

Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF)

Aspectos clínicos e dificuldades de diagnóstico

Teresa Coelho

Unidade Clínica de
Paramiloidose

Hospital de Santo António,
Centro Hospitalar do Porto



Polineuropatia Amiloidótica Familiar

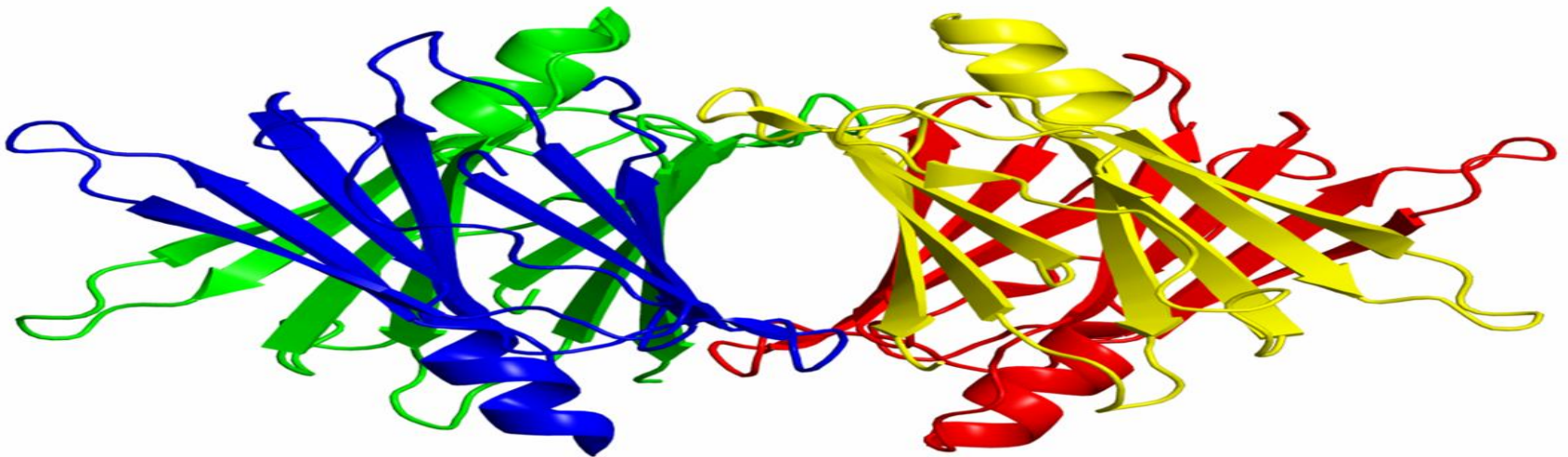
- A polineuropatia amiloidótica familiar é uma amiloidose hereditária autosómica dominante, que se manifesta na idade adulta.
- A sua principal manifestação clínica é uma neuropatia mista, sensitiva, autonómica e motora, progressiva e fatal.
- Foi descrita pela primeira vez em 1952 por Corino de Andrade, a partir da observação de doentes oriundos do litoral norte, na região da Póvoa do Varzim.

Etiologia

- É provocada pela deposição de uma proteína mutante sob a forma de substância amilóide.
- Existem outras formas clínicas para além daquela que foi inicialmente denominada como doença de Andrade ou tipo português.
- Quase sempre a proteína envolvida é a transtirretina, que transporta tiroxina e retinol, da qual se conhecem numerosas formas mutantes.

Transtirretina

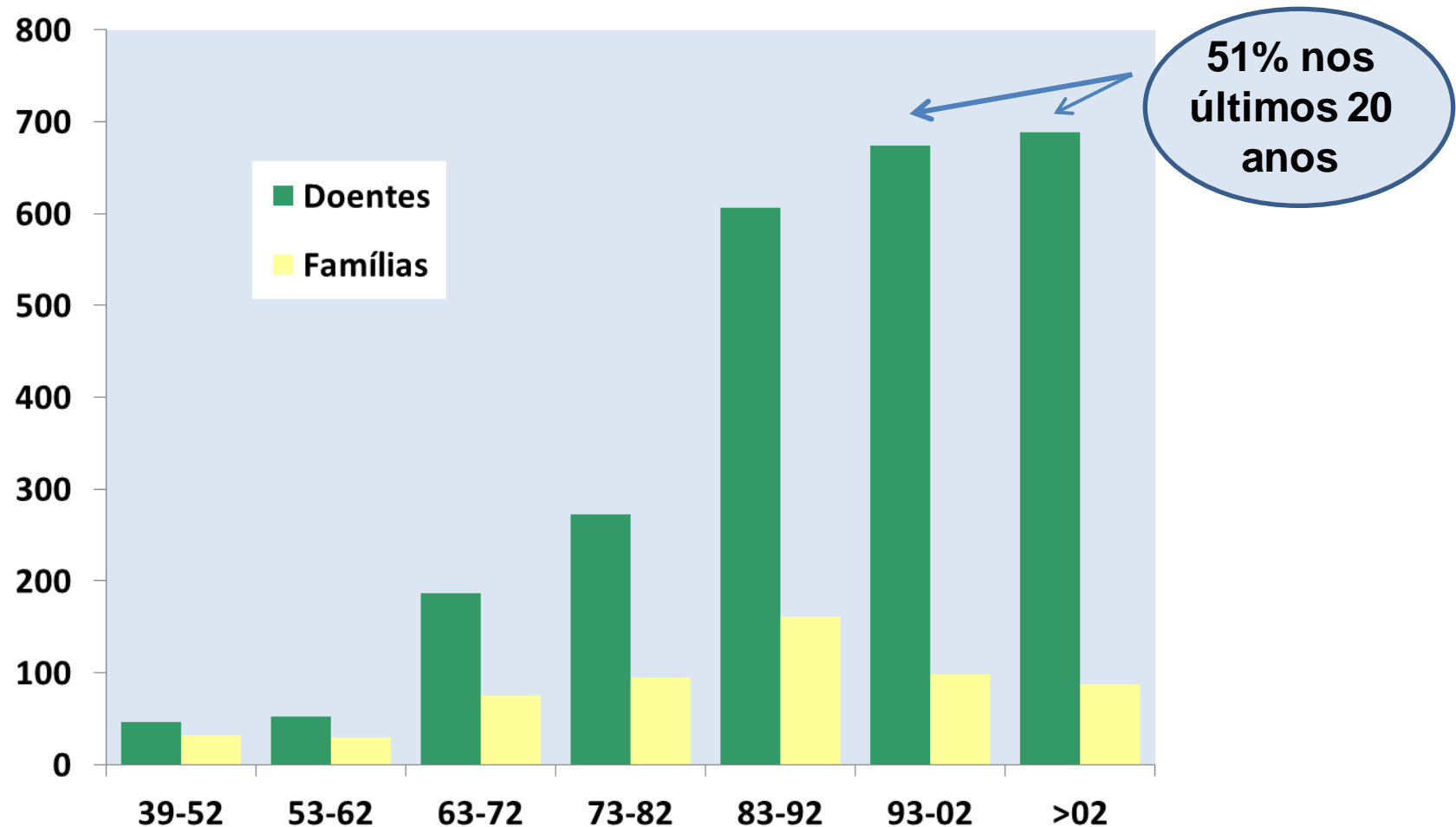
- Proteína de transporte plasmático, sintetizada no fígado, na retina e nos plexos coróideus. A fracção circulante é quase exclusivamente de síntese hepática.
- Mais de 100 mutações patogénicas são conhecidas
- A mutação **TTRVal30Met** é a mais frequente em todo o mundo e é responsável pelos focos de grande dimensão conhecidos no mundo (Portugal, Japão, Suécia, Maiorca)



Porquê falar desta doença rara?

