

Amiloidosis y Neuropatia

Fabio Barroso

Sección de Enfermedades Neuromusculares

FLENI



1. Amiloidosis

Definición

Patogenia

2. Amiloidosis Sistémicas con Neuropatía

Características Clínicas

3. Amiloidosis Transtiretina Hereditaria

Epidemiología

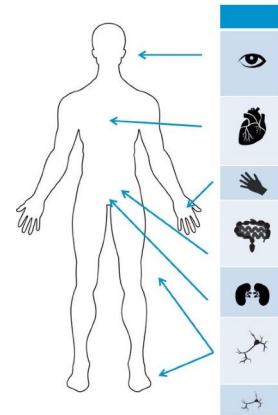
Historia Natural

Estrategias Terapéuticas

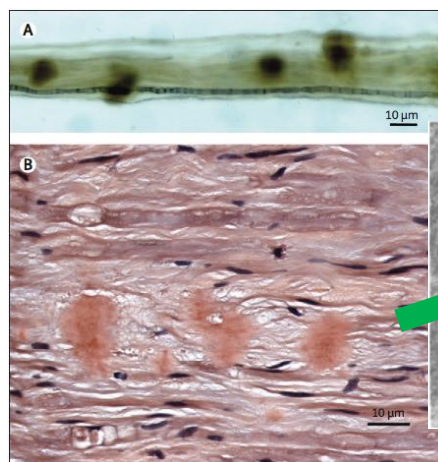


Amiloidosis Sistémicas

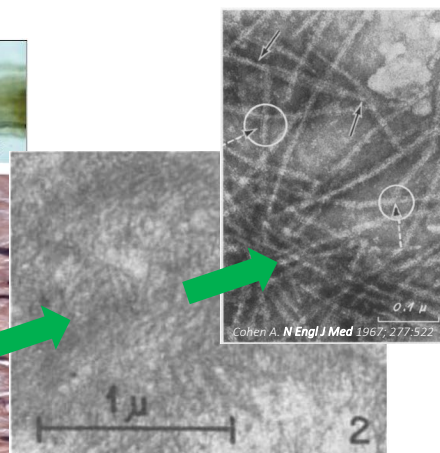
- Trastornos por agregación de Proteínas anormalmente plegadas en los tejidos
- Genéticas o Adquiridas
- Disfunción multiorgánica: cardiopatía, nefropatía, polineuropatía, oftalmopatía, SNC



Amiloide: Material amorfo, acidófilo, tiñe con rojo Congo y produce birrefringencia en microscopía de fase

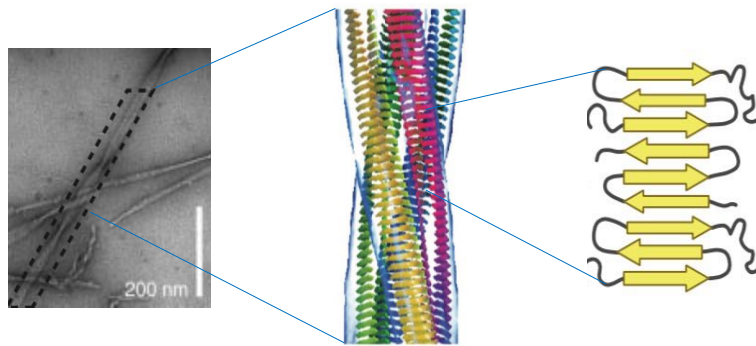


Planté-Bordeneuve & Said. *Lancet Neurol* 2011; 10: 1086-97



Cohen A & Calkins E. *Nature* 1959 183(4669):1202

Amiloide: Estructura molecular de tipo lámina plegada β , no digerible por los sistemas enzimáticos tisulares



Precusores Amiloideogénicos

Se conocen 37 polipéptidos precursores de agregados proteicos tisulares asociados con enfermedad

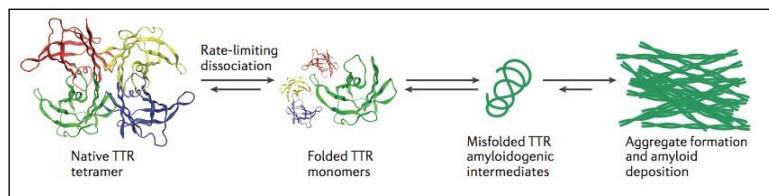
1. Con estructura cuaternaria definida (TTR, PrPc)
2. Sin estructura cuaternaria definida
 - Intrínsecamente desordenada (α -sinucleína, tau)
 - Derivada por Endoproteólisis de Precusores (β amiloide, Proteína amiloide sérica, Huntingtina)

