



WEBINAR ECM

**LA POLINEUROPATIA HATTR:
VERSO UN PROTOCOLLO
DIAGNOSTICO REGIONALE -
INSTANT FAP-Network**

28 ottobre 2020
ore 17.00 - 18.30

**UNA PROPOSTA DI PROTOCOLLO DIAGNOSTICO
DIFFERENZIALE**

Silvia Bocci

*Azienda Ospedaliera Universitaria Senese
UOC Neurologia e Neurofisiologia Clinica*

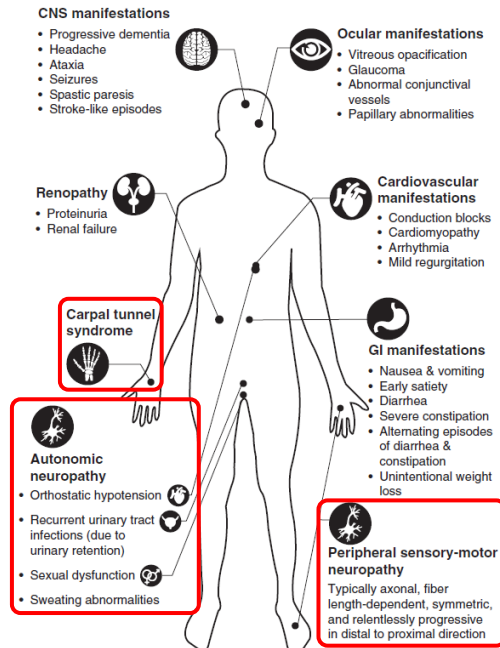
POLINEUROPATIA HATTR, UNA DIAGNOSI DIFFICILE

Eterogeneità di
presentazione clinica

Patologia rara

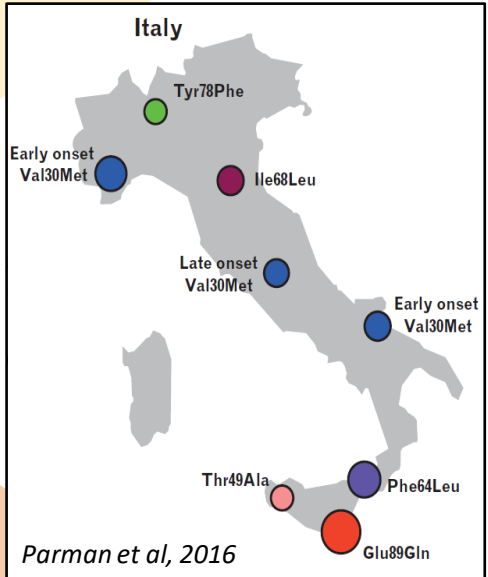
Variabilità
fenotipica tra
diverse mutazioni

Espressività
variabile delle
singole mutazioni



Conceição et al, 2016

**Problema
diagnostico**



Italia area non
endemica

Cluster di
diverse
mutazioni in
alcune regioni

Eterogeneità
elettrofisiologica

Frequente assenza di
storia familiare

POLINEUROPATIA HATTR, UNA DIAGNOSI DIFFICILE

FENOTIPI CLINICO-ELETTROFISIOLOGICI

Presentazione tipica	Polineuropatia assonale progressiva, sensitivo-motoria, lunghezza-dipendente
Altre presentazioni	Polineuropatia demielinizzante (criteri EFNS/PNS per CIDP soddisfatti)
	Polineuropatia assonale non lunghezza-dipendente o asimmetrica
	Sindrome del tunnel carpale bilaterale (CTS)
	Polineuropatia sensitiva pura
	Neuropatia delle piccole fibre
	Multiradicolopatia lombosacrale in stenosi del canale
	Disautonomia periferica pura
	Multineuropatia motoria pura (SLA-like)
	Multineuropatia subacuta mista
	Polineuropatia acuta (GBS-like)

(Miopatia amiloidotica)



POSSIBILI MISDIAGNOSI

ITER DIAGNOSTICO - NEUROPATIE

Sintomi e segni neuropatici

- Sintomi sensitivi positivi e negativi
- Assenza ROT
- Ipostenia
- Atassia sensitiva
- Difficoltà nella deambulazione, necessità di ausili
- Distribuzione sintomi (simmetrici/asimmetrici, AAI vs AAS)

Storia clinica e familiare

- Familiarità per PNP
- Diabete mellito
- Abuso alcool
- Neoplasie
- Terapie in corso e pregresse
- Disturbi disautonomici
- Disturbi cardiaci
- Disturbi oculari
- Disturbi renali
- Disturbi osteoarticolari

Decorso temporale

- Acuto-subacuto
- Cronico: lentamente (anni) o rapidamente (mesi) progressivo
- Relapsing-remitting