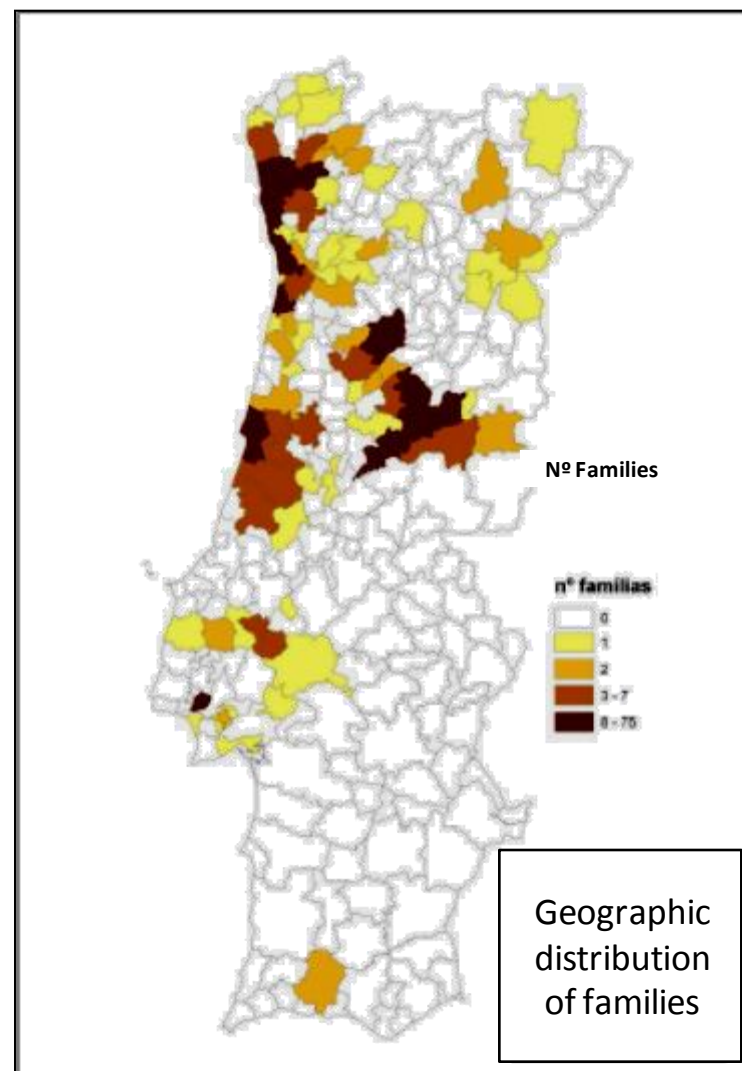
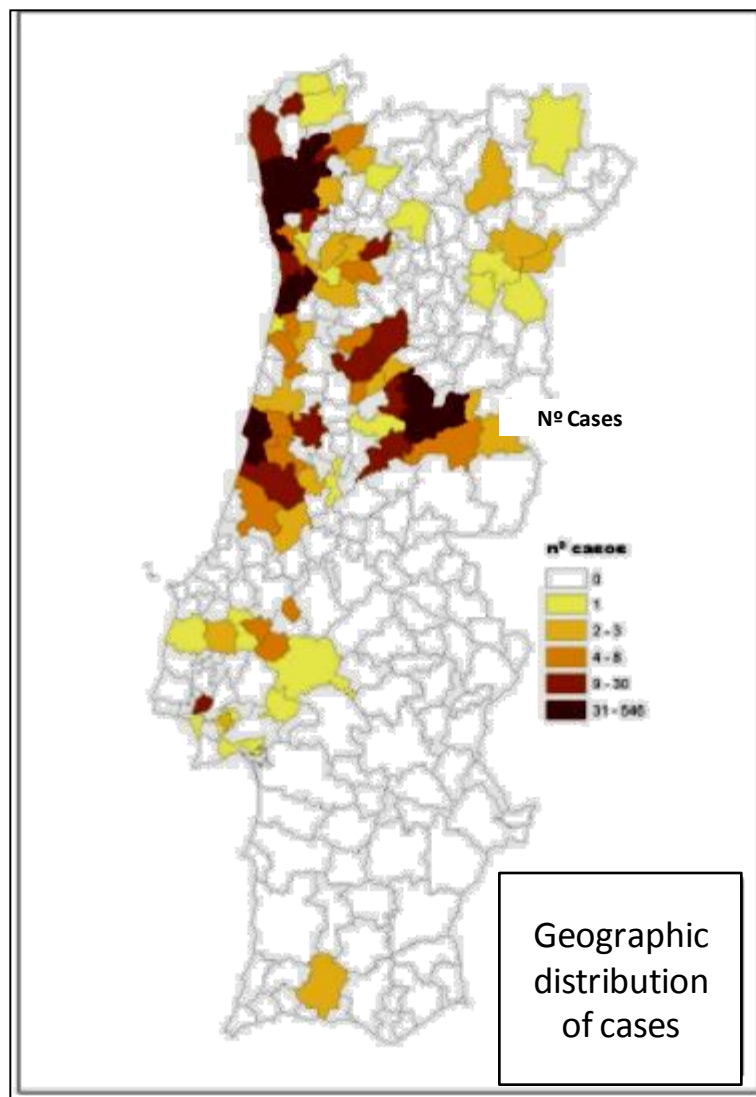
- Porque se trata de uma doença degenerativa, progressiva e invariavelmente fatal;
- Que tem tratamento mas com indicação apenas nas fases iniciais da doença (primeiros 4 - 5 anos).
- Porque a sua apresentação é muito mais variável do que pensávamos
- Porque se pode apresentar como uma doença “esporádica”
- Porque existe por todo o país
- Porque talvez não seja tão rara assim...

Doentes e famílias diagnosticados por década



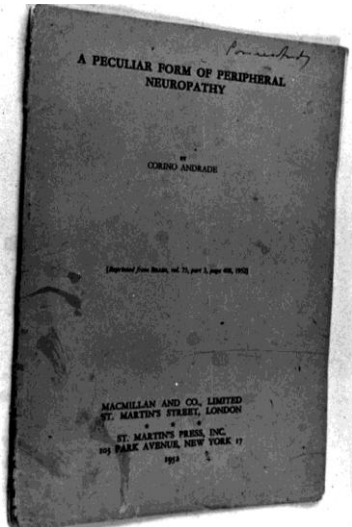
Até Outubro de 2012, **2657 doentes** foram observados no Hospital de Santo António

Distribuição de doentes e famílias em Portugal



“A peculiar form of peripheral neuropathy”

Andrade C: Brain, 1952; 75: 408-427



“It is a disease that attacks many members of the same family”

“It begins insidiously in the second or third decade of life”

“Lasting on an average seven to ten years”

“Generalized atypical amyloidosis, involving especially the peripheral nerves”

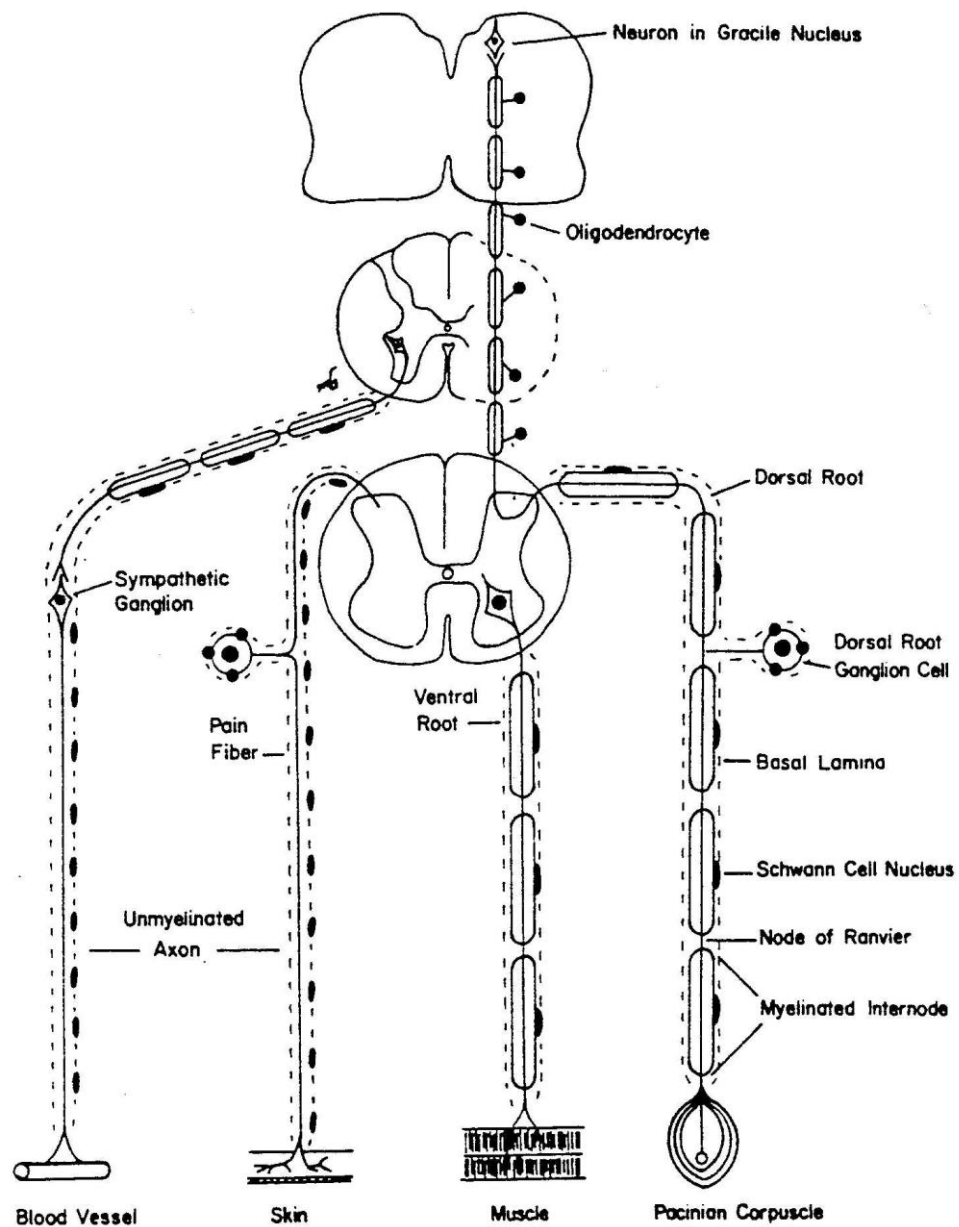
“A peculiar form of peripheral neuropathy with lesions in the vegetative system”



