Manejo de portadores asintomáticos de mutaciones de la TTR

Ines Losada Lopez & Juan González-Moreno

Medicina Interna U-ATTR-HUSLL

ATTR HUSLL

Institut d'Investigació Sanitària Illes Balears IdISBa

Son Llàtzer HOSPITAL UNIVERSITARI

INDICE

- Introducción
  - ¿Porqué seguir a los portadores asintomáticos?
  - ¿Cuándo iniciar el seguimiento?
- ¿Cómo seguir a los portadores asintomáticos?
- ¿Cuándo deja de ser portador asíntomático y pasa a ser paciente?
- Conclusiones.

INTRODUCCIÓN

¿Por qué?

- Daño irreversible.
- Tratamientos actuales: frenan la evolución.
- Diagnóstico precoz.

¿Cuándo?

- Penetrancia incompleta
- Anticipación genética

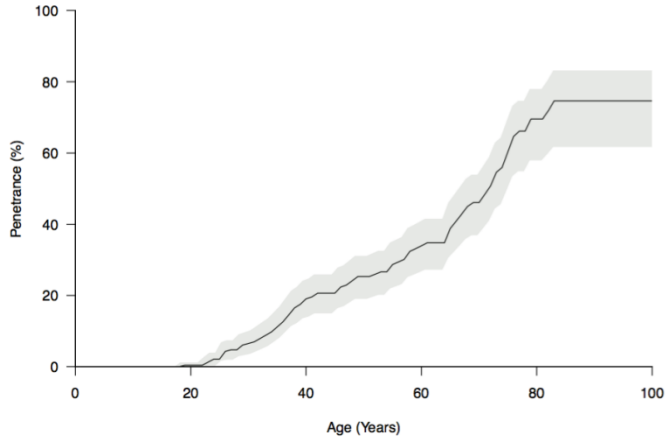
- Importante: conocer las características regionales y de la mutación en concreto.

PENETRANCIA

- **Concepto:** proporción de una población que expresa el fenotipo entre todos los que presentan un genotipo de un alelo determinado.
- **Diferencias entre cohortes:**
  -  – Plante-Bordeneuve et al, 2017. V50M: 3,1% (30aa)- 64,4% (80aa).
  -  – Gorram et al, 2020: 10% (40 aa)-71% (90 aa).
  -  – Saporta el al, 2009: 51% (40aa)-83% (> 60aa).
  -  – Plante-Bordeneuve et al, 2003: 56% (40aa)-91% (> 70aa)

PENETRANCIA

- ATTR HUSLL (2020):



	20	30	40	50	60	70	80	90
Penetrance	**0**	**6,9 [3,6-10,2]**	**19,5 [14.2-24,7]**	**25,3 [19.1-31,1]**	**34,8 [27,1-41,5]**	**48,4 [38.9-56,4]**	**69,5 [57.9-77,9]**	**74,6 [61,7-83,1]**

PENETRANCIA

- **Variabilidad:**
  - En las cohortes sueca y portuguesa > penetrancia si herencia **materna**.
    - Posible papel del **DNA mitocondrial** en la variabilidad fenotípica (Bonaíti et al, 2010)
  - El genero **masculino** > penetrancia (Gorram et al, 2020)
  - Distintas **mutaciones**:
    - Ser77Phe: 7%-65,8%. (Plante-Bordeneuve et al, 2017).
    - V122I: 0,8% (<60aa)- 2,6% (> 60aa) (Agbor-Etang et al, 2021).

ANTICIPACIÓN

- **Concepto:** Fenómeno por el que los signos y síntomas de algunas afecciones genéticas se tornan más graves o aparecen en edades más tempranas a medida que el trastorno pasa de una generación a la siguiente.
- **Diferencias entre cohortes:**
  -  Lemos et al, 2013: AC media de 6,9 años.
  -  Andreou el al, 2018: AC media de 8,3 años.
  -  Misu et al, 2000: AC media de 11,5 años.
  -  Gorram et al, 2020: AC media de 11,7 años.

