



Telessaúde
UFSC



apresentam

Polineuropatia Amiloidótica Familiar (ATTRv-PN): o que a APS precisa saber

Dr. André Dias de Oliveira

Declaração de conflitos de interesse

- PTC
- Os slides a seguir fornecem informações gerais sobre condições clínicas, e não se destinam a fazer promoção de qualquer tratamento específico.

Por que conhecer a PAF?

Estima-se que tenham mais de 5.000 casos no Brasil;

Trata-se de uma doença progressiva e fatal;

Com apresentação inicial variável, e sintomas inespecíficos;

Tempo de início dos sintomas e diagnóstico é de 5,9 anos (Brasil);

Expectativa de vida de 5 a 15 anos após início dos sintomas.

Hereditária

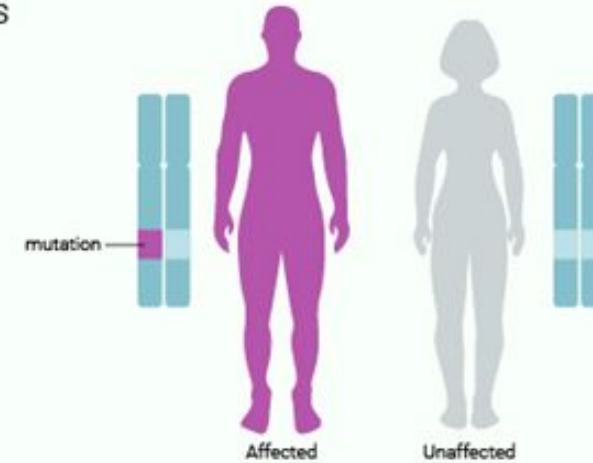
AMILOIDOSE

TTRanstirretina

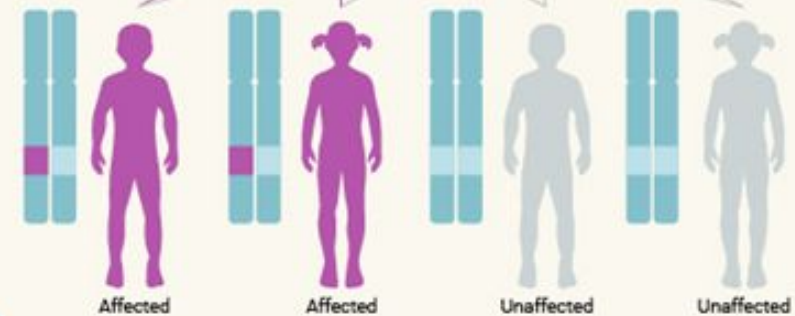
PN (Polineuropatia)

Autosomal Dominant

Parents



Children

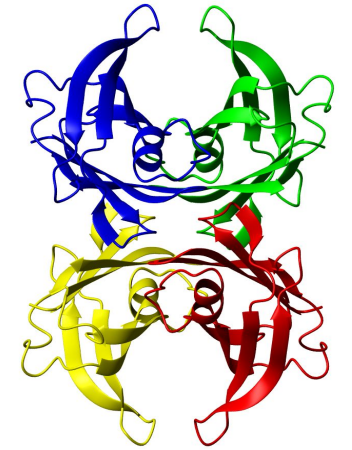


O que é a Proteína transtirretina?

Previamente chamada de pré albumina.

Tetrâmero circulante-> proteína de transporte para a tiroxina e vitamina A.

Produzida principalmente no fígado
E em pequenas quantidades: plexo coróide,
intestino e epitélio retiniano.



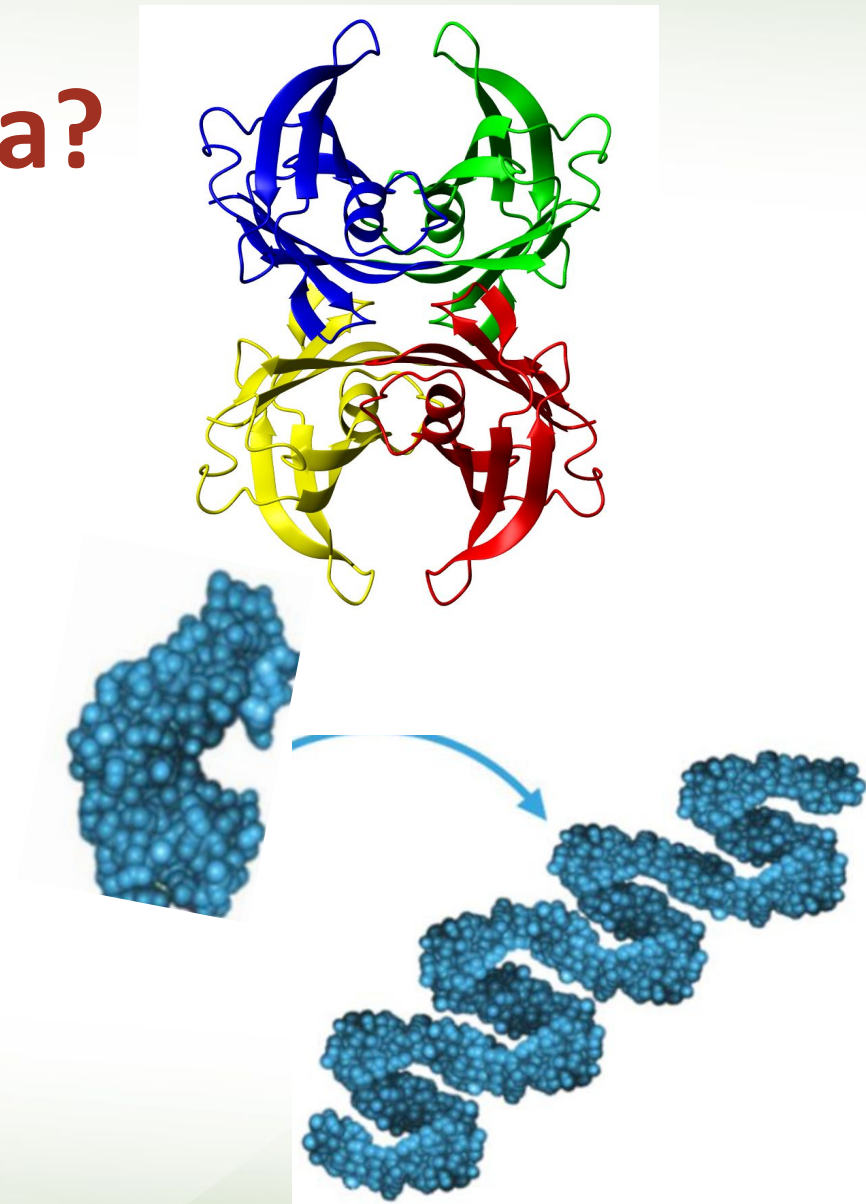
O que é a Proteína transtirretina?