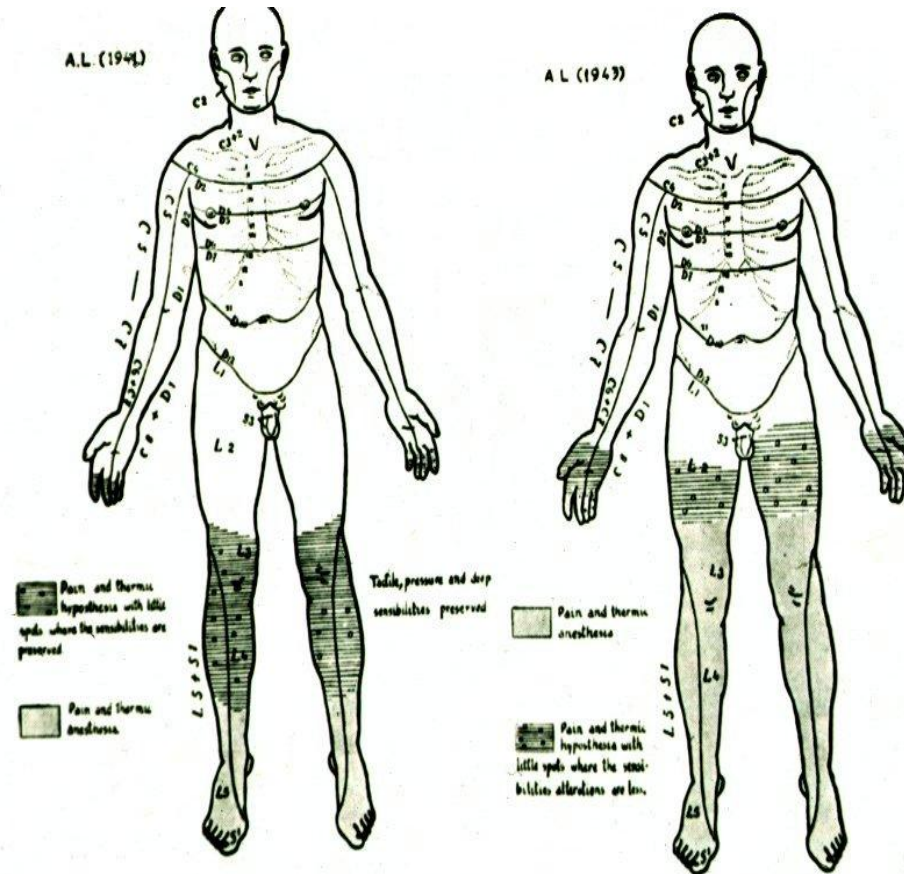
MEDULLA

THORACIC
SPINAL CORD

LUMBAR
SPINAL CORD



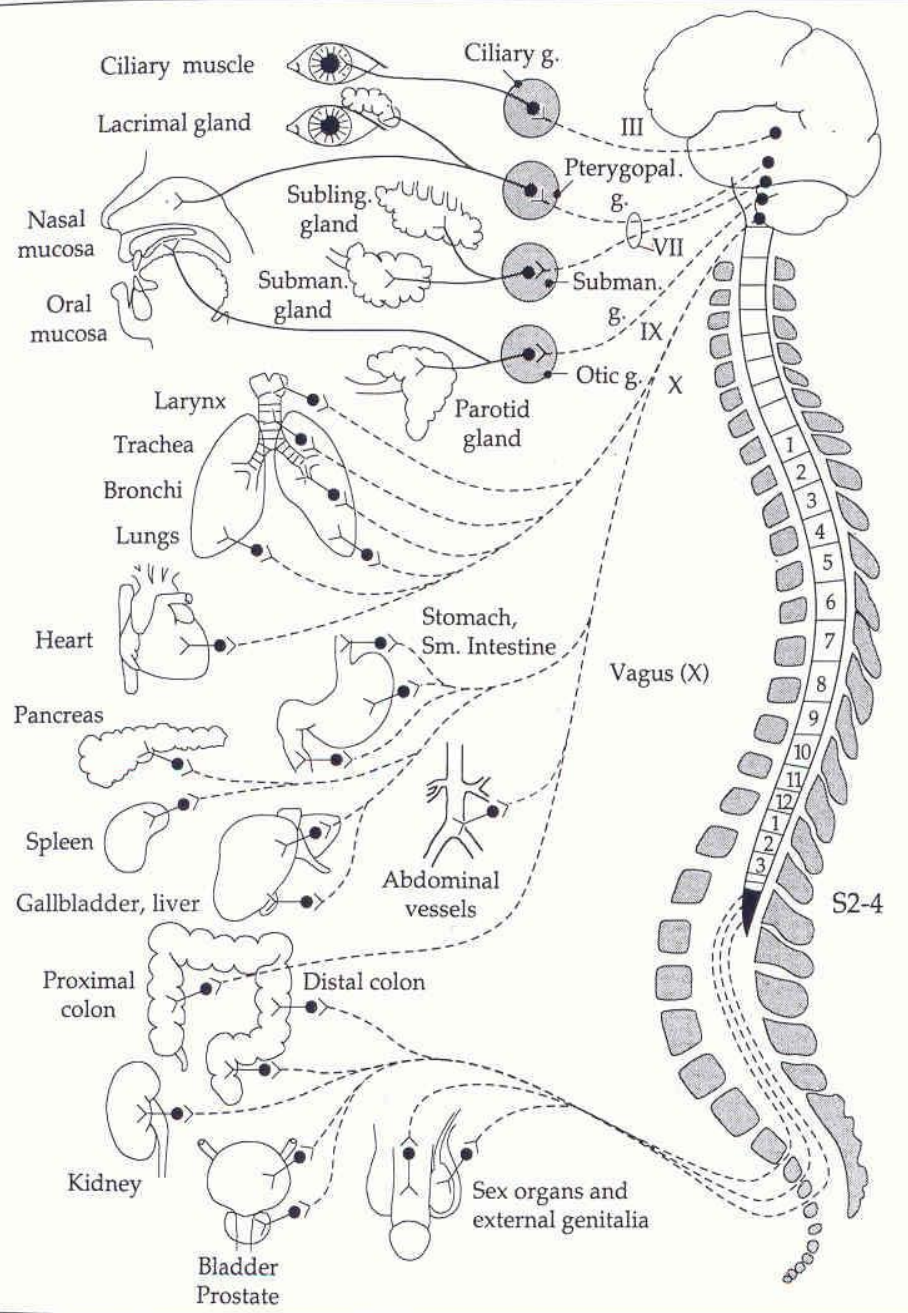
Perda de sensibilidade



Neuropatia motora



- Início nos membros inferiores com pé pendente e evolução para a cadeira de rodas.
- Mas também atrofia das mãos e envolvimento craniano



SN Parasimpático

- Produção de lágrimas, saliva, secreções digestivas
- Regulação da frequência cardíaca
- Regulação do tubo digestivo
- Regulação da bexiga
- Erecção

Fig. 2-7. Parasympathetic innervation of different organs (craniosacral out-flow). (Dotted lines denote preganglionic long myelinated nerve fibers, and solid lines, postganglionic short unmyelinated fibers.)

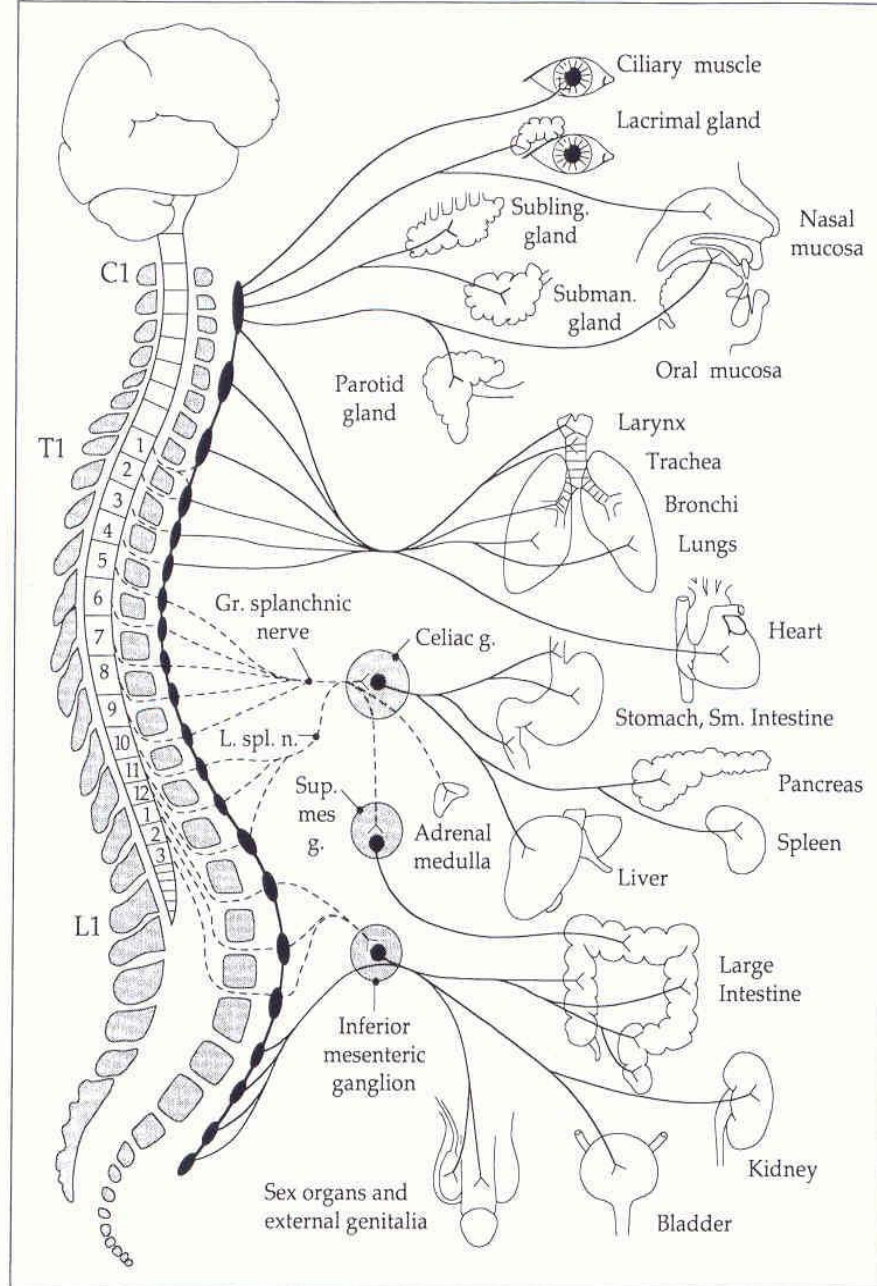


Fig. 2-6. Sympathetic innervation of different organs (*dotted lines*), preganglionic myelinated fibers (*solid lines*), and postganglionic unmyelinated fibers. (*L. spl. n.* = lesser splanchnic nerve; *Sup. mes. g.* = superior mesenteric ganglion; *g* = ganglion.)