ANTICIPACIÓN

- ATTR HUSLL (2020):

	Parents ($n = 27$)	Offsprings ($n = 37$)	p Value
AO	55 (18)	39 (12)	<.001
Females (%)	41.3	43.2	NS
AO (females)	59 (19)	40 (15)	.006
AO (males)	52 (16)	38 (11)	.003

AO: age at onset; NS: not significant ($p > .05$).

AC media de 16 años

ANTICIPACIÓN

- **Variabilidad:**
  - En las cohortes sueca y portuguesa > anticipación si herencia **materna**.
  - En la cohorte japonesa sólo se vio AC entre los “early-onset”
  - No se conoce retraso significativo en edad de debut (formas cardiológicas?)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

¿Cómo?

- Educación del portador:
  - Síntomas iniciales
  - Comunicación directa
- Test diagnósticos:
  - Detección de portadores
  - Exploración física
  - Estudios específicos

SÍNTOMAS INICIALES

Neuropathic symptoms
Positive sensory symptoms
Spontaneous pain
- Burning pain
- Sharp pain
- 'Sunburn-like' pain
- Paroxysmal pain

Evoked pain
- Allodynia

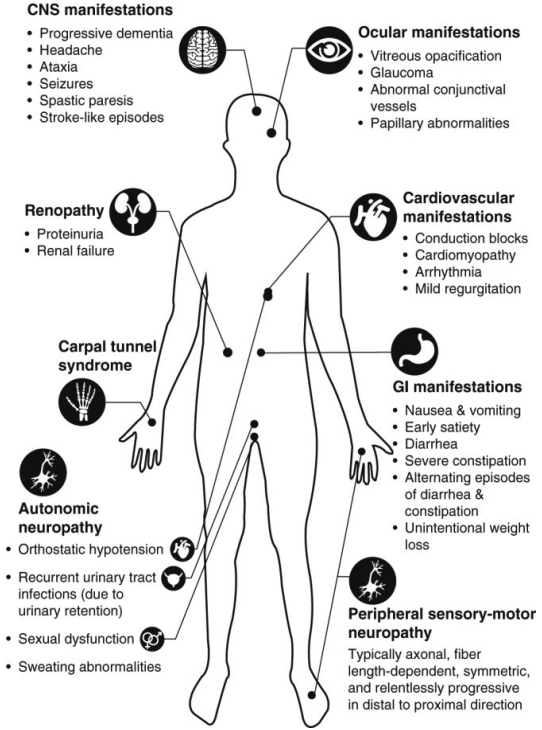
Non-painful sensations
- Paraesthesia
- Restless leg syndrome

Negative sensory symptoms
Sensory loss
- Superficial proprioceptive

Autonomic symptoms
Sexual dysfunction
Impaired bladder function
Constipation alternating with diarrhoea (*de novo*)
Early satiety
Orthostatic dizziness/syncope
Unintentional weight loss

Cardiac symptoms
Dyspnoea on exercise and at rest
Orthopnoea
Syncope
Palpitations
Pulmonary oedema

