

Estratègia de Malalties Minoritàries de les Illes Balears

Curs d'actualització en malalties minoritàries

Palma, 4 i 5 de novembre de 2021

Sala d'actes de l'Hospital Universitari Son Espases

ESTRATÈGIES
DE SALUT ILLES BALEARS



Aspectes neurològics en l'amiloïdosi hereditaria per Transtirretina

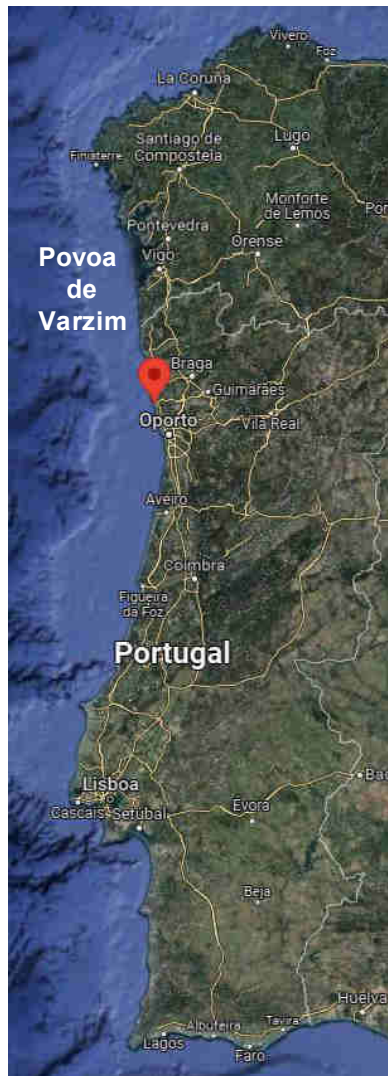
Dr. Francesc Miralles. Unitat de Patologia Neuromuscular i Gabinet d'Electrodiagnòstic. Servei de Neurologia. HUSE.



G CONSELLERIA
O SALUT I CONSUM
I DIRECCIÓ GENERAL
B PRESTACIONS
/ I FARMÀCIA


son Espases
hospital universitari

Descripció de la malaltia



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)

Brain, Volume 75, Issue 3, September 1952, Pages 408-427,

II. CLINICAL STUDY

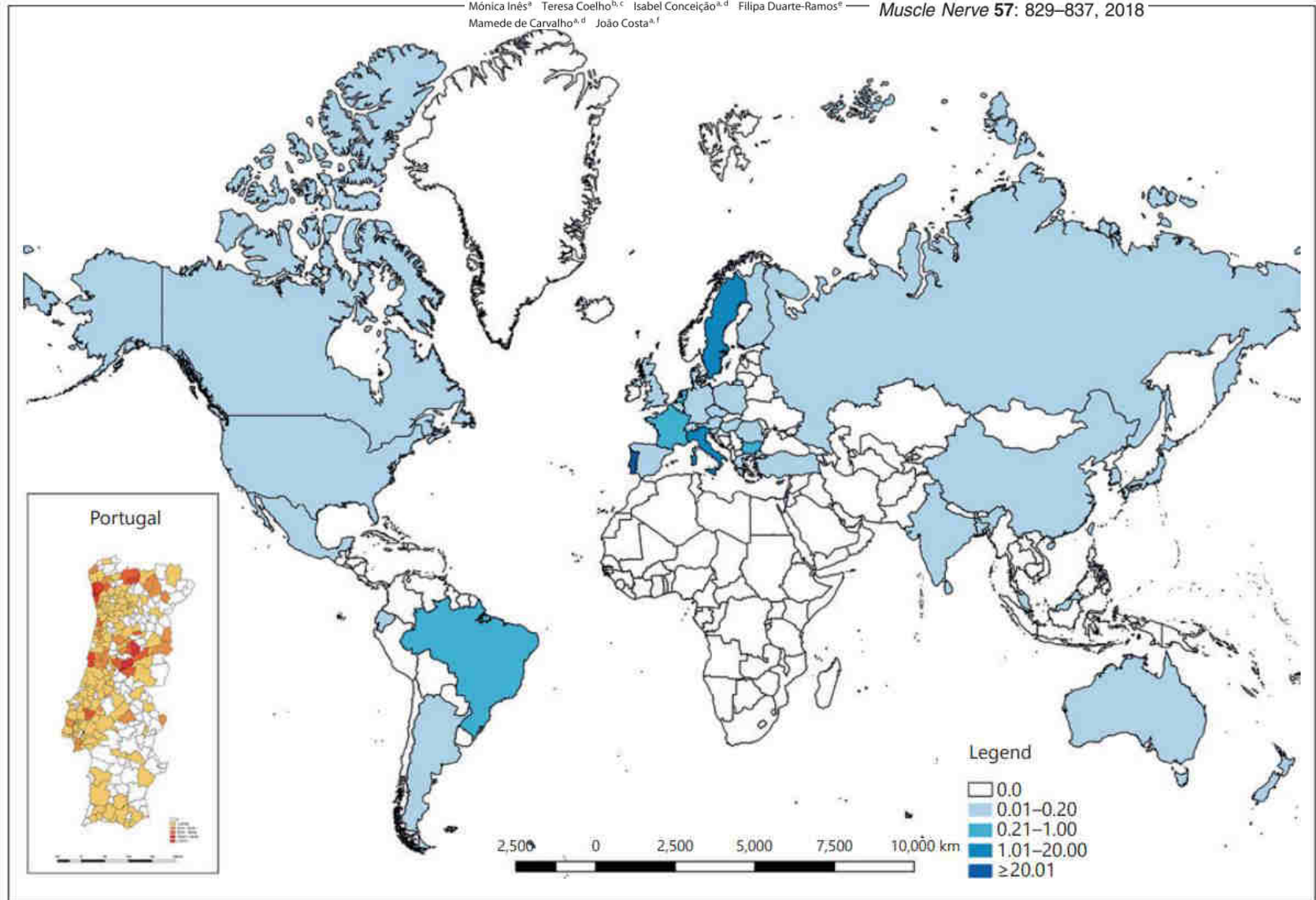
The clinical definition of the disease would seem to be as follows: it is a disease that attacks many members of a family but the families in whom it occurs have no genetic relationship. It begins insidiously in the second or third decade of life. Its course is gradual, lasting on an average seven to ten years, with a high mortality rate. Death ensues from cachexia, intercurrent infection or cardiovascular collapse.

It is characterized by the following symptoms: (1) progressive lowering of the general state of health; (2) gastro-intestinal disorders; (3) premature impotence, and (4) a syndrome of involvement of the peripheral neurone starting and predominating in the lower extremities, i.e. impairment of sensibility beginning with thermal and pain sensibilities, paresis and amyotrophy, muscular fibrillation, decrease and abolition of the tendon-jerks, disorders of the sphincters, trophic lesions, atrophy of the epidermis and ulcerations.

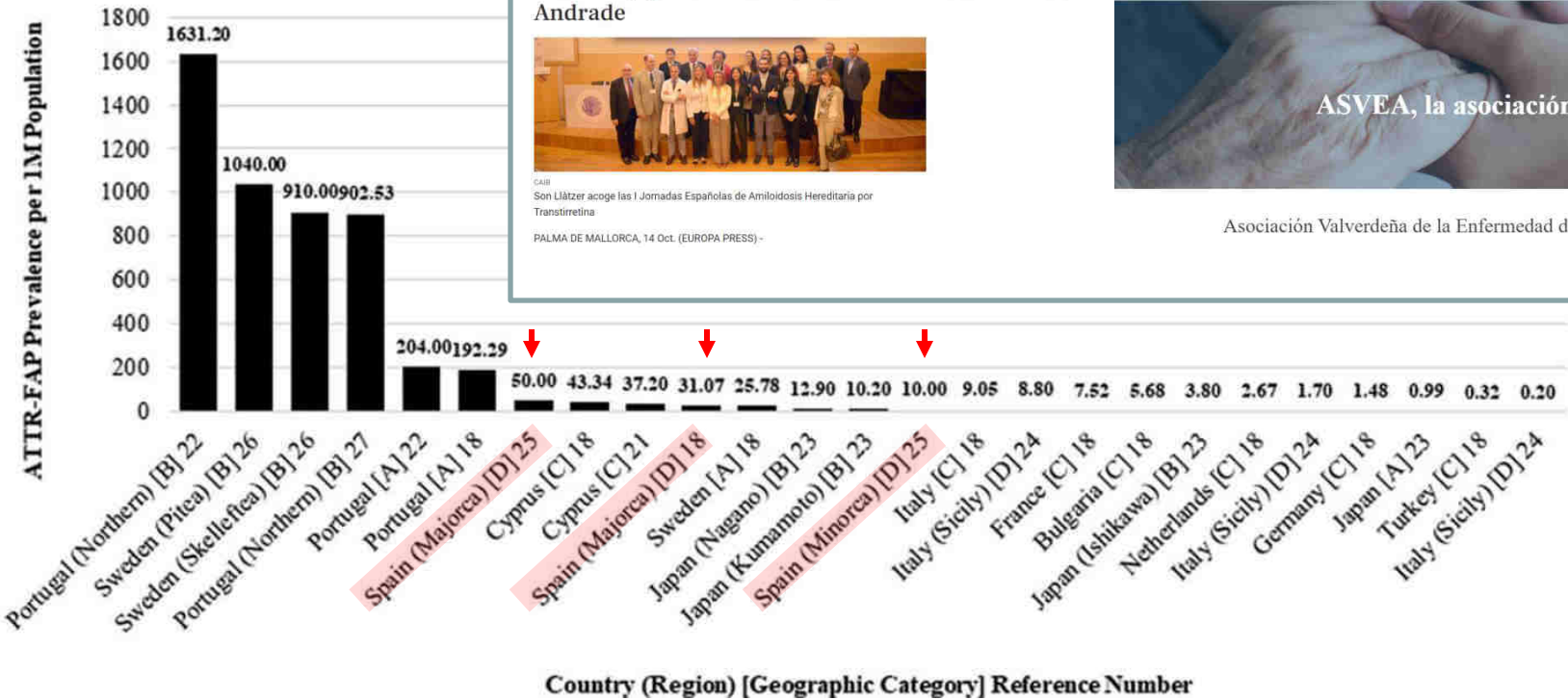
III. HISTOPATHOLOGICAL EXAMINATIONS

We may summarize our findings as follows: the most important histological alteration consists of the presence in large quantities of a hyaline substance that by the use of special staining methods was identified as amyloid, that is to say, the histological study showed that we were dealing

	<i>Case I</i>	<i>Case II</i>
Aorta	++	Not studied
Heart	+++	++
Intestine	+	Not studied
Kidney	+++++	+++++
Liver	+	+
Lungs	++	Not studied
Pancreas	++++	++++
Peripheral nerves	+++++	+++++
Skin	+++	+++
Spleen	++	+++
Stomach	+++	+++
Striated muscles	+	-

ESTIMATING THE GLOBAL PREVALENCE OF TRANSTHYRETIN FAMILIAL AMYLOID POLYNEUROPATHYHARTMUT H. SCHMIDT, MD,¹ MÁRCIA WADDINGTON-CRUZ, MD, PhD,² MARC F. BOTTEMAN, MSc, MA,³ JOHN A. CARTER, MS,⁴ AVJJEET S. CHOPRA, PhD,⁵ MARKAY HOPPS, MPH,⁵ MICHELLE STEWART, PhD,⁶ SHARI FALLET, DO,⁶ and LESLIE AMASS, PhD⁷¹Muenster University Hospital, Muenster, Germany²Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil³Pharmarit International, Bethesda, Maryland, USA⁴BluePrint, LLC, Chicago, Illinois, USA⁵Pfizer Inc., New York, New York, USA⁶Pfizer Inc., Groton, Connecticut, USA⁷Pfizer Inc., Collegeville, Pennsylvania, USA**Epidemiology of Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy in Portugal: A Nationwide Study**Mónica Inês^a Teresa Coelho^{b,c} Isabel Conceição^{a,d} Filipa Duarte-Ramos^e
Mamede de Carvalho^{a,d} João Costa^{a,f}*Muscle Nerve* 57: 829–837, 2018

Epidemiologia



europapress / islas baleares

Publicado 14/10/2016

Mallorca, quinto foco mundial de la enfermedad de Andrade

CAIB
Son Llàtzer acoge las I Jornadas Españolas de Amiloidosis Hereditaria por Transtiretina

PALMA DE MALLORCA, 14 Oct. (EUROPA PRESS) -

HOME ENFERMEDAD DE ANDRADE LA ASOCIACIÓN COLABORA

ASVEA, la asociación

Asociación Valverdeña de la Enfermedad de Andrade

Amyloid, March 2005; 12(1): 54-61



Genetic epidemiology of familial amyloid polyneuropathy in the Balearic Islands (Spain)

MIGUEL MUNAR-QUÉS¹, MARIA J.M. SARAIVA², CARLOS VIADER-FARRÉ¹, JOSÉ MARÍA ZABAY-BECERRIL¹, & JUANA MULET-FERRER¹

¹Grupo de Estudio de la PAF, Majorca, Spain, and ²Amyloid Unit, IBMC, Porto, Portugal

ESTIMATING THE GLOBAL PREVALENCE OF TRANSTHYRETIN FAMILIAL AMYLOID POLYNEUROPATHY

HARTMUT H. SCHMIDT, MD,¹ MÀRCIA WADDINGTON-CRUZ, MD, PhD,² MARC F. BOTTEMAN, MSc, MA,³ JOHN A. CARTER, MS,⁴ AVIJEET S. CHOPRA, PhD,³ MARKAY HOPPS, MPH,⁵ MICHELLE STEWART, PhD,⁶ SHARI FALLET, DO,³ and LESLIE AMASS, PhD⁷

¹Muenster University Hospital, Muenster, Germany

²Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

³Pharmerit International, Bethesda, Maryland, USA

⁴BluePoint, LLC, Chicago, Illinois, USA

⁵Pfizer Inc, New York, New York, USA

⁶Pfizer Inc, Groton, Connecticut, USA

⁷Pfizer Inc, Collegeville, Pennsylvania, USA

Muscle Nerve 57: 829-837, 2018

Fisiopatologia

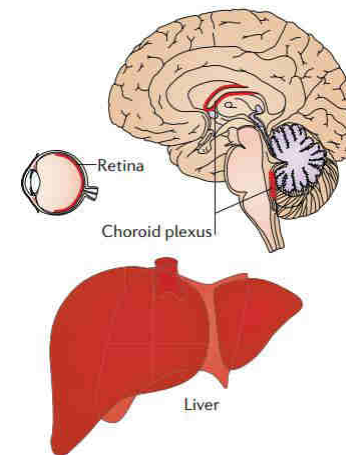
Tetràmer

Es produeix al fetge (font principal), plexes coroides i epiteli pigmentari de l'ull
Es la proteïna transportadora de Tiroxina i Vitamina A.

