

XXXV

Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

IV Congreso Ibérico de Medicina Interna

II Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia

19-21 de Noviembre de 2014
Auditorio y Centro de Congresos
Víctor Villegas. Murcia





XXXV
Congreso Nacional de la Sociedad
Española de Medicina Interna (SEMI)

IV Congreso Ibérico de Medicina Interna
II Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia



19-21 Noviembre 2014
Auditorio y Centro de Congresos Víctor Villegas
Murcia

LAS AMILOIDOSIS SISTÉMICAS

Francisco R. López Andreu
Servicio de Medicina Interna
Hospital General Universitario Reina Sofía
MURCIA



XXXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

IV Congreso Ibérico de Medicina Interna
II Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia



19-21 Noviembre 2014
Auditorio y Centro de Congresos Víctor Villegas
Murcia

ÍNDICE DE MATERIAS

- Concepto y aspectos generales de las amiloidosis
 - ✓ *Componente P*
 - ✓ *Mecanismos de amiloidogénesis*
 - ✓ *Diagnóstico*
- Amiloidosis AA
- Amiloidosis AL
- Miocardiopatía amiloidótica
- Amiloidosis familiares
 - ✓ *PAF I*
 - ✓ *Tratamiento*
 - Trasplante hepático
 - Nuevos fármacos

CONCEPTO Y ASPECTOS GENERALES DE LAS AMILOIDOSIS

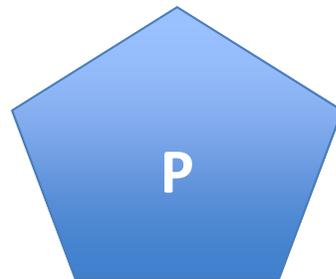
CONCEPTO

Conjunto bastante heterogéneo de entidades clínicas que se producen como consecuencia de un cambio conformacional en alguna proteína autóloga, que adopta un plegamiento en β -hélice, y se deposita, en la matriz extracelular, como un material de naturaleza fibrilar capaz de provocar daño tisular y que goza propiedades tintoriales específicas. Esta conformación β -plegada es particularmente estable a la acción de los enzimas proteolíticos.

Proteínas amiloidogénicas en humanos

Fibril protein	Precursor protein	Systemic and/or localized	Acquired or hereditary	Target organs
AL	Immunoglobulin Light Chain	S, L	A, H	All organs 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, leptomen.
A β 2M	β 2-Microglobulin, wild type	L	A	Musculoskeletal System
	β 2-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
AGel	Gelsolin, variants	S	H	PNS, cornea
ALys	Lysozyme, variants	S	H	Kidney
ALECT2	Leukocyte Chemotactic Factor-2	S	A	Kidney, primarily
AFib	Fibrinogen α , variants	S	H	Kidney, primarily
ACys	Cystatin C, variants	S	H	PNS, skin
ABri	ABriPP, variants	S	H	CNS
ADan*	ADanPP, variants	L	H	CNS
A β	A β protein precursor, wild type	L	A	CNS
	A β protein precursor, variant	L	H	CNS
APP	Prion protein, wild type	L	A	CJD, Fatal insomnia
	Prion protein variants	L	H	CJD, GSS syndrome, Fatal insomnia
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
AQAAP	Odontogenic Ameloblast-Associated Protein	L	A	Odontogenic tumors
ASem1	Semenogelin 1	L	A	Vesicula seminalis
AEnf	Enfuvirtide	L	A	Iatrogenic

ESTRUCTURA DEL AMILOIDE



CADENAS LIGERAS (AL)

SAA (AA)

B₂microglobulina (diálisis)

TTRn (MCA senil)

TTRv (PAF I y II; CM)

APOLIPOPROTEINA A₁ (PAF III)

GELSOLÍN (PAF IV)

OTRAS (Hasta 35)

EL COMPONENTE-P

- Deriva de una proteína normal circulante (SAP).
- EL SAP es una glicoproteína del grupo de las pentraxinas con estructura pentagonal (P). Se produce fundamentalmente en el hígado. Hay producción en los macrófagos (importancia en la amiloidosis).
- Su fracción hidrocarbonada es responsable de las propiedades tintoriales de la amiloide.
- Presente en todas las formas de amiloidosis en todas las especies, por tanto carece de valor para distinguirlas.
- Se comporta como reactante de fase aguda con analogía estructural y funcional con la PCR lo que indica su importancia filogenética.

Mecanismos de la amiloidogénesis



- Tendencia intrínseca de la proteína a adoptar una conformación patológica que se hace evidente con la edad (TTR senil).
- Concentraciones persistentemente elevadas de una proteína (β_2 -microglobulina).
- Sustitución de un aa. por otro en la cadena de una proteína (amiloidosis hereditarias).
- Remodelado proteolítico del precursor (Alzheimer).
- Combinación de estos mecanismos.

N Engl J Med 2003; 349: 583-89

Las Amiloidosis como enfermedades conformacionales

- La agregación patológica de las proteína se debe a una reducción de los puentes que confieren estabilidad y a la propensión a adoptar más de una conformación.
- La conformación adecuada disminuye la capacidad de daño tisular.
- Algunas proteínas precisan de mucha plasticidad conformacional para ejercer su función fisiológica existiendo un equilibrio inestable entre la función y la autoagregación.
- En este grupo se encuadran las proteínas amiloidogénicas.

N Engl J Med 2003; 349: 583-89

Especificidad tisular de los depósitos de amiloide

La importante diversidad de los depósitos de amiloide es uno de los enigmas sin resolver. (β_2 -microglobulina articulaciones, TTR nervios, Fibrinógeno A α riñón. La AL tiene una distribución más generalizada.

CONCURRENCIA DE VARIOS FACTORES

- ✓ Alta concentración a bajo pH.
- ✓ Procesos proteolíticos y presencia de trazas de fibrillas.
- ✓ Interacción con glicosaminoglicanos o receptores de superficie (RAGE).
- ✓ En la AL el reconocimiento del colágeno por las fibrillas.
- ✓ Tropismo de alguna cadenas ligeras λ derivadas de la línea germinal 6 α por el riñón.

N Engl J Med 2003; 349: 583-89

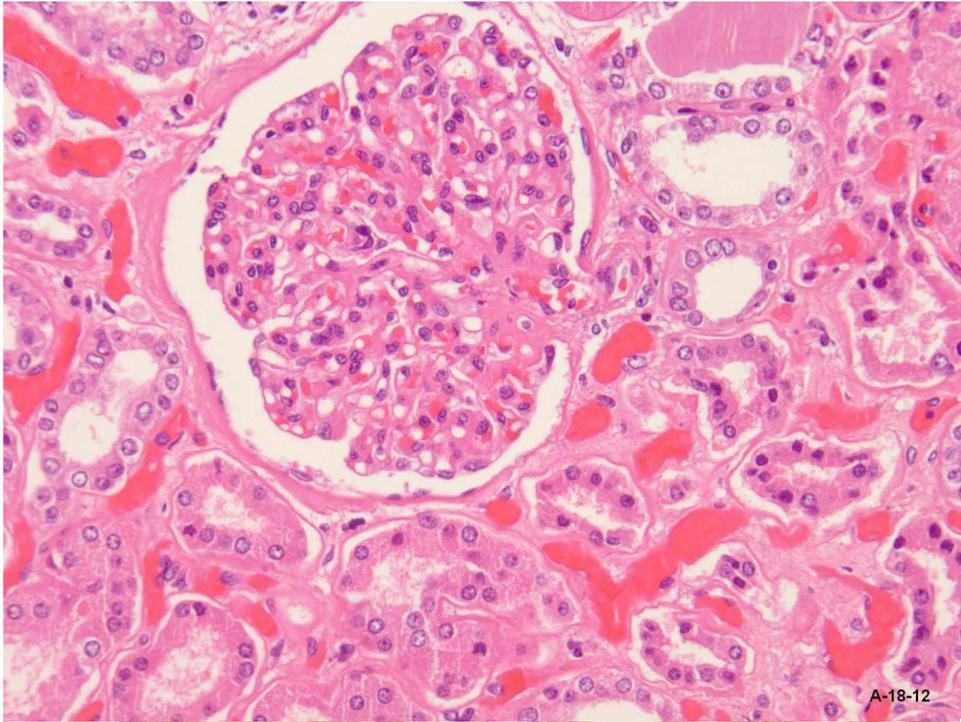
AMILOIDOSIS SISTÉMICAS

Tipos y Órganos Afectos

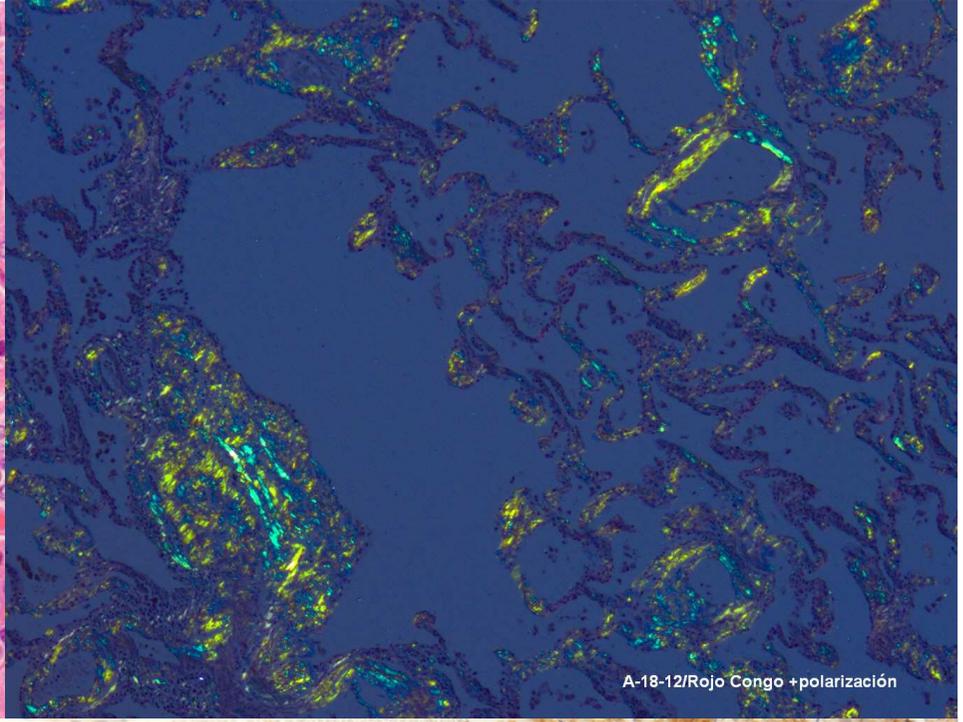
Amyloid type	Precursor protein (main synthesizing organ)	Organ involvement					
		Heart	Kidney	Liver	PNS	ANS	ST
AL amyloidosis	Immunoglobulin light chain (bone marrow)	++	++	+	+	+	+
Hereditary ATTR amyloidosis	Mutated transthyretin (liver)	++	±	-	++	+	-
Hereditary AApoAI amyloidosis	Mutated apolipoprotein AI (liver, Gastrointestinal tract)	++	+	++	-	-	-
AA (reactive) amyloidosis	Serum amyloid A protein (liver)	±	++	+	-	+	-
Senile systemic amyloidosis	Wild type transthyretin (liver)	++	-	-	-	-	-

ANS, autonomic nervous system; ST, soft tissues; and PNS, Peripheral nervous system.

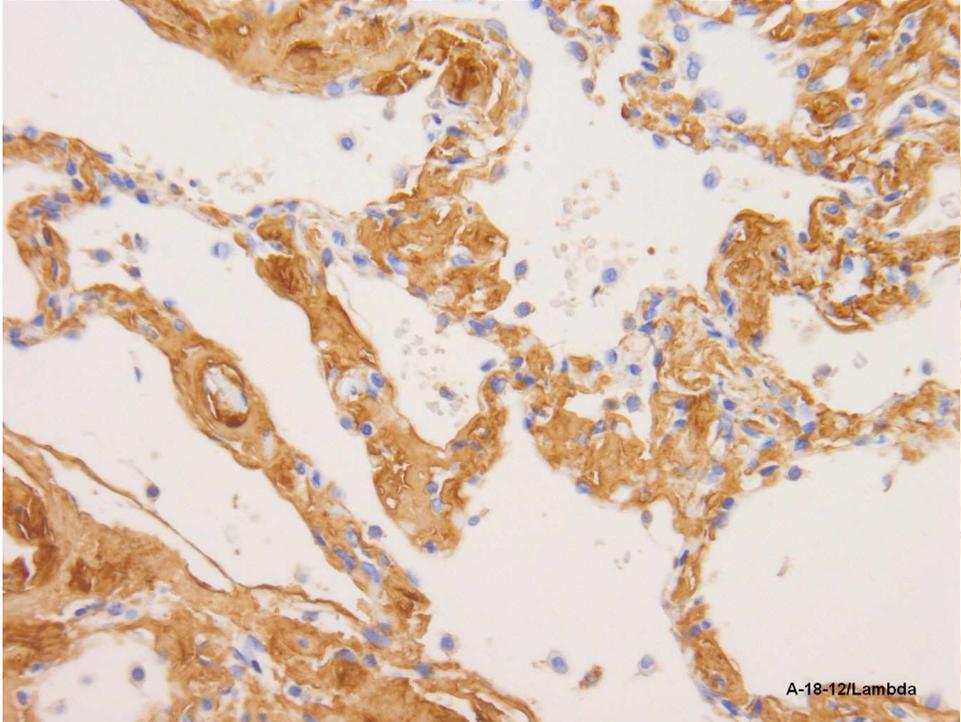
Palladini G. Eur J of Internal Medicine 24 (2013) 729-39



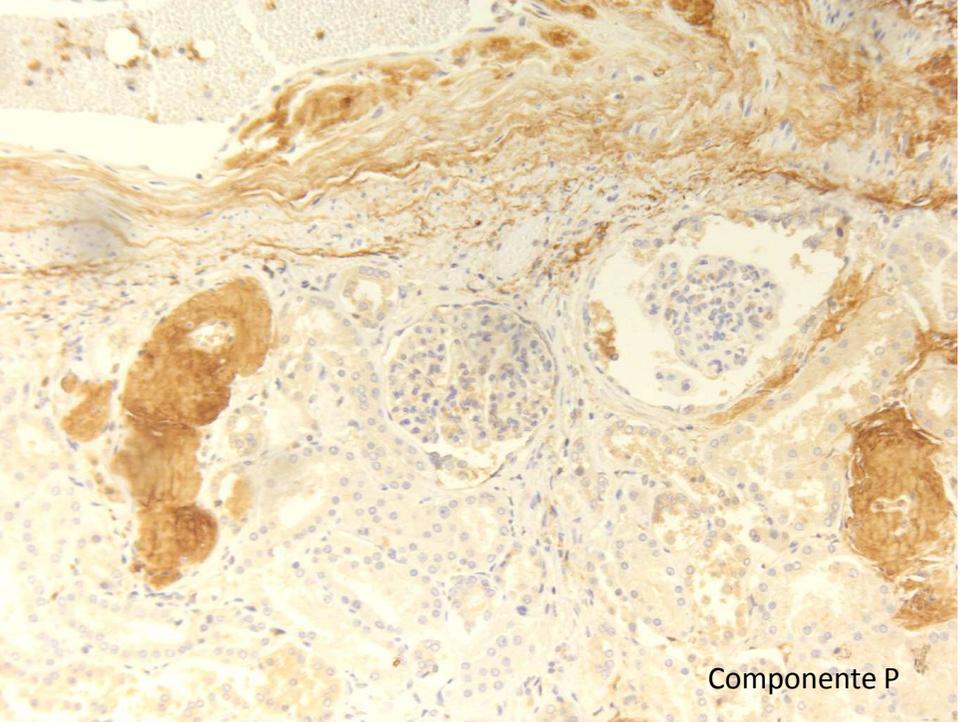
A-18-12



A-18-12/Rejo Congo +polarización



A-18-12/Lambda



Componente P

EVALUATION OF SYSTEMIC AMYLOIDOSIS BY SCINTIGRAPHY WITH ¹²⁵I-LABELED SERUM AMYLOID P COMPONENT

PHILIP N. HAWKINS, M.B., B.S., M.R.C.P., J. PETER LAVENDER, F.R.C.R., F.R.C.P.,
AND MARK B. PEPYS, M.D., PH.D., F.R.C.P.

DIAGNÓSTICO SEMICUANTITATIVO

Table 2. Organ Distribution of ¹²⁵I-SAP in Patients with Systemic AA Amyloidosis and Patients with AL Amyloidosis.

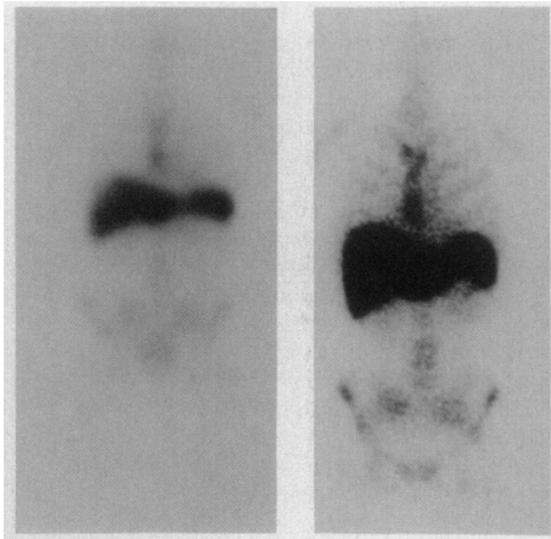
ORGAN OR TISSUE	TYPE OF AMYLOIDOSIS	
	AA	AL
No. of patients	25	25
	<i>no. (percent)</i>	
Spleen*	25 (100)	18 (72)
Liver†	8 (32)	15 (60)
Kidneys	19 (76)	5 (20)
Adrenals‡	6 (24)	1 (4)
Carpal region§	0 (0)	4 (22)
Bone marrow	0 (0)	5 (20)
Skin	0 (0)	2 (8)

CONCLUSIÓN: La gammagrafía tras la inyección de SAP-I¹²⁵ puede ser utilizada para el diagnóstico, localización y monitorización de la extensión de los depósitos en las amiloidosis sistémicas.

