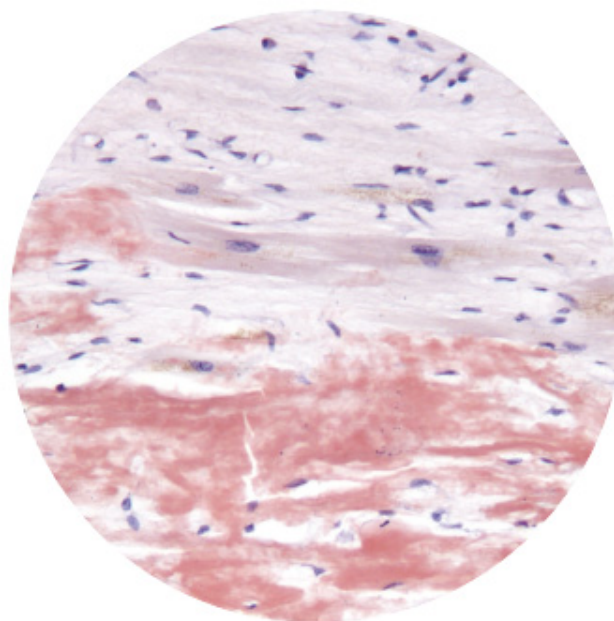


II JORNADAS AMILOIDOSIS HEREDITARIA por TRANSTIRRETINA (AhTTR)



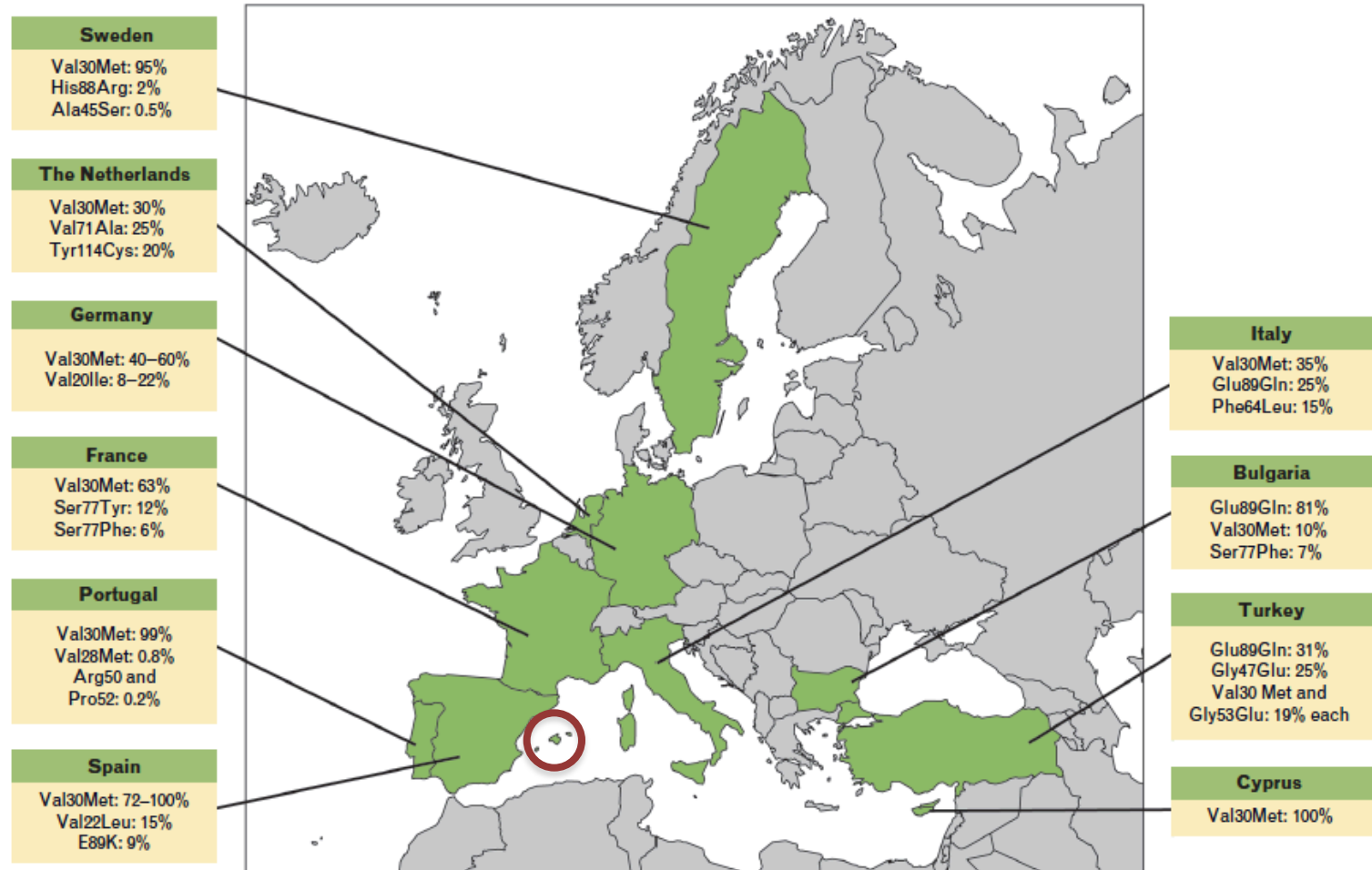
Viernes 5 de Octubre de 2018
Hospital Son Llàtzer (Salón de Actos)
Palma de Mallorca

