



REVISTA ESPAÑOLA DE PODOLOGÍA

Publicación Oficial del Consejo General de Colegios Oficiales de Podólogos

Artículo Aceptado para su pre-publicación / Article Accepted for pre-publication

Título / Title:

Revisión sistemática de la afectación podológica en el síndrome de Andrade /
Systematic review of podiatric involvement in Andrade syndrome

Autores / Authors:

María del Pilar Alfageme García, Belinda Basilio Fernández, Manuel Martí Antonio,
Adela Gómez Luque, Alba Torres Pérez, Sonia Hidalgo Ruiz

DOI: [10.20986/revesppod.2025.1740/2025](https://doi.org/10.20986/revesppod.2025.1740/2025)

Instrucciones de citación para el artículo / Citation instructions for the article:

Alfageme García María del Pilar, Basilio Fernández Belinda, Martí Antonio Manuel,
Gómez Luque Adela, Torres Pérez Alba, Hidalgo Ruiz Sonia. Revisión sistemática de la
afectación podológica en el síndrome de Andrade / Systematic review of podiatric
involvement in Andrade syndrome. Rev. Esp. Pod. 2025. doi:
10.20986/revesppod.2025.1740/2025.



Este es un archivo PDF de un manuscrito inédito que ha sido aceptado para su publicación en la Revista Española de Podología. Como un servicio a nuestros clientes estamos proporcionando esta primera versión del manuscrito en estado de pre-publicación. El manuscrito será sometido a la corrección de estilo final, composición y revisión de la prueba resultante antes de que se publique en su forma final. Tenga en cuenta que durante el proceso de producción se pueden dar errores lo que podría afectar el contenido final.



REVISIÓN

Artículo bilingüe español / inglés

Rev Esp Podol. 2025;xx(x):xx-xx

DOI: <http://dx.doi.org/10.20986/revesppod.2025.1742/2025>

Revisión sistemática de la afectación podológica en el síndrome de Andrade

Systematic review of podiatric involvement in Andrade syndrome

María del Pilar Alfageme García¹, Belinda Basilio Fernández¹, Manuel Martí Antonio², Adela Gómez Luque³, Alba Torres Pére³ y Sonia Hidalgo Ruiz¹

¹Centro Universitario de Plasencia. Universidad de Extremadura. España. ²Departamento de Matemáticas. Universidad de Extremadura. España.

³Centro Universitario de Cáceres. Universidad de Extremadura. España

Palabras clave:

Amiloidosis,
polineuropatía,
lesiones del pie,
calidad de vida.

Resumen

Introducción: El síndrome de Andrade, o polineuropatía amiloidótica familiar tipo I, es un trastorno genético raro causado por mutaciones en el gen de la transtiretina. Estas mutaciones provocan depósitos amiloides en los nervios periféricos y otros tejidos. Los pies se encuentran entre las regiones más afectadas, provocando pérdida sensorial, lesiones no reconocidas, infecciones y deformidades como el pie de Charcot. El presente trabajo realiza una revisión sistemática para determinar las complicaciones del pie en pacientes con síndrome de Andrade.

Material y métodos: Se realizó una revisión sistemática de acuerdo con las directrices PRISMA 2020. Se realizaron búsquedas en PubMed, Web of Science y Google Scholar hasta diciembre de 2024. Se incluyeron 13 estudios publicados entre 2019 y 2024. El riesgo de sesgo se evaluó mediante las herramientas ROBINS-I y RoB 2.

Resultados: Las complicaciones del pie en pacientes con síndrome de Andrade incluyeron úlceras, infecciones, deformidades estructurales, dolor neuropático y pie de Charcot. Estas afecciones se asociaron a una reducción de la movilidad, un aumento del riesgo de caídas y una disminución de la calidad de vida. Las estrategias terapéuticas incluían fisioterapia, ortesis, calzado especializado y tratamiento farmacológico precoz con tafamidis o patisirán.

Conclusión: Las complicaciones relacionadas con los pies son frecuentes en los pacientes con síndrome de Andrade y merman significativamente su independencia funcional y su bienestar. La detección precoz y la atención multidisciplinar son esenciales para mejorar los resultados clínicos y preservar la calidad de vida.

Keywords:

Amyloidosis,
polyneuropathy,
foot injuries,
quality of life.

Abstract

Introduction: Andrade syndrome, or familial amyloid polyneuropathy type I, is a rare genetic disorder caused by mutations in the transthyretin gene. These mutations lead to amyloid deposits in peripheral nerves and other tissues. The feet are among the most affected regions, resulting in sensory loss, unrecognized injuries, infections, and deformities such as Charcot foot. This paper makes a systematic review of the frequency of foot complications in patients with Andrade syndrome.

Materials and methods: A systematic review was conducted in accordance with PRISMA 2020 guidelines. Searches were performed in PubMed, Web of Science, and Google Scholar up to December 2024. Thirteen studies published between 2019 and 2024 were included. Risk of bias was assessed using ROBINS-I and RoB 2 tools.

Results: Foot complications in patients with Andrade syndrome included ulcers, infections, structural deformities, neuropathic pain, and Charcot foot. These conditions were associated with reduced mobility, increased risk of falls, and decreased quality of life. Therapeutic strategies included physiotherapy, orthoses, specialized footwear, and early pharmacological treatment with tafamidis or patisirán.

Conclusion: Foot-related complications are common in patients with Andrade syndrome and significantly impair their functional independence and well-being. Early detection and multidisciplinary care are essential to improve clinical outcomes and preserve quality of life.

Recibido: 08-06-2025

Aceptado: 01-09-2025



0210-1238 © Los autores. 2025.
Editorial: INSPIRA NETWORK GROUP S.L.
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC Reconocimiento 4.0 Internacional
(www.creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Correspondencia:

Belinda Basilio Fernández
bbasfer@unex.es

Introducción

El síndrome de Andrade, también conocido como polineuropatía amiloidótica familiar tipo I (PAF tipo I), es un trastorno autosómico dominante poco frecuente causado por mutaciones en el gen de la transtiretina (TTR)^{1,2}. Estas mutaciones producen el mal plegamiento de la proteína transtiretina y la deposición de amiloide en diversos tejidos, con especial afinidad por los nervios periféricos, aunque la afectación cardíaca y gastrointestinal también es frecuente³.

Clínicamente, la enfermedad se manifiesta como una polineuropatía sensitivo-motora distal, simétrica y progresiva, que suele iniciarse en los pies. La pérdida sensitiva, la debilidad muscular y la alteración del equilibrio hacen que el pie sea particularmente vulnerable desde fases tempranas. La neuropatía periférica resultante compromete la percepción del dolor, la presión y la temperatura, aumentando el riesgo de lesiones inadvertidas, infecciones persistentes y deformidades estructurales.

A diferencia de otras neuropatías periféricas, como la neuropatía diabética o la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, el síndrome de Andrade suele presentar una disfunción autonómica y sistémica más extendida. Esta combinación incrementa la probabilidad de complicaciones podológicas graves, como inestabilidad articular, úlceras crónicas y artropatías destructivas similares al pie de Charcot. Aunque se describen con menor frecuencia, estas complicaciones pueden afectar de manera significativa la marcha, el equilibrio y la independencia del paciente^{4,5}. Además, el compromiso autonómico reduce la regulación vascular y la integridad cutánea, retrasando la cicatrización de heridas y aumentando la susceptibilidad a las úlceras plantares⁵. El dolor neuropático puede aparecer de forma temprana, incluso antes de los síntomas motores, deteriorando progresivamente el bienestar físico y emocional^{6,7}.

Pese a los avances terapéuticos —como tafamidis y patisirán, que han mostrado eficacia para frenar el avance de la enfermedad^{2,8}—, las consecuencias podológicas del síndrome están poco documentadas. La mayor parte de la literatura disponible se centra en aspectos genéticos y neurológicos, con escasa atención a las implicaciones funcionales de las lesiones en el pie o a la evaluación de estrategias terapéuticas y preventivas⁹. Por ello, esta revisión sistemática tiene como objetivo evaluar la prevalencia y las características clínicas de las complicaciones podológicas en pacientes con síndrome de Andrade, analizar cómo estas afectan la movilidad y la calidad de vida, e identificar las lesiones más frecuentes, los factores de riesgo asociados y las intervenciones terapéuticas actualmente aplicadas, junto con su eficacia clínica y viabilidad.

Materiales y métodos

Esta revisión sistemática se realizó de conformidad con las guías PRISMA 2020 (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)^{10,11} y fue registrada prospectivamente en la base de datos PROSPERO con el identificador CRD581310. Entre los estudios incluidos se encuentra el ensayo NEURO-Transform de Coelho y cols.¹², un estudio fase 3 abierto que proporciona datos demográficos y clínicos detallados de pacientes con polineuropatía asociada a amiloidosis hereditaria por transtiretina (ATTRv). Se seleccionó por su exhaustiva caracterización de la progresión neuropática y de los

resultados terapéuticos, aspectos relevantes para las implicaciones podológicas analizadas.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed, Google Scholar y Web of Science (WOS) hasta el 31 de diciembre de 2024. Google Scholar se incluyó para identificar literatura gris y fuentes no indexadas en bases tradicionales.

Se utilizaron las siguientes palabras clave: “*Andrade syndrome*”, “*Hereditary sensory neuropathy type I*”, “*foot lesions*”, “*foot complications*”, “*foot deformities*”, “*foot infections*”, “*treatment*”, “*therapy*”, “*management*”, “*intervention*”, “*prevention*”, “*specialized footwear*”, “*physiotherapy*”, “*surgery*”, “*orthotics*”, “*medications*”.

Se aplicaron tanto términos MeSH como operadores booleanos (AND, OR) para combinar la búsqueda. Las cadenas se adaptaron a cada base de datos.

Se incluyeron artículos con resúmenes y textos completos en inglés o español, sin límite de año ni filtros adicionales.

La estrategia completa de búsqueda para cada base se detalla en el Anexo 1.

Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión fueron estudios primarios publicados en revistas revisadas por pares indexadas en PubMed, ScienceDirect o Google Scholar; estudios que investiguen el impacto del síndrome de Andrade/ATTRv en la salud del pie; estudios que evalúen complicaciones, movilidad, calidad de vida o intervenciones preventivas/terapéuticas; y publicaciones entre 2019 y 2024. Estudios en inglés o español.

Los criterios de exclusión fueron revisiones, editoriales, cartas al editor, resúmenes de congresos u opiniones. Estudios que no aborden específicamente el síndrome de Andrade o sus implicaciones podológicas. Publicaciones previas a 2019 o en otros idiomas distintos del inglés y el español. Trabajos que no cumplieran estándares metodológicos de calidad.