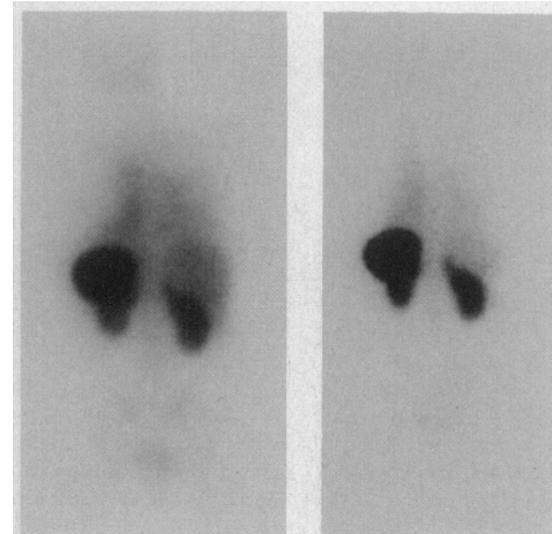
Diagnóstico semicuantitativo. Gammagrafía I¹²³ SAP

Se inyecta SAO marcado procedente de un donante sano. Es captado rápidamente por los depósitos de amiloide.

La gammagrafía a las 24 horas proporciona una cartografía de los depósitos menos corazón y nervios periféricos. Se investiga además la radiactividad plasmática a las 6 horas.



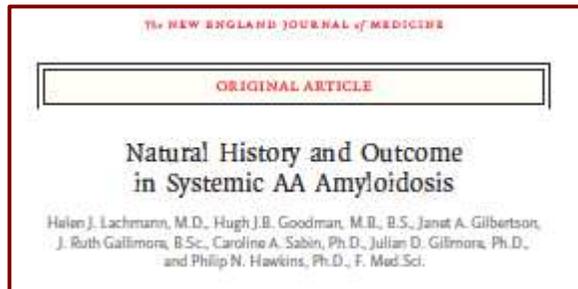
Amiloidosis AL basal y progresión a los seis meses



Amiloidosis AA basal y disminución de los depósitos a los doce meses

Diagnóstico semicuantitativo. Gammagrafía I¹²³ SAP

- Diagnóstico de presencia de amiloidosis en casos de clínica compatible y biopsias negativas.
- Aproximación a la cuantía y distribución de la amiloide.
- Como guía para seleccionar el lugar de posteriores biopsias
- Control evolutivo tanto de la progresión como de la posible regresión de los depósitos tras un tratamiento potencialmente útil.
- Diagnóstico temprano de la enfermedad en portadores asintomáticos de PAF puesto que la fase preclínica puede ser larga.



AMILOIDOSIS AA GENERALIDADES

La sobreproducción mantenida de SAA es imprescindible para el desarrollo de amiloidosis AA, pero por razones que desconocemos, solo una minoría de pacientes con procesos inflamatorios crónicos desarrolla amiloidosis.

Los depósitos de amiloide regresan en el 60% de los pacientes que mantienen niveles de SAA <10mg/l; pero se mantienen estables en el resto.

Aunque hay depósitos en hígado, bazo, suprarrenales e intestino, el cuadro clínico de la amiloidosis AA está dominado por la disfunción renal con proteinuria.

N Engl J Med 2007; 356:2361-71

AMILOIDOSIS AA. Entidades Asociadas

Table 1. Underlying Disorders and Treatment in 374 Patients with AA Amyloidosis.*

Underlying Disorder	No. of Patients (%)	Examples of Treatment
Chronic inflammatory arthritis	224 (60)	Immunosuppressive agents: chlorambucil (Leukeran, GlaxoSmithKline) or cyclophosphamide (Cytoxan, Bristol-Myers Squibb); methotrexate (Rheumatrex, Wyeth-Ayerst). Biologic agents: anti-TNF therapies and interleukin-1-receptor antagonists
Rheumatoid arthritis	123 (33)	
Juvenile idiopathic arthritis	64 (17)	
Other chronic inflammatory arthritides	37 (10)	
Chronic sepsis	56 (15)	
Bronchiectasis	20 (5)	Surgery, physiotherapy, and antibiotics
Injection-drug abuse	13 (4)	Drug rehabilitation programs and antibiotics
Complications of paraplegia (infected pressure sores, urinary infection)	8 (2)	Physiotherapy, treatment of pressure ulcers, procedures for urinary drainage, and antibiotics
Other	7 (2)	Surgery and antibiotics
Osteomyelitis	5 (1)	Surgery and antibiotics
Tuberculosis	3 (1)	Antituberculous therapy
Periodic fever syndromes	32 (9)	
Familial Mediterranean fever	20 (5)	Colchicine
TNF-receptor-associated periodic fever syndrome	6 (2)	Anti-TNF therapy
Muckle-Wells syndrome	4 (1)	Interleukin-1-receptor antagonist
Hyper-IgD and periodic fever syndrome	2 (<1)	Anti-TNF therapies and interleukin-1-receptor antagonist
Crohn's disease	17 (5)	Anti-TNF therapies, surgical resection, immunosuppressive agents
Miscellaneous	22 (6)	
Castleman's disease	7 (2)	Surgical excision
Neoplasia (lymphoma, mesothelioma)	4 (1)	Chemotherapy
Vasculitis	4 (1)	Immunosuppressive agents
Other	7 (<2)	
Unknown	23 (6)	

* Percentages may not sum to 100 because of rounding. A patient may have had more than one underlying disease. TNF denotes tumor necrosis factor.

AMILOIDOSIS AA. PRONÓSTICO AJUSTADO A LOS NIVELES DE SAA

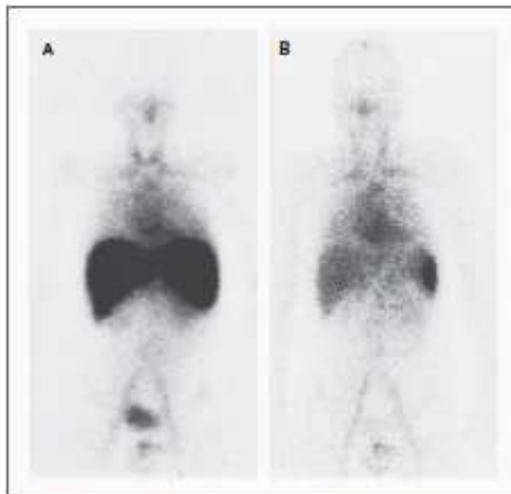


Figure 2. Regression of AA Amyloid Deposits in a Patient with Familial Mediterranean Fever.

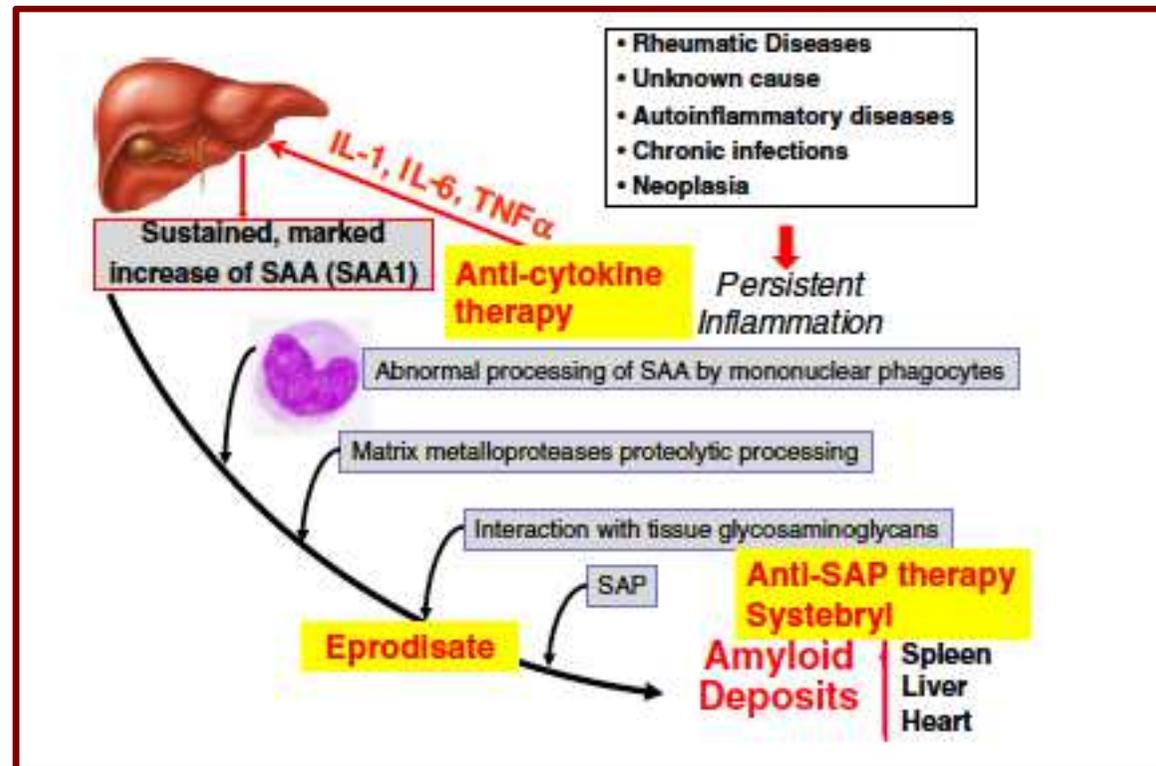
A patient with extensive amyloidosis complicating untreated familial Mediterranean fever, which subsequently responded to colchicine therapy, underwent serial ¹²³I-labeled SAP scintigraphy. The anterior whole-body image obtained at diagnosis (Panel A) shows hepatic and splenic amyloid deposits, whereas the follow-up image obtained 5 years later (Panel B) shows only minor residual amyloid deposits in the spleen with a normal blood-pool background. The median SAA concentration during the 5-year interval was 3 mg per liter.

Table 3. Unadjusted Relative Risk of Death Associated with the Most Recent Median Annual SAA Concentration during Follow-up.*

SAA Octile (mg/liter)	Relative Risk (95% CI)	P Value
<4	1.0	
≥4 to <9	3.9 (1.5–10.4)	0.007
≥9 to <16.7	5.1 (2.7–9.4)	0.003
≥16.7 to <28	7.0 (3.7–13.4)	0.07
≥28 to <45.6	9.1 (4.8–17.2)	0.008
≥45.6 to <87	12.1 (6.9–21.4)	<0.001
≥87 to <155	17.0 (8.6–33.8)	<0.001
≥155	17.7 (8.7–36.0)	<0.001

N Engl J Med 2007; 356:2361-71

AMILOIDOSIS AA. PATOGENIA Y POSIBLES TRATAMIENTOS

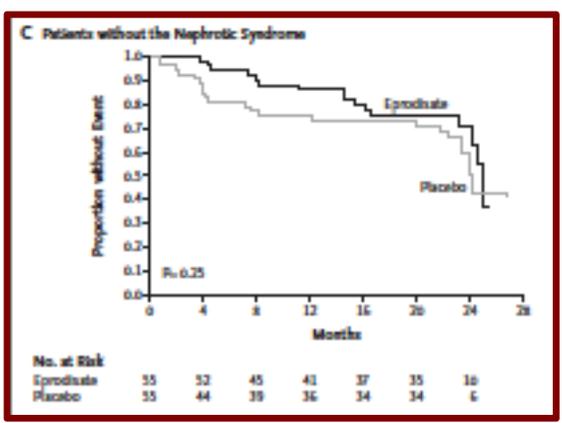
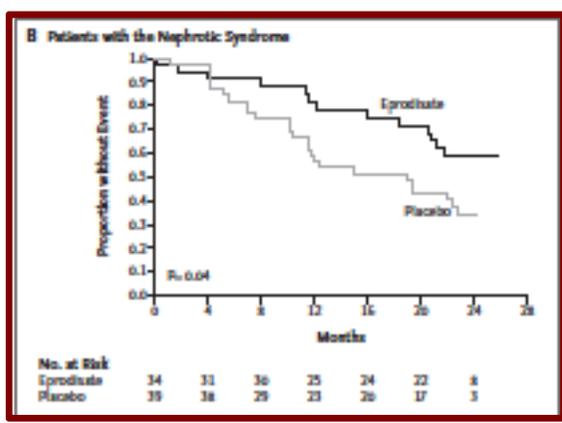
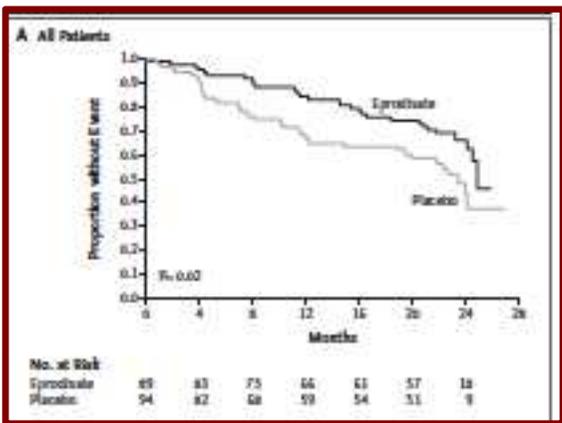


Obici L, Merlini G. Autoimmunity Reviews 2012



Eprodinate pertenece a una nueva clase de compuestos que interfiere las interacciones entre las proteínas amiloidogénicas y los glicosaminoglicanos y, por tanto, inhibe la polimerización de las fibrillas de amiloide y su depósito en los tejidos.

CONCLUSIONS
 Eprodinate slows the decline of renal function in AA amyloidosis. (ClinicalTrials.gov number, NCT00035334.)



AMILOIDOSIS AA

Ideas para recordar

- El tratamiento enérgico de la enfermedad de base y el diagnóstico precoz de la amiloidosis son fundamentales para prevenir el daño renal severa.
- La afectación renal avanzada se asocia con mal pronóstico.
- El diagnóstico debe perseguir normalizar las concentraciones séricas de SAA.
- La normalización del SAA detiene la progresión de la enfermedad y revierte el daño orgánico.
- Se recomienda monitorizar estrechamente los niveles de SAA para evaluar la eficacia del tratamiento.

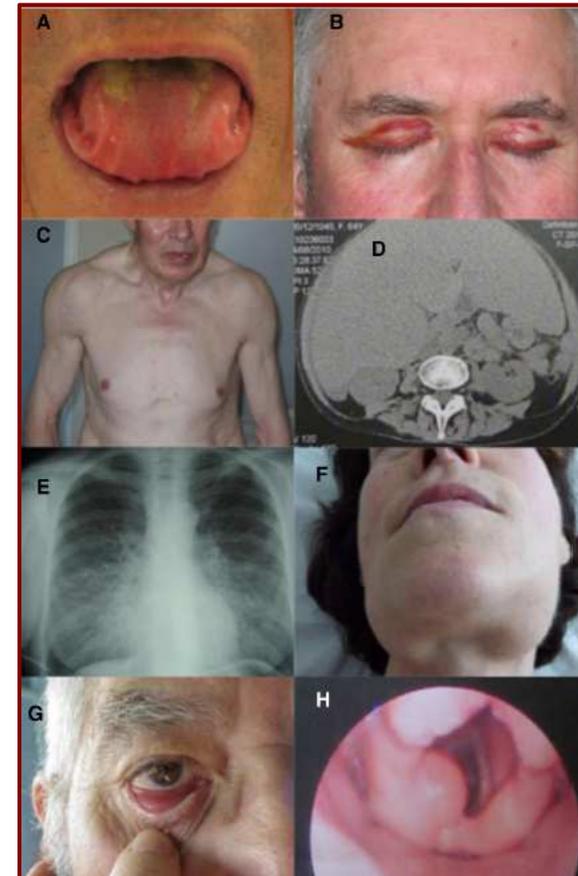
Obici L, Merlini G. Autoimmunity Reviews 2012

AMILOIDOSIS AL (Asociada a Discrasia Inmunocítica)

- Es la forma de A. sistémica mas frecuente en Occidente (hasta el 75%).
- La proteína patógena es una cadena ligera monoclonal producida por una clona de plasmáticas poco llamativa.
- Mecanismo de daño tisular debatido: (toxicidad directa de las cadenas ligeras circulantes y tropismo tisular de las cadenas mutadas).
- Tres genes V λ (IGLV2-14, IGVL6-57 e IGLV3-1) son responsables del 60% de las cadenas λ amiloidogénicas.
- Las cadenas de la familia λ VI se asocian, de manera casi constante, con amiloidosis que presenta afectación renal predominante, mientras el gen IGLV1-44 supone la afectación miocárdica casi constante.