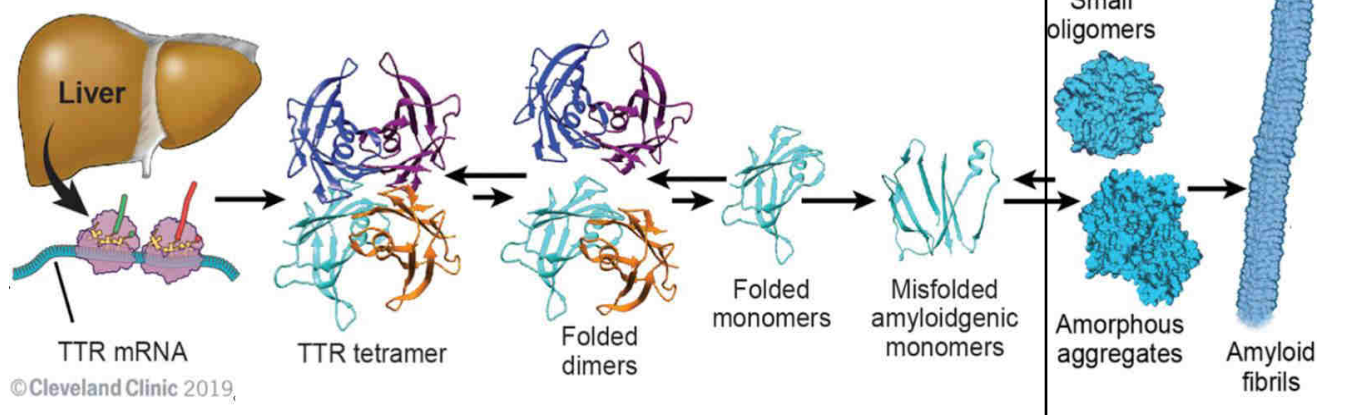
Genètica

>140 mutacions descrites, la majoria patogèniques (tan sols unes 15 mutacions no produeixen amiloide).

La mutació Val50Met ("Val30Met") es la causant de la α TTRv en les regions endèmiques de Portugal, Suècia, Japó, Xipre i Mallorca. També en la mutació més freqüentment trobada fora d'aquestes regions (amb excepcions).

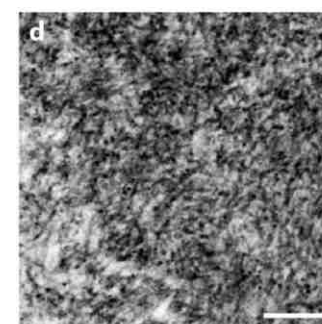
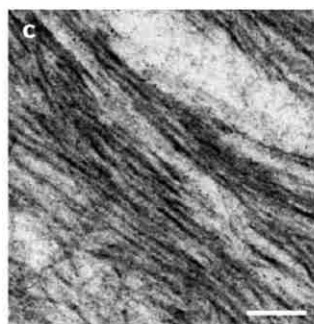


patogèniques



Inici precoç

Inici tardà

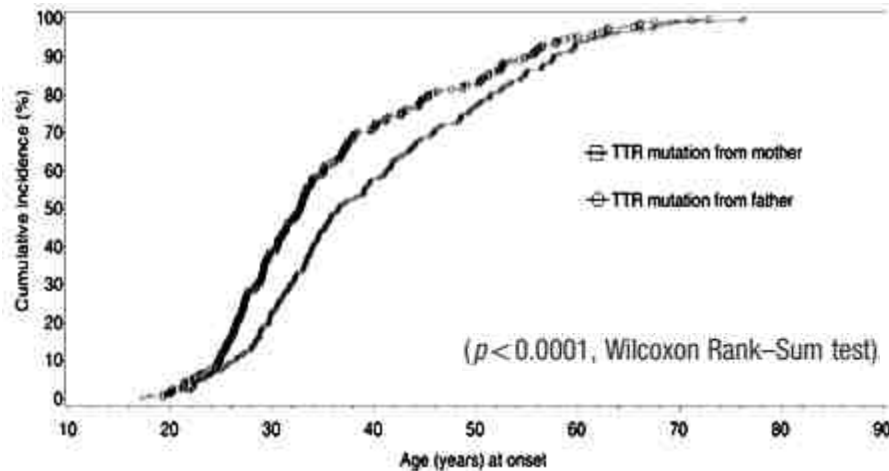
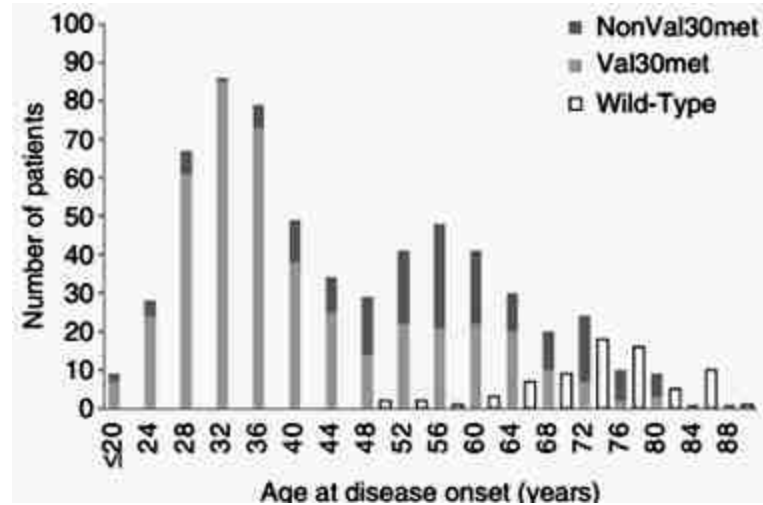


Schwann cell and endothelial cell damage
in transthyretin familial amyloid
polyneuropathy

Haruki Koike, MD, PhD
Shohei Ikeda, MD
Mas Takahashi, MD
Yasuki Kawaguchi, MD,
PhD
Masahiro Iijima, MD,
PhD
Yoshi Mizumi, MD, PhD
Yukio Ando, MD, PhD
Shuichi Ikeda, MD, PhD
Masahisa Katsumoto, MD,
PhD
Gen Sobue, MD, PhD

Neurology® 2016;87:1-10

Edat d'inici i progenitor que transmet la mutació



CMRO

0030-7995
doi:10.1186/13007953012754348

Current Medical Research & Opinion Vol. 28, No. 1, 2012, 63-76
Article ST-0162/01754348
All rights reserved. reproduction in whole or part not permitted

Original article

THAOS – The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis

Teresa Coelho*

Centre for the Study of Amyloidosis, Hospital Santo António, Porto, Portugal

Mathew S. Maurer*

Division of Cardiology, Columbia University Medical Center, New York-Presbyterian Hospital, New York, NY, USA

Ole B. Suhr*

Department of Public Health and Clinical Medicine, Umeå University, Umeå, Sweden

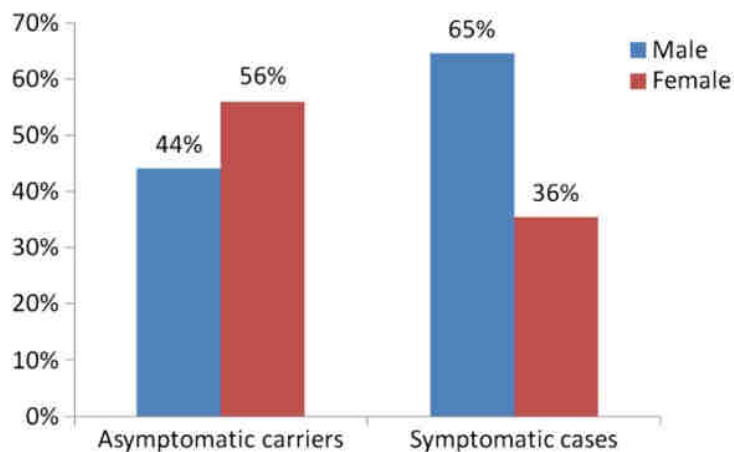
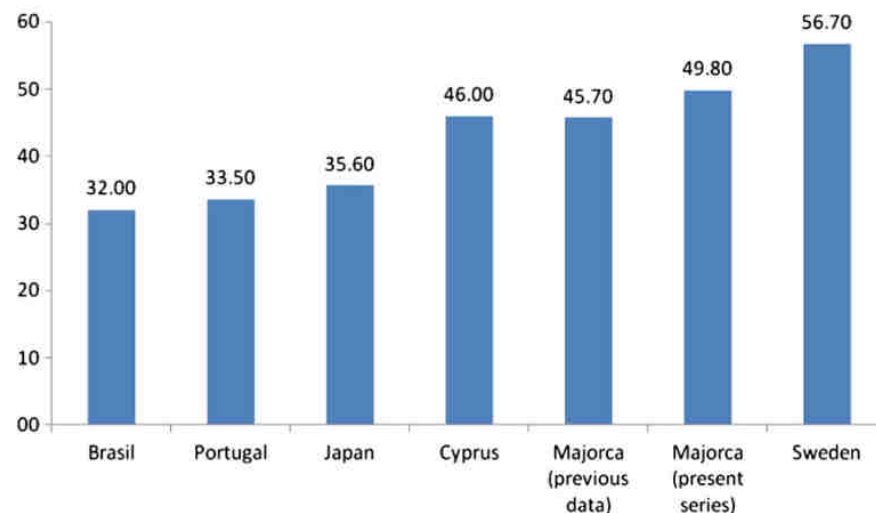


Table 2 Clinical data of patients included in the study at TTR-FAP diagnosis

Variable	Number n = 75	Percentage
Family history		
No	8	10.7
Yes	52	69.3
Father	22	42.3
Mother	12	23.1
Grandfather/grandmother	3	5.8
Uncle/aunt	16	30.8
Sibling	23	44.2
Other (cousin, niece, nephew, etc.)	26	50.0
Unknown	15	20
Initial organ involvement		
Nervous system	43	57.3
Gastrointestinal tract	11	14.7
Erectile dysfunction	4	5.3
Cardiovascular	3	4.0
Kidneys	3	4.0



Mean age of onset or diagnosis of TTR-FAP in several series

Buades Reinés et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014, **9**:29
<http://www.ojrd.com/content/9/1/29>



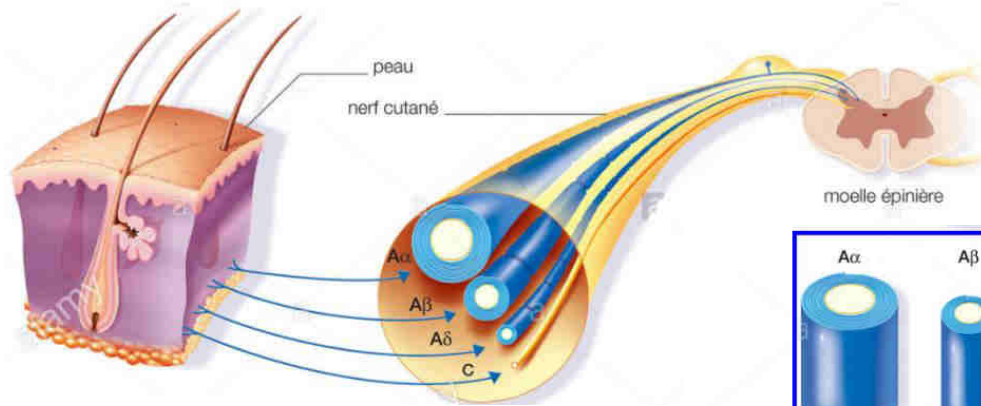
RESEARCH

Open Access

Epidemiology of transthyretin-associated familial amyloid polyneuropathy in the Majorcan area: Son Llàtzer Hospital descriptive study

