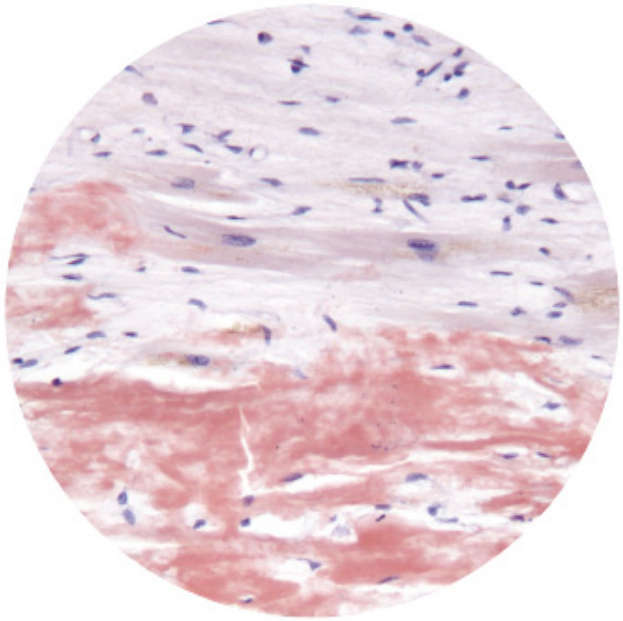
Asociación Española
Enfermedad de Andrade
(Amiloidosis Hereditaria por Transtirretina)

II JORNADAS AMILOIDOSIS HEREDITARIA por TRANSTIRRETINA (AhTTR)

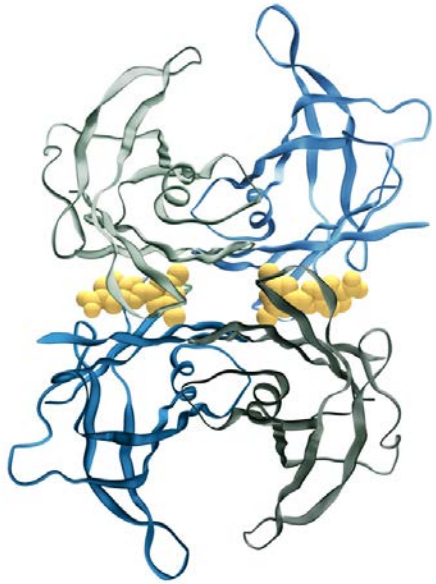
PACIENTES



Viernes 5 de Octubre de 2018
Hospital Son Llàtzer (Salón de Actos)
Palma de Mallorca

AMILOIDOSIS HEREDITARIA POR TTR, UNA ENFERMEDAD MULTISISTÉMICA. VISIÓN DE MEDICINA INTERNA

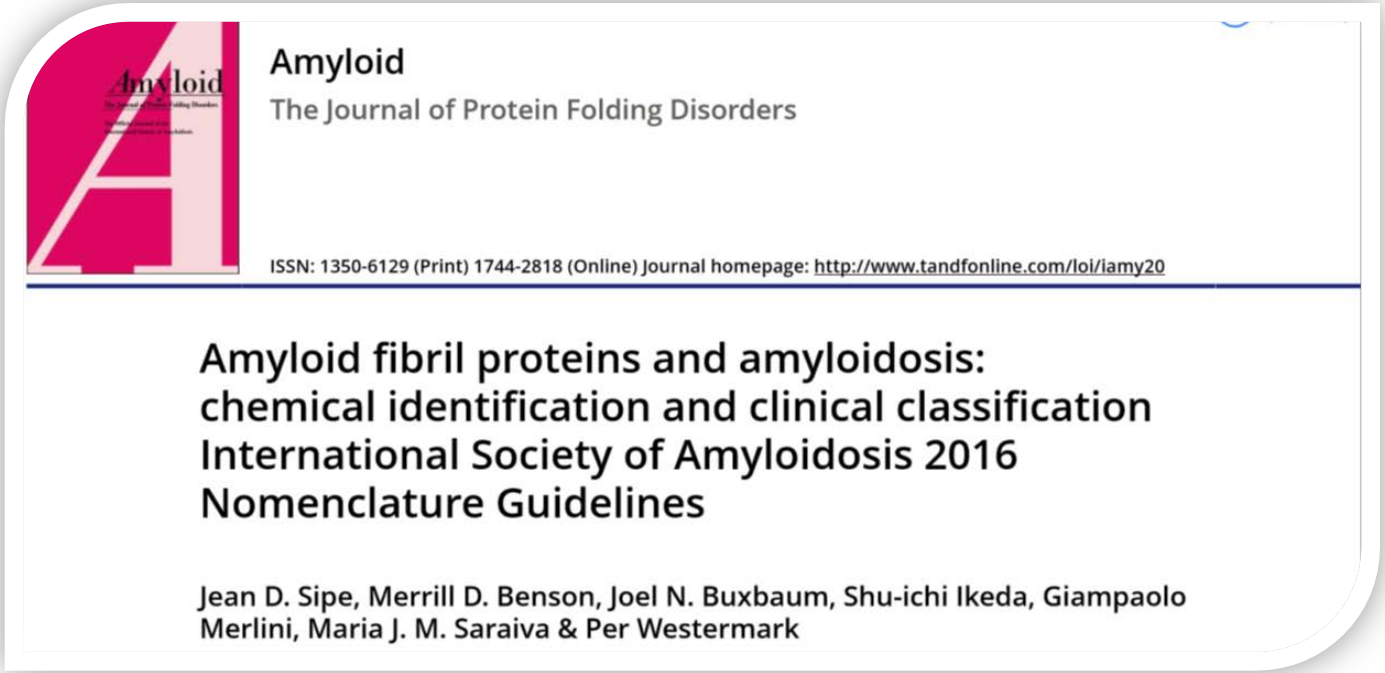
FRANCISCO MUÑOZ BEAMUD
FEA MEDICINA INTERNA
HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ, HUELVA



CONCEPTO DE ENFERMEDAD SISTÉMICA

Enfermedad sistémica: aquella enfermedad que afecta a múltiples órganos y sistemas.

Amiloidosis: grupo heterogéneo de enfermedades sistémicas caracterizadas por el depósito extracelular de fibrillas de amiloide en diferentes órganos.