➤ SN Simpático

- Respostas pupilares
- Regulação da tensão arterial
- Regulação da bexiga
- Ejaculação
- Regulação vasomotora
- Sudorese

Apresentação típica

Adultos jovens dos dois sexos, com HF pesada

Clínica com início por:

- dores nevrálgicas
- perda sensibilidade à dor e à temperatura nos pés
- disfunção autonómica
 - gastroparesia, obstipação → obstipação/diarreia, perda de peso
 - retenção urinária (c/ ITU recorrentes) → incontinência
 - impotência
 - hipotensão ortostática,

Envolvimento tardio das fibras mais grossas

- perda sensitiva postural com desequilíbrio
- defices motores ascendentes

Nestes casos o diagnóstico pode ser feito pelo próprio doente...

Uma doença com maior variabilidade clínica

A identificação de mais de 100 mutações patogénicas e décadas de observação de doentes nos vários focos ou dispersos pelo mundo mostraram um espectro fenotípico mais variável do que Corino de Andrade poderia imaginar.

A penetrância do gene é variável

- Idade de início variável
- Portadores sem doença em idades avançadas
- Doentes sem história familiar prévia

Variabilidade na apresentação clínica

Para além da neuropatia que pode ser pouco disautonómica

- Anomalias condução cardíaca/miocardiopatia infiltrativa
- Doença renal: proteinúria → síndrome nefrótica → IRCT
- opacidades do vítreo

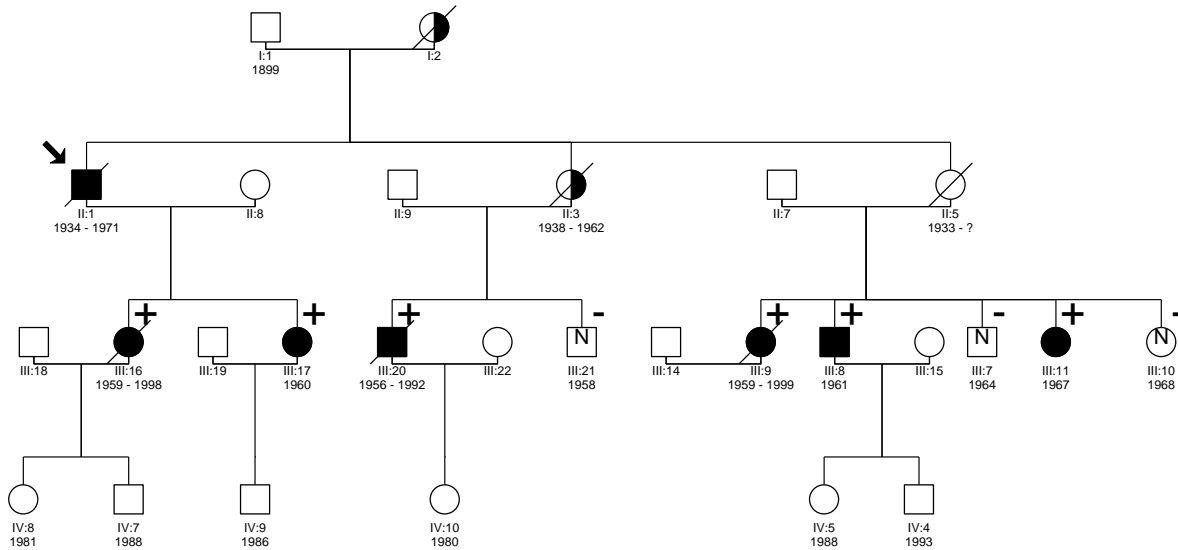
Isoladas, predominantes ou em diferentes proporções

Doentes e Famílias (1939 – 2012)

	Doentes	Famílias
Sem diagnóstico molecular*	103	77
TTRVal30Met	2546	582
TTRVal28Met	4	3
TTRSer50Arg	2	1
TTRSer52Pro	2	1
Total	2657	664

* Doentes com características clínicas típicas e história familiar ou biópsia com amiloide – diagnóstico antes de 1985 e famílias sem seguimento na UCP

A penetrância variável do gene

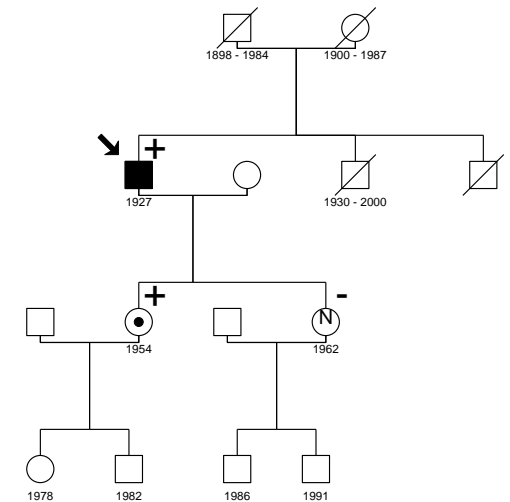


Penetrância elevada

Doença conhecida na família há muitas gerações, manifestação de sintomas em todos os portadores, uma idade de início precoce

Baixa penetrância

Casos aparentemente esporádicos, mutação silenciosa em muitos portadores, idade de início mais tardia



Diagnosticamos cada vez mais probandos sem doença nas gerações prévias

39% do número total de probandos não tinha progenitores afectados (>50% nas duas últimas décadas)

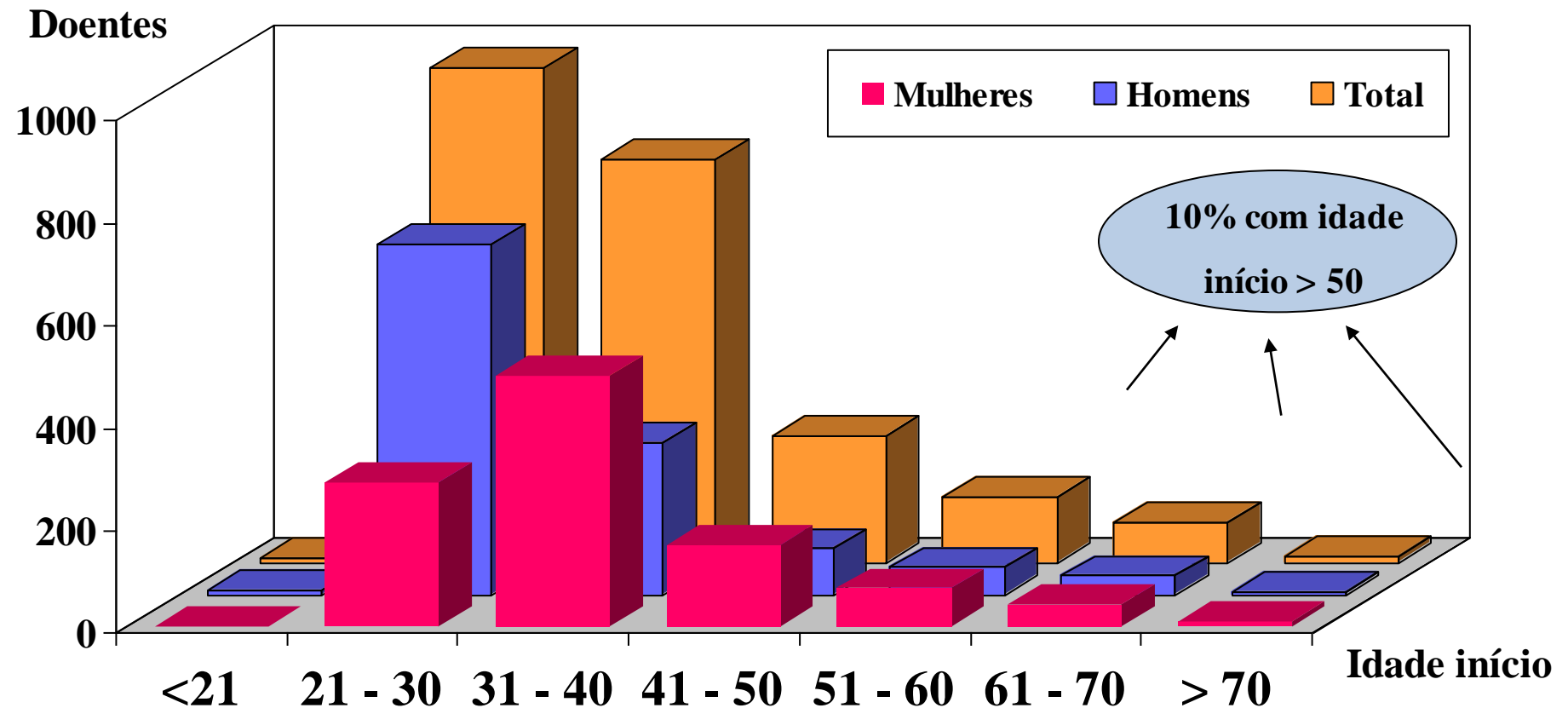
Probando	39-57	58-67	68-77	78-87	88-97	98-07	Total
C/ progenitor afectado	30	50	62	90	60	37	329
S/ progenitor afectado	6	8	21	51	76	50	212
% de famílias “ <i>de novo</i> ”	17%	14%	25%	36%	56%	57%	39%

