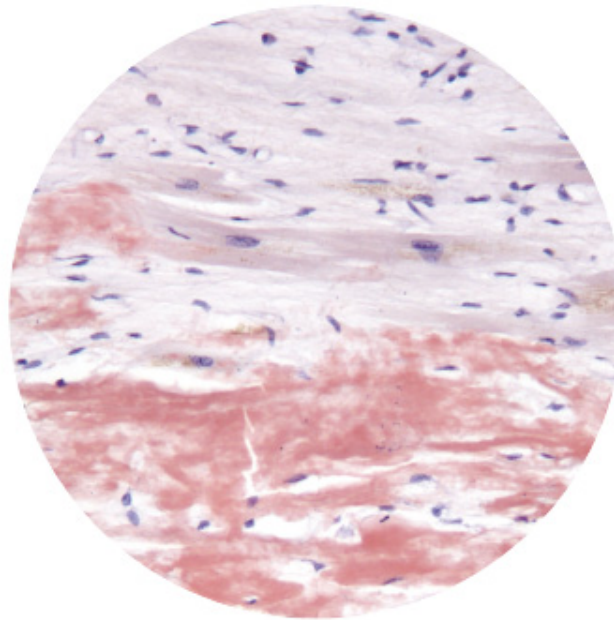


II JORNADAS AMILOIDOSIS HEREDITARIA por TRANSTIRRETINA (AhTTR) PACIENTES



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

AMILOIDOSIS HEREDITARIA POR TTR: UNA ENFERMEDAD MULTISISTÉMICA.

LA PERSPECTIVA DE UN NEURÓLOGO

J.BARCENA
Sº NEUROLOGÍA
H.U. Cruces-Barakaldo-BIZKAIA

1. ¿QUÉ HACE UN NEURÓLOGO?

2. ¿QUÉ ES UNA POLINEUROPATÍA (AMILOIDÓTICA FAMILIAR)?

3. ¿QUÉ NOS PREOCUPA A LOS NEURÓLOGOS EN RELACIÓN CON LA hA-TTR?