Amiloideogénesis

Precusores tipo I, con estructura cuaternaria definida



Amiloidosis AL



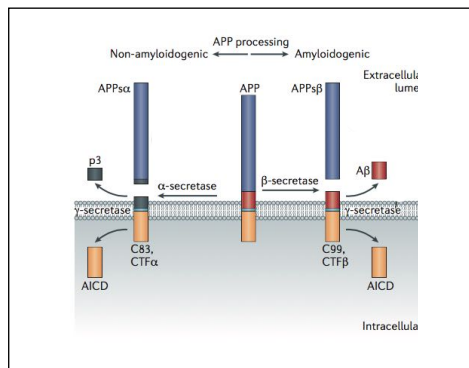
Amiloidosis TTR

Eisele YS, et al. Nat Rev Drug Discov. 2015;14(11):759-780.



Amiloideogénesis

Precusores tipo II, sin estructura cuaternaria



Eisele YS, et al. Nat Rev Drug Discov. 2015;14(11):759-780.



Amiloidosis Sistémicas c/Neuropatía

Precursor	Tipo	Herencia
<i>Cadenas livianas de Ig</i>	Amiloidosis AL	Adquirida
<i>TTR variante</i>	Amiloidosis TTR	AD
<i>Gelsolina</i>	Amiloidosis Gelsolina	AD
<i>Apolipoproteína A1</i>	Amiloidosis APO A1	AD
<i>$\beta 2$ microglobulina variante</i>	Amiloidosis $\beta 2$-microglobulina	AD
<i>PrPc</i>	Neuropatía Autonómica por Priones	AD



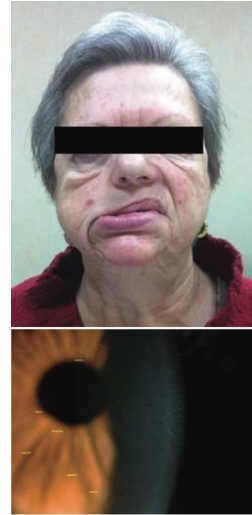
Neuropatía en Amiloidosis AL

- Amiloidosis sistémica mas frecuente. Incidencia 6-10 casos/millón por año
- Expansión clonal plasmocitaria
- 15% neuropatía
- Neuropatía sensitiva, raramente motora, dolorosa, distal y simétrica.
Disautonomía
- 70% cardiopatía, 70% nefropatía, 17% hepatopatía, 17% compromiso de partes blandas, 10% gastrointestinal
- La cardiopatía es la principal determinante de mortalidad



Neuropatía en Amiloidosis Gelsolina

- Herencia AD
- Causada por una mutación en el gen de la gelsolina
- Finlandia. Casos aislados reportados en otros países
- Inicio > 45 años
- Parálisis facial recurrente, distrofia corneana y cutis laxa
- Polineuropatía sensitiva motora



Sagnelli et al. J Periph Nerv System 22:59-63 (2017)

Neuropatía Amiloide β_2 -Microglobulina

- Herencia AD
- Mutación en el gen de β_2 -microglobulina
- Inicio > 45 años
- Disautonomía lentamente progresiva: Diarrea crónica y síndrome Sicca
- Neuropatía sensitiva motora
- Depósitos amiloides difusos de β_2 -microglobulina variante

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

BRIEF REPORT

Hereditary Systemic Amyloidosis
Due to Asp76Asn Variant β_2 -Microglobulin

Valleix S et al. N Engl J Med 2012;366:2276-83

Neuropatía Autonómica Priónica

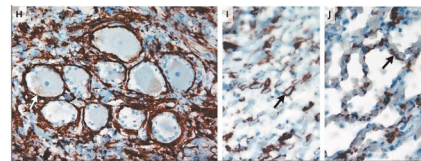
- Herencia AD
- Mutación gen de la proteína priónica
- Comienzo 4ª década: diarrea crónica y fluctuaciones de peso corporal
- Alteración del control vesical, HO, disfunción eréctil y polineuropatía predominantemente sensitiva
- Entre los 40 y 50 años aparece deterioro cognitivo
- Edad promedio de muerte en la familia reportada fue de 57 años
- Depósitos de proteína priónica en el SNC, nervios, mucosa GI