RECOMENDACIONES PARA LA EVALUACIÓN y SEGUIMIENTO DE LA AhTTR EQUIPOS MULTIDISCIPLINARES

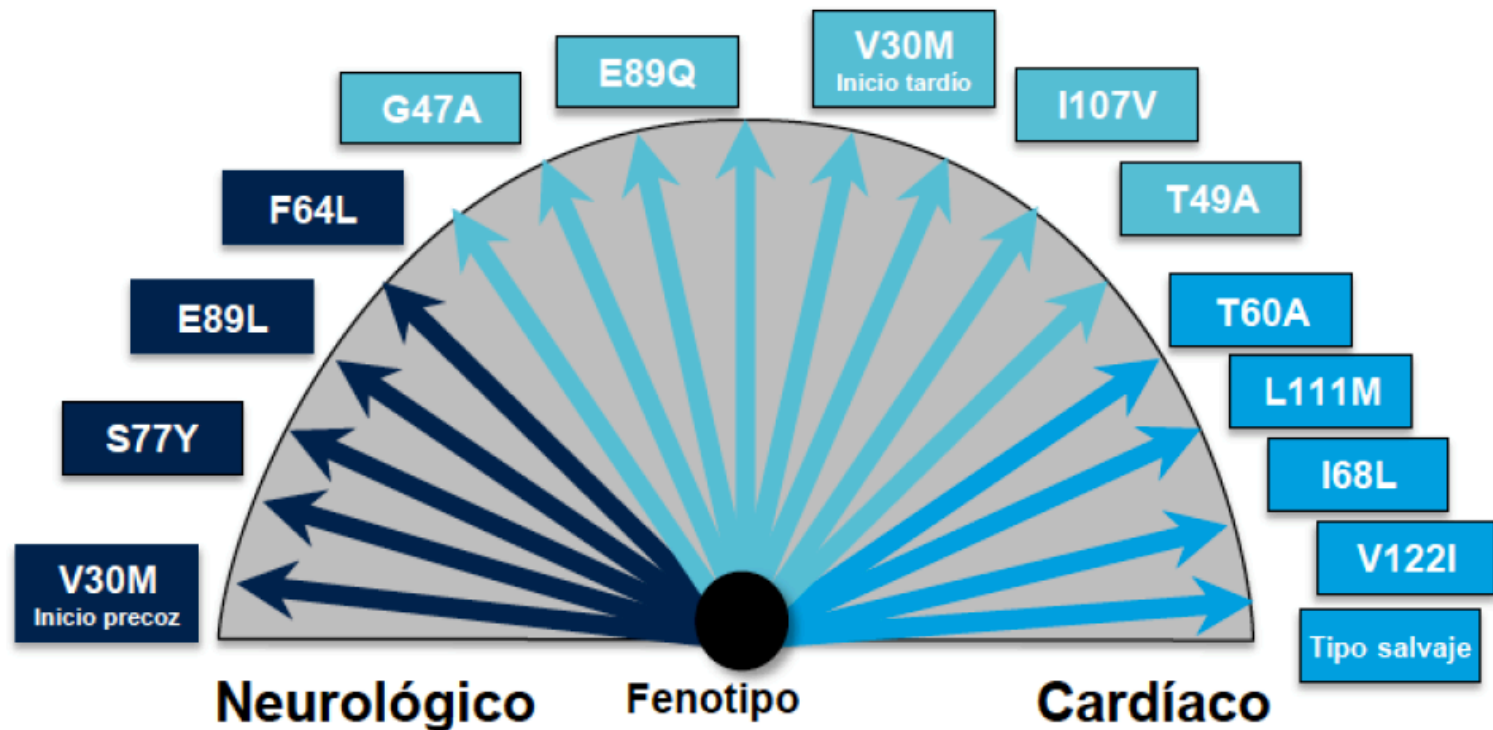
Neurología

Antonio Figuerola. HUSLL.

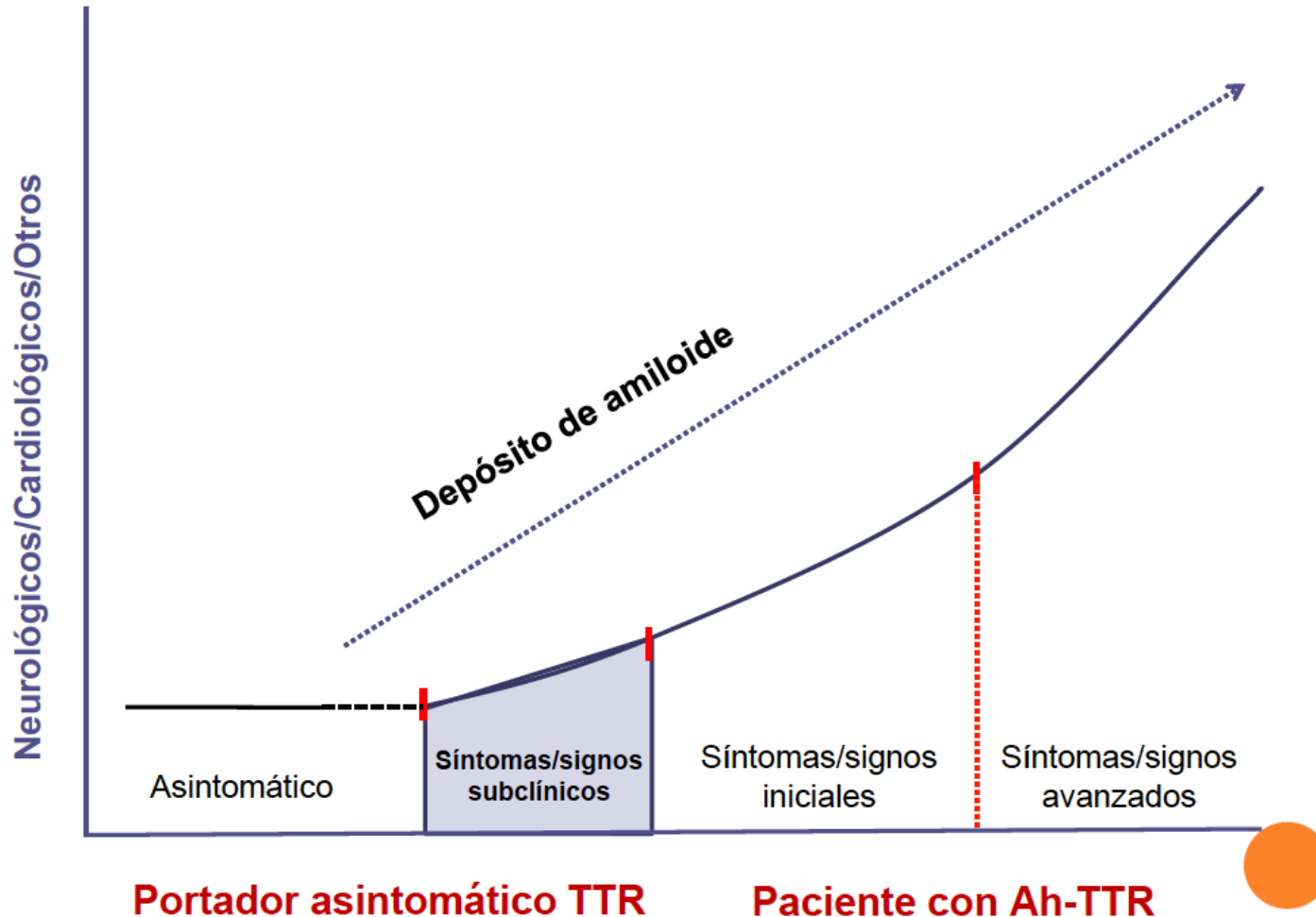
¿Donde estamos?



Asociación genotipo-fenotipo



Patocronia



Comparativa de la clínica de inicio precoz y tardío de la ATTR-FAP

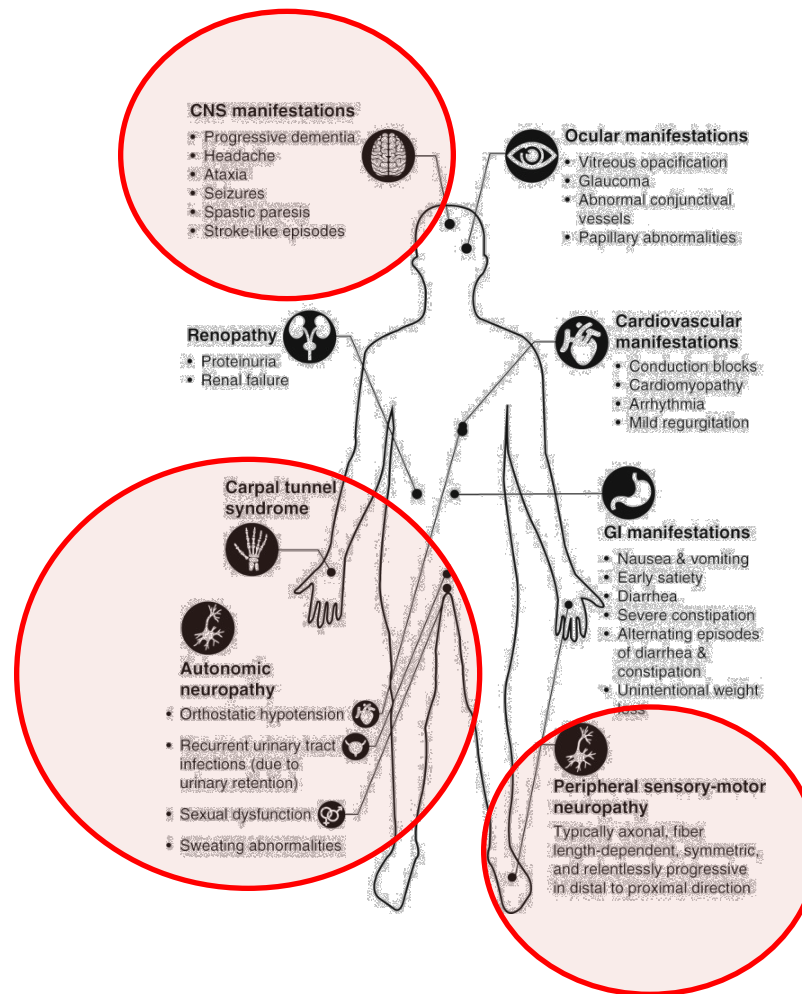
Clinical feature	Early-onset	Late-onset
Age of onset of symptoms	• Late 20s to early 40s [79]	• ≥ 50 years [16, 20, 24]
Penetrance	• High penetrance rate [16]	• Low penetrance rate [24]
Pattern of neuropathic symptoms	• Loss of superficial sensation, including nociception and thermal sensation (i.e. sensory dissociation) [16]	• Loss of all sensory modalities rather than sensory dissociation. Impaired superficial and deep sensation, neuropathic pain, early distal motor involvement [31, 92]
Family history of ATTR-FAP	• Common [24]	• Frequently absent [24]
Autonomic dysfunction	• Severe, life-threatening autonomic dysfunction [16]	• Relatively mild autonomic symptoms [16]
Other features	• Atrioventricular conduction block requiring pacemaker implantation • Weight loss • Muscle wasting [16]	• Extreme male preponderance • Frequent presence of cardiomegaly [92, 157]