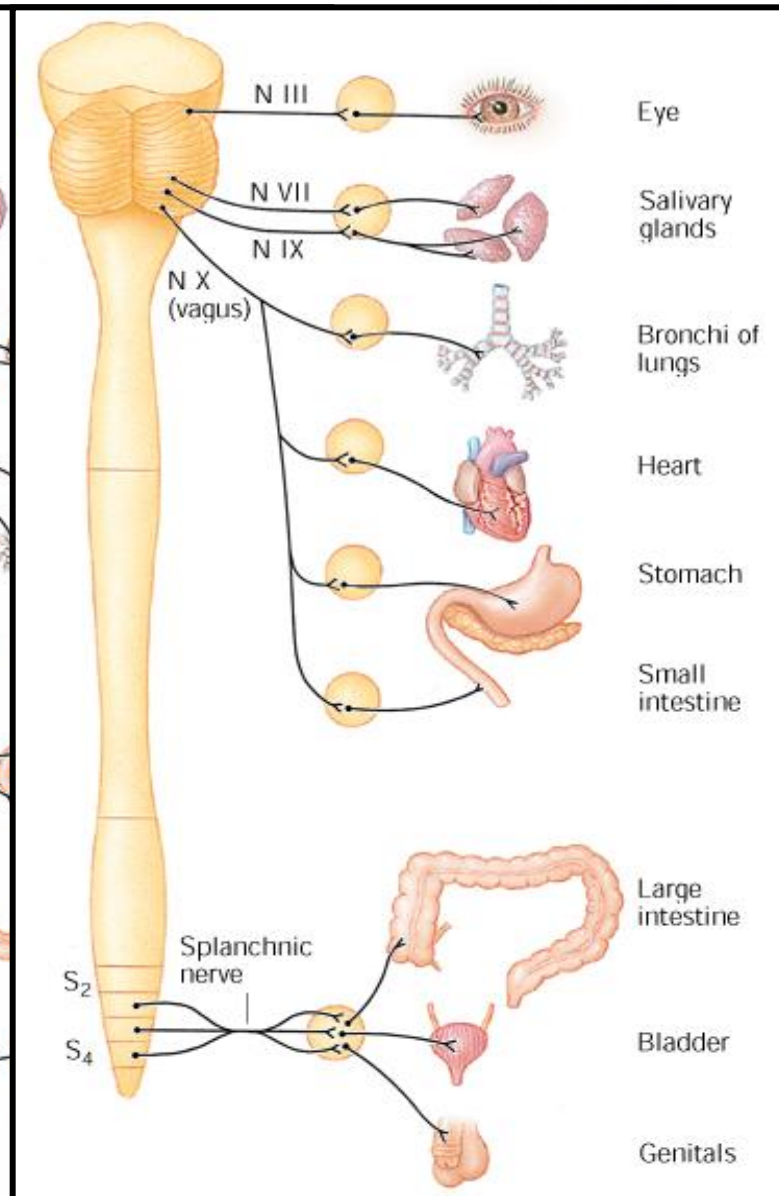
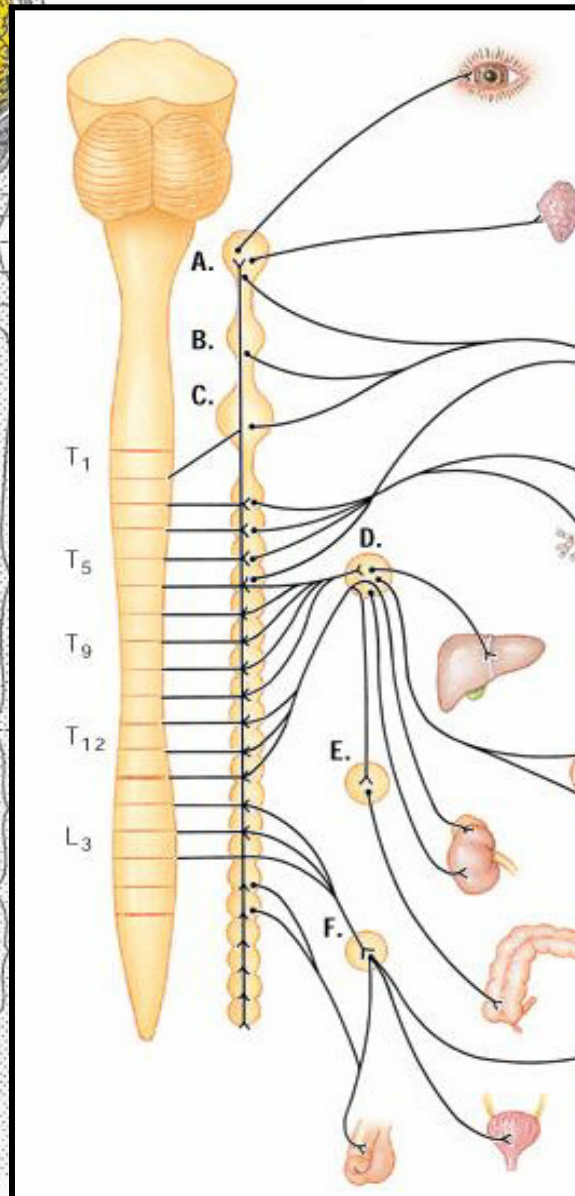
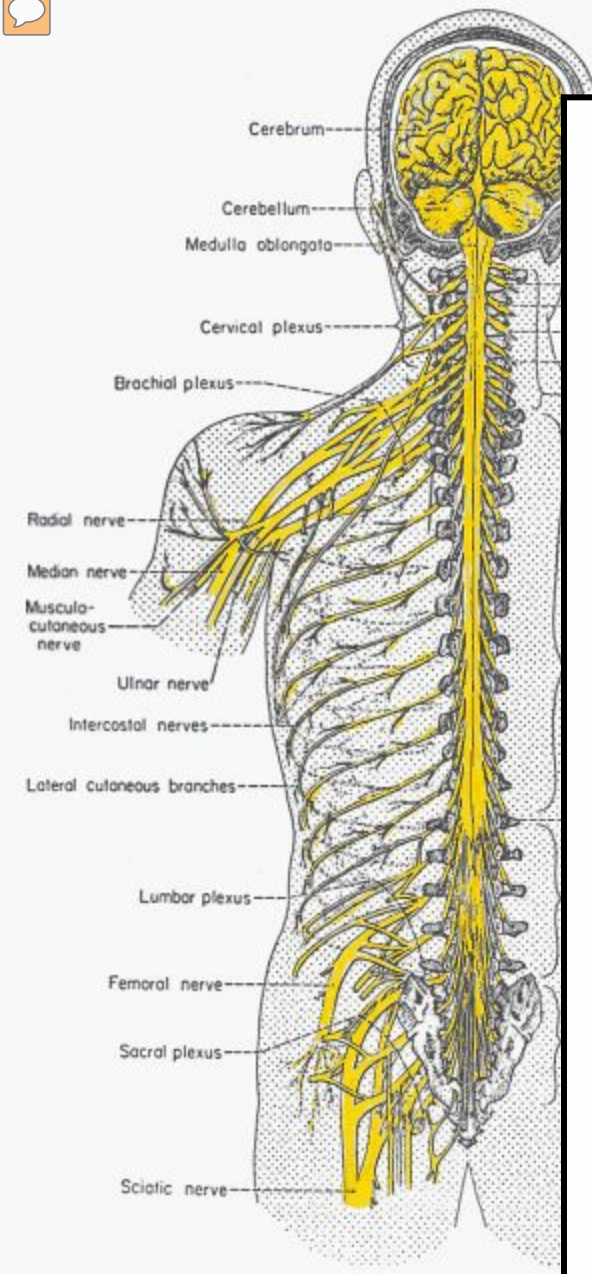


