

En profundidad...

## Trasplante hepático secuencial y polineuropatía amiloidótica familiar

CARME BALIELLAS COMELLAS, LAURA LLADÓ GARRIGA Y JOAN FABREGAT PROUS  
Unidad de Trasplante Hepático. Hospital Universitari de Bellvitge. IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

### Puntos clave

- El TH realizado en fases iniciales de la PAF y principalmente en los portadores de la mutación Val30Met, obtiene muy buenos resultados consiguiendo detener la progresión de la clínica en la mayoría de los pacientes.
- El THD con hígados procedentes de pacientes con PAF puede aumentar el número de injertos disponibles en un momento en que la demanda de órganos es muy superior a la oferta.
- El THD con injertos de pacientes con PAF proporciona órganos con características que se relacionan con buenos resultados (donante joven, tiempo de isquemia corto), pero puede producir amiloidosis a medio plazo.
- La transmisión de amiloidosis a través del THD es posible pero poco frecuente, con clínica de inicio en forma de polineuropatía periférica sensitivomotora.
- La posibilidad de aparición de amiloidosis después de un THD obliga a seleccionar cuidadosamente a los receptores, a informarlos correctamente y a realizar un seguimiento prospectivo de ellos para identificar precozmente el desarrollo de clínica y plantear un nuevo TH no THD.



Ilustración: Roger Ballabrera

El trasplante hepático (TH) es una opción terapéutica establecida para enfermedades hepáticas en fase terminal. Con los años, el número de TH de donante cadáver ha ido en aumento y aunque nuestro país posee una de las tasas de donación más elevadas del mundo<sup>1</sup>, sigue siendo insuficiente para cubrir la demanda de injertos. Ello ha impulsado nuevas vías de obtención de órganos como el TH de donante vivo, la técnica de bipartición o *split* y el TH secuencial o dominó (THD)<sup>2</sup>.

El THD consiste en que un paciente con una enfermedad metabólica que es sometido a TH, habitualmente de donante cadáver, es a su vez donante para un paciente con enfermedad hepática<sup>3</sup>. Dentro de estas enfermedades metabólicas, la polineuropatía amiloidótica familiar (PAF) es la que más frecuentemente se utiliza para el THD<sup>4</sup>.

## Polineuropatía amiloidótica familiar

La PAF es una enfermedad genética que se transmite de manera autosómica dominante, y es la forma más común de amiloidosis hereditaria<sup>5,6</sup>. La enfermedad se produce por alteraciones en el gen que codifica la transtirretina (TTR) que se localiza en el cromosoma 18<sup>7</sup>. Esta alteración genética produce una rotura de la TTR en fibras de amiloide que se acumulan en el tejido conectivo de órganos y tejidos. Existen más de 80 alteraciones genéticas posibles, pero la más frecuente es la sustitución de Val por Met en la posición 30 de la proteína (Val30Met)<sup>6,8</sup>.

Clínicamente, se caracteriza por una neuropatía progresiva del sistema nervioso periférico y del sistema autónomo produciendo neuropatía periférica sensitivomotora, diarrea, mala absorción, trastornos de la conducción cardíaca e hipotensión ortostática<sup>9</sup>. Además, también existen alteraciones no neuropáticas que se producen por depósito de amiloide en los tejidos, como corazón (miocardiopatía restrictiva), riñón (insuficiencia renal), tejido ocular (opacidades vítreas) y sistema nervioso central. La edad de inicio, la penetrancia de la enfermedad y el fenotipo varían entre las diferentes mutaciones e incluso entre sujetos con la misma mutación. En la mutación Val30Met, que es la más prevalente en países como Portugal, zona mediterránea y Japón, la clínica se inicia a los 20-30 años de edad y predominan los síntomas derivados de la polineuropatía periférica y del sistema autónomo digestivo; inicialmente la afección cardíaca es poco frecuente<sup>10-12</sup>. Los pacientes fallecen a los 10 años del inicio de la clínica por desnutrición e insuficiencia cardíaca. El diagnóstico de PAF se establece por el hallazgo de depósitos de amiloide TTR positivos