AhTTR, enfermedad sistémica

Amyloid
The Journal
ISSN: 1350-6129 (P

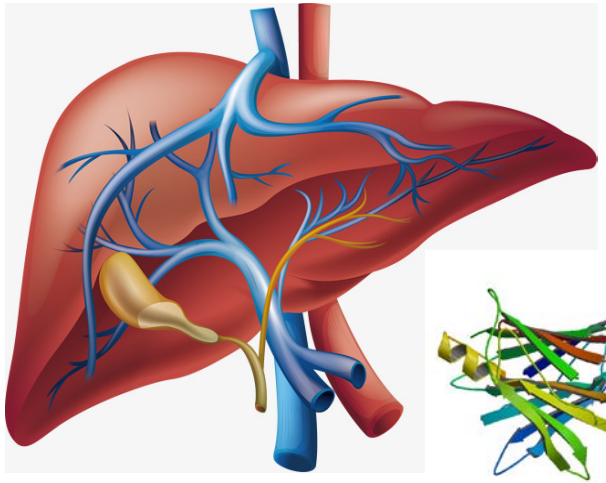
Amyloid fibr
chemical ide
Internationa
Nomenclatu

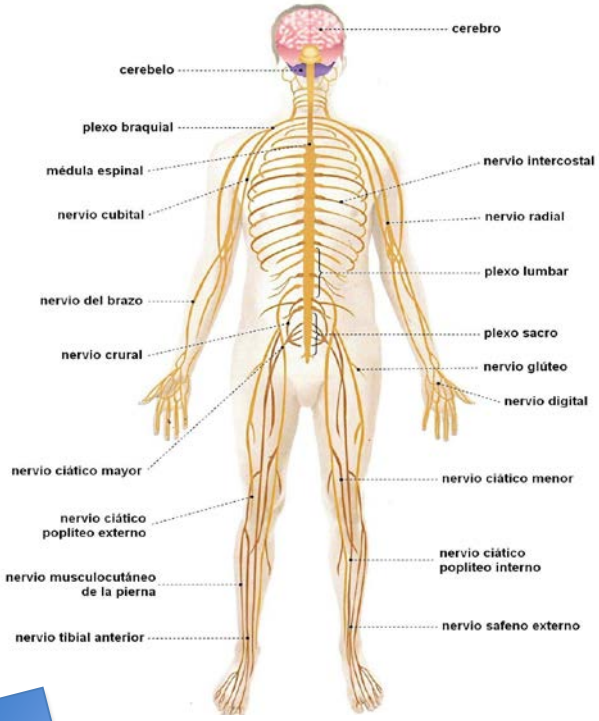
Jean D. Sipe, Merr
Merlini, Maria J. M

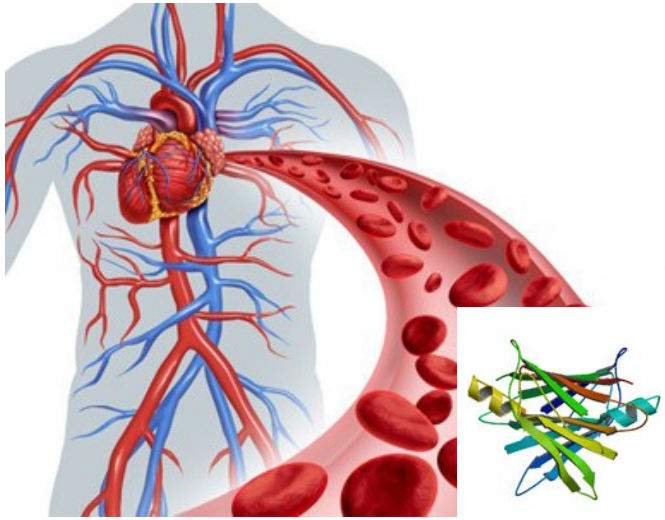
Fibril protein	Precursor protein	Systemic and/ or localized	Acquired or hereditary	Target organs
AL	Immunoglobulin light chain	S, L	A, H	All organs, usually except CNS
AH	Immunoglobulin heavy chain	S, L	A	All organs except CNS
AA	(Apo) Serum amyloid A	S	A	All organs except CNS
ATTR	Transthyretin, wild type	S	A	Heart mainly in males, ligaments, tenosynovium
	Transthyretin, variants	S	H	PNS, ANS, heart, eye, leptomeninges
Aβ2M	β2-Microglobulin, wild type	S	A	Musculoskeletal system
	β2-Microglobulin, variant	S	H	ANS
AApoAI	Apolipoprotein A I, variants	S	H	Heart, liver, kidney, PNS, testis, larynx (C-terminal variants), skin (C-terminal variants)
AApoAII	Apolipoprotein A II, variants	S	H	Kidney
AApoAIV	Apolipoprotein A IV, wild type	S	A	Kidney medulla and systemic
AApoCII	Apolipoprotein C II, variants	S	H	Kidney
AApoCIII	Apolipoprotein C III, variants	S	H	Kidney
	Aβ protein precursor, variant	L	H	CNS
AαSyn	α-Synuclein	L	A	CNS
ATau	Tau	L	A	CNS
APrP	Prion protein, wild type	L	A	CJD, fatal insomnia
	Prion protein variants	L	H	CJD, GSS syndrome, fatal insomnia
	Prion protein variant	S	H	PNS
ACal	(Pro)calcitonin	L	A	C-cell thyroid tumors
AIAPP	Islet amyloid polypeptide**	L	A	Islets of Langerhans, insulinomas
AANF	Atrial natriuretic factor	L	A	Cardiac atria
APro	Prolactin	L	A	Pituitary prolactinomas, aging pituitary
AIns	Insulin	L	A	Iatrogenic, local injection
ASPC***	Lung surfactant protein	L	A	Lung
AGal7	Galectin 7	L	A	Skin
ACor	Corneodesmosin	L	A	Cornified epithelia, hair follicles
AMed	Lactadherin	L	A	Senile aortic, media
AKer	Kerato-epithelin	L	A	Cornea, hereditary
ALac	Lactoferrin	L	A	Cornea
AOAAP	Odontogenic ameloblast-associated protein	L	A	Odontogenic tumors
ASem1	Semenogelin 1	L	A	Vesicula seminalis
AEnf	Enfurvitide	L	A	Iatrogenic