Distribuição da idade de início

segundo o sexo

Idade média de início mulheres $37,2 \pm 10,3$ anos

Idade média de início homens $32,6 \pm 10,3$ anos



Os doentes mais idosos

Idosos dos dois sexos, sem qualquer história familiar

Doentes com muitas outras comorbilidades

Hipertensão medicada, diabetes, artroses, excesso de peso

Apresentação da neuropatia mais fácil de confundir:

- dores atribuíveis a outras causas
- perda sensibilidade atribuída à má circulação, à coluna...
- disfunção autonómica menos importante e atribuível à “idade”
 - obstipação que já era habitual
 - retenção urinária nos homens → prostatismo
 - incontinência nas mulheres → menopausa, multiparidade
 - impotência → idade, má circulação
 - hipotensão ortostática → medicação anti-hipertensora

Doença cardíaca e renal atribuídas a causas mais comuns

Quando devemos pensar em PAF?

NP de pequenas fibras
NP sensitiva
NP sensitivo-motora



Dores nevralgicas



dores tipo choque eléctrico ou fígada, intermitentes,
piores na cama ou pós exercício

Perda de sensibilidade ao calor e à dor

feridas e queimaduras sem sentir



Perda de força sempre associada a <<< sensibilidade

Início distal, ascendentes e de intensidade progressiva

EMG



Normal (só no início)

Neuropatia axonal (sensitiva ou sensitiva e motora)

Com disautonomia



Enfartamento → vômitos → perda de peso
Obstipação → obstipação/diarreia
Perda de peso sem razão evidente
Retenção urinária (c/ ITU recorrentes) → incontinência
Impotência
Hipotensão ortostática,



Com perturbações da
condução cardíaca



Bloqueios AV e de ramo
Bradicardia sintomática



Independentemente



Do sexo
Da idade
Da História familiar
Da região de origem

Considerar a hipótese de PAF – TTR

**Enviar consulta de Paramiloidose
Hospital Santo António
Hospital Santa Maria**

Ou a qualquer consulta de Neurologia

Para sequenciação do gene da TTR

Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF)

Aspectos clínicos e dificuldades no diagnóstico

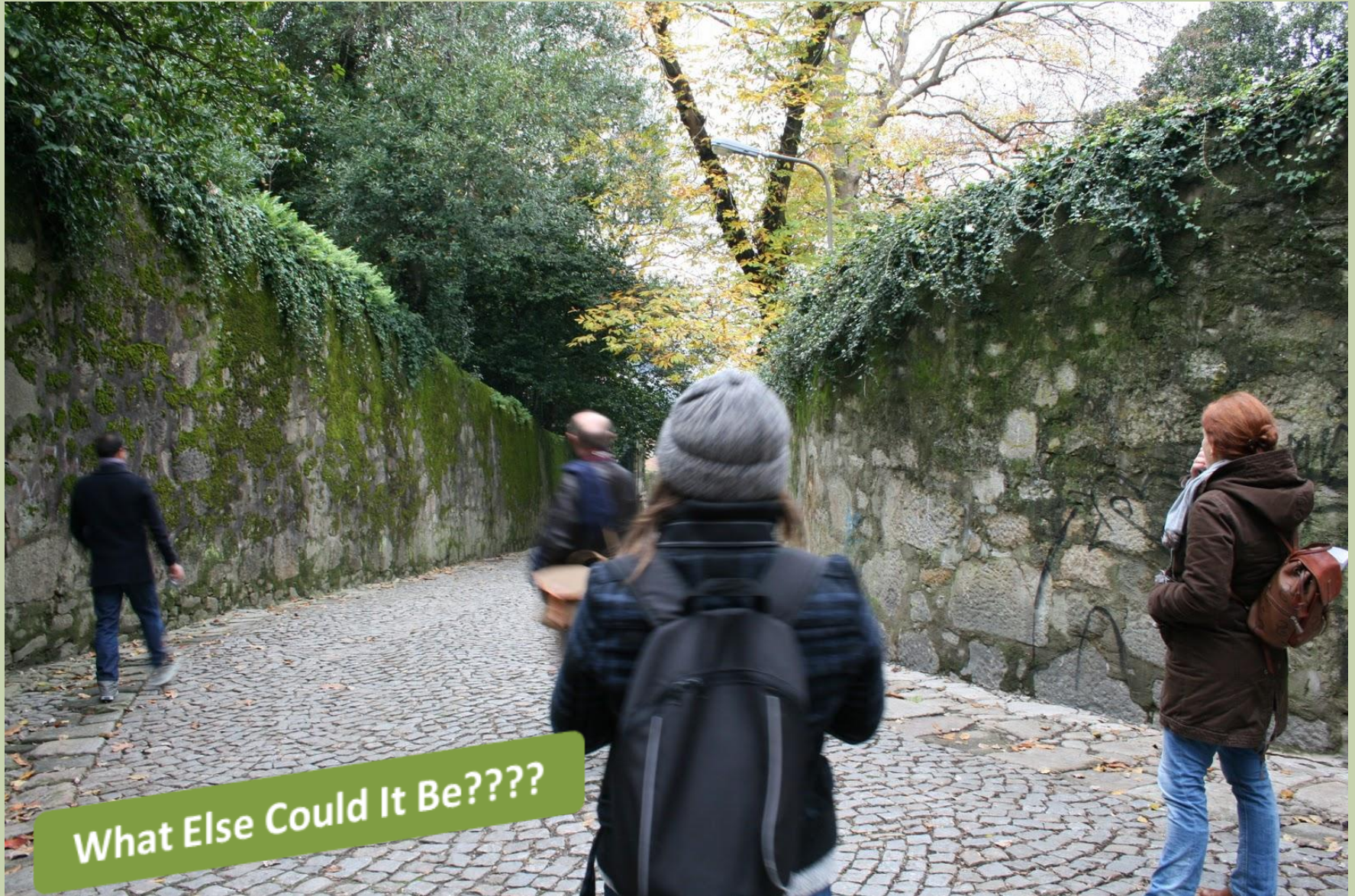
Cristina Alves

Unidade Clínica de Paramiloidose

Hospital de Santo António,
Centro Hospitalar do Porto



CASOS CLÍNICOS



CASO 1

ID: ♀, DN 18-04-1957, 56 anos
separação litigiosa em 2003
Professora ensino básico, de baixa médica desde 2011

AP: Doença bipolar desde os 18 anos com:
- vários internamentos psiquiátricos
- múltiplos esquemas terapêuticos
- intoxicações medicamentosas voluntárias

AF: Negativos

CASO 1

HDA:

2006 – Obstipação

Consulta gastro

2007 - Alternância obstipação/diarreia, depois diarreia permanente

2009 – Perdas involuntárias de urina, desequilíbrio e quedas

2010 – Dormência nos pés; ferida espontânea no calcanhar direito

2011 – Emagrecimento progressivo, anorexia, enfartamento

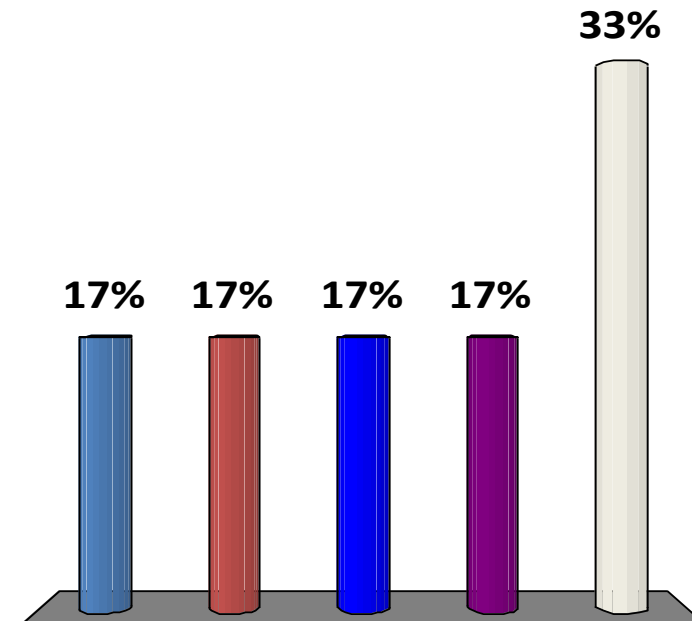
Após 2006:

Seguimento em consultas de psiquiatria, gastro, ginecologia

CASO 1

Televoter: Qual é a sua hipótese de diagnóstico?