Conceicao et al. 2019



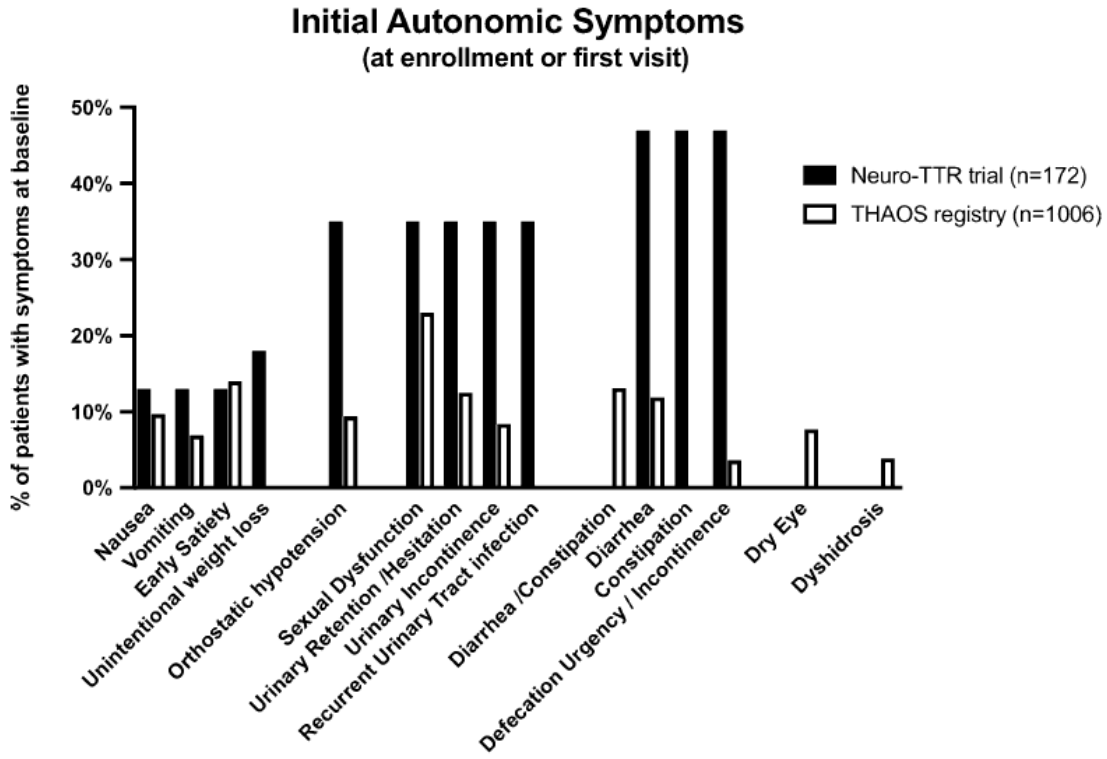
Conceicao et al. 2016

SÍNTOMAS INICIALES

Val50Met	Val50Met	Non-Val50Met	Non-Val50Met
			
Val30Met early onset (<50 years)	Val30Met late onset (>50 years)/ Non-Val30Met mixed phenotype		Non-Val30Met cardiac phenotype (onset >65 years) For example, Val122Ile, Ile68Leu, Leu111Met, Leu58His, Thr60Ala
• Small-fibre neuropathy • Motor neuropathy • Dysautonomia • Cardiac conduction disturbances • Gastrointestinal dysfunction • Ophthalmopathy: dry eye/vitreous opacities/secondary amyloid glaucoma	• Sensory and motor neuropathy • Subtle autonomic signs • Cardiomyopathy • Cardiac conduction disturbances • Ophthalmopathy: dry eye/vitreous opacities/ secondary amyloid glaucoma (more rarely) • Bilateral carpal tunnel syndrome		• Symptoms associated with heart failure with preserved or mildly depressed ejection fraction – no cavity enlargement and symmetrical increase in wall thickness • Cardiac conduction disturbances • Disproportionately elevated NT-proBNP • Relatively high frequency of bilateral carpal tunnel syndrome
Renal involvement has been described in a sub-group of Portuguese patients with intermediate onset and female predominance			Neuropathy and/or dysautonomia is rarely present, in contrast to other genetic variants
Diagnosis <2 years from symptom onset in endemic regions	Diagnosis >2 years from symptom onset in non-endemic regions		Patients have a prognosis of only 2.5–5 years' survival from disease onset

NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide.

