

Quando pensar em Amiloidose hATTR?

01 MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS

Perda de sensibilidade à temperatura: calor e frio

Formiguiços, picadas, dormência ou sensação de dor intensa nos pés e parte inferior das pernas

Atrofia muscular, fraqueza e dificuldade em andar, associadas a diminuição da sensibilidade, de início distal, mas ascendente e de intensidade progressiva

Hipotensão ortostática: tonturas

Disfunção erétil

Perda de peso involuntária, enfartamento, náuseas e vômitos, episódios de diarreia alternados com obstipação

02 MANIFESTAÇÕES CARDÍACAS

Insuficiência cardíaca

Arritmias

Alterações de condução

03 SÍNDROME CANAL CÂRPICO

04 MANIFESTAÇÕES OCULARES

Amiloidose Vítrea

Glaucoma

05 HISTÓRIA FAMILIAR

Membro da família com compromisso neurológico, cardíaco ou renal de causa desconhecida

Contactos



SOCIEDADE PORTUGUESA MEDICINA INTERNA
Rua da Tóbis Portuguesa, nº8
2ºAndar, sala 7, 8 e 9
1750 - 292 Lisboa
217 520 570 / 217 520 578
Fax 217 520 579



NÚCLEO ESTUDOS DOENÇAS RARAS
nedr@spmi.pt
<https://www.spmi.pt/paf-2019-2020/>



UNIDADE CORINO DE ANDRADE
HOSPITAL SANTO ANTÓNIO, CHP, PORTO
222 077 500 (geral) / 226 068 114 (direto)
paramiloidose@chporto.min-saude.pt



CONSULTA DE PARAMILOIDOSE
HOSPITAL DE SANTA MARIA, CHLN, LISBOA
217 805 000 (geral) / 217 805 219 (direto)
consulta.paramiloidose.lisboa@gmail.com



ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE PARAMILOIDOSE
Avª D. António Bento Martins Júnior
4480-664 Vila do Conde
Telefones : 252620738 / 933746550
Fax : 252623375
geral@paramiloidose.com



Programa
RARE AWARENESS

AMILOIDOSE hATTR

| Amiloidose hereditária associada à transtirretina (hATTR)
| Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) | Doença dos Pezinhos
| Paramiloidose | Doença de Corino de Andrade

*Dê um Passo em frente!
Informe-se!*

Com o apoio:



O que é?

A amiloidose hATTR resulta da desformatação da **transtirretina (TTR)**, proteína ubíqua, transportadora da hormona tiroideia Tiroxina e da Vitamina A, que é sintetizada no fígado, sistema nervoso central e na retina. Existe uma **forma genética** determinada por mutações no gene efector da TTR e uma **forma não familiar** por degradação espontânea da TTR nativa, na sua variante selvagem. Foi descrita pela primeira vez pelo neurologista português Corino de Andrade em 1952.

A degradação desta proteína leva à formação de fibras amiloides que se depositam em vários órgãos causando um **fenótipo neuropático, um cardíaco e formas mistas**.

São também tipicamente atingidos os olhos, o tubo digestivo, sistema osteoarticular e os rins, geralmente com menor gravidade. Como resultado, ocorre uma disfunção multiorgânica **progressiva e irreversível**, rapidamente **incapacitante**, podendo ser **fatal**, se não for instituída terapêutica adequada, em 10 anos.

Como se transmite?

Na sua **forma genética**, tem uma transmissão **autossómica dominante**, ou seja, uma cópia alterada do gene é suficiente para a pessoa vir a desenvolver a doença.

Cada pessoa portadora do gene mutado, tem pelo menos um pai afetado e a probabilidade de passar o gene alterado aos seus filhos é de 50%.

Na **forma não genética**, os casos são **esporádicos** não existindo transmissão familiar.

Qual a incidência e a prevalência?

Na forma genética, de predomínio neuropático, a hATTR atinge, em todo o mundo, cerca de 10 mil pessoas, e destas 20% são portuguesas. Embora se trate de uma doença rara a nível mundial, a estreita associação com a população portuguesa, leva a que Portugal seja o país mais atingido, com uma **prevalência de 23 : 10000 adultos**, ou seja, um total de 1.865 doentes (dados de 2016).

Entre 2010 e 2016 foram diagnosticados 71 novos casos/ano, correspondendo a uma **incidência de 0.87 : 100000 adultos**. sendo que destes, 28,7% tiveram início tardio dos sintomas (>50anos). A idade média de início dos sintomas é aproximadamente 43 anos e os homens e as mulheres são igualmente acometidos.

Consoante as mutações presentes, o fenótipo cardíaco pode ser mais expressivo e pensa-se que os doentes mais idosos possam ter uma prevalência muito maior, estimando-se que em Países como os EUA possam existir cerca de 75.000 doentes. Está seguramente subavaliado e a sua mais correta deteção vai com certeza mudar a epidemiologia desta doença.