CRITERIOS AFECTACIÓN ORGÁNICA AMILOIDOSIS AL

ORG. AFECTO	CRITERIO
RIÑÓN	Proteinuria > 500 mg/24h, predominantemente albúmina
CORAZÓN	Pro-BNP > 332ng/l (en ausencia de FA o I. renal o en ECO grosor medio en diastole > 12mm sin otra causa.
HÍGADO	Hepatomegalia > 15 cm sin I cardiaca o fosfatasa alcalina > 1,5 veces el límite
SNP	Polineuropatía mixta de predominio en extremidades inferiores. Disfunción autonómica no relacionada con infiltración directa del órgano
T. DIGESTIVO	Biopsia positiva con síntomas
PULMÓN	Biopsia positiva con síntomas
TEJIDOS BLANDOS	Macroglosia, artropatía, claudicación intermitente, lesiones cutaneas, miopatía, s. Tunel carpo



Rev Clin Esp. 2014;134(12):1000-1004



Revista Clínica
Española

www.elsevier.es/rcea



ORIGINAL

Amiloidosis de cadenas ligeras: experiencia en un hospital terciario 2005-2013

I. Krsnik^{a,*}, M. Cabero^a, D. Morillo^a, J. Segovia^b, P. García-Pavía^b,
M. Gómez-Bueno^b y C. Salas^c

^a Servicio de Hematología, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Majadahonda, Madrid, España

^b Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Majadahonda, Madrid, España

^c Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Majadahonda, Madrid, España

Conclusiones: La afectación cardíaca es el principal determinante pronóstico. La rentabilidad de las biopsias de órganos afectados es alta (100% biopsias cardíacas). El tratamiento anti-neoplásico con bortezomib y/o autotrasplante de MO consigue respuestas hematológicas con mejoría de la afectación de órganos.

Naturaleza de la AL

Localización de las biopsias

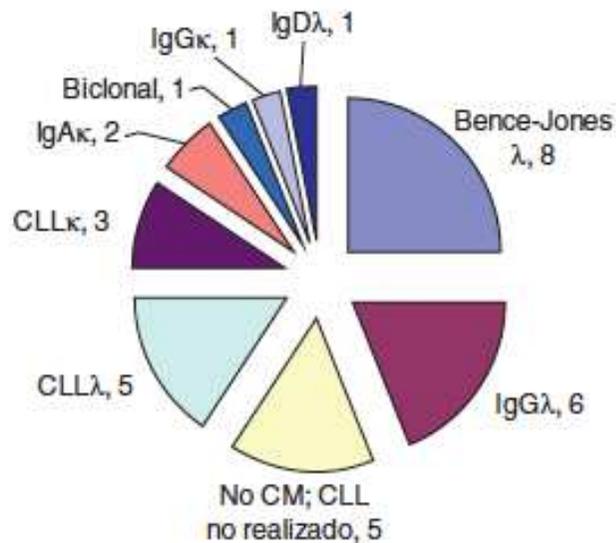
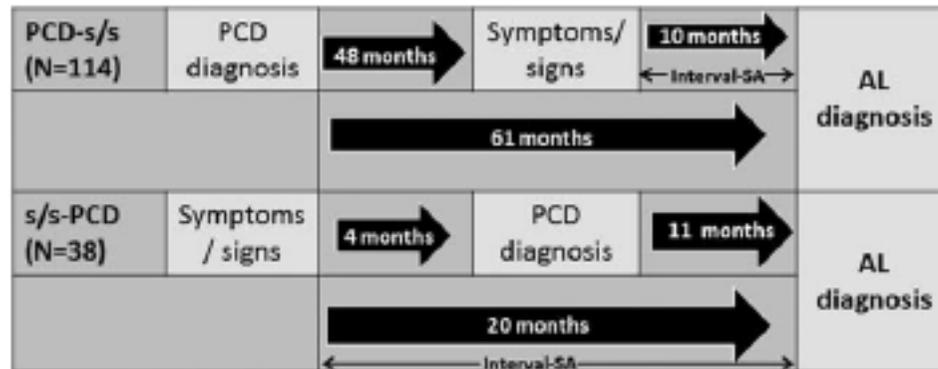


Figura 1 Resultados de inmunofluorescencia en suero. CLL: cadenas ligeras libres.

Tabla 3 Biopsias realizadas/biopsias con depósitos de amiloide

Tejido	Biopsias/ amiloide
Médula ósea	32/16
Corazón	18/18
Riñón	5/5
Colon/recto	5/3
Glándulas salivales	11/4
Grasa subcutánea	5/3
Hígado	2/2
Piel	2/2
Lengua	1/1
Pulmón	1/1
Nervio sural	1/1
Ganglio linfático	1/1

AMILOIDOSIS AL. TIEMPO HASTA EL DIAGNOSTICO



PCD: plasma cell dyscrasia, AL: Immunoglobulin light chain amyloidosis.
Interval SA : interval between symptoms/abnormal laboratory values and amyloid

Am J Hematology 2014; 89:1051-54

Tabla 4 Tratamiento administrado y respuesta obtenida (hematológica y clínica)

Tratamiento	N (vivos)	Respuesta hematológica	Respuesta órganos	Supervivencia (meses)
C bortezomib	7 (5)	6 RC	No No Sí: ↓ NT-proBNP Sí: ↓ NT-proBNP Sí: ↓ NT-proBNP Sí: ↓ NT-proBNP Sí: ↓ NT-proBNP	4 +7 +13 +19 +22 46 +31
C bortezomib +TAMO	1 (1)	1 RC	↑ FEV y síndrome nefrótico	+47
C bortezomib + TxC	4 (3)	4 RC	Síndrome nefrótico No valorable	28, +58, +65, +69
C alquilantes	5 (1)	3 MBRP	2 (macrogllosia, función renal; no respuesta)	35, 46; 11
		1 EE	No	+17
		1 no respuesta	No	11
TAMO	2 (2)	2 RC	Síndrome nefrótico + PNP Síndrome nefrótico	+51 +98
TxC + TAMO	1 (0)	No valorable	No valorable	13
R-CFM	1 (0)	RC	No	6

El signo + denota supervivencia de enfermos que continúan vivos.

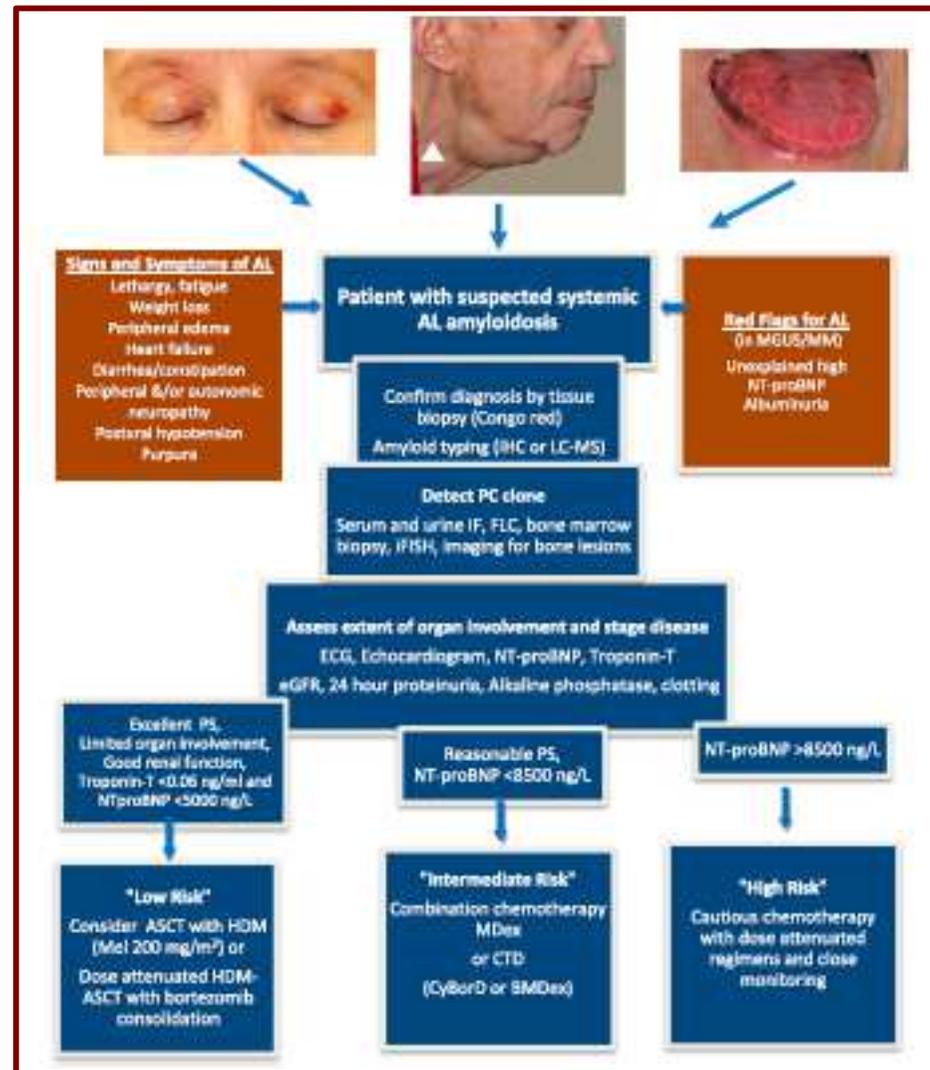
C: combinaciones; EE: enfermedad estable; FEV: fracción de eyección ventricular; MBRP: muy buena respuesta parcial; NT-proBNP: fragmento amino terminal del péptido natriurético cerebral; PNP: polineuropatía; RC: respuesta completa; R-CFM: rituximab-ciclofosfamida; TAMO: trasplante autólogo de médula ósea; TxC: trasplante cardiaco.

Criterios de exclusión para Trasplante autólogo en AL

- Fracción de eyección menor del 45%.
- Presencia de I. Cardíaca estadio III-IV de la NYHA.
- Troponina T > 0,06 ng/ml.
- Grosor del septo > 15mm en ecocardiograma.
- Capacidad de difusión de CO < 50%.
- TA sistólica en supino < 90 mm Hg.
- Afectación significativa de 2 órganos mayores (incluyendo el corazón).

Kapoor P et al. Am J Med 2011; 124; 1006-15

AMILOIDOSIS AL. ESQUEMA GENERAL DE MANEJO



AMILOIDOSIS AL

Ideas a recordar

- La amiloidosis AL puede presentarse aislada o asociada a mieloma, Waldenström o linfomaB.
- La clona amiloidogénica representa un estadio precoz de la transformación maligna de la c. plasmática y puede ser más sensible a la quimioterapia.
- Las cadenas ligeras amiloidogénicas ejercen un efecto tóxico sistémico que puede provocar un rápido deterioro funcional.
- El diagnóstico precoz es fundamental para preservar la función de órganos vitales y permitir un tratamiento intensivo más eficaz.
- La severidad de la afectación cardíaca es el determinante fundamental de la supervivencia.
- Los tratamientos disponibles permiten mejorar la calidad de vida y mejorar la supervivencia en al menos 2/3 de los pacientes.

MIOCARDIOPATÍA AMILOIDÓTICA

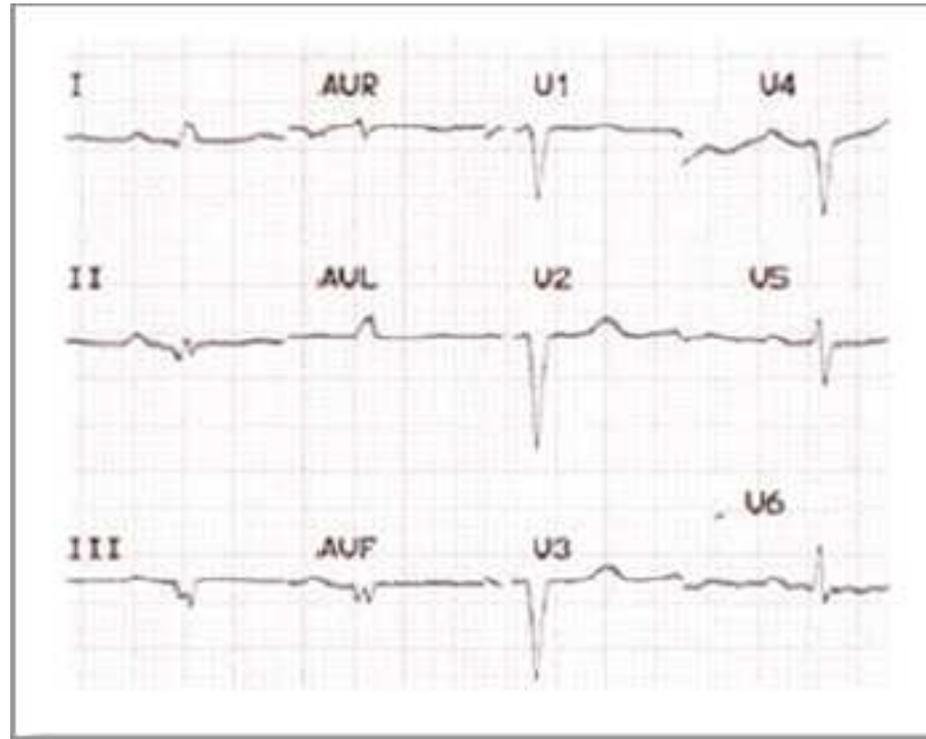
AMILOIDOSIS SISTÉMICAS CON AFECTACIÓN CARDIACA

Amyloid Type	Precursor Protein	Typical Decade of Presentation	Cardiac Involvement	Other Organ Involvement	Treatment	Prognosis (Median Survival)
Primary (AL) amyloidosis	Monoclonal light chain	6th or 7th decade (but can be any)	40% to 50%	Renal, liver, soft tissue, neuropathy	Chemotherapy or peripheral blood stem cell transplantation	48 mo but 8 mo for advanced-stage disease
Transthyretin amyloidosis						
ATTR (V30M)	Variant transthyretin	3rd or 4th decade (but geographical variation)	Uncommon (but can occur in older patients)	Peripheral and autonomic neuropathy	Liver transplantation (younger cases) not proven in others	Good with liver transplantation for V30M progressive disease
ATTR (T60 A)	Variant transthyretin	6th decade	Up to 90% by diagnosis	Peripheral and autonomic neuropathy	Liver transplantation possible in selected patients	Variable with liver transplantation
Wild-type ATTR	Wild-type transthyretin	70 y (but remains a consideration after 50 y)	Almost all cases	Carpal tunnel syndrome	Supportive	7 to 8 y
ATTR Ile 122	Variant transthyretin	6th decade or older	Almost all cases	Carpal tunnel syndrome	Supportive	7 to 8 y
Apolipoprotein A1 (ApoA1)	Variant apolipoprotein	6th decade or older	Rare	Predominantly renal	Renal (±liver) transplantation	Usually slowly progressive (y)
Secondary (AA) amyloidosis	Serum amyloid A (SAA)	Any	Rare	Renal, liver	Treat underlying inflammatory condition	Good
Atrial natriuretic peptide (ANP)	ANP	70 y or older	All cases but significance uncertain	None reported	Not needed	-

AMILOIDOSIS CARDIACA. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Miocardiopatía infiltrativa con diferentes patrones hemodinámicos.
- Arritmias tanto auriculares como ventriculares.
- Trastornos de la conducción A-V e intraventricular
- Sincofes.
- Muerte súbita. Frecuente disociación electromecánica.
- Elevado riesgo tromboembólico.
- Evolución diferente de acuerdo a la naturaleza de la amiloide. Peor pronóstico en la amiloidosis AL.
- Respuesta peculiar a los fármacos habituales y riesgo aumentado de toxicidad farmacológica.
- Hipersensibilidad a las catecolaminas exógenas.

ECG



Banyersad, SM et al. J Am Heart Assoc 2012

ECOCARDIOGRAMA

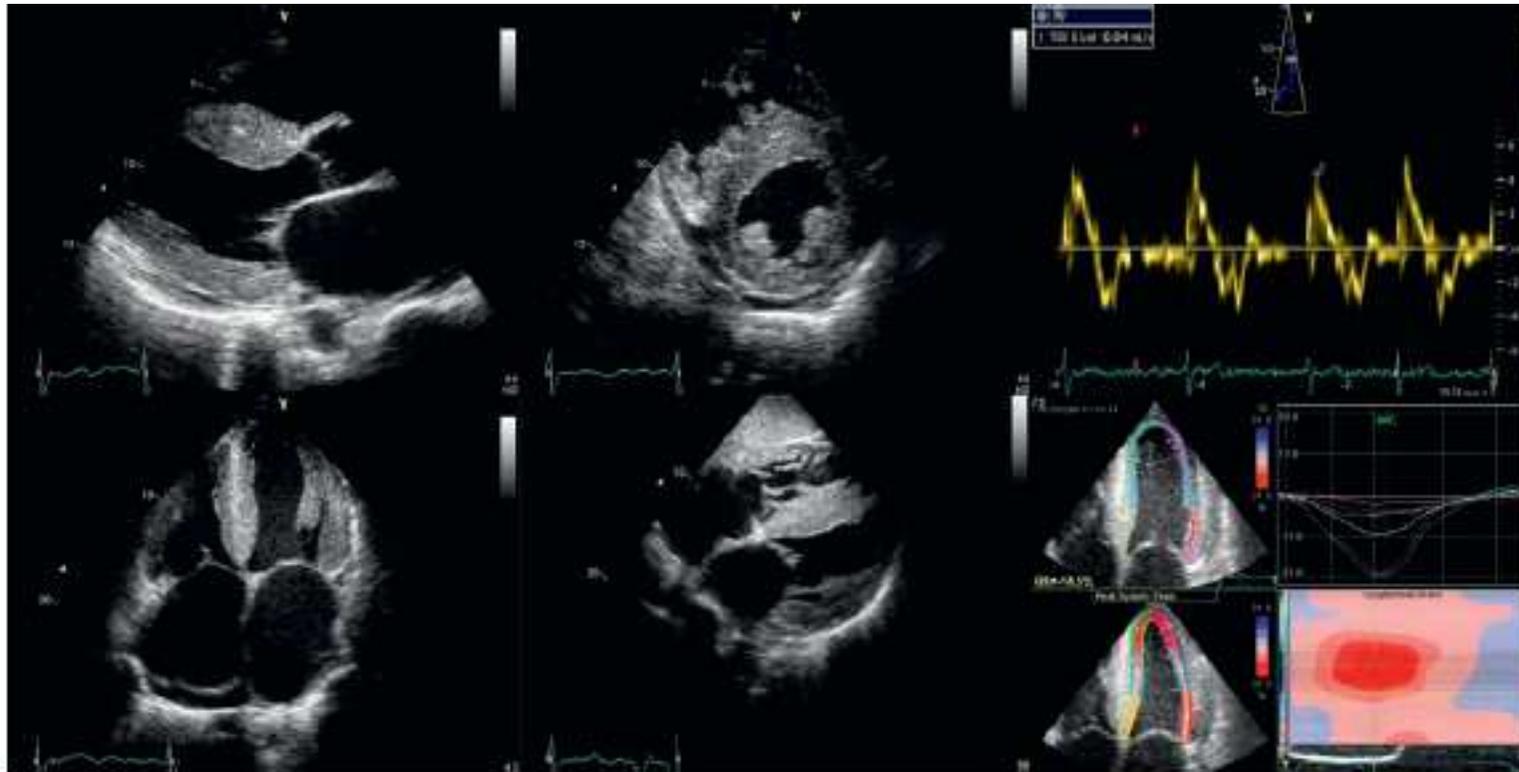


Figure 2 Echocardiography in a patient with variant transthyretin (TTR) V122I. Note atrial fibrillation, concentric left ventricular wall thickening (22 mm) with increased echogenicity, right ventricular thickening, biatrial dilatation and pericardial effusion in 2D images. Tissue Doppler imaging (top right) demonstrates reduced longitudinal function (S wave of the lateral wall 0.04 m/s). Longitudinal strain imaging (bottom right) demonstrates reduced basal strain compared with the apex, producing the characteristic 'bull's eye pattern'.