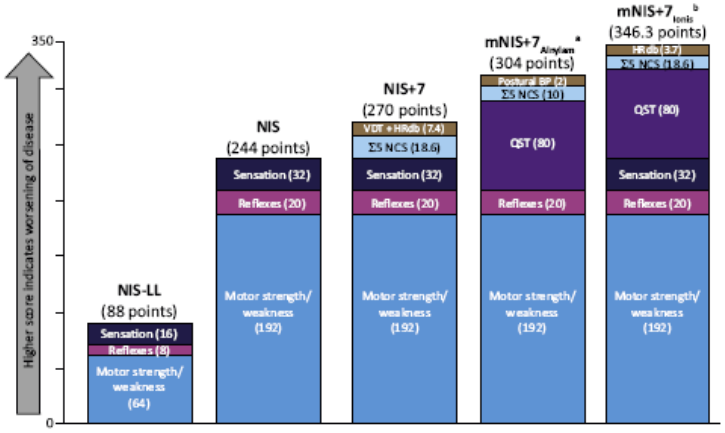
Conceicao et al. 2019



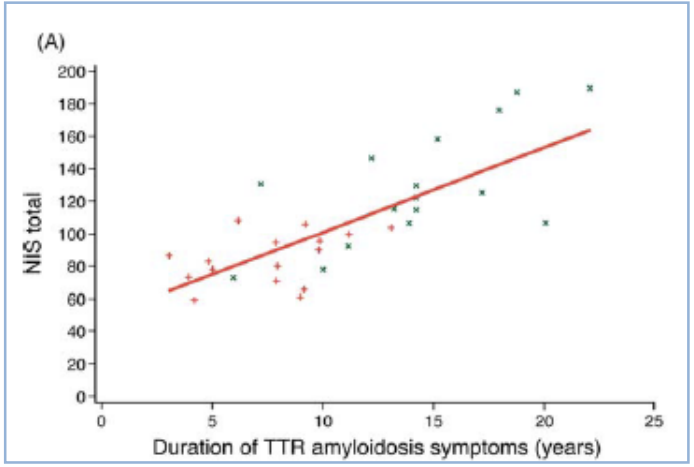
Gonzalez-Duarte A, Valdés-Ferrer SI, Cantú-Brito C. Characteristics and natural history of autonomic involvement in hereditary ATTR amyloidosis: a systematic review. Clin Auton Res. 2019 Sep;29(Suppl 1):1-9.

HERRAMIENTAS

- **NIS:**



Dyck et al. J Neurol Sci. 2019

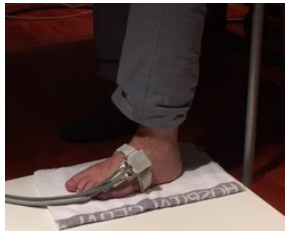


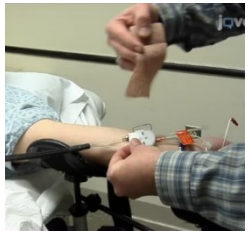
Coelho T et al. Muscle Nerve. 2017

HERRAMIENTAS

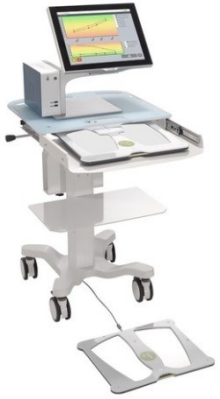
ESTUDIO FIBRA FINA/DISAUTONOMÍA

- QST
  - Frío
  - Dolor por calor
  - Vibración





- Sudoscan
  - Conductancia del cloro: marcador de función gland sudoríparas.
- Respuesta simpático cutánea
  - Respuesta sudorípara a estímulo eléctrico.
- Intervalo RR
  - Actividad del sistema nervioso autónomo sobre la función cardiaca.



GUÍAS CLÍNICAS/RECOMENDACIONES

Recommendations for presymptomatic genetic testing and management of individuals at risk for hereditary transthyretin amyloidosis

Laura Obici[a], Jan B. Kuks[b], Juan Buades[c], David Adams[d], Ole B. Suhr[e], Teresa Coelho[f], Theodore Kyriakides[g], from the European Network for TTR-FAP (ATTReuNET)

Curr Opin Neurol 2016, 29 (suppl 1):S27–S35

GUÍAS CLÍNICAS/RECOMENDACIONES

Recommendati
testing and ma
hereditary tran

Laura Obic
Teresa Coe
TTR-FAP (

	Follow-up		Confirmation of diagnosis	Specialist involvement
	Baseline	12 months[a]		
History/clinical examination			Onset of symptoms and/or signs	Neurologist[b] Cardiologist[b]
Clinical questionnaire	√	√	Change in physiological tests (NCS, ECG) compared with baseline	Gastroenterologist Internal medicine specialist[b] Nephrologist
BMI	√	√		
Sensorimotor				
Temperature pain sensitivity in the feet and legs	√	√	**Confirmatory**	
NIS	√	√	Biopsy evidence of amyloid	
Electromyography, NCS	√	√		
Sympathetic skin response	√			
Quantitative sensory testing[c]	√	√		
Cardiac				
ECG[d]	√	√		
Echocardiography[d]	√	√		
NT-proBNP[d]	√	√		
Cardiac denervation[e,f]	√			
Renal function				
Microalbuminuria[g]	√	√		
Autonomic				
Heart rate response/variability[d]	√	√		
Gastrointestinal	√	√		
Sweat test[e,f,h]	√	√		
Erectile dysfunction	√	√		

