

NORMA

NÚMERO: 013/2017
DATA: 13/07/2017

ASSUNTO: Abordagem Diagnóstica e Critérios de Referenciação da Paramiloidose no Adulto
PALAVRAS-CHAVE: Polineuropatia amiloidótica familiar, paramiloidose, centro de referência
PARA: Médicos do Sistema de Saúde
CONTACTOS: Departamento da Qualidade na Saúde (dqs@dgs.min-saude.pt)

Nos termos da alínea a) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 14/2012, de 26 de janeiro, por proposta conjunta do Departamento da Qualidade na Saúde e da Ordem dos Médicos, a Direção-Geral da Saúde emite a seguinte:

NORMA

1. Deve ser considerada com suspeita clínica de paramiloidose familiar ou polineuropatia amiloidótica familiar (PAF), qualquer pessoa sintomática sem confirmação prévia de diagnóstico na família, nas seguintes situações clínicas (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)¹⁻⁶:

a) Apresentação neuropática:

- i. Neuropatia sensitiva com atingimento predominante de fibras não mielinizadas e pouco mielinizadas com dores nevralgias e perda de sensibilidade algica e térmica;
- ii. Neuropatia autonómica associada ou não a neuropatia sensitiva, incluindo formas de apresentação com:
 - (i) Problemas digestivos (perda de peso marcada; sintomas de gastroparesia; alternância de obstipação com diarreia ou diarreia permanente);
 - (ii) Problemas geniturinários (impotência; retenção urinária; infeções urinárias de repetição; incontinência de esforço);
 - (iii) Problemas cardiovasculares (taquicardia inapropriada, bradicardia sintomática, hipotensão ortostática).

- iii. Neuropatia sensitiva e motora axonal, progressiva, sem sinais disautonómicos.
- b) Apresentação cardíaca:
- i. Miocardiopatia infiltrativa;
 - ii. Perturbações da condução cardíaca, progressivas, eventualmente com necessidade de *pacemaker*.
- c) Apresentação renal com síndrome nefrótica e insuficiência renal;
- d) Apresentação ocular com opacidades do vítreo;
- e) Apresentações mistas com sobreposição de vários dos aspetos referidos anteriormente.
2. Deve ser referenciada a consulta de especialidade hospitalar, a efetivar no prazo máximo de 90 dias, a pessoa com suspeita clínica de PAF, sintomática e sem confirmação prévia de diagnóstico na família para avaliação clínica e realização de teste molecular.
 3. Na pessoa com suspeita clínica de PAF, sintomática e sem confirmação prévia de diagnóstico na família deve ser prescrito e efetuado estudo sequencial total do gene de TTR, a nível hospitalar (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)^{5,6,7}.
 4. O diagnóstico de paramiloidose familiar ou polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) deve assentar no teste genético prescrito pelo médico assistente a nível hospitalar que confirma a presença de uma mutação do gene da transtirretina (TTR), na demonstração da deposição de substância amiloide em qualquer tecido e na confirmação de evidência de atingimento clínico de órgãos alvo, nomeadamente o nervo periférico, somático e/ou autónomo, o coração, o rim e o olho (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)^{7,8,9}.
 5. O diagnóstico pré-sintomático de portador de uma mutação patogénica da TTR deve ser proposto à pessoa adulta (idade igual ou superior a 18 anos), em risco de 50% de ser portadora, por relação familiar com pessoas com PAF ou portadores com confirmação prévia do diagnóstico de PAF, com identificação de uma mutação particular.

6. O diagnóstico pré-sintomático deve ser realizado em consulta de especialidade de genética médica que dispõe das condições necessárias à implementação de um protocolo de aconselhamento genético para doenças genéticas de início tardio e que assegura o acompanhamento sociopsicológico (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)¹⁰.
7. A pessoa portadora assintomática de mutação causal da doença e/ou o representante legal devem ser informados da situação clínica, sua evolução, da necessidade de seguimento regular para garantia de um diagnóstico tão precoce quanto possível, situação vantajosa do ponto de vista da eficácia dos tratamentos modificadores da doença^{11,12}, em consulta de aconselhamento genético.
8. Nas pessoas sintomáticas sem seguimento pré-sintomático regular não deve ser efetuada consulta de aconselhamento genético ou referência a aconselhamento genético, devido ao inerente atraso diagnóstico e consequente decisão terapêutica.
9. Deve ser referenciado a centro de referência de paramiloidose familiar, a efetivar no prazo máximo de 30 dias, as pessoas em risco de serem portadores de mutação causal da doença por relação familiar com pessoas com PAF sempre que apresentam sintomas suspeitos de poderem corresponder ao início da doença.
10. Deve ser referenciado a centro de referência de paramiloidose familiar, a efetivar no prazo máximo de 90 dias, a pessoa portadora assintomática de uma mutação causal da doença para acompanhamento e deteção de sinais precoces da doença em fase subclínica^{11,12}.
11. Deve ser referenciado a centro de referência de paramiloidose familiar, a efetivar no prazo máximo de 30 dias, a pessoa portadora assintomática de uma mutação causal da paramiloidose, sempre que há suspeita de sinais precoces da doença, ainda que em fase subclínica, independentemente da programação de reavaliação seguinte.
12. Deve ser referenciada a centro de referência de paramiloidose familiar, a efetivar no prazo máximo de 30 dias, a pessoa com sintomas da doença e com:

- a) Diagnóstico molecular prévio de uma mutação da TTR para outros exames necessários ao diagnóstico, estadiamento e proposta de terapêutica; e/ou
 - b) Que pertence a uma família com diagnóstico da doença, em risco de ser também afetada, independentemente de conhecer a sua situação genética, para diagnóstico, estadiamento e proposta terapêutica.
13. Na gravidez em que está identificado num dos progenitores, independentemente da idade, o risco de ter a mutação de TTR, deve ser indicado o teste de diagnóstico pré-sintomático para avaliação do risco de transmissão ao feto.
14. Devem ser referenciados a consulta de diagnóstico pré-natal da unidade de saúde com centro de referência de paramiloidose familiar ou de unidade de saúde com consulta de diagnóstico pré-natal, a efetivar no prazo máximo de 15 dias, grávidas com risco genético em feto.
15. Compete ao centro de referência de paramiloidose familiar avaliar clinicamente a situação das pessoas em risco de serem portadores de mutação causal da doença por relação familiar com pessoas com PAF ou portadores e também a prescrição de teste molecular como teste de diagnóstico^a.
16. Na pessoa sintomática portadora de uma mutação causal da doença deve ser efetuado pelo centro de referência de paramiloidose familiar a verificação dos testes de diagnóstico prévios, prescrição de biópsia para pesquisa de substância amiloide quando não realizada previamente, efetuado o estadiamento do envolvimento dos órgãos alvo, nomeadamente os nervos periféricos somáticos, sensitivos e motores, o sistema nervoso autónomo e o coração e também procurados sinais de envolvimento ocular e renal desde o início da sintomatologia (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I) ^{4,7}.

^a Cf. Decreto-Lei n.º 131/2014. Regulamenta a Lei n.º 12/2005 de 26 de janeiro e Lei n.º 12/2005. Informação genética pessoal e informação de saúde. Dr, 1ª Série -A, N.º 18 de 26 de janeiro.

17. Na pessoa sintomática, após confirmação do diagnóstico, nos termos do ponto 4 da presente Norma, o centro de referência de paramiloidose deve efetuar a proposta de tratamento modificador da doença, sempre que as pessoas cumprem os critérios definidos.

18. A pessoa com o diagnóstico de paramiloidose familiar sintomática e/ou o representante legal devem ser informados da:

- a) Situação clínica, evolução, da necessidade de seguimento regular para garantia de um tratamento adequado, incluindo a possibilidade de tratamento modificador da doença;
- b) Natureza hereditária da doença, do risco dos familiares serem portadores da mesma mutação e das vantagens do diagnóstico molecular pré sintomático nos indivíduos em risco, em consulta do centro de referência de paramiloidose familiar.

19. Deve ser obtido um consentimento escrito de acordo com a Norma N.º 015/2013 “Consentimento Informado e Esclarecido Dado por Escrito”.

20. Deve ser emitido no centro de referência da paramiloidose familiar, um Cartão de Pessoa com Doença Rara (CPDR) à pessoa com o diagnóstico de paramiloidose familiar (Consultar Norma N.º 008/2014 “Cartão da Pessoa com Doença Rara”).

21. Na pessoa com PAF que cumpre os critérios definidos, a prescrição de tratamento modificador da doença com medicamentos aprovados para o efeito é da exclusiva competência do centro de referência da paramiloidose familiar.