Esame elettrofisiologico

- PNP assonale sensitivo-motoria, lunghezza dipendente
- PNP demielinizzante (criteri EFNS/PNS per CIDP)
- PNP assonale sensitivo-motoria non lunghezza-dipendente o asimmetrica
- PNP sensitiva pura
- Mononeuropatia focale
- Multineuropatia
- SFN (SSR)
- Radicolopatia/multiradicolopatia

Esami bioumorali

- Glicemia e Hb glicata
- Vit. B12, acido folico
- Elettroforesi e immunofissazione sierica e urinaria
- Sierologia epatiti, HIV, Lue, Borrelia
- Funzionalità renale, azotemia, proteinuria, microalbuminuria
- Funzionalità tiroidea
- Markers paraneoplastici, anticorpi anti-Ag onconeurali
- Profilo reumatologico
- Anticorpi anti-gangliosidi, anti-MAG
- Rachicentesi (dissociazione albumino-citologica)
- Analisi genetiche

Risposta alla terapia

- Immunoterapia (IVIg, corticosteroidi, PEX)
- Chemioterapia
- Terapia chirurgica

Esami strumentali

- TC/PET total body
- Test disautonomici, LEP, Sudoscan
- Biopsia cutanea (IENFD, denervazione gh. sudoripare)
- Biopsie (nervo, muscolo, altro)
- Ecografia del nervo (CSA)
- RMN (morfologia e trattografia)

Consulenze specialistiche

- Cardiologia
- Oculistica
- Nefrologia
- Endocrinologia
- Ematologia
- Reumatologia

POLINEUROPATIA HATTR, UNA DIAGNOSI **non così** DIFFICILE

Paziente riferito da altro specialista (Cardiologo, Nefrologo, Ematologo...) con quesito clinico “...amiloidosi...”

- Ricerca **red flags** clinico-anamnestiche

Sintomi e segni neuropatici

- **Sintomi sensitivi distali**, frequente il dolore
- **Dissociazione sensitiva** (ipo-anestesia termo-dolorifica con sensibilità tattile e propriocettiva conservate)

Decorso temporale

- **Progressivo nell'arco di mesi**

Risposta alla terapia

- **Mancata risposta a precedenti terapie**

Storia clinica e familiare

- **Familiarità per PNP**
- **Storia STC** (bilaterale, chirurgico, senza fattori predisponenti)
- **Disautonomia** (ipotensione ortostatica, impotenza, stipsi e/o diarrea, nausea, vomito, alterata sudorazione, incontinenza e/o ritenzione urinaria)
- **Calo ponderale inspiegato**
- **Storia rottura tendine bicipite brachiale**
- **Disturbi cardiaci** (scompenso cardiaco, blocchi di conduzione, aritmie, cardiomiopatia)
- **Disturbi oculari** (opacità vitreali, glaucoma, cheratocongiuntivite secca, anomalie pupille)
- **Disturbi renali** (proteinuria, s. nefritica, IRC, anemia)

- Studio elettrofisiologico appropriato (requisiti minimi)

- ✓ 2 VCM e 2 VCS AAll
 - ✓ 1 VCM e 2 VCS AASS
 - ✓ Ricerca STC bilaterale (anche senza sintomi)
 - ✓ SSR
 - ✓ EMG ad ago (distretti sintomatici o ENG alterati)
- AAN recommendations, *Neurology* 2005;64(2):199-207

- **PNP assonale sensitivo-motoria, lunghezza dipendente**
- **STC bilaterale**

- PNP demielinizzante (criteri EFNS/PNS per CIDP)
- Radicolopatia/multiradicolopatia lombosacrale
- PNP assonale sensitivo-motoria non lunghezza-dipendente o asimmetrica
- PNP sensitiva pura
- SFN
- Multineuropatia

Esami strumentali

- **Test disautonomici**, LEP, Sudoscan
- **Biopsia (GPO, gh. salivari minori, mucosa rettale, rene, nervo)**

Consulenze specialistiche

- **Valutazione cardiologica**
- **Valutazione oculistica**
- **Valutazione nefrologica**

Analisi genetica

- **Sequenziamento gene TTR**

↑
Gold standard

POLINEUROPATIA HATTR, UNA DIAGNOSI DIFFICILE

Paziente intercettato da laboratorio EMG, con disturbi neuropatici, senza quesito clinico mirato...

QUANDO SOSPETTARE HATTR?