Curr Opin Neurol 2016, 29 (s

GUÍAS CLÍNICAS/RECOMENDACIONES

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

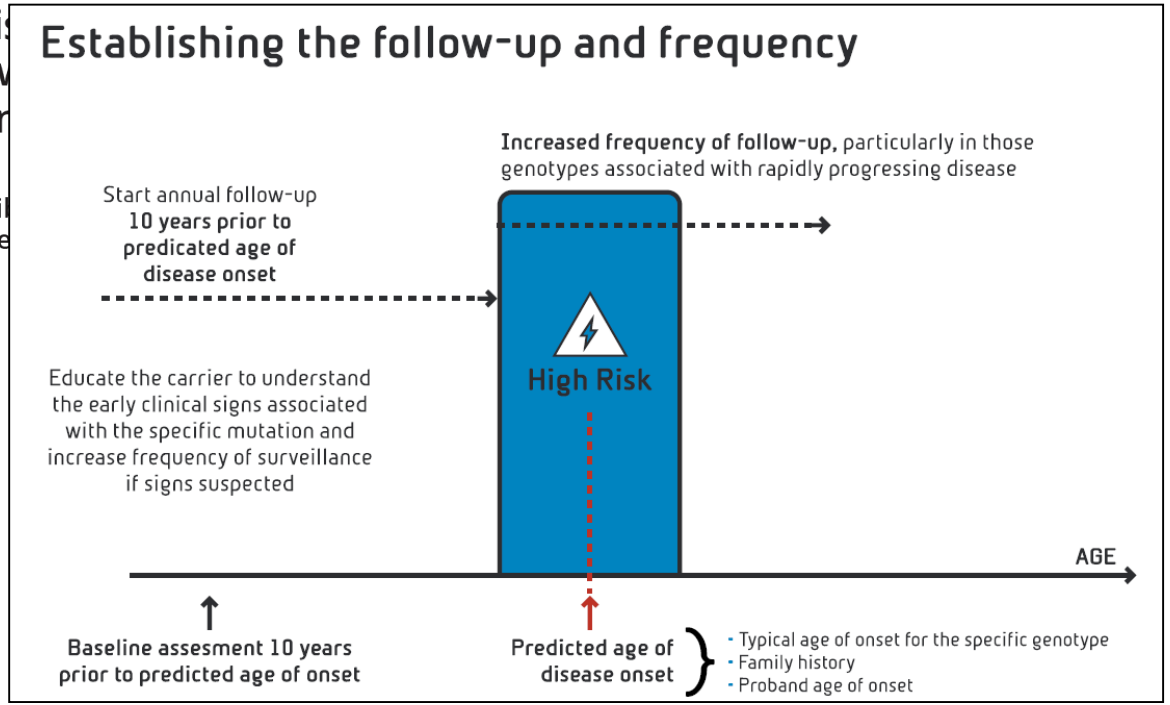
Isabel Conceição, Thibaud Damy, Manuel Romero, Lucía Galán, Shahram Attarian, Marco Luigetti, Menachem Sadeh, Stayko Sarafov, Ivailo Tournev & Mitsuharu Ueda

Conceicao et al. 2019

GUÍAS CLÍNICAS/RECOMENDACIONES

Early diagnosis
targeted follow
gene mutation

Isabel Conceição, Thil
Attarian, Marco Luige
Mitsuharu Ueda



Conceicao et al. 2019

GUÍAS CLÍNICAS/RECOMENDACIONES

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

Isabel Conceição, Thibaud Damy, Manuel Romero, Lucía Galán, Shahram Attarian, Marco Luigetti, Menachem Sadeh, Stayko Sarafov, Ivailo Tournev & Mitsuharu Ueda