Mutação no gene TTR

Dissociação da sua forma em tetrâmero

Ganho de função tóxica

Agregados em vários tecidos



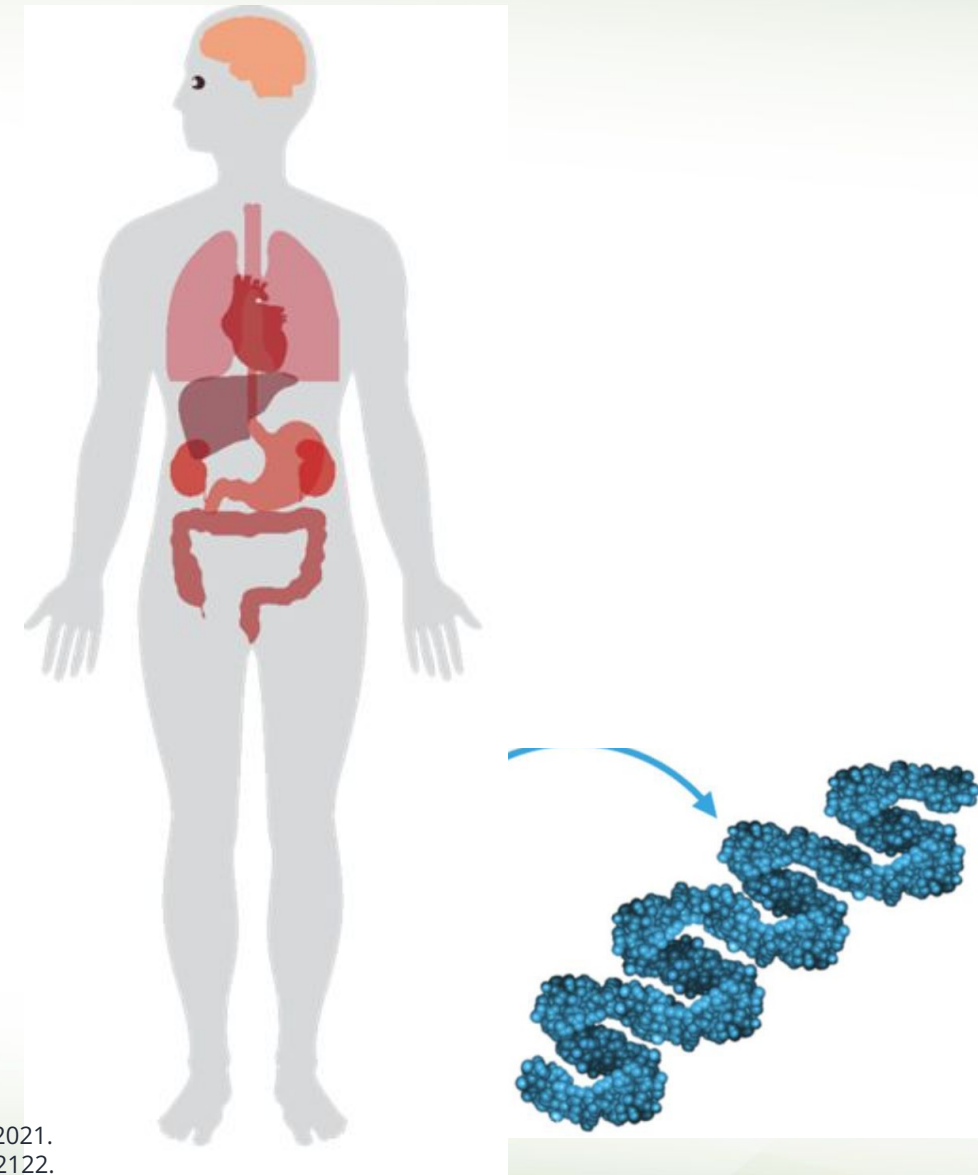
Proteína TTR

Mutação no gene TTR;

Dissociação da sua forma em tetrâmero;

Ganho de função tóxica;

Agregados em vários tecidos.

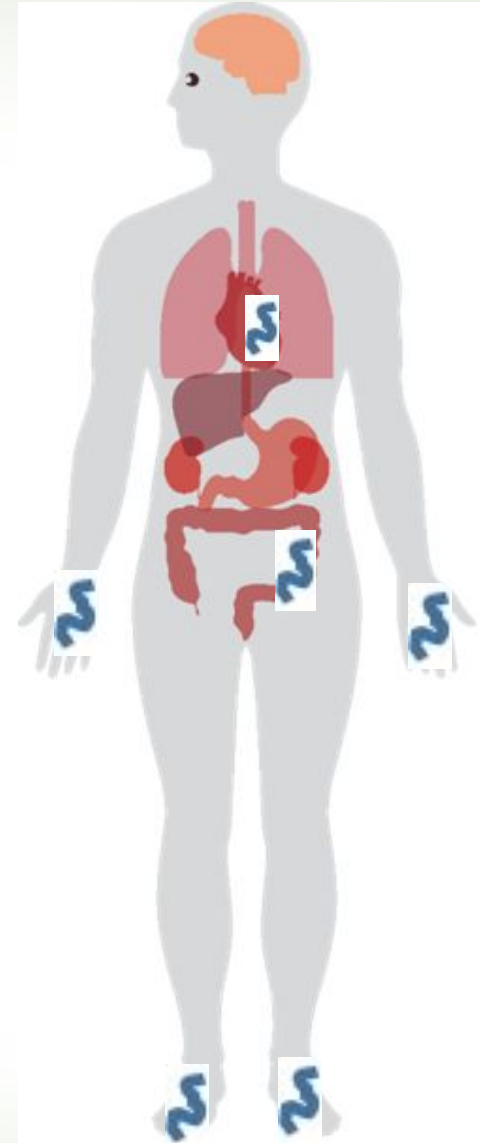


Mutação no gene TTR;

Dissociação da sua forma em tetrâmero;

Ganho de função tóxica;

Agregados em vários tecidos.

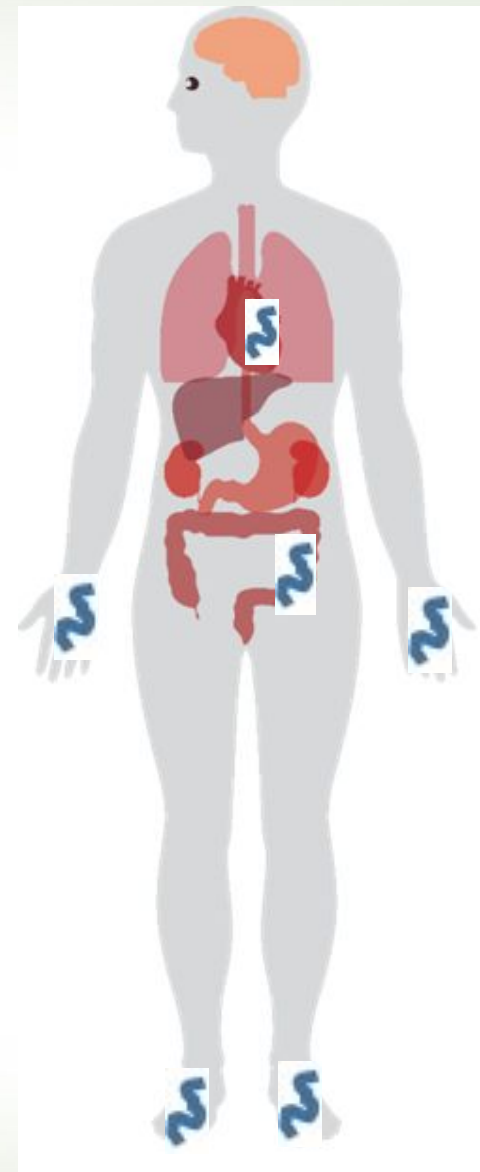


Sintomas geralmente **iniciam** com:

- Dor e parestesias nos pés (membros inferiores);
- Perda sensorial térmica e tátil;

Também são sintomas iniciais:

- Perda de peso;
- Disfunção erétil;
- Diarréia/constipação;
- Hipotensão ortostática;
- Olhos e boca secos.



Descrição

A PECULIAR FORM OF PERIPHERAL NEUROPATHY

By

CORINO ANDRADE

A synopsis of a study to be published shortly

DEFINITION OF THE DISEASE

Clinical.

Motor sensory syndrome with sensibility disturbances of syringomyelic type.

Gastro-intestinal disorders and early sexual impotence.

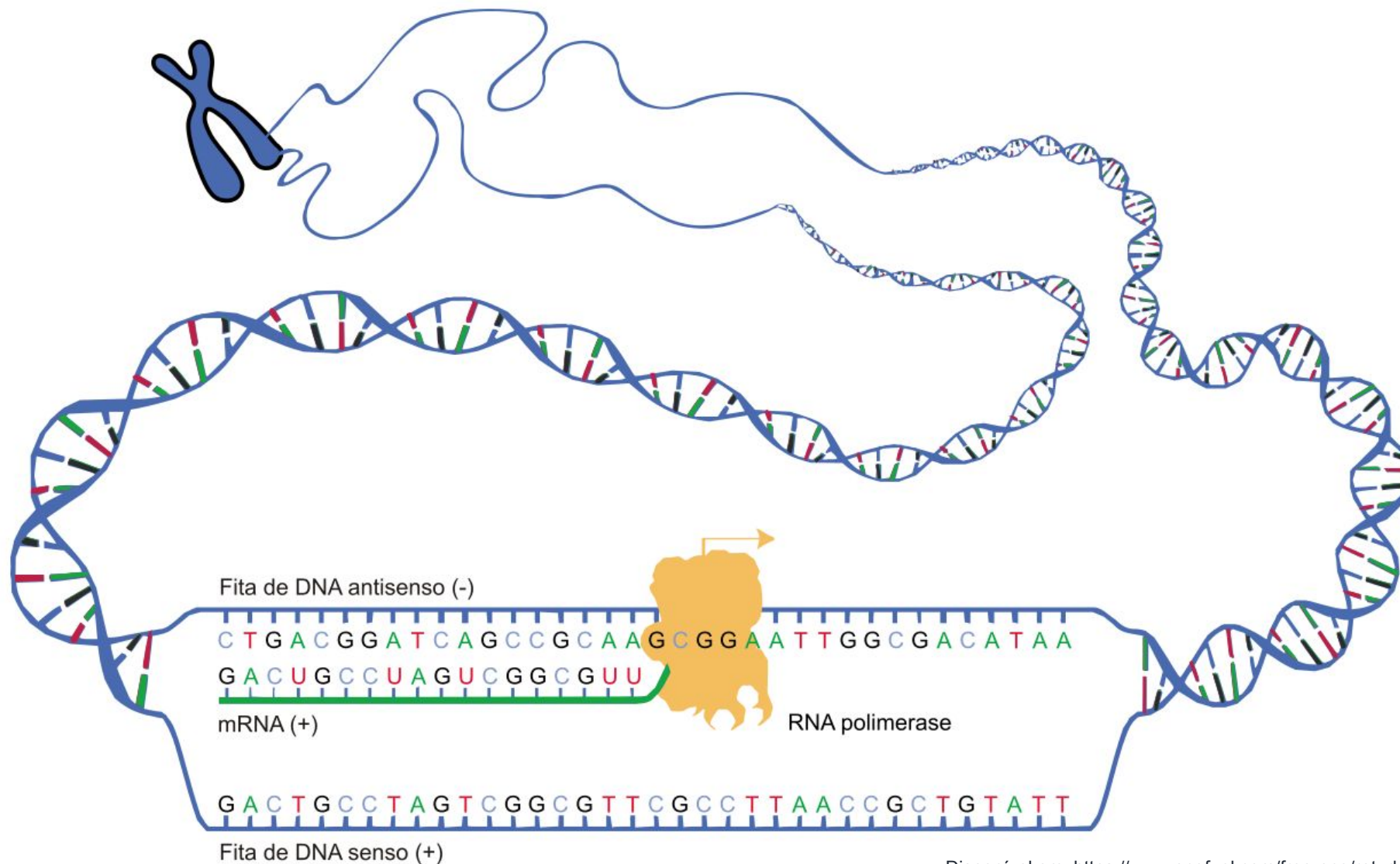
Anatomical.

