



Patologia	Amiloidose hereditária ATTR (hATTR) (ORPHA:271861)
<i>Descrição clínica</i>	<p>Epidemiologia: Estima-se que a amiloidose hereditária ATTR (hATTR) afete mais de 10.000 indivíduos em todo o mundo.</p> <p>Descrição clínica: O início da doença ocorre geralmente na vida adulta, com a idade e os sintomas de apresentação dependendo em grande parte do genótipo. Os sinais iniciais incluem dor, perda da sensação de temperatura e dormência ou formigueiro nas extremidades dos membros inferiores. A neuropatia motora inicia-se progressivamente, causando instabilidade na marcha, incapacidade de andar sem ajuda e, em última instância, necessidade de cadeira de rodas. Sintomas autonómicos, incluindo alterações intestinais, saciedade precoce, hipotensão ortostática e disfunção erétil, podem aparecer nos estágios iniciais da doença, particularmente em doentes com fenótipo de início precoce. O envolvimento cardíaco, com sinais de cardiomiopatia infiltrativa que leva à insuficiência cardíaca, desenvolve-se na maioria dos doentes. A maioria dos doentes é, portanto, classificada como tendo um fenótipo misto (neurológico e cardíaco).</p> <p>Etiologia: Mais de 140 mutações no gene <i>TTR</i> estão atualmente associadas à hATTR. As mutações causam instabilidade do tetrâmero da TTR, remodelação proteolítica e dissociação em monómeros, levando a dobramento incorreto, agregação e deposição como amiloide em tecidos e órgãos.</p> <p>Métodos de diagnóstico: Testes genéticos para identificação de uma variante patogénica em heterozigotia no gene <i>TTR</i> e biópsia tecidual (de preferência não invasiva, como de glândula salivar menor labial, tecido adiposo subcutâneo ou mucosa do recto) são necessários para um diagnóstico completo. A birrefringência verde na microscopia de luz polarizada após coloração com vermelho Congo demonstra depósitos amilóides. Na ausência de gamapatia monoclonal sérica e/ou urinária, a cintigrafia óssea com score Perugini ≥ 2 representa uma evidência indireta de deposição de amiloide TTR. Os depósitos amilóides devem ser tipificados por imunohistoquímica ou espectrometria de massa para diagnóstico definitivo quando um doente também apresenta gamapatia monoclonal sérica e/ou urinária.</p> <p>Diagnóstico diferencial: O diagnóstico diferencial inclui neuropatia diabética, polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica e amiloidose AL, AGel e AApoAI. O aumento da espessura da parede ventricular esquerda deve ser diferenciado de cardiopatia hipertensiva, hipertrofia concêntrica de estenose aórtica, miocardiopatia hipertrófica ou outras miocardiopatias infiltrativas, como a doença de Fabry.</p> <p>Diagnóstico pré-natal: O diagnóstico pré-natal e pré-implantatório é possível quando a variante patogénica foi previamente identificada num membro da família. No entanto, para variantes no <i>TTR</i> associadas a um fenótipo de início tardio, o diagnóstico pré-natal é muito raramente solicitado, particularmente à luz de terapias modificadoras da doença emergentes.</p> <p>Aconselhamento genético: A hATTR é transmitida de forma dominante. O aconselhamento genético é altamente recomendado aos familiares dos doentes em risco, informando-os de que existe um risco de recorrência de 50% em irmãos e descendentes. Os testes pré-sintomáticos são cada vez mais oferecidos na hATTR devido às terapias modificadoras da doença emergentes.</p>

	<p>Vigilância e tratamento: Existem duas classes diferentes de terapêuticas modificadoras da doença para a amiloidose hereditária por transtirretina: estabilizadores de TTR e agentes silenciadores do gene. O tafamidis é o primeiro da classe dos estabilizadores da transtirretina que evita o dobramento incorreto e a agregação, estabilizando a estrutura nativa da proteína. Está aprovado para a hATTR com polineuropatia de estadió 1 da PAF na dose de 20 mg/dia e para a hATTR com cardiomiopatia na dose de 61 mg/dia. Os agentes silenciadores do gene aprovados pela EMA para a hATTR com polineuropatia (fases 1 e 2 da PAF) incluem os agentes de RNAi patisiran e vutrisiran e o oligonucleótido antisense (ASO) inotersen.</p> <p>Prognóstico: O prognóstico depende do estágio da doença no início do tratamento. O envolvimento cardíaco avançado está associado a pior prognóstico.</p>
<p><i>Para saber mais</i></p>	<p>https://www.orpha.net/pt/disease/detail/271861</p> <p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1194/</p> <p>https://www.ulssm.min-saude.pt/neurociencias-e-saude-mental/neurologia/centro-de-referencia-de-paramiloidose-familiar/</p> <p>http://www.paramiloidose.com/</p> <p>https://www.testegenetico.com/noticias/um-olhar-raro-exposicao-virtual/</p>