por inmunohistoquímica en los tejidos dañados de un portador de la alteración genética. La presencia de la alteración genética de manera aislada no es suficiente para el diagnóstico de la enfermedad ya que, por ejemplo, sólo el 5% de los portadores suecos desarrollan la enfermedad<sup>13</sup>. El 90-95% de la TTR circulante se produce en el hígado<sup>6,14</sup> y el TH es el único tratamiento capaz de detener la progresión de la enfermedad<sup>15,16</sup>.

## Resultados del TH en los pacientes con PAF

El primer TH en un paciente con PAF se realizó en 1990<sup>17</sup> y desde entonces se han realizado 1.782 TH para esta enfermedad, según el Familiar Amyloidotic Polineuropathy World Transplant Registry<sup>18</sup>. Con el TH se intenta eliminar la fuente principal de producción de TTR mutada para detener la progresión de la enfermedad. Tanto los estudios publicados como los resultados del registro mundial confirman esta teoría, especialmente para la mutación Val30Met<sup>15,16,19,20</sup>. En estos pacientes el TH no sólo es capaz de detener la progresión de la enfermedad, sino que además puede mejorar la clínica existente. La polineuropatía periférica mejora en más del 40% de los pacientes, principalmente si tiene menos de 2 años de evolución o era poco importante en el momento del TH. La gravedad de la clínica neurológica y el deterioro del estado nutricional se correlacionan de manera inversa con la supervivencia de los pacientes después del TH<sup>19</sup>. Por ello, se recomienda indicar el TH tan pronto como aparezcan los primeros síntomas de la enfermedad. En mutaciones diferentes de la Val30Met, en enfermedades muy evolucionadas o en pacientes añosos puede progresar la enfermedad después del TH, principalmente en la zona cardíaca u ocular<sup>21-23</sup>. En pacientes con mutaciones diferentes de la Val30Met con amiloidosis cardíaca, aunque sea poco sintomática, debe valorarse la realización de un trasplante cardíaco además del TH<sup>24</sup>.

La supervivencia del paciente y la del injerto son parecidas a las de otras indicaciones de TH: siendo para el paciente del 76 y el 72% a los 5 y 10 años del TH, respectivamente<sup>20,25</sup>.

## Resultados del THD con injertos de donantes con PAF

Excepto por la producción de TTR mutada, el hígado de los pacientes con PAF es funcionalmente y anatómicamente normal<sup>26</sup>. En 1995 se

### Lectura rápida



La polineuropatía amiloidótica familiar (PAF) es la forma más común de amiloidosis hereditaria.

La mutación Val30Met es la más frecuente en países como Portugal y zona mediterránea.

La forma Val30Met cursa con clínica secundaria a polineuropatía periférica y alteración del sistema autónomo digestivo.

La PAF es una enfermedad letal a los 10-15 años del inicio de los síntomas.

El trasplante hepático (TH) es el único tratamiento que puede detener la progresión de la enfermedad.

El TH en los enfermos con PAF, realizado en fases iniciales de la enfermedad, obtiene muy buenos resultados a largo plazo.

Los hígados procedentes de enfermos con PAF son funcionalmente y anatómicamente normales.

El TH secuencial o dominó (THD) es una nueva vía de obtención de órganos para el TH.



## Lectura rápida



Los injertos procedentes de enfermos con PAF son los que más frecuentemente se utilizan para el THD.

La supervivencia del paciente y la del injerto en THD con injertos PAF son, como mínimo, similares a los de TH de cadáver.

La transmisión de amiloidosis a través del THD con injertos PAF es posible pero poco frecuente.

La amiloidosis tras THD se presenta clínicamente en forma de polineuropatía periférica sensitivomotora.

Los depósitos de amiloide en el tubo digestivo y tejido cutáneo de los receptores de THD carecen de relevancia clínica.