Fig. 2. The human central nervous system, exposed by dissection from the dorsal aspect. Shows the brain, spinal cord and the proximal parts of the spinal nerves. Compare this with the generalized vertebrate plan shown in Figure 1.



1. SIGNOS Y SÍNTOMAS MOTORES.

- **DEBILIDAD (PÉRDIDA DE FUERZA)**
- **AMIOTROFIA (FASCICULACIONES)**
- **HIPO-ARREFLEXIA MUSCULAR**

2. SIGNOS Y SÍNTOMAS SENSITIVOS.

- **PARESTESIAS, DISESTESIAS, DOLOR NEUROPÁTICO**
- **HIPOESTESIA, HIPOALGESIA, ATAXIA SENSITIVA**

3. SIGNOS Y SÍNTOMAS VEGETATIVOS.

- **ALTERACIONES PUPILARES**
- **HIPO/HIPERHIDROSIS, ALTERACIONES CUTÁNEAS**
- **REABSORCIÓN ÓSEA, ARTROPATÍAS, MAL PERFORANTE**
- **ALTERACIÓN RITMO CARDIACO, HIPO/HIPERTENSIÓN**
- **ILEO, MALABSORCIÓN, DIARREAS**
- **DISURIA, DISFUNCIÓN ERÉCTIL**