Proceso de selección

Todos los registros fueron exportados a un gestor bibliográfico para eliminar duplicados. Dos revisores independientes examinaron títulos y resúmenes; los textos completos fueron evaluados según los criterios establecidos. Los desacuerdos se resolvieron por consenso o con un tercer revisor. Un diagrama PRISMA (Figura 1) resume el proceso de selección.

Extracción y síntesis de datos

Los datos de los estudios seleccionados se volcaron en una tabla estandarizada (autores, año, diseño, características de la población, intervención/exposición, resultados principales).

Se aplicó una síntesis narrativa debido a la heterogeneidad de diseños y variables. Los resultados se agruparon por tipo de complicación podológica (lesiones, infecciones, deformidades), limitaciones funcionales e impacto en calidad de vida.

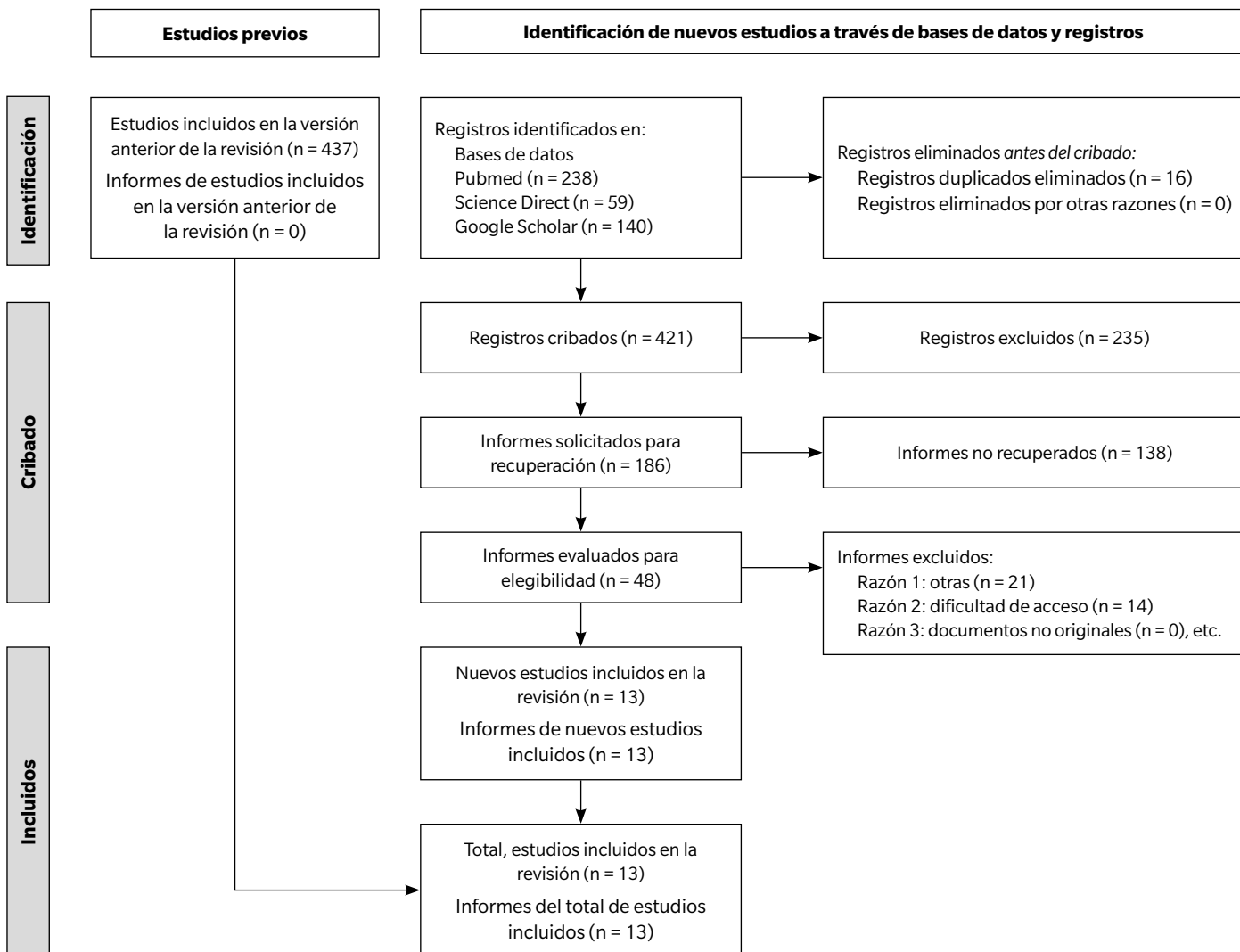


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA.

Evaluación del riesgo de sesgo

La calidad metodológica se evaluó con:

- ROBINS-I para estudios no aleatorizados.
- RoB 2 para ensayos clínicos aleatorizados.

Dos revisores llevaron a cabo la evaluación de forma independiente, resolviendo discrepancias mediante discusión.

Resultados

El diagrama que ilustra el proceso de selección de estudios en las distintas etapas de la revisión sistemática se muestra en la Figura 1. De un total de 499 estudios obtenidos en la búsqueda inicial, 13 documentos cumplieron los criterios de inclusión y fueron seleccionados: 3 estudios observacionales, 3 ensayos clínicos, un estudio retrospectivo, un consenso de expertos, una cohorte retrospectiva y un estudio descriptivo transversal. Además, se incorporaron 2 documentos adicionales a partir de la búsqueda manual en listas de referencias. Se compiló una tabla de artículos

originales con las principales características de cada estudio (Tabla I). Aunque se incluyeron trece documentos en la síntesis final, solo doce correspondieron a estudios originales con datos empíricos, mientras que el consenso de expertos se consideró relevante por sus aportaciones clínicas.

Entre los estudios seleccionados, varios informaron específicamente sobre signos podológicos de la ATTRv, incluidas úlceras plantares, deformidades biomecánicas y alteraciones de la termorregulación en los pies. Estas complicaciones son especialmente relevantes en la práctica podológica, ya que aumentan el riesgo de lesiones por presión, disfunción de la marcha y pérdida de autonomía.

Aunque el artículo de Karam y cols. se incluyó en la síntesis narrativa debido a su relevancia clínica, no fue evaluado mediante las herramientas ROBINS-I ni RoB 2, ya que no presenta datos originales de intervención. En su lugar, corresponde a un consenso de expertos basado en paneles cuyo objetivo es ofrecer recomendaciones clínicas, por lo que queda fuera del alcance de las herramientas de evaluación de sesgo aplicadas en esta revisión¹³.

Tabla I. Resumen de los estudios originales seleccionados.

Autores	Año	Título del estudio	Tipo de estudio	Población
Coelho y cols.	2020	Estudio de extensión abierto de fase II sobre el tratamiento a largo plazo con patisirán en pacientes con amiloidosis hereditaria mediada por transtiretina (hATTR)	Estudio multicéntrico, internacional, de extensión abierta	27 pacientes con amiloidosis hATTR y neuropatía
Coelho y cols.	2023	Características de los pacientes con ATTRv-PN en NEURO-TTTransform	Ensayo clínico fase 3 (estudio abierto)	168 pacientes con ATTRv-PN (18-82 años) de 15 países/territorios
Luigetti y cols.	2020	Diagnóstico y tratamiento de la polineuropatía por amiloidosis hereditaria por transtiretina (hATTR-PN): perspectivas actuales para mejorar la atención del paciente	Estudio descriptivo	Pacientes con polineuropatía asociada a amiloidosis hATTR-PN, con distintos grados de severidad (NIS 5-130)
Karam y cols.	2024	Diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis hereditaria por transtiretina con polineuropatía en Estados Unidos: recomendaciones de un panel de expertos	Estudio observacional con recomendaciones de expertos	Pacientes con amiloidosis hereditaria por transtiretina con neuropatía.
Leonardi y cols.	2022	Depósitos cutáneos de amiloide y pérdida de fibras nerviosas como marcadores de inicio y progresión de la neuropatía en la amiloidosis hereditaria por transtiretina	Estudio retrospectivo unicéntrico	Pacientes con ATTRv-PN sintomática y portadores asintomáticos de mutación en el gen TTR
Tozza y cols.	2023	Dolor neuropático en sujetos sintomáticos y presintomáticos portadores de una mutación del gen de la transtiretina	Estudio de cohorte observacional con diseño prospectivo	Pacientes con mutaciones en el gen de la transtiretina
Silva-Hernández y cols.	2023	“Red flags” en pacientes con polineuropatía por enfermedad amiloidótica familiar relacionada con transtiretina (hATTR) al momento del diagnóstico en un área no endémica de España	Estudio de cohorte observacional retrospectivo	30 pacientes con hATTR en un área no endémica de España
Cárdenas-Soto y cols.	2024	Biomarcadores de eficacia terapéutica en el tratamiento temprano de la polineuropatía por amiloidosis ATTRv con tafamidis	Ensayo clínico controlado y aleatorizado	Pacientes con diagnóstico temprano de amiloidosis ATTRv
Adams y cols.	2021	Recomendaciones de consenso de expertos para mejorar el diagnóstico de la amiloidosis por ATTR con polineuropatía	Estudio de recomendaciones	Población diversa afectada por amiloidosis ATTR con PN
Seixas y cols.	2019	Temperatura cutánea del pie: comparación de pacientes con polineuropatía familiar amiloidótica y pie diabético tratados con transtiretina	Estudio observacional	Pacientes con polineuropatía familiar amiloidótica por transtiretina (ATTR) y pacientes con pie diabético
Tseng y cols.	2023	Historia natural y tasa de supervivencia de la amiloidosis familiar con polineuropatía: una base de datos nacional	Estudio de cohorte retrospectivo	175 pacientes con amiloidosis ATTRv validados por el registro de enfermedades raras
Bolte y cols.	2020	Resultados reportados por pacientes con polineuropatía familiar amiloidótica	Estudio descriptivo transversal	38 pacientes con ATTR-FAP (polineuropatía amiloidótica familiar por transtiretina)
Escolano-Lozano y cols.	2020	Monitorización de la polineuropatía amiloidótica familiar por transtiretina: investigaciones útiles	Estudio retrospectivo	10 pacientes

ATTRv-PN: polineuropatía hereditaria por amiloidosis por gen transtiretina. hATTR: amiloidosis hereditaria mediada por transtiretina.

La evaluación del riesgo de sesgo se realizó utilizando 2 herramientas: ROBINS-I para los estudios no aleatorizados (Tabla II) y RoB 2 para los estudios aleatorizados (Tabla III).