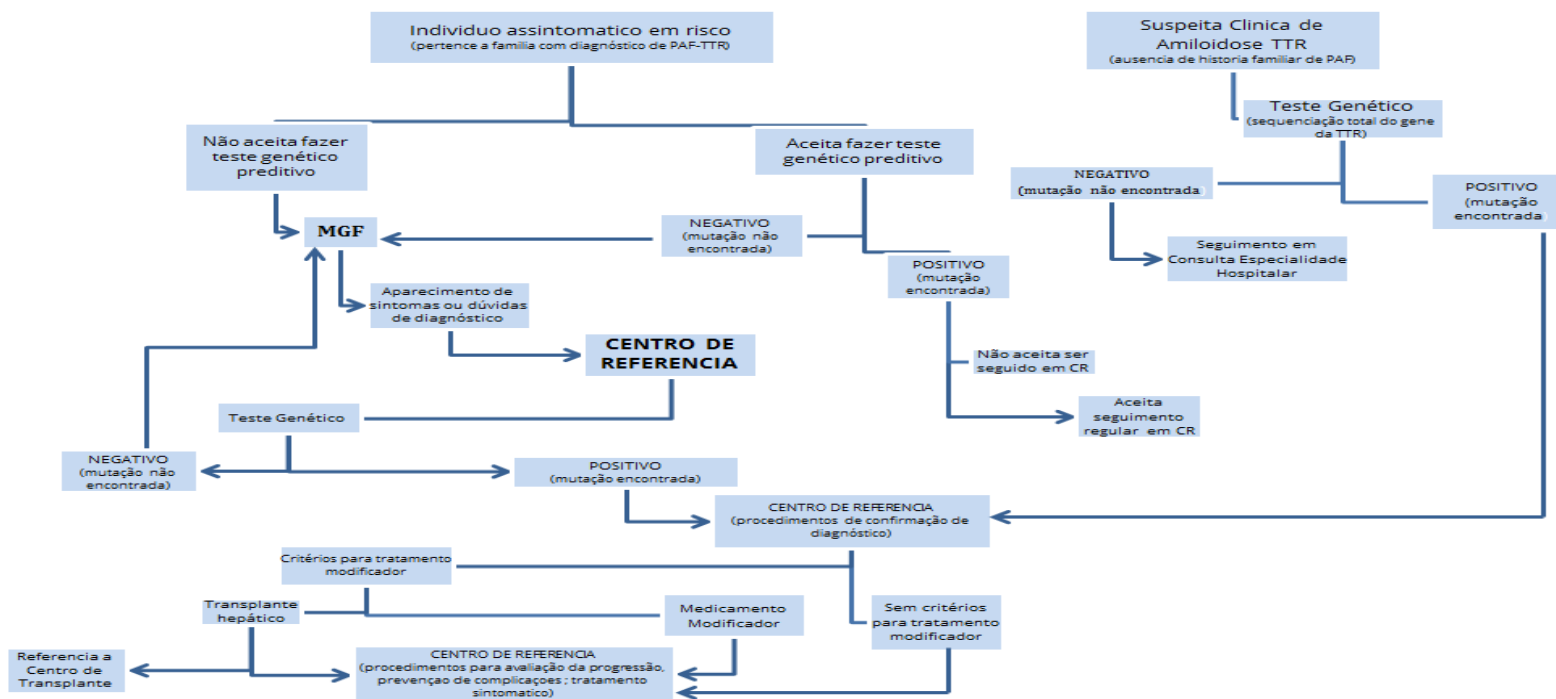
22. O centro de referência de paramiloidose familiar deve manter:

- a) O seguimento de todas as pessoas sintomáticas, independentemente do tratamento modificador da doença, para tratamento sintomático, seguimento da evolução da doença, e prevenção/tratamento de complicações da doença ^{4,7,8};
- b) A vigilância dos portadores de PAF com periodicidade definida de acordo com a situação clínica e contexto individual.

23. Na pessoa com PAF, o centro de referência da paramiloidose familiar deve manter o seguimento da pessoa com consultas semestrais para avaliação clínica e de meios complementares de diagnóstico para avaliação da progressão da doença e de eventuais efeitos colaterais da terapêutica farmacológica^{4,7,8}.
24. Deve ser referenciado ao centro de referência de transplante hepático, a efetivar no praxo máximo de 30 dias, a pessoa com indicação para transplante hepático.
25. O centro de referência de paramiloidose deve articular com os cuidados de saúde primários, unidades de internamento de cuidados continuados, de cuidados paliativos e hospitalares, no âmbito da coordenação do seguimento da pessoa pela unidade de saúde de proximidade da informação e formação dos profissionais de saúde envolvidos na prestação de cuidados.
26. Qualquer exceção à Norma é fundamentada clinicamente, com registo no processo clínico.