1. POR EL PREDOMINIO LESIONAL

- Motoras, sensitivas, vegetativas

2. POR LA DISTRIBUCIÓN TOPOGRÁFICA

- Raíces, plexos, troncos
- Mono, multi. Polineuropatías

3. POR LA FORMA DE PRESENTACIÓN

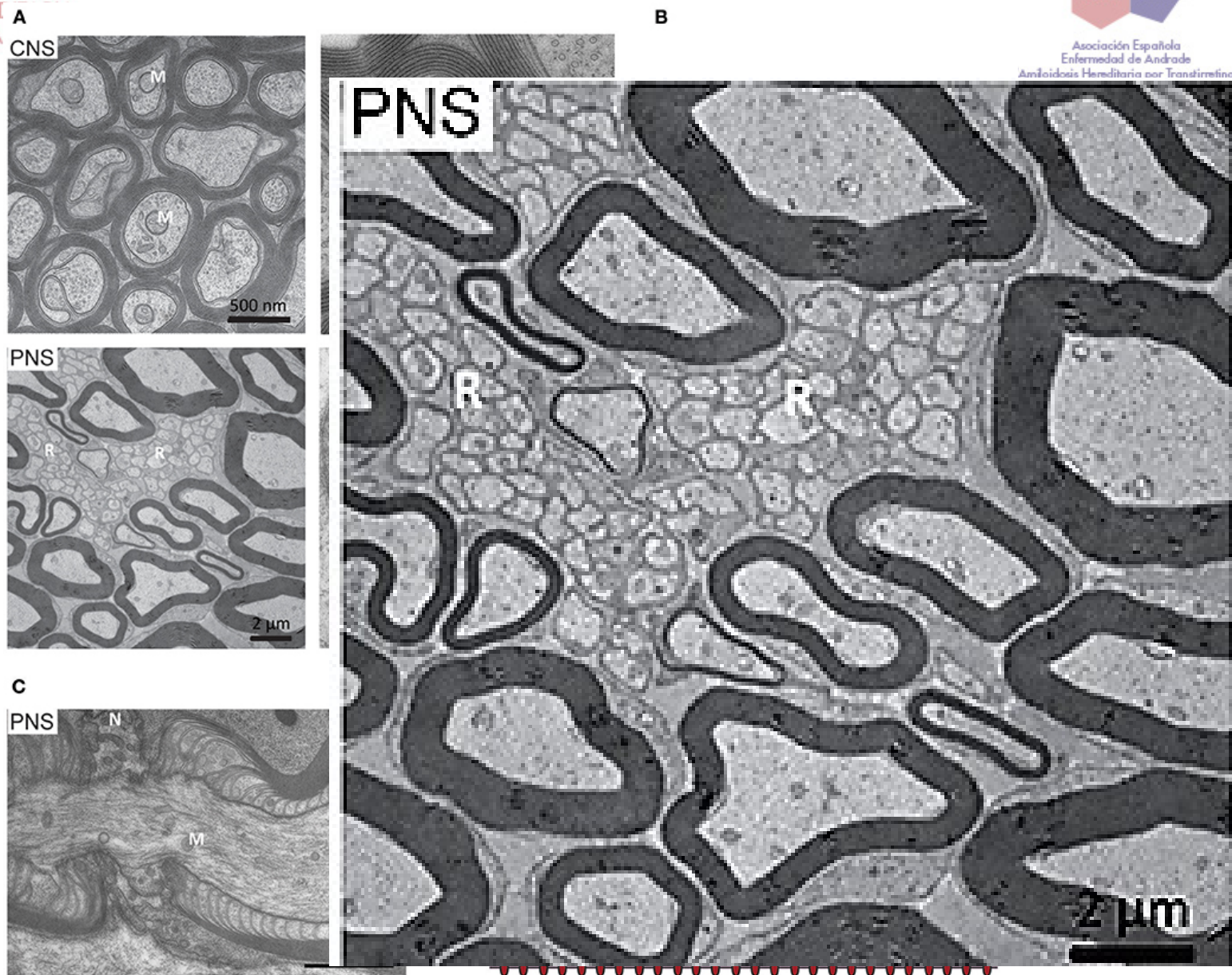
- Agudas, subagudas, crónicas

4. POR EL CURSO EVOLUTIVO

- Regresivas, progresivas, subagudas, crónicas

5. POR LA HISTOPATOLOGÍA

- Neuronopatías,
- Axonales, desmielinizantes,





1. POR EL PREDOMINIO LESIONAL

- Motoras, sensitivas, vegetativas

2. POR LA DISTRIBUCIÓN TOPOGRÁFICA

- Raíces, plexos, troncos
- Mono, multi. Polineuropatías

3. POR LA FORMA DE PRESENTACIÓN

- Agudas, subagudas, crónicas

4. POR EL CURSO EVOLUTIVO

- Regresivas, progresivas, subagudas, crónicas

5. POR LA HISTOPATOLOGÍA

- Neuronopatías,
- Axonales, desmielinizantes,
- De fibra fina, de fibra gruesa.

6. POR LA ETIOLOGÍA

- Traumáticas, inmunitarias, isquémicas, infecciosas, tóxicas, hereditarias



1. POR EL PREDOMINIO LESIONAL

- Motoras, sensitivas, vegetativas

2. POR LA DISTRIBUCIÓN TOPOGRÁFICA

- Raíces, plexos, troncos
- Mono, multi. Polineuropatías

3. POR LA FORMA DE PRESENTACIÓN

- Agudas, subagudas, crónicas

4. POR EL CURSO EVOLUTIVO

- Regresivas, progresivas, subagudas, crónicas

5. POR LA HISTOPATOLOGÍA

- Neuronopatías,
- axonales, desmielinizantes,
- de fibra fina, de fibra gruesa.