Entre los estudios seleccionados, varios informaron específicamente sobre manifestaciones podológicas de la ATTRv, incluidas úlceras plantares, deformidades biomecánicas y alteraciones de la termorregulación en los pies. Además, Leonardi y cols. demostraron que los depósitos de amiloide en la piel se asocian con pérdida de fibras nerviosas en pacientes con ATTRv, lo cual sugiere su potencial valor como marcadores tempranos de progresión de la

neuropatía¹⁴. Silva-Hernández y cols. subrayaron la presencia de signos clínicos de alarma en el diagnóstico de pacientes de áreas no endémicas, lo que pone de relieve el riesgo de identificación tardía¹⁵. Por su parte, Cárdenas-Soto y cols. evaluaron biomarcadores cutáneos que podrían guiar decisiones terapéuticas tempranas y mejorar la monitorización de la progresión de la enfermedad, con implicaciones directas para la salud del pie¹⁶. Estas complicaciones son especialmente relevantes para la práctica podológica, ya que aumentan el riesgo de lesiones por presión, disfunción de la marcha y pérdida de autonomía.

Tabla II. Evaluación del riesgo de sesgo en estudios no aleatorizados (ROBINS-I).

Estudios	Factores de confusión	Selección de participantes	Clasificación de intervenciones	Desviaciones en el tratamiento	Datos incompletos	Medición de desenlaces	Sesgo en informe de desenlaces	Riesgo global de sesgo
Coelho y cols. 2020	Moderado	Moderado	Alto	Alto	Moderado	Bajo	Bajo	Alto
Luigetti y cols. 2020	Moderado	Grave	Bajo	Moderado	Grave	Bajo	Grave	Grave
Leonardi y cols. 2022	Moderado	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado	Bajo	Bajo	Moderado
Tozza y cols. 2023	Moderado	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado	Bajo	Bajo	Moderado
Silva-Hernández y cols. 2023	Moderado	Bajo	No aplicable	No aplicable	Moderado	Bajo	Bajo	Moderado
Adams y cols. 2021	Alto	Moderado	No aplicable	No aplicable	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado
Seixas y cols. 2019	Moderado	Moderado	No aplicable	No aplicable	Bajo	Bajo	Moderado	Moderado
Tseng y cols. 2023	Moderado	Bajo	No aplicable	No aplicable	Bajo	Bajo	Moderado	Moderado
Bolte y cols. 2020	Moderado	Alto	No aplicable	No aplicable	Bajo	Moderado	Moderado	Moderado
Escolano-Lozano y cols. 2020	Moderado	Alto	No aplicable	No aplicable	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado

Tabla III. Evaluación del sesgo en estudios aleatorizados (RoB 2).

Estudio	Secuencia aleatoria	Ocultamiento de secuencia	Cegamiento de participantes	Cegamiento del personal	Cegamiento de evaluadores	Datos incompletos	Informe selectivo	Riesgo global de sesgo
Coelho y cols. 2023	Incierto	Incierto	Alto	Alto	Incierto	Incierto	Sin información	Moderado
Cárdenas-Soto y cols. 2024	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo

La polineuropatía amiloidótica familiar (ATTR) se correlaciona con una prevalencia significativa de complicaciones relacionadas con el pie, incluidas la neuropatía y las alteraciones de la temperatura cutánea, que pueden provocar vasoconstricción y disminución de la percepción sensorial^{17,18}. Aunque se observan complicaciones similares en neuropatías diabéticas y de Charcot-Marie-Tooth, la naturaleza sistémica y la afectación autonómica de la ATTRv hacen que su impacto podológico sea más insidioso y con frecuencia infradiagnosticado. Esto refuerza la necesidad de estrategias específicas de cuidado del pie dirigidas a esta población.

En personas con diagnóstico de ATTR, la disminución observada de la inervación simpática se ha relacionado con el agravamiento de estas complicaciones, en particular en pacientes con diabetes mellitus concomitante¹⁹. Un estudio de Leonardi y cols.¹⁴ reveló que el 80 % de los individuos sintomáticos con neuropatía asociada a amiloidosis hereditaria presentaban depósitos amiloides en la dermis, lo cual podría contribuir a la degeneración de fibras nerviosas y, en consecuencia, a complicaciones como lesiones y deformidades en el

pie. Además, la investigación de Karam y cols.¹³ destaca que la neuropatía autonómica, que puede manifestarse como alteraciones de la función gastrointestinal y síntomas asociados, también afecta de manera negativa la salud del pie, generando complicaciones adicionales. Asimismo, Tseng y cols.²⁰ documentaron que los individuos con ATTRv tenían una mayor incidencia de complicaciones podológicas en comparación con quienes no presentaban la enfermedad, lo que subraya la necesidad de un seguimiento estrecho.

Las investigaciones han demostrado que la movilidad se encuentra significativamente comprometida en las personas diagnosticadas con ATTR, lo que repercute de manera negativa en su calidad de vida global³. Un estudio realizado por Coelho y cols.²¹ evaluó específicamente el impacto de la neuropatía en la calidad de vida de los pacientes con PAF. Los resultados revelaron que los pacientes experimentan un deterioro considerable de la calidad de vida, asociado con manifestaciones como dolor neuropático, debilidad muscular y problemas de movilidad. Asimismo, se observó que la neuropatía autonómica, que puede manifestarse a

través de síntomas gastrointestinales y cardiovasculares, también desempeña un papel en este deterioro. En un análisis transversal descriptivo, Bolte y cols.¹⁸ evidenciaron que los pacientes con polineuropatía amiloidótica familiar reportaban una calidad de vida reducida relacionada con la disminución de la movilidad y el malestar podológico. Además, Karam y cols.¹³ señalan que la confirmación diagnóstica de ATTR puede lograrse mediante biopsias e imágenes, lo que facilita un tratamiento más eficaz y, potencialmente, una mejor calidad de vida. El ensayo clínico aleatorizado de Lepesi y cols.¹⁹ mostró que las movilizaciones de pie y tobillo, junto con estiramientos domiciliarios, mejoraron la movilidad en pacientes con neuropatía diabética, lo que sugiere que estrategias análogas podrían ser beneficiosas en individuos con ATTR. La evaluación de la función autonómica mediante instrumentos como Sudoscan ha demostrado ser útil para delimitar alteraciones sensoriales en los pies, intrínsecamente relacionadas con la calidad de vida de estos pacientes^{2,18}.

Coelho y cols.²¹ concluyeron que intervenciones terapéuticas adecuadas podrían tener un efecto favorable sobre la progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes con PAF. Se enfatizó la importancia del diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno para optimizar los resultados terapéuticos. Tozza y cols.⁶ resaltaron la elevada prevalencia y la aparición temprana del dolor neuropático en individuos con mutaciones del gen TTR. Este estudio de 2023 mostró que el dolor está presente con frecuencia incluso en portadores presintomáticos, lo que respalda la necesidad de evaluaciones sensoriales precoces y cuidados podológicos preventivos. El dolor neuropático puede restringir la capacidad de los pacientes para realizar actividades físicas y, en consecuencia, reducir su movilidad global. La restricción del movimiento libre no solo limita la autonomía física, sino que también puede contribuir a un ciclo de inactividad que agrava los síntomas neuropáticos y la debilidad muscular. La calidad de vida de los pacientes se ve comprometida no solo por el malestar físico, sino también por las limitaciones de movilidad. La imposibilidad de realizar actividades cotidianas, laborales o recreativas puede generar frustración, aislamiento y depresión. Diversos estudios postulan que un tratamiento eficaz del dolor neuropático es esencial para mejorar la calidad de vida, ya que el alivio del dolor permite a los pacientes recuperar cierto grado de movilidad y, con ello, su independencia y bienestar general.

La investigación de Silva-Hernández y cols.¹⁵ aborda las implicaciones de la neuropatía asociada con la amiloidosis hereditaria en la movilidad de los pacientes. Signos como la debilidad muscular y las alteraciones del equilibrio pueden obstaculizar la capacidad de desplazarse de manera segura y eficiente. Esto no solo incrementa el riesgo de caídas y lesiones posteriores, sino que también conlleva una mayor dependencia de otras personas para la realización de tareas rutinarias, lo cual compromete la autonomía del paciente. La calidad de vida se ve profundamente influida por las limitaciones de movilidad. La investigación pone de manifiesto que la calidad de vida de estos individuos no solo se evalúa desde la perspectiva de la salud física, sino también a través de su capacidad de participar en interacciones sociales y actividades familiares. La movilidad constituye un elemento fundamental de la calidad de vida, y su deterioro puede tener efectos adversos en el bienestar emocional y social de los pacientes.

Las modalidades terapéuticas incluyen movilizaciones de pie y tobillo junto con ejercicios de estiramiento, que han demostrado

resultados favorables en cuanto a la movilidad en pacientes con neuropatía diabética periférica¹⁹. Asimismo, se postula que la expansión de investigaciones centradas en intervenciones terapéuticas específicas podría mejorar la atención de los pacientes y mitigar las complicaciones podológicas^{2,3}.

El estudio de Seixas y cols.⁵, titulado “*Efectos de la amiloidosis hereditaria por transtiretina en la calidad de vida de los pacientes*”, examina el impacto de la amiloidosis hereditaria por transtiretina (AHTT) en la calidad de vida de los afectados. Los principales hallazgos indican que los individuos con AHTT experimentan un deterioro sustancial de su calidad de vida, atribuible a síntomas asociados con la enfermedad, incluidos dolor neuropático, debilidad muscular y disfunción autonómica. El análisis identifica síntomas prevalentes que afectan negativamente la calidad de vida, como los trastornos gastrointestinales, las alteraciones de la movilidad y los signos cardiovasculares. Estos síntomas no solo repercuten en la salud física, sino que también tienen consecuencias emocionales y sociales. En base a los informes de los pacientes, se establece una asociación significativa entre la gravedad de los síntomas y la calidad de vida. A medida que aumenta la intensidad de los síntomas, se observa un deterioro concomitante de la calidad de vida, lo que pone de relieve la necesidad de un manejo sintomático eficaz. La investigación enfatiza la importancia de un tratamiento oportuno y adecuado para mejorar la calidad de vida de los pacientes. Se propone un enfoque holístico de la atención, que combine intervenciones farmacológicas con apoyo psicológico y social, como elemento esencial para mejorar el bienestar global de los pacientes. El estudio⁵ aclara los efectos profundos de la amiloidosis hereditaria por transtiretina en la vida cotidiana de los pacientes, lo cual pone de manifiesto la necesidad de estrategias multidisciplinarias en el tratamiento de la enfermedad, que deben centrarse no solo en los aspectos físicos, sino también en las dimensiones emocionales y sociales relevantes para la calidad de vida.