Dungu JN. Heart 2012; 98: 1546-1554

RMN

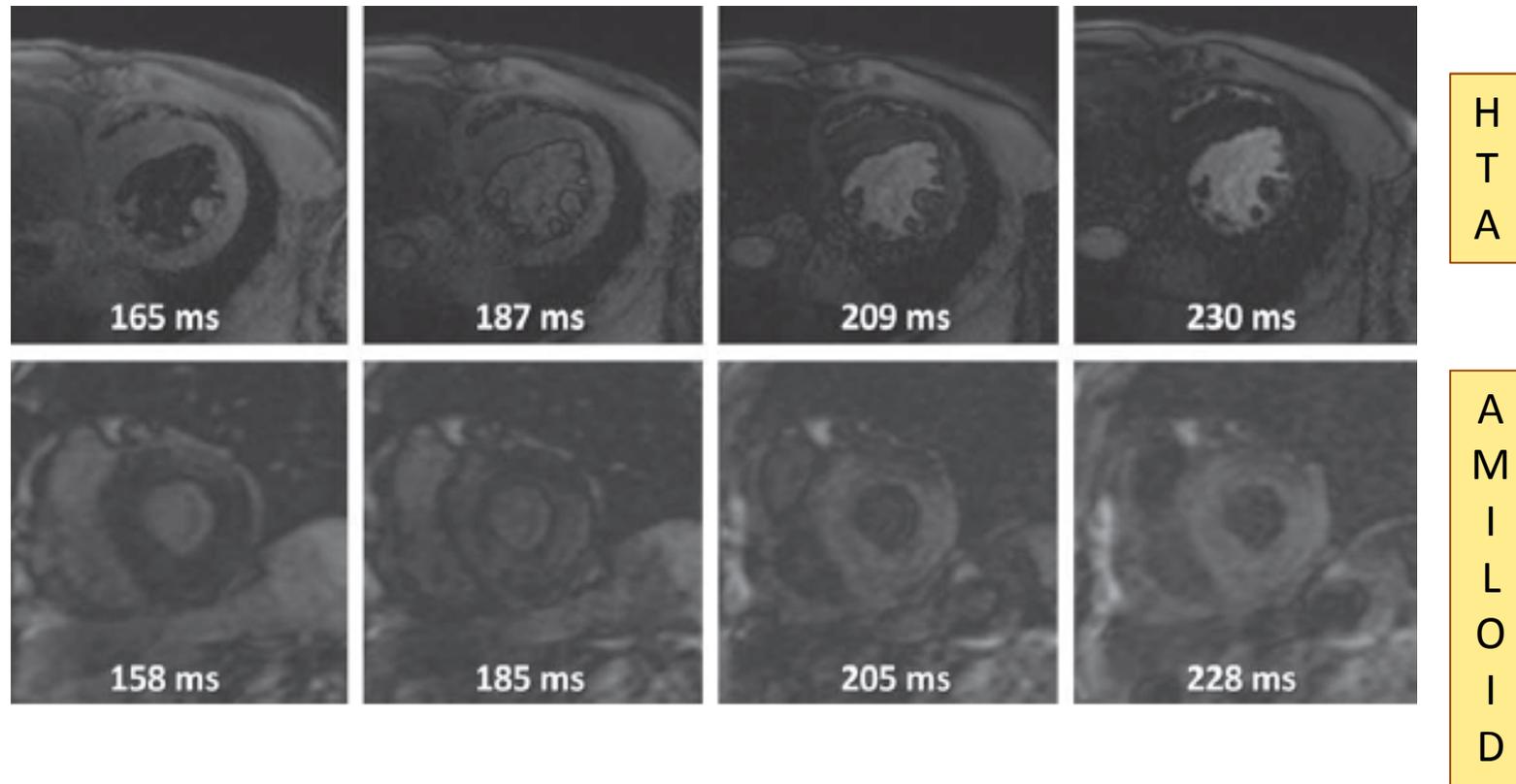


Figure 4 Cardiovascular magnetic resonance—Selected frames from Look-Locker inversion recovery sequences (T1 scout) demonstrating altered gadolinium kinetics in amyloidosis of transthyretin (ATTR). The top sequence is from a patient with hypertensive heart disease - the null point of the blood pool is reached before the myocardium is nulled. The bottom sequence is from a patient with senile systemic amyloidosis secondary to wild-type ATTR—the null point for the myocardium is reached before the blood pool is nulled.

Dungu JN. Heart 2012; 98: 1546-1554

GAMMAGRAFIA Tc y SPECT/TC

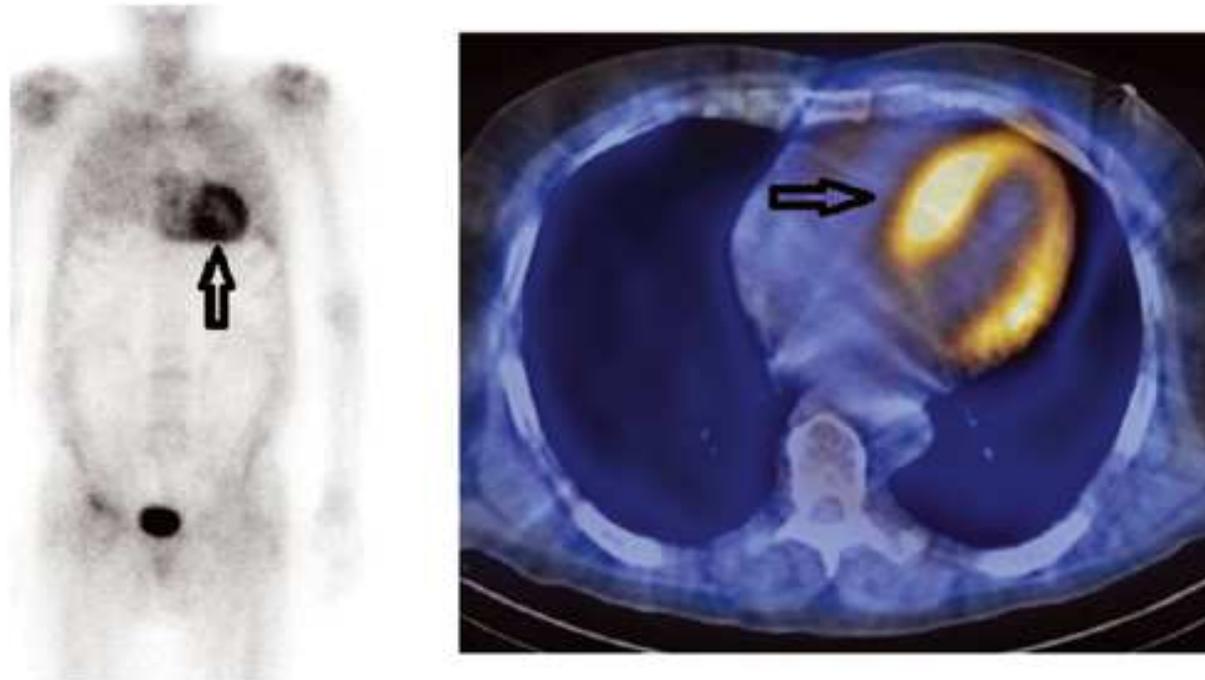
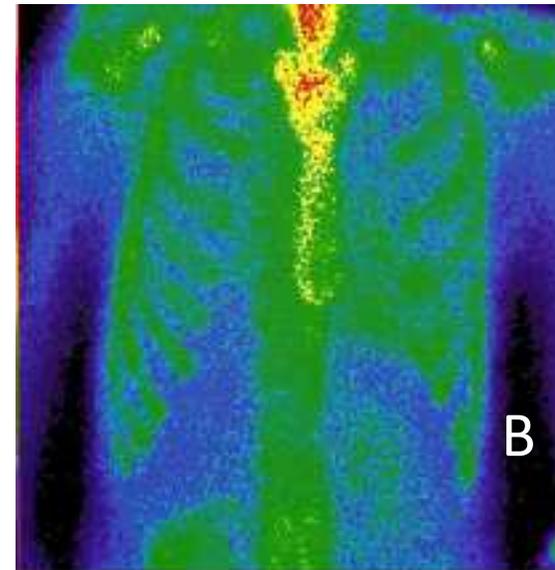
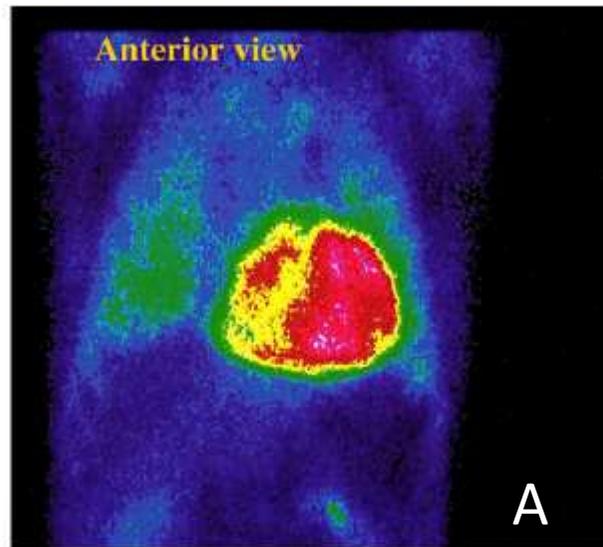


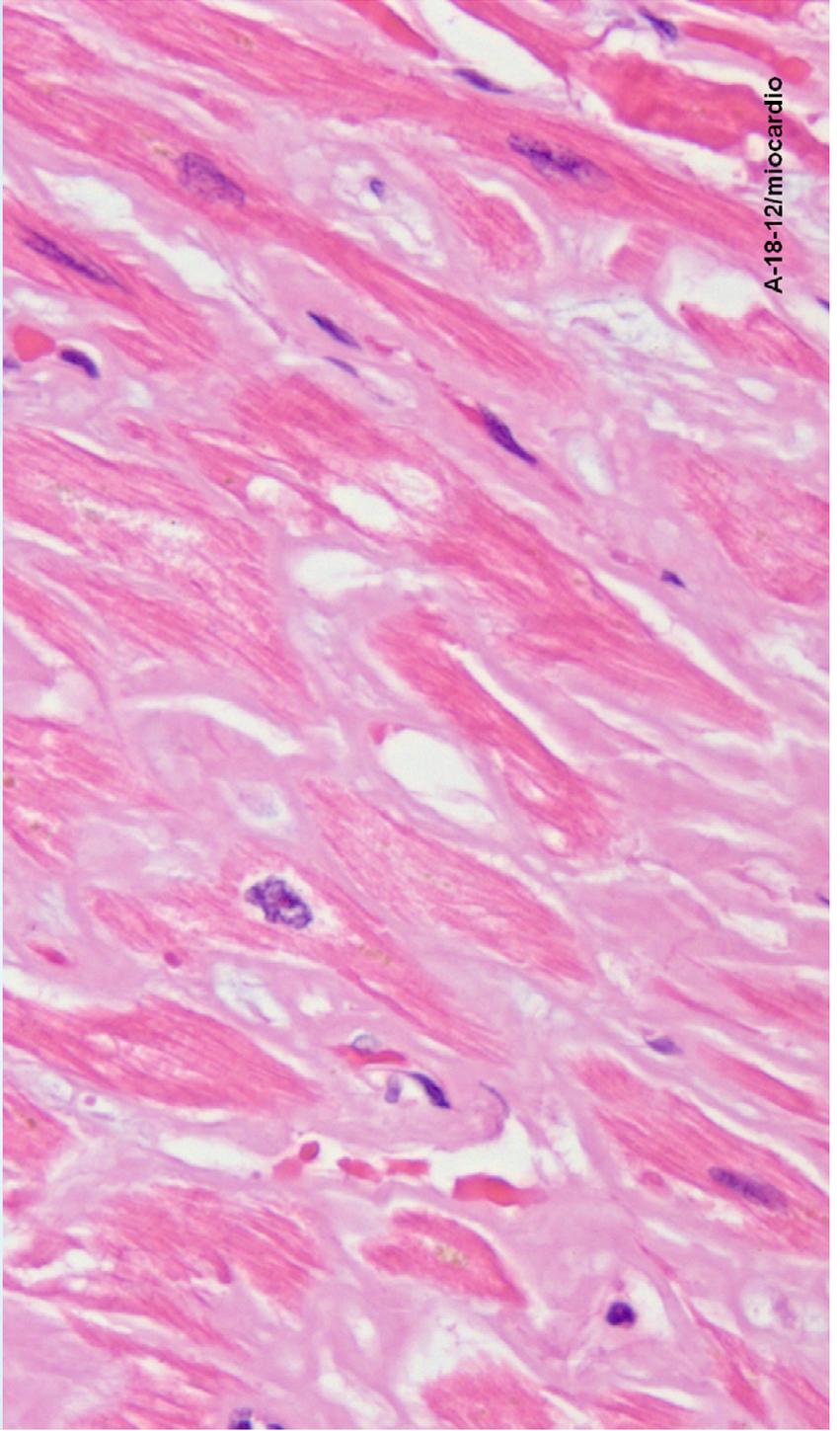
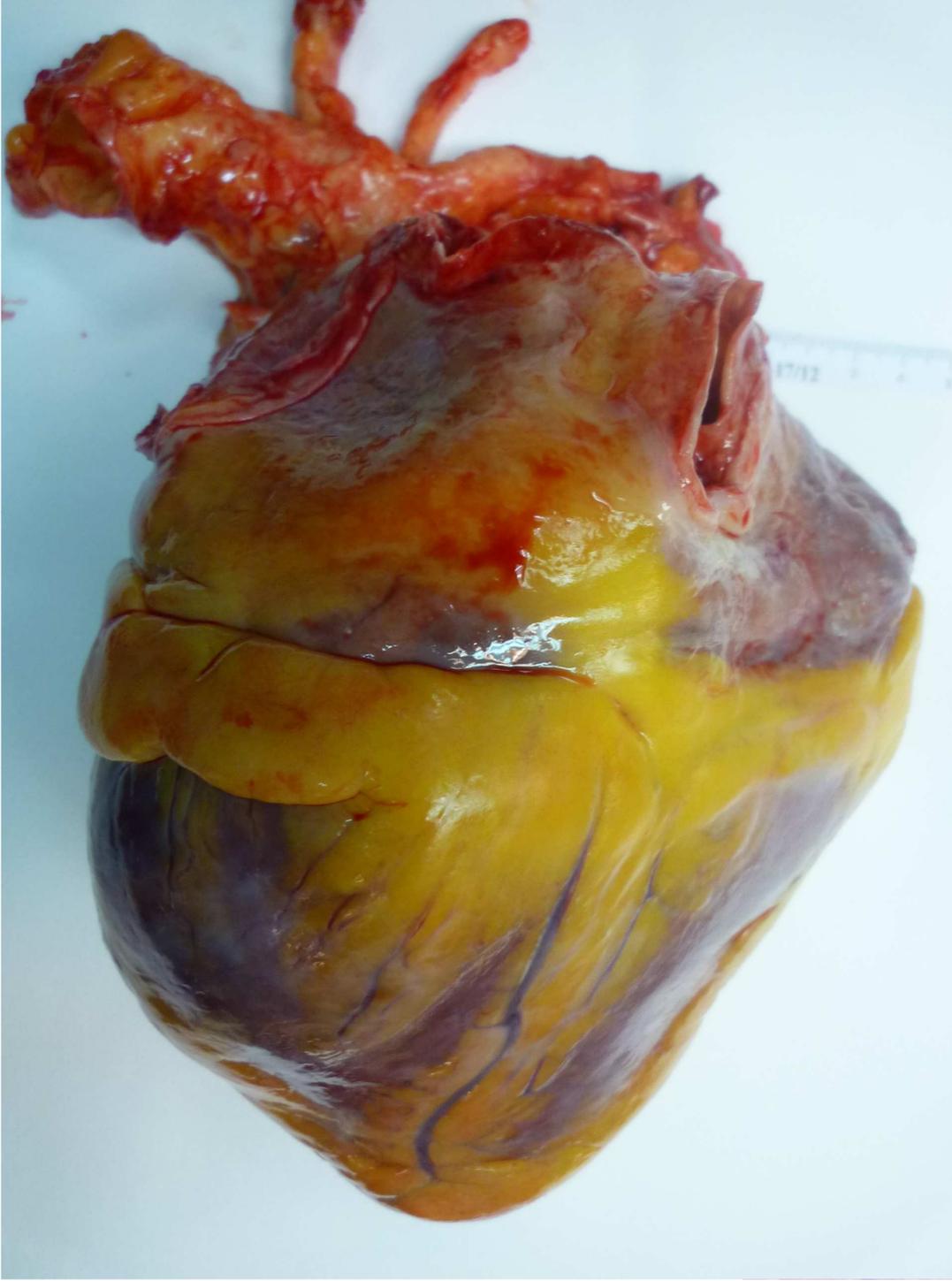
Figure 5. A positive ^{99m}Tc -DPD scan for TTR cardiac amyloid (left), showing uptake in the heart (arrow) and reduced bone uptake. The right-hand panel shows a fused CT/SPECT image showing myocardial uptake with greater uptake in the septum.