28.O algoritmo clínico



29.O instrumento de auditoria clínica

Instrumento de Auditoria Clínica				
Norma " Abordagem Diagnóstica e Critérios de Referência da Paramiloidose no Adulto "				
Unidade:				
Data: ___/___/___		Equipa auditora:		
1: Consentimento Informado				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que a pessoa portadora assintomática de mutação causal da doença e/ou o representante legal são informados da situação clínica, sua evolução, da necessidade de seguimento regular para garantia de um diagnóstico tão precoce quanto possível, situação vantajosa do ponto de vista da eficácia dos tratamentos modificadores da doença em consulta de aconselhamento genético				
Existe evidência de que a pessoa com o diagnóstico de paramiloidose familiar sintomática e/ou o representante legal são informados da: situação clínica, evolução, da necessidade de seguimento regular para garantia de um tratamento adequado, incluindo a possibilidade de tratamento modificador da doença; natureza hereditária da doença, do risco dos familiares serem portadores da mesma mutação e das vantagens do diagnóstico molecular pré sintomático nos indivíduos em risco, em consulta do centro de referência de paramiloidose familiar				
Existe evidência de que é obtido um consentimento escrito de acordo a Norma N.º 015/2013 "Consentimento Informado e Esclarecido Dado por Escrito"				
Subtotal	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
2: Cartão da Pessoa com Doença rara				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que na pessoa com o diagnóstico de paramiloidose familiar ou polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) é emitido no centro de referência de paramiloidose familiar, um Cartão de Pessoa com Doença Rara (CPDR)				
Subtotal	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
3: Avaliação Diagnóstica				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que na pessoa é considerada suspeita clínica de paramiloidose familiar, quando sintomática sem confirmação prévia de diagnóstico na família, nas seguintes situações clínicas com apresentação neuropática: neuropatia sensitiva com atingimento predominante de fibras não mielinizadas e pouco mielinizadas com dores nevrálgicas e perda de sensibilidade álgica e térmica; neuropatia autonómica associada ou não a neuropatia sensitiva [incluindo formas de apresentação com: problemas digestivos (perda de peso marcada; sintomas de gastroparesia; alternância de obstipação com diarreia ou diarreia permanente); problemas geniturinários (impotência; retenção urinária; infeções urinárias de repetição; incontinência de esforço); problemas cardiovasculares (taquicardia inapropriada, bradicardia sintomática, hipotensão ortostática)]; neuropatia sensitiva e motora axonal, progressiva, sem sinais disautonómicos; apresentação cardíaca (miocardiopatia infiltrativa; perturbações da condução cardíaca, progressivas, eventualmente com necessidade de <i>pacemaker</i>); apresentação renal com síndrome nefrótica e insuficiência renal; apresentação ocular com opacidades do vítreo; apresentações mistas com sobreposição de vários dos aspetos referidos anteriormente				
Existe evidência de que na pessoa sintomática portadora de uma mutação causal da doença é efetuado pelo centro de referência de paramiloidose familiar				

a verificação dos testes de diagnóstico prévios, prescrição de biópsia para pesquisa de substância amiloide se não realizada previamente, efetuado o estadiamento do envolvimento dos órgãos alvo, nomeadamente os nervos periféricos somáticos, sensitivos e motores, o sistema nervoso autónomo e o coração e também procurados sinais de envolvimento ocular e renal desde o início da sintomatologia				
Existe evidência de que na pessoa sintomática sem seguimento pré-sintomático regular não é efetuada referência a aconselhamento genético, devido ao inerente atraso diagnóstico e consequente decisão terapêutica				
Subtotal	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
A: Hospital e Centro de Referência de Paramiloidose Familiar				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que na pessoa com suspeita clínica de paramiloidose familiar, sintomática e sem confirmação prévia de diagnóstico na família é prescrito e efetuado estudo sequencial total do gene da transtirretina (TTR), a nível hospitalar				
Existe evidência de que na pessoa, o diagnóstico de paramiloidose familiar assenta no teste genético prescrito pelo médico assistente a nível hospitalar que confirma a presença de uma mutação do gene da transtirretina (TTR), na demonstração da deposição de substância amiloide em qualquer tecido e na confirmação de evidência de atingimento clínico de órgãos alvo, nomeadamente o nervo periférico, somático e/ou autonómico, o coração, o rim e o olho				
Subtotal	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
B: Consulta de Especialidade de Genética Médica				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que o diagnóstico pré-sintomático de portador de uma mutação patogénica do gene da transtirretina (TTR) é proposto à pessoa adulta (idade igual ou superior a 18 anos), em risco de 50% de ser portadora, por relação familiar com pessoas com paramiloidose familiar ou portadores com confirmação prévia do diagnóstico de paramiloidose familiar, com identificação de uma mutação particular				
Existe evidência de que o diagnóstico pré-sintomático é realizado em consulta de especialidade de genética médica que dispõe das condições necessárias à implementação de um protocolo de aconselhamento genético para doenças genéticas de início tardio e que assegura o acompanhamento sociopsicológico				
Existe evidência de que na pessoa sintomática sem seguimento pré-sintomático regular não é efetuada consulta de aconselhamento genético, devido ao inerente atraso diagnóstico e consequente decisão terapêutica				
Existe evidência de que na gravidez em que está identificado num dos progenitores, independentemente da idade, o risco de ter a mutação do gene de transtirretina (TTR), é indicado o teste de diagnóstico pré-sintomático para avaliação do risco de transmissão ao feto				
Subtotal	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
4: Referência				
A: A Centro de Referência de Paramiloidose Familiar				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que a referência a centro de referência de paramiloidose familiar, a efetivar no prazo máximo de 90 dias, é realizada quando a pessoa é portadora assintomática de uma mutação causal da doença para acompanhamento e deteção de sinais precoces da doença em fase subclínica				
Existe evidência de que a referência a centro de referência de paramiloidose familiar, a efetivar no prazo máximo de 30 dias, é realizada quando a pessoa é portadora assintomática de uma mutação causal da paramiloidose, sempre que				