La investigación de Cárdenas-Soto y cols.¹⁶ se centró en evaluar la eficacia terapéutica de tafamidis en individuos con diagnóstico preliminar de amiloidosis hereditaria por transtiretina (ATTRv). Este estudio indica que la administración de tafamidis en fases tempranas de la polineuropatía amiloidótica puede mejorar los resultados clínicos y resalta la necesidad de seguir explorando biomarcadores que faciliten la personalización del tratamiento y la monitorización de la eficacia terapéutica. Esta investigación revela que la intervención con tafamidis es eficaz para ralentizar la progresión de la neuropatía en comparación con una cohorte control. Este hallazgo implica que tafamidis podría constituir una opción terapéutica beneficiosa para pacientes en fases iniciales de la enfermedad. Los biomarcadores cutáneos también se estudian como posibles indicadores de eficacia terapéutica. Estos biomarcadores pueden aportar información sobre la respuesta al tratamiento y la progresión de la enfermedad, elementos vitales para la monitorización clínica de la amiloidosis. El estudio subraya el papel fundamental del diagnóstico temprano de la ATTRv, ya que una intervención oportuna con tafamidis puede influir de manera significativa tanto en la calidad de vida como en la trayectoria de la progresión de la enfermedad.

La investigación de Escolano-Lozano y cols.¹⁷, titulada “*Evaluación de la neuropatía en pacientes con amiloidosis hereditaria por transtiretina: un enfoque multidimensional*”, se centra en la valoración y el tratamiento de la neuropatía en pacientes con diagnóstico de ATTRv. Los autores defienden la necesidad de un abordaje multidimensional

en la evaluación de la neuropatía, que incorpore tanto valoraciones clínicas como el uso de herramientas diagnósticas sofisticadas. Esta metodología facilita una caracterización más completa de la neuropatía en estos pacientes.

El estudio de Escolano-Lozano y cols.¹⁷ aclara la compleja naturaleza de la neuropatía en la amiloidosis hereditaria por transtiretina y la necesidad de un abordaje holístico en su evaluación y tratamiento. Al abordar las dimensiones clínicas y funcionales de la neuropatía, se puede mejorar la calidad de vida de los pacientes y optimizar los resultados terapéuticos.

Estos estudios avalan el objetivo inicial de esta revisión sistemática: determinar en qué medida las complicaciones podológicas en pacientes con ATTRv afectan la movilidad y la calidad de vida. La evidencia pone de relieve la necesidad de una participación multidisciplinaria podológica, particularmente en la identificación temprana y el manejo del dolor neuropático, las deformidades y la disfunción autonómica en las extremidades inferiores.

Discusión

Esta revisión sistemática demuestra que el síndrome de Andrade (PAF tipo I) tiene un impacto significativo en la salud del pie, comparable en gravedad —aunque no en prevalencia— al de otras neuropatías más estudiadas, como la diabetes mellitus o la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth^{4,7,10}. La pérdida sensitiva progresiva, junto con la disfunción autonómica característica, incrementa la vulnerabilidad a lesiones, ulceraciones e infecciones, comprometiendo directamente la calidad de vida y la independencia funcional^{5,14,17}.

A diferencia de la neuropatía diabética, donde la incidencia de pie de Charcot o de úlceras plantares está ampliamente documentada, las complicaciones podológicas en el síndrome de Andrade permanecen insuficientemente descritas^{6,10}. Sin embargo, estudios recientes confirman que los déficits sensitivos y la infiltración amiloide en la dermis y fibras nerviosas pueden originar alteraciones biomecánicas de magnitud similar^{12,14,15}.

La mayoría de los estudios coinciden en señalar un deterioro progresivo de la movilidad, especialmente en fases avanzadas, lo cual afecta de manera significativa la capacidad de realizar actividades de la vida diaria^{13,18,20}. Dicho deterioro ha sido medido mediante escalas de calidad de vida (EQ-5D, Norfolk QoL-DN), revelando altos niveles de discapacidad frente a otras neuropatías hereditarias^{11,18,21}. Además, la carga psicológica, incluido el miedo a las lesiones y el aislamiento social, añade una complejidad adicional al cuidado de los pacientes.

Aunque terapias modificadoras como tafamidis y patisirán han demostrado eficacia para ralentizar la progresión neurológica^{2,8,12,16}, la literatura revisada evidencia una falta de estrategias centradas en la prevención y el tratamiento de complicaciones podológicas. Intervenciones como fisioterapia, ortesis personalizadas, educación en salud podológica y manejo específico del dolor podrían desempeñar un papel esencial en la atención integral^{5,13,19}.

El pie se perfila como una de las estructuras anatómicas más afectadas en el síndrome de Andrade debido a la distribución distal de la neuropatía. Esta revisión subraya la necesidad de integrar la evaluación podológica especializada como un componente esencial del manejo integral de la enfermedad. La atención multidisciplinaria debe incluir no solo estrategias dirigidas a frenar la progresión neurológica, sino

también medidas para prevenir complicaciones estructurales, preservar la movilidad y mantener la autonomía funcional. Reforzar este enfoque clínico podría mejorar los resultados terapéuticos y la calidad de vida global de las personas afectadas por esta condición^{2,8,12,13,19}.

La principal limitación de esta revisión es el número reducido de estudios que abordan de forma directa la afectación del pie en el síndrome de Andrade. Muchos artículos se centran en aspectos neurológicos o genéticos generales, sin incluir variables podológicas específicas. La heterogeneidad metodológica, la variabilidad en las medidas de resultado y el tamaño reducido de las muestras limitan la posibilidad de síntesis cuantitativa firme.

Las recomendaciones extraíbles de la presente revisión sistemática hacen referencia a desarrollar estudios clínicos centrados en el pie como unidad funcional clave en el avance de la discapacidad en pacientes con ATTRv, incorporar de forma sistemática la evaluación podológica en el seguimiento multidisciplinario de la enfermedad, investigar la eficacia de intervenciones como movilización articular, calzado ortopédico o sensores termográficos para la detección precoz de lesiones^{5,13,19} y establecer protocolos de cribado podológico, especialmente en áreas no endémicas, donde el diagnóstico suele demorarse^{15,16}.

Conclusiones

Esta revisión sistemática confirma que la polineuropatía amiloide familiar (PAF), también conocida como amiloidosis hereditaria por transtiretina (ATTRv), tiene un impacto notable en la salud del pie, debido principalmente a la neuropatía sensitiva y autonómica progresiva. Los pacientes experimentan una marcada reducción en la percepción de dolor y temperatura en las extremidades distales, lo que aumenta el riesgo de lesiones inadvertidas, ulceraciones y deformidades biomecánicas.

Estas complicaciones afectan de manera severa la marcha, el equilibrio y la autonomía funcional, contribuyendo a la pérdida progresiva de movilidad y al deterioro significativo de la calidad de vida. El dolor neuropático y la cicatrización retardada agravan la discapacidad, sobre todo en fases avanzadas de la enfermedad.

Si bien los tratamientos modificadores, como tafamidis y patisirán, han demostrado ser eficaces a la hora de frenar la progresión neurológica, la literatura evidencia una clara carencia de estrategias orientadas a la prevención y tratamiento de las complicaciones podológicas. Pocos estudios han abordado intervenciones como ortesis, fisioterapia o educación en autocuidado, a pesar de su potencial beneficio clínico.

Es fundamental desarrollar un modelo asistencial que integre la evaluación podológica especializada como parte del seguimiento multidisciplinario. Asimismo, se requieren más investigaciones que evalúen la eficacia de intervenciones específicas dirigidas a preservar la funcionalidad, reducir la morbilidad podológica y mejorar la calidad de vida de los pacientes con síndrome de Andrade.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses relacionados con la realización y publicación de este estudio.

Fuentes de financiación

Ninguna.

Contribución de los autores

Concepción y diseño del estudio: MPAG, ATG, SHR. Búsqueda bibliográfica/recopilación y selección de estudios: MPAG, BBF, SHR. Análisis e interpretación de resultados: BBF, MMA. Elaboración, redacción y preparación del borrador: AGL, BBF, MPAG. Revisión final: SHR, BBF, MPAG.