6. POR LA ETIOLOGÍA

- Traumáticas, inmunitarias, isquémicas, infecciosas, tóxicas, hereditarias

1. ¿QUÉ HACE UN NEURÓLOGO?

2. ¿QUÉ ES UNA POLINEUROPATÍA (AMILOIDÓTICA FAMILIAR)?

3. ¿QUÉ NOS PREOCUPA A LOS NEURÓLOGOS EN RELACIÓN CON LA hA-TTR?

A. DIAGNÓSTICO PRECOZ-SEÑALES DE ALERTA- EVITAR ERROR DIAGNÓSTICO

Table 1. Common causes of neuropathy and the corresponding confirmatory testing.

POTENTIAL CAUSE	TESTS TO ORDER
Diabetes mellitus	Fasting glucose, HbA _{1c}
Impaired glucose tolerance	2-h oral glucose tolerance test
Sjögren syndrome	SS-A and SS-B
Primary systemic amyloidosis	Serum immunofixation
	Quantitative immunoglobulins
	Serum-free light chains
	Tissue biopsy
	Skin
	Fat pad
	Rectal
Sarcoidosis	Serum angiotensin-converting enzyme
Familial amyloidosis	Transthyretin gene sequencing
Fabry disease	α -galactosidase
Lupus, connective tissue disease	ANA
Immune mediated	Anti-potassium channel antibody
	Anti-nicotinic-ganglionic receptor antibody
Vitamin B ₁₂ deficiency	B ₁₂ , methylmalonic acid
Inherited	SCN9A (mutation in Nav1.7 ion channel)
	SCN10A (mutation in Nav1.8 ion channel)
Celiac	Gliadin antibody
	Transglutaminase antibody
Alcohol, chemotherapy, drug, trauma exposure	History
HIV	HIV testing

Levine TD.

Small Fiber Neuropathy: Diseases Classification Beyond Pain and Burning.

J Cent Nerv Syst Dis. 2018 Apr 18;

PACIENTES

Table 1 Alternative diagnosis for patients with hereditary ATTR amyloidosis and variables associated with misdiagnosis of hereditary ATTR amyloidosis

Misdiagnoses		n=49 (%)		
Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy		30 (61)		
Lumbar and sacral radiculopathy and lumbar canal stenosis		11 (22)		
Paraproteinaemic peripheral neuropathy		3 (6)		
AL amyloidosis		3 (6)		
Wild-type ATTR amyloidosis		1 (2)		
Toxic peripheral neuropathy		4 (8)		
Vasculitic peripheral neuropathy		1 (2)		
Motor neuron disease		1 (2)		
Fibromyalgia		2 (4)		
Other diagnosis		2 (4)		
Multiple misdiagnosis		9 (18)		
Variables associated with misdiagnosis of ATTR amyloidosis	Misdiagnosed patients (n=49) (%)	Not misdiagnosed patients (n=101) (%)	OR (95% CI)*, p value	OR (95% CI)†, p value
Late onset (after 50 years)	46 (94)	74 (73)	5.59 (1.60 to 19.49), p=0.007	3.89 (1.02 to 14.81), p=0.046
Absence of family history	28 (58)	36 (36)	2.4 (1.19 to 4.83), p=0.01	2.19 (1.01 to 4.89), p=0.049
Male gender	42 (86)	69 (68)	2.78 (1.12 to 6.86), p=0.02	2.67 (1.02 to 6.98), p=0.044
Absence of heart involvement (NYHA<2)	31 (63)	46 (46)	2.05 (1.02 to 4.14), p=0.04	2.60 (1.19 to 5.66), p=0.016
Negative tissue biopsy	14/36 (39)	8/40 (20)	2.5 (0.9 to 7), p=0.08	-

Cortese A et al. Diagnostic challenges in hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy:

Avoiding misdiagnosis of a treatable hereditary neuropathy

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017;88:457–458.