1. Perturbação psicossomática
2. Doença inflamatória intestinal
3. Neuropatia de causa X
4. Iatrogenia medicamentosa
5. 2 + 3



CASO 1

HDA:

2006 – Obstipação

Consulta gastro

2007 - Alternância obstipação/diarreia, depois diarreia permanente

2009 – Perdas involuntárias de urina, desequilíbrio e quedas

2010 – Dormência nos pés; ferida espontânea no calcanhar direito

2011 – Emagrecimento progressivo, anorexia, enfartamento

Seguimento nas consultas de psiquiatria, gastro e ginecologia

2012 – Acessos tosse noturna → múltiplas vindas SU → **10/2012** →
ECG's com RS, 38 bpm → **pacemaker** → **ALTA**

2012 – Reavaliação consulta Gastro → EDA, colonoscopia → **biópsia**

2013 – **Biópsia** com substância amiloide

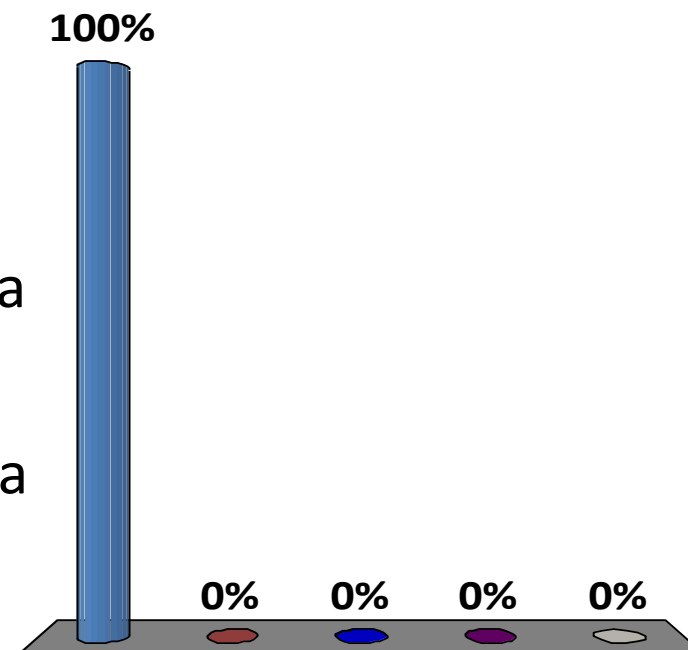
CASO 1

♀, 56 A, 1G 1P, PMD com crises recorrentes

Quadro com **6 anos evolução**: obstipação/diarreia → diarreia permanente → perdas involuntárias urina → dormência dos pés e pernas → feridas pés e pernas → alterações da marcha → emagrecimento → anorexia → tonturas, bradicardia e pacemaker → biópsia com amiloide

Televoter: Que diagnósticos justificam todo o quadro clínico?

1. Doença inflamatória intestinal + neuropatia
2. Doença psiquiátrica
3. Amiloidose secundária com neuropatia
4. Amiloidose primária com neuropatia
5. Amiloidose hereditária com neuropatia



CASO 1

Análises – ↓ Cl creatinina

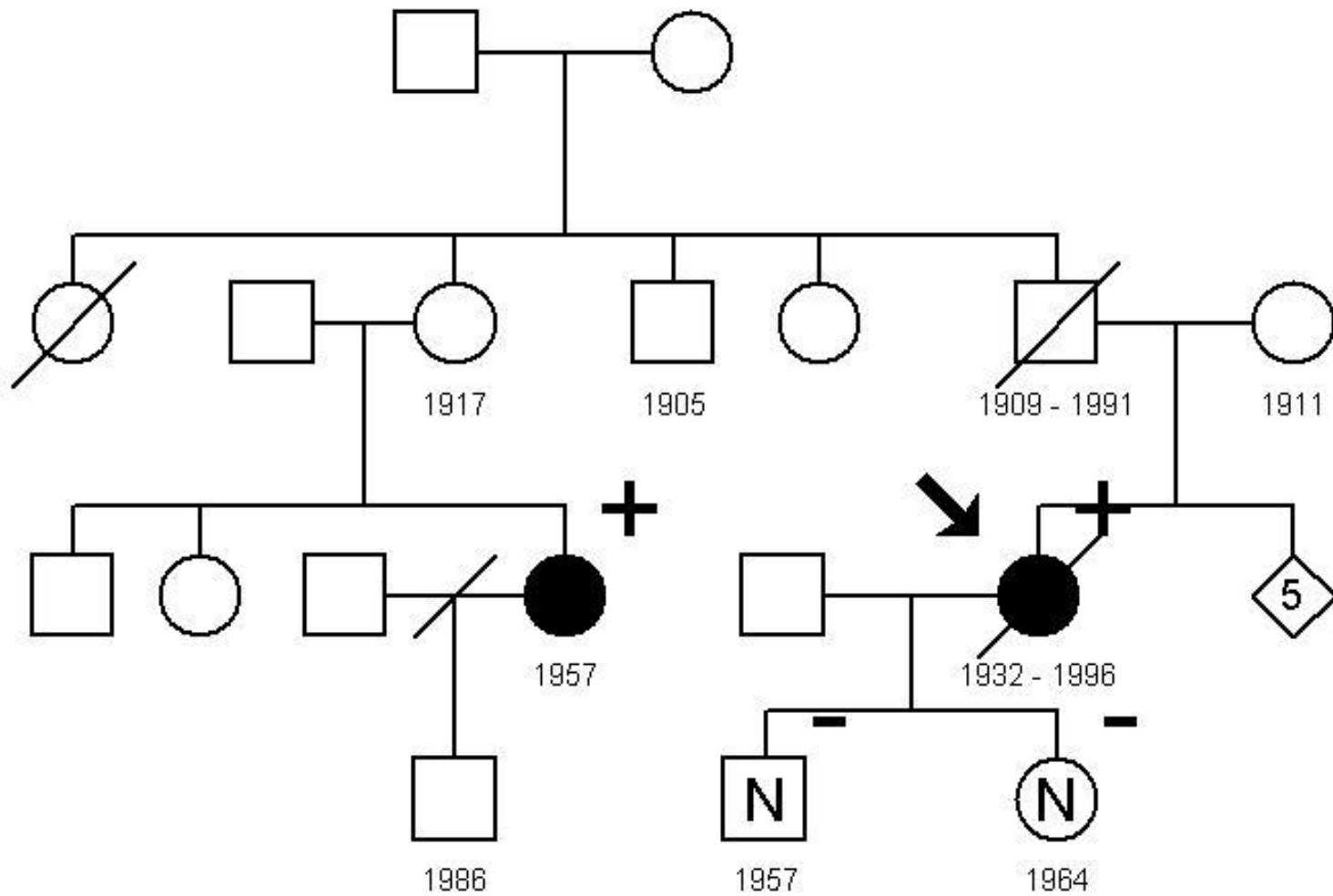
EDA e Colonoscopia – Sem alterações

EMG – Polineuropatia sensitivo-motora axonal

Biopsia de mucosa gástrica, jejunal e cólon – Parede dos vasos arteriais e tecidos conjuntivos com depósito de amilóide

TTR – Val30Met Positiva

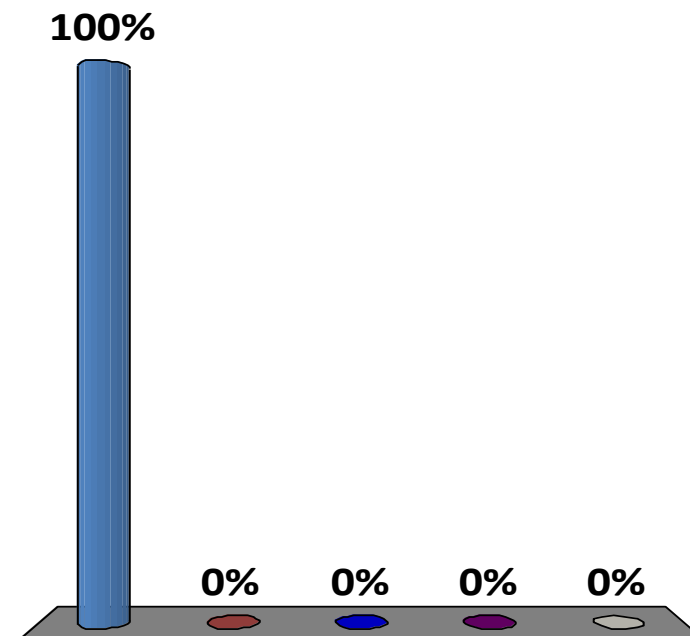
CASO 1



CASO 2

Televoter: Quais dos seguintes pressupostos contribuíram para o atraso do diagnóstico?

1. Antecedentes de doença psiquiátrica com distúrbio da personalidade
2. Sintomas de instalação lenta, baixa especificidade e desconhecimento de HF
3. Sintomas relacionáveis com iatrogenia medicamentosa
4. Ausência de comunicação entre os médicos que observaram a doente
5. Todos os anteriores



A PAF E OS SEUS ANAGRAMAS

Não “juntar” os sintomas

TURN A

SERIOUS ILLNESS

INTO

SIR USELESS LION

CASO 2

ID: ♂, 77 anos, casado, 10 filhos.
Bengaleiro e vendedor ambulante até 70 anos

AP: Hipertensão arterial

AF: Negativos

CASO 2

HDA:

14 e 21 Maio 2011/SU

Dificuldade em urinar → Urologia → HBP e bexiga esforço → Finasteride
Consulta Externa Urologia

27 Maio 2011/SU → Internamento Medicina Interna

Edemas generalizados, cansaço (« de força MS e MI), dispneia → Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC)

Diagnósticos alta:

1. HTA com cardiopatia hipertensiva, ICC Dª e anasarca
2. HBP, bexiga esforço e proteinúria
3. Anemia NN.
4. Parestesias das mãos → Síndrome do túnel cárpico (STC)?
5. Emagrecimento progressivo »10 Kg, em estudo. EDA e Colonoscopia normais.