Material suplementario

Anexo 1

Bibliografía

- Murakami T, Yokoyama T, Mizuguchi M, Toné S, Takaku S, Sango K, et al. A low amyloidogenic E61K transthyretin mutation may cause familial amyloid polyneuropathy. *J Neurochem*. 2021;156(6):957-66. DOI: 10.1111/jnc.15162.
- Luigetti M, Romano A, di Paolantonio A, Bisogni G, Sabatelli M. Diagnosis and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR) polyneuropathy: Current perspectives on improving patient care. *Ther Clin Risk Manag*. 2020;16:109-23. DOI:10.2147/TCRM.S219979.
- Adams D, Ando Y, Beirão JM, Coelho T, Gertz MA, Gillmore JD, et al. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *J Neurol*. 2021;268(6):2109-22. DOI:10.1007/s00415-019-09688-0.
- Kucera T, Shaikh HH, Sponer P. Charcot neuropathic arthropathy of the foot: A literature review and single-center experience. *J Diabetes Res*. 2016;2016:3207043. DOI:10.1155/2016/3207043.
- Seixas A, Vilas-Boas MC, Carvalho R, Coelho T, Ammer K Vilas-Boas JP, et al. Skin temperature of the foot: Comparing transthyretin familial amyloid polyneuropathy and diabetic foot patients. *Comput Methods Biomed Eng Imaging Vis*. 2019;7(5-6):504-11. DOI:10.1080/21681163.2018.1471621.
- Tozza S, Luigetti M, Antonini G, Mazzeo A Severi D, di Paolantonio A, et al. Neuropathic pain experience in symptomatic and presymptomatic subject carrying a transthyretin gene mutations. *Front Neurol*. 2023;14:1109782. DOI:10.3389/fneur.2023.1109782.
- Girach A, Julian TH, Varrassi G, Paladini A, Vadalouka A, Zis P. Quality of life in painful peripheral neuropathies: A systematic review. *Pain Res Manag*. 2019;2019:2091960. DOI:10.1155/2019/2091960.
- Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Cruz MW, Palnté-Bordeneuve V, Suhr OB, et al. Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol*. 2013;260(11):2802-14. DOI: 10.1007/s00415-013-7051-7.
- Ziegler D, Burow S, Landgraf R, Lobmann R, Reiners K, Rett K, et al. Current practice of podiatrists in testing for diabetic polyneuropathy and implementing foot care (PROTECT Study Survey 2). *Endocr Pract*. 2024;30(9):817-21. DOI:10.1016/j.eprac.2024.06.006.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097. DOI:10.1371/journal.pmed.1000097.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. DOI:10.1136/bmj.n71.
- Coelho T, Waddington Cruz M, Chao CC, Parman Y, Wixner J, Weiler M, et al. Characteristics of patients with hereditary transthyretin amyloidosis-polyneuropathy (ATTRv-PN) in NEURO-TTRansform, an open-label phase 3 study of eplontersen. *Neurol Ther*. 2023;12(1):267-87. DOI: 10.1007/s40120-022-00414-z.
- Karam C, Mauermann ML, Gonzalez-Duarte A, Kaku MC, Ajroud-Driss S, Brannagan TH, et al. Diagnosis and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy in the United States: Recommendations from a panel of experts. *Muscle Nerve*. 2024;69(3):273-87. DOI: 10.1002/mus.28026.
- Leonardi L, Adam C, Beaudonnet G, Beauvais D, Cauquil C, Not A, et al. Skin amyloid deposits and nerve fiber loss as markers of neuropathy onset and progression in hereditary transthyretin amyloidosis. *Eur J Neurol*. 2022;29(5):1477-87. DOI: 10.1111/ene.15268.
- Silva-Hernández L, Horga Hernández A, Valls Carbó A, Guerrero Sola A, Montalvo-Moraleda MT, Galán Dávila L. Red flags in patients with hereditary transthyretin amyloidosis at diagnosis in a non-endemic area of Spain. *Neurology (Eng Ed)*. 2023;38(2):87-92. DOI: 10.1016/j.nrl.2020.06.009.
- Cárdenas-Soto K, Dominguez X, Cortes G, Tsai F, Saniger MDM, Guraieb-Chahin P, et al. Cutaneous biomarkers of therapeutic efficacy in early treatment of hereditary ATTR amyloid polyneuropathy with tafamidis. *J Peripheral Nervous Sys*. 2024;29(2):221-31. DOI: 10.1111/jns.12624.
- Escolano-Lozano F, Geber C, Barreiros AP, Birklein F. Follow-up in transthyretin familial amyloid polyneuropathy: Useful investigations. *J Neurol Sci*. 2020;413:116776. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116776.
- Bolte FJ, Langenstroer C, Friebe F, Hüsing-Kabar A, Dugas M, Schmidt HH. Patient-reported outcomes on familial amyloid polyneuropathy (FAP). *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):287. DOI: 10.1186/s13023-020-01575-6.
- Lepesit V, Paton J, Rickard A, Latour JM, Marsden J. Effects of foot and ankle mobilisations combined with home stretches in people with diabetic peripheral neuropathy: A proof-of-concept RCT. *J Foot Ankle Res*. 2023;16(1):88. DOI: 10.1186/s13047-023-00690-4.
- Tseng W, Huang H, Li C, Chang C, Chan WP, Lin K, et al. Natural history and survival rate of familial amyloidosis with polyneuropathy: A nationwide databank. *Ann Clin Transl Neurol*. 2023;10(5):779-86. DOI: 10.1002/acn3.51765.
- Coelho T, Adams D, Conceição I, Waddington-Cruz M, Schmidt HH, Buades J, et al. A phase II, open-label, extension study of long-term patisirán treatment in patients with hereditary transthyretin-mediated (hATTR) amyloidosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):179. DOI: 10.1186/s13023-020-01399-4.



REVIEW

Artículo bilingüe español / inglés

Rev Esp Podol. 2025;xx(x):xx-xx

DOI: <http://dx.doi.org/10.20986/revesppod.2025.1742/2025>

Systematic review of podiatric involvement in Andrade syndrome

Revisión sistemática de la afectación podológica en el síndrome de Andrade

María del Pilar Alfageme García¹, Belinda Basilio Fernández¹, Manuel Martí Antonio², Adela Gómez Luque³, Alba Torres Pére³ and Sonia Hidalgo Ruiz¹

¹University Centre of Plasencia, University of Extremadura, Spain. ²Department of Mathematics, University of Extremadura, Spain. ³University Centre of Cáceres, University of Extremadura, Spain

Keywords:

Amyloidosis, polyneuropathy, foot injuries, quality of life.

Abstract

Introduction: Andrade syndrome, or familial amyloid polyneuropathy type I, is a rare genetic disorder caused by mutations in the transthyretin gene. These mutations lead to amyloid deposits in peripheral nerves and other tissues. The feet are among the most affected regions, resulting in sensory loss, unrecognized injuries, infections, and deformities such as Charcot foot. This paper makes a systematic review of the frequency of foot complications in patients with Andrade syndrome.

Materials and methods: A systematic review was conducted in accordance with PRISMA 2020 guidelines. Searches were performed in PubMed, Web of Science, and Google Scholar up to December 2024. Thirteen studies published between 2019 and 2024 were included. Risk of bias was assessed using ROBINS-I and RoB 2 tools.

Results: Foot complications in patients with Andrade syndrome included ulcers, infections, structural deformities, neuropathic pain, and Charcot foot. These conditions were associated with reduced mobility, increased risk of falls, and decreased quality of life. Therapeutic strategies included physiotherapy, orthoses, specialized footwear, and early pharmacological treatment with tafamidis or patisiran.

Conclusion: Foot-related complications are common in patients with Andrade syndrome and significantly impair their functional independence and well-being. Early detection and multidisciplinary care are essential to improve clinical outcomes and preserve quality of life.

Palabras clave:

Amiloidosis, polineuropatía, lesiones del pie, calidad de vida.

Resumen

Introducción: El síndrome de Andrade, o polineuropatía amiloidótica familiar tipo I, es un trastorno genético raro causado por mutaciones en el gen de la transtiretina. Estas mutaciones provocan depósitos amiloides en los nervios periféricos y otros tejidos. Los pies se encuentran entre las regiones más afectadas, provocando pérdida sensorial, lesiones no reconocidas, infecciones y deformidades como el pie de Charcot. El presente trabajo realiza una revisión sistemática para determinar las complicaciones del pie en pacientes con síndrome de Andrade.

Material y métodos: Se realizó una revisión sistemática de acuerdo con las directrices PRISMA 2020. Se realizaron búsquedas en PubMed, Web of Science y Google Scholar hasta diciembre de 2024. Se incluyeron 13 estudios publicados entre 2019 y 2024. El riesgo de sesgo se evaluó mediante las herramientas ROBINS-I y RoB 2.

Resultados: Las complicaciones del pie en pacientes con síndrome de Andrade incluyeron úlceras, infecciones, deformidades estructurales, dolor neuropático y pie de Charcot. Estas afecciones se asociaron a una reducción de la movilidad, un aumento del riesgo de caídas y una disminución de la calidad de vida. Las estrategias terapéuticas incluían fisioterapia, ortesis, calzado especializado y tratamiento farmacológico precoz con tafamidis o patisiran.

Conclusión: Las complicaciones relacionadas con los pies son frecuentes en los pacientes con síndrome de Andrade y merman significativamente su independencia funcional y su bienestar. La detección precoz y la atención multidisciplinar son esenciales para mejorar los resultados clínicos y preservar la calidad de vida.

Received: 08-06-2025

Accepted: 01-09-2025



0210-1238 © Los autores. 2025.
Editorial: INSPIRA NETWORK GROUP S.L.
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC Reconocimiento 4.0 Internacional
(www.creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Corresponding author:

Belinda Basilio Fernández
bbasfer@unex.es

Introduction

Andrade syndrome, also known as familial amyloid polyneuropathy type I (FAP type I), is a rare autosomal dominant disorder caused by mutations in the transthyretin (TTR) gene^{1,2}. These mutations result in the misfolding of the transthyretin protein and the deposition of amyloid in various tissues, with a particular affinity for peripheral nerves, although cardiac and gastrointestinal involvement is also common³.

Clinically, the disease presents as a distal, symmetrical, and progressive sensorimotor polyneuropathy, typically beginning in the feet. Sensory loss, muscle weakness, and impaired balance render the foot especially vulnerable from early stages. The resulting peripheral neuropathy compromises the perception of pain, pressure, and temperature, increasing the risk of unnoticed injuries, persistent infections, and structural deformities.

Unlike other peripheral neuropathies such as diabetic neuropathy or Charcot-Marie-Tooth disease, Andrade syndrome often features more widespread systemic and autonomic dysfunction. This combination heightens the likelihood of severe podiatric complications, including joint instability, chronic ulcers, and destructive arthropathies resembling Charcot foot. Although less frequently reported, these complications can significantly affect gait, balance, and patient independence^{4,5}. In addition, autonomic impairment reduces vascular regulation and skin integrity, delaying wound healing and increasing susceptibility to plantar ulcers⁵. Neuropathic pain may appear early, before motor symptoms, progressively impairing physical and emotional well-being^{6,7}.

Despite advances in treatment—such as tafamidis and patisiran, which have shown efficacy in slowing disease progression^{2,8}—the podiatric consequences of the syndrome remain poorly documented. Most available literature focuses on genetic and neurological aspects, with limited attention to the functional implications of foot lesions or to the evaluation of therapeutic and preventive strategies⁹. Therefore, this systematic review aims to assess the prevalence and clinical features of foot-related complications in patients with Andrade syndrome, to examine how these complications affect mobility and quality of life, and to identify the most common lesions, associated risk factors, and currently applied therapeutic interventions, along with their clinical effectiveness and feasibility.

Materials and methods

This systematic review was conducted in accordance with the PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines^{10,11} and was prospectively registered in the PROSPERO database under ID: CRD581310. Among the studies included in this review is the NEURO-Transform trial by Coelho et al.¹², a phase 3 open-label study that provides detailed demographic and clinical data on patients with hereditary transthyretin amyloidosis (ATTRv) related polyneuropathy. This study was selected due to its comprehensive characterization of neuropathic progression and treatment outcomes, which are relevant to the podiatric implications analyzed.

Search strategy

A systematic search was performed in PubMed, Google Scholar and Web of Science (WOS) databases up until 31 December 2024.

Google Scholar was included to capture potentially relevant grey literature and sources not indexed in traditional databases.

Following keywords: “Andrade syndrome”, “Hereditary sensory neuropathy type I”, “foot lesions”, “foot complications”, “foot deformities”, “foot infections”, “treatment”, “therapy”, “management”, “intervention”, “prevention”, “specialized footwear”, “physiotherapy”, “surgery”, “orthotics”, “medications”.

The following MeSH terms and keywords were used: “Andrade syndrome”, “Hereditary sensory neuropathy type I”, “foot lesions”, “foot complications”, “foot deformities”, “foot infections”, “treatment”, “therapy”, “management”, “intervention”, “prevention”, “specialized footwear”, “physiotherapy”, “surgery”, “orthotics”, “medications”.