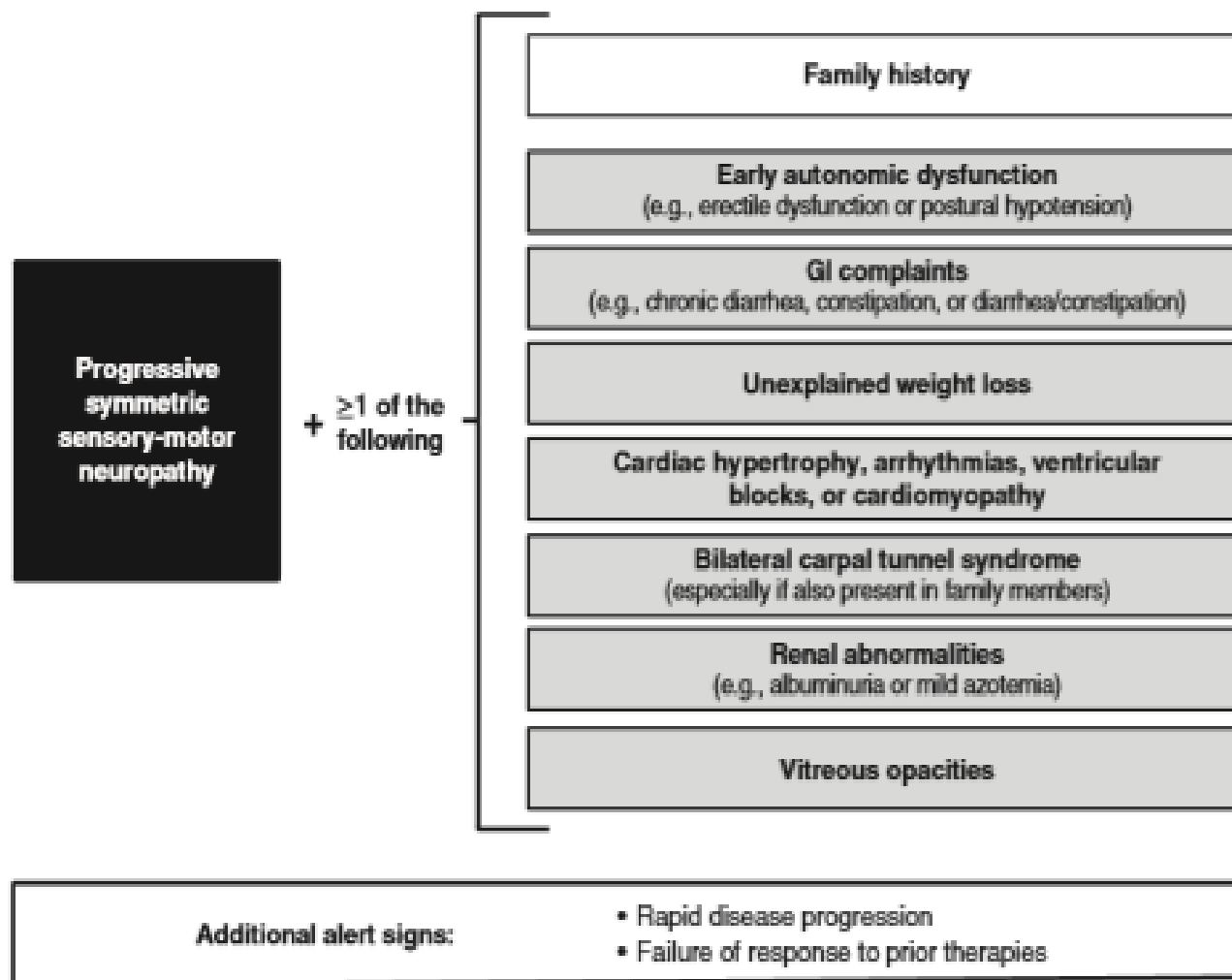


Figure 2. Potential “red-flag” symptom clusters that may warn of a diagnosis of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP).

1. ¿QUÉ HACE UN NEURÓLOGO?