Alta orientado para consultas de Medicina Interna e Ortopedia (STC)

CASO 2

HDA:

20 e 25 Out e 12 Nov 2011/SU → INT Cardiologia

Tonturas → Lipotímias → BAV completo → Pacemaker.

21 Jan 2012/SU

Observação de Neurologia - Falta força nos 4 membros, 2 anos evolução, agravamento marcado últimos 4 meses, necessita ajuda AVD e marcha com apoio. Edemas dos MI. Emagreceu 40 Kg em 2 anos. Sem diarreia e sem vômitos. Esfíncteres bem.

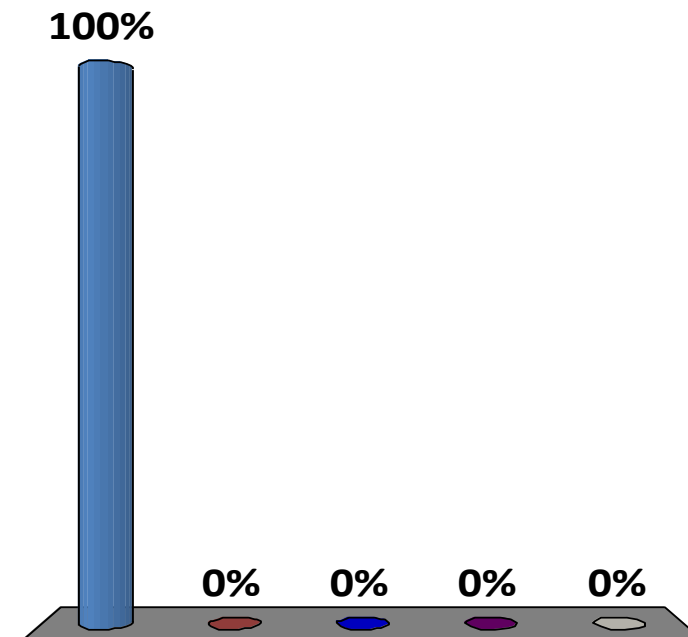
Exame Neurológico SU: tetraparésia predomínio distal, amiotrofias generalizadas, fasciculações MS, « sensibilidade álgica e postural, distal, MI

Internado Serviço Neurologia H S António para investigação

CASO 2

Televoter: Relativamente ao tipo de neuropatia em causa, qual é o seu diagnóstico?

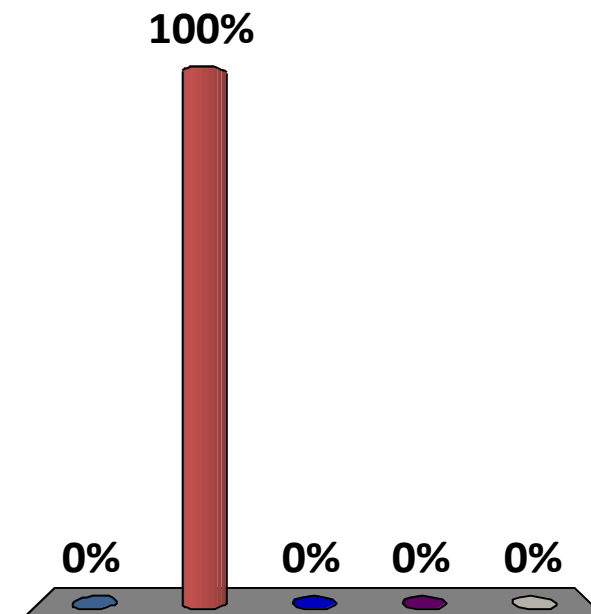
1. Neuropatia paraneoplásica
2. Neuropatia associada a amiloidose primária
3. Neuropatia associada a amiloidose hereditária
4. Doença do neurónio motor
5. ICC + neuropatia



CASO 2

Televoter: Que conjunto de exames considera mais adequados para fazer o diagnóstico?

1. Análises gerais com imuno-electroforese das proteínas do sangue e urina, pesquisa de tóxicos, NT-proBNP, marcadores tumorais, sequenciação TTR
2. EMG e biópsia
3. RM lombo-sagrada
4. 1 + 2
5. 1 + 2 + 3



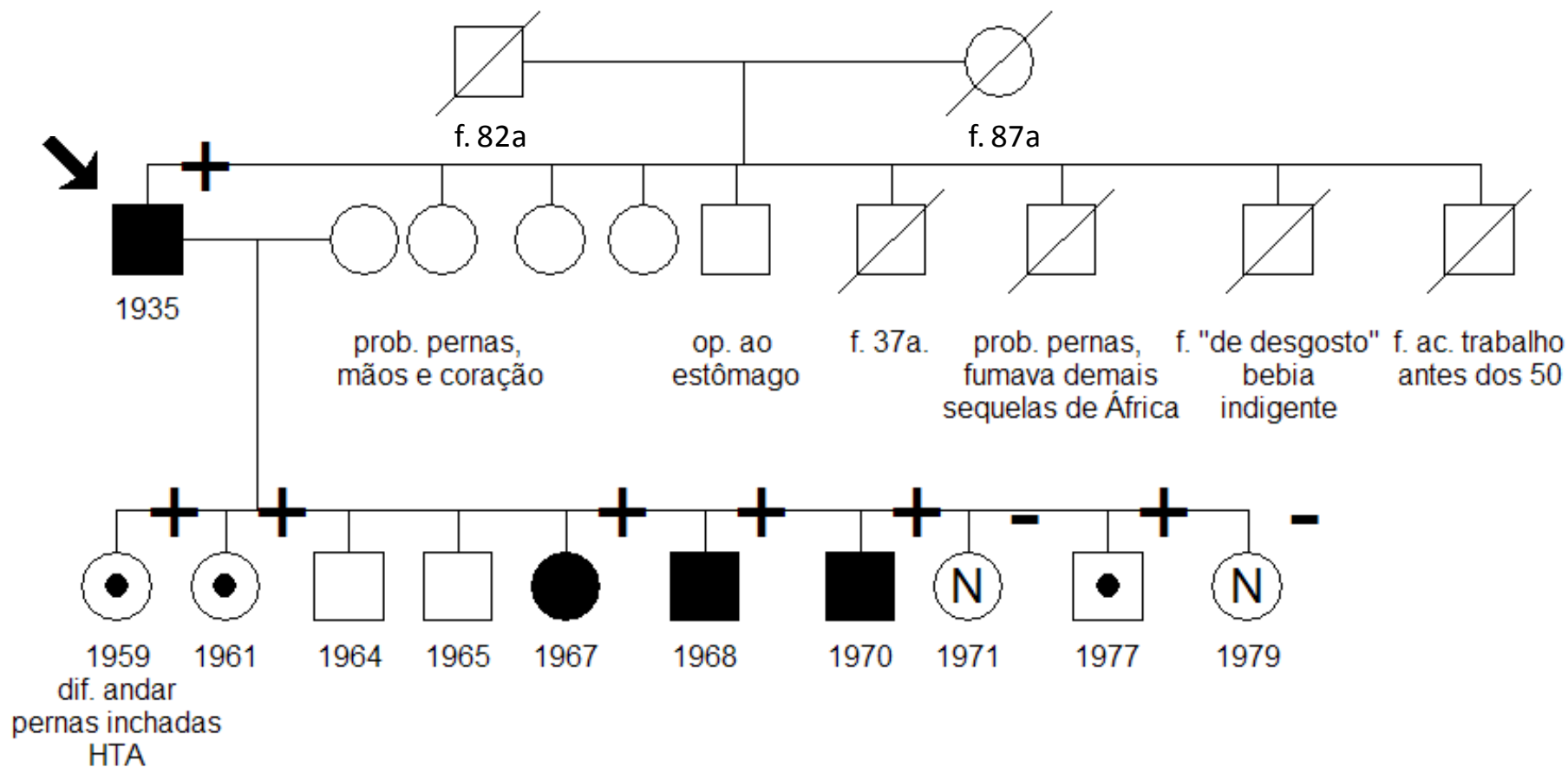
CASO 2

EMG – neuropatia sensitivo motora axonal, grave, envolvendo os membros superiores e inferiores

Biópsia de glândula salivar sem deposição de substância amilóide

TTR Val30Met - positiva por sequenciação do gene

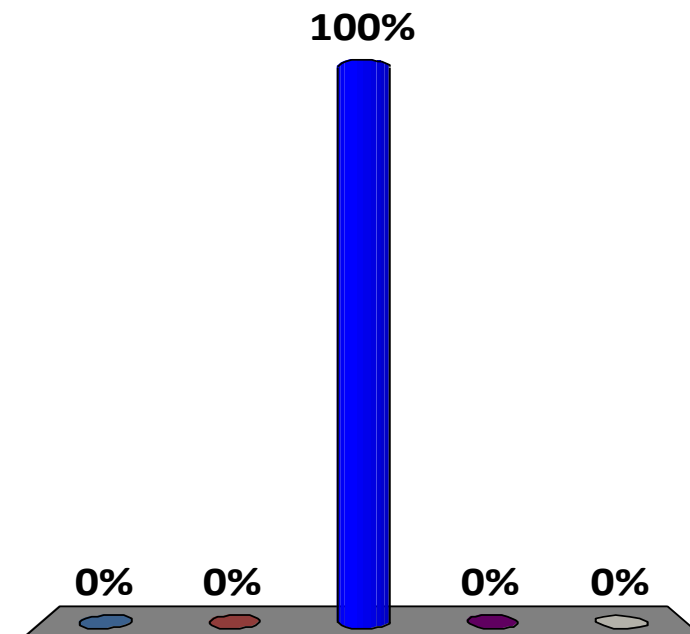
CASO 2



CASO 2

Televoter: Quais dos seguintes pressupostos contribuíram para o atraso do diagnóstico?