- Presenza di **red flags** clinico-anamnestiche

Sintomi e segni neuropatici

- **Sintomi sensitivi distali**, frequente il dolore
- **Dissociazione sensitiva** (ipo-anestesia termo-dolorifica con sensibilità tattile e propriocettiva conservate)

Storia clinica e familiare

- **Familiarità per PNP**
- **Storia STC** (bilaterale, chirurgico, senza fattori predisponenti)
- **Disautonomia** (ipotensione ortostatica, impotenza, stipsi e/o diarrea, nausea, vomito, alterata sudorazione, incontinenza e/o ritenzione urinaria)
- **Calo ponderale inspiegato**
- **Storia rottura tendine bicipite brachiale**
- **Disturbi cardiaci** (scompenso cardiaco, blocchi di conduzione, aritmie, cardiomiopatia)
- **Disturbi oculari** (opacità vitreali, glaucoma, cheratocongiuntivite secca, anomalie pupille)
- **Disturbi renali** (proteinuria, s. nefritica, IRC, anemia)

Decorso temporale

- **Progressivo nell'arco di mesi**

Risposta alla terapia

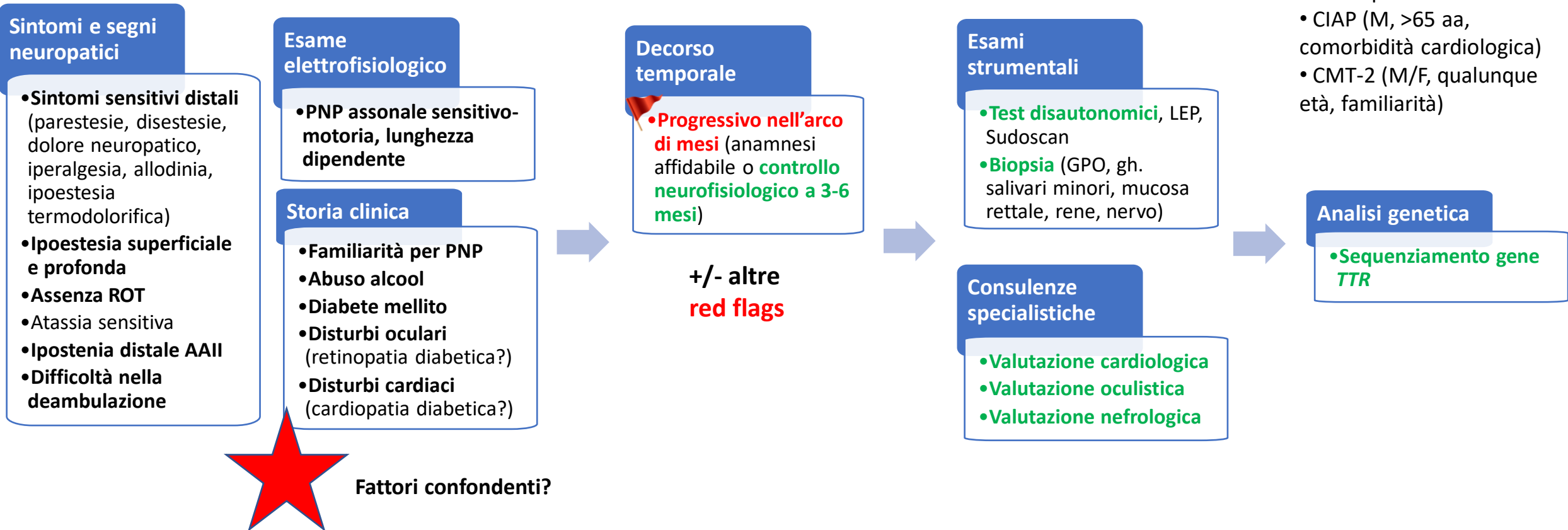
- **Mancata risposta a precedenti terapie**

POLINEUROPATIA HATTR, UNA DIAGNOSI DIFFICILE

Paziente intercettato da laboratorio EMG, con disturbi neuropatici, senza quesito clinico mirato...

QUANDO SOSPETTARE HATTR?

- Presentazione “classica” con **pnp assonale sensitivo-motoria lunghezza-dipendente**