Unusual degeneration of the peripheral nerves with amyloidosis of the nerves and atrophy of the germinal epithelium of the testes.

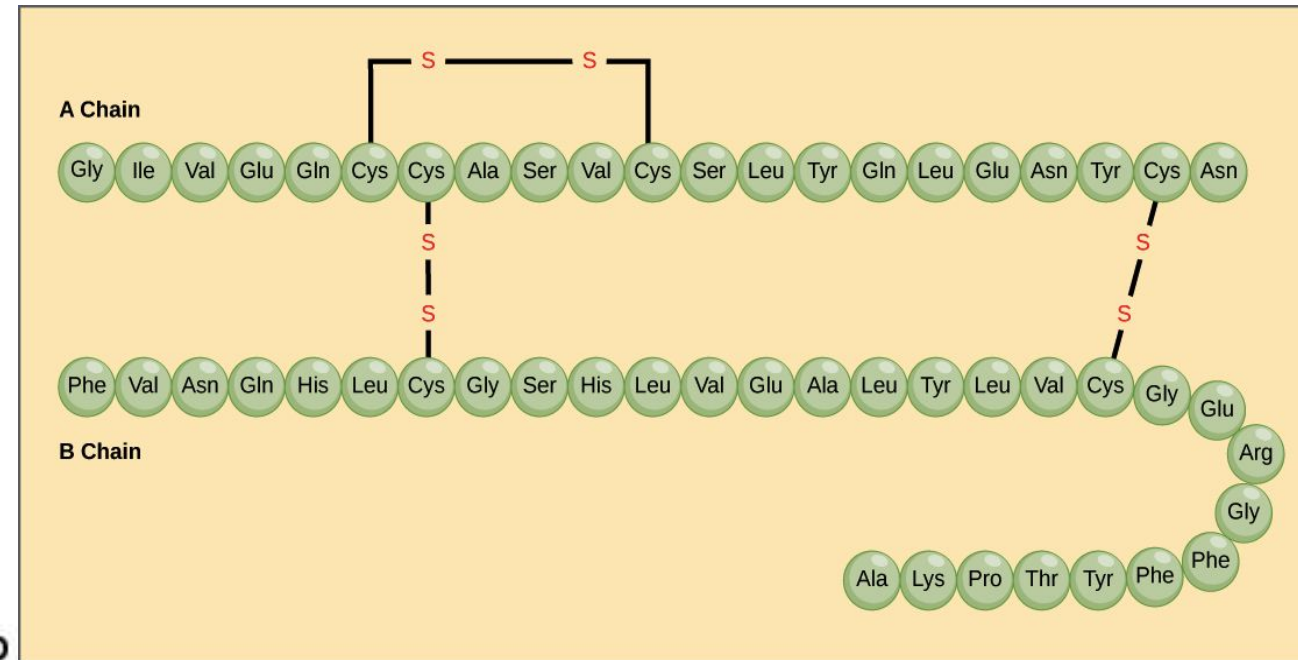
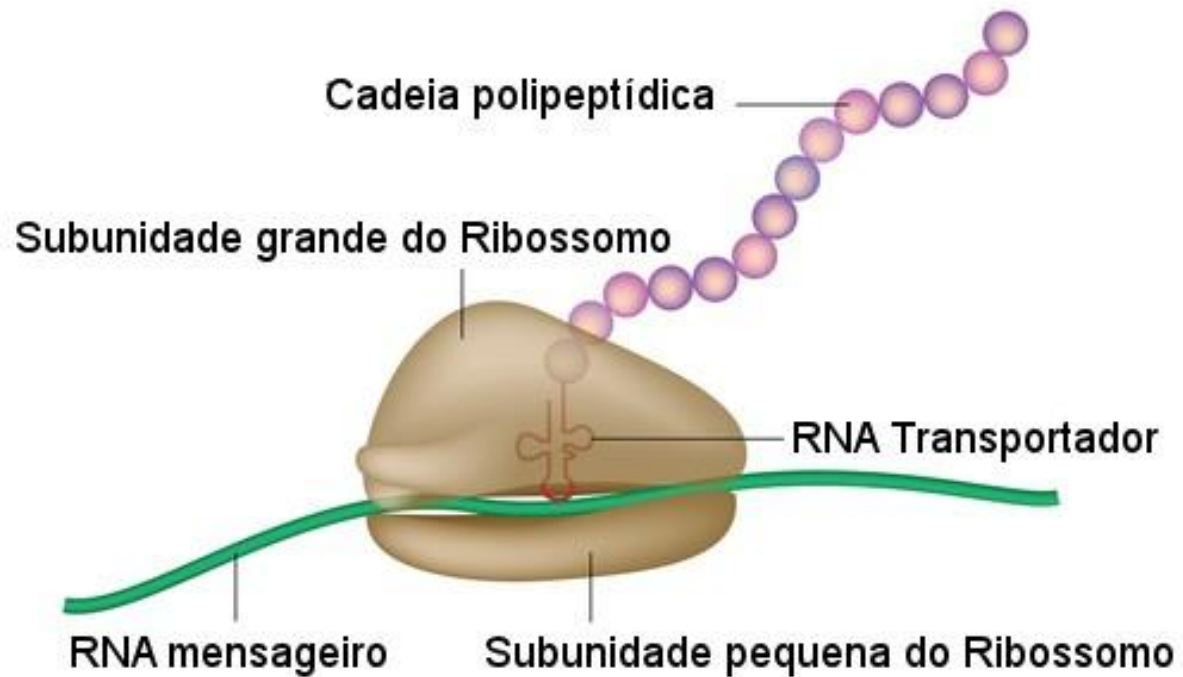
The main general characteristics of the clinical picture are as follows:

Descrita há cerca de 70 anos pelo português Corino de Andrade
Mulher de 27 anos.
“Mal dos pezinhos”