	Clinical evaluation			Neurophysiology				Biomarkers			Cardiac evaluation			
	NIS	BP supine vs orthostatic	BMI	NCS	Sudomotor (SSR/Sudoscan™)	hRDB RR	QST	NT-proBNP	Troponin	Blood/urine sample	Scintigraphy 99mTc-DPD	MRI	Echo	ECG
Val30Met early onset	+	+	+	+	+	+	+	+	−	+	−	−	+	+
Val30Met late onset	+	+	+	+	±	−	±	+	+	+	+	−	+	+
Non-Val30Met / cardiac phenotype	−	+	+	−	−	−	−	+	+	+	+	+	+	+
Mixed phenotype	+	+	+	+	+	+	+	+	−	+	−	−	+	+

Conceicao et al. 2019

GUÍAS CLÍNICAS/RECOMENDACIONES

Monitoring of asymptomatic family members at risk of hereditary transthyretin amyloidosis for early intervention with disease-modifying therapies

Mitsuharu Ueda[a,*], Yoshiki Sekijima[b], Haruki Koike[c], Taro Yamashita[a], Tsuneaki Yoshinaga[b], Tomonori Ishii[d], Yukio Ando[a,e]

Journal of the Neurological Sciences 414 (2020) 116813

GUÍAS CLÍNICAS/RECOMENDACIONES

Monitoring of asymptomatic family members at risk of hereditary transthyretin amyloidosis for early intervention with disease-modifying ther

Mits
Tom

Assessment	Frequency	
	Annually	Every 3–5 years
Medical interview (sensation, movement, autonomic nerve function [orthostatic hypotension, gastrointestinal symptoms, and dysuria], weight loss, heart failure, arrhythmia, and ocular symptoms)	✓	✓
Physical examination (neurological, autonomic, cardiac, gastrointestinal, and ocular symptoms)	✓	✓
Blood test		
BNP (or NT-proBNP), TnT, transthyretin, albumin, and creatinine	✓	✓
TSH, free T3, and free T4		✓
Renal function (eGFR and urinary microalbumin)	✓	✓
Blood pressure	✓	✓
ECG (R-R interval)	✓	✓
Holter ECG		✓
Echocardiogram	✓	✓
^{99m}Tc-PYP myocardial scintigraphy		✓
Ophthalmologic examination[a]	✓[b]	✓
Information sharing for treatment options and clinical trials	✓	✓
Genetic counseling	✓	

Journal of the Neurological Sciences 414 (2020) 116813

HUSLL

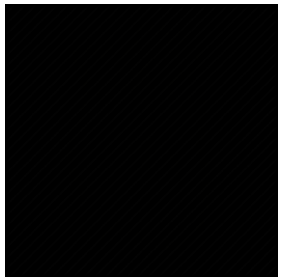
- Anamnesis y exploración física
- IMC
- TA decúbito y bipedestación
- Laboratorio y urinanálisis
- Cuestionarios QoL (COMPASS, Norfolk)

1,5 años

ATTR HUSLL

- NIS
- Sudoscan
- EMG
- QST
- RSC
- hRBD RR

1,5 años



- NT-proBNP
- Troponina
- ECG

1,5 años

- Gammagrafía 99mTc-DPD
- RMI
- ETT
- Holter ECG

2-3 años

HUSLL

ATTR HUSLL

- Anamnesis y exploración física
- IMC
- TA decúbito y bipedestación
- Laboratorio y urinanálisis
- Cuestionarios QoL (COMPASS, Norfolk)

1,5 años

- NIS
- Sudoscan
- EMG
- QST
- RSC
- hRBD RR

1,5 años

- NT-proBNP
- Troponina
- ECG

1,5 años

- Gammagrafía 99mTc-DPD
- RMI
- ETT
- Holter ECG

2-3 años

HUSLL

- Según las manifestaciones clínicas referidas se realizarán otras EECC no incluidas en el protocolo.