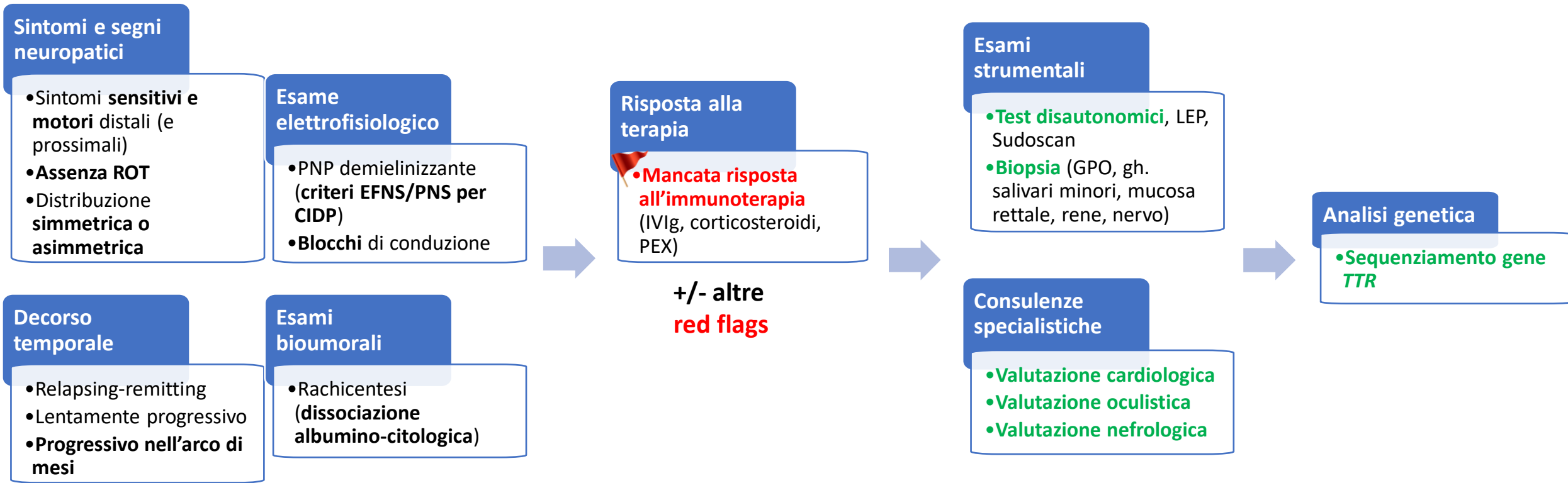


POLINEUROPATIA HATTR, UNA DIAGNOSI DIFFICILE

Paziente intercettato da laboratorio EMG, con disturbi neuropatici, senza quesito clinico mirato...

QUANDO SOSPETTARE HATTR?

- Fenotipo elettrofisiologico **CIDP-like**

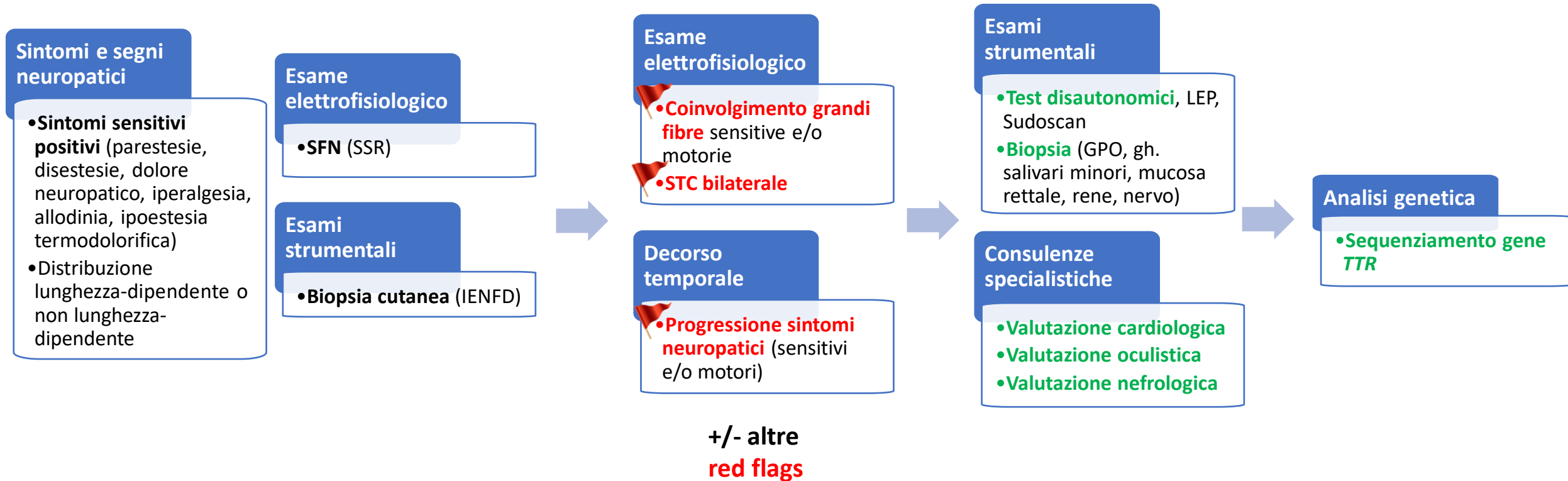


POLINEUROPATIA HATTR, UNA DIAGNOSI DIFFICILE

Paziente intercettato da laboratorio EMG, con disturbi neuropatici, senza quesito clinico mirato...