Juan Buades Reinés^{1*}, Tomás Ripoll Vera², Mercedes Usón Martín³, Hernán Andréu Serra⁴, Ma Margarita Company Campins⁵, José Miguel Diéguez Millán⁶, Cristina Gallego Lezaun¹ and Manuel Raya Cruz^{1†}

Fibra "fina" vs fibra "gruixuda"

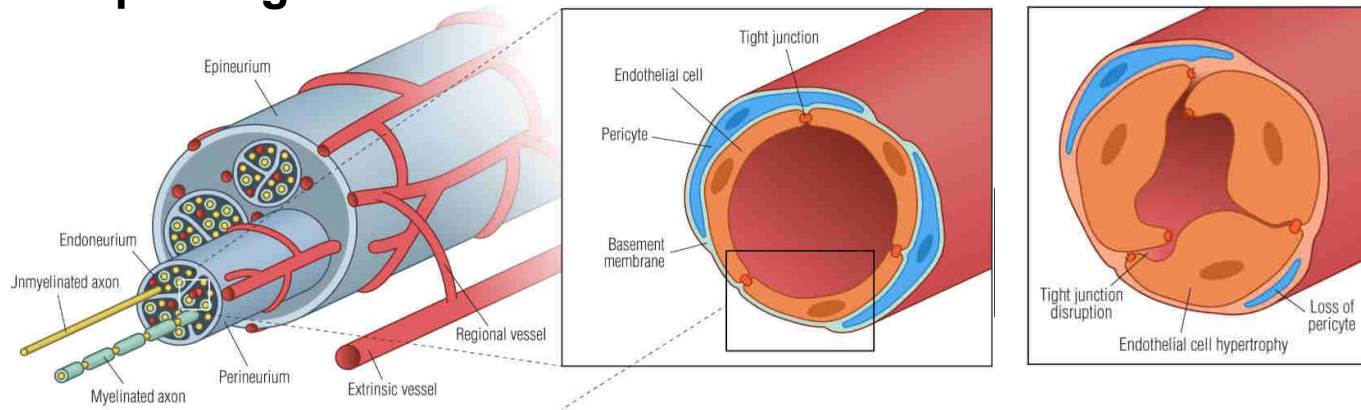


	Aα	Aβ	Aδ	C
diamètre (μm)	13 - 20	6 - 12	1 - 5	0,2 - 1,5
vitesses (m/s)	80 - 120	35 - 75	5 - 30	0,5 - 2

Fibra "gruixuda" **Fibra "fina"**

A				B*		C	
Mielínicas						Amielínicas	
Diámetro (micrómetros)							
20	15	10	5	1	2	0.5	
Velocidad de conducción (m/s)							
120	80	60	30	6	2	0.5	
Clasificación general							
A				C			
α							
β							
γ							
δ							
Funciones sensitivas							
Huso muscular (terminación primaria)		Huso muscular (terminación secundaria)					
Tendón muscular (órgano tendinoso de Golgi)							
		Receptores del pelo					
		Vibración (corpúsculo de Pacini)					
		Tacto con gran capacidad de discriminación (corpúsculo de Meissner)					
		Presión profunda y tacto					
		Dolor y escozor					
Función motora							
Músculo esquelético (de tipo Aα)		Huso muscular (de tipo Aγ)				Símpfica (de tipo C)	
20	15	10	5	1	2	0.5	
Diámetro de la fibra nerviosa (micrómetros)							

Fisiopatologia



frontiers
in Neuroscience

MINI REVIEW
published: 14 January 2019
doi: 10.3389/fnins.2019.01008

Functional and Structural Changes of the Blood-Nerve-Barrier in Diabetic Neuropathy

Mette Richner¹, Nelson Ferreira¹, Aneta Dudele^{2,3}, Troels S. Jensen^{2,4}, Christian B. Vøgtler^{1,2} and Nélia P. Gonçalves^{1,2*}

Disrupció de la barrera hemato-nerviosa (TTRv, citokines, RBP ...)

<50 anys

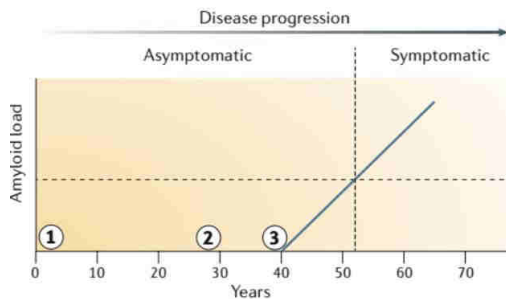
Abundants dipòsits de fibres d'aTTRv madur.

Pèrdua massiva de C. Schwann no-mielinitzants en contacte amb els dipòsits d'aTTRv (afinitat molecular, estrès mecànic, toxicitat..).

>50 anys

Escassos i dispersos dipòsits d'aTTRv format per fibres curtes i primes, oligòmers i aTTRv degradat.

Perdua massiva de C. Schwann mielinitzants i, en menor proporció, no-mielinitzants (aparent major resistència al contacte amb amiloide).



- ① Production of mutant TTR
- ② Initiation of non-fibrillar TTR deposition
- ③ Initiation of amyloid deposition

Hereditary transthyretin amyloidosis: a model of medical progress for a fatal disease

David Adams^{1*}, Haruki Koike², Michel Slama³ and Teresa Coelho⁴

NATURE REVIEWS | NEUROLOGY

VOLUME 15 | JULY 2019

Schwann cell and endothelial cell damage in transthyretin familial amyloid polyneuropathy

Haruki Koike, MD, PhD
Shohei Ikeda, MD
Mie Takahashi, MD
Yuichi Kawaguchi, MD, PhD
Masahiro Iijima, MD, PhD

Yoshi Mizumi, MD, PhD
Yukio Ando, MD, PhD
Shu-ichi Ikeda, MD, PhD
Masahisa Katsuno, MD, PhD
Gen Sobue, MD, PhD

Neurology® 2016;87:1-10

Manifestacions clíniques aTTRv. Fenotipus.

Els primers i principals símptomes durant bona part de l'evolució de la malaltia son neuropàtics.

Tanmateix, la clínica dependrà de diversos factors:

- (1) Edat d'inici de la malaltia:** precoç (<50 anys) o tardà (>50 anys)
- (2) Línia d'herència (materna o paterna) i gènere del malalt:** herència materna i gènere masculí estan associats a inici precoç
- (3) Tipus de mutació de la TTR:** Val30Met vs no-Val30Met
- (4) Temps d'evolució de la malaltia**
- (5) Natural d'una zona endèmica o no**

Hereditary transthyretin amyloidosis:
a model of medical progress for a fatal
disease

David Adams^{1*}, Haruki Koike², Michel Slama³ and Teresa Coelho⁴

NATURE REVIEWS | NEUROLOGY

VOLUME 15 | JULY 2019

Fenotips d'inici.

1. Neurològic: aTTRv-PAF

1. Cardíac: aTTRv-CM

1. Mixt (PAF i CM)

2. Altres (Motor, Atàxic, Multifocal ...)

>50% dels malalts amb clínica exclusivament neurològica tenen un augment de la paret miocàrdica per ecografia (dades d'assaigs clínics)

Quadre clínic paradigmàtic: “Malaltia d’Andrade”



Inici al final de la segona dècada fins al principi de la quarta

Polineuropatia longitud-depenent (inici als peus i progressió ascendent amb afectació més extensa a las EEII que a les superiors)

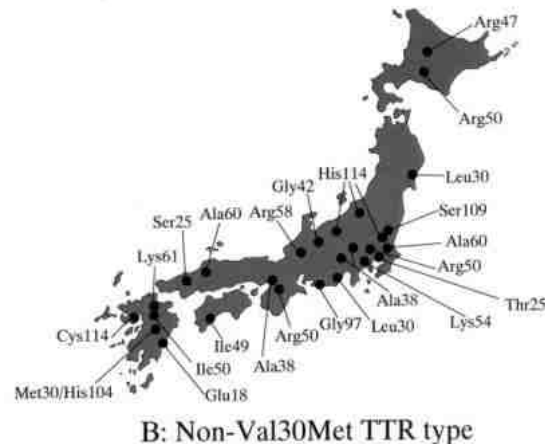
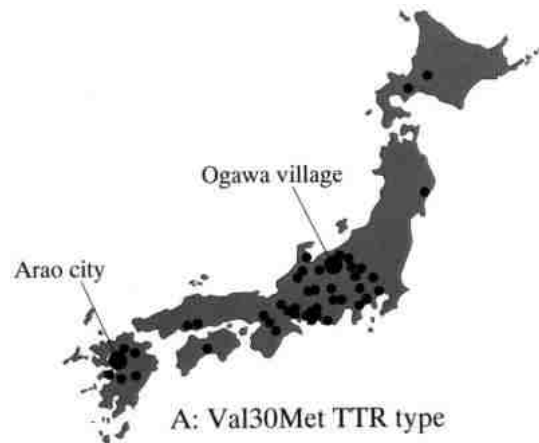
Afectació inicial i més greu de la sensibilitat de fibra “fina” (“dissociació sensitiva”)

Disminució de la sensibilitat dolorosa i tèrmica (úlceres cutànies i artropatia de Charcot), dolor espontani i alodinia

Disautonomia amb disfunció erèctil, alteracions esfinterianes, diarrea/constipació, vòmits, hipotensió ortostàtica

Progressió amb afectació de les fibres “gruixudes”: sensibilitat tàctil epicrítica, vibratòria, propiocepció i afectació motora

Formes clíniques de l'aTTRv-PAF



	Val30Met Precoç	Val30Met Tardà	No Val30Met
Edat (anys)	<50	>50	>50
Fenotip neurològic	Paradigmàtic	PNP longitud- depenent sense predilecció per fibra “fina” i amb menys síntomes “positius”; menor afectació vegetativa i gastrointestinal	Similar a la forma tardana de Val30Met. Un STC por ser la manifestació inicial
Afectació cardíaca	Generalment tardana	Pot ser precoç	Freqüentment precoç i greu

Familial transthyretin-type amyloid polyneuropathy in Japan

Clinical and genetic heterogeneity

Shu-ichi Ikeda, MD, PhD; Masamitsu Nakazato, MD, PhD; Yukio Ando, MD, PhD;
and Gen Sobue, MD, PhD

NEUROLOGY 2002;58:1001-1007

Formes cliniques de l'aTTRv-PAF

Table 1. Initial signs and symptoms in four phenotype categories of ATTR amyloidosis.

Phenotype group	Initial signs and symptoms					
	Positive neuropathic	Negative neuropathic	Bilateral CTS	Autonomic	GI	Conduction disturbances
V30M early onset (<50 years)	+++	++	±	+++	+++	++
V30M late onset (>50 years)	++	+++	+	±	±	++
Non-V30M cardiac phenotype	±	±	+	+	±	+++
Non-V30M mixed phenotype	++	++	+	+	+	+++

The number of "+" provides an indication of the likelihood of presence of symptoms, with "±" indicating an unknown likelihood as the symptom is present in some and not in others.

CTS: carpal tunnel syndrome; GI: gastrointestinal.

Non-Val30Met cardiac phenotype (onset >65 years)

For example, Val122Ile, Ile68Leu, Leu111Met, Leu58His, Thr60Ala

CMRO

0000-7905
doi:10.1186/s13023-018-0754-6

Current Medical Research & Opinion Vol. 20, No. 1, 2015, 53-76

Article ID: 10.1186/s13023-018-0754-6

All rights reserved. No reproduction is allowed without permission.

Original article

THAOS – The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis

Teresa Coelho*

Centre for the Study of Amyloidosis, Hospital Santo António, Porto, Portugal

Mathew S. Maurer*

Division of Cardiology, Columbia University Medical Center, New York-Presbyterian Hospital, New York, NY, USA

Ole B. Suhr*

Department of Public Health and Clinical Medicine, Umeå University, Umeå, Sweden

AMYLOID

2019, VOL. 26, NO. 1, 3-9

<https://doi.org/10.1080/13506129.2018.1556156>

CONSENSUS ARTICLE

Early diagnosis of ATTR amyloidosis through targeted follow-up of identified carriers of TTR gene mutations*

Isabel Conceição^a, Thibaud Damy^b, Manuel Romero^c, Lucía Galán^d, Shahram Attarian^e, Marco Luigetti^{f,g}, Menachem Sadeh^h, Stayko Sarafovⁱ, Ivaldo Tourneval^j and Mitsuharu Ueda^k

 Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

 OPEN ACCESS

Formes clíniques de l'aTTRv-PAF

Table 1. Patient baseline demographics and disease characteristics.

Characteristics	Early AO (<50 years) (n = 53)	Late AO (≥50 years) (n = 42)	p-value
Mean ± SD age of onset, years	35 ± 9	64 ± 8	<0.001
Male/female	33/20	21/21	NS
Initial symptoms, n (%)			
Sensory-motor	36 (68)	38 (90)	0.007
Autonomic involvement	16 (30)	4 (9)	0.01
Other organ involvement	1 (2)*	0 (0)	NS
Mean ± SD body mass index (kg/m ²)	23 ± 4	26 ± 4	0.02
Mean ± SD serum albumin (g/dl)	4 ± 0.5	3.7 ± 0.5	0.02

AO, age of onset; NS, non-significant difference between early and late AO groups; SD, standard deviation.