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

A Novel Prion Disease Associated with Diarrhea and Autonomic Neuropathy

Mead, S, et al. *N Engl J Med* 2013;369:1904-14



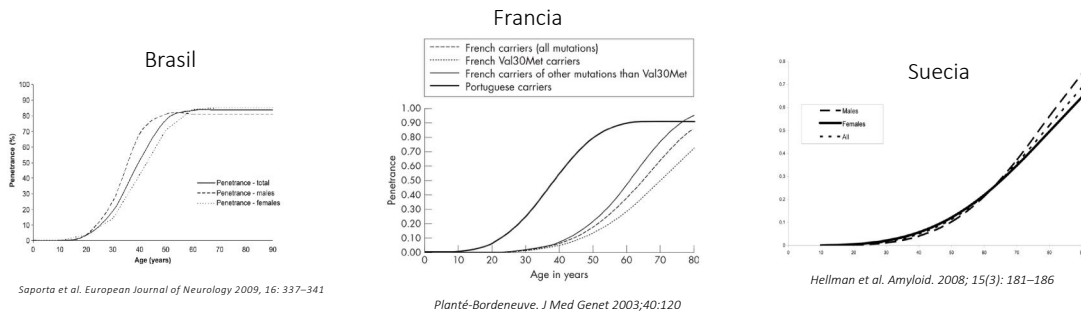
Neuropatía en Amiloidosis TTR

- Herencia AD, inicio en edad adulta
- Mutaciones del gen TTR (>120) derivan en TTR variante (amiloideogénica)
- Prevalencia muy baja (aprox. 38000 personas afectadas en el mundo)
- Polineuropatía sensitiva, motora y autonómica, generalmente simétrica, axonal y longitud dependiente
- Frecuentemente se asocia con cardiopatía restrictiva y depósitos vitreos

Penetrancia variable:

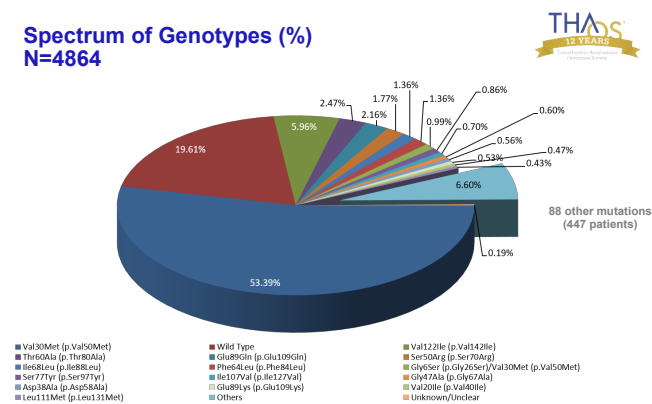
A los 50 años 60% en Portugal, 18% en Francia, 11% en Suecia.

A los 80 años, 85% en Portugal, Brasil y Francia; 69% en Suecia



Heterogeneidad Genética

Spectrum of Genotypes (%) N=4864

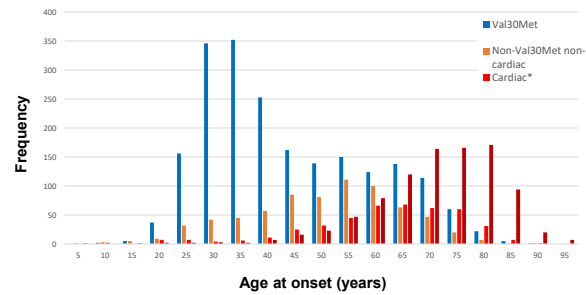


* Unknown/unclear includes 9 patients for whom genotype data is either unknown (n=2) or unclear (n=7)



Dispersión en la Edad de Inicio

Distribution of Age at Onset in Symptomatic subjects N=3755

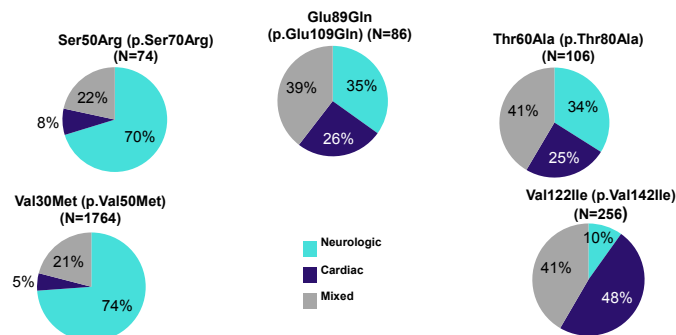


* Cardiac mutations include Val122Ile (p.Val142Ile), Leu111Met (p.Leu131Met), Thr60Ala (p.Thr80Ala), Ile68Leu (p.Ile88Leu)