ATTR-FAP Transthyretin familial amyloid polyneuropathy

II JORNADAS AMILOIDOSIS HEREDITARIA por TRANSTIRRETINA (A β TTR)



Asociación Española
Enfermedad de Andrade
(Amiloidosis Hereditaria por Transtirretina)



Estadios de la enfermedad

Coutinho et al. (1980) ²¹		Duración del estadio		Yamamoto et al. (2007) ²²
Estadio I	La enfermedad se limita a las extremidades inferiores Se puede caminar sin ayuda Debilidad leve en los extensores largos de los dedos	5,6 $\pm$ 2,8 años	DPN I	Alteraciones sensitivas en las extremidades. Capacidad de caminar preservada
Estadio II	Progresión de los signos motores en las extremidades inferiores con marcha equina o <i>steppage</i> y amiotrofias distales; comienza la atrofia y debilidad de los músculos de las manos. El paciente está claramente discapacitado, pero todavía puede moverse, aunque con ayuda	4,8 $\pm$ 3,6 años	DPN II	Dificultades para caminar, pero sin la necesidad de bastón
Estadio III	El paciente está en la cama o confinado en una silla de ruedas; debilidad y arreflexia generalizadas	2,3 $\pm$ 3,1 años	DPN IIIa	Necesidad de un bastón/muleta para caminar
			DPN IIIb	Necesidad de 2 bastones/muletas para caminar
			DPN IV	Paciente confinado en silla de ruedas o en cama

DPN: puntuación modificada de discapacidad por polineuropatía.

Adaptada de Adams⁵, copyright 2012, SAGE journals con la autorización de SAGE.

II JORNADAS AMILOIDOSIS HEREDITARIA por TRANSTIRRETINA (A β TTR)

Table 4. TTR-FAP stages of disease according to symptom severity

Stage of disease	Symptoms	PND	Treatment suggestions	Comments
Stage 0	Asymptomatic		Follow-up according to patient's age and mutation type	
Stage I	Mild, ambulatory, symptoms at lower limbs limited	I. Sensory disturbances in extremities but preserved walking capacity II. Difficulties in walking but without the need for a walking stick	Confirm diagnosis Firstline pharmacotherapy: tafamidis (EU approved) or diflunisal if not available Liver transplant Follow up every 6 months for disease progression, especially cardiac	Best candidates for liver transplant are early onset Met30 (young with mild symptoms)
Stage II	Moderate, further neuropathic deterioration, ambulatory but requires assistance	IIIa. One stick or one crutch required for walking IIIb. Two sticks or two crutches required for walking	Diflunisal may slow progression of the disease	
Stage III	Severe, bedridden/wheelchair-bound with generalized weakness	IV. Patient confined to a wheelchair or bed	No evidence for pharmacotherapy Treatment through clinical trial	

Recommended assessments

Neuropathic: Modified Norris score, modified polyneuropathy disability (PND) score, neuropathy impairment score-weakness score (onset of orthostatic hypotension ++), scintigraphy with metaiodobenzylguanidine (mIBG)

Electrophysiological: Quantitative sensation tests, quantitative autonomic tests, electromyographic test, sympathetic skin response

Cardiac: ECG, Holter ECG, BNP/NT-proBNP, troponin, and echocardiography. When necessary: MRI, 'bone' DPD scintigraphy, intracardiac electrophysiological study

Renal: Urinalysis

General: Physical and clinical examination include weight (body mass index), blood test including s-albumin, quality of life

BNP, brain natriuretic peptide; DPD, 3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid; ECG, electrocardiography; NT-proBNP, N-terminal of the prohormone BNP; TTR-FAP, transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Adapted from [3,30,31].

Med Clin (Barc). 2015;145(5):211–217



ELSEVIER

MEDICINA CLINICA

www.elsevier.es/medicinaclinica



Artículo especial

Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la polineuropatía amiloidótica familiar por transtiretina



Recommendations regarding diagnosis and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy

Pablo García-Pavía ^{a,*}, Francisco Muñoz-Beamud ^b y Carlos Casasnovas ^c, en representación del Grupo de Estudio y Tratamiento de la Polineuropatía Amiloidótica Familiar por Transtiretina (GETPAF-TTR) $\diamond$

^a Unidad de Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

^c Unidad de Neuromuscular, Unidad de Amiloidosis Familiar, Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Bellvitge-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

Anexo. Grupo de Estudio y Tratamiento de la Polineuropatía Amiloidótica Familiar por Transtirretina (GETPAF-TTR)

Joan Buades-Reinés (Servicio de Medicina Interna, Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca);

Lucía Galán (Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid);

Laura Lladó (Unidad de Trasplante Hepático, Hospital de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat);

Josep María Campistol (Servicio de Nefrología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona);

Miguel Ángel Gómez-Bravo (Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla);

Manuel Romero-Acebal (Servicio de Neurología, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga);

Cristina Borrachero (Servicio de Medicina Interna, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva);

Maria Teresa Bosch-Rovira (Servicio de Medicina Interna, Hospital Son Espases, Palma de Mallorca);

Jorge Julián Fernández-Martín (Servicio de Medicina Interna, Hospital do Meixoeiro, Vigo);

Ferrán Martínez-Valle (Servicio de Medicina Interna, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona);

José Luis Muñoz-Blanco (Servicio de Neurología, Hospital Gregorio Marañón, Madrid);

Ricardo Rojas-García (Servicio de Neurología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona);

Beatriz San Millán-Tejado (Servicio de Anatomía Patológica, Hospital do Meixoeiro, Vigo);

Juan Jesús Vilchez-Padilla (Servicio de Neurología, Hospital La Fe, Valencia);

Jordi Yagüe (Servicio de Inmunología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona).

- ¿Cuál es el cuadro clínico característico?
 - Polineuropatía de inicio distal y progresión en sentido proximal sensitiva, motora y con síntomas disautonómicos.
- ¿Hay alguna clasificación clínica/evolutiva?
 - Las más empleadas son las de Coutinho et al. y Yamamoto.

- ¿Qué pacientes requieren biopsia para el diagnóstico?
 - Pacientes con clínica compatible de áreas no endémicas o sin historia familiar de la enfermedad. En zonas endémicas, en sujetos con mutación caracterizada, la biopsia puede ser útil en caso de duda.

- ¿Cuales son los sitios de elección de la biopsia para el diagnóstico de polineuropatía amiloidótica familiar por transtiretina?
 - La mucosa labial para el examen de las glándulas salivales menores, la submucosa rectal, el nervio periférico, el miocardio, la piel y la grasa abdominal. El lugar de elección depende de la experiencia del centro y de la clínica del paciente, siendo aconsejable realizar biopsias lo menos invasivas posible.

- ¿Con qué frecuencia debe realizarse seguimiento a portadores?
 - En portadores asintomáticos, cada 6-12 meses, instruyéndoles sobre síntomas que requieren una consulta precoz.
- ¿Cuáles son los sistemas que deben revisarse en un paciente sintomático?
 - Se deben revisar las alteraciones neurológicas, incluyendo la disautonomía, las alteraciones digestivas, cardíacas, nefrológicas y oftalmológicas, y el IMC.