La sintomatología secundaria a amiloidosis tras THD es de aparición más precoz de lo esperado: a partir de los 7 años del THD.

El desarrollo de clínica amiloidótica tras THD obliga a plantearse un retrasplante sin THD.



realizó el primer THD procedente de un donante con PAF<sup>27</sup> y desde entonces se han realizado 790 THD según el Domino Liver Transplant Registry<sup>18</sup>. Nuestro grupo publicó los primeros 3 THD en España en 2001<sup>27</sup>. Ello ha permitido disponer de más injertos, ya que en países de alta prevalencia de PAF, como Portugal, el THD representa el 50% de todos los TH. En nuestro país el TH por PAF es el 1,5% del total y estos receptores podrían, hipotéticamente, ser donantes para THD. La supervivencia del injerto y del receptor a largo plazo son, como mínimo, similares a las del TH procedente de donante cadáver y dependen de la causa por la que se indicó el TH<sup>29-31</sup>.

Las ventajas que el THD aporta a los receptores es que son hígados funcionalmente muy buenos, proceden de donantes jóvenes y con tiempos de isquemia menores que la media. Pero el THD obliga a modificar la técnica quirúrgica en el donante y en el receptor, ya que se deben repartir los pedículos vasculares de manera que sean suficientes para ambos. Los avances en las técnicas quirúrgicas han minimizado este problema, considerándose actualmente un procedimiento técnicamente seguro<sup>32,33</sup>.

Uno de los aspectos más preocupantes del THD es la posibilidad de reproducir la enfermedad del donante en el receptor. La edad de presentación de la clínica en los enfermos con PAF suele ser superior a 15-20 años, por lo que se asumió que este sería el periodo mínimo para que un receptor presentase síntomas de la enfermedad. Por ello, inicialmente se consideraron estos injertos subóptimos y se adjudicaron a receptores de más de 60 años o con indicaciones marginales o de mal pronóstico para el TH (hepatocarcinoma, portadores del VIH, etc.). Actualmente, en general, se mantiene este criterio de edad, pero se consideran hígados funcionalmente muy buenos.

Hay pocos estudios que evalúen la probabilidad de transmitir la enfermedad. Se sabe que la TTR mutada puede aparecer en la sangre del receptor a partir del primer día tras el THD<sup>29</sup> y que existen receptores con depósitos de amiloide o de TTR mutada en el tubo digestivo o en el tejido cutáneo sin que ello se correlacione con el desarrollo de clínica<sup>34,35</sup>. En 2005, Stangou y Heaton<sup>36</sup> publicaron el caso del primer paciente receptor de un THD que desarrolló polineuropatía periférica secundaria al depósito de amiloide TTR positivo, y desde entonces ha aparecido un total de 6 casos más en la literatura, de los cuales 3 fueron retrasplantados<sup>37-40</sup>. En todos ellos la clínica inicial fue polineuropatía periférica y, curiosamente, su inicio fue claramente más precoz de lo esperado, entre 7 y 9 años desde el THD. El porqué de este hecho se desconoce, pero podrían estar impli-

cados tanto factores del injerto (moléculas de amiloide residual que desencadenarían la enfermedad<sup>41</sup>) como del receptor (edad superior) y del TH (daño quirúrgico, episodios de rechazo o de infección)<sup>13</sup>.