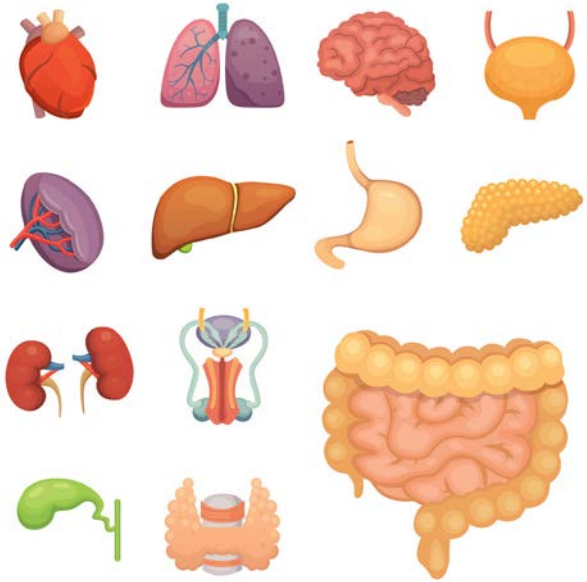
ATTR Transthyretin, wild type S A Heart mainly in males, ligaments, tenosynovium
Transthyretin, variants S H PNS, ANS, heart, eye, leptomeninges

FISIOPATOLOGÍA



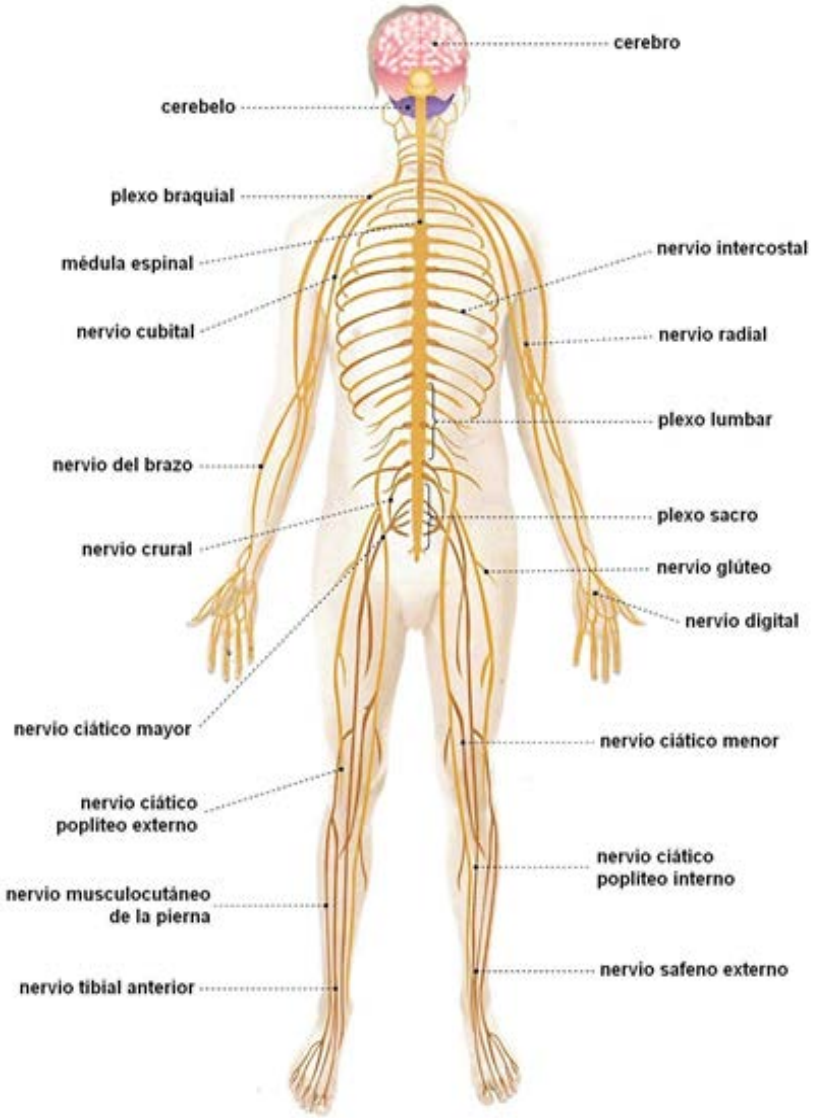


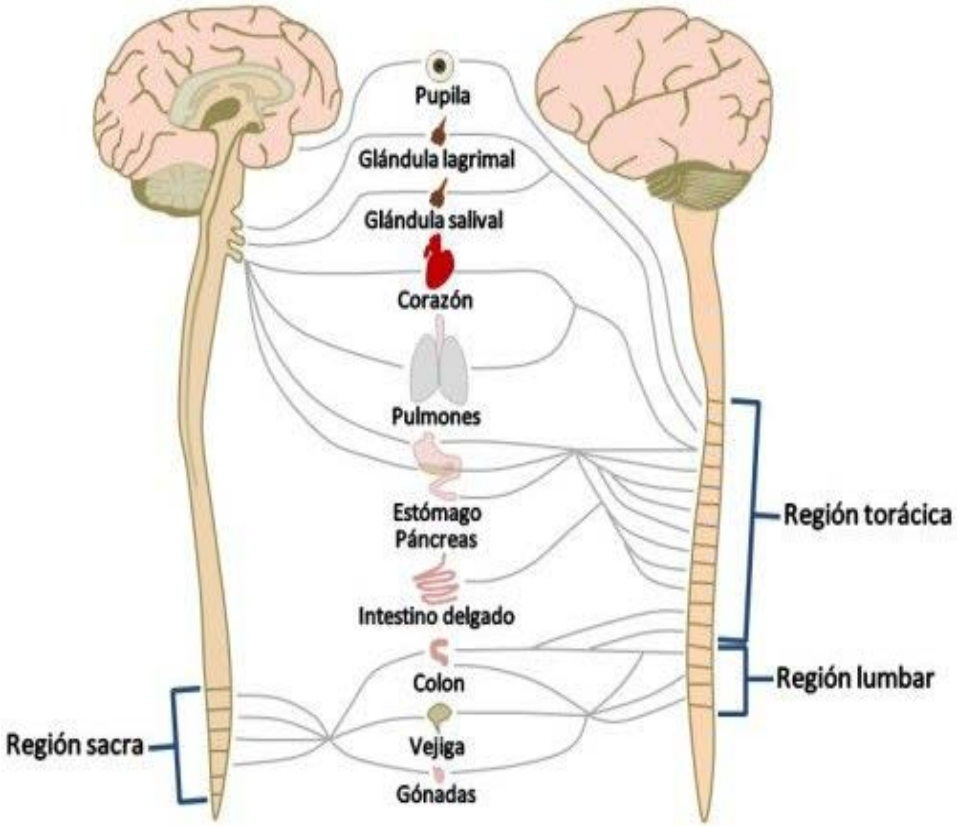




Clínica según depósito neural o parenquimatoso

AFECTACIÓN DE SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO Y SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