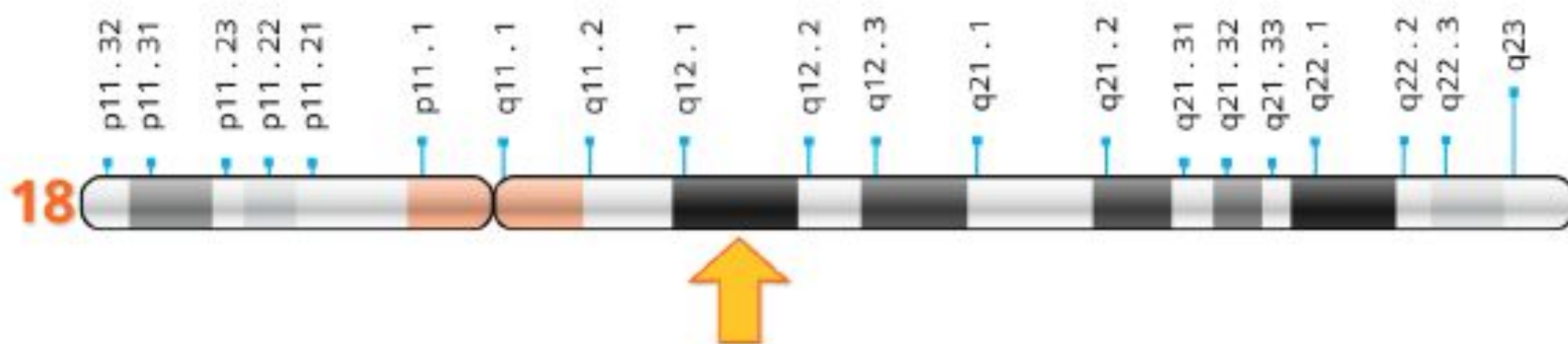
CONCEITOS BÁSICOS DA GENÉTICA



CONCEITOS BÁSICOS DA GENÉTICA

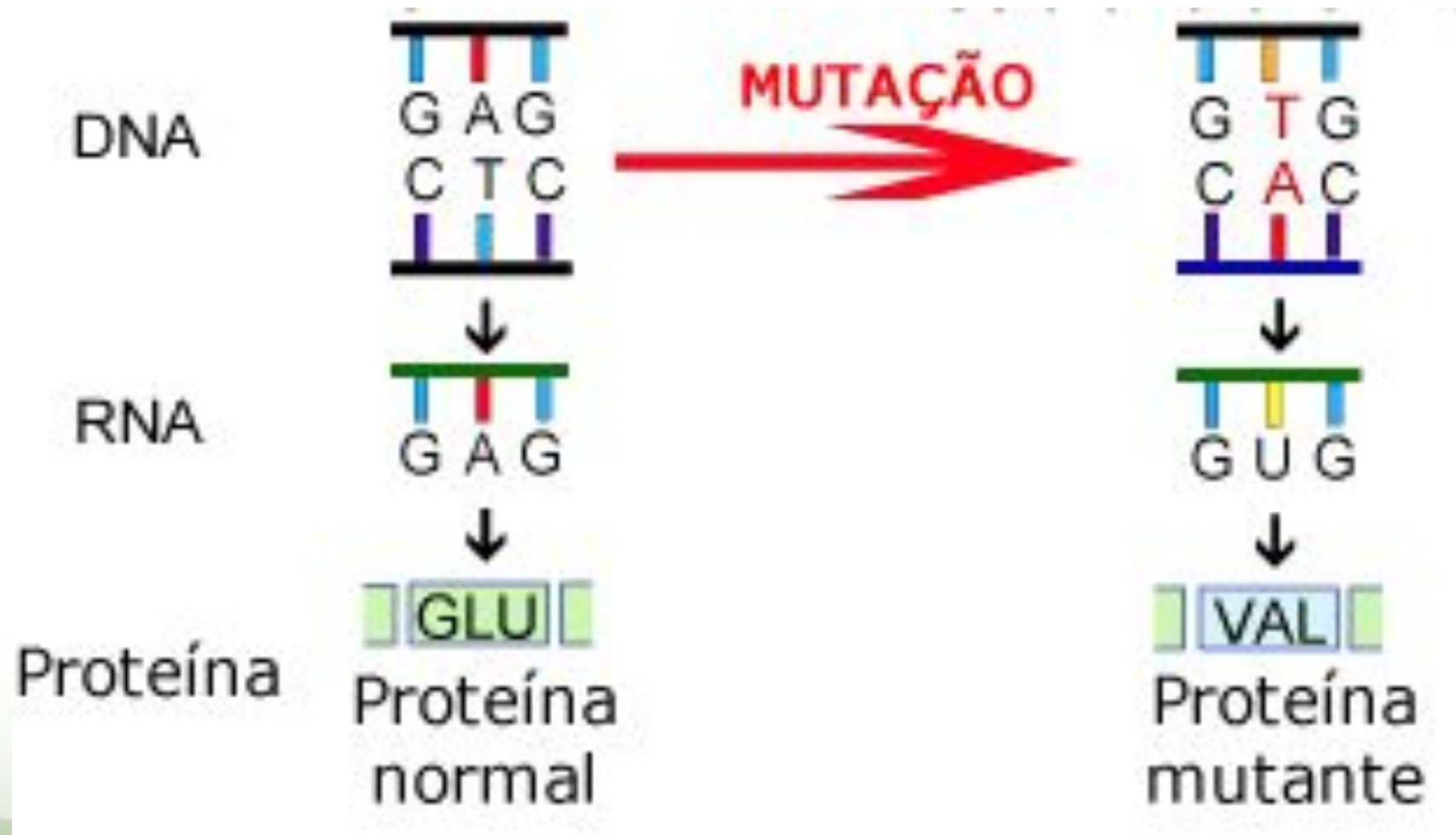


CONCEITOS BÁSICOS DA GENÉTICA

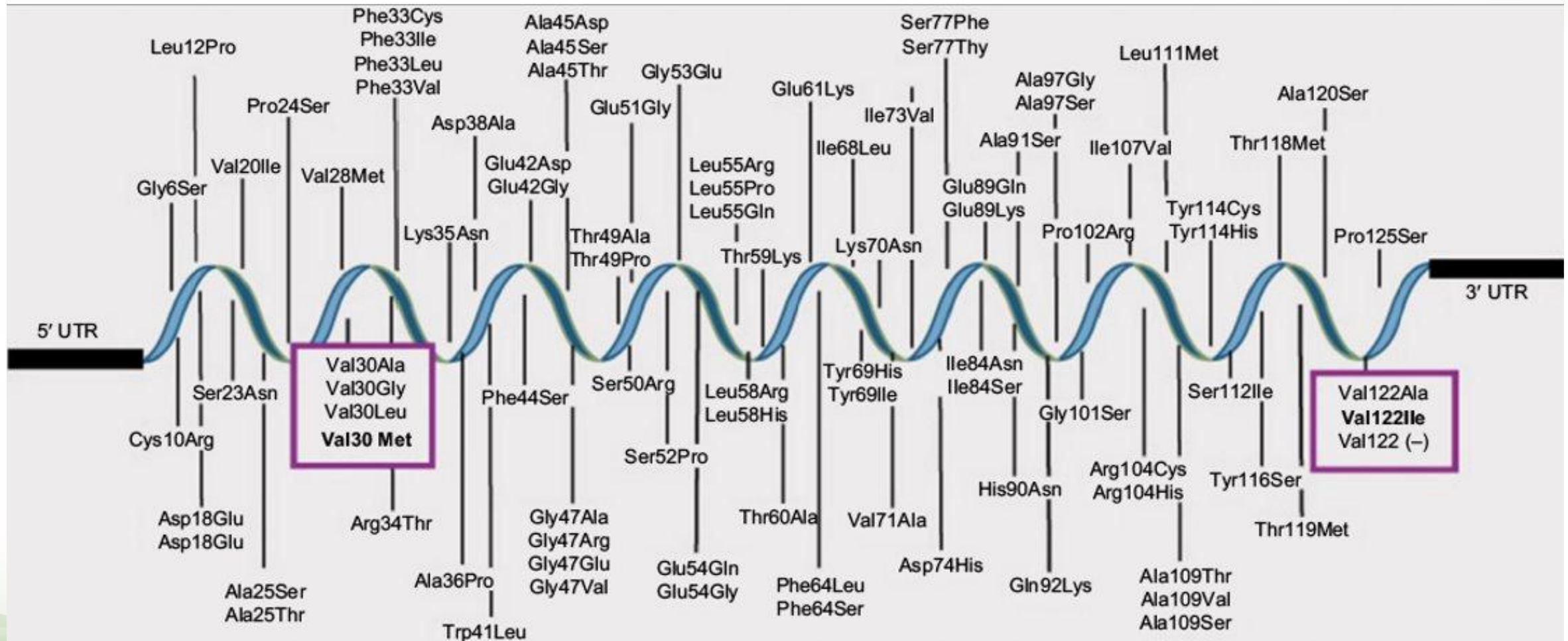


Credit: Genome Decoration Page/NCBI

Mutação de ponto dentro do Gene



Mais de 150 variantes no Gene TTR



GENÓTIPO X FENÓTIPO



Penetrância fenotípica

A penetrância fenotípica das mutações no gene *TTR* varia nas diferentes regiões e etnias do mundo, e inclusive dentro de uma mesma família.

