms that promote amyloid fibrillogenesis.²¹ However, it seems relevant that in FAP patients, the age at onset is an important factor with respect to evolution after

LT.²² Different characteristics of amyloid deposits have been found in patients with early-onset FAP and in patients with late-onset FAP.²³ For a patient with FAP, the age at which symptoms develop depends on the genetic mutation, the patient's origin, and the penetrance of the disease.²⁴⁻²⁶

Other factors directly related to transplantation have also been implicated in the early development of amyloidotic changes in domino liver recipients. First, the presence of amyloid fibers in the graft may trigger the disease.²⁷ Second, other aspects such as the surgery itself or inflammatory reactions (eg, rejection and infection) may promote the production of amyloid and accelerate the development of the disease.¹²

At all events, the development of symptomatic de novo systemic amyloidosis obliges clinicians to consider retransplantation in these patients. Among the cases previously reported, the case described by Stangou and Heaton⁹ and 2 of the 3 cases in the report from the French Reference Center for FAP¹⁹ underwent retransplantation. The 4 patients diagnosed with de novo systemic amyloidosis at our institution were considered for retransplantation, but in all cases, this was precluded by comorbidities unrelated to FAP symptoms. In such cases, pharmacological treatment can be attempted.²⁸

Strategies based on potential molecular therapies for TTR amyloidosis are under investigation.²⁸ Drugs that stabilize the TTR tetramer and prevent its dissociation into monomers or that break down TTR amyloid fibrils into amorphous materials are being designed.²⁹ Some nonsteroidal anti-inflammatory drugs such as diflunisal have been shown to stabilize TTR in serum.³⁰ Although this effect has not yet been demonstrated in patients with de novo systemic amyloidosis, it may be useful at the beginning of the disease, before clinical symptoms appear, or in patients for whom retransplantation is contraindicated.

The present study does have some drawbacks. First, it is a cross-sectional study and includes only patients who remain alive. Furthermore, the number of patients evaluated is quite low. Nevertheless, the series is larger than those previously published on this topic, and all patients underwent both a full evaluation and long follow-up after DLT.

Although a matched control group would have been interesting, there is no ethical basis for performing a similar study (EMG and biopsy) of stable patients receiving non-FAP grafts.

In light of the results, it should be stressed that the diagnosis of de novo systemic TTR amyloidosis after DLT may be difficult. Clinical symptoms, EMG data, and sural nerve biopsy findings should be correlated in order to make the definitive diagnosis of de novo systemic TTR amyloidosis. Indeed, other possible factors, especially diabetes mellitus (DM), must be included in any assessment of clinical symptoms.

In conclusion, de novo systemic amyloidosis after DLT may be more frequent and appear earlier than we initially thought. In our opinion, the graft shortage still justifies DLT in selected patients, despite the risk

of de novo systemic amyloidosis. However, it is very important that all DLT recipients undergo prospective and focused follow-up with specific clinical and EMG studies. Sural nerve biopsy with EMG and clinical correlation is mandatory for confirming the disease. Indeed, other causes of neuropathy should be excluded.

ACKNOWLEDGMENT

The authors thank Michael Maudsley for reviewing the English writing of this article.