QUANDO SOSPETTARE HATTR?

- Fenotipo elettrofisiologico SFN

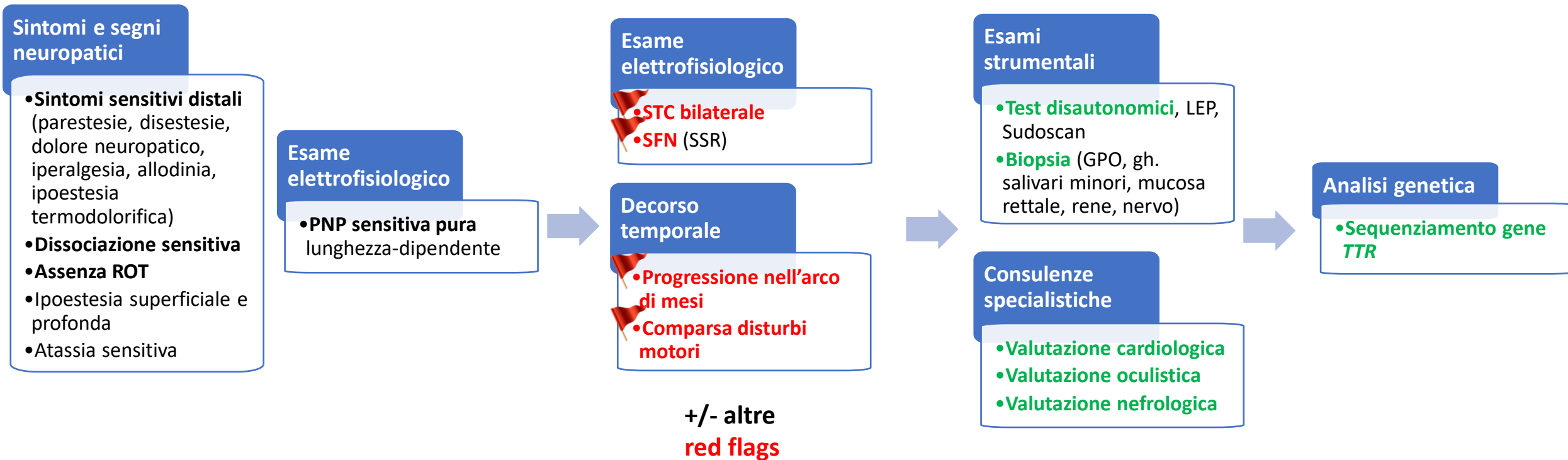


POLINEUROPATIA HATTR, UNA DIAGNOSI DIFFICILE

Paziente intercettato da laboratorio EMG, con disturbi neuropatici, senza quesito clinico mirato...

QUANDO SOSPETTARE HATTR?

- Fenotipo elettrofisiologico neuropatia sensitiva pura

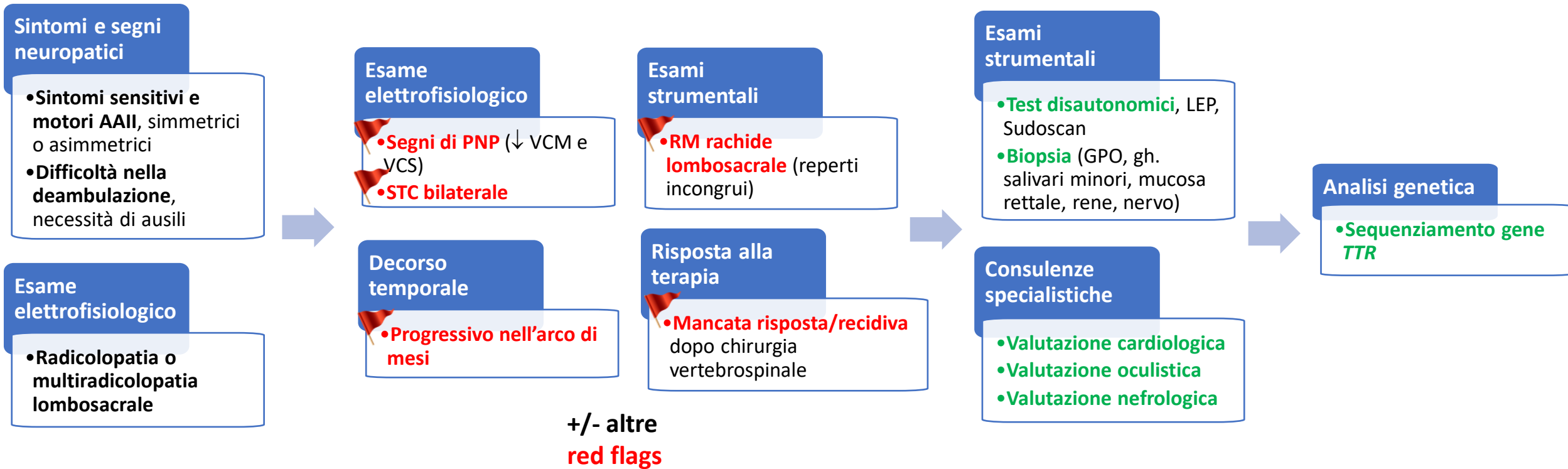


POLINEUROPATIA HATTR, UNA DIAGNOSI DIFFICILE

Paziente intercettato da laboratorio EMG, con disturbi neuropatici, senza quesito clinico mirato...