*Heart involvement.

Table 2. Clinical features during follow-up

Feature	Early AO (<50 years) n = 53 (%)	Late AO (≥50 years) n = 42 (%)	p-value
Neurologic involvement	45 (85)	36 (86)	NS
Autonomic dysfunction	39 (74)	35 (83)	NS
Digestive involvement	38 (72)	28 (67)	NS
Renal involvement	8 (15)	13 (31)	0.05
Cardiac involvement	–	16 (38)	NS
Syncope	12 (23)	5 (12)	0.01
Dyspnea	0 (0)	8 (19)	0.01
Chronic heart failure	2 (4)	10 (24)	0.004
Ophthalmologic involvement	9 (17)	13 (31)	NS
Dry eye	2 (4)	7 (17)	0.03
Vitreous opacity	7 (13)	12 (29)	0.05

AO, age of onset; NS, non-significant difference between early and late AO groups.

System 21:352–356 (2016)

RESEARCH REPORT

Transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Mallorca: a comparison between late- and early-onset disease

Juan Buades-Reinés¹, Manuel Raya-Cruz¹, Cristina Gallego-Lezaún¹, Tomás Ripoll-Vera², Mercedes Usón-Martín³, Hernán Andreu-Serra⁴, and Eugenia Cisneros-Barroso⁵

¹Department of Internal Medicine, Son Llàtzer Hospital, Carretera de Manacor; ²Department of Cardiology, Son Llàtzer Hospital, Carretera de Manacor; ³Department of Neurology, Son Llàtzer Hospital, Carretera de Manacor; ⁴Department of Digestive Medicine, Son Llàtzer Hospital, Carretera de Manacor; and ⁵Clinical Research Coordinator A-TTR Group, Son Llàtzer Hospital, Carretera de Manacor, Palma, Spain

Més freqüent en inici precoç

Més freqüent en inici tardà

aTTR-PAF d'inici precoç (<50 anys)

Home que a l'estiu del 2020 (49 anys) aproximadament nota ensurament de la planta dels peus, dolor (alodinia) i disminució de la percepció de la temperatura.

Curs progressiu amb dificultat per caminar degut a debilitat distal i inestabilitat, extensió dels símptomes de les cames en sentit proximal i, a principis del 2021 afectació de la sensibilitat de les mans.

En la anamnesis dirigida reconeix disfunció erèctil des d'abans del 2020 (la que finalment ha conduït a la incapacitat completa per a l'erecció) i mareig/enfosquiment de la visió a l'incorporar-se ràpidament del decúbit.

Consulta a l'octubre del 2020 (49 anys) amb un traumatòleg i a l'abril del 2021 es realitza un electromiograma que es informat com d'una *“Polineuropatia sensitiva-motora axonal i desmielinitzant a les quatre extremitats amb compromís moderat-greu”*. Es sol·licita consulta al nostre hospital, la qual té lloc al juny del 2021.

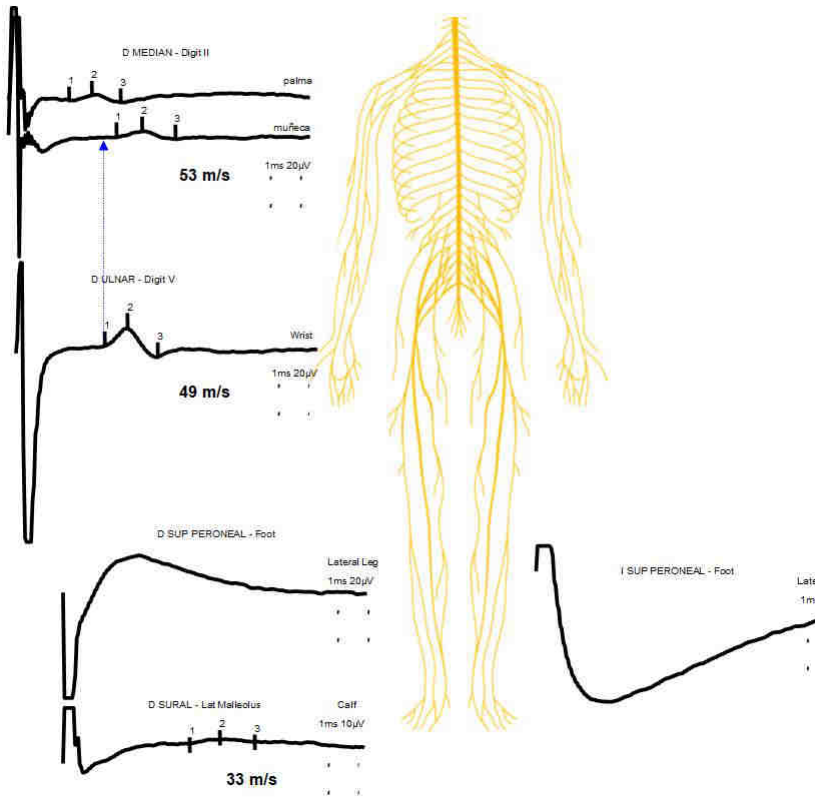
No coneix antecedents familiars. Un dels progenitors es natural de Mallorca.

Exploració neurològica

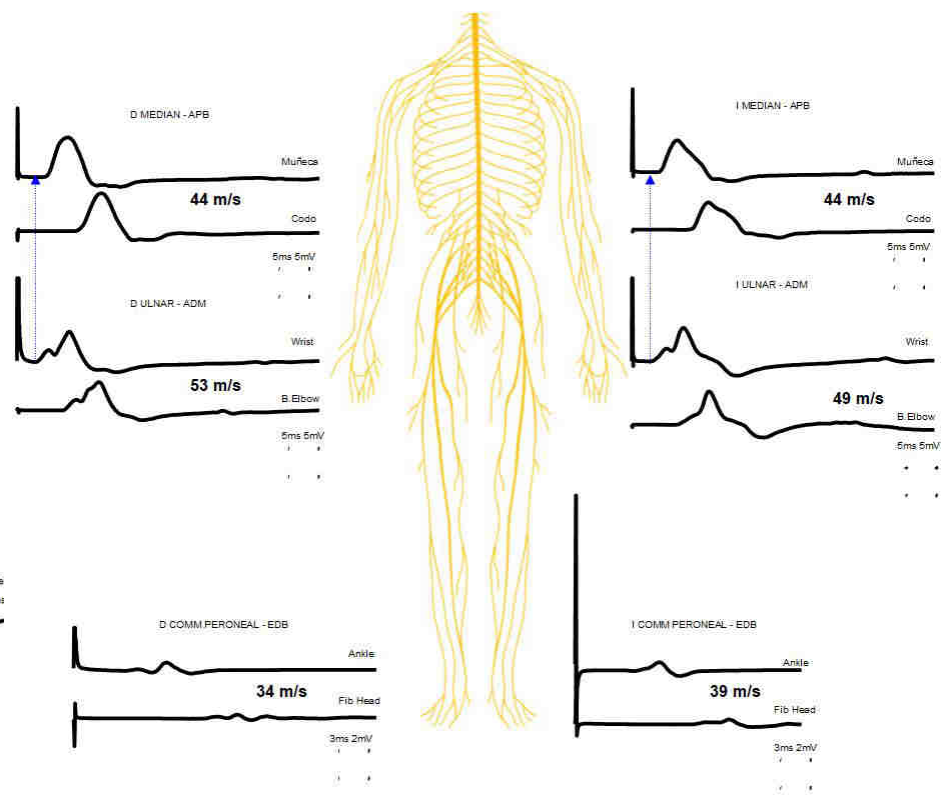
Hipoestèsia distal de les extremitats amb anestesia pel dolor (agulla) i per la sensibilitat vibratòria en els dits del peu. Debilitat 4/5 de la flexió dorsal dels peus i areflèxia aquil·lià i rotuliana. Marxa en steppage.

aATTR-PAF d'inici precoç (<50 anys)

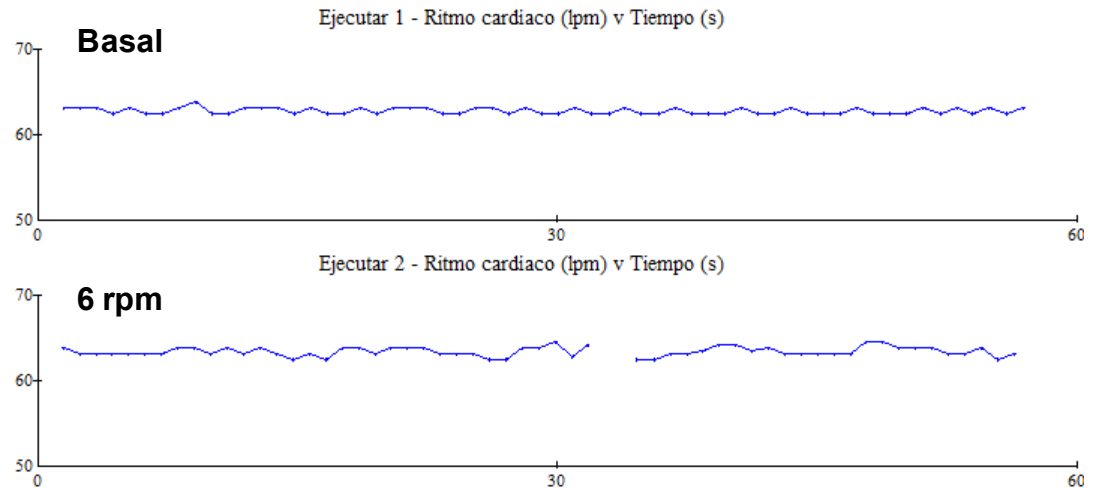
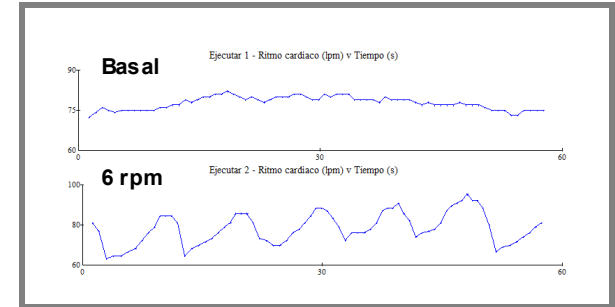
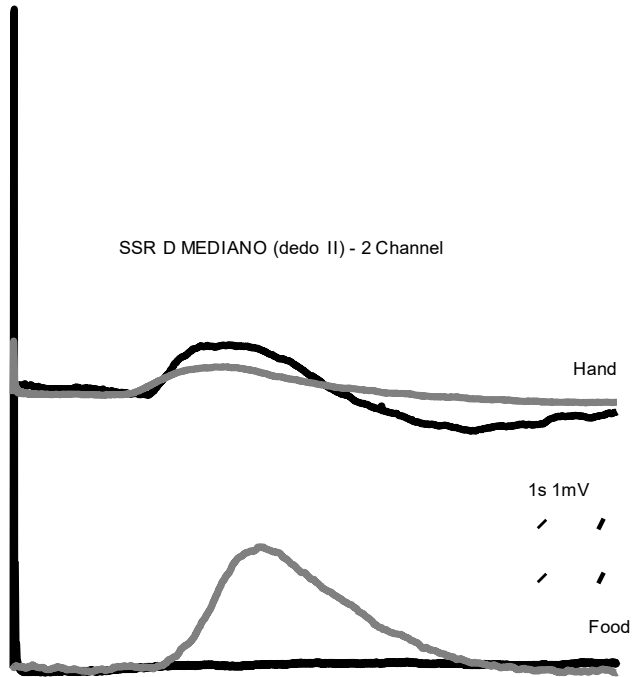
Neurografia sensitiva



Neurografia motora



aTTR-PAF d'inici precoç (<50 anys)



Protocolo	Ejecutar	Min lpm	Media lpm	Máx lpm	SD lpm	Varianza %
Intervalo RR	Basal	63	62.8	64	0.35	0.56
	RP 6/m	63	63.4	65	0.53	0.84

Resposta sudomotora (Simpàtic)

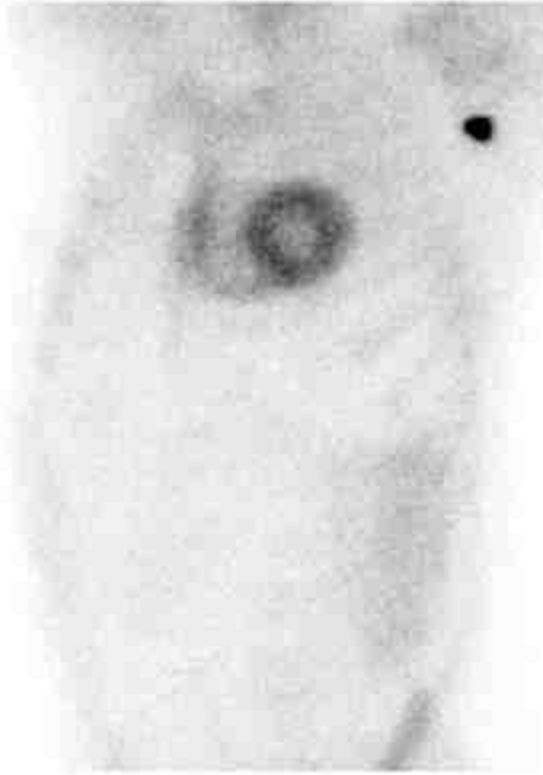
Variabilitat interval R-R (Parasimpàtic)

aTTR-PAF d'inici precoç (<50 anys)

ANT



OAI



LAT



Informe radiológico: Gammagrafía miocárdica con pirofosfatos + SPECT/CT cardiaco del 15-09-2021:
Radiofármaco: 99mTc-DPD / Dosis Inyectada: 20 mCi.