Gammagrafía con ^{99m}Tc -DDP



Gammagrafía con ^{99m}Tc -DDP. **A:** paciente con amiloidosis senil (TTRn) con importante captación miocárdica. **B:** Paciente con cardiopatía y amiloidosis AL sin captación miocárdica.

Mothy D et al. Arch Cardiovasc Disease 2013; 106: 528-540



A-18-12/miocardio

PRONÓSTICO DE LAS DIFERENTES FORMAS DE MIOCARDIOPATÍA AMILOIDÓTICA



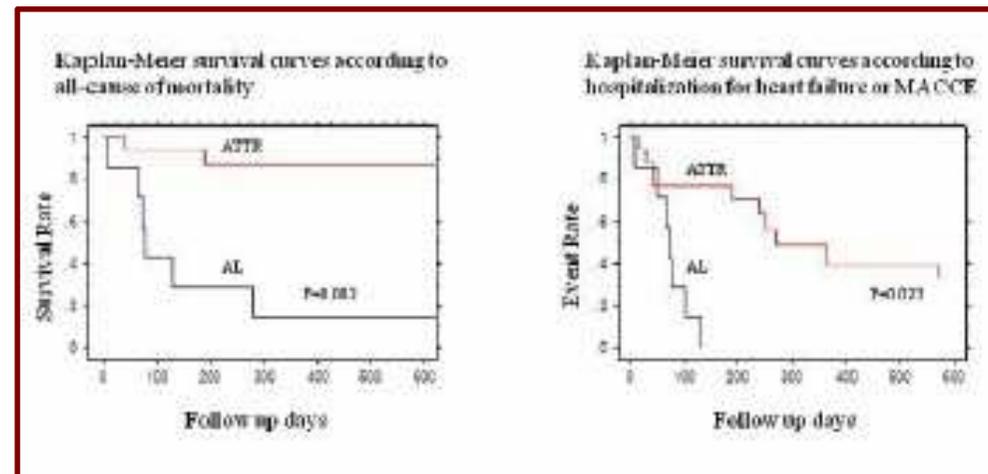
ACC Annual Meeting & Expo
ACC.12 with ESC

E995
JACC March 27, 2012
Volume 59, Issue 13

Heart Failure

CLINICAL OUTCOME OF ENDOMYOCARDIAL BIOPSY PROVEN TRANSTHRETIN (ATTR) CARDIAC AMYLOIDOSIS IN COMPARISON TO IMMUNOGLOBULIN LIGHT CHAIN (AL) AMYLOIDOSIS

ACC Moderated Poster Contributions
McCormick Place South, Hall A
Monday, March 26, 2012, 11:00 a.m.-Noon



La mortalidad por todas las causas y la relacionada con I. Cardíaca y otros eventos cardiovasculares es superior en los pacientes con amiloidosis AL frente a las formas relacionadas con la TTR.

Indicaciones de biopsia endomiocárdica

- Alto índice de sospecha de AC sin confirmación histológica en otras biopsias.
- Mutación Val122 Ile de la TTR que se relaciona con depósitos fundamentalmente cardiacos.
- Diagnostico de certeza previo al trasplante/seguimiento.
- Datos equívocos en el ecocardiograma.
- En pacientes cateterizados por otros motivos.
- Se recomienda el abordaje yugular y tomar 4 muestras para aumentar la sensibilidad.

Kapoor P et al. Am J Med 2011; 124; 1006-15

Tratamiento de la amiloidosis cardiaca

- Difiere del recomendado en la I. Cardíaca de otras etiologías.
- Los diuréticos son el pilar fundamental del tratamiento.
- Los IECA y Betabloqueantes pueden ser peligrosos.
- Los antagonistas del calcio están contraindicados.
- Existe una sensibilidad aumentada a los efectos tóxicos de la digoxina.
- Desfibrilador automático implantable (alto riesgo de muerte súbita/disociación electromecánica).
- Para la FA se recomienda digoxina con precaución y dosis bajas de betabloqueantes.
- Riesgo trombótico elevado. Se recomienda anticoagular en FA.
- El CHADS2 no es válido y todos los pacientes deben considerarse de alto riesgo independientemente del score. Igualmente presentan un elevado riesgo de sangrado.

Amiloidosis con herencia autosómica dominante

ENTIDAD CLÍNICA	PROTEINA VARIANTE
PAF I; PAF II; CM I; CM II	TRANSTIRETINA
PAF III	APOLIPOPROTEINA I
PAF IV	GELSOLIN
ENF de OSTERTAG	APOLIP. I y LISOZIMA
AMILOIDOSIS RENAL	FIBRINOGENO A
β -2-microglobulina familiar	β -2-microglobulina Asp76Asn

POLINEUROPATÍAS AMILOIDOTICAS FAMILIARES

<p>TIPO I (Andrade 1952) Portugal</p>	<p>TRANSTIRRETINA Forma Portuguesa Forma Sueca Forma Japonesa</p>
<p>TIPO II (Rukawina 1956) Indiana</p>	<p>TRANSTIRRETINA Origen suizo (Indiana) Origen alemán (Maryland)</p>
<p>TIPO III (Van Allen 1969) Iowa</p>	<p>APOLIPOPROTEINA A₁ Origen Británico</p>
<p>TIPO IV (Meretoja 1969) Finlandia</p>	<p>GELSOLÍN</p>

PAF I (Enf. de Corino Andrade). DESCRIPCIÓN INICIAL

A PECULIAR FORM OF PERIPHERAL NEUROPATHY

FAMILIAR ATYPICAL GENERALIZED AMYLOIDOSIS WITH SPECIAL INVOLVEMENT
OF THE PERIPHERAL NERVES

BY

CORINO ANDRADE

(From the Neurological Department of the Sto. António Hospital, Oporto, Portugal)

I.—INTRODUCTION

ABOUT the end of 1939, we were struck by a case we observed for the first time in the out-patients department of the Santo António Hospital in Oporto. It was that of a woman, 37 years of age, who had been living for seventeen years in Povoá de Varzim, a fishing town in the Oporto region. The patient's neurological syndrome, history and clinical picture, made us think we had before us a clinical entity as yet unknown, and therefore worthy of particular attention, on our part.

Our first impression was strengthened by the fact that we were aware a condition existed in Povoá de Varzim, known in the area as "Mal dos pésinhos" ("Foot disease"). This is an endemic disease with the following characteristics:

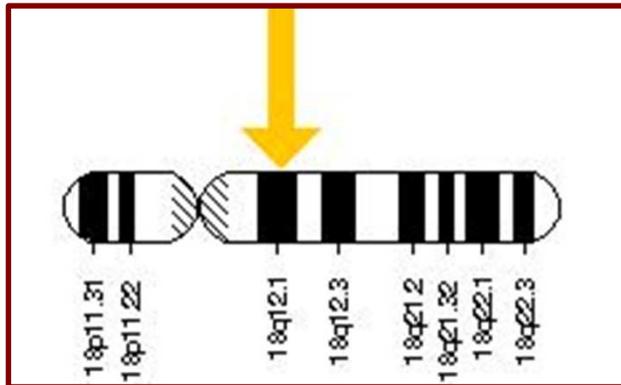
- (1) Paresis in the extremities, particularly the lower ones.
- (2) Early impairment of thermal and painful sensibilities, beginning and also predominating in the lower extremities.
- (3) Gastro-intestinal disorders.
- (4) Sexual and sphincter disorders.

Brain 1952; 75: 408-427

PAF I. DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA



EL GEN DE LA TTR. ESTRUCTURA DE LA TTR



Situado en el cromosoma 18 (18q11.2-q12.1).
4 Exones que codifican 127 aa del monómero de la proteína madura y un péptido de señal de 18 aa.

El 1^{er} exón: 3aa No mutaciones
2^o exón: aa 4-47. Varias mutaciones
3^{er} exon:aa 48-92: Varias mutaciones
4^o exon: aa 93-127: pocas mutaciones

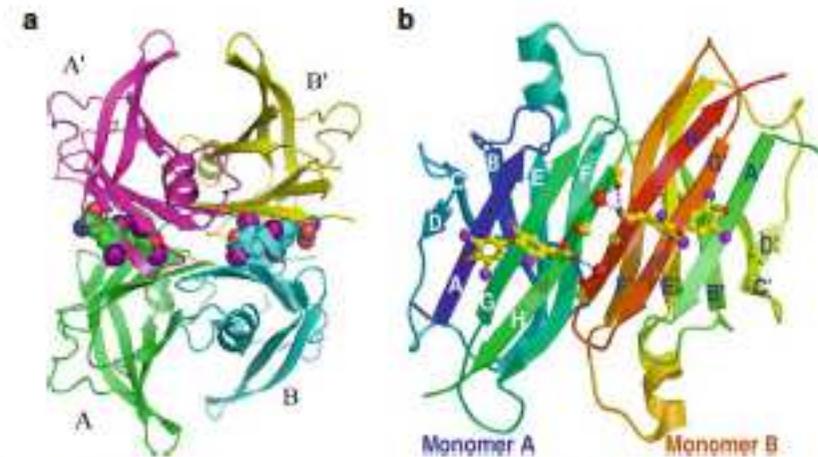


Fig. 1.1 (a) TTR assembles as a tetramer with four identical subunits that form a channel with two hormone binding sites. The tetramer is generated by a twofold symmetry axis along the channel with monomers A-A' (green, violet) and B-B' (Cyan, gold). (b) Independent monomers of TTR illustrating forward and reverse binding of T4 acetic acid (T4A, Fig. 1.2)

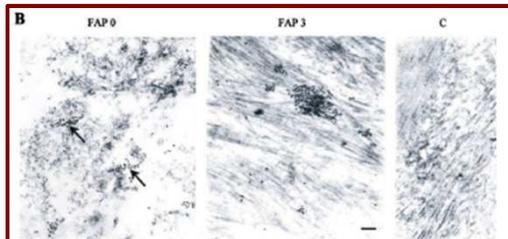
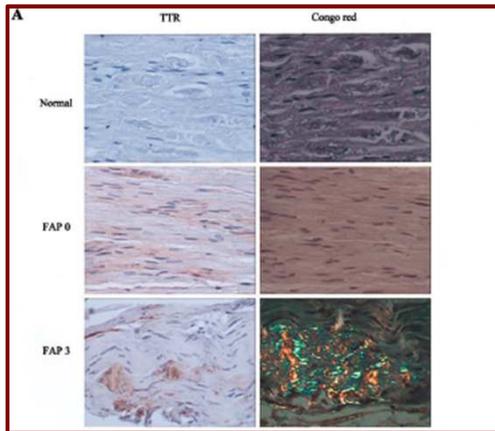


FIGURE 1. Diagram of the five possible tetramer variations that may be present in a person heterozygous for a TTR mutation. N, normal (wild-type); V, variant.

Short Communication

Deposition of Transthyretin in Early Stages of Familial Amyloidotic Polyneuropathy
Evidence for Toxicity of Nonfibrillar Aggregates

TOXICIDAD PRECOZ DE LA TTR_v



TTR Deposits in a Nonfibrillar Form in Nerve of Early FAP Stages

Nerve Cytotoxicity of Nonfibrillar TTR in Early Stages of FAP

Cytotoxicity of Nonfibrillar and Fibrillar TTR in Cell Culture

Results

TTR Is Detected by Immunohistochemistry in Early FAP Stages in Amyloid-Negative Nerves

Figure 1. A: TTR immunohistochemistry (**left**) and Congo Red staining (**right**) of normal nerves (**top**), FAP 0 patients (**middle**), and FAP 3 patients (**bottom**). Original magnifications, $\times 40$. **B:** TTR immunogold labeling and electron microscopy of nerves from a FAP 0 patient (**left**; original magnification, $\times 84,000$), a FAP 3 patient (**middle**; original magnification, $\times 84,000$), and a FAP 3 patient using preadsorbed anti-TTR (**C, right**; original magnification, $\times 66,000$). Scale bar, 100 nm.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA PAF I

NEUROLÓGICAS	No autonómicas	Sensitivas Motoras Tróficas Pares craneales
	Autonómicas	Digestivas Genitourinarias HipoTA ortostatica
	SNC	Leptomeninges Hemorragias
EXTRANEUROLOGICAS	Nefropatía Miocardiopatía Depósitos vítreos	
ORIGEN DESCONOCIDO	Pérdida de peso	

MANIFEST. CLÍNICAS DE LA PAF I (Distribución temporal)

TABLA I Síndrome inicial

Síndrome sensitivo motor clásico
 Alteraciones autonómicas digestivas
 Impotencia en el varón
 Malnutrición
 Síndrome del túnel carpiano
 Amiloidosis vítrea
 Amiloidosis renal
 Hipotensión ortostática
 Encopresis

TABLA II Manifestaciones neurológicas

No autonómicas
 Síndrome sensitivo motor clásico
 Neuropatías craneales
 Síndrome del túnel carpiano

Autonómicas
 Alteración de la variabilidad de la frecuencia cardíaca
 Digestivas
 Sexual en el varón
 Urinarias por vejiga neurógena
 Hipotensión ortostática

DIFERENCIAS ENTRE FORMAS PRECOCES Y TARDIAS DE PAF I

	Early onset met30 TTR FAP [Coutinho et al. 1980; Koike et al. 2002]	Late onset met30 TTR FAP [Koike et al. 2002; Koike et al. 2012]
Age of onset	<50 years	>50 years
Country	Portugal, Japan, Brazil	Sweden, France, UK, Italy, Japan
Positive family history	94%	48%
Initial clinical presentation		
Peripheral neuropathy	57%	81%
Autonomic neuropathy	48%	10%
Weight loss	5%	0
Mean delay for aid for walking	>5.6 years	3 years
Cardiac	Progressive conduction disorders	Restrictive cardiomyopathy Cardiac insufficiency
Median survival	11 years	7.3 years
Causes of death	Cachexia, infections	Cardiac insufficiency Sudden death Cachexia or secondary infection

FAP, familial amyloid polyneuropathy; TTR, transthyretin.