Recientemente, Lladó et al<sup>42</sup> han publicado el estudio más completo, con el mayor número de pacientes y con el seguimiento más prolongado, que evalúa la posibilidad de transmisión de amiloidosis. Realizaron un estudio transversal en 17 receptores de THD con un seguimiento de  $62,6 \pm 2,9$  meses. El estudio incluyó una biopsia rectal en busca de amiloide, un electromiograma (EMG) y una biopsia del nervio sural cuando el EMG era patológico. Cuatro pacientes (3 con clínica neurológica relevante) tenían alteraciones en el EMG y depósitos de amiloide TTR positivos en la biopsia sural sin relación con la existencia o no de amiloide en el tubo digestivo. Este estudio pone de manifiesto que la transmisión de amiloidosis a través del THD probablemente es más frecuente de lo hasta ahora comunicado, confirma la precocidad de la aparición de la sintomatología y la poca trascendencia clínica de los depósitos de amiloide en el tubo digestivo. Si se llega al diagnóstico de amiloidosis tras el THD, se debe considerar la necesidad de un segundo TH, no THD, aunque muchos de los pacientes presentan comorbilidades o una edad que no lo hace posible. Actualmente se están estudiando fármacos que estabilizan las moléculas de TTR para prevenir su disociación o que rompen las fibras amiloidóticas en material amorfo<sup>43,44</sup>. Algunos antiinflamatorios no esteroideos como el diflunisal consiguen incrementar la estabilidad de la TTR en suero hasta valores cercanos a la normalidad en pacientes con PAF<sup>45</sup>. Estos fármacos no se han probado en pacientes con amiloidosis tras THD, pero podrían ser efectivos en fases iniciales de la enfermedad o en pacientes no tributarios de un nuevo TH.

## Conclusiones y consideraciones éticas

El TH para los pacientes con PAF es un tratamiento seguro, con buenos resultados y que consigue detener la progresión de la clínica, sobre todo en pacientes con la mutación Val30-Met, cuando se realiza en fases iniciales de la enfermedad. El THD con injertos procedentes de estos pacientes ha conseguido aumentar el número de órganos disponibles, lo que comporta una clara ventaja para los pacientes en lista de espera de TH en general. Para un paciente en particular, el THD nos lleva a una disyuntiva

con implicaciones éticas. Por un lado, proporciona un órgano con unas características que se relacionan claramente con buenos resultados (donante joven, tiempo de isquemia corto), pero por otro, obliga a asumir la posibilidad de aparición de amiloidosis a medio plazo. Por ello, aunque el THD sigue siendo una buena alternativa para los pacientes, obliga a seleccionar cuidadosamente a los receptores, a informarlos correctamente y a realizar un seguimiento prospectivo para identificar de manera precoz el desarrollo de amiloidosis.

## Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

1. Organización Nacional de Trasplantes. Disponible en: <http://www.ont.es>
2. Fondevila C, Jiménez-Galanes S, García-Valdecasas JC. ¿Cómo incrementar el número de trasplantes hepáticos? Gastroenterol Hepatol. 2009;32:519-30.
3. Ramos E, Torras J, Fabregat J, Figueras J, Rafecas A, Lladó L, et al. Trasplante dominado. Med Clin (Barc). 2006;7:46-9.
4. Azoulay D, Samuel D, Castaing D, Adam R, Adams D, Said G, et al. Domino liver transplants for metabolic disorders: experience with familial amyloidotic polyneuropathy. JAMA. 1999;189:584-93.
5. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy. Familiar atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. Brain. 1952;75:408-27.
6. Benson MD, Uemichi T. Transthyretin amyloidosis. Amyloid. 1996;3:44-56.
7. Sparkes RS, Sasaki H, Mohandas T, Yoshioka K, Klisak I, Shakaki Y, et al. Assignment of the prealbumin (PALB) gene (familial amyloidotic polyneuropathy) to human chromosome region 18q11.2-q12.1. Hum Genet. 1987;5:151-5.
8. Reilly MD, King RH. Familial amyloid polyneuropathy. Brain Pathol. 1993;3:165-76.
9. Ando Y, Nakamura M, Araki S. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. Arch Neurol. 2005;62:1057-62.
10. Coutinho P, Martins da Silva, Lopes Lima J, Resende Barbosa A. Forty years of experience with type 1 amyloid neuropathy. Review of 483 cases. En: Glenner GC, Pinho E, Costa P, Falcao de Freitas A, editores. Amyloid and amyloidosis. Amsterdam: Expertea Medica; 1980. p. 88-98.
11. Munar-Qués, Costa PP, Saraiva MJM. The Majorcan focus of familial amyloidotic polyneuropathy type I. Arq Med. 1990;3 Suppl 1:13-8.
12. Samuel D, Adams D. Domino liver transplantation from familial amyloidotic polyneuropathy donors: how close is the damocles sword to the recipient? Transplant Int. 2007;20:921-3.
13. Ericzon BG. Domino Transplantation using livers from patients with familial amyloidotic polyneuropathy: Should we halt? Liver Transplant. 2007;13:185-7.
14. Maeda S, Mita S, Araki S, Shimada K. Structure and expression of the mutant prealbumin gene associated with familial amyloidotic polyneuropathy. Mol Biol Med. 1986;3:329-38.
15. 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;341:113-6.
16. Suhr OB, Fridman S, Ericzon BG. Early liver transplantation improves familial amyloidotic polyneuropathy patients survival. Amyloid. 2005;12:233-8.
17. Holmgren G, Steen L, Ekstedt J, Groth CG, Ericzon BG, Eriksson S, et al. Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met30). Clin Genet. 1991;40:242-6.
18. Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry and Domino Liver Transplant Registry [citado Dic 2010]. Disponible en: <http://www.fapwtr.org>
19. ●● Stangou AJ, Hawkins N. Liver transplantation in transthyretin-related amyloid polyneuropathy. Curr Opin Neurol. 2004;17:615-20.