QUANDO SOSPETTARE HATTR?

- Fenotipo elettrofisiologico **radicolopatia/multiradicolopatia lombosacrale**

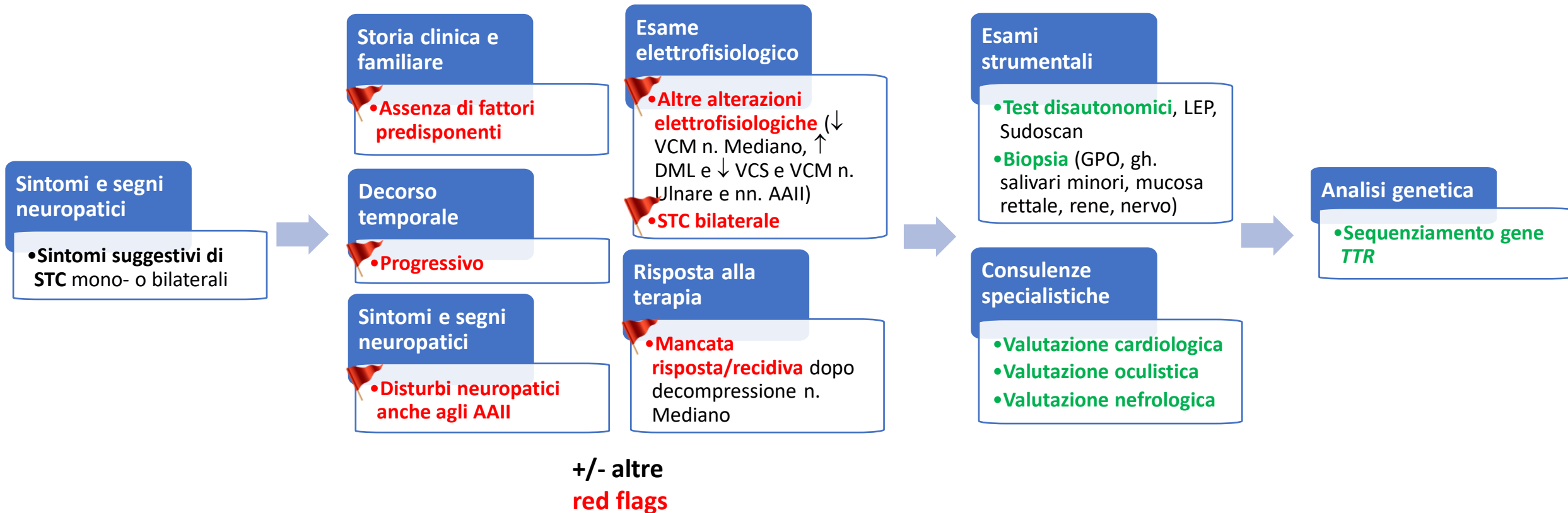


POLINEUROPATIA HATTR, UNA DIAGNOSI DIFFICILE

Paziente intercettato da laboratorio EMG, con disturbi neuropatici, senza quesito clinico mirato...

QUANDO SOSPETTARE HATTR?

• Fenotipo elettrofisiologico **STC**



Carpal tunnel syndrome and associated symptoms as first manifestation of hATTR amyloidosis

Chafic Karam, MD, Diana Dimitrova, PhD, Megan Christ, ND, and Stephen B. Heitner, MD