Adams D. Ther Adv Neurol Disord 2013; 6: 129-139

ESTADIOS CLÍNICOS EN LA PAF 1 (Orientados a las indicaciones terapéuticas)

Coutinho et al. [1980]	Duration of stage	Yamamoto et al. [2007]
<p>Stage 1</p> <p>The disease is limited to the lower limbs Walking without any help. Slight weakness of the extensors of the big toes.</p>	5.6 ± 2.8 years	<p>PND I</p> <p>Sensory disturbances in extremities Preserved walking capacity</p>
<p>Stage 2</p> <p>Motor signs progress in lower limbs with steppage and distal amyotrophies, the muscles of the hands begin to be wasted and weak. The patient is by then obviously handicapped but can still move around, although needing help.</p>	4.8 ± 3.6 years	<p>PND II</p> <p>Difficulties walking but without the need for a walking stick</p>
		<p>PND IIIa</p> <p>One stick or one crutch required for walking.</p>
		<p>PND IIIb</p> <p>Two sticks or two crutches required for walking</p>
<p>Stage 3</p> <p>The patient is bedridden or confined to a wheelchair, generalized weakness and areflexia.</p>	2.3 ± 3.1 years	<p>PND IV</p> <p>Patient confined to a wheelchair or a bed</p>
<p>PND, a modified polyneuropathy disability score.</p>		

Adams D. Ther Adv Neurol Disord 2013; 6: 129-139

Confirmación diagnóstica de las amiloidosis

NIVEL HISTICO O TISULAR	Tinción con Rojo Congo Inmunohistoquímica
NIVEL PLASMÁTICO	ELISA (FD-6) TTR amiloidogénicas Inmunobloting (TTR Met 30) Focalización isoeléctrica
NIVEL DEL DNA	Secuenciación del gen

HUMAN MUTATION Database in Brief 35: E2403–E2412 (2014) Online

DATABASE IN BRIEF

HUMAN MUTATION

Online Registry for Mutations in Hereditary Amyloidosis Including Nomenclature Recommendations



Dorota M. Rowczenio¹, Islam Noor¹, Julian D. Gillmore¹, Helen J. Lachmann¹, Carol Whelan¹, Philip N .Hawkins¹,
Laura Obici², Per Westermark³, Gilles Grateau⁴ and Ashutosh D Wechalekar¹

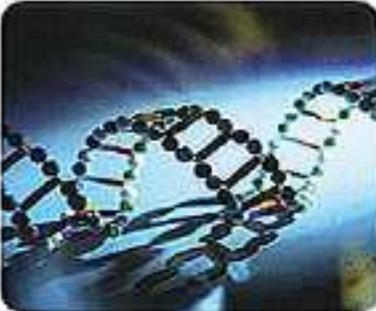
¹Centre for Amyloidosis and Acute Phase Proteins, University College London Medical School, London, UK; ² Amyloidosis Research and Treatment Centre, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo Viale Golgi, 19, 27100 Pavia, Italy; ³ Department of Immunology, Genetics and Pathology, Uppsala University, Rudbeck Laboratory, Uppsala, Sweden; ⁴ Service de médecine interne, hôpital Tenon assistance publique hôpitaux de Paris université Paris 6 Pierre et Marie Curie, Paris, France

INFORMACIÓN DE GENES ASOCIADOS CON AMILOIDOSIS SISTEMICAS HEREDITARIAS Y SUS PRODUCTOS

Gene Acronym	Locus	NCBI cDNA Reference Sequence	Gene / Locus MIM No	Protein	Fibril Protein Acronym	NCBI Protein Reference Sequence	Protein length	Signal Peptide / Propeptide	Mature protein	Amyloidosis Syndrome / Alternative name(s)	Phenotype MIM No
<i>TTR</i>	18q12.1	NM_000371.3	176300	Transthyretin	ATTR	NP_000362.1	147 AA	20 AA	127 AA	ATTR / Familial Amyloid Polyneuropathy	105210
<i>APOA1</i>	11q23.3	NM_000039.1	107680	Apolipoprotein AI	AApoAI	NP_000030.1	267 AA	18 AA / 6 AA	243 AA	AApoAI / Ostertag Amyloidosis, Nonneuropathic Systemic Amyloidosis	105200
<i>APOA2</i>	1q23.3	NM_001643.1	107670	Apolipoprotein AII	AApoAII	NP_001634.1	100 AA	18 AA / 5 AA	77 AA	AApoAII	NONE
<i>FGA</i>	4q31.3	NM_000508.3	134820	Fibrinogen alpha chain	AFib	NP_000499.1	866 AA	19 AA / 16 AA	831 AA	AFib / Hereditary Renal Amyloidosis	105200
<i>LYZ</i>	12q15	NM_000239.2	153450	Lysozyme	ALys	NP_000230.1	148 AA	18 AA	130 AA	ALys / Hereditary Renal Amyloidosis	105200
<i>GSN</i>	9q33.2	NM_000177.4	137350	Gelsolin	AGel	NP_000168.1	782 AA	27 AA	755 AA	AGel	105120
<i>B2M</i>	15q21.1	NM_004048.2	109700	Beta-2-microglobulin	Aβ2M	NP_004039.1	119 AA	20 AA	99 AA	Aβ2M	105200
<i>CST3</i>	20p11.21	NM_000099.3	604312	Cystatin C	ACys	NP_000090.1	146 AA	26 AA	120 AA	ACys/ Cerebral Amyloid Angiopathy	105150

HUMAN MUTATION Database in Brief 35: E2403–E2412 (2014) Online

Mutations in Hereditary Amyloidosis



Main Menu

- Transthyretin (TTR)
- Fibrinogen Alpha Chain (FBN1)
- Apolipoprotein A-I (APOA1)
- Apolipoprotein A-II (APOA2)
- Kynurenic Acid (KYNU)
- Beta-2-Microglobulin (B2M)
- Cystatin B (CST3)
- Submit Mutations
- Forum

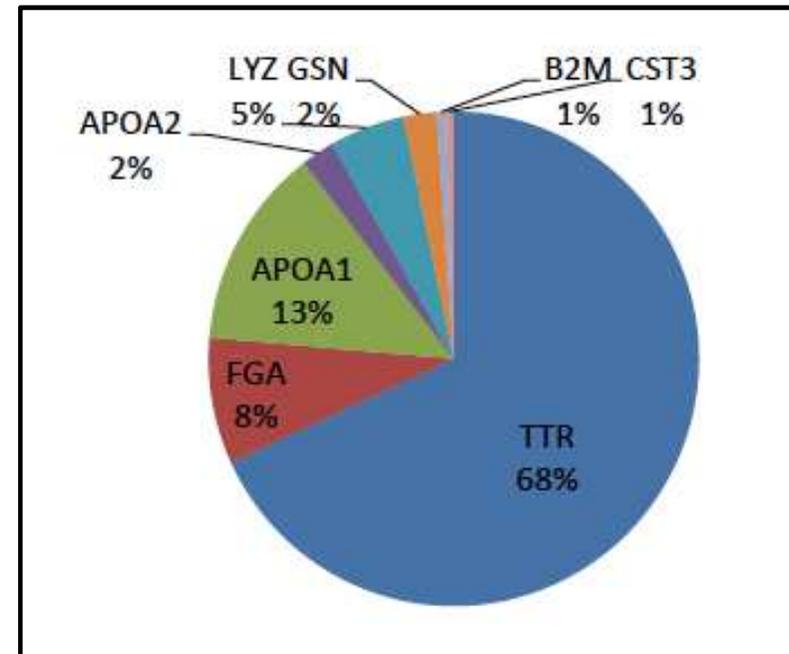
We acknowledge support from EURAMY for the development of this database.



Victoria
00266

Copyright © 2019 | All Rights Reserved | Dr. Borota Kowciana & Dr. Aleksandra Wscholarz | MAC | HUG | PubMed | BioRxiv | Designed by Biana Flor

Figure 1. Home page of the registry showing a tabular list of eight genes. Clicking on any of the genes, leads to further options for accessing the mutations in that particular gene either via the cDNA sequence or in a tabular form.



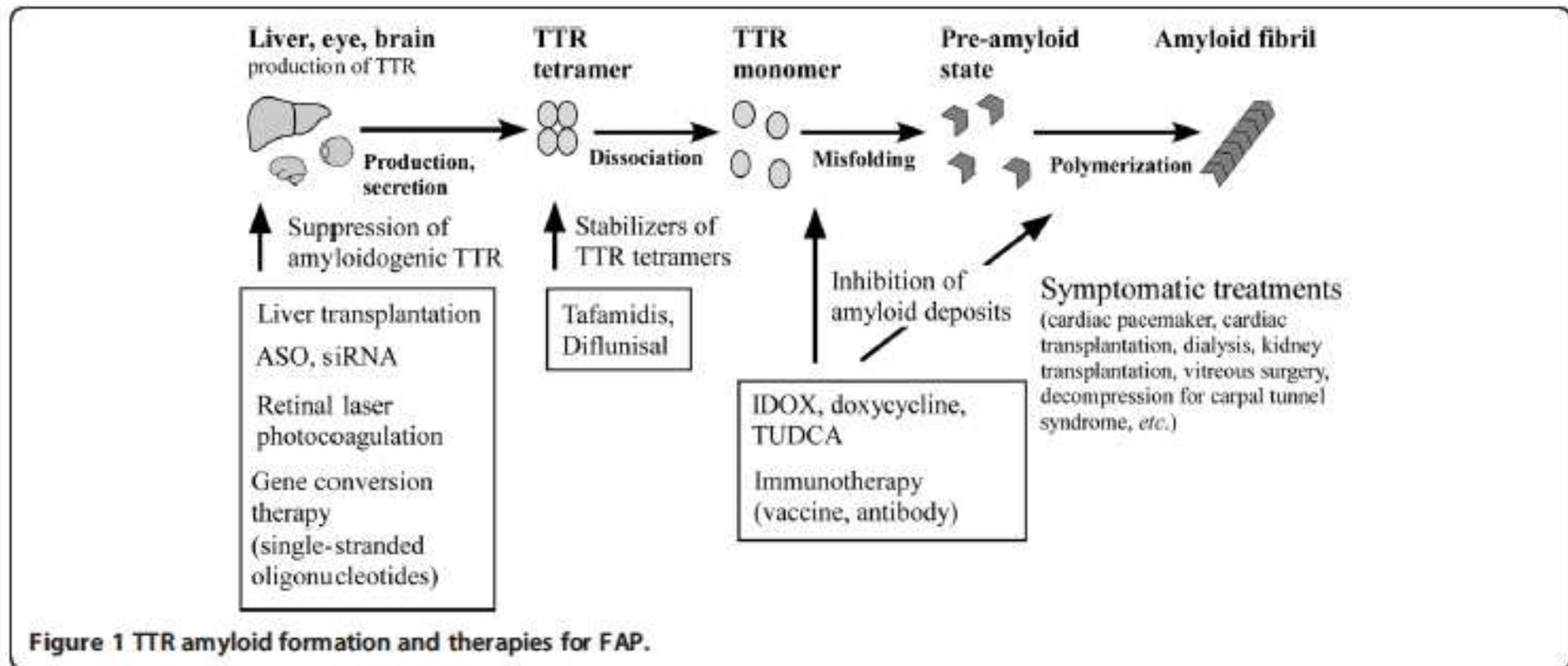
Distribución de mutaciones en genes asociados a amiloidosis hereditarias

REVIEW

Open Access

Recent advances in transthyretin amyloidosis therapy

Mitsuharu Ueda¹ and Yukio Ando^{2*}



PRIMEROS TRASPLANTES HEPATICOS EN LA PAF-I

Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met³⁰)

GÖSTA HOLMGREN¹, LARS STEEN², JAN EKSTEDT³, CARL-GUSTAV GROTH⁴, B.-G. ERICZON⁴, SIV ERIKSSON⁵, OLUF ANDERSEN⁶, INGVAR KARLBERG⁷, GUNNELA NORDÉN⁸, MASAMITSU NAKAZATO⁹, PHILIP HAWKINS⁹, SUZANNE RICHARDSON⁹ AND MARK PEPYS⁹

Departments of ¹Clinical Genetics, ²Internal Medicine, ³Neurology, University Hospital, Umeå, Departments of ⁴Transplantation Surgery and ⁵Internal Medicine, Huddinge Hospital, Stockholm, Departments of ⁶Neurology, ⁷Transplantation Centre, Sahlgrenska Hospital, Gothenburg, Sweden, Departments of ⁸Medicine and Biochemistry of Miyazaki Medical College, Kiyotake, Miyazaki, Japan and ⁹Department of Internal Medicine, Hammersmith Hospital, UK

Clinical Genetics 1991; 40: 242-246

Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis

G. HOLMGREN B.-G. ERICZON C.-G. GROTH L. STEEN
O. SUHR O. ANDERSEN B. G. WALLIN ANN SEYMOUR
SUZANNE RICHARDSON P. N. HAWKINS M. B. PEPYS

Lancet 1993; 341:1113-16

CLINICAL OUTCOME

Time (mo)	Weight (kg)	Wellbeing*	ADL*	Faecal continence	Walking ability
Patient 1					
0	62	2	5	2	3
10	68	3	5	3	3
16	68	4	5	4	4
30	68	4	5	5	4
Patient 2					
0	44	2	5	2	4
10	46	3	5	4	4
16	46	4	5	5	4
24	46	4	5	5	4
Patient 3					
0	62	3	5	2	5
10	70	4	5	5	5
18	75	5	5	5	5
Patient 4					
0	71†	2	1	1	2
10	61	2	1	2	1
Patient 5†					
0	63	4	5	3	3
26	59	3	4	2	3

*Well-being self-scored on an analogue scale. Activities of daily living (ADL) graded on Barthel dependency score, grade 1=severe impairment and maximum dependency and grade 5=full independence. Walking ability graded 5 walking unaided; 4 using one stick; 3 using two sticks; 2 using crutches; 1 wheelchair bound.
†Nephrotic syndrome before surgery.
‡Did not undergo transplantation.

TRASPLANTE HEPÁTICO EN LA PAF I. Experiencia inicial en España

"FAMILIAL AMYLOIDOTIC POLYNEUROPATHY TYPE I. FIRST LIVER TRANSPLANTATION IN SPAIN".

López-Andreu F., Parrilla P., Munar-Qués M., Costa PP., Escribano JB., Sánchez-Bueno F., Robles R., Miras M., Vicente J., Costa PMP, Teixeira A. Comunicación: 2nd INTERNACIONAL SYMPOSIUM ON FAMILIAL AMILOIDOTIC POLYNEUROPATHY AND OTHER TRANSTHYRETIN RELATED DISORDERS. Skelleftea. Suecia 1992.

NOTAS CLÍNICAS

Trasplante hepático para el tratamiento de la polineuropatía amiloidótica familiar tipo I

F.R. López-Andreu¹, M. Munar-Qués², P. Parrilla³, J.B. Escribano Soriano⁴, P.P. Costa⁵, P.M.P. Costa⁶, M.R. Almeida⁷, J.A. Pons⁸, R. Robles⁹, F. Sánchez-Bueno⁹, P. Ramirez⁹, F. Acosta⁹ y J. Vicente Ibáñez⁹

¹Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario, Murcia.
²Grupo de Estudio de la PAF I, Hospital General de Málaga.
³Unidad de Trasplante Hepático y ⁴Servicio de Neurología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.
⁵Centro de Estudios de Plasmodiosas, Oporto, Portugal.

El 13 de septiembre de 1991 se realizó el trasplante ortotópico de hígado en el Hospital Virgen de la Arrixaca sin complicaciones durante la intervención ni en el postoperatorio. La hospitalización fue de 21 días; desde entonces, el paciente sigue tratamiento inmunosupresor con ciclosporina, prednisona y azatioprina, con buena tolerancia. El hígado era macroscópicamente normal y en el estudio microscópico no se observaron depósitos de amiloide.

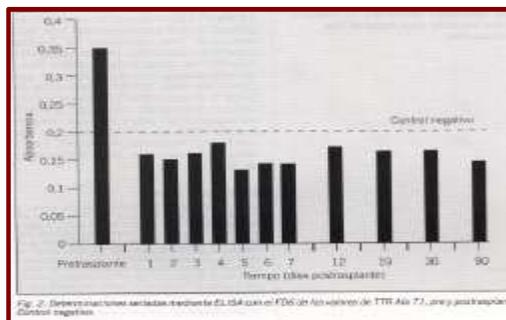


Fig. 2. Determinación de niveles séricos de ELISA con el FDS de los niveles de TTR Ala 71, antes y post trasplante. Control negativo.

HUMAN MUTATION 2:420-421 (1993)

MUTATION IN BRIEF

Transthyretin ALA 71: A New Transthyretin Variant in a Spanish Family With Familial Amyloidotic Polyneuropathy

Maria do Rosário Almeida, Francisco Lopez-Andreu, Miguel Munar-Qués, Pedro P. Costa, and Maria João Saraiva*

Centro de Estudos de Proteólise (M.R.A., P.P.C., M.J.S.); Instituto de Ciências Biomédicas, 4000 Porto, Portugal (M.R.A., M.J.S.); Hospital General Universitario, Murcia, Spain (F.L.A.); Grupo de Estudio PAF I, Hosp. General Málaga, Spain (M.M.Q.); Fax: 351-2606-6106

SERIE DE PACIENTES DE PAF TRASPLANTADOS EN MURCIA (1991-1995)

nº pac	Edad	Sexo	A.F.	TTR-V	T. Prog	V. Prog	% peso p
1	33	H	Si	ALA71	3	3	21,7
2	29	H	Si	MET30	1,5	3	20,9
3	49	H	Si	MET30	7	1	22,2
4	57	H	Si	MET30	8	1	17,2
5	38	M	Si	MET30	8	1	13,3
6	36	H	Si	MET30	5	1	25,7
7	29	H	Si	ALA71	1,5	3	22,3
8	55	M	Si	MET30	4	1	5,9
9	52	M	No	MET30	4	2	7,9
10	51	H	Si	MET30	13	1	14,8
11	49	H	No	MET30	3	1	13,5
12	58	H	Si	MET30	6	2	4,8
13	58	H	Si	MET30	2	3	10,1
14	48	H	Si	MET30	13	1	17,1
15	28	M	Si	ALA71	3	3	12,1
16	33	H	Si	MET30	11	1	25,4
17	22	H	Si	ALA71	1,5	3	14,2
18	36	H	Si	MET30	8	2	33,7

López Andreu FR. Tesis Doctoral. U Murcia, 1995

**TEN YEARS OF INTERNATIONAL EXPERIENCE WITH LIVER
 TRANSPLANTATION FOR FAMILIAL AMYLOIDOTIC
 POLYNEUROPATHY: RESULTS FROM THE FAMILIAL
 AMYLOIDOTIC POLYNEUROPATHY WORLD TRANSPLANT
 REGISTRY**

GUSTAF HERLENIUS, HENRYK E. WILCZEK, MARIE LARSSON, AND
 BO-GORAN ERICZON ON BEHALF OF REPORTING MEMBERS OF THE FAMILIAL AMYLOIDOTIC
 POLYNEUROPATHY WORLD TRANSPLANT REGISTRY

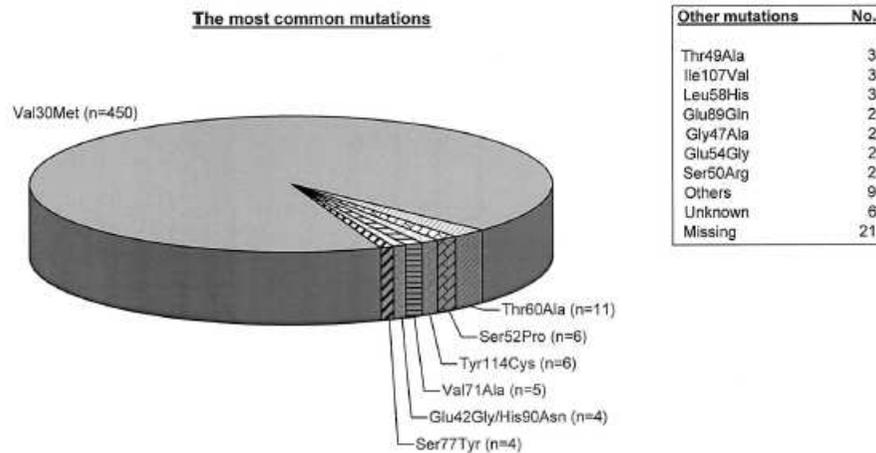


FIGURE 1. Reported transthyretin (TTR) mutations.