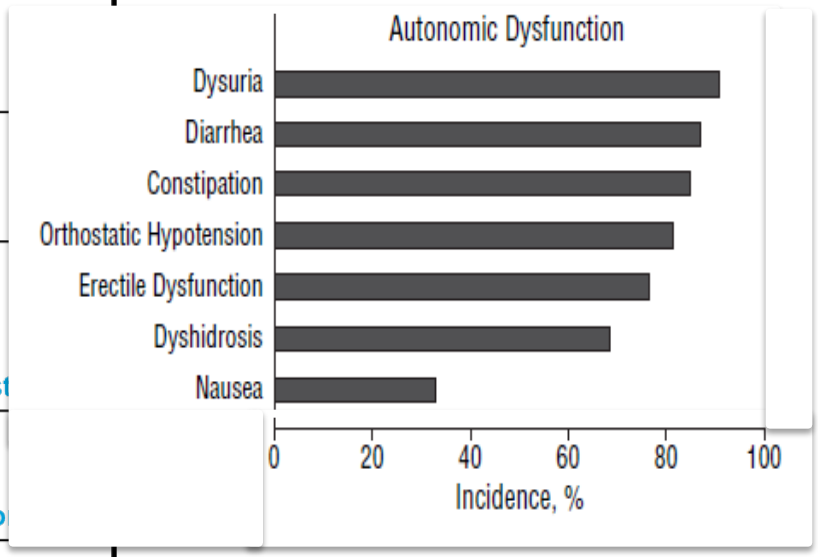




Planté-Bordeneuve. Familial amyloid polyneuropathy. Lancet Neurol 2011

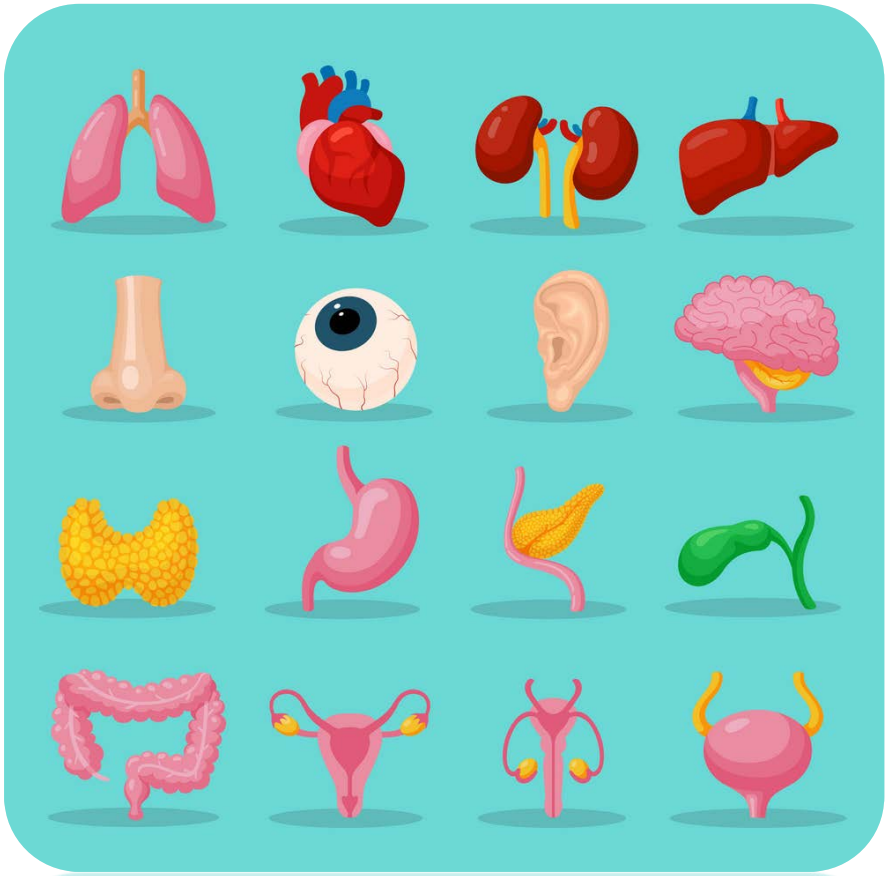
AFECTACIÓN SISTEMA NERVIOSO VEGETATIVO

	Manifestaciones disautonómicas AhTTR
Gastrointestinales	• Xerostomía • Gastroparesia (saciedad precoz, náuseas, vómitos) • Diarrea/estreñimiento -> malabsorción • Incontinencia fecal • Insuficiencia pancreática -> maladigestión, malabsorción • Pérdida de peso involuntaria
Endocrinológicas	• Hipoglucemias • Déficit de EPO -> anemia • Dishidrosis
Cardiocirculatorias	• Hipotensión ortostática • Síncopes • Arritmias • Trastornos vasomotores distales -> alts. Tª dist
Oculares	• Xeroftalmia • Anomalías vasos conjuntivales • Alteraciones morfológicas del iris: pupila festo
Génito-urinarias	• Sequedad vaginal: dispareunia • Hipotonía suelo pélvico • Vejiga neurógena • Disfunción eréctil, eyaculación retrógrada