Marcada retención del trazador en el área cardíaca, siendo de predominio en el VI (grado: 3).
También se observa captación del trazador aunque de menor intensidad en el VD y en AD (grado: 2). La aurícula izquierda no es valorable dada su situación retroesternal.

CONCLUSION:

Imágenes compatibles gammagráficamente con amiloidosis cardíaca por transtiretina (ATTR).

aTTR-PAF d'inici tardà (>50 anys)

Home de 70 anys que es remés a ACV (Febrer 2018) per debilitat progressiva a les cames de > 1 any d'evolució amb dificultat per caminar que l'obliga a l'ús d'un bastó. Era conegut des de l'any 2012 que patia una obstrucció bilateral distal de l'arteria poplítia amb una distancia de claudicació >2 Km. En la consulta es detecta la presència d'una úlcera al dit gros del peu. L'exploració vascular (clínica i ecogràfica) no mostra canvis i el malalt es remés a NRL (Maig 2018).

En la consulta NRL es constata que la debilitat es generalitzada i greu, necessitant d'ajuda per algunes activitats quotidianes. Refereix hipoestèsia en guant i mitjó amb ocasionals parestèsies i l'absència d'afectació esfinteriana.

Originari de fora de les Illes Balears i sense antecedents familiars de malalties neuromusculars.

Antecedents Personals

Fumador 15-20 c/dia. Consum excessiu d'alcohol en el passat.

HTA (detectada arrel de l'HSA)

HSA aneurismàtica tractada quirúrgicament (2011)

Arteriopatia (Poplítia, Carotídia)

Malaltia difusa de petit vas cerebral

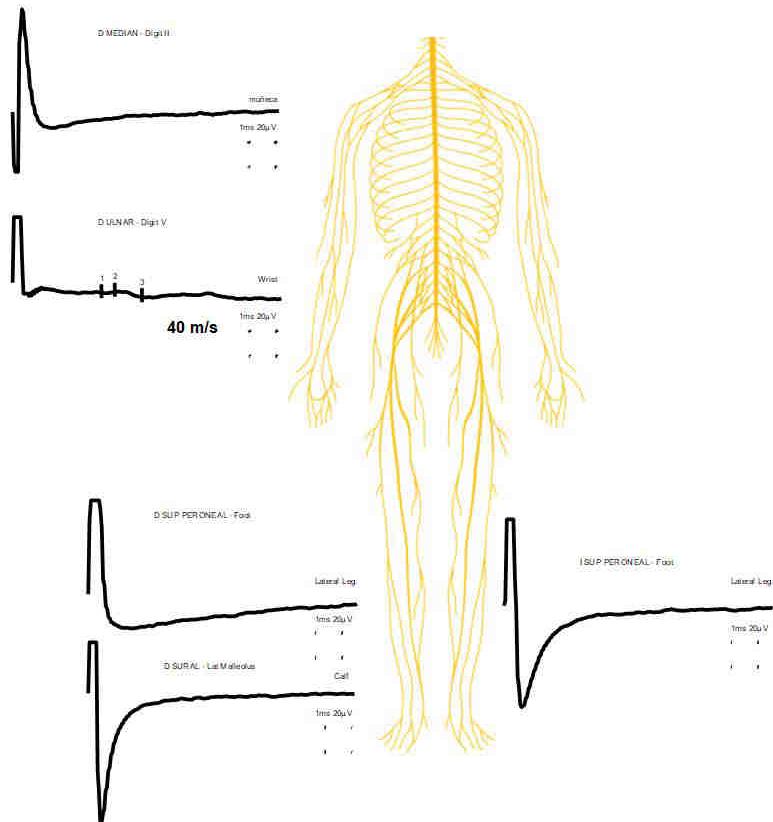
Funció renal deteriorada.

Exploració neurològica

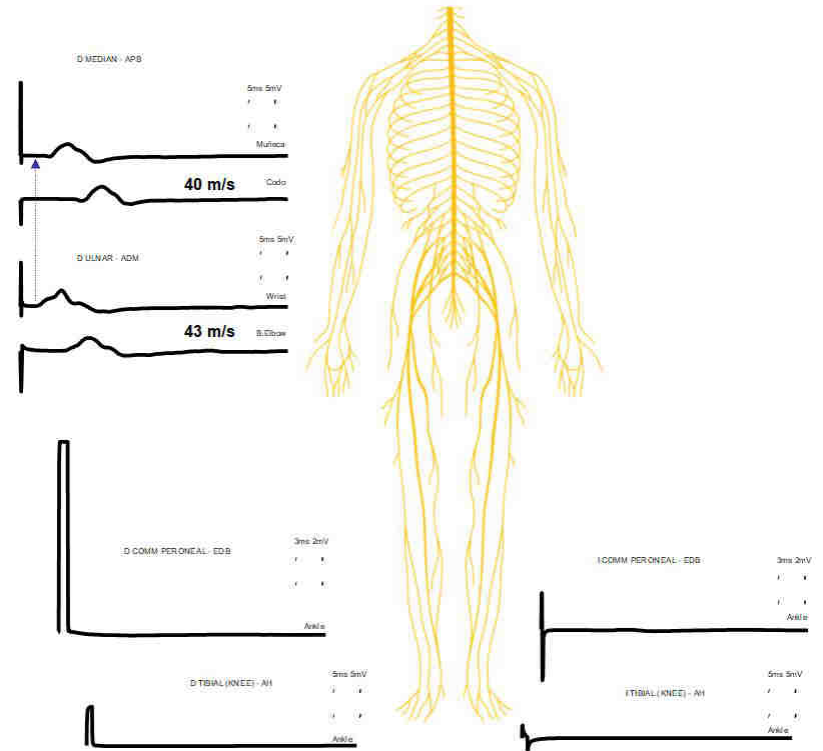
Baix pes (pèrdua d'aproximadament 8 Kg de pes en 2 anys) i amiotròfia difusa. Dificultat global per moure-se, amb incapacitat de caminar de talons o de realitzar el tàndem. Areflèxia universal. Relativa preservació de la sensibilitat tàctil i dolorosa (agulla) a mans i peus. Úlcera a la base del dit gros del peu dret.

aTTR-PAF d'inici tardà (>50 anys)

Neurografia sensitiva

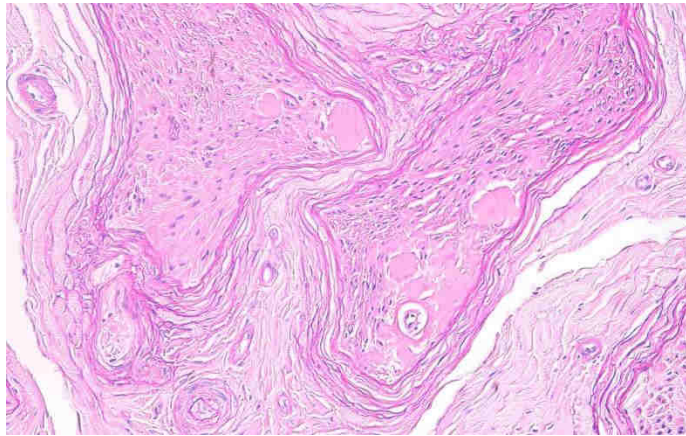


Neurografia motora

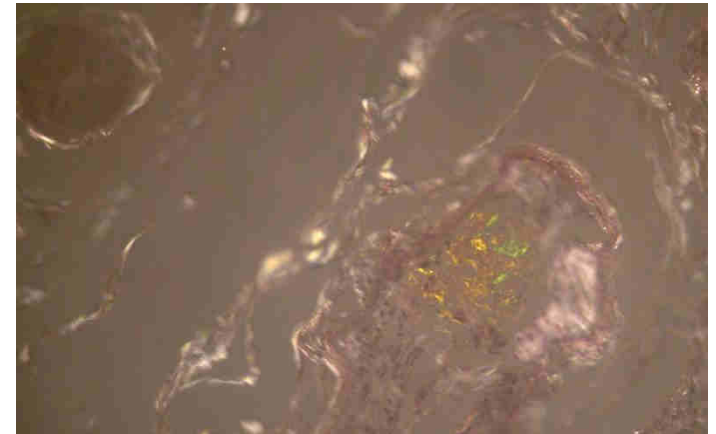


Biòpsia de nervi Sural: troballes diagnòstiques.

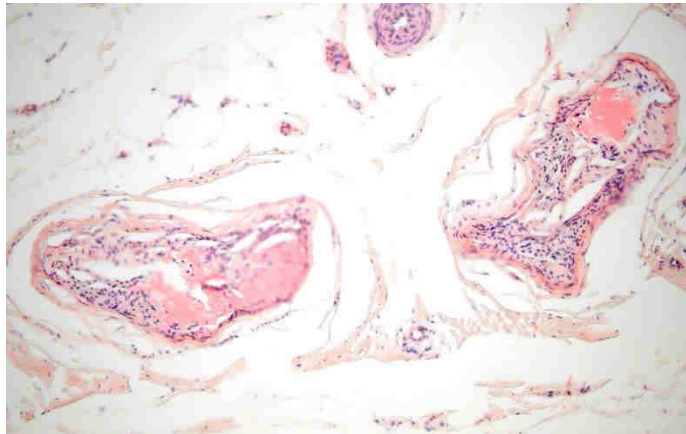
PAS



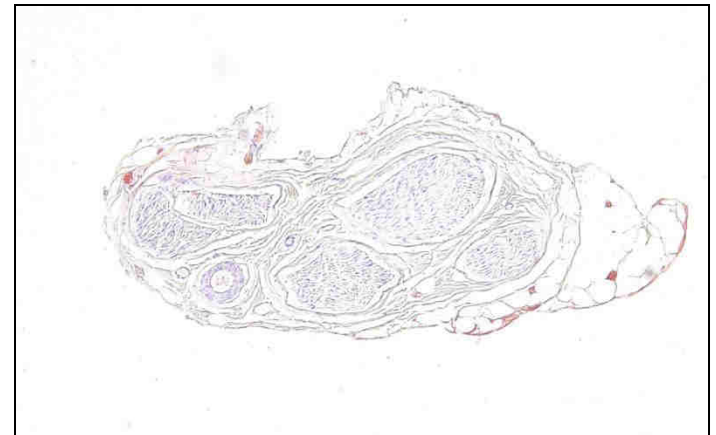
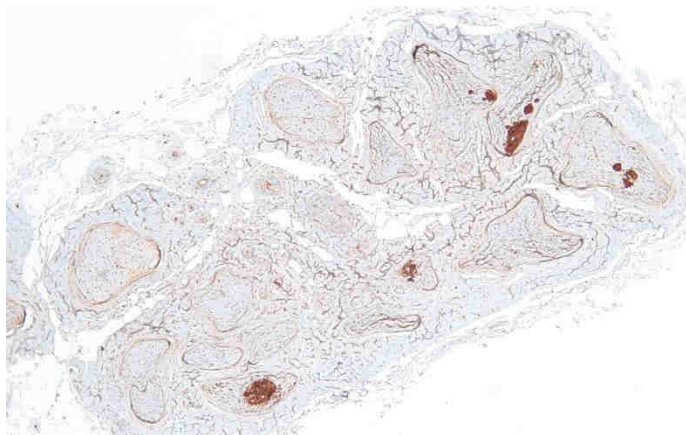
Llum polaritzada