Val30Met



Suécia: 11% em 50 anos



Portugal: 80% em 50 anos



Brasil: 83% em 63 anos

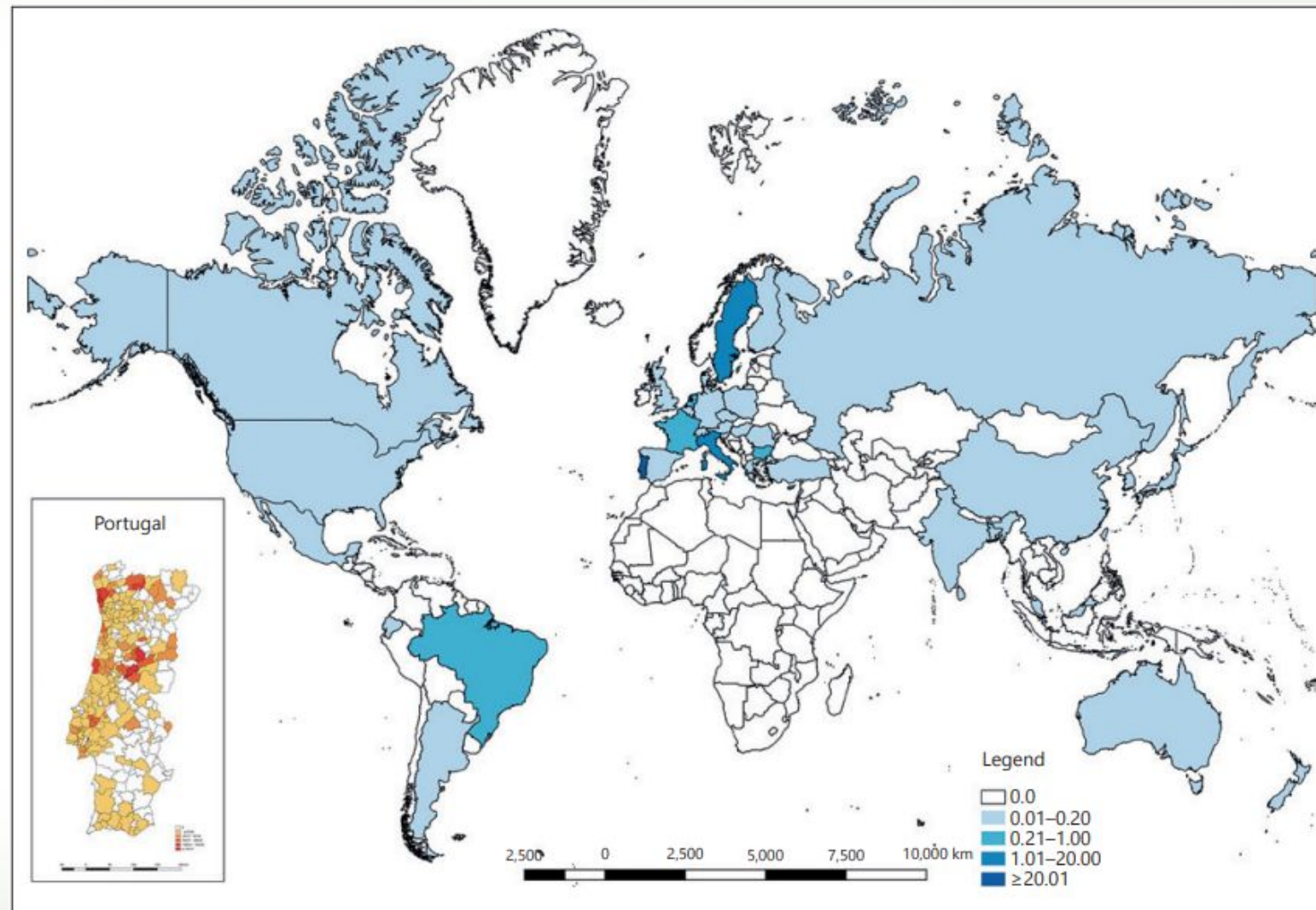
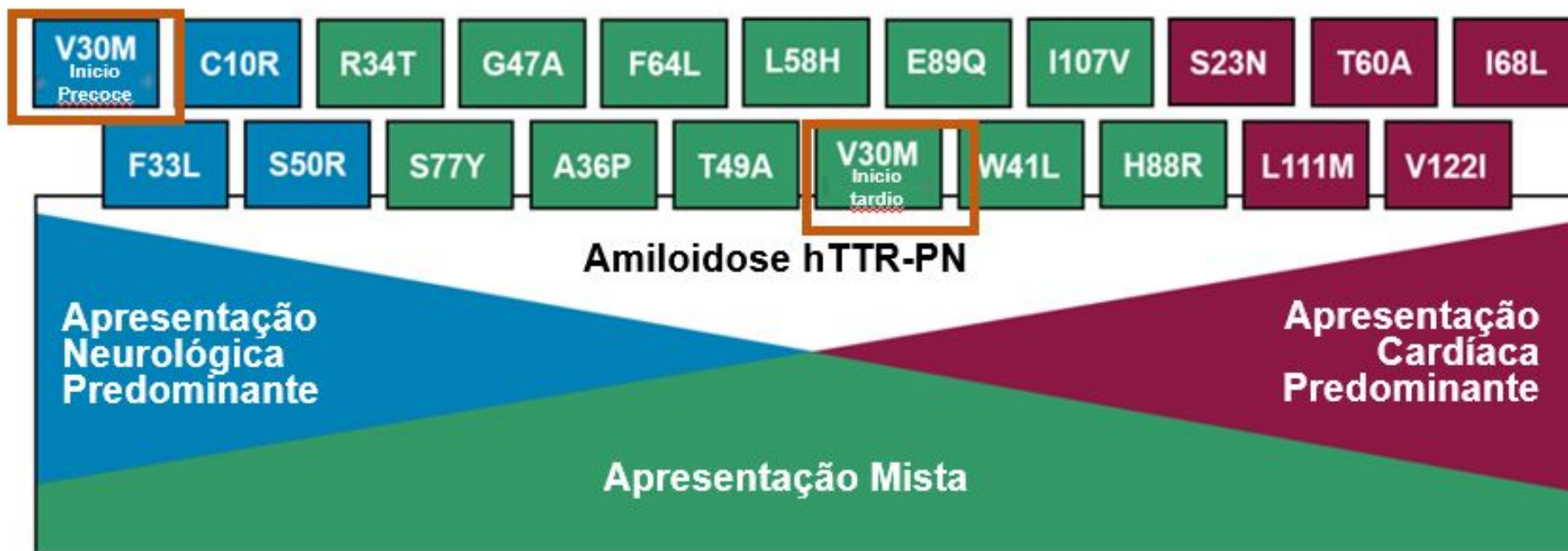


Fig. 1. TTR-FAP worldwide prevalence according to Schmidt et al. [4]. Portugal prevalence estimated in this study is shown in the box, per 100,000 adult inhabitants, by municipality.

Sep;76(9):609-621

Idade de inícios dos sintomas X Genótipo



Início precoce: < 50 anos

Início tardio: > 50 anos

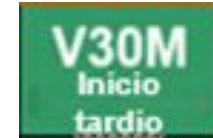
Início entre 20 e 90 anos

Início precoce X tardio

Curso da doença muito diferente



- Neuropatia de fibras finas e disfunção autonômica;
- Progressão para neuropatia de fibras grossas.



- Fibras não mielinizadas relativamente preservadas;
- Sintomas autonômicos menos graves, mais sintomas motores distais;
- Aparecimento simultâneo de sintomas nos membros superiores e inferiores;
- Presença de sintomas cardíacos;
- Evolução da doença mais grave e rápida.

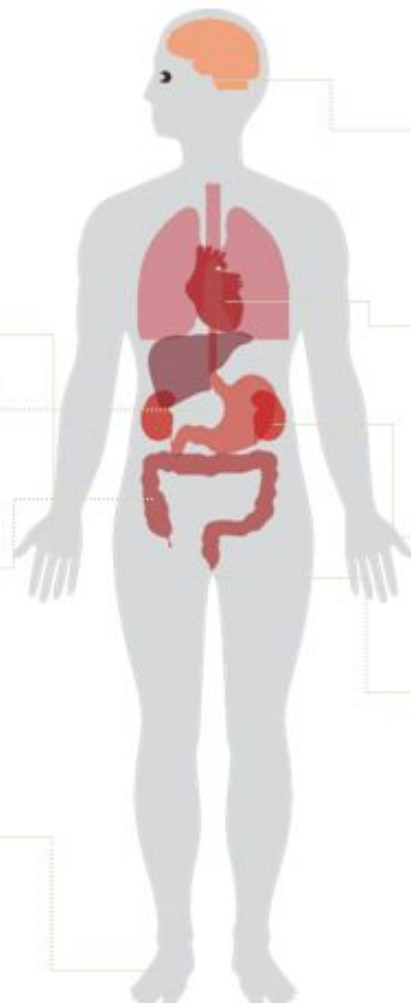
Manifestação Clínica

 **SÍNDROME DO TÚNEL DO CARPO BILATERAL**

 **ESTENOSE DA COLUNA**

 **MANIFESTAÇÕES GI**

 **NEUROPATIA SENSITIVO-MOTORA PERIFÉRICA**



 **MANIFESTAÇÕES OCULARES**

 **MANIFESTAÇÕES CARDIOVASCULARES**

 **NEFROPATIA**

 **NEUROPATIA AUTONÔMICA**



MANIFESTAÇÕES OCULARES

- Flutuadores escuros
- Glaucoma
- Vasos sanguíneos anormais no olho
- Anomalias da pupila



ESTENOSE DA COLUNA



MANIFESTAÇÕES GI

- Náusea e vômito
- Saciedade precoce
- Diarreia
- Constipação grave
- Diarreia/constipação
- Perda de peso não intencional

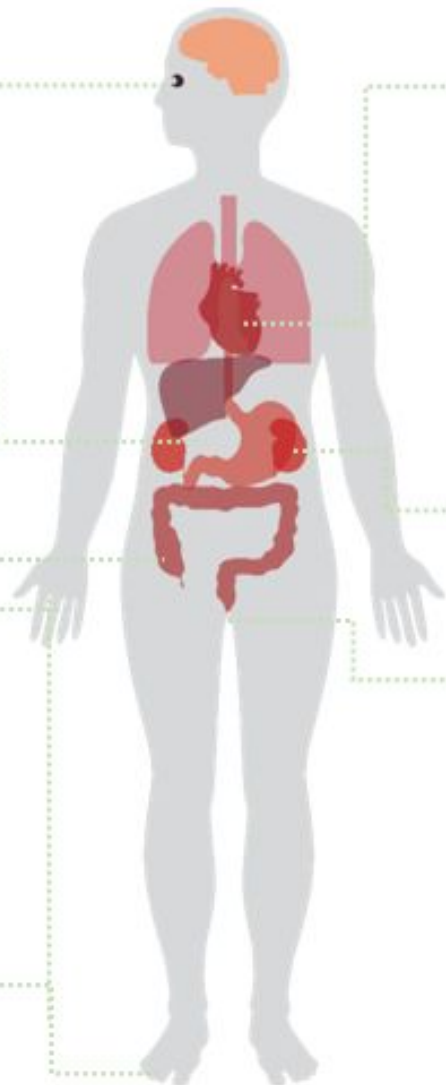


SÍNDROME DO TÚNEL DO CARPO BILATERAL



NEUROPATIA SENSORIOMOTORA PERIFÉRICA

Dano do nervo começando nas mãos e pés que pode progredir para a parte central do corpo.