II JORNADAS AMILOIDOSIS HEREDITARIA por TRANSTIRRETINA (A β TTR)



Asociación Española
Enfermedad de Andrade
(Amiloidosis Hereditaria por Transtirretina)

Pruebas para el diagnóstico y seguimiento de la polineuropatía amiloidótica familiar por transtirretina

	Diagnóstico	Seguimiento
Análítica general		
Hemograma	✓	✓
Bioquímica: función renal (microalbuminuria, proteinuria y orina 24 h); perfil hepático; ionograma; colesterol; triglicéridos; proteínas totales; albúmina	✓	✓
Estudio de anemia con determinación de vitamina B ₁₂ , ácido fólico y homocisteína, crioglobulinas, ANA, ANCA, HbA _{1c}	✓	
Proteinograma, electroforesis y/o inmunofijación	✓	
Neurofisiológicas		
Estudios ENG convencionales	✓	Frecuencia según criterio clínico
Exploración completa del sistema nervioso periférico (incluyendo sensibilidad, balance muscular y reflejos)	✓	✓
Cardíacas		
ECG	✓	✓
Ecocardiograma con DTI $\pm$ strain/speckle	✓	✓
Gammagrafía con TcDPD/RM cardíaca	Si anomalías en ECG y/o ecocardiograma ^a	Si anomalías en ECG y/o ecocardiograma ^a
Holter	Si anomalías en ECG y/o ecocardiograma ^a	✓
BNP/NT-proBNP ^b	Si anomalías en ECG y/o ecocardiograma ^a	✓
Oftalmológicas		
Medición de la agudeza visual y presión intraocular	✓	✓
Biomicroscopia (exploración del polo anterior)	✓	✓
Exploración del polo posterior (depósitos en retina y vítreo)	✓	✓
Pruebas de función lagrimal (test de Schirmer y tiempo de rotura lagrimal)	✓	✓
Pupilometría dinámica y estática	✓	✓
Genitourinarias		
Anamnesis dirigida a la presencia de disfunción vesical y/o eréctil en los varones	✓	✓
Pruebas de disfunción uretrovesical e impotencia (solo si clínica indicativa): urodinamia, RigiScan (si sospecha de PAF)	✓	✓
IMC		
Índice de masa corporal corregido	✓	✓
Disfunción autonómica		
Presión arterial en decúbito y tras bipedestación	✓	✓
Test de regulación térmica del sudor	Según criterio clínico	Según criterio clínico
QSART (iontoforesis de acetilcolina en las palmas de las manos)	Según criterio clínico	Según criterio clínico
Intervalo RR	Según criterio clínico	Según criterio clínico
Test de respuesta simpática cutánea	Según criterio clínico	Según criterio clínico

ANA: anticuerpos antinucleares; ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo; BNP: brain natriuretic peptide («péptido natriurético cerebral»); DTI: doppler tisular; ECG: electrocardiograma; ENG: electroneurografía; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide («prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral»); TcDPD: Tc-ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico; PAF: polineuropatía amiloidótica familiar; QSART: test cuantitativo del reflejo axónico sudomotor; RM: resonancia magnética.

^a Si anomalías en ECG y/o ecocardiograma, realizar demostración histológica depósito amiloide (puede ser extracardíaca).

^b Analítica con NT-proBNP/BN: en todos los pacientes con mutación demostrada en el gen TTR.

- ¿Con qué frecuencia deben seguirse los pacientes sintomáticos?
 - Semestral.
- ¿Qué seguimiento se recomienda en un paciente bajo tratamiento?
 - Se recomienda un seguimiento cada 6 meses que incluya al menos una evaluación de la escala NIS-LL, IMC modificado y un test de calidad de vida (SF-36, Norfolk).

II JORNADAS AMILOIDOSIS HEREDITARIA por TRANSTIRRETINA (A β TTR)

OBJECTIVE: To provide a single score of neuropathic deficits and subset scores: cranial nerve, muscle weakness, reflexes and sensation. Abnormalities are abstracted from a neurologic examination in which all of the assessments are made.

SCORING: The examiner scores deficits by what he (she) considers to be normal considering test, anatomical site, age, gender, height, weight, and physical fitness.

3

SCORING, MUSCLE WEAKNESS									
0 = NORMAL	3.25 = MOVE AGAINST GRAVITY								
1 = 25% WEAK	3.5 = MOVEMENT, GRAVITY ELIMINATED								
2 = 50% WEAK	3.75 = MUSCLE FLICKER, NO MOVEMENT								
3 = 75% WEAK	4 = PARALYSIS								

	RIGHT								LEFT							
Cranial Nerves	0	1	2	3	3.25	3.5	3.75	4	0	1	2	3	3.25	3.5	3.75	4
1. 3rd Nerve	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
2. 6th Nerve	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3. Facial weakness	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
4. Palate weakness	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
5. Tongue weakness	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Muscle Weakness	0	1	2	3	3.25	3.5	3.75	4	0	1	2	3	3.25	3.5	3.75	4
6. Respiratory	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
7. Neck flexion	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
8. Shoulder abduction	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
9. Elbow flexion	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
10. Brachioradialis	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
11. Elbow extension	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
12. Wrist flexion	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
13. Wrist extension	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
14. Finger flexion	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
15. Finger spread	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
16. Thumb abduction	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	0	1	2	3	3.25	3.5	3.75	4	0	1	2	3	3.25	3.5	3.75	4
17. Hip flexion	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
18. Hip extension	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
19. Knee flexion	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
20. Knee extension	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
21. Ankle dorsiflexors	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
22. Ankle plantar flexors	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
23. Toe extensors	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
24. Toe flexors	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

SCORING, REFLEXES

0 = NORMAL; 1 = DECREASED; 2 = ABSENT

	RIGHT			LEFT		
Reflexes	0	1	2	0	1	2
25. Biceps brachii	○	○	○	○	○	○
26. Triceps brachii	○	○	○	○	○	○
27. Brachioradialis	○	○	○	○	○	○
28. Quadriceps femoris	○	○	○	○	○	○
29. Triceps surae	○	○	○	○	○	○

Touch-pressure, pin-prick and vibration sensation are tested on the dorsal surface, at the base of the nail, of the terminal phalanx of the index finger and great toe. Touch-pressure is assessed with long fiber cotton wool. Pin-prick is assessed with straight pins. Vibration sensation is tested with a 165 hz tuning fork (V. Mueller, Chicago, length 25 cm, made from 1/2" x 1 1/4" stock; 165 hz with counterweights). Joint motion is tested by moving the terminal phalanx of the index finger and great toe.

SCORING, SENSATION

0 = NORMAL; 1 = DECREASED; 2 = ABSENT

	RIGHT			LEFT		
Sensation - I. Finger	0	1	2	0	1	2
30. Touch pressure	○	○	○	○	○	○
31. Pin-prick	○	○	○	○	○	○
32. Vibration	○	○	○	○	○	○
33. Joint position	○	○	○	○	○	○
Sensation - G. Toe	0	1	2	0	1	2
34. Touch pressure	○	○	○	○	○	○
35. Pin-prick	○	○	○	○	○	○
36. Vibration	○	○	○	○	○	○
37. Joint position	○	○	○	○	○	○

Table 1. Scoring used by the NIS-LL to grade motor activity (muscle power) in the lower limbs of patients with neurological deficits [14–16]

NIS-LL score	Muscle power grading
0	normal
1	25% weak
2	50% weak
3	75% weak
3.25	movement against gravity
3.50	movement with gravity eliminated
3.75	muscle flicker, no movement
4	paralysis

Table 2. Muscle groups evaluated by the NIS-LL to assess motor activity in the lower limbs of patients with neurological deficits

Muscle groups tested

Hip flexion
Hip extension
Knee flexion
Knee extension
Ankle dorsiflexion
Ankle plantar flexion
Toe extension
Toe flexion

Scoring methodology

0–4 points per side per muscle group; total of 64 points if paraplegic

The power of each muscle group is evaluated bilaterally [14–16].