DATOS REGISTRO INTERNACIONAL DE TRASPLANTE EN PAF I

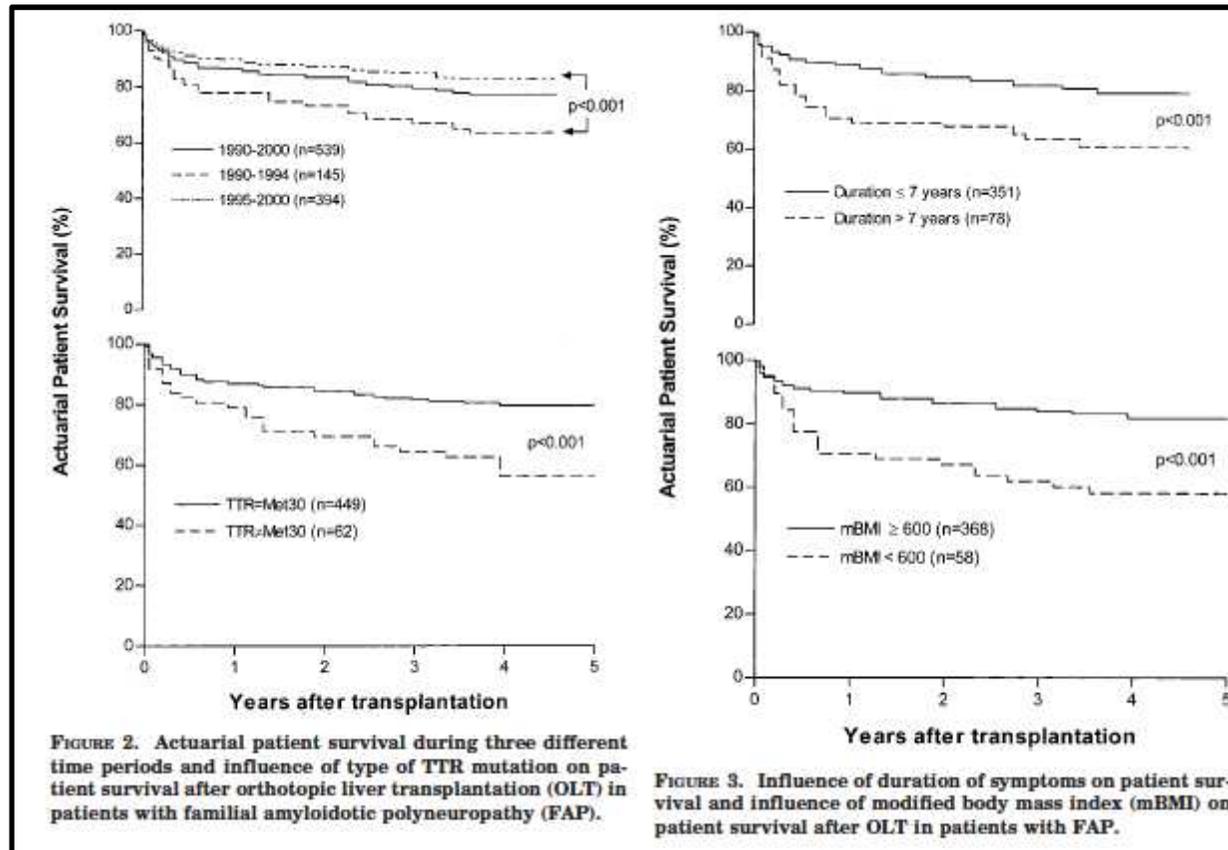
TABLE 1. Reporting centers to the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry

Country	City	Hospital	No. of transplants	
Portugal (n=145)	Coimbra	Coimbra University Hospital	110	
	Lisbon	Hospital Curry Cabral	27	
	Oporto	Hospital de S. João	6	
France (n=70)	Oporto	Hospital de Sto Antonio	2	
	Villejuif	Hospital Paul Brousse/Kremlin Bicêtre	59	
	Clichy	Hospital Beaujon	6	
	Strasbourg	Hospital Hautpierre	3	
Sweden (n=67)	Bordeaux	Pellegrin Hospital	1	
	Marseille	Hospital de la Conception	1	
	Stockholm	Huddinge University Hospital	56	
	Gothenburg	Sahlgrenska University Hospital	11	
	Boston	NEDH/Harvard Medical School	15	
USA (n=50)	Burlington	Lahey Clinic Medical Center	10	
	Rochester	Mayo Clinic	9	
	Miami	Jackson Memorial	6	
	Charleston	Medical University South Carolina	2	
	Chicago	Northwestern Memorial Hospital	2	
	Cleveland	Cleveland Clinic	2	
	Pittsburgh	Presbyterian University Hospital	2	
	Chapel Hill	UNC Comprehensive Transplant Center	1	
	Denver	University Hospital	1	
	Spain (n=43)	Murcia	Hospital Virgen de la Arrixaca	23
		Barcelona	Hospital de Bellvitge	13
		Barcelona	Hospital Clinic Provincial	5
		Vizcaya	Hospital de Cruces Barakaldo	1
Brazil (n=36)	Pamplona	Clinica Universitaria	1	
	São Paulo	University Hospital	29	
	Rio de Janeiro	University Hospital	6	
UK (n=31)	Paraná	Federal University of Paraná	1	
	London	King's College Hospital	27	
	London	Royal Post Grad Medical School	2	
	London	Royal Free Hospital	1	
Germany (n=23)	Birmingham	Queen Elisabeth Hospital	1	
	Hannover	Medizinische Hochschule	11	
	Heidelberg	Klinikum der Universität	8	
	Mainz	Der Johannes Gutenberg Universität	3	
Japan (n=22)	Freiburg	Chirurgische Universitätsklinik	1	
	Matsumoto	Shinsu University Hospital	16	
	Fukuoka	Kyushu University	2	
	Kumamoto	Kumamoto University	1	
	Kyoto	Kyoto University	1	
	Tokyo	Keio University	1	
Australia (n=12)	Tokyo	Tokyo University Hospital	1	
	Brisbane	Queensland LTS	12	
Belgium (n=10)	Brussels	UCL St Luc	7	
Netherlands (n=8)	Cent	University Hospital	3	
	Groningen	University Hospital	8	
Argentina (n=7)	Buenos Aires	Hospital C Argerich	6	
Switzerland (n=6)	Buenos Aires	Hospital Italiano	1	
	Geneva	Hôpital Cantonal	5	
Italy (n=5)	Bern	Inselspital	1	
Canada (n=1)	Bologna	Hospital Bellaria	3	
	Milan	National Cancer Institute	2	
	Toronto	Toronto General Hospital	1	

Portugal 145
Suecia 67
Japón 22

España 43
HUVA 23

Tasas de supervivencia pacientes con PAF I trasplantados



Herlenius G. Transplantation 2004; 77: 64-71

INVITED REVIEW

LIVER TRANSPLANTATION AND TRANSTHYRETIN AMYLOIDOSIS

MERRILL D. BENSON, MD^{1,2}

¹Department of Pathology and Laboratory Medicine, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana, USA

²Richard L. Roudebush Veterans Affairs Medical Center, Indianapolis, Indiana, USA

Accepted 8 July 2012

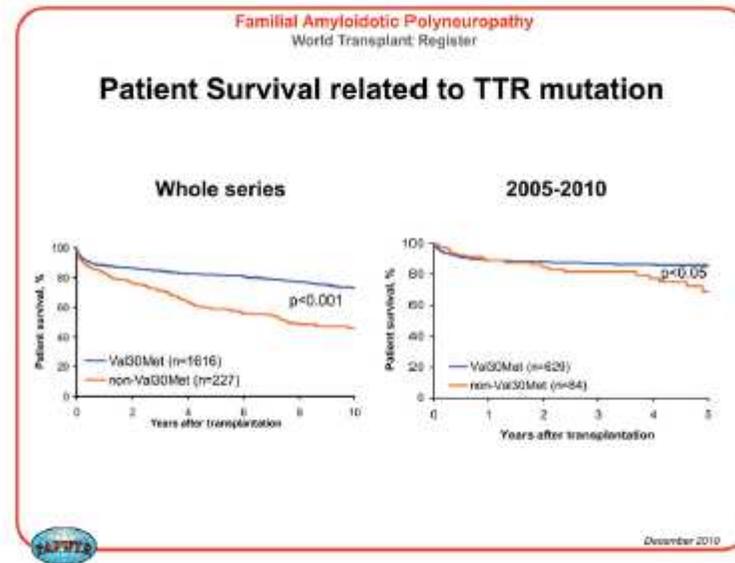


FIGURE 2. Patient survival after liver transplantation for TTR amyloidosis comparing data for Val30Met subjects with composite data for subjects with all other TTR mutations reported to the FAP World Transplant Registry. Used with permission.

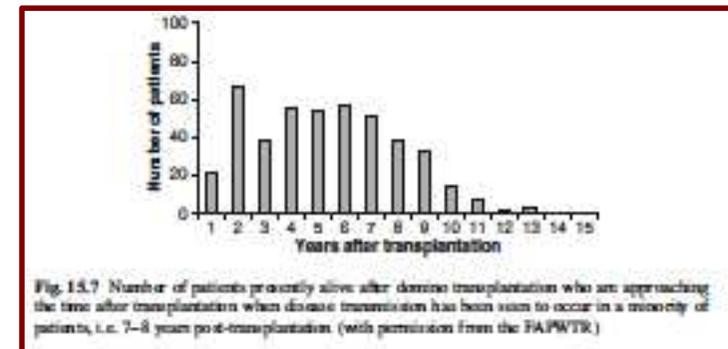
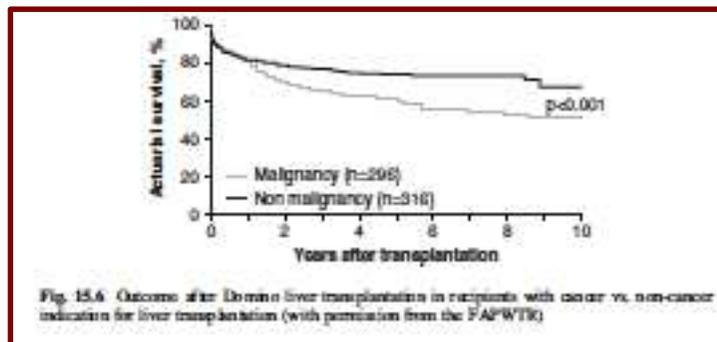
Muscle Nerve 47: 157–162, 2013

Conclusiones sobre el TOH en la PAF I

1. Muchos pacientes con PAF se benefician del trasplante hepático.
2. El beneficio (expectativa de vida) es mayor en los pacientes con la mutación Val30Met.
3. El beneficio es menos evidente en pacientes con otras mutaciones.
4. La supervivencia estadística es mejor para los pacientes trasplantados precozmente y para los menores de 50 años.
5. Un índice de masa corporal modificado bajo (<600) es un predictor negativo de beneficio.
6. En pacientes con trasplante hepático y cardíaco combinados puede alargarse la supervivencia, pero hay que esperar progresión, aunque quizá lenta, de la neuropatía.
7. El trasplante hepático en las PAF con afectación leptomeníngea predominante no ofrece buenas expectativas.

TRASPLANTE HEPÁTICO DOMINÓ EN PAF I

- El hígado de los pacientes con PAF I sintetiza una TTRv, pero mantiene indemnes el resto de sus funciones metabólicas, siendo aprovechable para trasplantar a pacientes con otras patológicas, en situación de urgencia.
- Riesgo teórico de desarrollo de Amiloidosis TTR en los receptores de estos órganos que se ha visto confirmado en algunos casos.



Bo-Göran et al.2009

CURSO CLÍNICO TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO

Neuromuscular

Vitreous amyloidosis after liver transplantation in patients with familial amyloid polyneuropathy: ocular synthesis of mutant transthyretin

Miguel Munar-Qués¹, Luis Salvá-Ladaria¹, Pilar Mulet-Perera¹, Manuel Solé², Francisco R. López-Andreu³ and Maria J.M. Saraiva⁴

Amyloid 2000; 7:266-69

Impact of Liver Transplantation on Cardiac Autonomic Denervation in Familial Amyloid Polyneuropathy

Nicolas Delahaye, MD, François Ruzet, MD, Laure Sarda, MD, Carmen Tamax, MD, Sylvie Dinanian, MD, Violaine Plante-Bordeneuve, MD, David Adams, MD, Didier Samuel, MD, Pascal Merlet, MD, PhD, André Syrota, MD, PhD, Michel S. Slama, MD, and Dominique Le Gohlec, MD, PhD

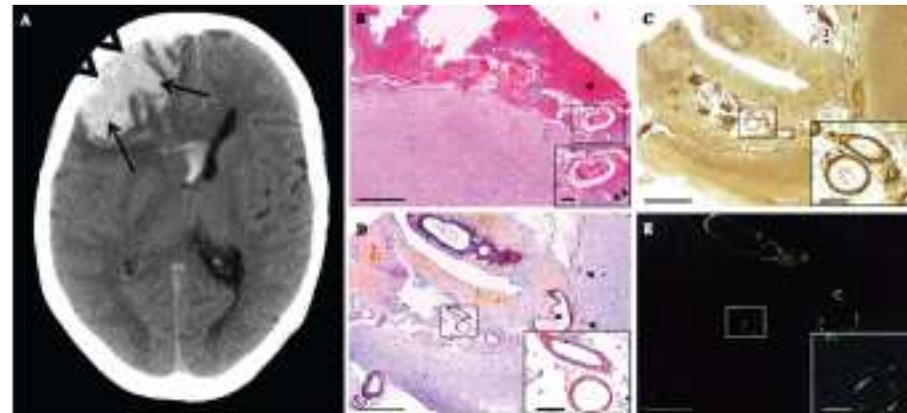
Medicine 2006; 85:229-238

RESEARCH PAPER

CNS involvement in V30M transthyretin amyloidosis: clinical, neuropathological and biochemical findings

Luis F Maia,^{1,2,3} Rui Magalhães,⁴ Joel Freitas,² Ricardo Taiapa,⁵ Manuel Melo Pires,⁵ Hugo Osório,⁶ Daniel Dias,⁷ Helena Pessegueiro,⁸ Manuel Correia,² Teresa Coelho^{1,9}

Maia LF, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014



Progression of transthyretin amyloid neuropathy after liver transplantation

Juris J. Liepnieks, PhD
 Lucy Q. Zhang, BS
 Merrill D. Benson, MD

Tras el trasplante hepático aparecen depósitos de amiloide que contienen tanto TTRn como TTRv

Table Transthyretin composition of nerve amyloid

Patient	TTR mutation	Age, y	Years post-OLT ^a	Variant TTR, %	Wild-type TTR, %
1	Val30Met	63	—	65	35
2	Thr49Ala	79	—	64	36
3	Thr49Ala	82	—	60	40
4 ¹³	Ala25Ser	58	0	60	40
5	Val30Met	55	9	57	43
6	Thr60Ala	61	5	25	75

Abbreviations: OLT = orthotopic liver transplantation; TTR = transthyretin.
^a Time of nerve harvest.