REFERENCES

- Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy. Familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain* 1952;75:408-427.
- Sekijima Y, Yoshida K, Tokuda T, Ikeda S. Familial transthyretin amyloidosis. In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, eds. *Gene Reviews*. Seattle, WA: University of Washington; 2005.
- Holmgren G, Ericzon BG, Groth CG, Steen L, Suhr O, Andersen O, et al. Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. *Lancet* 1993;341:1113-1116.
- Adams D, Slama M, Samuel D. Liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy [in French]. *Presse Med* 2010;39:17-25.
- Furtado A, Tomé L, Oliveira FJ, Furtado E, Viana J, Perdigoto R. Sequential liver transplantation. *Transplant Proc* 1997;29:467-468.
- Wilczek HE, Larsson M, Yamamoto S, Ericzon BG. Domino liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008;15:139-148.
- Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry and Domino Liver Transplant Registry. <http://www.fapwtr.org>. Accessed August 2010.
- Azoulay D, Samuel D, Castaing D, Adam R, Adams D, Said G, Bismuth H. Domino liver transplants for metabolic disorders: experience with familial amyloidotic polyneuropathy. *J Am Coll Surg* 1999;189:584-593.
- Stangou AJ, Heaton ND, Hawkins PN. Transmission of systemic transthyretin amyloidosis by means of domino liver transplantation. *N Engl J Med* 2005;352:2356.
- Goto T, Yamashita T, Ueda M, Ohshima S, Yoneyama K, Nakamura M, et al. Iatrogenic amyloid neuropathy in a Japanese patient after sequential liver transplantation. *Am J Transplant* 2006;6:2512-2515.
- Barreiros AP, Geber C, Birklein F, Galle PR, Otto G. Clinical symptomatic de novo systemic transthyretin amyloidosis 9 years after domino liver transplantation. *Liver Transpl* 2010;16:109.
- Ericzon BG. Domino transplantation using livers from patients with familial amyloidotic polyneuropathy: should we halt? *Liver Transpl* 2007;13:185-187.
- Samuel D, Adams D. Domino liver transplantation from familial amyloidotic polyneuropathy donors: how close is the Damocles sword to the recipient? *Transpl Int* 2007;20:921-923.
- Furtado AJ. Domino liver transplantation using FAP grafts. HUC experience—hopes and realities. *Amyloid* 2003;10(suppl 1):84-87.
- Bittencourt PL, Couto CA, Leitão RM, Siqueira SA, Farias AQ, Massarollo PC, Mies S. No evidence of de novo amyloidosis in recipients of domino liver transplantation: 12 to 40 (mean 24) month follow-up. *Amyloid* 2002;9:194-196.
- Sousa MM, Ferrão J, Fernandes R, Guimarães A, Ger-aldes JB, Perdigoto R, et al. Deposition and passage of transthyretin through the blood-nerve barrier in recipients of familial amyloid polyneuropathy livers. *Lab Invest* 2004;84:865-873.
- Takei Y, Gono T, Yazaki M, Ikeda S, Ikegami T, Hashikura Y, et al. Transthyretin-derived amyloid deposition on the gastric mucosa in domino recipients of familial amyloid polyneuropathy liver. *Liver Transpl* 2007;13:215-218.
- Yamamoto S, Wilczek HE, Iwata T, Larsson M, Gjertsen H, Söderdahl G, et al. Long-term consequences of domino liver transplantation using familial amyloidotic polyneuropathy grafts. *Transpl Int* 2007;20:926-933.
- Adams D, Lacroix C, Antonini T, Lozeron P, Denier C, Epelbaum S, et al. Risk of developing de novo amyloid deposits and induced polyneuropathy in FAP domino liver recipients [abstract]. *Eur J Neurol* 2009;16(suppl 13):16-54.
- Sousa MM, Du Yan S, Fernandes R, Guimaraes A, Stern D, Saraiva MJ. Familial amyloid polyneuropathy: receptor for advanced glycation end-products-dependent triggering of neuronal inflammatory and apoptotic pathways. *J Neurosci* 2001;21:7576-7586.
- Said G. Familial amyloid polyneuropathy: mechanisms leading to nerve degeneration. *Amyloid* 2003;10(suppl 1):7-12.
- Okamoto S, Wixner J, Obayashi K, Ando Y, Ericzon BG, Friman S, et al. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: impact on Swedish patients' survival. *Liver Transpl* 2009;15:1229-1335.
- Koike H, Ando Y, Ueda M, Kawagashira Y, Iijima M, Fujitake J, et al. Distinct characteristics of amyloid deposits in early- and late-onset transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol Sci* 2009;287:178-184.
- Holmgren G, Costa PM, Andersson C, Asplund K, Steen L, Beckman L, et al. Geographical distribution of TTR met30 carriers in northern Sweden: discrepancy between carrier frequency and prevalence rate. *J Med Genet* 1994;31:351-354.
- Hellman U, Alarcon F, Lundgren HE, Suhr OB, Bonaiti-Pellé C, Planté-Bordeneuve V. Heterogeneity of penetrance in familial amyloid polyneuropathy. *ATTR Val30Met*, in the Swedish population. *Amyloid* 2008;15:181-186.
- Ikeda S, Nakazato M, Ando Y, Sobue G. Familial transthyretin-type amyloid polyneuropathy in Japan: clinical and genetic heterogeneity. *Neurology* 2002;58:1001-1007.
- Amante MF, Trigo P, Lendoire J, Inventarza O, Parisi C. Transthyretin familial amyloidotic polyneuropathy: histopathological study of the explanted livers. *Ann Hepatol* 2003;2:171-174.
- Miller SR, Sekijima Y, Kelly W. Native state stabilization by NSAIDs inhibits transthyretin amyloidogenesis from the most common familial disease variants. *Lab Invest* 2004;84:545-552.
- Sekijima Y, Kelly JW, Ikeda S. Pathogenesis of and therapeutic strategies to ameliorate the transthyretin amyloidosis. *Curr Pharm Des* 2008;14:3219-3330.
- Sekijima Y, Dendle MA, Kelly JW. Orally administered diflunisal stabilizes transthyretin against dissociation required for amyloidogenesis. *Amyloid* 2006;13:236-249.

4 CERTIFICAT PREMI DEL X CONGRESO SOCIETAT CATALANA TRASPLANTAMENT

 <p>Décimo Congreso Societat Catalana de Trasplantament Barcelona 22-25 febrero 2009</p>	<p>La Societat Catalana de T rasplantament y la Organització Catalana de T rasplantaments (OCATT)</p>	P-110
 <p>SOCIETAT CATALANA DE TRASPLANTAMENT</p>	<p>otorga uno de los PREMIOS a las mejores comunicaciones del 10º Congreso de la Societat Catalana de Trasplantament celebrado en Barcelona del 22 al 25 de febrero de 2009</p>	
 <p>OCATT Organització Catalana de Trasplantaments</p>	<p>al trabajo Incidencia de Amiloidosis "de novo" en receptores de hígados con Polineuropatía Amiloidótica Familiar.</p>	
 <p>Catsalut Servei Català de la Salut</p>	<p>siendo sus autores Carne Baliellas Comellas(1), Laura Lladó Garriga(1), Carles Casasnovas Pons(2), Joan Fabregat Prous(1), David Julià Bergkvist(1), Xavier Sanjuan Garriga(3), Leire Losa Bidegain(1), Emilio Ramos Rubio(1), Jaume Torras-Torra(1), Rosa Rota Roca (1), Antoni Rafecas Renau(1)</p>	
	<p>lo que certifican en Barcelona a 25 de febrero de 2009</p>	
		
	<p>Frederic Oppenheimer Presidente Societat Catalana de Trasplantament</p>	<p>Rosa Deulofeu Directora OCATT Servei Català de la Salut</p>