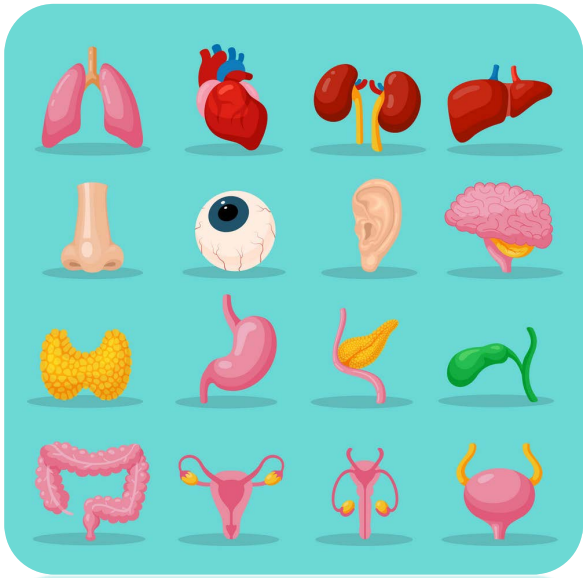
Ando Y. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. Arch Neurol. 2005

AFECTACIÓN MULTIORGÁNICA DE LA AhTTR



Penetrancia incompleta, expresividad variable, heterogeneidad clínica

MANIFESTACIONES CLÍNICAS AhTTR



Tipo de mutación

Table 1 Most abundant TTR mutations and their clinical manifestations

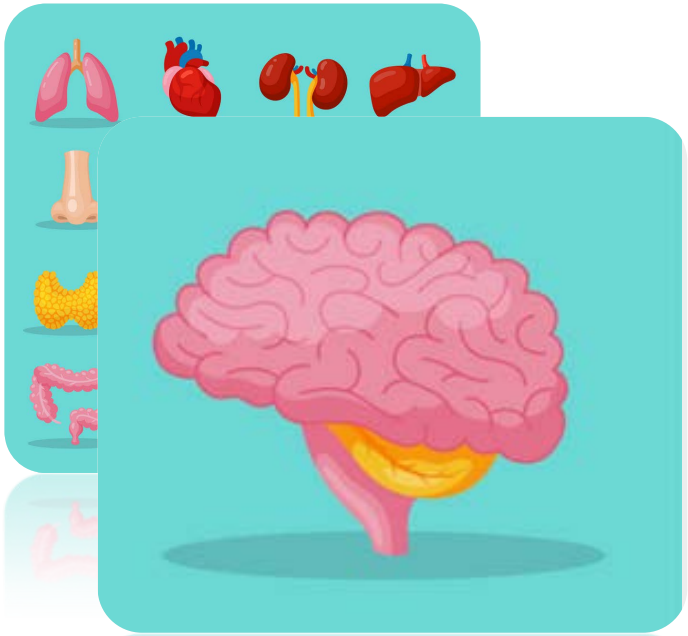
Mutation	Sensory neuropathy	Motor neuropathy	Gastrointestinal symptoms	Cardiac complications
V30M	707 (89.5%)	305 (38.6%)	547 (69.3%)	212 (26.9%)
V122I	35 (60.3%)	11 (19.0%)	16 (27.1%)	57 (96.6%)
S50R	26 (89.7%)	16 (55.2%)	19 (65.5%)	13 (44.8%)
E89Q	21 (95.5%)	10 (45.5%)	13 (68.4%)	13 (65.0%)
T60A	16 (80.0%)	5 (25.0%)	8 (40.0%)	19 (90.5%)
F64L	18 (90.0%)	11 (55.0%)	10 (50.0%)	7 (35.0%)
S77Y	16 (94.1%)	8 (47.1%)	12 (70.6%)	9 (52.9%)
I68L	7 (46.7%)	6 (40.0%)	2 (13.3%)	13 (86.7%)
I107V	10 (83.3%)	9 (75.0%)	7 (58.3%)	8 (66.7%)
G47A	8 (72.7%)	2 (18.2%)	2 (18.2%)	1 (9.1%)
L111M	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	7 (70.0%)

Edad de inicio

INICIO PRECOZ (Early onset) vs INICIO TARDÍO (late onset

Wixner et al. THAOS: gastrointestinal manifestations of transthyretin amyloidosis-common complications of a rare disease. Orphanet Journal of Rare Diseases 2014

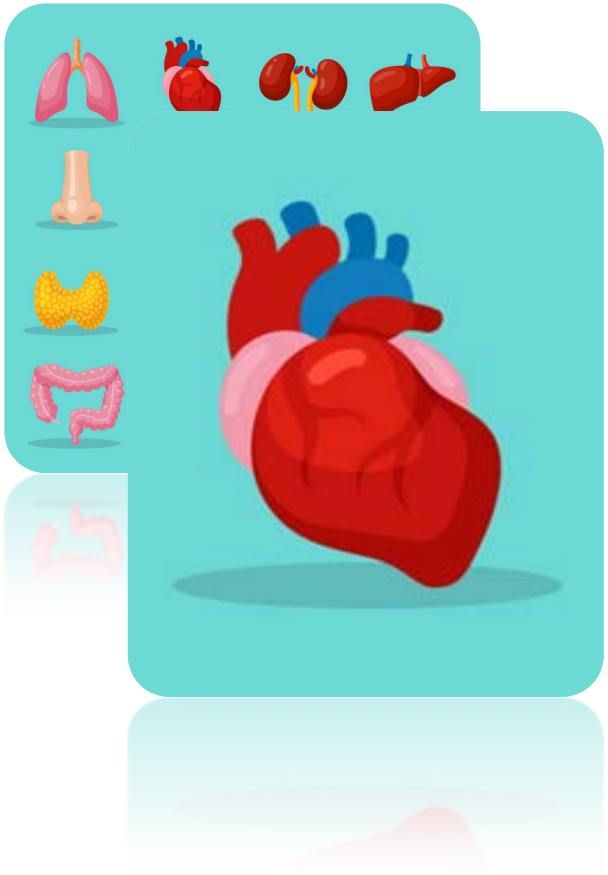
AFECTACIÓN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL



- Depósito de TTR meníngeo-vascular con extensión a corteza superficial
- Mutaciones con especial predilección por SNC (formas oculoleptomeníngeas). **Raro en Val30Met pero ya descrito en pacientes trasplantados** (varones, larga enfermedad)
- **11-31% episodios neurológicos:** AVC, AITs, hidrocefalia, afasia, ataxia, deterioro cognitivo y evolución a demencia.

Maia L et al. CNS involvement in V30M transthyretin amyloidosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015.
Sekijima Y et al. Cerebral amyloid angiopathy in posttransplant patients with hereditary ATTR amyloidosis. Neurology 2016.
Freitas Castro V et al. Cognitive impairment in liver transplanted patients with transthyretin-related amyloid Polyneuropathy. Amyloid 2017.