há suspeita de sinais precoces da doença, ainda que em fase subclínica, independentemente da programação de reavaliação seguinte				
Existe evidência de que a referência a centro de referência de paramiloidose familiar, a efetivar no prazo máximo de 30 dias, é realizada quando a pessoa apresenta risco de ser portadora de mutação causal da doença por relação familiar com pessoas com paramiloidose familiar ou polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) ou portadores sem teste genético prévio sempre que apresenta sintomas suspeitos de poderem corresponder ao início da doença				
Existe evidência de que a referência a centro de referência de paramiloidose familiar, a efetivar no prazo máximo de 30 dias, quando a pessoa apresenta sintomas da doença e com: o diagnóstico molecular prévio de uma mutação da transtirretina (TTR) para outros exames necessários ao diagnóstico, estadiamento e proposta de terapêutica; e/ou que pertence a uma família com diagnóstico da doença, em risco de ser também afetada, independentemente de conhecer a sua situação genética, para diagnóstico, estadiamento e proposta terapêutica				
Subtotal	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
B: A Consulta de Diagnóstico Pré-Natal				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que a referência a consulta de diagnóstico pré-natal da unidade de saúde com centro de referência de paramiloidose familiar ou de unidade de saúde com consulta de diagnóstico pré-natal, a efetivar no prazo máximo de 15 dias, é realizada quando a grávida apresenta risco genético em feto				
Subtotal	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
C: A Consulta de Especialidade Hospitalar				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que a referência a consulta de especialidade hospitalar, a efetivar no prazo máximo de 90 dias, é realizada quando a pessoa apresenta suspeita clínica de paramiloidose familiar ou polineuropatia amiloidótica familiar (PAF), sintomática e sem confirmação prévia de diagnóstico na família para avaliação clínica e realização de teste molecular				
Subtotal	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
D: A Centro de Transplante Hepático				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que a referência a centro de referência de transplante hepático, a efetivar no prazo máximo de 30 dias, quando a pessoa apresenta indicação para transplante hepático				
Subtotal	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
5: Responsabilidades do Centro de Referência de Paramiloidose Familiar				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que a avaliação clínica da situação da pessoa em risco de ser portadora de mutação causal da doença por relação familiar com pessoas com paramiloidose familiar ou portadores e também a prescrição de teste molecular como teste de diagnóstico é da competência do centro de referência de paramiloidose familiar				
Existe evidência de que na pessoa sintomática portadora de uma mutação causal da doença é efetuado pelo centro de referência de paramiloidose familiar a verificação dos testes de diagnóstico prévios, prescrição de biópsia para pesquisa de substância amiloide quando não realizada previamente, efetuado o estadiamento do envolvimento dos órgãos alvo, nomeadamente os nervos periféricos somáticos, sensitivos e motores, o sistema nervoso autónomo e o				