Heterogeneidad Fenotípica

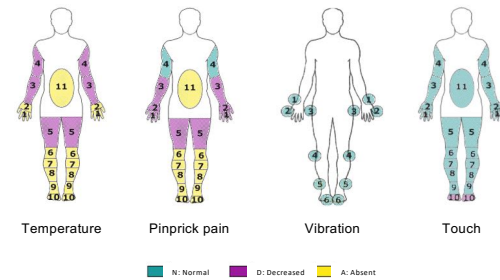
Distribution of phenotypes within genotypes



Signos y Síntomas Sensitivos Tempranos

- Hombre de 26 años de edad
- Antecedente materno de PNP-ATTR
- Portador de mutación TTR V30M
- Desde hace cuatro meses dolor de piernas, de intensidad leve. En ocasiones se despierta de noche por el dolor
- Hace un mes notó una lesión excoriada y ampollada en la pierna, indolora
- En el examen se detecta analgesia en botas

Dolor Neuropático
Traumatismos/
quemaduras
Analgesia distal
Hipopidrosis



Síntomas de Falla Autonómica

Table 1. Prevalence of autonomic symptoms in subjects with symptomatic ATTR

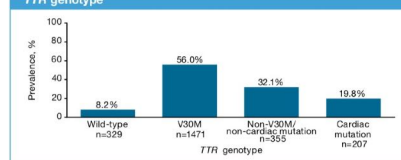
Autonomic symptom	Prevalence, % (N=2362)	
	Enrollment	Last visit
Erectile dysfunction*	23.6	27.2
Early satiety	14.0	17.4
Diarrhea/constipation	13.1	16.5
Urinary retention	12.5	15.5
Diarrhea	11.9	14.5
Nausea	9.7	12.1
Orthostatic hypotension	9.4	5.9
Urinary incontinence	8.4	10.6
Dry eye	7.7	10.8
Vomiting	6.9	8.3
Dyshidrosis	3.9	5.0
Fecal incontinence	3.6	4.7

*Percentages reflect male subjects only.

Barroso F, Ando Y, Gonzalez A, Schmidt H, Mundat R... J Peripher Nerv Syst. 2017;22(3):226-414.

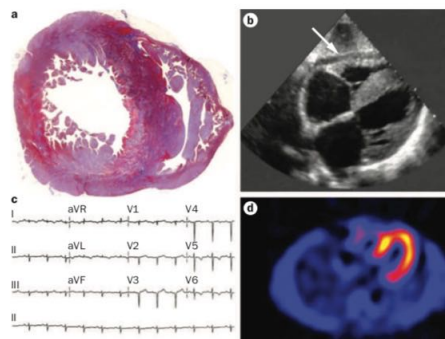
En 355/1006 individuos con falla autonómica, (35.3%) esta fue la primera manifestación de la enfermedad

Figure 1. Prevalence of autonomic dysfunction at enrollment in subjects with symptomatic ATTR, stratified according to TTR genotype



Cardiopatía

- 63 % miocardiopatía (72% EEUU Vs 32% en Sudamérica/Australasia)
- 19% marcapasos
- 21% antecedente de bloqueo, FA y otras arritmias
- 40% de los ECG basales eran anormales (desviación del eje a izquierda/patrón de infarto inferior; bloqueo de 1º grado; patrón de infarto anterior)
- 10% ECG de bajo voltaje (< a reportes previos)



Rapezzi, C. et al. Nat. Rev. Cardiol. 7, 398-408 (2010)

Waddington-Cruz M et al. Hereditary transthyretin amyloidosis: baseline characteristics of patients in the NEURO-TTR trial. *Amyloid*. 2018:1-9.