20. Ericzon BG, Larsson M, Herlenius G, Wilczek HE. Report from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry (FAPWTR) and the Domino Liver Transplant Registry (DLTR). Amyloid. 2003;10 Suppl 1:67-76.
21. Stangou AJ, Hawkins PN, Heaton ND, Rela M, Monaghan M, Nihoyanopoulos P, et al. Progressive cardiac amyloidosis following liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy: implications for amyloid fibrillogenesis. Transplantation. 1998;66:229-33.
22. Yazaki M, Liepnieks JJ, Kincaid JC, Benson MD. Contribution of wild-type transthyretin to hereditary peripheral nerve amyloid. Muscle Nerve. 2003;28:438-42.
23. Ando Y, Terazaki H, Nakamura M, Ando E, Haroaka K, Yamashita T, et al. A different amyloid formation mechanism: de novo aculoleptomeningeal amyloid deposits after liver transplantation. Transplantation. 2004;77:345-9.
24. Sharma P, Perri RE, Sirven JE, Zeldenrust SR, Brandhagen DJ, Rosen CB, et al. Outcome of liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy. Liver Transpl. 2003;9:1273-80.
25. Castaing D, Salloum C, Azoulay D, Adam R, Vibert E, Veihan LA, et al. Adult liver transplantation: the Poul Brousse experience. Clin Transpl. 2007:145-54.
26. Hawkins PN, Rydh A, Persey MR. SAP scintigraphy in 43 patients with TTR associated FAP. Neuromuscul Disord. 1996;6 Suppl 1:23.
27. Figueras J, Munar-Qués M, Parés D, Torras J, Fabregat J, Rafecas A, et al. Trasplante hepático dominado o secuencial: descripción de los tres primeros pacientes en España. Med Clin (Barc). 2001;116:377-9.
28. Furtado A, Tome L, Oliveira FJ, Furtado E, Viana J, Perdigoto R. Sequential liver transplantation. Transplant Proc. 1997;29:467-8.
29. Azoulay D, Samuel D, Castaing D, Adam R, Adams D, Said G, et al. Domino liver transplants for metabolic disorders: experience with familial amyloidotic polyneuropathy. J Am Coll Surg. 1999;189:584-93.
30. Furtado AJ. Domino liver transplantation using FAP grafts. HUC experience-hopes and realities. Amyloid. 2003;10 Suppl 1:84-7.
31. ●● Wilczek HE, Larsson M, Yamamoto S, Ericzon BG. Domino liver transplantation. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2008;15:139-48.
32. Torras J, Figueras J, Fabregat J, Lama C, Lladó L, Ibáñez L, et al. Técnica quirúrgica del trasplante hepático dominado o secuencial. Cir Esp. 2002;72:125-31.
33. Lladó L, Ramos E, Torras J, Fabregat J. Ventajas e inconvenientes de las diferentes técnicas quirúrgicas en el trasplante "domino". Med Clin (Barc). 2011 [en prensa].
34. 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;13:215-8.
35. Sousa MM, Ferrao J, Fernandes R, Guimaraes A, Geraldés 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;84:865-73.
36. Stangou AJ, Heaton ND. Transmission of systemic transthyretin amyloidosis by means of domino liver transplantation. N Engl J Med. 2005;352:2356.
37. 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;6:2512-5.
38. Barreiros AP, Geber C, Birklein F, Galle PR, Otto G. Clinical symptomatology of novo systemic transthyretin amyloidosis 9 years after domino liver transplantation. Liver Transpl. 2010;16:109.
39. 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. Eur J Neurol. 2009;16 Suppl 3:51.
40. Conceição I, Evangelista T, Castro J, Pereira P, Silvestre A, Coutinho CA, et al. Acquired amyloid neuropathy in a Portuguese patient after domino liver transplantation. Muscle Nerve. 2010;42:836-9.
41. Amante MF, Trigo P, Lendoire J, Inventarza O, Parasi C. Transthyretin familial amyloidotic polyneuropathy: histopathological study of the explanted livers. Ann Hepatol. 2003;2:171-4.
42. ●● Lladó L, Baliellas C, Casasnovas C, Ferrer I, Fabregat J, Ramos E, et al. Risk of transmission of systemic transthyretin amyloidosis after domino liver transplantation. Liver Transplant. 2010;16:1386-92.
43. Miller SR, Sekijima Y, Kelly JW. Native state stabilization by NSAIDs inhibits transthyretin amyloidogenesis from the most common familial disease variants. Lab Invest. 2004;84:545-52.
44. Sekijima Y, Kelly JW, Ikeda S. Pathogenesis of and therapeutic strategies to ameliorate the transthyretin amyloidosis. Curr Pharm Des. 2008;14:3219-330.
45. Sekijima Y, Dendle MA, Kelly JW. Orally administered diflunisal stabilizes transthyretin against dissociation required for amyloidogenesis. Amyloid. 2006;13:236-49.