Boolean operators (AND, OR) were used to combine search terms. Search strings were adapted for each database to ensure syntax compatibility.

All articles with Spanish or English abstracts and full texts were assessed. We did not utilize a year limit or filters.

The complete search strategy for each database is provided in Appendix 1.

Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria consisted in primary research studies published in peer-reviewed journals indexed in PubMed, ScienceDirect, or Google Scholar; studies that investigate the impact of Andrade syndrome/ATTRv on foot health; studies that assess complications, mobility, quality of life, or evaluate preventive or therapeutic interventions; and articles published between 2019 and 2024. Studies in English or Spanish.

Exclusion criteria was review articles, editorials, letters to the editor, conference abstracts, or opinion pieces. Studies not specifically addressing Andrade syndrome or its podiatric implications. Articles published before 2019 or in languages other than English or Spanish. Studies not meeting the quality or methodological standards for systematic inclusion.

Study selection process

All retrieved records were exported into a reference manager for duplication removal. Two independent reviewers screened titles and abstracts. Full texts were assessed for eligibility based on predefined criteria. Disagreements were resolved by consensus or consultation with a third reviewer. A PRISMA flowchart (Figure 1) summarizes the study selection process, detailing the number of records identified, screened, excluded, and included.

Data extraction and synthesis

Data from the selected studies were systematically extracted into a standardized table, including authors, publication year, study design, population characteristics, intervention/exposure, outcomes, and main findings.

A narrative synthesis approach was applied due to the heterogeneity in study designs and outcome measures. Results were grouped thematically by type of foot complication (injuries, infections, deformities), functional limitations, and impact on quality of life.

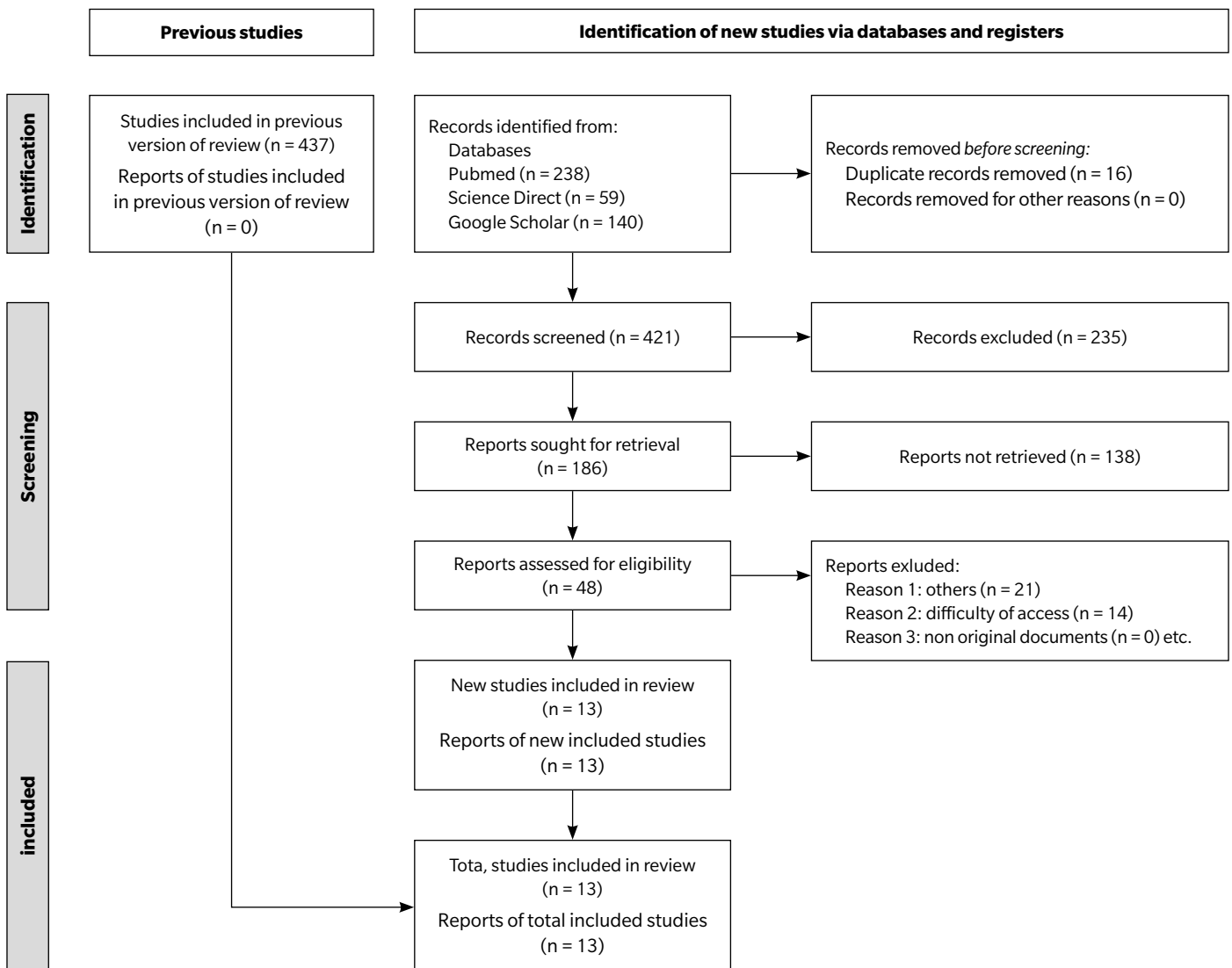


Figure 1. PRISMA Flow Diagram.

Risk of bias assessment

The methodological quality of included studies was evaluated using:

- ROBINS-I tool for non-randomized studies.
- RoB 2 tool for randomized controlled trials.

The risk of bias was assessed independently by two reviewers. Discrepancies were resolved through discussion.

Results

The diagram illustrating the study selection process for the different stages of the systematic review is shown in Figure 1. Of a total of 499 studies obtained in the initial search, 13 documents met the inclusion criteria and were selected: 3 observational studies, 3 clinical trials, one retrospective study, one expert consensus, one retrospective cohort, and one descriptive cross-sectional study. In addition, 2 additional documents were incorporated from the manual search of

reference lists. A table of original articles was compiled with the main characteristics of each study (Table I). Although thirteen documents were included in the final synthesis, only twelve were original studies with empirical data, while the expert consensus was considered relevant for its clinical contributions.

Among the selected studies, several reported specifically on podiatric manifestations of ATTRv, including plantar ulcers, biomechanical deformities, and thermoregulatory changes in the feet. These complications are especially relevant to podiatric practice, as they increase the risk of pressure injuries, gait dysfunction, and reduced autonomy.

Although the article by Karam et al. (2024) was included in the narrative synthesis due to its clinical relevance, it was not assessed using ROBINS-I or RoB 2 tools because it does not report original interventional data. Instead, it represents a panel-based expert consensus aimed at providing clinical recommendations and thus falls outside the scope of bias evaluation tools applied in this review¹³.

Table I. Summary of selected original studies.

Authors	Year	Study title	Study type	Population
Coelho et al.	2020	Phase II, open-label extension study of long-term treatment with patisiran in patients with hereditary transthyretin (hATTR) -mediated amyloidosis	Multicenter ,international, open extension study	27 patients with hATTR amyloidosis and neuropathy
Coelho, et al.	2023	Characteristics of patients with ATTRv -PN in NEURO- TTtransform	phase 3 clinical trial (open-label study)	168 patients with ATTRv -PN (18-82 years) from 15 countries/territories
Luigetti et al.	2020	Diagnosis and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR) ppolynuropathy:current perspectives for improving patient care	Descriptive study	The studies included patients with polyneuropathy associated with hereditary amyloidosis (hATTR - PN), with different degrees of disease severity (NIS score from 5 to 130)
Karam et al.	2024	Diagnosis and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy in the United States: recommendations from an expert panel	The study is observational in nature and includes recommendations	Patients with hereditary transthyretin amyloidosis who present with neuropathy
Leonardi et al.	2022	Skin amyloid deposits and loss of nerve fibers as markers of onset and progression of neuropathy in hereditary transthyretin amyloidosis	Single-center retrospective study	Patients with symptomatic ATTRv PN and asymptomatic carriers of the TTR gene mutation
Tozza et al.	2023	neuropathic pain in symptomatic and presymptomatic subjects carrying a transthyretin gene mutation	Observational cohort study with a prospective design	Patients with mutations in the transthyretin gene
Silva-Hernández et al.	2023	«Red flags» in patients with polyneuropathy familial transthyretin -related (hATTR) amyloidotic disease at the time of diagnosis in a non-endemic area of Spain	Retrospective observational cohort study	30 patients with hATTR from a non-endemic area of Spain
Cárdenas-Soto et al.	2024	biomarkers of therapeutic efficacy in the early treatment of polyneuropathy hereditary ATTR amyloid with tafamidis	The study presented is a controlled and randomized clinical trial	Patients with an early diagnosis of amyloidosis ATTRv
Adams et al.	2021	Expert consensus recommendations to improve the diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy	Recommendation study.	Diverse population affected by ATTR amyloidosis with NP
Seixas et al.	2019	Foot Skin Temperature: Comparison of Patients With Polyneuropathy Familial amyloid and diabetic foot treated with transthyretin	Observational study	Patients with polyneuropathy Familial amyloidotosis due to transthyretin (ATTR) and patients with diabetic foot
Tseng et al.	2023	Natural history and survival rate of familial amyloidosis with polyneuropathy : a nationwide database	Retrospective cohort study	175 patients with amyloidosis ATTRv validated by the rare disease registry
bolt et al.	2020	Patient-reported outcomes of polyneuropathy familial amyloid (FAP)	Cross-sectional descriptive study	38 patients with ATTR-FAP (polyneuropathy familial transthyretin amyloid)
Escolano-Lozano et al.	2020	Monitoring of polyneuropathy Familial transthyretin amyloid : useful investigations	Retrospective study	10 patients

ATTRv-PN: hereditary transthyretin amyloidosis-polyneuropathy. hATTR: amyloidosis hereditary tansthyretin.

Risk of bias assessment was performed using two tools: ROBINS-I for non-randomized studies and RoB-2 (Table II) for randomized studies (Table III).