MANIFESTAÇÕES CARDIOVASCULARES

- Batimentos cardíacos irregulares
- Bloqueios de condução
- Insuficiência cardíaca congestiva (incluindo falta de ar, fadiga generalizada, edema periférico)
- Espessamento da parede ventricular com fração de ejeção preservada e ausência de dilatação ventricular esquerda
- Estenose aórtica



NEFROPATIA

- Proteína na urina
- Insuficiência renal



NEUROPATIA AUTÔNOMICA

- Hipotensão ortostática
- Infecções recorrentes do trato urinário (devido à retenção urinária)
- Disfunção sexual
- Anomalias de sudoração

Modificado de Gertz M *et al.* *BMC Fam Pract* 2020 Sep 23;21(1):198.

Polineuropatia Sensitivo-Motora Periférica

Início mãos e pés
pode progredir para regiões proximais dos membros
e parte central do corpo.

simétrica comprimento dependente
predileção por fibras finas sensoriais e autonômicas mielinizadas e
não mielinizadas.

Exame neurológico: alteração de sensação de dor, temperatura,
sensibilidade ao toque leve. Propriocepção, força muscular e
reflexos osteotendíneos preservados.

Meses depois: Hipoestesia progride para acima dos tornozelos.



Polineuropatia Sensitivo-Motora Periférica

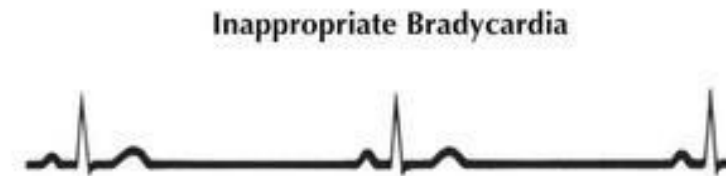
Progressão com acometimento de fibras grossas
sensitivas e motoras mielinizadas



Exame neurológico: perda de **força distal**, da **sensação de toque leve** e **sensações profundas**. Deambulação é prejudicada com prejuízo do equilíbrio (**marcha tabética** ou talonante). Queixas de dor neuropática tipo queimação, com piora importante da intensidade à noite e alodínia.

Neuropatia autonômica

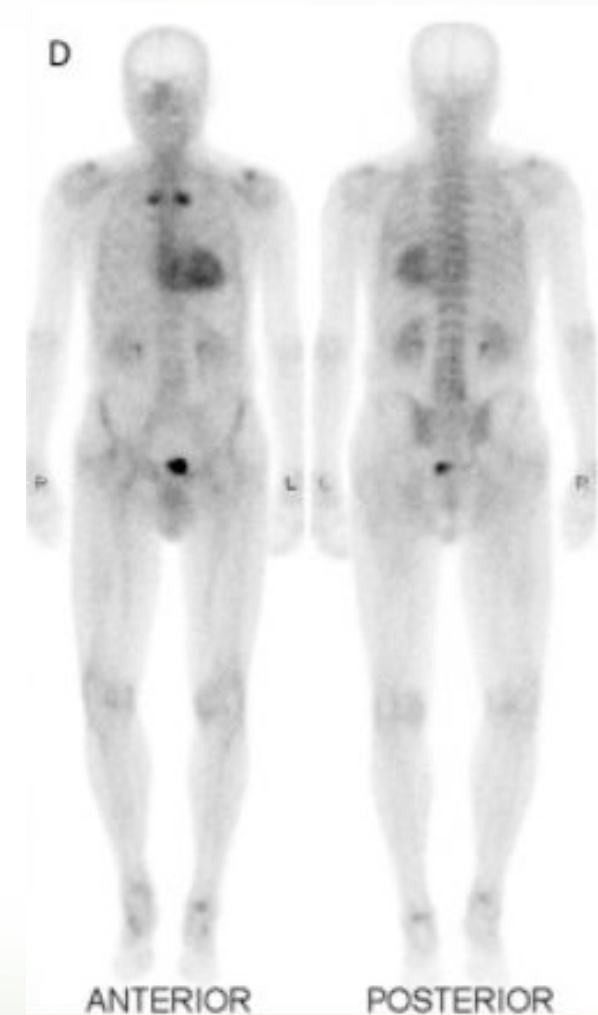
- - Hipotensão ortostática
- - Infecções recorrentes do trato urinário
 - (devido à retenção urinária)
 - - Disfunção sexual
- - Anomalias de sudoração



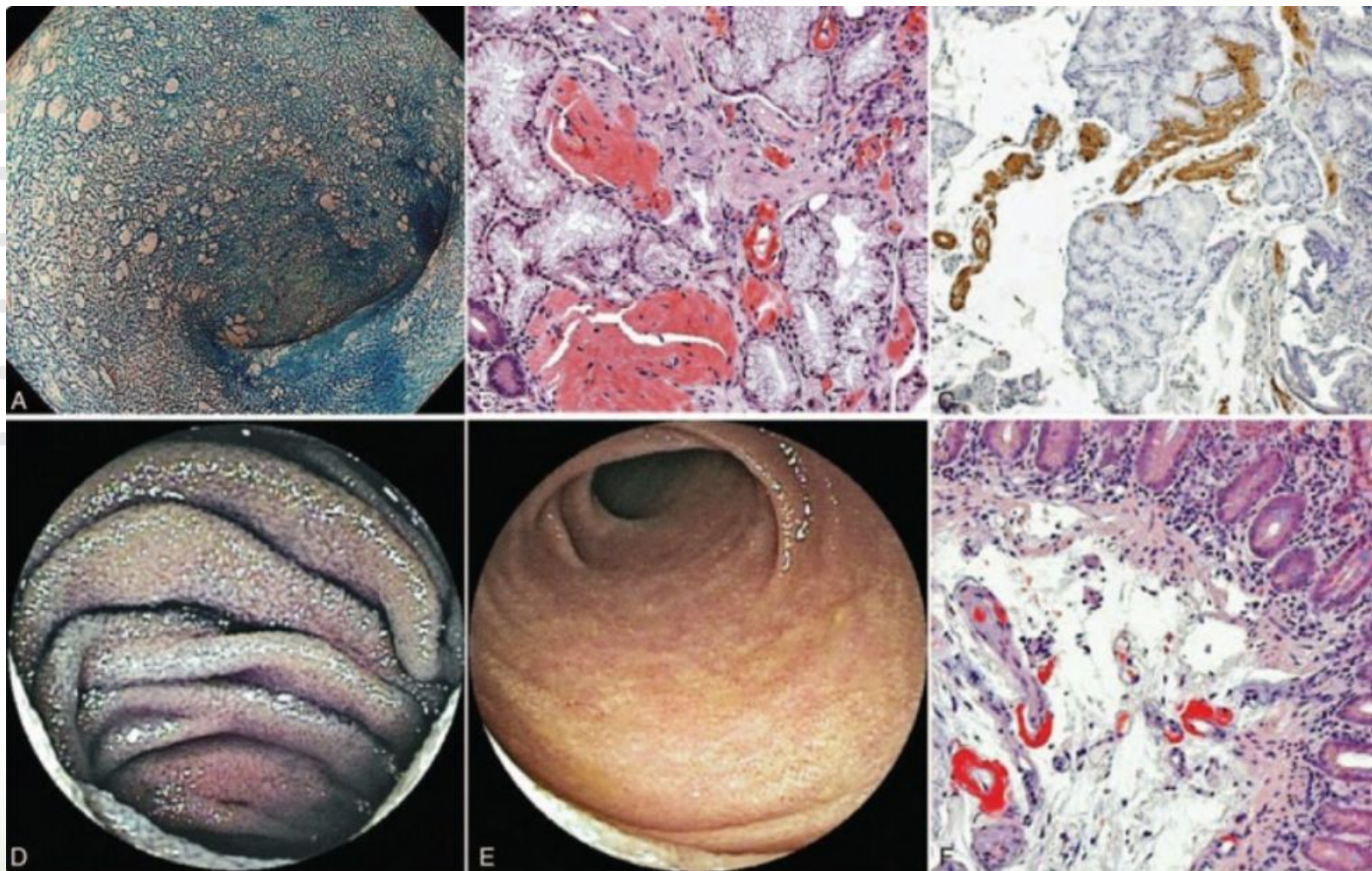
Elsevier. INC . Netterimages.com

Manifestações cardíacas

- Batimentos cardíacos irregulares;
- - Bloqueios de condução;
- - Insuficiência cardíaca congestiva (incluindo falta de ar, fadiga generalizada, edema periférico);
- - Espessamento da parede ventricular com fração de ejeção preservada e ausência de dilatação ventricular esquerda;
- - Estenose aórtica.