## Bibliografía recomendada

Ericzon BG, Larsson M, Herlenius G, Wilczek HE. Report from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry (FAPWTR) and the Domino Liver Transplant Registry (DLTR). Amyloid. 2003;10 Suppl 1:67-76.

*Artículo donde se detallan los resultados del Familiar Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry y del Domino Liver Transplant Registry. Este artículo expone de manera resumida pero detallada los trasplantes realizados en todo el mundo y las características clínicas de los pacientes, y analiza la supervivencia de pacientes e injertos según diferentes variables.*

Stangou AJ, Hawkins N. Liver transplantation in transthyretin-related amyloid polyneuropathy. Curr Opin Neurol. 2004;17:615-20.

*Los autores revisan cómo el TH modifica la evolución de la PAF en los diferentes órganos.*

Wilczek HE, Larsson M, Yamamoto S, Ericzon BG. Domino liver transplantation. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2008;15:139-48.

*Uno de los mejores artículos sobre el THD no sólo con injertos procedentes de pacientes con PAF, sino también de otras enfermedades metabólicas.*

Samuel D, Adams D. Domino liver transplantation from familial amyloidotic polyneuropathy donors: how close is the damocles sword to the recipient? Transplant Int. 2007;20:921-3.

*Revisión sobre el THD procedente de donantes con PAF.*

Lladó L, Baliellas C, Casasnovas C, Ferrer I, Fabregat J, Ramos E, et al. Risk of transmission of systemic transthyretin amyloidosis after domino liver transplantation. Liver Transplant. 2010;16:1386-92.