Alteraciones Oftálmicas

Alteración	n	%
Tear Break-up Test	379	79.5%
Schirmer Test	320	67%
Depósitos Iris	183	38.4%
Depósitos cristalino	157	32.9%
Iris festoneado	133	27.9%
Glaucoma	97	20%
Depósitos vitreos	83	17.4%
Vasculopatía conjuntival	68	14%
Angiopatía amiloidea retiniana	21	4%

Beirao et al. Ophthalmological manifestations in hereditary transthyretin (ATTR V30M) carriers: a review of 513 cases. *Amyloid*, 2015; 22(2): 117–122



Alteraciones del SNC y Renales

SNC (infiltración leptomeníngea) ¹

- Déficits Neurológicos Focales
- Epilepsia
- Hemorragia Cerebral
- Demencia

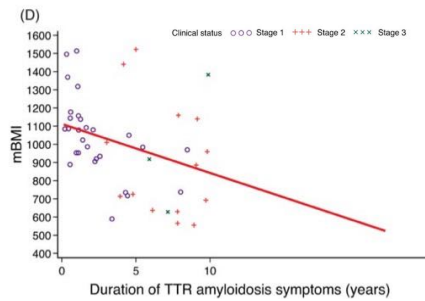
Nefropatía

- Proteinuria
- Alteración del Filtrado Glomerular

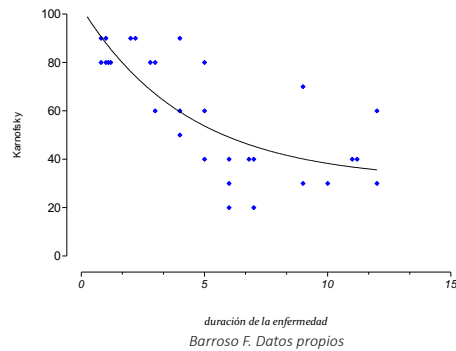
1. Maia LF, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:159–167



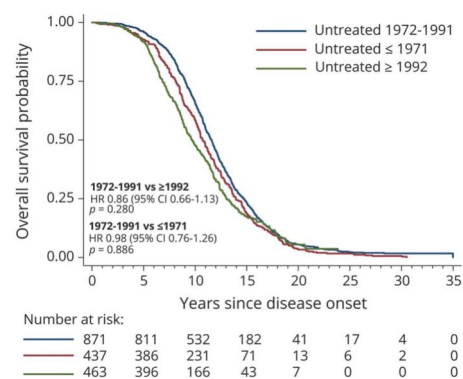
Discapitante



Coelho et al. Muscle Nerve 55: 323–332, 2017

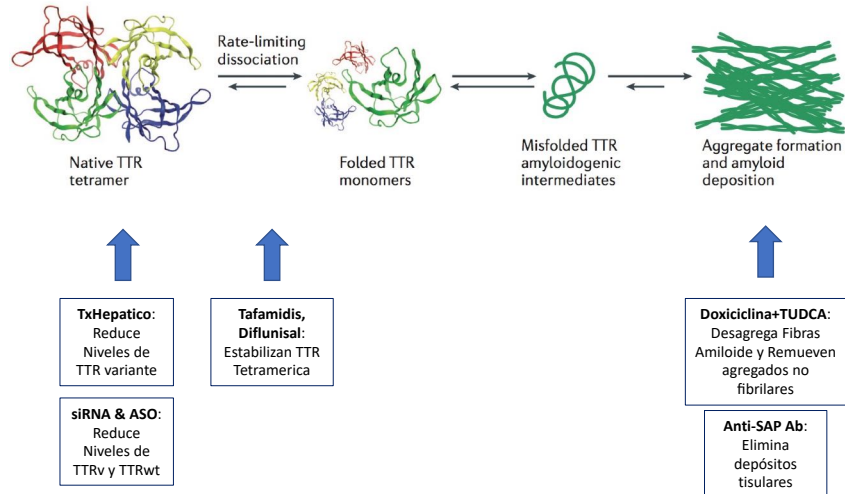


Supervivencia



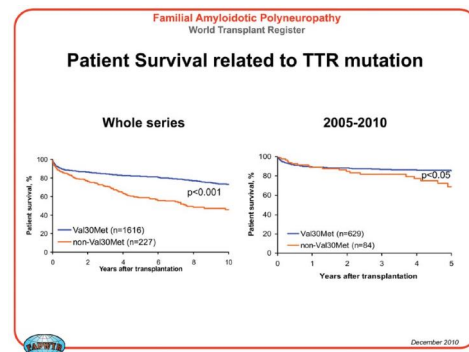
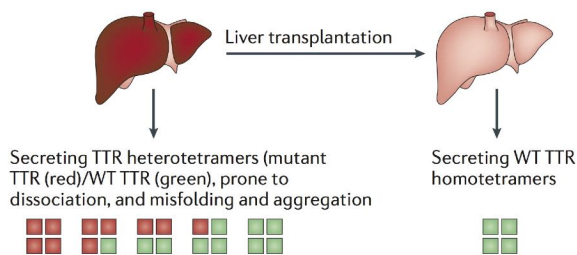
Coelho et al Neurology 2018;91(21):e1999-e2009