Among the selected studies, several reported specifically on podiatric manifestations of ATTRv, including plantar ulcers, biomechanical deformities, and thermoregulatory changes in the feet. In addition, Leonardi et al. (2022) demonstrated that amyloid deposits in the skin are associated with nerve fiber loss in patients with ATTRv, suggesting their potential value as early markers of neuropathy progression¹⁴. Silva-Hernández et al. (2023) emphasized the presence

of clinical warning signs at diagnosis in patients from non-endemic areas, underlining the risk of delayed identification¹⁵. Moreover, Cárdenas-Soto et al. (2024) evaluated cutaneous biomarkers that may guide early therapeutic decisions and improve monitoring of disease progression, with implications for foot health¹⁶. These complications are especially relevant to podiatric practice, as they increase the risk of pressure injuries, gait dysfunction, and reduced autonomy.

Familial amyloid polyneuropathy (ATTR) is correlated with a significant prevalence of foot-related complications, including neuropathy and skin temperature disturbances, which may lead to

Table II. Assessment of Risk of Bias for Non-randomized Studies (ROBINS-I).

Studies	Confounding factors	Participant selection	Intervention classifications	Deviations in treatment	Incomplete data	Outcome measurement	Selection in outcome report	Global Bias Risk
Coelho et al. 2020.	Moderate	Moderate	High	High	Moderate	Low	Low	High
Luigetti et al. 2020	Moderate	Serious	Low	Moderate	Serious	Low	Serious	Serious
Leonardi et al. 2022	Moderate	Low	Low	Low	Moderate	Low	Low	Moderate
Tozza et al. 2023	Moderate	Low	Low	Low	Moderate	Low	Low	Moderate
Silvia-Hernández et al. 2023	Moderate	Low	Not applicable	Not applicable	Moderate	Low	Low	Moderate
Adams et al. 2021	High	Moderate	Not applicable	Not applicable	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate
Seixas et al. 2019	Moderate	Moderate	Not applicable	Not applicable	Low	Low	Moderate	Moderate
Tseng et al. 2023	Moderate	Low	Not applicable	Not applicable	Low	Low	Moderate	Moderate
Bolte et al. 2020	Moderate	High	Not applicable	Not applicable	Low	Moderate	Moderate	Moderate
Escolano-Lozano et al. 2020	Moderate	High	Not applicable	Not applicable	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate

Table III. Bias assessment for randomized studies (RoB 2).

Study	Random sequence	Sequence hiding	Blinding of participants	Blinding of personnel	Blinding of evaluators	Incomplete data	Selective report	Global bias risk
Coelho, et al. 2023	Uncertain	Uncertain	High	High	Uncertain	Uncertain	No information	Moderate
Cárdenas-Soto et al. 2024	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low

vasoconstriction and decreased sensory perception (Luigetti et al.; Bolte et al.)^{17,18}. While similar complications are observed in diabetic and Charcot-Marie-Tooth neuropathies, the systemic nature and autonomic involvement of ATTRv make its podiatric impact more insidious and often underdiagnosed. This underscores the need for targeted foot care strategies tailored to this population.

In individuals diagnosed with ATTR, the observed decrease in sympathetic nerve innervation has been shown to exacerbate these complications, particularly in patients with concomitant diabetes mellitus (Lepesis et al.)¹⁹. A study by Leonardi et al.¹⁴ revealed that 80 % of symptomatic individuals presenting with hereditary amyloidosis-related neuropathy showed amyloid deposits in the dermis, which may contribute to nerve fiber degeneration and consequently complications such as foot lesions and deformities. Furthermore, research by Karam et al. (2024)¹³ karam emphasizes that autonomic neuropathy, which can present as disturbances in

gastrointestinal function and associated symptoms, also negatively affects foot health, leading to further complications. Furthermore, research by Tseng et al. (2023)²⁰ documented that individuals with ATTRV had a higher incidence of foot complications compared to individuals without this condition, underscoring the need for close follow-up.

Research has shown that mobility is significantly compromised in individuals diagnosed with ATTR, negatively impacting their overall quality of life (Adams et al.)³. Research conducted by Coello et al.²¹ focused on assessing the impact of neuropathy on the quality of life of individuals suffering from FAP. The results revealed that patients experience a significant impairment in their quality of life, associated with manifestations such as neuropathic pain, muscle weakness, and mobility problems. Furthermore, autonomic neuropathy, which can manifest through gastrointestinal and cardiovascular symptoms, was also observed to play a role

in the impairment of quality of life. In a cross-sectional descriptive analysis by Bolte et al.¹⁸, evidence was if individuals with familial amyloid polyneuropathy reported reduced quality of life related to decreased mobility and foot discomfort. Furthermore, research by Karam et al.¹³ indicates that confirmation of ATTR diagnosis can be achieved through biopsies and imaging, facilitating more effective treatment and potentially improved quality of life. Furthermore, the randomized controlled trial by Lepesis et al.¹⁹ illustrated that foot and ankle mobilizations coupled with home-based stretching improved mobility in patients affected by diabetic neuropathy, implying that analogous strategies may be beneficial for individuals with ATTR. The assessment of autonomic function using instruments such as Sudoscan has proven advantageous in delineating sensory abnormalities in the feet, which are intrinsically related to the quality of life of these patients (Luigetti et al.; Bolte et al.)^{2,18}.

Coelho et al.²¹ concluded that appropriate therapeutic interventions can have a favorable effect on disease progression and improve the quality of life of patients with PAF. The importance of early diagnosis and timely treatment to optimize therapeutic outcomes was emphasized. Research by Tozza et al.⁶ emphasizes the high prevalence and early onset of neuropathic pain in individuals with transthyretin gene mutations. The 2023 study specifically showed that pain is frequently present even in presymptomatic carriers, supporting the need for early sensory assessment and preventive podiatric care. Neuropathic pain can restrict patients' ability to perform physical activities and, consequently, lead to an overall reduction in mobility. Restricting free movement not only impairs physical autonomy but can also contribute to a cycle of inactivity that exacerbates neuropathic symptoms and muscle weakness. Patients' quality of life is compromised not only by physical discomfort but also by mobility limitations. The inability to perform daily, occupational, or recreational activities can lead to feelings of frustration, isolation, and depression. Research postulates that effective treatment of neuropathic pain is essential to improving quality of life, as pain relief allows patients to regain a degree of mobility and, consequently, their independence and overall well-being.

Research conducted by Silva-Hernández et al.¹⁵ discusses the implications of neuropathy linked to hereditary amyloidosis on patients' mobility. Manifestations such as muscle weakness and balance disturbances can impede people's ability to navigate their environments safely and efficiently. This not only increases the likelihood of falls and subsequent injuries but also leads to greater dependence on others for routine tasks, which compromises patient autonomy. Quality of life is profoundly influenced by mobility limitations. Research emphasizes that the quality of life of these individuals is not only assessed from the perspective of physical health, but also through their ability to participate in social interactions and family activities. Mobility is a fundamental element of quality of life, and its decline can have adverse effects on patients' motional and social well-being.

Therapeutic modalities include foot and ankle mobilizations along with stretching exercises, which have demonstrated favorable results regarding mobility in individuals diagnosed with diabetic peripheral neuropathy (Lepesis et al.)¹⁹. Furthermore, it is postulated that an expansion of research focused on specific therapeutic interventions could improve patient care and mitigate foot-related complications (Luigetti et al.; Adams et al.)^{2,3}.

The study conducted by Seixas et al.⁵, entitled "Effects of Hereditary Transthyretin Amyloidosis on Patients' Quality of Life," examines the impact of hereditary transthyretin amyloidosis (HTTA) on the quality of life of affected patients. The study's main findings: The study includes that individuals with HTTA experience substantial impairment in their quality of life, attributable to symptoms associated with the disorder, which include neuropathic pain, muscle weakness, and autonomic dysfunction. The analysis identifies prevalent symptoms that negatively impact quality of life, including gastrointestinal disorders, mobility impairments, and cardiovascular manifestations. These symptoms not only negatively affect physical health but also have emotional and social ramifications. According to patient reports, a significant association is established between symptom severity and quality of life. As symptom intensity increases, there is a concomitant decline in quality of life, underscoring the need for effective symptom management. Research underscores the importance of timely and appropriate treatment to improve patients' quality of life. It is proposed that a holistic approach to disease management, incorporating both pharmacological interventions and psychological and social support, is essential to improving patients' overall well-being. This study of Seixas et al.⁵ clarifies the profound effects of hereditary transthyretin amyloidosis on patients' daily lives. This emphasizes the need for multidisciplinary strategies in the treatment of the disorder, which should focus not only on physical aspects but also on emotional and social dimensions relevant to quality of life.

Research conducted by Cárdenas-Soto et al.¹⁶ focused on evaluating the therapeutic efficacy of tafamidis in individuals with a preliminary diagnosis of hereditary transthyretin amyloidosis (ATTRV). This study indicates that administering tafamidis during the early stages of amyloid polyneuropathy may improve clinical outcomes and underscores the need to further explore biomarkers that may facilitate treatment personalization and monitoring of therapeutic efficacy. This research reveals that tafamidis intervention is effective in slowing the progression of neuropathy compared to a control cohort. This finding implies that tafamidis could serve as a beneficial therapeutic option for patients in the early stages of the condition. Skin biomarkers are also studied as potential indicators of therapeutic efficacy. These biomarkers have the potential to provide information on treatment responses and disease progression, vital elements for the clinical monitoring of amyloidosis. The study underscores the critical role of early diagnosis of ATTRV amyloidosis, as prompt intervention with tafamidis can significantly influence both quality of life and the trajectory of disease progression.

The research conducted by Escolano-Lozano et al.¹⁷, entitled "Evaluation of Neuropathy in Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis: A Multidimensional Approach", focuses on the assessment and treatment of neuropathy in individuals diagnosed with hereditary transthyretin amyloidosis (ATTRV).

Research advocates for a multidimensional approach to neuropathy assessment, incorporating both clinical evaluations and the use of sophisticated diagnostic tools. This methodology facilitates a more complete characterization of neuropathy in the aforementioned patients.

The study conducted by Escolano-Lozano et al.¹⁷ clarifies the intricate nature of neuropathy in hereditary transthyretin amyloidosis and the need for a holistic approach to its assessment and

treatment. By addressing the clinical and functional dimensions of neuropathy, patients' quality of life can be improved and treatment outcomes optimized.

These studies support the initial research aim of this systematic review: to determine the extent to which foot complications in ATTRv patients affect mobility and quality of life. The evidence highlights the need for multidisciplinary podiatric involvement, particularly in the early identification and management of neuropathic pain, deformities, and autonomic dysfunction in the lower limbs.

Discussion

This systematic review demonstrates that Andrade syndrome (familial amyloid polyneuropathy type I) has a significant impact on foot health, comparable in severity, though not in prevalence, to other well-studied neuropathies such as diabetes and Charcot-Marie-Tooth disease^{4,7,10}. The progressive sensory loss, combined with the autonomic dysfunction characteristic of this condition, increases vulnerability to foot injuries, ulcerations, and infections, all of which directly compromise quality of life and functional independence^{5,14,17}.