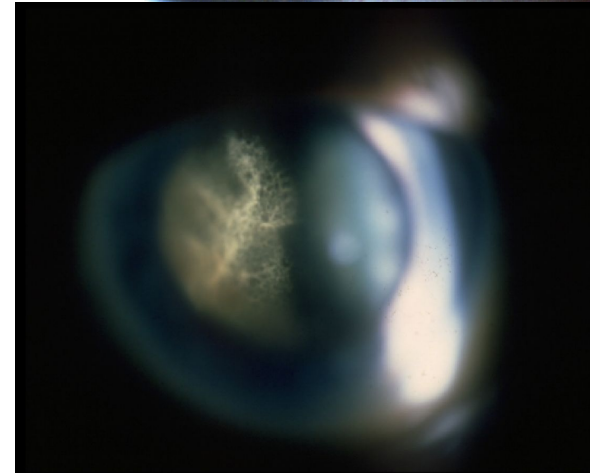
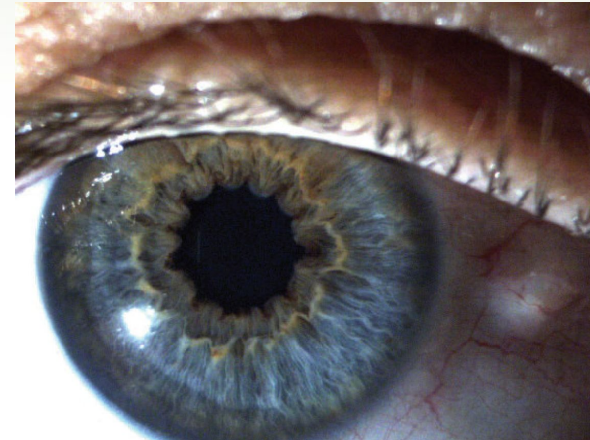


Manifestações Gastrointestinais



Manifestações oculares

- - Flutuadores escuros;
- - Glaucoma;
- - Vasos sanguíneos anormais no olho;
- - Anomalias da pupila;
- - Opacidades vítreas.

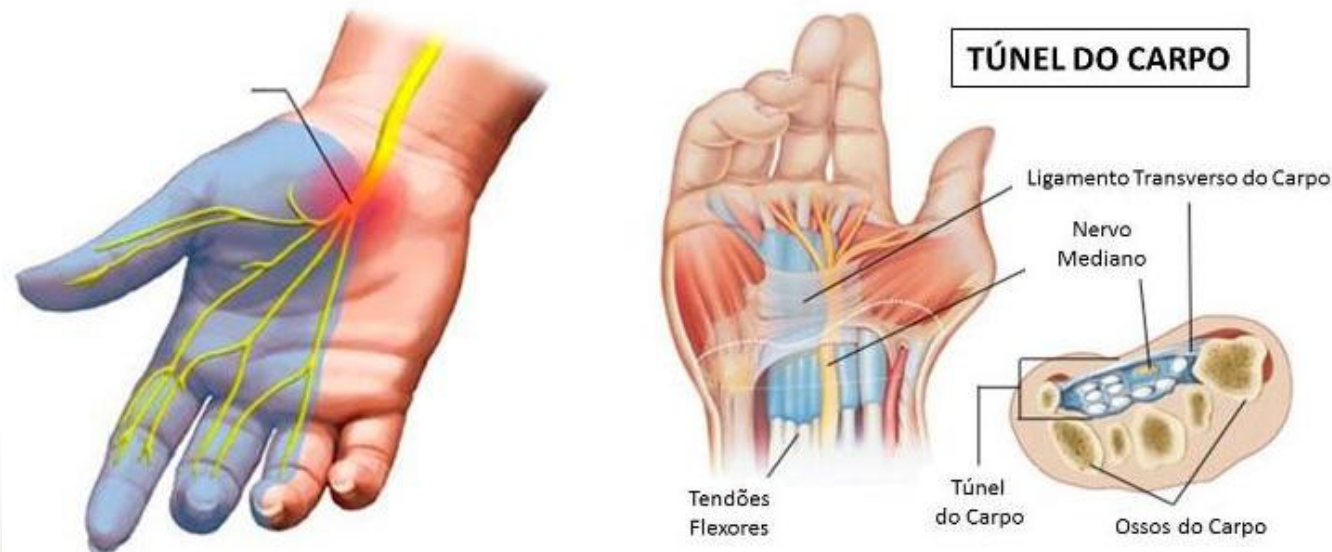


Manifestações Renais

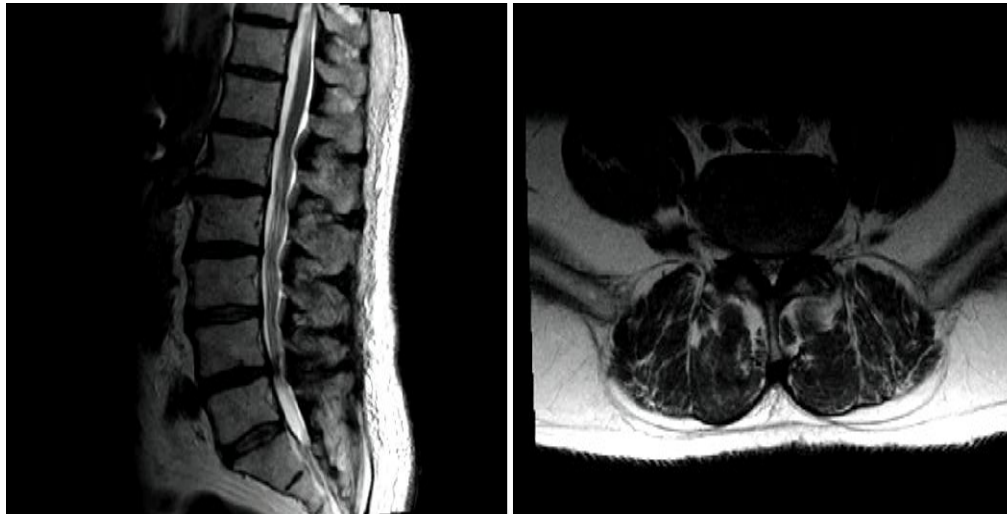
- - Proteína na urina;
- - Insuficiência renal.

Síndrome do Túnel do Carpo

- Pode ser a manifestação inicial mais frequente. Podem decorrer até 10 anos desde o diagnóstico inicial de STC até à confirmação de ATTR.



