

Sinapse[®]

Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia

Orgão oficial de:

Sociedade Portuguesa de Neurologia
Liga Portuguesa Contra a Epilepsia
Sociedade Portuguesa de Cefaleias
Sociedade Portuguesa de Estudos de Doenças Neuromusculares
Sociedade Portuguesa de Neuropatologia

Versão electrónica: www.spneurologia.org

Indexada nas bases bibliográficas:

EMBASE/ Excerpta Medica (Elsevier)
SCOPUS (Elsevier)
www.indexrmp.com

SUPLEMENTO 1

Volume 6 | Nº1

Maio de 2006

Centenário do nascimento de Corino de Andrade

Sociedade Portuguesa de Neurologia

Direcção

Presidente

António Freire Gonçalves (Coimbra)

Vice-Presidentes

Maria Cristina Januário (Coimbra)

Maria José Sá (Porto)

Teresa Pinho e Melo (Lisboa)

Tesoureiro

Dílio Alves (Matosinhos)

Mesa da Assembleia Geral

Presidente

Orlando Leitão (Lisboa)

Secretários

José M. Lopes Lima (Porto)

Lívia Diogo de Sousa (Coimbra)

Conselho Fiscal

Presidente

Maria Helena Coelho (Lisboa)

Vogais

José Grilo Gonçalves (Coimbra)

José Vale dos Santos (Lisboa)

Sinapse®

Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia

Órgão Oficial de:

Sociedade Portuguesa de Neurologia; Liga Portuguesa Contra a Epilepsia; Sociedade Portuguesa de Cefaleias; Sociedade Portuguesa de Estudos de Doenças Neuromusculares; Sociedade Portuguesa de Neuropatologia.

Versão electrónica: www.spneurologia.org

Normas de publicação em www.spneurologia.org

Indexada nas bases bibliográficas: EMBASE/ Excerpta Medica (Elsevier), SCOPUS (Elsevier), www.indexrmp.com

Administração

A. Freire Gonçalves, Maria José Sá, Dílio Alves.

Secretariado: Lucinda Sequeira



Ficha Editorial

Director

José Barros (Porto)

Conselho Editorial

Alexandre de Mendonça (Lisboa)

Belina Nunes (Matosinhos)

Fernando Pita (Almada)

Luís Negrão (Coimbra)

Mamede de Carvalho (Lisboa)

Paula Esperança (Lisboa)

Conselho Científico

A. Bastos Lima (Porto)

A. Castro Caldas (Lisboa)

Catarina Oliveira (Coimbra)

Celso Pontes (Porto)

José M. Ferro (Lisboa)

J. M. Pereira Monteiro (Porto)

Luís Cunha (Coimbra)

Paula Coutinho (Feira)

Teresa Paiva (Lisboa)

Sinapse®

Rua D. Manuel 11, 33, sala 41, 4050-345 PORTO

Tel/Fax: 351-22-6001553

Correio electrónico: spn.edi@spneurologia.org

Propriedade: Sociedade Portuguesa de Neurologia

Registo de Marca: 358 268

(Instituto Nacional de Propriedade Industrial)

ISSN: 1645-281X

Depósito Legal: 172 674/01

Tiragem: 1200 exemplares

Edição: Publicação semestral;

Volume 6 - Número 1 - Suplemento 1 - Maio de 2006

Preço unitário: €10

Assinatura anual: €15

Design: Isabel Monteiro

Produção gráfica: Multitema - Soluções de Impressão, S.A.

Produção da versão electrónica: WEBlink, Lda.

SINAPSE - Volume 6 - Número 1 - Suplemento 1

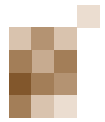
Os artigos publicados foram escritos especificamente para esta edição comemorativa, em resposta a convites pessoais.

O conjunto temático "PAF de tipo português: do artigo original ao futuro" foi editado por José Barros (Director da Sinapse) e Mamede de Carvalho (Membro do Conselho Editorial), com a colaboração de Luís Negrão (Membro do Conselho Editorial).

A SINAPSE adquiriu uma autorização à Oxford University Press (Oxford, UK) para reprodução e publicação do artigo "Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy; familiar atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. Brain 1952; 75: 408-427". O fac-símile foi obtido a partir do exemplar da Biblioteca do Hospital Geral de Santo António, Porto.

A fotografia da capa foi cedida pela família do Dr. Corino de Andrade.

Os autores assumem as responsabilidades científica, ética, disciplinar e legal dos trabalhos publicados.