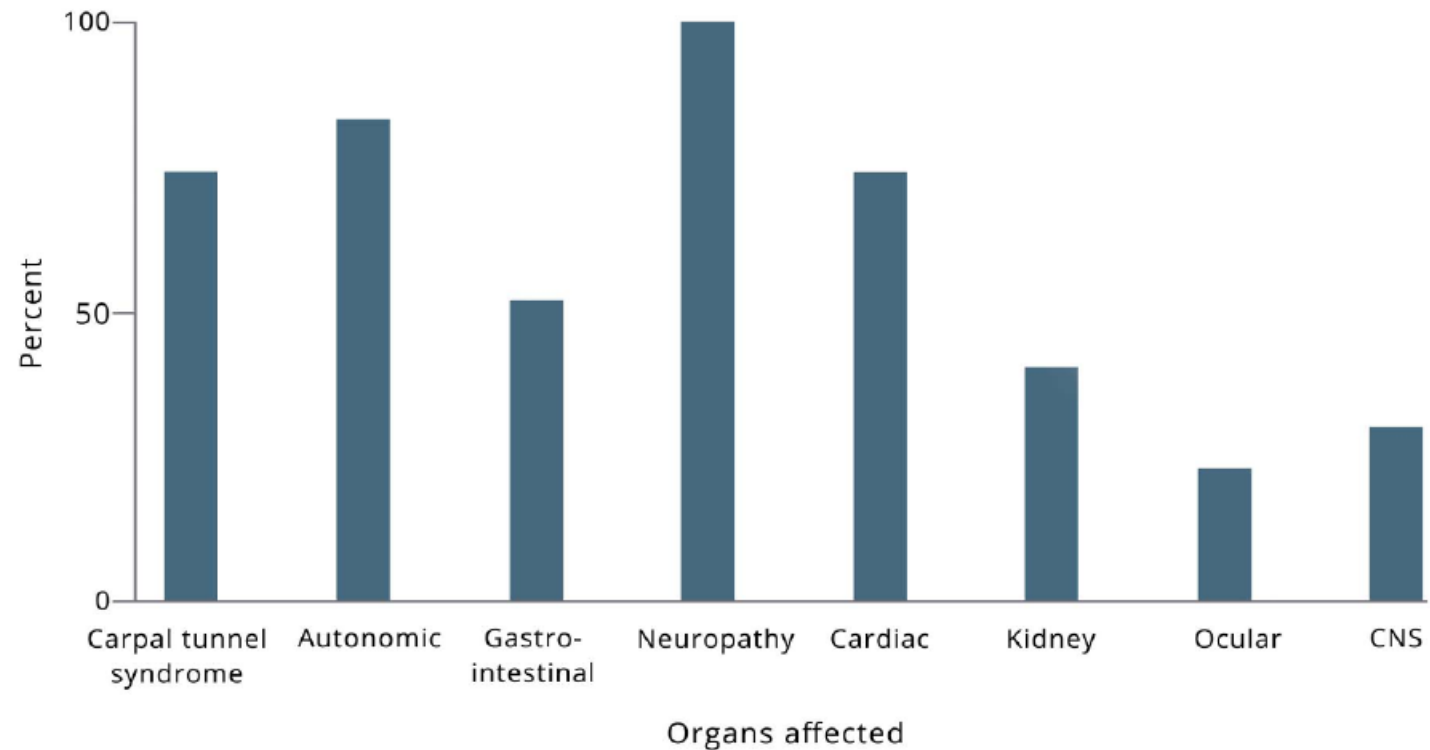
Neurology: Clinical Practice August 2019 vol. 9 no. 4 309-313 doi:10.1212/CPJ.0000000000000640

Correspondence

Dr. Karam
karam@ohsu.edu

Neurology: Clinical Practice August 2019 vol. 9 no. 4 309-313

Figure Organs affected at time of interview



Carpal Tunnel Syndrome: A Potential Early, Red-Flag Sign of Amyloidosis

Joseph P. Donnelly, MD,* Mazen Hanna, MD,*
Brett W. Sperry, MD,*† William H. Seitz, Jr, MD‡