Na variante não familiar predomina o fenótipo cardíaco, sendo a sua prevalência e incidência ainda muito desconhecidas mundialmente. É claramente predominante no sexo masculino e em idades a partir dos 60-70 anos. Estudos em autópsia revelam substância amiloide nos corações de 20-25% de pessoas com mais de 80 anos e estima-se que 10% dos casos de insuficiência cardíaca do idoso sejam por amiloidose cardíaca TTR.

Quais os Sinais e Sintomas?

ANGIOPATIA CEREBRAL AMILÓIDE

- demência progressiva
- cefaleias
- ataxia
- convulsões
- episódios tipo-AVC

MANIFESTAÇÕES GI

- enfarçamento pós-prandial
- náuseas e vômitos
- alternância entre diarreia e obstipação
- perda de peso não intencional

MANIFESTAÇÕES OSTEO-ARTICULARES

- Síndrome do Canal Cárpico Bilateral

NEUROPATIA PERIFÉRICA SENSITIVA-MOTORA

- simétrica, progressiva, distal para proximal
- dormência
- formigueliro/ dor
- perda sensibilidade

MANIFESTAÇÕES OCULARES

- opacidades algodonsas do vítreo
- glaucoma
- alterações pupilares
- vasos conjuntivais anormais

MANIFESTAÇÕES CARDÍACAS

- miocardiopatia
- insuficiência cardíaca congestiva
- alterações da condução
- arritmias

MANIFESTAÇÕES RENAIS

- proteinúria
- falência renal

NEUROPATIA AUTONÓMICA

- hipotensão ortostática
- bexiga neurogénica (infecções urinárias recorrentes; incontinência/ retenção urinária)
- disfunção sexual
- distúrbios na sudorese

São sinais e sintomas cardinais da doença a associação das manifestações neurológicas, cardíacas, a amiloidose vítrea e o síndrome do canal cárpico, sendo os restantes de apresentação muito variável.

Na **forma familiar**, predominam, e são mais precoces, as **queixas neurológicas**, sendo a miocardiopatia geralmente de expressão mais tardia e numa mesma família podem ter uma progressão diversa de caso a caso e nas várias gerações. É determinante na sua expressão a mutação presente.

Na **variante não genética**, predomina claramente a **miocardiopatia** e podem estar apenas presentes as **manifestações osteoarticulares** e o

síndrome do canal cárpico, havendo escassa expressão neuropática.

De acordo com o envolvimento dos vários órgãos, o acompanhamento destes doentes deve ser assumido por uma **equipa multidisciplinar**, em centro de referência.

Como se faz o diagnóstico?

Para além da avaliação pluridisciplinar das diversas disfunções de órgão ou sistema identificadas por diversos exames complementares (neurológicos, cardiológicos, oftalmológicos, etc.) o diagnóstico definitivo, é na **forma familiar**, realizado por **teste genético**, confirmando-se a presença da mutação responsável pela doença. Pode, no entanto, ser necessário confirmar a presença de substância amiloide em algum tecido através de biópsia.

Nas famílias das pessoas afetadas, é possível identificar parentes portadores do gene alterado e que, por isso, estão em risco de desenvolver a doença.

Sempre que não existam sintomas da doença, o teste genético (i.e teste preditivo) está disponível a partir dos 18 anos de idade, sendo este realizado apenas em consulta de genética médica.

Na **forma esporádica**, em que não há história familiar, não existem mutações genéticas identificáveis, torna-se indispensável a **demonstração histológica**, sendo apenas definitiva na maioria dos casos a biópsia miocárdica. Nos últimos anos cresceu a importância de **métodos com radioisótopos**, em que por exemplo a cintigrafia miocárdica por difosfonatos revelou elevada sensibilidade e especificidade diagnóstica.

Qual o tratamento?

Para além das terapêuticas sintomáticas, que apoiam o controlo das disfunções orgânicas, são métodos específicos para a patologia:

- o **transplante hepático**, sendo o fígado a fonte primária da proteína anormal, foi a primeira hipótese terapêutica disponível, continuando hoje a revelar-se como uma opção bem estabelecida para travar a progressão da paramiloidose e aumentar a qualidade de vida dos doentes, desde que realizado numa fase inicial da doença;

- novas opções, baseadas nos diferentes mecanismos da doença, nomeadamente, os medicamentos **Tafamidis, Patisan e Inotersen**, foram disponibilizadas nos últimos anos e demonstraram estabilizar a doença, proporcionando melhoria sintomática e prolongando a autonomia dos doentes, com impacto positivo na sua qualidade de vida.

Referências

- Innes M et al. Neuroepidemiology. 2018; 51(3-4):177-182
- Souza A et al. Am J Med Genet. 1995;6(5):512-521
- Fikrlia M et al. Cor et Vasa. 2015;55:e60-e75
- Conceição I et al. J Peripher Nerv Syst. 2016; 21:5-9
- Ando Y et al. J Neurol Sci. 2016; 362:266-271
- Bo-Göran E et al. Transplantation. 2015; Sep;99(9):1 847-54