Rojo Congo

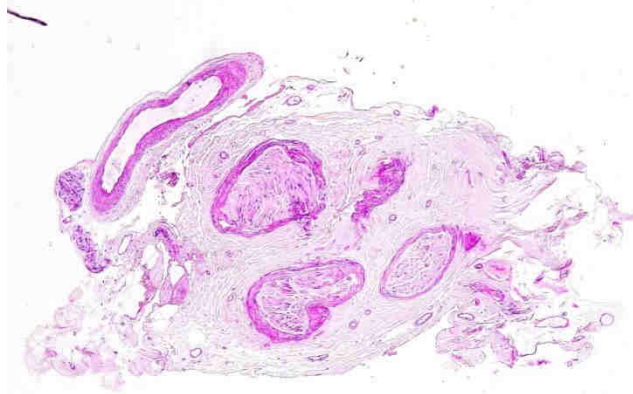


Inmunohistoquímica

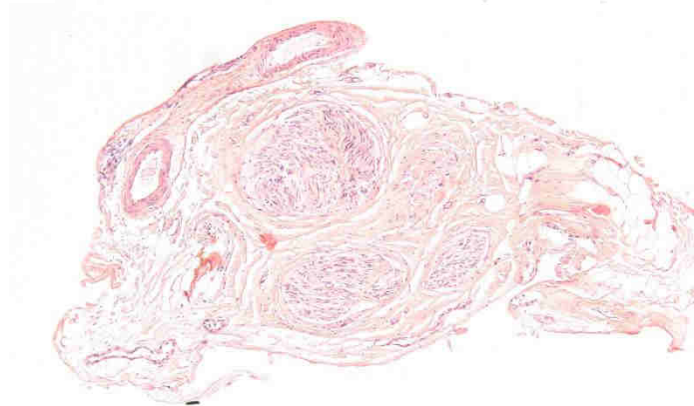


Biopsia de nervi Sural

PAS



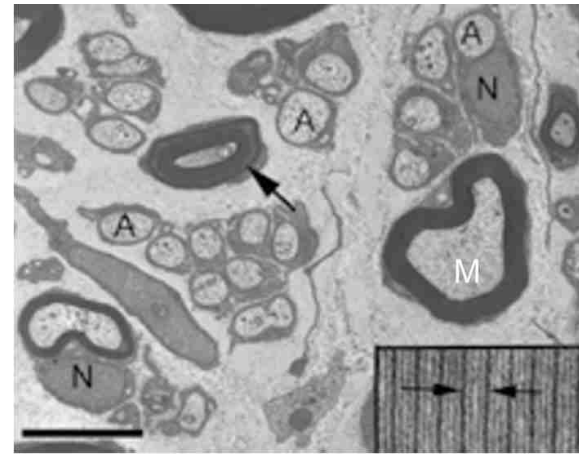
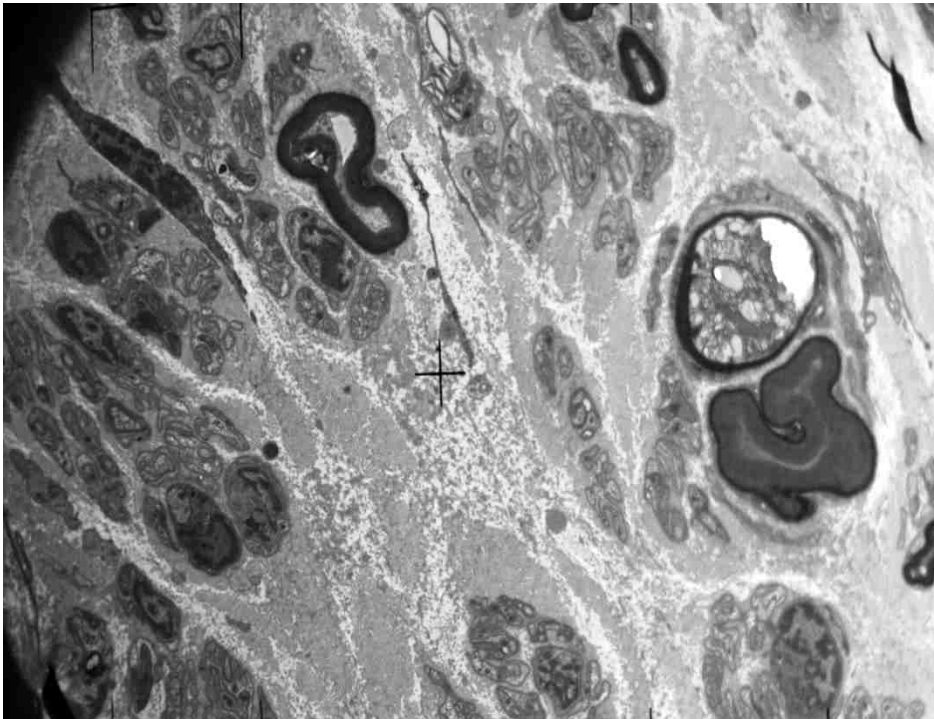
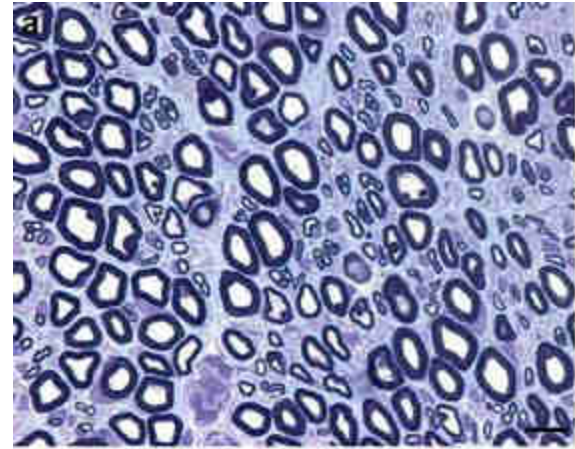
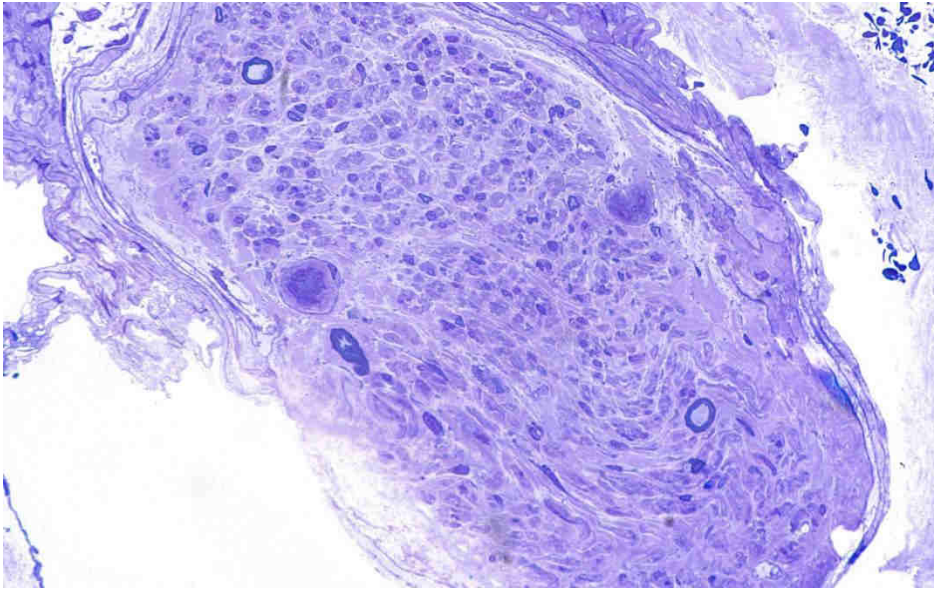
Rojo Congo



Inmunohistoquímica



Biopsia de nervi Sural



¿Es necessari sempre documentar el dipòsit d'amiloide en una biòpsia?

Formal diagnosis of ATTRv amyloidosis requires detection of characteristic amyloid deposits in a biopsy sample.

Hereditary transthyretin amyloidosis: a model of medical progress for a fatal disease

David Adams^{1*}, Haruki Koike², Michel Slama³ and Teresa Coelho⁴

NATURE REVIEWS | NEUROLOGY

VOLUME 15 | JULY 2019

TRIAL PARTICIPANTS

Key eligibility criteria included an age of 18 to 85 years; a documented pathogenic variant in TTR; a diagnosis of hereditary transthyretin amyloidosis with peripheral neuropathy, with a Neuropathy Impairment Score (NIS) of 5 to 130 (range, 0 to 244, with higher scores indicating more impairment) and a polyneuropathy disability score of IIIb or lower (with higher scores indicating more-impaired walking ability); and adequate liver and renal function.

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1912 JULY 5, 2018 VOL. 376 NO. 1

Patisiran, an RNAi Therapeutic,
for Hereditary Transthyretin Amyloidosis

D. Adams, A. Gonzalez-Duarte, W.D. O'Riordan, C.-C. Yang, M. Ueda, A.V. Kristen, I. Tournay, H.H. Schmidt, T. Coelho, J.L. Berk, K. P. Lin, G. Vita, S. Altman, V. Planté-Bordeneuve, M.M. Mezo, J.M. Campistol, J. Buares, T.H. Brannagan III, B.J. Kim, J. Oh, Y. Parnian, Y. Sekijima, P.N. Hawkins, S.D. Solomon, M. Polydefkis, P.J. Dyck, P.J. Gandhi, S. Goyal, J. Chen, A.L. Strahs, S.V. Nothmann, M.T. Sweetser, P.P. Garg, A.K. Vaishnaw, J.A. Gollob, and O.B. Suhr

Table A3. Number of biopsies performed at baseline for symptomatic patients with hereditary TTR amyloidosis and wild-type TTR amyloidosis.

	Hereditary TTR amyloidosis		Wild-type TTR amyloidosis (n = 77)
	Val30Met (n = 437)	Non-Val30Met (n = 174)	
Patients with biopsy (number of biopsies)	306 (353)	103 (144)	68 (84)
Patients with amyloid demonstrated (number of amyloid-positive biopsies)	259 (281)	92 (110)	69 (75)
Patients with TTR amyloid demonstrated (number of TTR-positive biopsies)	60 (66)	63 (71)	67 (70)
Tissue type (number of biopsies)			
Abdominal fat pad/fat pad	56	19	8
Cardiac	6	60	68
Upper GI	26	7	1
Lower GI	7	4	2
Kidney	3	1	0
Nerve	44	14	0
Skin	17	3	0
Rectal	5	7	1
Salivary gland	178	11	0
Other*	11	16	4

*Other locations for biopsy include stomach, small bowel, bone marrow, eye, eye vitrectomy, liver, lung, lymph node, median nerve/carpal tunnel tissue, sigmoid, synovial and transynovial tissue, thyroid, and transverse carpal ligament.

CMRO

0300-7955
DOI:10.1186/s000795.2012.75434

Current Medical Research & Opinion Vol. 28, No. 1, 2012, 43-49

Article ID: CMRO.2012.75434
All rights reserved. reproduction in whole or part not permitted

Original article

THAOS – The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis

Teresa Coelho*

Centre for the Study of Amyloidoses, Hospital Santo António, Porto, Portugal

Mathew S. Maurer*

Division of Cardiology, Columbia University Medical Center, New York-Presbyterian Hospital, New York, NY, USA

Ole B. Suhr*

Department of Public Health and Clinical Medicine, Umeå University, Umeå, Sweden

aTTR-PAF d'inici tardà (>50 anys)

La revisió de l'història clínica revela que:

- 10/2011 Disfunció erèctil amb libido conservada. Tractament amb Sildenafil.
- 02/2012 Obstrucció distal bilateral de l'art. Poplítia (ACV).
- 07/2015 Acudeix a Ucies per recomanació del seu MAP per tendència a la hipotensió i astènia. Es detecta a l'ECG un HARIHH.
- 08/2015 Dolor a la part anterior dels peus. Consulta a l'Unitat de Peu.
- 01/2016 Inicia tractament amb pregabalina per parestèsies nocturnes.
- 04/2016 Eco-cardiograma amb dèficit greu de la relaxació del VI i hipertrofia asimètrica greu basal-septal (17 mm/10 mm).
- 05/2016 Pèrdua de pes (60 Kg).
- 08/2016 Hipotensió vespertina.
- 11/2016 Pèrdua de pes (59 Kg).
- 07/2017 Fatiga. Pèrdua de pes (56,6 Kg). Mal control de la TA amb tendència a la hipotensió.
- 08/2017 Presincope ates a Ucias PAC.
- 11/2017 Necessita de l'ús de bastons per caminar. Refereix pèrdua de sensibilitat als peus (atribuïda a isquèmia crònica) i dolor als genolls.
- 11/2017 Debilitat i parestèsies transitòries (10 mts) a la ESI.
- 02/2018 Ampolla seguida d'ulceració a la base del primer dit del peu esquerre. Tractament al llarg de mesos.
- 08/2018 Ampolla seguida d'ulceració a la base del primer dit del peu dret.