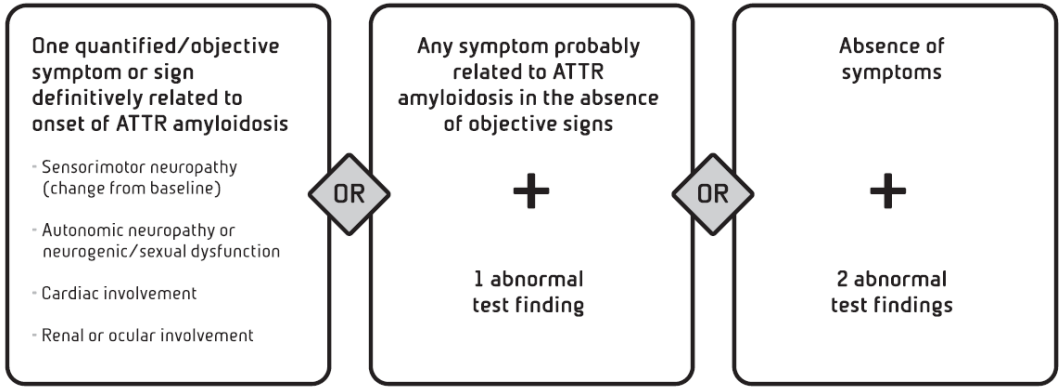
DIAGNÓSTICO

¿Cuándo se considera el inicio de la enfermedad?

- Desde el inicio de síntomas
- Desde el inicio de test patológicos
- Desde el inicio de depósito de amiloide

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

Isabel Conceição, Thibaud Damy, Manuel Romero, Lucía Galán, Shahram Attarian, Marco Luigetti, Menachem Sadeh, Stayko Sarafov, Ivailo Tournev & Mitsuharu Ueda

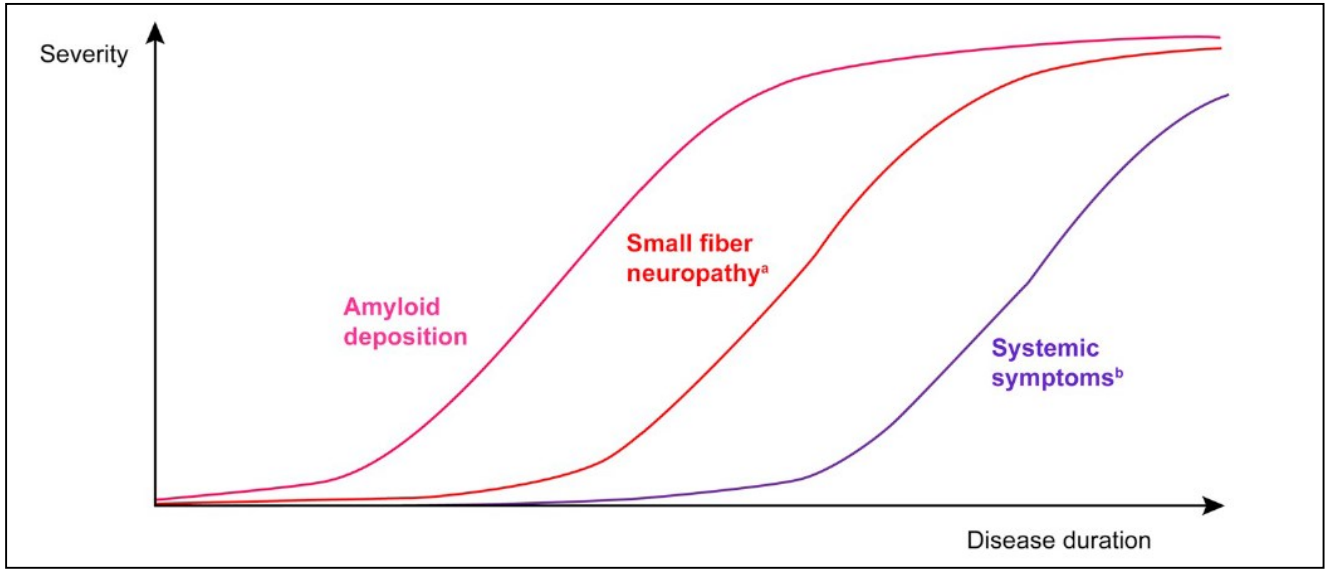


Conceicao et al. 2019

GUÍAS CLÍNICAS/RECOMENDACIONES

Monitoring of asymptomatic family members at risk of hereditary transthyretin amyloidosis for early intervention with disease-modifying therapies