coração e também procurados sinais de envolvimento ocular e renal desde o início da sintomatologia				
Existe evidência de que na pessoa com paramiloidose familiar ou polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) que cumpre os critérios definidos, a prescrição de tratamento modificador da doença com medicamentos aprovados para o efeito é da exclusiva competência do centro de referência da paramiloidose familiar				
Existe evidência de que na pessoa sintomática, após confirmação do diagnóstico, nos termos do ponto 4 da presente Norma, o centro de referência de paramiloidose efetua a proposta de tratamento modificador da doença, sempre que a pessoa cumpre os critérios definidos				
Existe evidência de que na pessoa com paramiloidose familiar ou polineuropatia amiloidótica familiar (PAF), o centro de referência da paramiloidose familiar mantem o seguimento da pessoa com consultas semestrais para avaliação clínica e de meios complementares de diagnóstico para avaliação da progressão da doença e de eventuais efeitos colaterais da terapêutica farmacológica				
Existe evidência de que o centro de referência de paramiloidose familiar mantem o seguimento de todas as pessoas sintomáticas, independentemente do tratamento modificador da doença, para tratamento sintomático, seguimento da evolução da doença, e prevenção/tratamento de complicações da doença				
Existe evidência de que o centro de referência de paramiloidose familiar mantem a vigilância dos portadores de paramiloidose familiar com periodicidade definida de acordo com a situação clínica e contexto individual				
Existe evidência de que o centro de referência de paramiloidose familiar articula com os cuidados de saúde primários, unidades de internamento de cuidados continuados, de cuidados paliativos e hospitais, no âmbito da coordenação do seguimento da pessoa pela unidade de saúde de proximidade, da informação e formação dos profissionais de saúde envolvidos na prestação de cuidados				
Compete ao centro de referência de paramiloidose familiar avaliar clinicamente a situação da pessoa em risco de ser portadora de mutação causal da doença por relação familiar com pessoas com paramiloidose familiar ou polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) ou portadores e a prescrição de teste molecular como teste de diagnóstico				
Subtotal	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			

Avaliação de cada padrão: $\chi = \frac{\text{Total de respostas SIM}}{\text{Total de respostas aplicáveis}} \times 100 = (\text{IQ}) \text{ de } \dots\%$



30.O conteúdo da presente Norma foi validado cientificamente pela Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas e será atualizado sempre que a evidência científica assim o determine.

31.O texto de apoio seguinte orienta e fundamenta a implementação da presente Norma.



Francisco George
Diretor-Geral da Saúde

TEXTO DE APOIO

Conceitos, definições e orientações

- A. A tabela de níveis de evidência e graus de recomendação da presente Norma é a definida pelo *European Society of Cardiology* (ESC).
- B. A polineuropatia amiloidótica familiar ligada à transtirretina (PAF-TTR) também conhecida em Portugal pela designação de Paramiloidose familiar é uma amiloidose sistémica hereditária, de transmissão autossómica dominante, causada por mutações no gene da transtirretina (TTR) proteína de transporte da tiroxina e retinol. Esta é uma proteína sintetizada no fígado e, em proporções menores, no epitélio da retina e nos plexos coróideus. Conhecem-se mais de 120 mutações patogénicas mas uma delas, a TTRVal30Met (Val50Met^{5,6}), é particularmente frequente em todo o mundo e está associada a alguns focos com elevada prevalência da doença ^{4,5,6}.
- C. A doença manifesta-se predominantemente como uma neuropatia axonal, progressiva, com atingimento autonómico, sensitivo e motor⁹, associada a envolvimento cardíaco, caracterizado por alterações da condução graves^{5,6} e, mais raramente, com uma miocardiopatia infiltrativa ^{11,12}, condicionando insuficiência cardíaca. Mais raramente pode existir envolvimento ocular ou renal marcado e predominante nas fases iniciais da doença ^{5,6}.
- D. De uma forma geral podemos dizer que o diagnóstico assenta no teste molecular que confirma a presença de uma mutação do gene da TTR e na demonstração da deposição de substância amilóide em qualquer tecido o que permite confirmar o início do processo patogénico responsável pelo início da doença^{7,8,9}. De igual forma é necessário confirmar e estadiar o envolvimento dos órgãos alvo, nomeadamente os nervos periféricos somáticos, sensitivos e motores, o sistema nervoso autónomo e o coração. Importa também excluir o envolvimento ocular e renal desde o início da sintomatologia ^{4,7}.
- E. O diagnóstico da polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) ou paramiloidose coloca questões diferentes consoante se trata de indivíduos que pertencem a famílias com diagnóstico prévio de PAF ou de situações sem história familiar conhecida, mas em que a pessoa apresenta um quadro clínico compatível com PAF, os chamados casos “esporádicos”.

F. No caso dos elementos de famílias com confirmação prévia do diagnóstico de PAF, com identificação de uma mutação particular, em risco de serem portadores do mesmo erro genético, há dois tipos de abordagem diagnóstica:

1) Diagnóstico molecular pré sintomático, em indivíduos em risco de serem portadores da mutação que causa a doença num familiar de 1º grau:

a) Nos portadores assintomáticos de uma mutação causal da doença o seguimento regular em centro de referência contribui para diminuir a ansiedade dos portadores e permite garantir um diagnóstico tão precoce quanto possível, situação vantajosa do ponto de vista da eficácia dos tratamentos modificadores da doença.