AFECTACIÓN CARDÍACA



- Grandes variaciones según tipo de mutación. **Principal factor pronóstico.**
- Alteraciones s/estructura:
  - Infiltración de miocardio: HVI con fisiología restrictiva -> **INSUFICIENCIA CARDÍACA DIASTÓLICA.**
  - **Trastrornos del ritmo cardíaco: Bloqueos auriculoventriculares**
  - Disfunción valvular
  - Afectación de la microvasculatura: isquemia-angina

Damy T, Maurer MS, Rapezzi C, et al. Clinical, ECG and echocardiographic clues to the diagnosis of TTR-related cardiomyopathy. Open Heart 2015.

AFECTACIÓN GASTROINTESTINAL

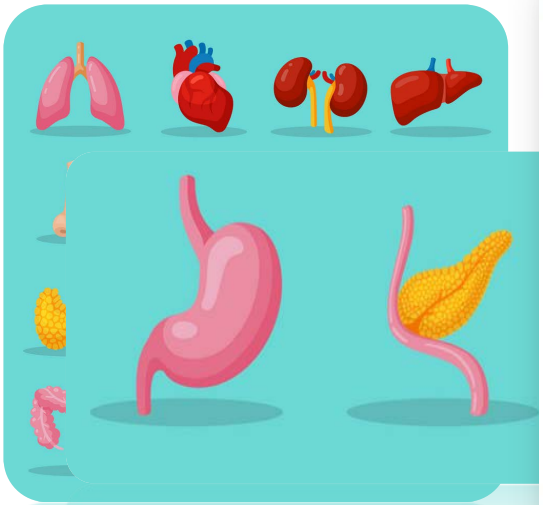
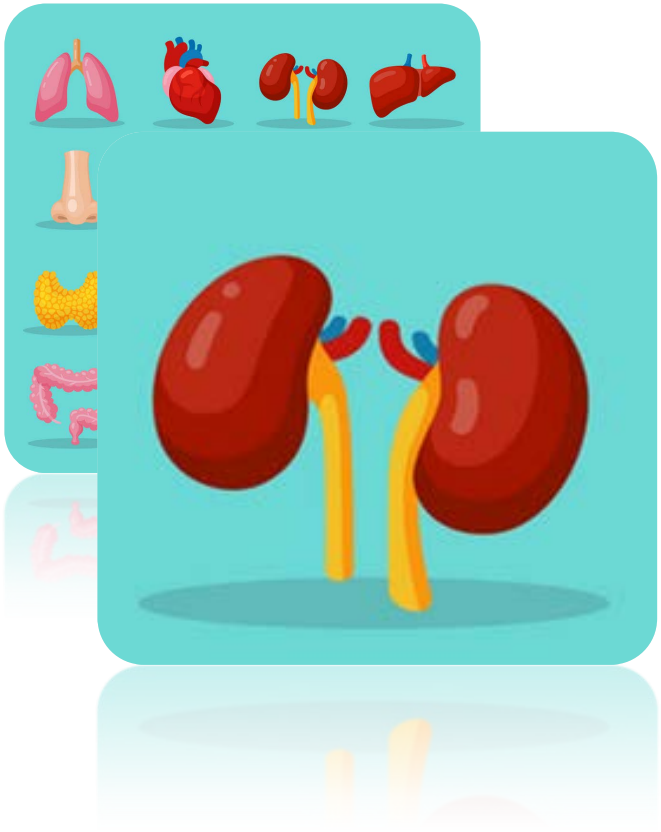


Table 2 Distribution of GI symptoms in patients with ATTR amyloidosis

Symptom	Wild-type n = 140	TTR mutation n = 1114
Any GI symptom	21 (15.3%)	696 (63.0%)
Early satiety	5 (3.6%)	291 (26.4%)
Nausea	3 (2.2%)	189 (17.1%)
Vomiting	0 (0.0%)	147 (13.4%)
Constipation	5 (3.6%)	230 (20.9%)
Diarrhea/constipation	2 (1.5%)	267 (24.3%)
Diarrhea	5 (3.6%)	218 (19.8%)
Fecal incontinence	0 (0.0%)	68 (6.2%)
Unintentional weight loss	4 (2.9%)	346 (31.5%)

Wixner et al. THAOS: gastrointestinal manifestations of transthyretin amyloidosis-common complications of a rare disease. Orphanet Journal of Rare Diseases 2014.

AFECTACIÓN RENAL



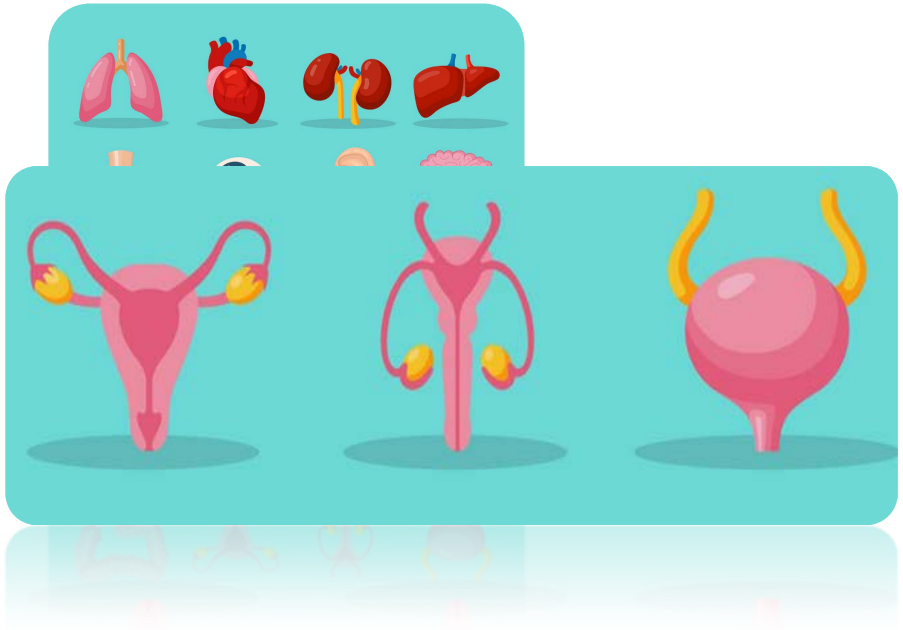
- **Microalbuminemia** (tubular-intersticial), proteinuria y evolución a **sdr. nefrótico** (glomerular)
- **Insuficiencia renal terminal – hemodiálisis**
- **Hipostenuria** (tubular-intersticial)
- **Nefropatía por reflujo** (cicatrices por ITUs repetición)

Lobato L, Rocha A. Transthyretin amyloidosis and the kidney. Clin J Am Soc Nephrol 2012: 1337-1346.