2. ¿QUÉ ES UNA POLINEUROPATÍA (AMILOIDÓTICA FAMILIAR)?

3. ¿QUÉ NOS PREOCUPA A LOS NEURÓLOGOS EN RELACIÓN CON LA hA-TTR?

A. DIAGNÓSTICO PRECOZ-SEÑALES DE ALERTA- EVITAR ERROR DIAGNÓSTICO

B. MEJOR SEGUIMIENTO -DE PORTADORES ASINTOMÁTICOS

SÍNTOMAS Y SIGNOS

- DE NEUROPATÍA SM
- DE DISAUTONOMÍA
- CARDIACOS
- GASTROINTESTINALES
- RENALES
- OCULARES

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

- ENG
- REFLEJO CUTÁNEO SIMPÁTICO
- SUDOSCAN
- MESA BASCULANTE
- VARIABILIDAD RESPIRATORIA RR
- QST
- ANÁLISIS:
 - NT-proBNP
 - TROPONINA
 - FUNCIÓN RENAL
- EKG
- GAMMAGRAFÍA CON TC-DPD
- MIBG
- RMN (CARDIACA, CEREBRAL, NERVIO)
- ECOCARDIOGRAMA

1. ¿QUÉ HACE UN NEURÓLOGO?

2. ¿QUÉ ES UNA POLINEUROPATÍA (AMILOIDÓTICA FAMILIAR)?

3. ¿QUÉ NOS PREOCUPA A LOS NEURÓLOGOS EN RELACIÓN CON LA hA-TTR?

A. DIAGNÓSTICO PRECOZ-SEÑALES DE ALERTA- EVITAR ERROR DIAGNÓSTICO

B. MEJOR SEGUIMIENTO -DE PORTADORES ASINTOMÁTICOS

C. TRATAMIENTOS ACTUALES Y FUTUROS.

TRATAMIENTOS SINTOMÁTICOS

TRANSPLANTE HEPÁTICO

ESTABILIZADORES DE TTR

- DIFLUNISAL
- TAFAMIDIS

TERAPIAS GÉNICAS

- PATISIRAN
- INOTERSEN

FÁRMACOS QUE “DISUELVAN” LOS DEPÓSITOS DE AMILOIDE

- DOXICICLINA-TUDCA
- AGENTES CONTRA EL COMPONENTE SÉRICO P DEL AMILOIDE
- ANTICUERPOS ANTI-TTR

1. ¿QUÉ HACE UN NEURÓLOGO?

2. ¿QUÉ ES UNA POLINEUROPATÍA (AMILOIDÓTICA FAMILIAR)?

3. ¿QUÉ NOS PREOCUPA A LOS NEURÓLOGOS EN RELACIÓN CON LA hA-TTR?

A. DIAGNÓSTICO PRECOZ-SEÑALES DE ALERTA- EVITAR ERROR DIAGNÓSTICO

B. MEJOR SEGUIMIENTO -DE PORTADORES ASINTOMÁTICOS

C. TRATAMIENTOS ACTUALES Y FUTUROS.

D. COMPLICACIONES DE LOS FÁRMACOS Y DE LA SUPERVIVENCIA

TRATAMIENTOS SINTOMÁTICOS

TRANSPLANTE HEPÁTICO

ESTABILIZADORES DE TTR

- DIFLUNISAL
- TAFAMIDIS

TERAPIAS GÉNICAS

- PATISIRAN
- INOTERSEN

FÁRMACOS QUE “DISUELVAN” LOS DEPÓSITOS DE AMILOIDE

- DOXICICLINA-TUDCA
- AGENTES CONTRA EL COMPONENTE SÉRICO P DEL AMILOIDE
- ANTICUERPOS ANTI-TTR

1.EFECTOS SECUNDARIOS

2.COMPLICACIONES

3.EFECTO SUPERVIVENCIA

CONCLUSIONES

➤ **LA AMILOIDOSIS HEREDITARIA POR TRASNTIRRETINA
ES UNA ENFERMEDAD MULTISISTÉMICA**

➤ **SE NECESITAN EQUIPOS MULTIDISCIPLINARES PARA:
SU MEJOR DIAGNÓSTICO, SEGUIMIENTO, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO**