Retràs en el diagnòstic i errors en el diagnòstic

Zones endèmiques: ~ 1 any

Zones no endèmiques: ~ 3-4 anys

Absència d'antecedents familiars que facin sospitar una PNP genèticament determinada

Confusió amb altres malalties, neurològiques i no neurològiques

Isquemia crònica de les extremitats
Patologia digestiva crònica

PNP sensitiva crònica idiopàtica
Neuropatia vasculítica
Amiloïdosi per cadenes lleugeres
Polineuropatia desmielinitzant inflamatoria crònica ("CIDP")
Radiculopatia lumbosacra bilateral
Malaltia de Charcot-Marie-Tooth tipus I

Hereditary transthyretin amyloidosis:
a model of medical progress for a fatal
disease

David Adams^{1*}, Haruki Koike², Michel Slama³ and Teresa Coelho⁴

NATURE REVIEWS | NEUROLOGY

VOLUME 15 | JULY 2019

Signes d'alarme (“Red-flags”) que han de fer sospitar una polineuropatia amiloidotica

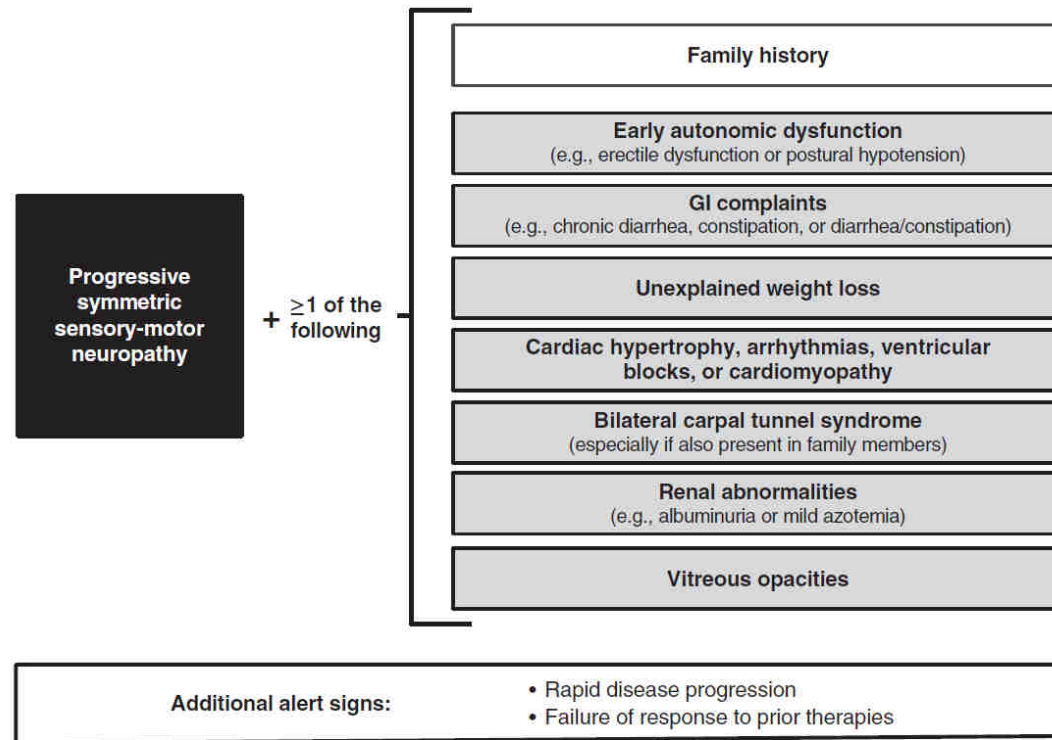


Figure 2. Potential “red-flag” symptom clusters that may warn of a diagnosis of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP).

Journal of the Peripheral Nervous System 21:5–9 (2016)

REVIEW

“Red-flag” symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy

Isabel Conceição¹, Alejandra González-Duarte², Laura Obici³, Hartmut H.-J. Schmidt⁴, Damien Simoneau⁵, Moh-Lim Ong⁶, and Leslie Amass⁶

Osteoartropatia Neuropàtica de Charcot

Charcot neuroarthropathy of the foot and ankle is an inflammatory condition affecting the periarticular soft tissues and bone in persons with peripheral neuropathy, resulting in osseous subluxation, dislocation, and fracture, if the lower extremity is not immobilized.



Common Misdiagnoses of Acute Charcot Neuroarthropathy

Infection	Inflammatory	Other
Cellulitis	Acute inflammatory arthritis	Deep venous thrombosis
Erysipelas	Gout	Fracture
Osteomyelitis	Plantar fasciitis	Sprain
Septic arthritis	Pseudogout	Tumor
	Rheumatoid arthritis	Venous insufficiency

Charcot Foot: Clinical Clues, Diagnostic Strategies, and Treatment Principles

Valerie S. Marmolejo, DPM, University Place, Washington

Jonathan F. Arnold, MD, Great River Wound and Hyperbaric Medicine Clinic, West Burlington, Iowa

Mario Ponticello, DPM, and Charles A. Andersen, MD, Madigan Army Medical Center, Tacoma, Washington

***Am Fam Physician.* 2018;97(9):594-599**

Osteoartropatia Neuropàtica de Charcot



03/10 IQ Neurolisi Medial D per STC (54 anys).

10/14 IQ Hallux valgus D.

06/15 IQ Mal perforant plantar D. Cel·lulitis. Desbridament.

09/15 IQ Mal perforant plantar D. Cel·lulitis. Desbridament.

10/15 IQ "Peu de Charcot E". Artròdesi escafo-cuneo-MTF.

12/15 Dx "Polineuropatia sensitiva idiopàtica".

01/18 IQ Metarsàlgia D. Artroplàstia caps MTF.

08/18 IQ Úlcera Dit I peu D. Artròdesis MTF I. Resecció cap MTF V

02/19 IQ Desviació Dit I peu D i protrusió pern. Extracció placa i fixació amb perns creuats.

12/19 Dx de aTTR-PAF i inici tractament amb Tafamidis (63 anys)

Disfunció esofàgica

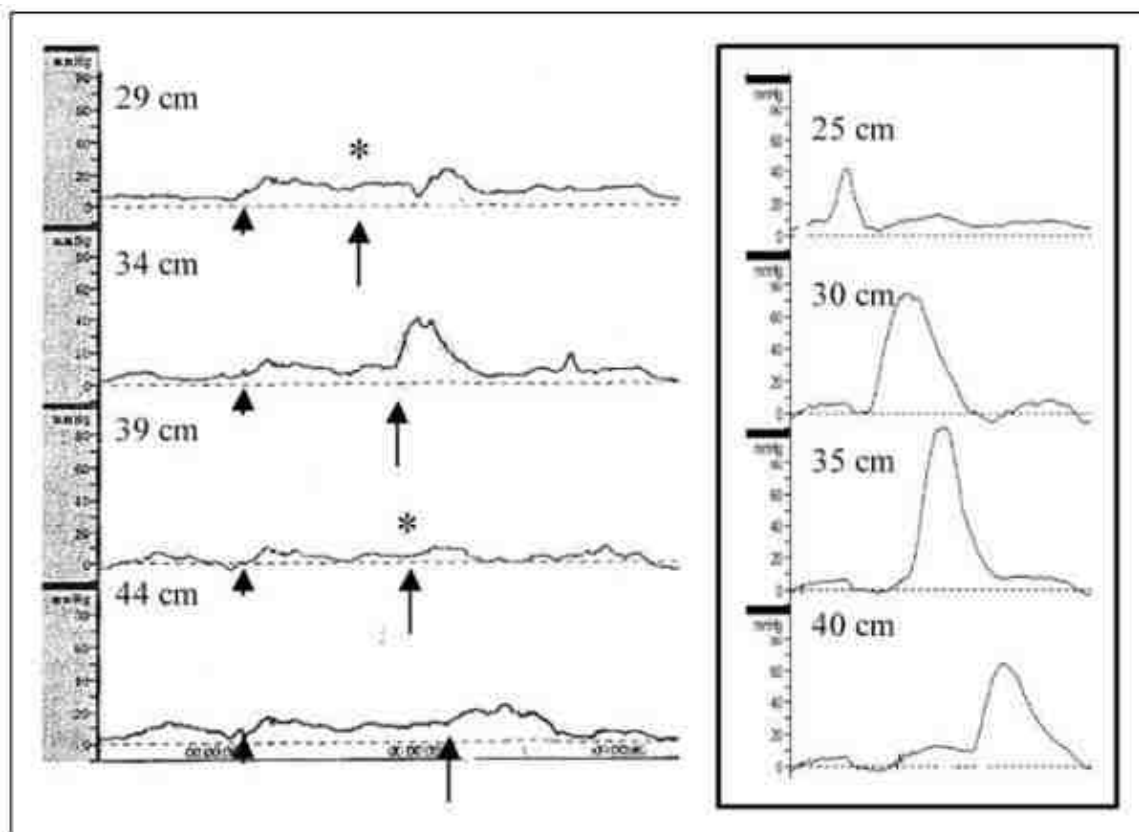


Figura 2. Onda peristáltica esofágica (flechas) representativa de los resultados obtenidos en el estudio manométrico llevado a cabo en agosto de 2003. La amplitud de la onda peristáltica esofágica está muy disminuida –compárese con la onda normal mostrada en el recuadro–; es difícilmente apreciable la contracción en algunos segmentos (asterisco). Se observa también una contracción simultánea (puntas de flecha) u onda terciaria.

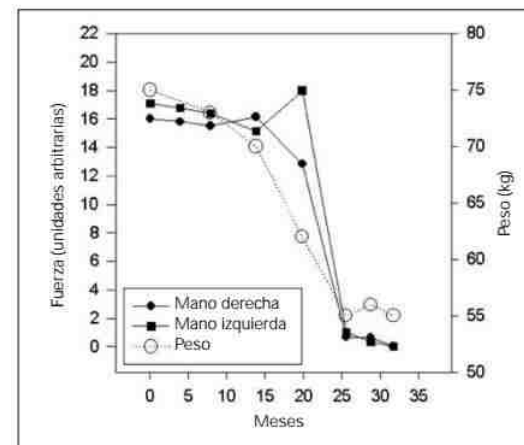


Figura 1. Evolución temporal de la fuerza de prensión manual y del peso corporal tras la realización del trasplante hepático (mes 0). La fuerza se midió mediante un dinamómetro analógico. Cada punto representa la media de tres determinaciones consecutivas separadas por un intervalo de reposo.

Progresión de la polineuropatía
amiloidótica familiar tras
el trasplante hepático

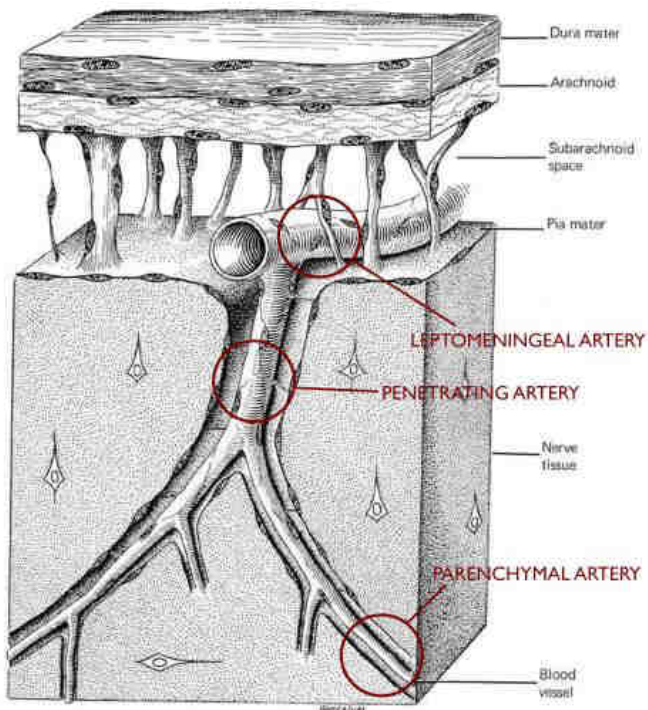
REV NEUROL 2006; 42 (10)

M.J. Torres-Rodríguez^a, P. Vaquer-Arnau^b,
M. Llabrés-Roselló^b, F.X. Miralles-Morell^a

Aceptado tras revisión externa: 07.11.05.

^a Unidad de Patología Neuromuscular. Servicio de Neurología. ^b Servicio de Digestivo. Hospital Universitari Son Dureta. Palma de Mallorca, Baleares, España.

Amiloidosis leptomenígea



Molt infreqüent (72 malalts publicats)
Dipòsit de TTRv produïda als plexes coroides a la leptomenígea

Produeix isquèmia cerebral i hemorràgies
(intraparenquimatoses i subaracnoidals)

Clinica

Deteriorament cognitiu/Alteracions comportamentals

Atàxia

Afàsia

Cefalea

Epilèpsia

Hipoacúsia

Disfunció visual

Presentació aguda, subaguda o crònica

Amiloïdosis leptomeningeal

2001

TOH (42 anys)

(seguiment a NRL i DGT HUSD/HUSE)



2011

2013

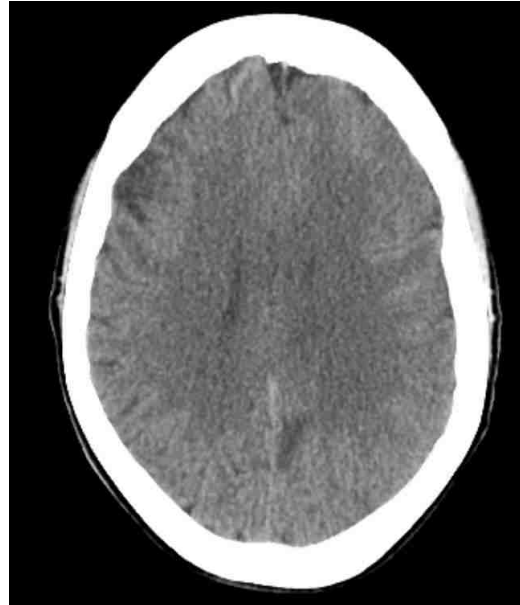
2014

1/2015

3/2015

Disfàgia, regurgitació/vòmit
Gonàlgia D, vessament articular.
Meniscectomia amb mala evolució.
Vitrectomia ull dret
Agreujament cefalea crònica
Síntomes depressius greus
Pèrdua de pes
TC Urgent
Ingrés urgent (HUSLL) per quadre
progressió al llarg de ~1 setmana
de confusió, afàsia global,
hemianòpsia homònima dreta,
hemiparèsia dreta i crisis
generalitzades.
LCR >3 g/l de proteïnes; resta
normal.
Trasllat a HJM i, finalment,
al seu domicili parcialment
recuperada però
completament
depenent. Èxitus als
8 mesos (57 anys).