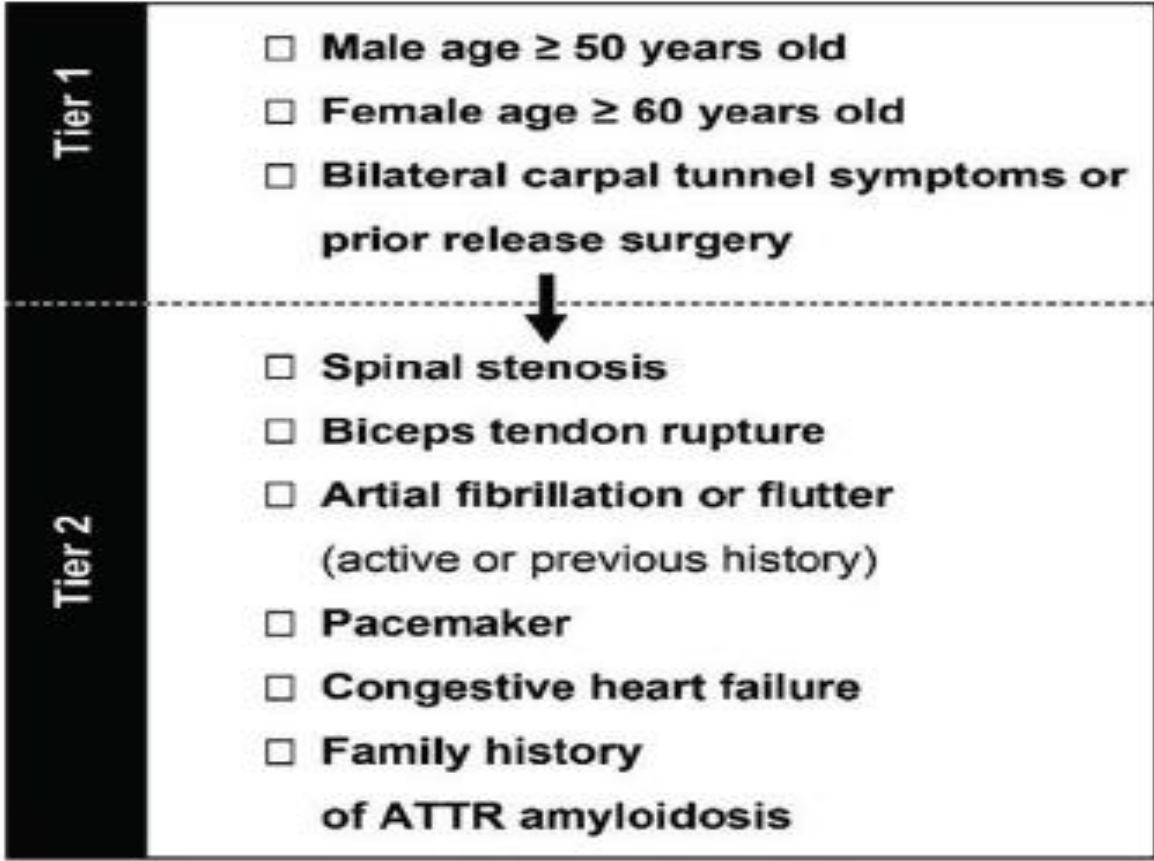
(J Hand Surg Am. 2019;44(10):868–876.

patients undergoing surgery for idiopathic CTS, a recent study identified amyloidosis by tenosynovial biopsy in 10.2% of men older than 50 years and women older than 60 years; all positive patients had bilateral symptoms. These findings have led to a renewed interest in

Trigger finger (stenosing flexor tenosynovitis)

In the general population, there seems to be a link between CTS and trigger finger, with concomitant occurrence in 16% to 61% of patients.²⁶ An association between CTS and trigger finger may be underappreciated in patients with amyloidosis. Although reports are limited, Uotani et al²⁷ described the coexistence of trigger finger and CTS in 3 members of a Japanese family with ATTRv. A recent study found that 60% (6 of 10) of patients with CTS and either AL or ATTR also had a history of intervention for trigger finger.²

Patients undergoing CTS surgery



TWO characteristics from Tier 1

OR

ONE characteristic from Tier 1 *PLUS* any ONE from Tier 2



Tenosynovial and/or TCL tissue biopsy with Congo red (or Thioflavin-S) staining



****Amyloid Typing**
(mass spectrometry)**



Amyloid (+)

Referral to amyloid expert



Nerve ultrasound in hereditary transthyretin amyloidosis: red flags and possible progression biomarkers

Alessandro Salvalaggio^{1,2} · Daniele Coraci³ · Mario Cacciavillani⁴ · Laura Obici⁵ · Anna Mazzeo⁶ · Marco Luigetti⁷ · Francesca Pastorelli⁸ · Marina Grandis^{9,10} · Tiziana Cavallaro¹¹ · Giulia Bisogni¹² · Alessandro Lozza⁵ · Chiara Gemelli⁹ · Luca Gentile⁶ · Mario Ermani¹ · Gian Maria Fabrizi¹¹ · Rosaria Plasmati⁸ · Marta Campagnolo¹ · Francesca Castellani¹ · Roberto Gasparotti¹³ · Carlo Martinoli^{10,14} · Luca Padua^{3,15} · Chiara Briani¹

Received: 13 April 2020 / Revised: 27 July 2020 / Accepted: 28 July 2020
© The Author(s) 2020

Results Sixty-two subjects (34 men, 28 women, mean age 59.8 years \pm 12) with TTR gene mutation were recruited. With regard to CTS, while in idiopathic CTS there was a direct correlation between CTS severity and median nerve CSA ($r = 0.55$, $p < 0.01$), in the subgroup of TTR-CTS subjects (16 subjects, 5 with bilateral CTS) CSA did not significantly correlate with CTS severity ($r = -0.473$). ATTRv patients with polyneuropathy showed larger CSA than pre-symptomatic carriers in several nerve sites, more pronounced at brachial plexi ($p < 0.001$).