Table 3. Scoring used by the NIS-LL to grade sensory and reflex activity in the lower limbs of patients with neurological deficits

NIS-LL score	Sensory/reflex activity grading
0	normal
1	decreased
2	absent

Sensory stimuli are applied to each side of the dorsal surface of the great toe at the terminal phalanx [14–16].

Table 4. Modalities and reflexes tested by the NIS-LL

<i>Reflexes tested</i>	<i>Modalities tested</i>
Quadriceps	Touch pressure
Ankle	Pinprick
	Vibration (165 Hz) tuning fork
	Joint position
<i>Scoring methodology</i>	
0–2 points per side per reflex; total of 8 possible points if areflexic	0–2 points per side per modality; total of 16 points if lacking all sensation at the great toe
Age-adjusted scoring: de- creased ankle reflexes are con- sidered normal for patients aged 50–69 years and scored as 0 and absent reflexes for patients >70 years are consid- ered normal and scored as 0	

For reflexes, stimuli are applied to the quadriceps and ankle tendons bilaterally [14–16].

Tabla1. Contenido de las escalas del SF-36

Significado de las puntuaciones de 0 a 100			
Dimensión	N.º de ítems	«Peor» puntuación (0)	«Mejor» puntuación (100)
Función física	10	Muy limitado para llevar a cabo todas las actividades físicas, incluido bañarse o ducharse, debido a la salud	Lleva a cabo todo tipo de actividades físicas incluidas las más vigorosas sin ninguna limitación debido a la salud
Rol físico	4	Problemas con el trabajo u otras actividades diarias debido a la salud física	Ningún problema con el trabajo u otras actividades diarias debido a la salud física
Dolor corporal	2	Dolor muy intenso y extremadamente limitante	Ningún dolor ni limitaciones debidas a él
Salud general	5	Evalúa como mala la propia salud y cree posible que empeore	Evalúa la propia salud como excelente
Vitalidad	4	Se siente cansado y exhausto todo el tiempo	Se siente muy dinámico y lleno de energía todo el tiempo
Función social	2	Interferencia extrema y muy frecuente con las actividades sociales normales, debido a problemas físicos o emocionales	Lleva a cabo actividades sociales normales sin ninguna interferencia debido a problemas físicos o emocionales
Rol emocional	3	Problemas con el trabajo y otras actividades diarias debido a problemas emocionales	Ningún problema con el trabajo y otras actividades diarias debido a problemas emocionales
Salud mental	5	Sentimiento de angustia y depresión durante todo el tiempo	Sentimiento de felicidad, tranquilidad y calma durante todo el tiempo
Ítem de Transición de salud	1	Cree que su salud es mucho peor ahora que hace 1 año	Cree que su salud general es mucho mejor ahora que hace 1 año

Estadios 0-8

0. No hay neuropatía
 - Ausencia de síntomas ($NSS < 1$), signos ($NIS < 2$ puntos); o anomalías de pruebas (p. ej. 7 pruebas $<$ percentil 97,5) de neuropatía.
1. Neuropatía mínima (solo una de A, B, C es anómala)
 - a) Pruebas, constituyen la única anomalía (p. ej. 7 pruebas $\geq$ percentil 97,5)
o
 - b) Signos de neuropatía, constituyen la única anomalía (p. ej. $NIS \geq 2$ puntos)
o
 - c) Síntomas de neuropatía, constituyen la única anomalía (p. ej. $NSS \geq 1$)
2. Neuropatía mínima: 1a + 1b.
3. Neuropatía sintomática: 1a, 1a+1c; 1a+1c o 1b+1c. El paciente es capaz de seguir realizando las tareas habituales de la vida diaria, trabajar o realizar actividades de ocio y puede asumir sus responsabilidades familiares y sociales habituales.
 - * Síntomas de neuropatía: $NSS \geq 1$ síntomas de debilidad muscular, atrofia o calambres, síntomas neuropáticos sensoriales negativos o positivos (N-NNS, P-NSS) o síntomas neuropáticos autónomos.

Dick Score

4. Neuropatía sintomática (definida en 3) que interfiere y limita el trabajo, las actividades de la vida diaria habituales, las actividades de ocio o las obligaciones familiares y sociales, pero el paciente puede vivir una vida independiente sin la ayuda de los demás. Con esta puntuación existe una limitación inequívoca del trabajo habitual*, de las actividades de la vida diaria o de ocio, de las obligaciones familiares o sociales * debido a la neuropatía.
 - * El grado de los síntomas o de los trastornos motores, sensoriales o autónomos es suficiente como para limitar la capacidad de trabajo, la realización de las actividades de la vida diaria habituales, las actividades de ocio o asumir las responsabilidades familiares y sociales usuales. El uso de un bastón o de una ortesis probablemente sitúe al paciente en esta categoría (o en una superior) salvo que el paciente sea capaz de realizar actividades "habituales" de la vida diaria y actividades de ocio y asuma las responsabilidades sociales y familiares (entonces se incluiría en una categoría inferior).
5. Neuropatía sintomática (definida en 3) que limita las actividades de la vida diaria, el trabajo y las actividades de ocio.

Es necesaria la ayuda por parte de otros cuidadores* (<2½ hrs/día). Si para poder realizar las actividades de la vida diaria y de ocio y asumir las responsabilidades sociales y familiares es imprescindible el uso de una silla de ruedas, el paciente recibiría ésta o una puntuación mayor (≥ 5).

 - * Es necesario que un miembro de la familia o una enfermera asista al paciente para realizar las actividades de la vida diaria (bañarlo, afeitarlo, limpiarle los dientes, darle de comer, etc.), administrar cada día los analgésicos u opiáceos o realizar las tareas limitadas por la disfunción autónoma que el paciente no puede realizar por sí mismo de forma adecuada o segura.
6. Neuropatía sintomática (definida en 3) que requiere la ayuda de cuidadores $\geq 2\frac{1}{2}$ hrs a < 8 hrs/día como se ha descrito en el apartado 5.
7. Neuropatía sintomática (definida en 3) que requiere la ayuda de un cuidador ≥ 8 hrs/día pero no de forma continua como en el estadio 8.
8. Neuropatía sintomática (definida en 3) que requiere cuidados constantes en una unidad de cuidados intensivos.

Otras Consideraciones

GREATEST FUNCTIONAL PROBLEMS (Mark as many as apply, then fill in "none" for the remainder)

	FIRST	SECOND	THIRD	FOURTH
0 = none - - - - -	☐	☐	☐	☐
1 = weakness - - - - -	☐	☐	☐	☐
2 = atrophy - - - - -	☐	☐	☐	☐
3 = decreased sensation - - - - -	☐	☐	☐	☐
4 = sensory ataxia - - - - -	☐	☐	☐	☐
5 = cramps - - - - -	☐	☐	☐	☐
6 = pain - - - - -	☐	☐	☐	☐
7 = prickling - - - - -	☐	☐	☐	☐
8 = autonomic - - - - -	☐	☐	☐	☐
9 = other - - - - -	☐	☐	☐	☐