Estenose da Coluna

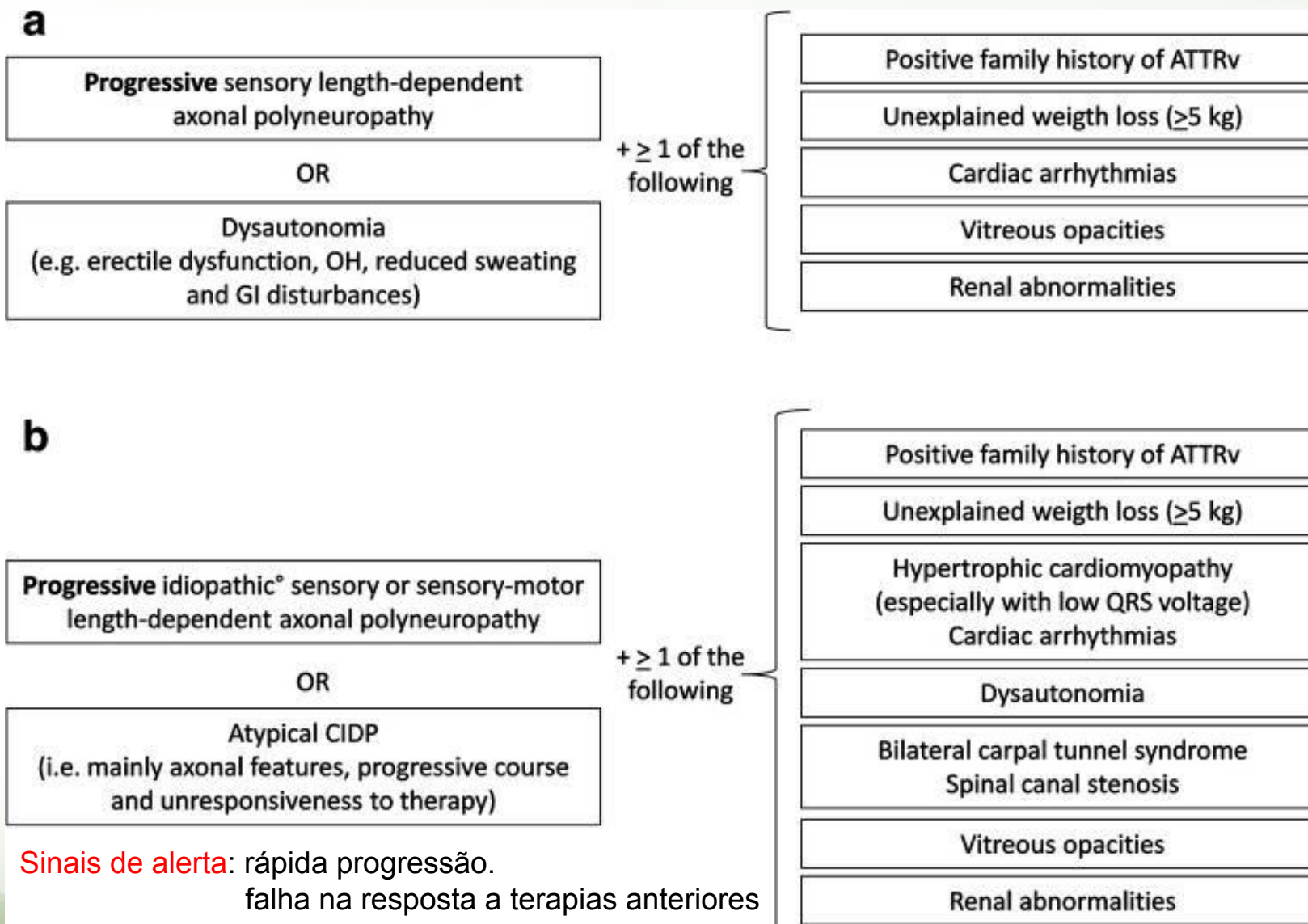


Ruptura de músculo

Amiloidose ATTRv-PN Dx diferenciais

| DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL | PISTAS DIAGNÓSTICAS |
|--|---|
| Neuropatia Diabética | Controle glicêmico deficiente Envolvimento motor leve |
| Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória Crônica (PIDC) | Fraqueza proximal e distal e desmielinização não uniforme em estudos de condução nervosa |
| Neuropatias tóxicas | Abuso de álcool , Bortezomibe, talidomida, vincristina. |
| Doença de Fabry | Angioqueratomas, AVC I, defic. de alfa-galactosidase A |
| Doença de Charcot-Marie- Tooth | Perda sensibilidade leve; s/ envolvimento autonômico |
| Neuropatias autonômicas e sensoriais hereditárias | Nenhum ou pouco envolvimento motor |
| Amiloidose AL ou primária (fragmentos de imunoglobulina de cadeia leve) | Gamopatia monoclonal soro e/ou urina, relação kappa/lambda anormal, espectrometria de massa, biópsia da medula óssea. |

Quando suspeitar?



Sinais de alerta: rápida progressão.
falha na resposta a terapias anteriores

Diagnóstico

Journal of Neurology
<https://doi.org/10.1007/s00415-019-09688-0>

REVIEW



Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy

David Adams¹ · Yukio Ando² · João Melo Beirão³ · Teresa Coelho⁴ · Morie A. Gertz⁵ · Julian D. Gillmore⁶ · Philip N. Hawkins⁶ · Isabelle Lousada⁷ · Ole B. Suhr⁸ · Giampaolo Merlini^{9,10}

Received: 10 December 2019 / Revised: 20 December 2019 / Accepted: 23 December 2019
© The Author(s) 2020

**Na Suspeita de
Polineuropatia
por Amiloidose**



Uma biópsia negativa não
exclui o diagnóstico de
hATTR-PN.

**Sequenciamento do DNA
(gene TTR)**
Confirmação da mutação é
mandatória.

Biópsia tecidual
(Gl. Salivar, nervo, gordura
abdominal...)
É recomendada mas não
mandatória.

Seguimento

Journal of Neurology
<https://doi.org/10.1007/s00415-019-09688-0>

REVIEW



Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy

David Adams¹ · Yukio Ando² · João Melo Beirão³ · Teresa Coelho⁴ · Morie A. Gertz⁵ · Julian D. Gillmore⁶ · Philip N. Hawkins⁶ · Isabelle Lousada⁷ · Ole B. Suhr⁸ · Giampaolo Merlini^{9,10}

Received: 10 December 2019 / Revised: 20 December 2019 / Accepted: 23 December 2019
© The Author(s) 2020

→ Patient follow-up after diagnosis

Clinical examination every 6 months (every 3 months for stages IV/II) unless responding well to treatment

Neurology

- New or progressed symptoms
- Functional scores (eg, walking ability, polyneuropathy disability, neurological impairment score)
- Autonomic (eg, bladder/urinary tract infection, orthostatic hypotension, erectile dysfunction, and gastrointestinal disturbances including diarrhea and early satiety)

Cardiology

- Electrocardiography
- Echocardiography and NT-proBNP

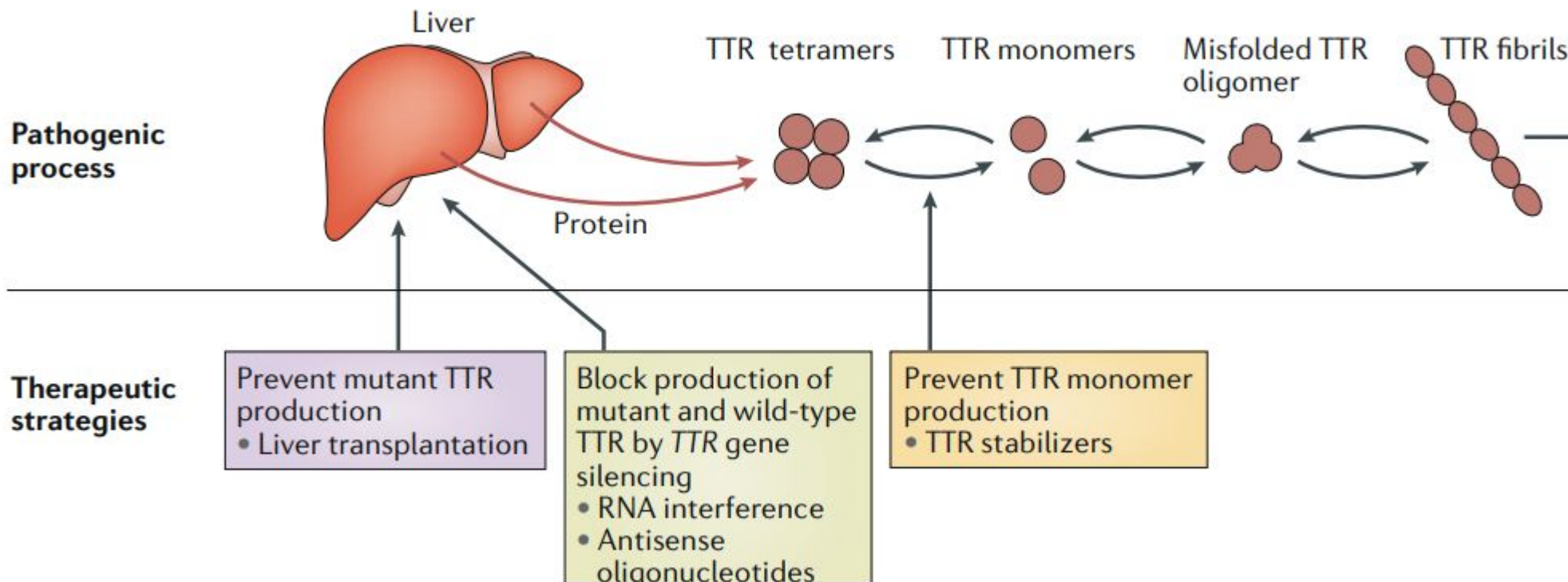
Ophthalmology

Modified body mass index, weight

Estágios da Amiloidose ATTRv-PN



Tratamento da Amiloidose ATTRv-PN



Mensagens finais

Amiloidose ATTRv é uma doença rara, progressiva, incapacitante e, se não tratada, fatal.

Subdiagnosticada,

Com sintomas inespecíficos e comuns em outras condições clínicas.

Existem opções terapêuticas que podem mudar o curso da doença.

Diagnóstico precoce para tratar o paciente em fases iniciais.

Escolha adequada de tratamento para cada caso.

Acompanhamento e seguimento com especialista após diagnóstico.

OBRIGADO!

Perguntas e respostas