Unlike more prevalent peripheral neuropathies, such as diabetic neuropathy, where the incidence of Charcot foot or plantar ulcers is well documented, podiatric complications in Andrade syndrome have been insufficiently described^{6,10}. Nevertheless, several studies included in this review (e.g., Coelho et al., Leonardi et al., Silva-Hernández et al.) confirm that sensory deficits and amyloid infiltration in the dermis and nerve fibers may lead to biomechanical alterations of similar magnitude^{12,14,15}.

From a functional perspective, most studies consistently report a progressive decline in mobility, particularly in the advanced stages of the disease, which negatively affects patients' ability to carry out daily living activities^{13,18,20}. This functional impact has been quantified using quality-of-life scales (such as EQ-5D or Norfolk QoL-DN), showing high levels of disability compared to other hereditary neuropathies^{11,18,21}. Moreover, the psychological burden, including fear of injury and social isolation, adds further complexity to patient care.

Although disease-modifying treatments such as tafamidis and patisiran have demonstrated efficacy in slowing neurological progression^{2,8,12,16}, the reviewed studies reveal a lack of podiatry-focused strategies for preventing structural foot complications or restoring locomotor function^{17,19}. Interventions including physiotherapy, customized orthotics, foot health education, and targeted pain management may play a key role in comprehensive care^{5,13,19}.

The foot emerges as one of the most affected anatomical structures in Andrade syndrome due to the distal distribution of neuropathy. This review underscores the need to integrate specialized podiatric evaluation as an essential component of comprehensive disease management. Multidisciplinary care should include not only strategies aimed at slowing neurological progression but also measures to prevent structural complications, preserve mobility, and maintain functional autonomy. Strengthening this clinical approach could improve therapeutic outcomes and the overall quality of life for individuals affected by this condition^{2,8,12,13,19}.

The primary limitation of this review is the limited number of studies directly addressing foot involvement in Andrade syndrome. Many of the included articles focus broadly on neurological or genetic aspects without incorporating specific podiatric variables. Furthermore, methodological heterogeneity, variability in outcome measures, and small sample sizes in some studies hinder robust quantitative synthesis.

From the results of this review several clinical and research recommendations can be made such as conduct clinical studies focused on the foot as a key functional unit in disability progression among ATTRv patients, systematically incorporate podiatric assessment into multidisciplinary disease monitoring, investigate the effectiveness of interventions such as joint mobilization, orthopedic footwear, or thermographic sensors for early detection of foot injuries^{5,13,19} and establish foot screening protocols, particularly in non-endemic regions, where diagnosis is often delayed^{15,16}.

Conclusions

This systematic review confirms that familial amyloid polyneuropathy (FAP), also known as hereditary transthyretin amyloidosis (ATTRv), has a significant impact on foot health, primarily due to the progressive sensory and autonomic neuropathy characteristic of this disease. Patients experience a marked reduction in pain and temperature perception in the distal extremities, increasing the risk of undetected injuries, ulcerations, and biomechanical deformities.

These complications severely affect gait, balance, and functional autonomy, contributing to progressive mobility loss and a substantial decline in quality of life. Neuropathic pain and delayed wound healing particularly exacerbate disability, especially in advanced stages of the disease.

Although disease-modifying therapies such as tafamidis and patisiran have shown efficacy in slowing neurological progression, the reviewed literature reveals a clear lack of strategies focused on the prevention and treatment of podiatric complications. Few studies have addressed interventions such as foot orthotics, physiotherapy, or self-care education, despite their potential clinical benefits.

The development of a care model that incorporates specialized podiatric assessment as part of multidisciplinary follow-up is essential. Moreover, further research is needed to evaluate the effectiveness of specific interventions aimed at preserving functionality, reducing foot-related morbidity, and improving the quality of life of individuals affected by Andrade syndrome.

Conflict of interest

The authors declare that there are no conflicts of interest related to the conduct and publication of this study.

Funding

None.

Contribution of authors

Conception and design of the study: MPAG; ATG; SHR. Literature search/Collection and search of studies: MPAG; BBF; SHR. Analysis and interpretation of results: BBF; MMA. Creation, writing, and preparation of draft: AGL; BBF; MPAG. Final review: SHR; BBF; MPAG.

Supplement material

Annex 1.

References

- Murakami T, Yokoyama T, Mizuguchi M, Toné S, Takaku S, Sango K, et al. A low amyloidogenic E61K transthyretin mutation may cause familial amyloid polyneuropathy. *J Neurochem*. 2021 Mar;156(6):957–66. <https://doi.org/10.1111/jnc.15162>.
- Luigetti M, Romano A, Di Paolantonio A, Bisogni G, Sabatelli M. Diagnosis and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR) polyneuropathy: current perspectives on improving patient care. *Ther Clin Risk Manag*. 2020 Feb 21; 16:109–23. doi:10.2147/TCRM.S219979. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32110029/>.
- Adams D, Ando Y, Beirão JM, Coelho T, Gertz MA, et al. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *J Neurol*. 2021;268(6):2109–22. doi:10.1007/s00415-019-09688-0. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31907599/>.
- Kucera T, Shaikh HH, Sponer P. Charcot neuropathic arthropathy of the foot: a literature review and single-center experience. *J Diabetes Res*. 2016; 2016:3207043. doi:10.1155/2016/3207043.
- Seixas A, Ferreira M, Gonçalves MR, de Carvalho M, Rocha AB. Foot skin temperature: comparison of patients with transthyretin familial amyloid polyneuropathy and diabetic foot. *Comput Methods Biomech Biomed Eng Imaging Vis*. 2019 Jul;7(5–6):504–11. doi:10.1080/21681163.2018.1471621. <https://doi.org/10.1080/21681163.2018.1471621>.
- Tozza S, Luigetti M, Bisogni G, Del Grande A, Petrucci F, Pisano F, et al. Neuropathic pain in presymptomatic and symptomatic patients with TTR mutations. *Front Neurol*. 2023;14:1109782. doi:10.3389/fneur.2023.1109782. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36846120/>.
- Girach A, Julian TH, Varrassi G, Paladini A, Vadalouka A, Zis P. Quality of life in painful peripheral neuropathies: a systematic review. *Pain Res Manag*. 2019;2019:2091960. doi:10.1155/2019/2091960. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31249636/>.
- Coelho T, Maurer MS, Suhr OB, Plante-Bordeneuve V, Conceição I, Berk JL, et al. Long-term effects of tafamidis therapy on transthyretin familial amyloid polyneuropathy outcomes. *J Neurol*. 2020 Jun;267(6):1869–79. doi: 10.1007/s00415-013-7051-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23974642/>.
- Ziegler D, Burow S, Landgraf R, Lobmann R, Reiners K, Rett K, et al. Current practice of podiatrists in testing for diabetic polyneuropathy and implementing foot care (PROTECT Study Survey 2). *Endocr Pract*. 2024 Jun;S1530891X24005615. doi:10.1016/j.eprac.2024.06.006. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38880347/>.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009 Jul 21;6(7):e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19621072/>.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33782057/>.
- Coelho T, Waddington Cruz M, Chao CC, Parman Y, Wixner J, Weiler M, et al. Characteristics of Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis-Polyneuropathy (ATTRv-PN) in NEURO-TTRtransform, an Open-label Phase 3 Study of Eplontersen. *Neurol Ther*. Feb 2023;12(1):267-87. doi: 10.1007/s40120-022-00414-z. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36525140/>.
- Karam C, Mauermaun ML, Gonzalez-Duarte A, Kaku MC, Ajroud-Driss S, Brannagan TH, et al. Diagnosis and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy in the UNITED STATES: RECOMMENDATIONS from a panel of experts. *Muscle and Nerve*. Mar 2024;69(3):273-87. DOI: 10.1002/mus.28026. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38174864/>.
- Leonardi L, Adam C, Beaudonnet G, Beauvais D, Cauquil C, Not A, et al. Skin amyloid deposits and nerve fiber loss as markers of neuropathy onset and progression in hereditary transthyretin amyloidosis. *Euro J of Neurology*. May 2022;29(5):1477-87. DOI: 10.1111/ene.15268. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35100482/>.
- Silva-Hernández L, Horga Hernández A, Valls Carbó A, Guerrero Sola A, Montalvo-Moraleda MT, Galán Dávila L. Red flags in patients with hereditary transthyretin amyloidosis at diagnosis in a non-endemic area of Spain. *Neurology (English Edition)*. Mar 2023;38(2):87-92. DOI: 10.1016/j.nrl.2020.06.009. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32896462/>.
- Cárdenas-Soto K, Dominguez X, Cortes G, Tsai F, Saniger MDM, Guraieb-Chahin P, et al. Cutaneous biomarkers of therapeutic efficacy in early treatment of hereditary ATTR amyloid polyneuropathy with tafamidis. *J Peripheral Nervous Sys*. Jun 2024;29(2):221-31. <https://doi.org/10.1111/jns.12624>.
- Escolano-Lozano F, Geber C, Barreiros AP, Birklein F. Follow-up in transthyretin familial amyloid polyneuropathy: Useful investigations. *Journal of Neurological Sciences*. Jun 2020; 413:116776. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116776 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32203746/>.
- Bolte FJ, Langenstroer C, Friebe F, Hüsing-Kabar A, Dugas M, Schmidt HH. Patient-reported outcomes on familial amyloid polyneuropathy (FAP). *Orphanet J Rare Dis*. Dec 2020;15(1):287. DOI: 10.1186/s13023-020-01575-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33054844/>.
- Lepesis V, Paton J, Rickard A, Latour JM, Marsden J. Effects of foot and ankle mobilizations combined with home stretches in people with diabetic peripheral neuropathy: a proof-of-concept RCT. *J Foot Ankle Res*. 2023 Dec 6(1):88. DOI: 10.1186/s13047-023-00690-4 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38057930/>.
- Tseng W, Huang H, Li C, Chang C, Chan WP, Lin K, et al. Natural history and survival rate of familial amyloidosis with polyneuropathy: A nationwide databank. *Ann Clin Transl Neurol*. May 2023;10(5):779-86. DOI: 10.1002/acn3.51765 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37042639/>.
- Coelho T, Adams D, Conceição I, Waddington-Cruz M, Schmidt HH, Buades J, et al. A phase II, open-label, extension study of long-term patisiran treatment in patients with hereditary transthyretin-mediated (hATTR) amyloidosis. *Orphanet J Rare Dis*. Dec 2020;15(1):179. doi: 10.1186/s13023-020-01399-4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32641071/>.