COURSE (select one): ____

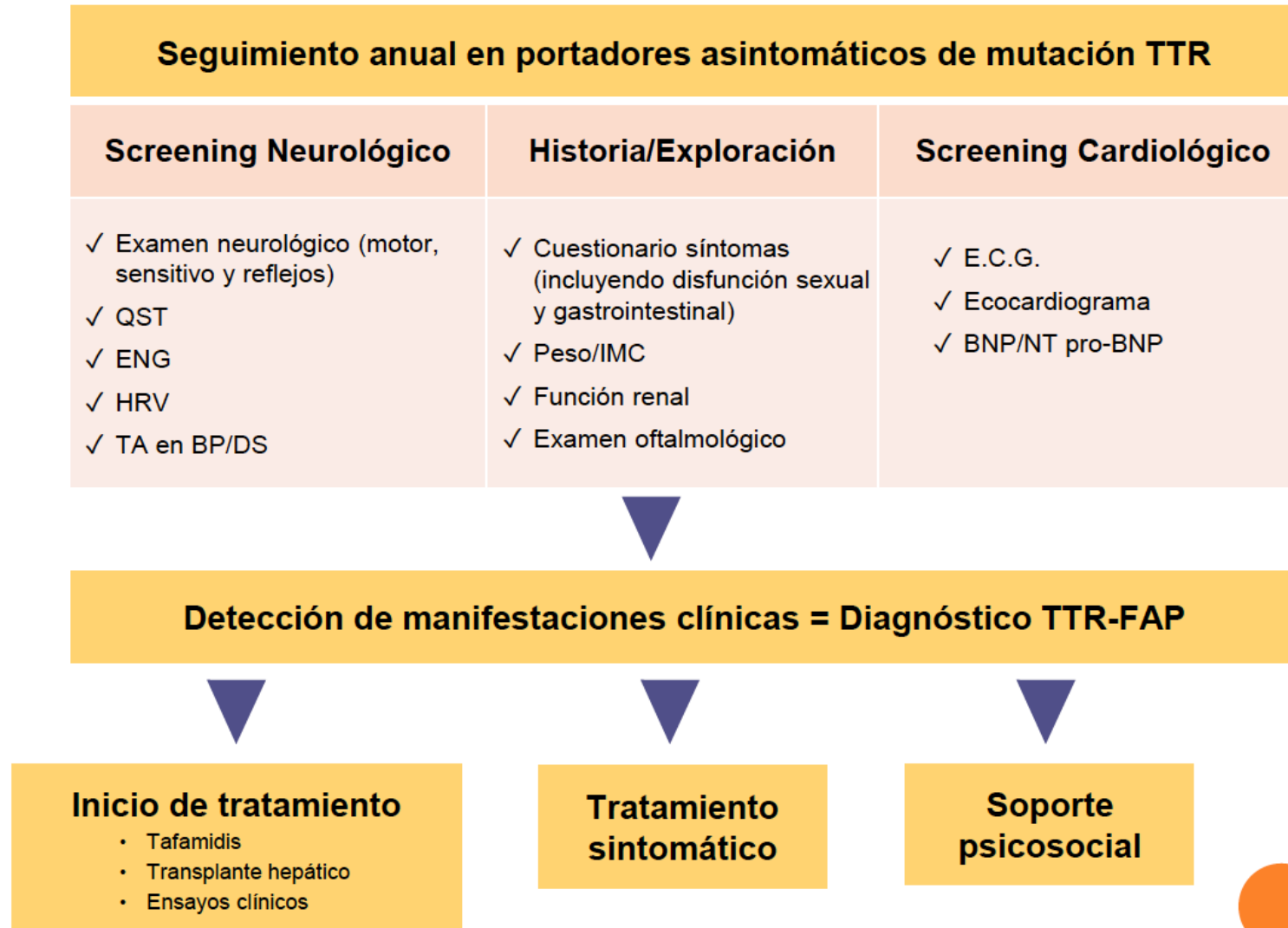
- 00 = unaffected
- 01 = monophasic (static)
- 02 = monophasic (improving)
- 03 = polyphasic (static)
- 04 = polyphasic (improving)
- 05 = polyphasic (worsening)
- 06 = recurrent (static)
- 07 = recurrent (improving)
- 08 = recurrent (worsening)

- 09 = fluctuating (static)
- 10 = fluctuating (improving)
- 11 = fluctuating (worsening)
- 12 = progressive (monotonic)
- 13 = progressive (polyphasic)
- 14 = progressive (stepwise)
- 15 = other

- ¿Requieren un seguimiento específico los pacientes en tratamiento farmacológico etiopatogénico (tafamidis)?
 - Se recomienda una evaluación clínica y analítica a los 3 meses del inicio del tratamiento. El seguimiento posterior se hace con la periodicidad habitual. Se recomienda complementar la escala NIS-LL para valorar la progresión de la enfermedad.

- ¿Cuáles son las indicaciones de tratamiento farmacológico etiopatogénico?
 - Pacientes no trasplantados con polineuropatía sintomática demostrada y en estadio I.
- ¿Qué fármacos se han mostrado más eficaces en el control de los síntomas sensitivos?
 - Debe considerarse la elección de pregabalina, duloxetina, amitriptilina o gabapentina como fármacos de primera línea.

- ¿Cuándo se considera que la polineuropatía progresa tras el tratamiento?
 - En un paciente bajo tratamiento se considerará criterio de progresión de la enfermedad cuando se produzca, durante el seguimiento, un incremento de 2 puntos o más en la escala NIS-LL (evaluada en 2 ocasiones durante un período de 7 días en un intervalo de al menos 24 h entre los test), confirmado por el mismo procedimiento 3 meses después.





First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy

David Adams^a, Ole B. Suhr^b, Ernst Hund^c, Laura Obici^d, Ivailo Tournev^{e,f}, Josep M. Campistol^g, Michel S. Slama^h, Bouke P. Hazenbergⁱ, Teresa Coelho^j, from the European Network for TTR-FAP (ATTReNET)

Purpose of review

Early and accurate diagnosis of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) represents one of the major challenges faced by physicians when caring for patients with idiopathic progressive neuropathy. There is little consensus in diagnostic and management approaches across Europe.

Recent findings

The low prevalence of TTR-FAP across Europe and the high variation in both genotype and phenotypic expression of the disease means that recognizing symptoms can be difficult outside of a specialized diagnostic environment. The resulting delay in diagnosis and the possibility of misdiagnosis can misguide clinical decision-making and negatively impact subsequent treatment approaches and outcomes.

Summary

This review summarizes the findings from two meetings of the European Network for TTR-FAP (ATTReNET). This is an emerging group comprising representatives from 10 European countries with expertise in the diagnosis and management of TTR-FAP, including nine National Reference Centres. The current review presents management strategies and a consensus on the gold standard for diagnosis of TTR-FAP as well as a structured approach to ongoing multidisciplinary care for the patient. Greater communication, not just between members of an individual patient's treatment team, but also between regional and national centres of expertise, is the key to the effective management of TTR-FAP.