Lobato L. End-stage renal disease and dialisis in hereditary amyloidosis TTR Val30Met: presentation, survival and prognosis. Amyloid 2004;11:27-37.

Moreira Cl et al. The ever-growing understanding of transthyretin amyloidosis nephropathy. Amyloid 2017. 2017 Mar;24(sup1):117-118.

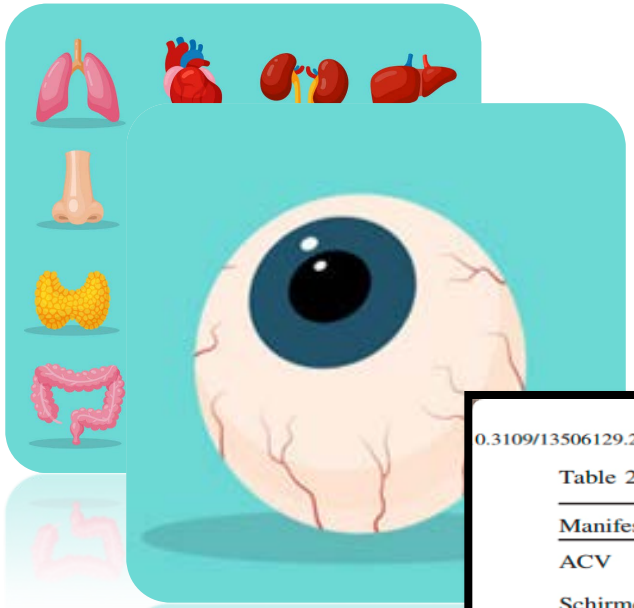
AFECTACIÓN GENITOURINARIA



- **Hasta el 50% pueden padecerla al inicio de la enfermedad**
- **Vejiga neurógena** con episodios de retención aguda de orina
- **Infecciones urinarias recurrentes**.
- **Disfunción eréctil** (debut de la enf.?), **eyaculación retrógrada**.
- Hipotonía de suelo pélvico
- Dispareunia

Gomes MJ, et al. Female sexual and pelvic floor muscles dysfunctions in familial amyloidotic polyneuropathy. Arch Esp Urol 2012.
Andrade MJ. Lower urinary tract dysfunction in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. Neurourol Urodyn 2009.

AFECTACIÓN OCULAR



- **Asociada a curso prolongado de la enfermedad**
- (24%-50% s/series en ptes. con 4-7 años de seguimiento)
- 25% de las mutaciones tienen afectación ocular
- Irregular respuesta a los tratamientos quirúrgicos
- **Frecuentes recaídas; riesgo de ceguera**
- Depósitos vítreos, cataratas, HTiO y glaucoma,

0.3109/13506129.2015.1015678 *Oculopathy in familial amyloidosis polyneuropathy*

Table 2. Number of patients/eyes, prevalence and age of patients with or without ocular manifestations (median, IQR).

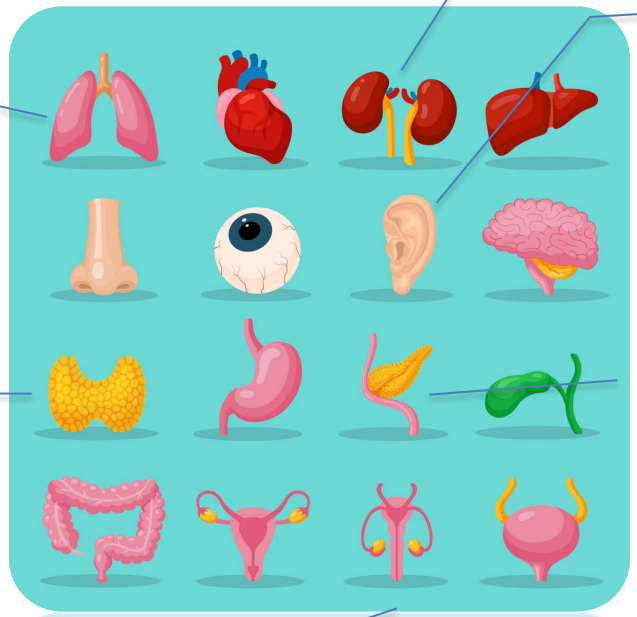
Manifestation		Patients/eyes	Prevalence	Median age	IQR	*p* Value
ACV	+	68/136	14.3%	44.5	40.0–49.3	0.793
	–	409/818		44.5	38.1–52.0	
Schirmer test	+	320/635	67%	46.4	41.0–53.7	<0.001
	–	157/319		39.9	36.1–45.3	
TBUT	+	379/751	79.5%	44.6	38.9–51.2	0.859
	–	98/203		43.1	38.0–54.0	
DAI	+	183/350	38.4%	46.1	40.8–52.9	0.007
	–	294/604		42.8	37.7–50.6	
Scalloped Iris	+	133/238	27.9%	46.4	41.6–53.2	0.006
	–	344/716		43.1	37.9–50.6	
DAL	+	157/308	32.9%	46.1	39.9–52.9	0.109
	–	320/646		43.2	38.2–51.2	
Vitreous amyloidosis	+	83/139	17.4%	46.8	40.8–53.3	0.045
	–	394/815		43.7	38.0–51.1	
Retinal angiopathy	+	21/32	4.4%	47.9	39.9–56.0	0.281
	–	456/922		44.3	38.3–51.1	
Glaucoma	+	97/165	20.3%	46.2	40.3–53.3	0.079
	–	380/789		43.8	38.2–50.6	

Beirao JM. Ophthalmological manifestations in hereditary transthyretin (ATTR V30M) carriers: a review of 513 cases. Amyloid 2015.
Reynolds et al. Ocular manifestations of familial transthyretin amyloidosis. American Journal of Ophthalmology 2017.