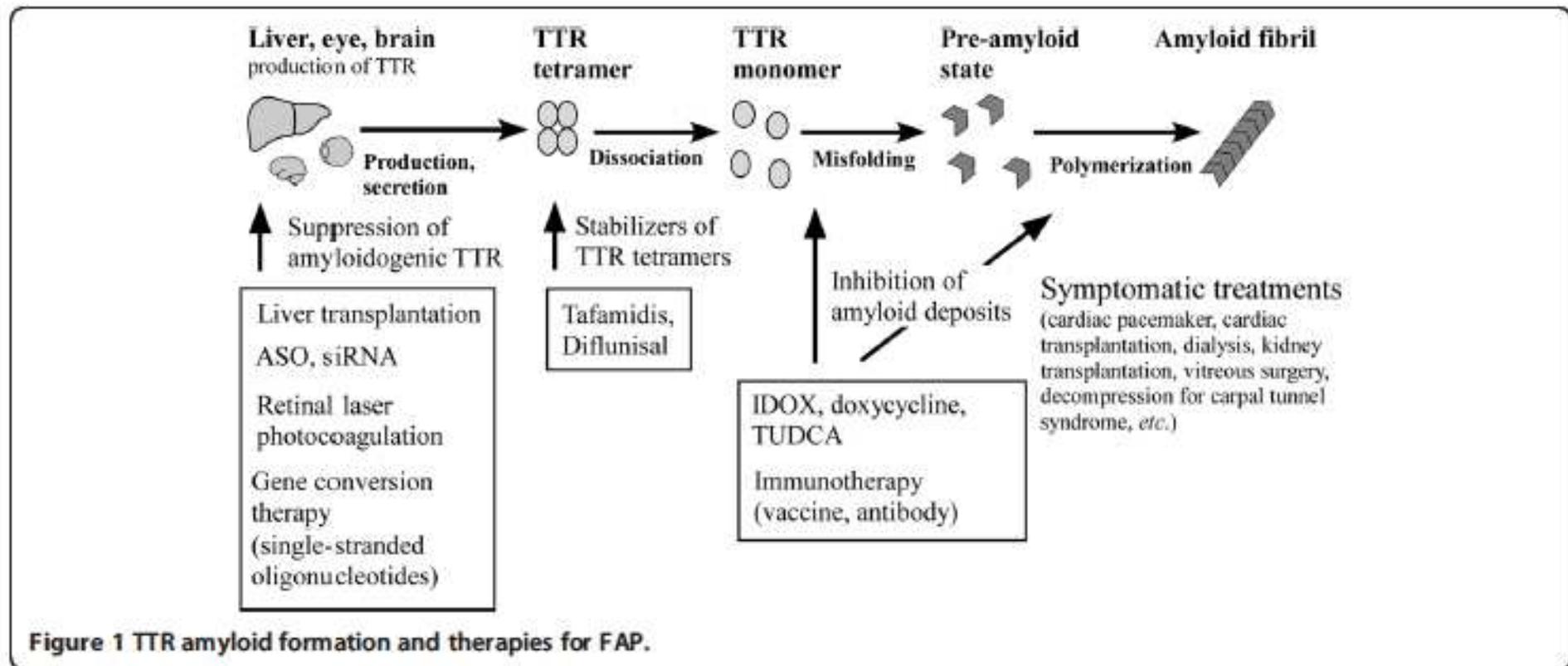
Conclusion: Ratios of variant to wild-type TTR in amyloid patients heterozygous for an amyloid-associated TTR mutation are similar to published ratios for amyloid fibrils in cardiac tissue. Survival after liver transplantation for TTR amyloidosis may be associated with progression of neuropathy due to continued deposition of amyloid derived from wild-type TTR. *Neurology*® 2010;75:324-327

REVIEW

Open Access

Recent advances in transthyretin amyloidosis therapy

Mitsuharu Ueda¹ and Yukio Ando^{2*}



NUEVOS TRATAMIENTOS EN LA PAF I

- 1. Reducción de la TTRv en plasma:**
 - a. Recambio plasmático
 - b. Absorción de la TTR
- 2. Regulación del mRNA del gen de la TTR:**
 - a. Inyección de una gran cantidad de TTR normal
- 3. Inhibición del depósito de amiloide:**
 - a. Prevención de la formación de amiloide
 - BSB
 - Anticuerpos anti TTR
- 4. Estabilización de la estructura tetramérica de la TTR:**
 - a. AINE (Diflunisal)
 - b. Cr^{+3}
 - c. TAFAMIDIS
- 5. Sustitución del gen mutado de la TTR por un gen normal:**
 - a. Trasplante hepático
 - b. Terapia génica

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Safety and Efficacy of RNAi Therapy for Transthyretin Amyloidosis

METHODS

We identified a potent antitransthyretin small interfering RNA, which was encapsulated in two distinct first- and second-generation formulations of lipid nanoparticles, generating ALN-TTR01 and ALN-TTR02, respectively. Each formulation was studied in a single-dose, placebo-controlled phase 1 trial to assess safety and effect on transthyretin levels. We first evaluated ALN-TTR01 (at doses of 0.01 to 1.0 mg per kilogram of body weight) in 32 patients with transthyretin amyloidosis and then evaluated ALN-TTR02 (at doses of 0.01 to 0.5 mg per kilogram) in 17 healthy volunteers.

CONCLUSIONS

ALN-TTR01 and ALN-TTR02 suppressed the production of both mutant and nonmutant forms of transthyretin, establishing proof of concept for RNAi therapy targeting messenger RNA transcribed from a disease-causing gene. (Funded by Alnylam Pharmaceuticals; ClinicalTrials.gov numbers, NCT01148953 and NCT01559077.)

Coelho T, et al. Nengl J Med 2013; 369:819-29

Diflunisal stabilizes familial amyloid polyneuropathy-associated transthyretin variant tetramers in serum against dissociation required for amyloidogenesis

Kana Tojo^a, Yoshiki Sekijima^{a,b,*}, Jeffery W. Kelly^c, Shu-ichi Ikeda^a

^aDepartment of Neurology, Shinshu University School of Medicine, 3-1-1 Aashi, Matsumoto 990-8521, Japan

^bDivision of Clinical and Molecular Genetics, Shinshu University School of Medicine, 3-1-1 Aashi, Matsumoto 990-8521, Japan

^cDepartment of Chemistry and Skaggs Institute of Chemical Biology, The Scripps Research Institute, 10550 North Torrey Pines Road, SCC-306, La Jolla, CA 92037, USA

Received 29 May 2006; accepted 31 August 2006

Neuroscience Research 56 (2006) 441–449

Demostriamo que los heterotetrámeros de TTR en los pacientes con PAF son significativamente menos estables que en los controles. También se demuestra que concentraciones terapéuticas de **DIFLUNISAL** (100-200 μ M) estabilizan los tetrámeros de TTRv mejor que el ácido flufenámico y el cromo trivalente.

El **DIFLUNISAL** incrementa la estabilidad de los tetrámeros de TTR sérica por debajo del nivel de los controles sanos

TAFAMIDIS ACCIÓN Y EFECTOS SECUNDARIOS

Tafamidis in early stage familial amyloid polyneuropathy: a summary

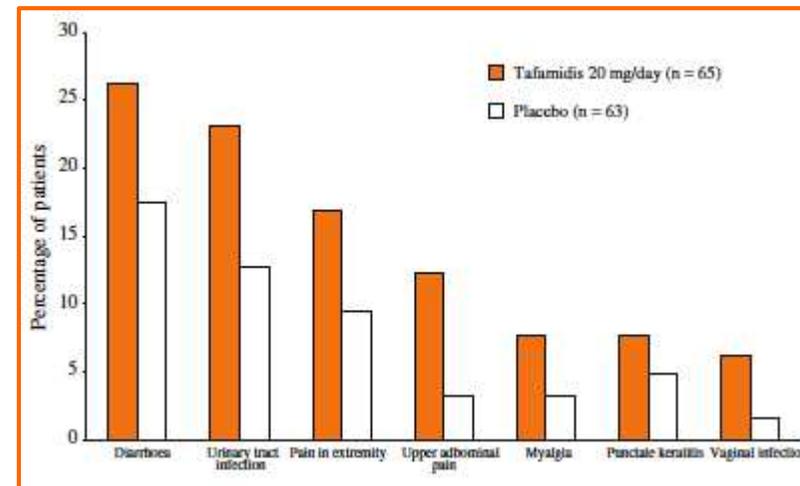
Kinetically stabilizes transthyretin tetramers, thereby preventing tetramer dissociation and amyloidogenesis

Numerically (non-significant) less deterioration in neurological function and health-related quality of life (HR-QOL) than in placebo recipients in modified intent-to-treat analyses

Significantly less deterioration in neurological function and HR-QOL than in placebo recipients in prespecified efficacy evaluable analyses

Virtually all recipients achieve TTR stabilization

Generally well tolerated



Scott LJ. *Drugs* 2014; 74: 1371-1378

Evaluation of tafamidis as first-line therapeutic agent for transthyretin familial amyloidotic polyneuropathy

This article was published in the following Dove Press journal:
 Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease
 19 October 2012
 Number of times this article has been viewed

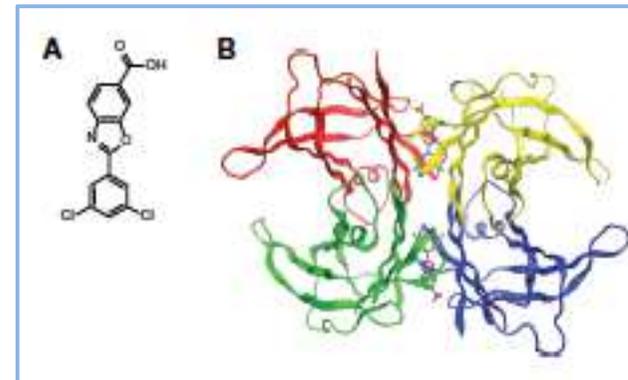


Table 1 Comparison of clinical changes over 18 months in FAP patients receiving tafamidis or placebo

	Intention-to-treat							
	#	# completing	NIS-LL*	NIS-LL % responders**	TQOL†	Σ3 NTSF‡	Σ7 NTs‡	mBMI¶
Tafamidis	65	48	+2.8	45	+2.5	+0.3	+1.5	+39
Placebo	63	47	+5.8	29	+8	+1.6	+3.1	-33
P-value			0.027	0.068	0.21	0.005	0.066	0.0001

Notes: *NIS-LL Neuropathy Impairment Score-Lower Limbs: motor, sensory, reflex; the greater the score the greater the impairment; **NIS-LL responder: increase < 2 points in course of study; a primary endpoint in the study; †TQOL Norfolk quality of life diabetic neuropathy questionnaire; higher the score the worse the quality of life; a primary endpoint in the study; ‡Σ3 NTSF Summated values of three small fiber functions: the higher the number the worse the function; secondary endpoint; ‡Σ7 NTs: summated values of seven tests of large fiber function: lower is better than higher; secondary endpoint; ¶mBMI modified Body Mass Index is calculated by multiplying BMI by serum albumin in g/L developed for the evaluation of FAP patients as candidates for liver transplantation. It is a measure of wasting and malnutrition that appears to be based on gastrointestinal autonomic dysfunction. Higher scores are associated with better metabolic status and predict better outcomes after liver transplantation for FAP. Secondary endpoint. Abbreviation: #, number of subjects.

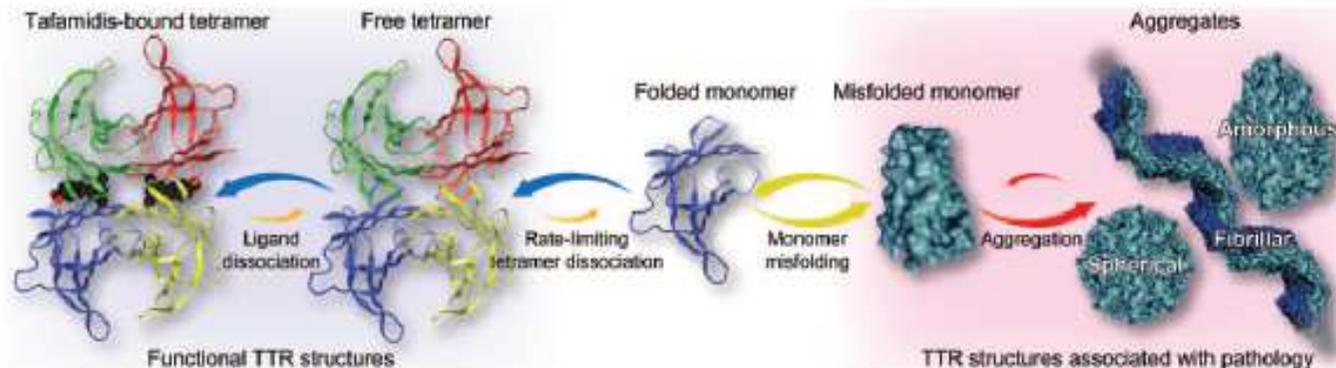
Buxbaum JN. Degenerative Neurological Disease 2012; 2:165-73

Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy

A randomized, controlled trial



Figure 1 The TTR amyloidogenesis cascade is blocked by tafamidis-mediated kinetic stabilization of tetrameric TTR



Tafamidis, depicted as the black space-filling structure with a red carboxyl group, binds to tetrameric TTR (far left), slowing TTR tetramer dissociation, which is the rate-limiting step for TTR amyloid fibril formation. Thus, the TTR-tafamidis complex is locked in a functional, nonamyloidogenic state, rendering the neurodegenerative amyloidogenesis cascade inaccessible. TTR = transthyretin.

Conclusions: Although the coprimary endpoints were not met in the ITT population, tafamidis was associated with no trend toward more NIS-LL responders and a significant reduction in worsening of most neurologic variables, supporting the hypothesis that preventing TTR dissociation can delay peripheral neurologic impairment.

Classification of evidence: This study provides Class II evidence that 20 mg tafamidis QD was associated with no difference in clinical progression in patients with TTR-FAP, as measured by the NIS-LL and the Norfolk QOL-DN score. Secondary outcomes demonstrated a significant delay in peripheral neurologic impairment with tafamidis, which was well tolerated over 18 months.

Neurology® 2012;79:785-792

Coelho T. *Et al*



TAFAMIDIS (VYNDAQEL®)

Tafamidis (Vyndaqel®) ha sido autorizado en el tratamiento de la amiloidosis por transtiretina en pacientes adultos con polineuropatía en estadio 1 para retrasar la alteración neurológica periférica (13).

CONCLUSIÓN

Tafamidis se presenta como alternativa de tratamiento en pacientes con amiloidosis por transtiretina (no en otro tipo de amiloidosis) con polineuropatía en estadio 1. Se deberá considerar el uso de tafamidis fundamentalmente en aquellos casos en los que se prevea un tiempo de espera de trasplante prolongado o bien en los que el trasplante hepático no se considere una opción adecuada mientras el paciente se mantenga en estadio 1.

Los datos de eficacia de tafamidis se han obtenido fundamentalmente en pacientes con la mutación V30M por lo que se recomienda que por el momento, y hasta la llegada de información adicional, la consideración de tafamidis en mutaciones diferentes a ésta sea realizada de manera individual.

El tratamiento con tafamidis, deberá acompañarse de un seguimiento que permita evaluar la respuesta al mismo, y en caso de progresión de la enfermedad, proceder a su suspensión y valorar otras opciones de tratamiento.

PROPUESTA DE TRATAMIENTO DE LA PAF I

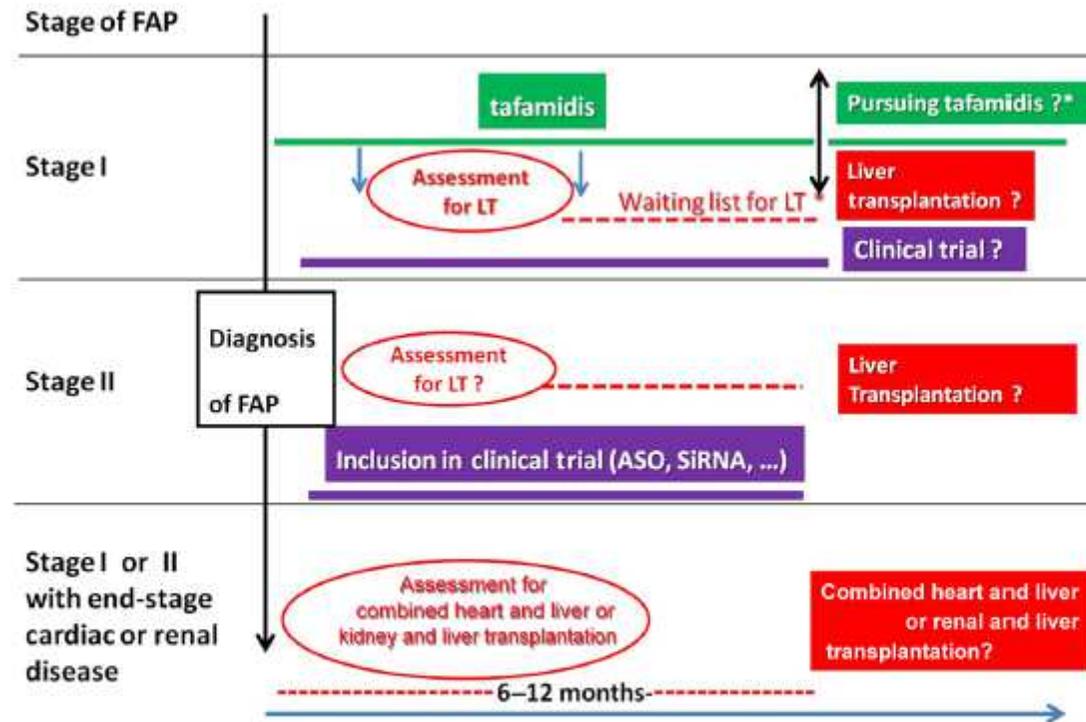


Figure 2. Therapeutic strategy in patients with familial amyloid polyneuropathy (FAP) according to the stage of the disease [Coutinho *et al.* 1980]. Stage III (wheelchair bound or bedridden) is a contraindication for any transplantation, liver alone or combined liver plus kidney and liver plus heart. ASO, antisense oligonucleotide; LT, liver transplantation; SiRNA small interfering RNA.

Adams D. *Ther Adv Neurol Disord* 2013; 6: 129-139

PAF I. IDEAS PARA RECORDAR

1. Las PAF son enfermedades muy poco frecuente salvo en los países con focos endémicos donde suponen un auténtico problema de salud pública.
2. Su diagnóstico puede ser particularmente difícil en aquellos casos en que carecemos de los antecedentes familiares o se presentan como formas aparentes aisladas de polineuropatía.
3. Pese a los últimos avances todavía carecemos de un tratamiento satisfactorio.
4. Puesto que muchos pacientes, continúan generando amiloide tras el TOH, debiéramos considerar mantener el tratamiento con tafamidis tras el mismo.
5. Resultan fundamentales el consejo genético, el apoyo institucional y las asociaciones de pacientes.