2) Diagnóstico do início da doença, em indivíduos sintomáticos, sem seguimento pré sintomático regular, independentemente de conhecerem ou não a sua condição genética:

a) Os indivíduos sintomáticos não devem ser enviados a consultas de genética médica, para protocolo de aconselhamento genético devido ao inerente atraso diagnóstico e consequente decisão terapêutica.

G. A suspeita clínica de PAF coloca-se nas pessoas sintomáticas sem confirmação prévia do diagnóstico na família em diferentes situações clínicas (apresentação neuropática, apresentação cardíaca, apresentação renal com síndrome nefrótica e insuficiência renal, apresentação ocular com opacidades do vítreo, apresentações mistas com sobreposição de vários dos aspetos anteriores), por vezes existe um diagnóstico de amiloidose em exames histológico ou de imagem que colocam dificuldades no diagnóstico diferencial dos diferentes tipos de amiloidose ^{7,8,9}.

H. Nesses casos, antes da referenciação ao centro de referência, a sequenciação total do gene da TTR deve ser requisitada pelo médico assistente, a nível hospitalar, selecionando assim apenas o envio de pessoas portadoras de uma mutação. Logo que o diagnóstico molecular de uma mutação da TTR esteja confirmado a pessoa deve ser referenciado a um centro de referência para estadiamento e proposta de terapêutica.

Fundamentação

- I. O maior foco desta doença situa-se em Portugal. Embora, a maioria das pessoas com PAF serem portadores da mutação Val30Met, outras mutações foram já descritas, contribuindo para heterogeneidade genética⁸.
- J. A doença tem sempre início sintomático na idade adulta mas a mutação pode ser detetada no sangue desde a vida fetal. A idade de início é variável: a idade média de início em Portugal é 33.5 ± 9.4 anos, com uma variação entre os 19 e os 82 anos e uma elevada percentagem de pessoas sintomáticas (80%) com início antes dos 50 anos. Para além desta variabilidade da idade de início existe a possibilidade, embora baixa em Portugal, de não penetrância do gene ou seja um portador da mutação pode nunca manifestar sintomas, falecendo sem conhecer a sua condição. Se um seu descendente manifestar sintomas pode apresentar-se como um caso não familiar ou esporádico, situação que ocorre em cerca de 20% dos casos índice de famílias diagnosticadas em Portugal¹.

Avaliação

- A. A avaliação da implementação da presente Norma é contínua, executada a nível local, regional e nacional, através de processos de auditoria interna e externa.
- B. A parametrização dos sistemas de informação para a monitorização e avaliação da implementação e impacte da presente Norma é da responsabilidade das administrações regionais de saúde e das direções dos hospitais.
- C. A efetividade da implementação da presente Norma nos cuidados hospitalares e a emissão de diretivas e instruções para o seu cumprimento é da responsabilidade dos conselhos clínicos dos agrupamentos de centros de saúde e das direções clínicas dos hospitais.
- D. A implementação da presente Norma pode ser monitorizada e avaliada através dos seguintes indicadores:
- 1) Taxa de prevalência de pessoas com idade igual ou superior a 18 anos com paramiloidose:
 - a) Numerador: N.º de pessoas com idade igual ou superior a 18 anos com diagnóstico de paramiloidose no período considerado;
 - b) Denominador: População com idade igual ou superior 18 anos, a meio do ano.

- 2) Taxa de incidência de pessoas com idade igual ou superior a 18 anos com paramiloidose:
 - a) Numerador: N.º de novos casos de paramiloidose em pessoas com idade igual ou superior a 18 anos no período considerado;
 - b) Denominador: População com idade igual ou superior 18 anos, a meio do ano.
- 3) Proporção de pessoas com idade igual ou superior a 18 anos com suspeita de paramiloidose e referenciadas a centro de referência de paramiloidose familiar:
 - a) Numerador: N.º pessoas com idade igual ou superior a 18 anos com suspeita de diagnóstico de paramiloidose e referenciados a centro de referência de paramiloidose familiar, no período considerado;
 - b) Denominador: N.º total de pessoas com idade igual ou superior a 18 anos referenciadas a centro de referência de paramiloidose familiar, no mesmo período.
- 4) Proporção de pessoas com idade igual ou superior a 18 anos referenciadas a centro de referência de paramiloidose e com diagnóstico de paramiloidose:
 - a) Numerador: N.º de pessoas com idade igual ou superior a 18 anos referenciadas a centro de referência de paramiloidose e com diagnóstico de paramiloidose no período considerado;
 - b) Denominador: N.º total de pessoas com idade igual ou superior a 18 anos referenciadas a centro de referência de paramiloidose familiar, no mesmo período.