OTROS ÓRGANOS AFECTADOS

Apnea Obstructiva del Sueño
Bodez D et al. Sleep 2016

Anemia
Beirao I et al. Clin Nephrol 2010



Sordera neurosensorial
McColgen P. J Neurol 2015

Disfunción tiroidea
Huang G. Amyloid. 2017

Maladigestión/malabsorción
Wixner J et al. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2018

Alteraciones cutáneas
Lanoue J. Am J Dermatopathol 2016

COMPLICACIONES

- **Cutáneas:** úlceras por presión, quemaduras

Complicaciones registradas (35 pacientes)	Nº de pacientes	Porcentaje
Síndrome del túnel carpiano.	10	23%
Necesidad de ayuda para la deambulación (tetraparesia)	10	23%
Quemaduras	8	20 %
Mal perforante plantar	7	16%
Alteraciones graves de la conducción con colocación de MP.	6	14%
Disautonomía	6	14%
Neuroartropatía	6	14%
Síndrome malabsortivo	4	9%
Vejiga neurógena.	3	7%
Ulceras por presión	2	5%
Infección del tracto urinario	2	5%
Fracturas.	2	5%
Osteomielitis.	1	2.3%
Anemia	1	2.3%
Insuficiencia renal	1	2.3%
Glaucoma	1	2.3%

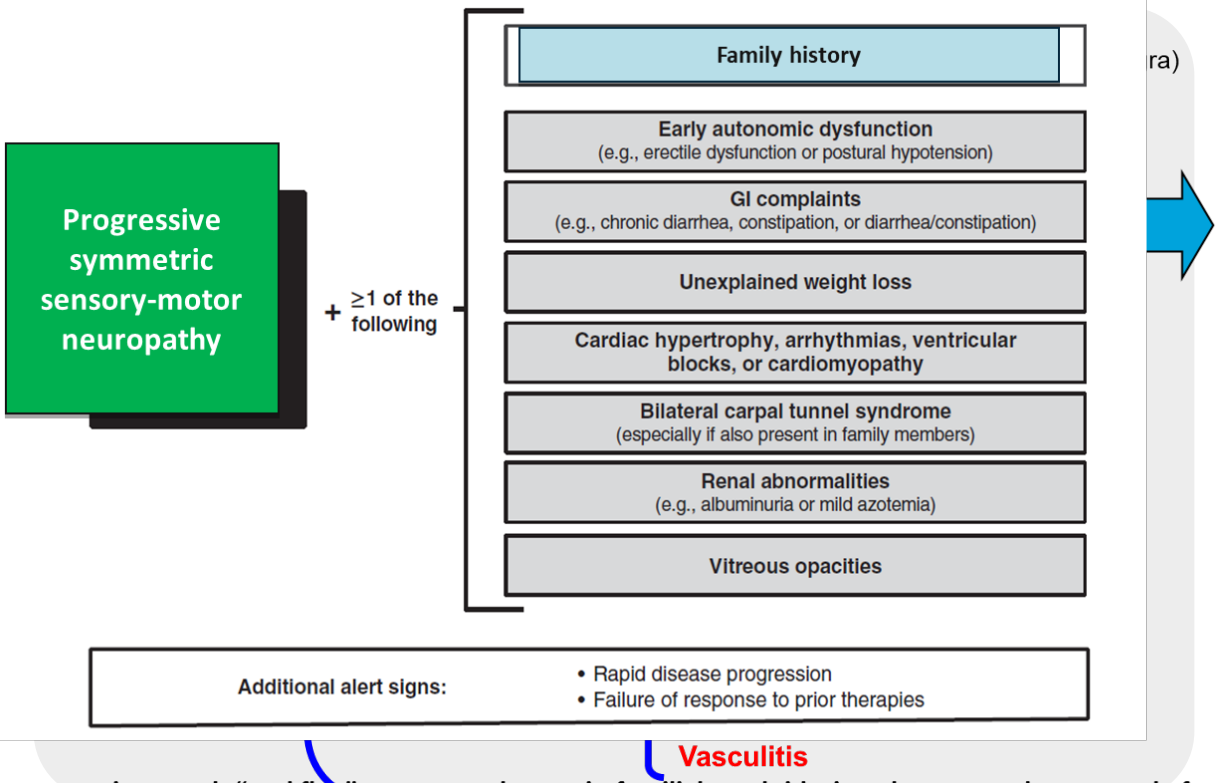
Tabla 1

Sousa M. ARiA 2015

Munar-Qués, M. Polineuropatía amiloidótica familiar o enfermedad de Corino Andrade. JANO 2005: 1134.
López Rubiano Mj, et al. Análisis descriptivo de diversos aspectos podológicos en pacientes con PAF: serie de casos. Rev Esp Podol 2017.
Ericzon B_G et al. Liver transplantation for hereditary transthyretin amyloidosis: after 20 years still the best therapeutic alternative. Transplantation 2015.

DIAGNÓSTICO DE LA AhTTR

- Necesidad de alta sospecha clínica -> demora diagnóstica
- Amplio diagnóstico diferencial en ámbito de Medicina Interna
- Complejidad diagnóstica



TEST GENÉTICO

SECUENCIACIÓN COMPLETA GEN TTR

BIOPSIA
(prescindible en foco endémico)

Conceiçao et al. "Red flag" symptons clusters in familial amyloidotic polyneuropathy. Journal of Peripheral Nervous System 2016;21:5-9.

CONCLUSIONES

- La AhTTR es una enfermedad **sistémica (multiorgánica)**
- Enfermedad **heterogénea** en todos sus aspectos
- La clínica cardinal recae sobre **sistema nervioso periférico y corazón**
- Tiene manifestaciones clínicas diversas según **tipo de mutación, la edad de inicio y duración de la enfermedad**
- **Complicaciones graves** con gran limitación funcional para los pacientes
- **Diagnóstico muy complejo** y necesidad de adecuado manejo en **unidades multidisciplinares**
- **Necesidad de detección precoz para rápida instauración de tratamiento**

Unidad Multidisciplinar de AhTTR HJRJ

- Dra. Borrachero Garro
  crborrachero@gmail.com
- Dr. Muñoz Beamud
  fmbeamud@hotmail.com

GRACIAS POR VUESTRA ASISTENCIA Y ATENCIÓN