1. Sintomas de instalação lenta, baixa especificidade
2. Comorbilidades concorrenciais associadas ao envelhecimento
3. Múltiplos diagnósticos, sem procura de uma causa comum a todos os sintomas
4. Ausência de HF
5. Todas



A PAF E OS SEUS ANAGRAMAS

Não “juntar” os sintomas

TURN A

SERIOUS ILLNESS

INTO

SIR USELESS LION

CASO 3

ID: ♀, 45 anos, casada, costureira, 2 filhos

AP: Nada relevante. 4G 4P

AF: Pai † 30 A por afogamento; mãe † 58 A com asma e doença cardíaca; avô paterno com feridas nos pés e nas pernas; tia paterna amputou uma perna; uma irmã, 41 A, dores nos pés

HDA:

36 aos 40 anos – Dormência e queimor dos pés , pior de noite

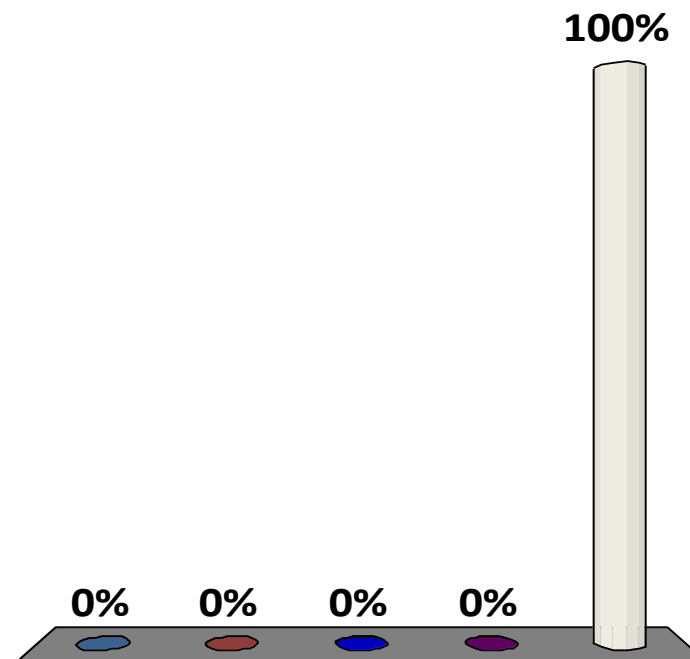
38 anos – Fraqueza das pernas , obstipação, emagrecimento

40 anos – Gravidez ectópica, dormência e fraqueza das mãos, desequilíbrio. Continuava a assegurar todas as AVD da família.

CASO 3

Televoter: Como vai orientar o diagnóstico?

1. Tem dúvidas relativamente ao quadro clínico. Decide aguardar mais algum tempo antes de tomar outras decisões
2. Pede análises gerais + EDA + colonoscopia
3. Pede EMG
4. 2 + 3
5. Pede consulta de neurologia



CASO 3

CONSULTA NEUROLOGIA



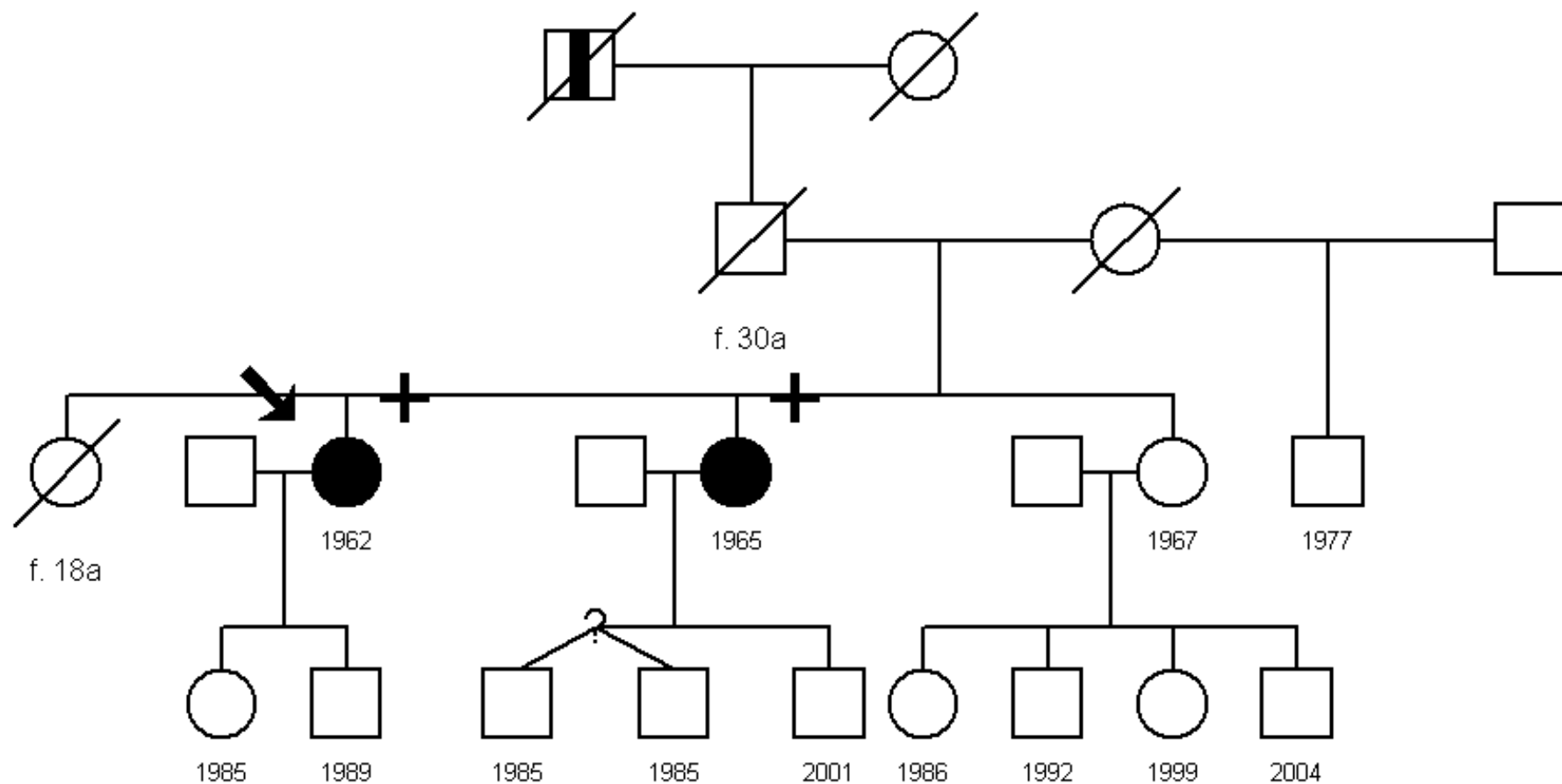
Estudo analítico, Rx e ECG normais

EMG – Polineuropatia sensitiva e motora axonal

Biópsia de nervo – Neuropatia axonal com depósitos de substância amilóide

Pesquisa TTRVal30Met - positiva

CASO 3



A PAF E OS SEUS ANAGRAMAS

Não “juntar” os sintomas

TURN A

SERIOUS ILLNESS

INTO

SIR USELESS LION

MENSAGENS FINAIS

Quando pensar em PAF ?

1. Perfil Temporal : **doença crónica e progressiva** (meses ou anos)
2. Clínica:
 - ***PNP axonal***
 - Sensitiva:** dores nevrálgicas, parestesias e anestesia termo-álgica
→ feridas e queimaduras sem dor
 - Disautonómica:**, gastroparésia com náuseas e vômitos; alt. trânsito intestinal com obstipação e/ou diarreia; hipotensão ortostática e bradicardia com tonturas e lipotímias; disfunção sexual e vesical
 - Motora:** paraparésia distal evoluindo para tetraparésia com amiotrofias e arreflexia osteotendinosa
 - ***Outros órgãos atingidos (Amiloidose sistémica)***: renal, cardíaco e ocular
- por vezes é predominante e pode ocorrer em qualquer estadio
3. **Ausência de HF não pode excluir a PAF do DD**

MENSAGENS FINAIS

1. A **PAF** é uma **doença em expansão em Portugal**
2. A **idade de início** da doença e a apresentação inicial é **mais variável que as descrições iniciais** de Corino de Andrade
3. **Ausência de HF não pode excluir a PAF do DD:** existem casos esporádicos, idades início tardio e desconhecimento da doença noutros familiares
4. 3. O **atraso do diagnóstico** de PAF é ainda **frequente**, mesmo entre os neurologistas
5. 4. A **existência de tratamentos “modificadores” da doença**, ie TH e Tafamidis, restritos a doentes em fases iniciais , **torna mais dramáticos os atrasos de diagnóstico**



CHP – HS António, vista aérea