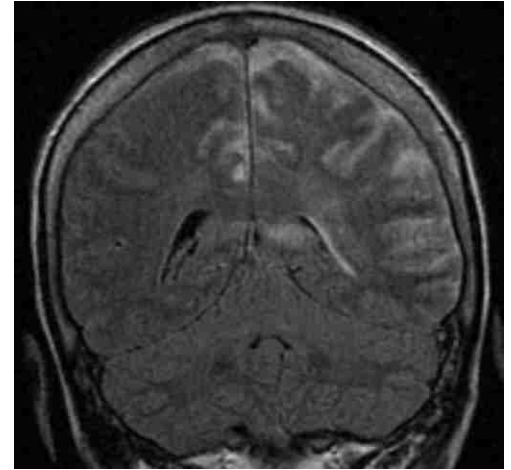
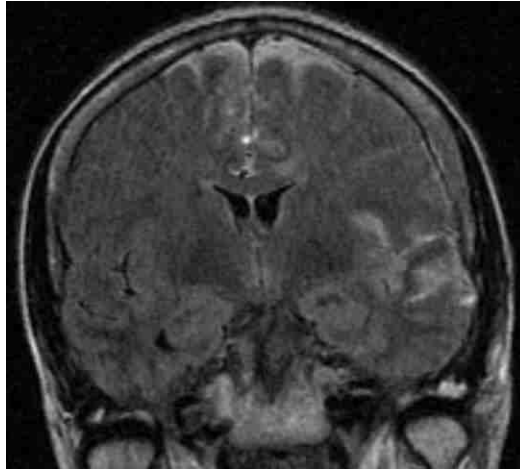
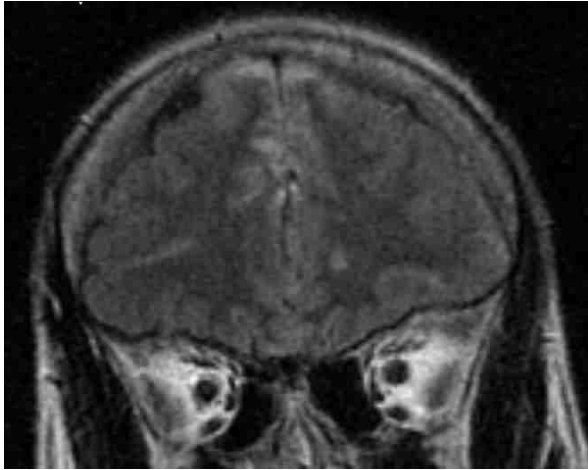
1/2015



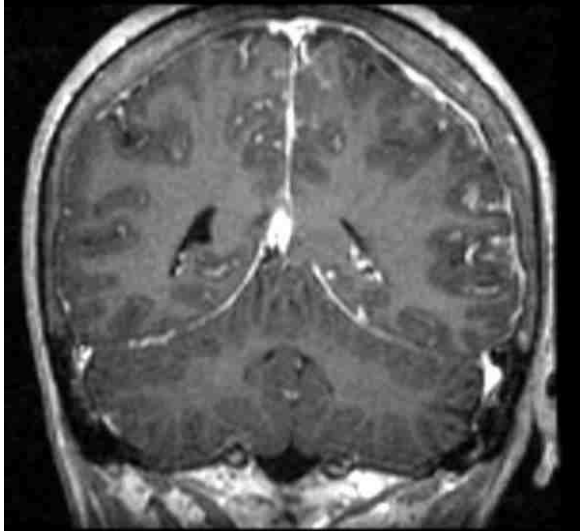
3/2015



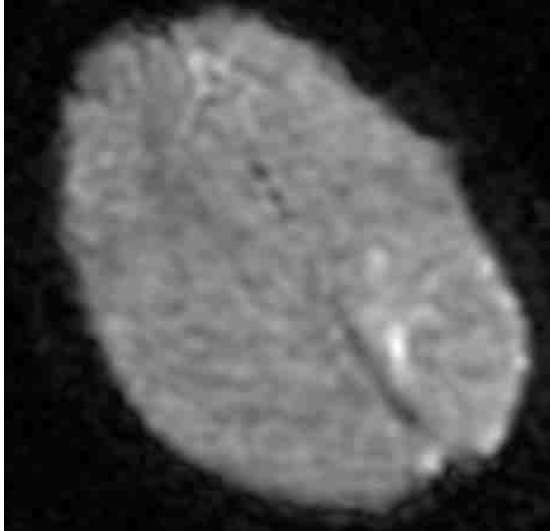
Amiloïdosis leptomenígea



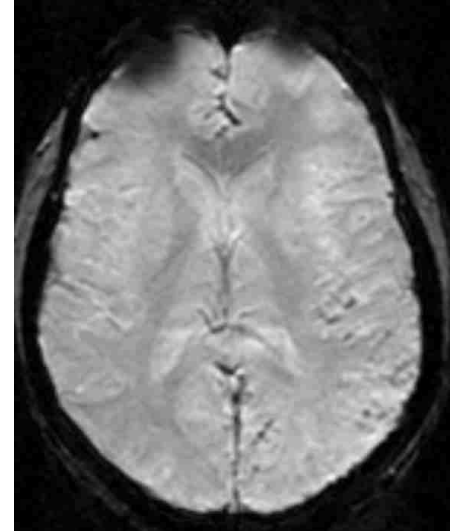
Hiperintensitats en FLAIR en lòbuls frontal, parietals (E>>D) i temporal esquerra



Captació leptomenígea



Restricció de la difusió



Microsagnats

Amiloïdosis leptomeningeal

TABLE 1. Mutations Reported Associated With Leptomeningeal Amyloidosis

Amino Acid Change (Mature Protein) Nucleotide Change	Cases Refs	Countries	Age of Onset (y)	Disease Duration (y)	CNS Neurological Symptoms	Autonomic Neuropathy	Peripheral Neuropathy	Hearing Loss	Visual Loss	Cardiac Dysfunction	CNS Protein	Neuroimaging
p.D38G (D18G) c.113A > G	13 our case ^{8,12,15,18}	Hungary, Japan, USA, China	35.9 ± 8.5	16.7 ± 10.6	Cognitive impairment, headache, ataxia, stroke, SAH	+	—	+	+	—	High	Leptomeningeal enhancement, superficial siderosis
p.L32P (L12P) c.95T > C	4 ²⁸⁻³¹	UK, Nigeria, Germany	36.1 ± 6.0	15	Cognitive impairment, headache, ataxia, stroke, seizures, SAH	+	+	+	—	+	High	Leptomeningeal enhancement
p.A45T (A25T) c.133G > A	3 ^{16,21,32}	Japan, Spain	46.0 ± 4.4	7.5 ± 4.9	Cognitive impairment, ataxia, stroke, seizures, SAH	—	+	+	—	—	High	Leptomeningeal enhancement, superficial siderosis
p.V50G (V30G) c.148G > A	7 ^{7,33,34}	USA, Germany	46.1 ± 8.9	5.6 ± 3.6	Cognitive impairment, headache, ataxia, stroke, seizures	—	—	—	+	—	High	Leptomeningeal enhancement
p.V50M (V30M) C.148G > A	11 ^{17,35}	Mexico, Japan	56.5 ± 4.3	—	Headache, seizures, hydrocephalus	+	+	—	—	—	High	Leptomeningeal enhancement, Hydrocephalus
p.A56P (A36P) c.166G > C	3 ³⁶	Italy	38 ± 1.7	17.5 ± 20.5	Cognitive impairment, ataxia, stroke	—	+	+	+	—	High	Leptomeningeal enhancement, Hydrocephalus
p.F64S F44S c.191T > C	1 ³⁷	USA	26	—	Cognitive impairment, headache	+	+	+	—	+	—	Leptomeningeal enhancement
p.T69P T49P c.205A > C	1 ¹⁹	Ireland	53	—	Cognitive impairment, headache, seizures	—	+	—	—	+	High	Leptomeningeal enhancement
p.G73R G53R c.217G > A	2 ³⁸	USA	51.0 ± 7.1	17	Cognitive impairment, stroke, seizures, hydrocephalus	—	—	—	—	—	—	Leptomeningeal enhancement, Hydrocephalus
p.G73E G53E c.218G > A	3 ¹⁴	France	38.3 ± 3.2	4.5 ± 3.5	Cognitive impairment, ataxia, headache, SAH	+	—	—	—	+	High	Leptomeningeal enhancement
p.G73A G53A c.218G > C	1 ¹³	UK	40	—	Cognitive impairment, ataxia, stroke	—	+	—	—	+	High	Leptomeningeal enhancement
p.F84S F64S c.215T > C	3 ^{39,40}	Canada	28	12	Cognitive impairment, headache, ataxia, stroke, seizures, hydrocephalus	+	+	+	+	+	—	Leptomeningeal enhancement
p.Y89H Y69H c.265T > C	13 ^{9,41-43}	USA, Sweden, Canada	50.4 ± 9.2	7.7 ± 3.1	Cognitive impairment, headache, ataxia, stroke, seizures, SAH	—	+	+	+	—	High	Leptomeningeal enhancement
p.I127M I107M c.381T > C	1 ⁴⁴	Canada	51	—	Ataxia	+	+	—	—	+	High	—
p.Y134C Y114C c.401A > G	6 ⁵	Japan	—	—	Cognitive impairment	+	+	+	—	+	—	Leptomeningeal enhancement

CNS indicates central nervous system; SAH, subarachnoid hemorrhage.

Absència d'afectació del SNP

Current Review of Leptomeningeal Amyloidosis Associated With Transthyretin Mutations

Qi Qin, MD,*† Cuibai Wei, MD, PhD,* YueShan Piao, MD,‡ Fang Lian, MD,‡ Hao Wu, MD,§ Aihong Zhou, MD,* Fen Wang, MD,* Xiumei Zuo, MD,* Yue Han, MD,* Jihui Lyu, MD,§ Dongmei Guo, MD,* and Jianping Jia, MD, PhD*||¶#

Deteriorament cognitiu

A series of 340 carriers of the TTRVal30Met mutation (180 symptomatic and 160 asymptomatic) underwent a neuropsychological assessment

The frequency of cognitive dysfunction was higher ($p = 0.003$) in symptomatic (9%) than in asymptomatic (2%) carriers. Among older carriers (≥ 50 years), the frequency of cognitive dysfunction was higher ($p < 0.001$) in symptomatic (36%) than asymptomatic (4%) individuals. Among younger participants (< 50 years), the frequency of cognitive dysfunction was not different ($p = 0.631$) between symptomatic patients (2%) and asymptomatic (1%) carriers.

Age-dependent cognitive dysfunction in untreated hereditary transthyretin amyloidosis

Ana Martins da Silva, Sara Cavaco, Joana Fernandes, Raquel Samões, Cristina Alves, Márcio Cardoso, Jeffery W. Kelly, Cecília Monteiro & Teresa Coelho 

Journal of Neurology 265, 299–307 (2018) | [Cite this article](#)

TABLE 1 Clinical characteristics, CSF Amyloid and Tau levels and the summary of NPT and cranial MRI findings

Case No:	Sex	Current age	Age of onset of neuropathy- (DD)	Mutation*	Stage of neuropathy*	NPT	Cortical atrophy on MRI	CSF amyloid level (pg/ml)	CSF phospho-Tau level (pg/ml)	CSF total Tau (pg/ml)
1	M	69	63 (6)	Val30Met	2	Abnormal	+	532	44	304
2	F	72	62 (10)	Glu89Gln	2	Abnormal	+	795	23	112
3	M	43	36 (7)	Gly47Ala	1	Abnormal	+	864	22	60
4	M	46	37 (9)	Val30Met	1	Abnormal	+	990	25	143
5	M	55	45 (10)	Val32Ala	1	Abnormal	+	1143	22	60
6	M	54	48 (6)	Glu89Gln	1	Abnormal	–	1261	57	420
7	F	53	***	Glu89Gln	0	Abnormal	–	1197	31	180
8	M	46	***	Glu89Gln	0	Normal	–	1172	41	319
9	M	45	37 (8)	Val30Met	1	Abnormal	+	1209	37	289
10	M	37*	33 (4)	Gly53Glu	1	Abnormal	+	*	*	*

Note: *Amino acid changes in TTR were numbered according to the beginning of the mature protein, as described historically, rather than including the 20 amino acid signal sequence **Deceased at age 37,

***No neuropathy.

Abbreviations: CSF, cerebrospinal fluid; DD, disease duration; NPT, neuropsychological tests.

Received: 25 February 2021 | Revised: 17 June 2021 | Accepted: 14 July 2021

DOI: 10.1111/ane.13507

ORIGINAL ARTICLE

Neurologica WILEY

An Exploratory Study of Cognitive Involvement in Hereditary Transthyretin Amyloidosis

Hacer Durmuş¹ | Arman Çakar¹ | Hasan Demirci² | Merve Alaylıoğlu³ | Duygu Gezen-Ak³ | Erdinc Dursun^{3,4} | Yeşim Gülşen Parman¹