Estrategias Terapéuticas



Supresión de la Síntesis de Precusores ATTR

Trasplante Hepático - Holmgren et al. Lancet 1993; 341:1113-16



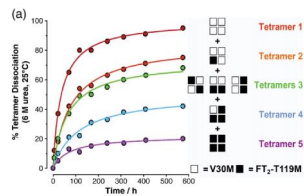
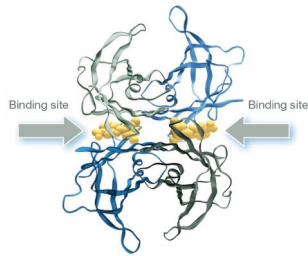
Benson M. Muscle Nerve 2013; 47: 157–162,



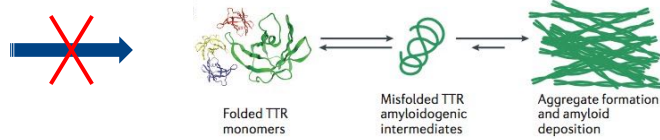
Estabilizadores de TTR:

Tafamidis - Coelho T et al. *Neurology* 2012;79(8):785-92

Diflunisal - Berk J et al. *JAMA*. 2013;310(24):2658-2667



Hammarström, Wiseman, Powers, Kelly.
Science (2003) 299: 713-716.

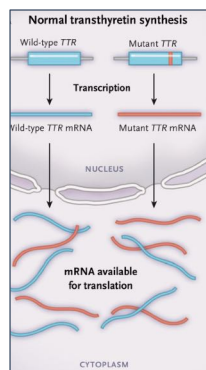


Eisele YS, et al. *Nat Rev Drug Discov*. 2015;14(11):759-780.

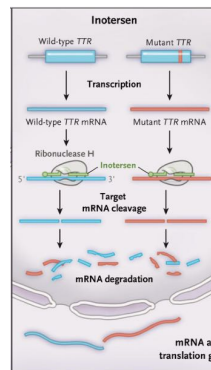


Supresión de la Síntesis de Precursores ATTR

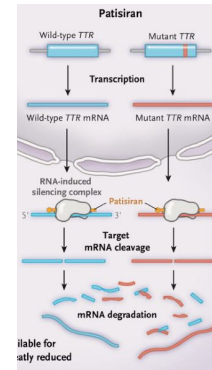
Silenciamiento Génico



Buxbaum *NEJM* 2018; 371:82-85



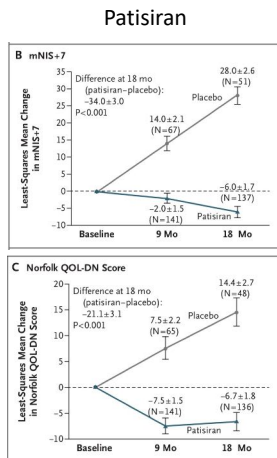
Adams D et al. *N Engl J Med* 2018; 379:11-21



Benson M et al. *N Engl J Med* 2018; 379:22-31

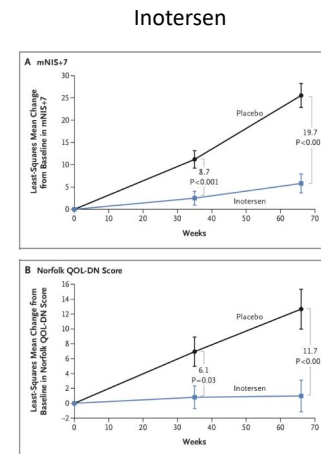


Supresión de la Síntesis de Precursores ATTR



Adams D et al. *N Engl J Med* 2018; 379:11-21

La supresión de la síntesis de TTR reduce la progresión del déficit neurológico y del deterioro de la calidad de vida en comparación con placebo



Benson M et al. *N Engl J Med* 2018; 379:22-31



Conclusiones

- La amiloidosis TTR hereditaria es inexorablemente progresiva y sin tratamiento la supervivencia media es de 10 años
- La polineuropatía sensitiva, motora y autonómica es una de las presentaciones clínicas más frecuentes y se asocia con malnutrición, pérdida de la locomoción y severo deterioro de la calidad de vida
- El trasplante hepático, los estabilizadores de TTR y los silenciadores génicos modifican el curso de la enfermedad favorablemente