Mitsuharu Ueda[a,*], Yoshiki Sekijima[b], Haruki Koike[c], Taro Yamashita[a], Tsuneaki Yoshinaga[b], Tomonori Ishii[d], Yukio Ando[a,e]



Journal of the Neurological Sciences 414 (2020) 116813

Progressive symmetric sensory-motor neuropathy

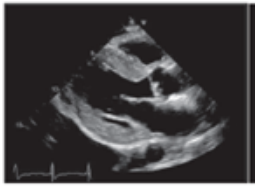
+ ≥1 of the following

- **Family history**
- **Early autonomic dysfunction**
  (e.g., erectile dysfunction or postural hypotension)
- **GI complaints**
  (e.g., chronic diarrhea, constipation, or diarrhea/constipation)
- **Unexplained weight loss**
- **Cardiac hypertrophy, arrhythmias, ventricular blocks, or cardiomyopathy**
- **Bilateral carpal tunnel syndrome**
  (especially if also present in family members)
- **Renal abnormalities**
  (e.g., albuminuria or mild azotemia)
- **Vitreous opacities**

Additional alert signs:

- Rapid disease progression
- Failure of response to prior therapies

Conceição et al, 2016



Increased LV wall thickness without dilated LV on echocardiogram

+ ≥1 of the following Red-flags

Demographic	Elderly men over the age of 60 years
Family history	Progressive neuropathy
	HF at early age
Clinical history	HFpEF in the absence of hypertension
	Bilateral carpal tunnel syndrome
	Lumbar spinal stenosis
	Newly diagnosed hypertrophic cardiomyopathy over the age of 60 years
	Low flow aortic valve stenosis
	Angina despite normal coronary angiogram
	Repeated episodes of embolic stroke
	Pacemaker implantation for an advanced atrioventricular block or symptomatic bradycardia
Clinical examination	Signs of right-sided HF
	Intractable pleural effusions
	Signs of peripheral neuropathy
	Orthostatic hypotension
Imaging	Low QRS voltage or pseudo-infarction pattern on ECG
	Any heart block on ECG
	Atrial fibrillation on ECG
	Right ventricular hypertrophy on Echo
	Biatrial enlargement with normal ventricular chamber size on Echo
	Atrial septal or cardiac valve thickening on Echo
	Pericardial effusion on Echo
	Restrictive filling pattern on Echo
	Apical sparing pattern on Echo
	CMR with LGE
Alert signs	Intolerance to standard HF medications: ACE-I, ARB, beta-blockade, CCB, digitalis
	Symptomatic hypotension or resolution of hypertension in previously hypertensive patients

Yamamoto et al, 2019

- Inicio de enfermedad:
  - Síntomas de PNP sensitivo-motora o disautonómica.

    +

  - Alteraciones específicas en los estudios ENG :
    - Datos de afectación de fibra gruesa.

      o

    - Tres test patológicos de afectación de fibra fina o disautonomía (Sudoscan, QST, intervalo R-R, RSC).

ATTR HUSLL

- Inicio de enfermedad:
  - Síntomas específicos de afectación orgánica.

    +

  - Biopsia positiva para amiloide


Dr. Juan González
Medicina Interna
Dra. Mercedes Usón
Neurología
Dr. Adrián Rodriguez
Coordinación
investigación
Dra. Inés Losada
Medicina Interna
Dra. Eugenia Cisneros
Coordinación
investigación
Dra. Cristina Descals
Neurología
ATTR
HUSLL
Dr. Hernán Andreu
Digestivo
Dr. Antoni Figuerola
Neurología
Dr. Tomás Ripoll
Cardiología
Dr. Francisco J. Vega
Oftalmología
Dr. Carles Montalà
Neurología
Dra. M Asunción Ferrer
Nefrología
Lda. Luisa Ayala
Nutrición

CONCLUSIONES

- Síntomas clave: educación del paciente.
- Visitas regulares: cada 12-24 meses.
  - Anamnesis y exploración física.
  - Estudios conducción nerviosa (fibra fina/disautonomía) +- cardiológicos
- Diagnóstico precoz
- Inicio de enfermedad y progresión: sin consenso.

MUCHAS GRACIAS

jgonzalez4@hsll.es
ialosada@hsll.es