Keywords

algorithm, diagnosis, Europe, management, TTR, FAP

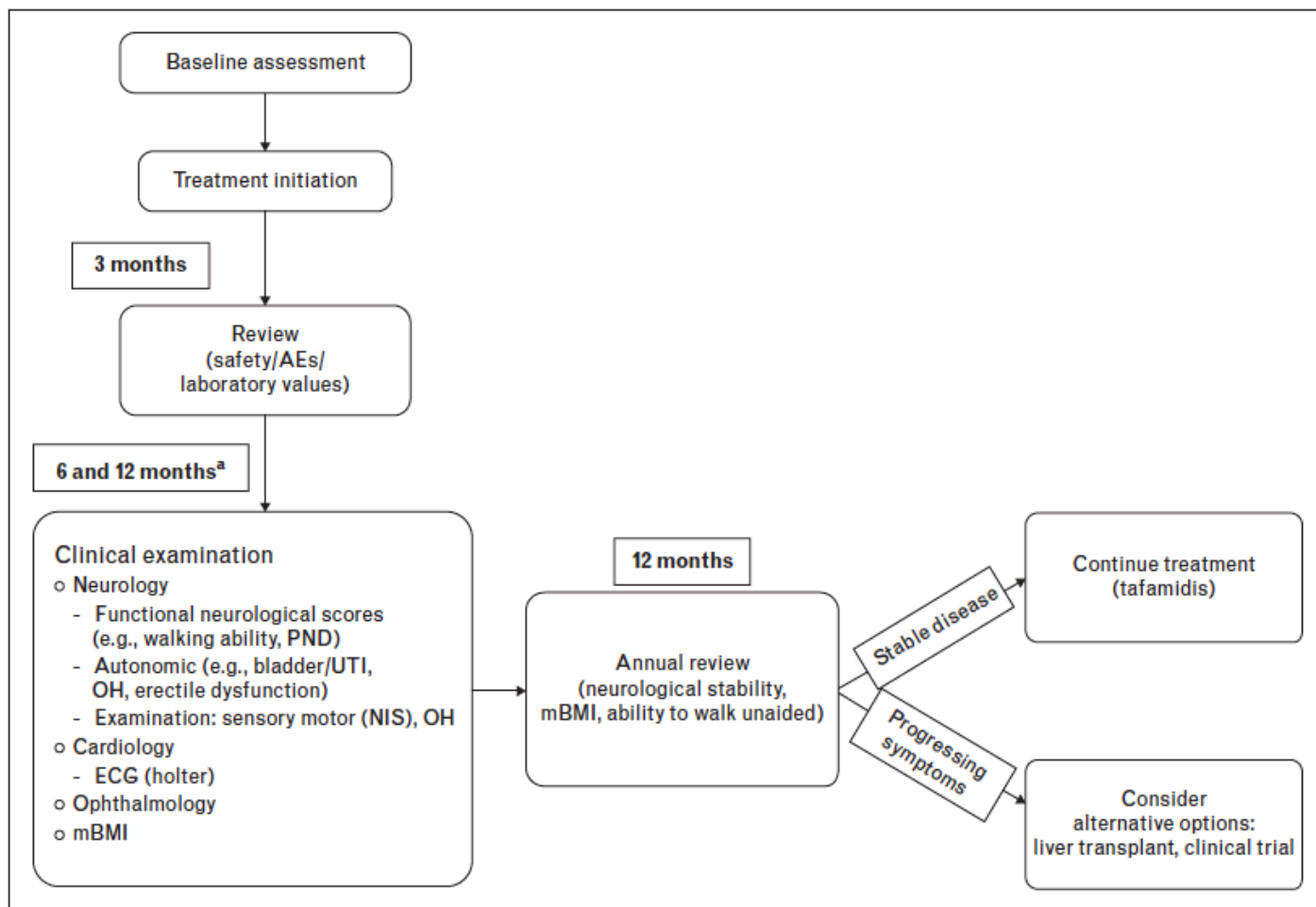


FIGURE 2. Algorithm for patient follow-up during treatment for TTR-FAP (compiled from clinical experience of ATTReNET in March 2014). AE, adverse event; ECG, electrocardiogram; mBMI, modified body mass index; NIS, Neurological Impairment Scale; OH, orthostatic hypotension; PND, modified polyneuropathy disability score; TTR-FAP, transthyretin familial amyloid polyneuropathy; UTI, urinary tract infection. ^aQuarterly basis for those with more advanced (stage II, III) disease unless responding well to treatment.

¿Es muy distinto de lo que se recomienda en otras localizaciones?

Sekijima et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2018) 13:6
DOI 10.1186/s13023-017-0726-x

Orphanet Journal of
Rare Diseases

REVIEW

Open Access



Diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Japan: red-flag symptom clusters and treatment algorithm

Yoshiki Sekijima¹, Mitsuharu Ueda², Haruki Koike³, Sonoko Misawa⁴, Tomonori Ishii⁵ and Yukio Ando^{2*}

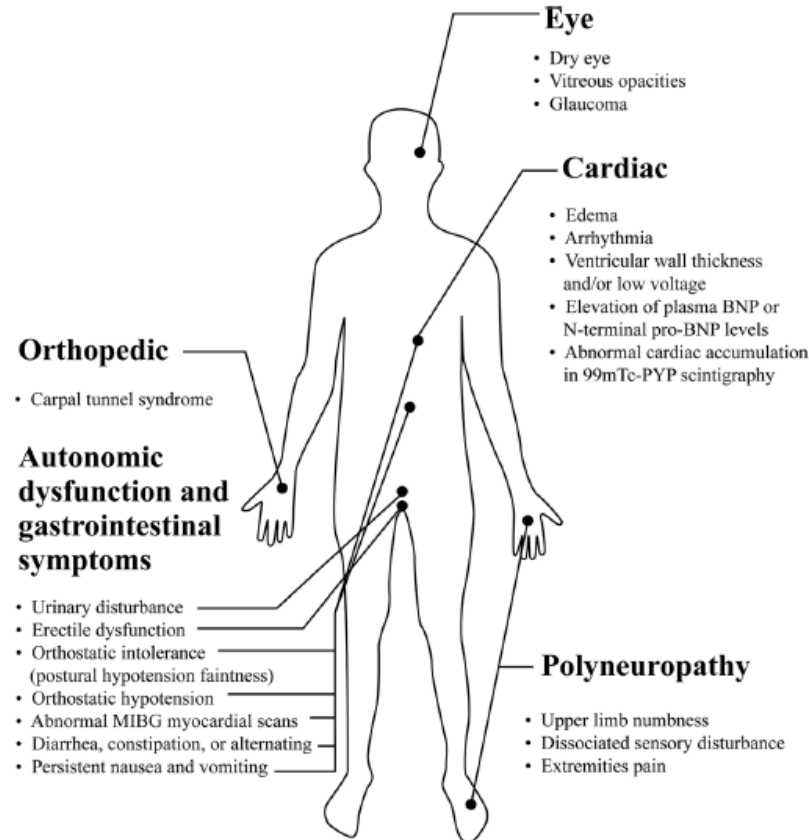
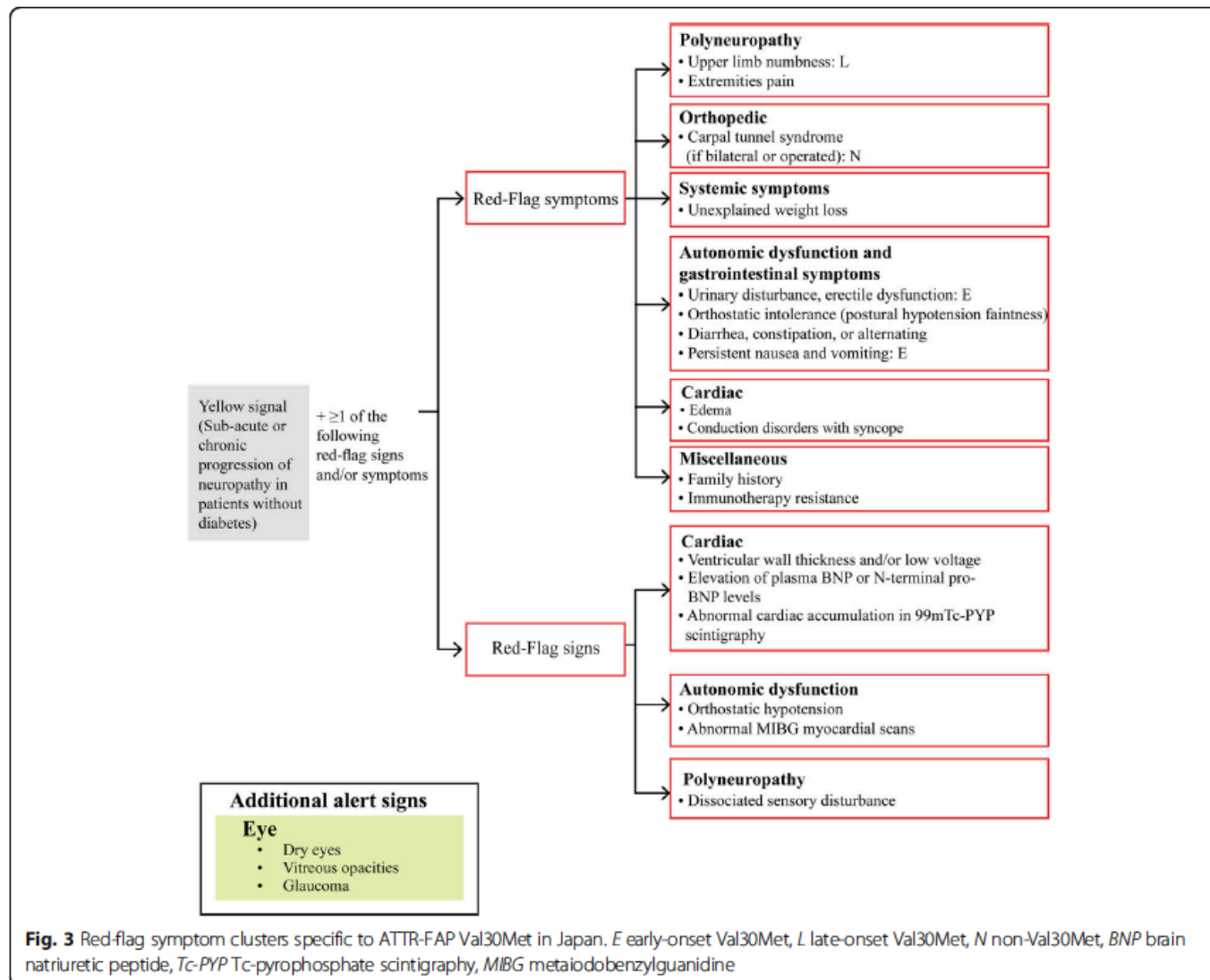