Comité Científico

- A. A presente Norma foi elaborada no âmbito do Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde, do Conselho para Auditoria e Qualidade da Ordem dos Médicos, através dos seus colégios de especialidade, ao abrigo do protocolo existente entre a Direção-Geral da Saúde e a Ordem dos Médicos.
- B. A elaboração da proposta da presente Norma foi efetuada por Teresa Coelho, Isabel Conceição (coordenação científica) e Rui Miguel Gonçalves.

- C. Todos os peritos envolvidos na elaboração da presente Norma cumpriram o determinado pelo Decreto-Lei n.º 14/2014 de 22 de janeiro, no que se refere à declaração de inexistência de incompatibilidades.
- D. A avaliação científica do conteúdo final da presente Norma foi efetuada no âmbito do Departamento da Qualidade na Saúde.

Coordenação executiva

A coordenação executiva da atual versão da presente Norma foi assegurada por Cristina Martins d'Arrábida.

Coordenação técnica

A coordenação técnica da atual versão da presente Norma foi assegurada por Cristina Ribeiro Gomes.

Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas

Pelo Despacho n.º 8468/2015, do Secretário de Estado Adjunto do Ministro da Saúde, de 23 de maio, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 149, de 3 de agosto de 2015, a Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas tem como missão a validação científica do conteúdo das Normas de Orientação Clínica emitidas pela Direção-Geral da Saúde. Nesta Comissão, a representação do Departamento da Qualidade na Saúde é assegurada por Carlos Santos Moreira.

Siglas/Acrónimos

Sigla/Acrónimo	Designação
PAF	—— Polineuropatia Amiloidótica Familiar
TTR	Transtirretina

Referências Bibliográficas

1. Coelho T, Sousa A, Lourenço E, Ramalheira J. *A study of 159 Portuguese patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) whose parents were both unaffected.* J Med Genet. 1994 Apr;31(4):293-9. Review. PubMed PMID: 8071954; PubMed Central PMCID: PMC1049801.
2. Planté-Bordeneuve V, Ferreira A, Lalu T, Zaros C, Lacroix C, Adams D, Said G, 2007. *Diagnostic pitfalls in sporadic transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP).* Neurology. 2007 Aug 14;69(7):693-8.
3. Dohrn MF, Röcken C, De Bleecker JL, Martin JJ, Vorgerd M, Van den Bergh PY, Ferbert A, Hinderhofer K, Schröder JM, Weis J, Schulz JB, Claeys KG, 2013. *Diagnostic hallmarks and pitfalls in late-onset progressive transthyretin-related amyloid-neuropathy.* J. Neurol. 2013 Dec;260(12):3093-108.
4. Parman Y, Adams D, Obici L, Galán L, Guergueltcheva V, Suhr OB, Coelho T; *European Network for TTR-FAP (ATReuNET). Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP.* Curr Opin Neurol. 2016 Feb;29 Suppl 1:S3-S13.
5. Benson, M.D., Kincaid, J.C., 2007. *The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy.* Muscle Nerve. 36, 411-23.
6. Planté-Bordeneuve V., Said, G., 2011. *Familial amyloid polyneuropathy.* Lancet Neurol. 10, 1086-97.
7. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, Lewis WD, Obici L, Planté-Bordeneuve V, Rapezzi C, Said G, Salvi F. *Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians.* Orphanet J Rare Dis. 2013 Feb 20;8:31.
8. Do Amaral B, Coelho T, Sousa A, Guimarães A. *Usefulness of labial salivary gland biopsy in familial amyloid polyneuropathy Portuguese type.* Amyloid. 2009. Dec;16(4):232-8. doi: 10.3109/13506120903421850. PubMed PMID: 19922336.
9. Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, Slama MS, Hazenberg BP, Coelho T; *European Network for TTR-FAP (ATReuNET). First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy.* Curr Opin Neurol. 2016 Feb;29 Suppl 1:S14-26.
10. Obici L, Kuks JB, Buades J, Adams D, Suhr OB, Coelho T, Kyriakides T; *European Network for TTR-FAP (ATReuNET). Recommendations for presymptomatic genetic testing and management of individuals at risk for hereditary transthyretin amyloidosis.* Curr Opin Neurol. 2016 Feb;29 Suppl 1:S27-35.



- ^{11.} Sales-Luis M de, L., Conceicao, I., de Carvalho, M., 2003. *Clinical and therapeutic implications of presymptomatic gene testing for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP)*. *Amyloid*. 10 Suppl 1, 26-31.
- ^{12.} Schmidt, H.H., et al., 2016. *Management of asymptomatic gene carriers of transthyretin familial amyloid polyneuropathy*. *Muscle Nerve*. 54, 353-60.