Fig. 2 Clinical and paraclinical features of ATTR-FAP. *BNP* brain natriuretic peptide, *Tc-PYP* Tc-pyrophosphate scintigraphy, *MIBG* metaiodobenzylguanidine



DIAGNOSIS

Patient history and physical examination

- Family history of genetic disease
- Multisystem red-flag signs and/or symptoms

Confirmation using accurate diagnostic tools

- Histopathology
 - Tissue biopsy of labial salivary gland, abdominal subcutaneous adipose tissue, gastrointestinal tract, and nerve tissue using Congo red stain or TTR immunolabeling
 - Immunohistochemistry
- Genetic testing (TTR genotyping)
 - Targeted approach to detect pathogenic mutation in patients with a positive family history
 - TTR gene sequencing may be required to detect suspected and new pathogenic mutations in patients without positive family history or with atypical symptoms
 - Variant TTR protein levels using mass spectrometry
 - Approximately 90% of TTR variants identified using this method
 - Amyloidogenic TTR mutations should be investigated¹

FOLLOW-UP EVALUATIONS

Neurologic examination

- Electromyographic testing with sympathetic skin response (SSR)
- Quantitative sensory testing
- Other autonomic tests
- Studies to assess progression
 - Nerve conduction velocity
 - Sensory action potentials
 - Motor action potentials
 - SSR amplitude
 - Neurologic disability score (NDS)
 - Neuropathy impairment score (NIS Total)
 - Quantitative sensory testing
 - Polyneuropathy disability (PND) score

Cardiac evaluation

- Conduction disorders
 - Electrocardiograms (ECG)
 - Holter-(ECG)
 - Intracardiac electrophysiology study
- Infiltrative cardiomyopathy
 - ECG
 - Echocardiography
 - BNP/troponin measurement
 - Cardiac magnetic resonance
 - Scintigraphy with bone tracers

Ophthalmologic evaluation

Kidney evaluation

- Monitor proteinuria and renal function (creatinine clearance and albuminuria)

Fig. 4 Diagnostic tools and follow-up evaluations for ATTR-FAP. *BNP* brain natriuretic peptide, *ECG* electrocardiogram, *NDS* neurologic disability score, *NIS* neuropathy impairment score, *PND* polyneuropathy disability, *SSR* sympathetic skin response, *TTR* transthyretin. ^aRowczenio DM, et al. 2014 [94]

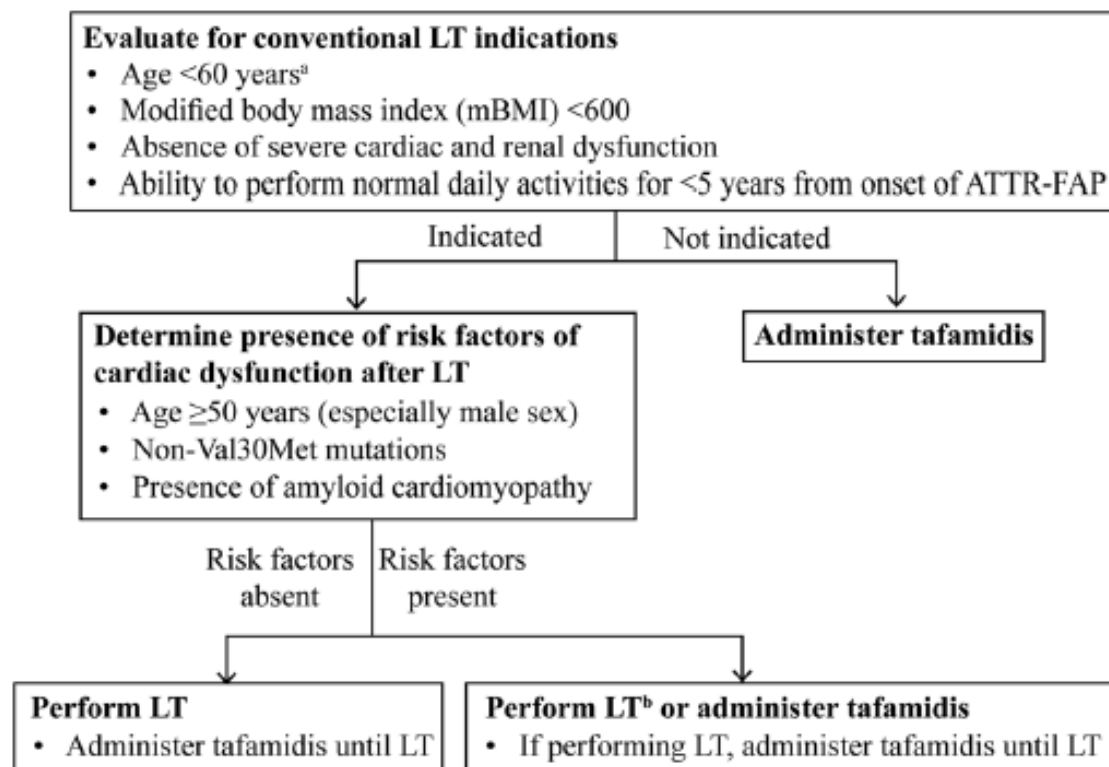


Fig. 5 Treatment algorithm specific to ATTR-FAP Val30Met in Japan. ^aMost late-onset ATTR-FAP patients show progression of the disease even after LT. However, our experience in Japan and evidence in literature suggest a good outcome after LT in some of the late-onset patients; especially, late-onset females showed significantly improved survival after LT than their male counterparts ($p = 0.02$, Okamoto S, et al. 2009 [108]; hazard ratio 1.57 [male vs female, $p = 0.014$], Ericzon BG, et al. 2015 [33]). ^bEven in the late-onset cases, LT sometimes show good outcome in females (Ericzon BG, et al. 2015 [33]). The outcome of LT is comparably good in neuropathic type of non-Val30Met ATTR-FAP patients from our experience in Kumamoto University Hospital and Shinshu University Hospital in Japan (unpublished observations). *LT* liver transplantation, *ATTR-FAP* transthyretin familial amyloid neuropathy, *Val30Met* replacement of valine with methionine at position 30 in the TTR gene

Conclusiones:

- La Amilodosis Hereditaria por TTR es una enfermedad sistémica que precisa seguimiento multidisciplinar.
- La exploración Neurológica y neurofisiológica, las escalas de calidad de vida, etc son imprescindibles para evaluar la evolución.

Gracias por su Atención.