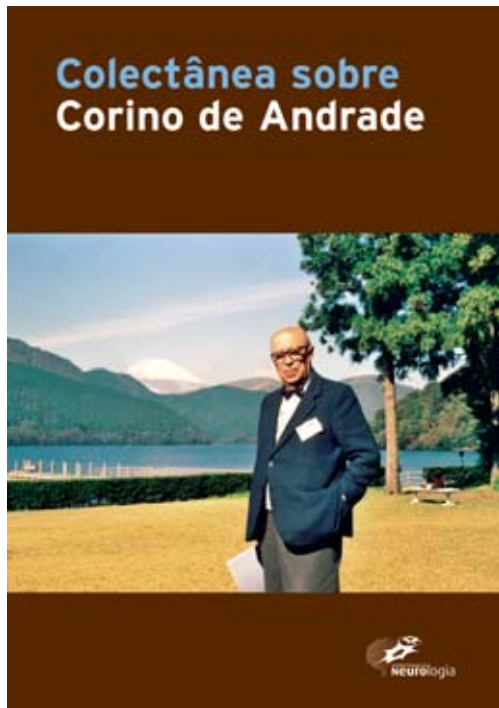


Centenário do nascimento de Corino de Andrade

I Editorial	3	Emagrecimento e desnutrição	121
		Isabel Fonseca	
II O Dr. Corino de Andrade e algumas coisas do seu mundo	4	Anemia	125
Isabel Leite		Idalina Beirão	
III Corino de Andrade no Século da Neurologia	8	Aspectos psiquiátricos e psico-sociais	129
José Barros		Alice Lopes	
IV A Escola de Neurociências do Hospital Geral de Santo António, criada por Corino de Andrade	33	8. Diagnóstico da PAF	
Luís de Carvalho		Clínico	134
		Teresa Coelho	
V Polineuropatia Amiloidótica Familiar de Tipo Português: do artigo original ao futuro		Genético e Molecular	138
		Paulo Pinho Costa	
1. PAF de tipo Português: do artigo original ao futuro	40	Neurofisiológico	143
Maria de Lurdes Sales Luís		Mamede de Carvalho	
2. A longa caminhada do Dr Corino com a PAF	43	9. Tratamento	
Paula Coutinho		Princípios gerais e tratamento sintomático	147
3. <i>Fac-simile</i> do artigo original (Brain 1952; 75: 408-427)	45	Teresa Coelho	
		Transplantação hepática	151
4. Classificação das amiloidoses	68	Emanuel Furtado	
Luísa Lobato		Transplante Hepático Sequencial (Dominó) - Alargar a Esperança?	155
5. Epidemiologia genética da PAF	74	José Ferrão	
Alda Sousa		Anestesia para transplante hepático	158
6. Patologia molecular associada à PAF	80	Joaquim Viana	
Maria João Saraiva		Reabilitação	163
7. Expressões clínicas da PAF		Resende Barbosa	
Clínica e história natural	86	Utilização de fármacos	168
Isabel Conceição		Maria João Saraiva	
Envolvimento cardíaco	92	10. Dez anos de um programa nacional de diagnóstico pré-sintomático	174
Conceição Coutinho		Jorge Sequeiros	
Nefropatia	99	11. Breve história do CEP	180
Luísa Lobato		Paulo Pinho Costa	
Alterações vésico-esfincterianas	103	Os autores	184
Maria João Andrade			
Alterações digestivas	110		
Miguel Mascarenhas Saraiva			

Corino de Andrade (1906 - 2005)

Publicações da SPN Comemorativas do Centenário do Nascimento
10 de Junho de 1906 - 10 de Junho de 2006



Artigos recentes sobre o Dr. Corino de Andrade da autoria de:

António Lobo Antunes
Carlos Soares de Sousa
Jorge Sequeiros
Maria João Saraiva
Mário Soares
Marleide da Mota Gomes
Paula Coutinho
Paulo Mendo
Rosalvo Almeida
Tiago Villanueva

Seleção: José Barros

**Apresentação no Fórum de Neurologia
2006, no Luso, a 25 de Maio.**



SINAPSE; Volume 6; Número 1 (Maio de 2006)

Centenário do nascimento de Corino de Andrade

Corino de Andrade atravessou o século XX, testemunhando e vivendo acontecimentos marcantes. Experimentou dificuldades, lutou com consistência, conseguiu resultados, criou e promoveu conhecimento. Construiu a “Escola de Neurologia” do Hospital de Santo António e contribuiu para o progresso e notoriedade das ciências neurológicas em Portugal. Viu o seu nome associado à polineuropatia amiloidótica familiar de tipo português (PAF) em reconhecimento do trabalho pioneiro na definição da doença. O artigo “*A Peculiar Form of Peripheral Neuropathy*”, publicado em 1952 na revista *Brain*, continua a ser a referência portuguesa mais citada na literatura médica internacional. Apreciou, atento e interveniente, os grandes progressos da ciência e da humanidade da segunda metade do século. O seu trabalho e a sua postura foram reconhecidos pela comunidade.

A vida científica e a dimensão cívica de Corino de Andrade foram alvo de homenagens, estão documentadas numa biografia, publicada em 2002, e em muitos escritos ou depoimentos de médicos, cientistas, artistas e intelectuais. Recentemente reunimos em colectânea textos diversos, sobre a sua vida e a sua obra, da autoria de António Lobo Antunes, Carlos Soares de Sousa, Jorge Sequeiros, Maria João Saraiva, Mário Soares, Marleide da Mota Gomes, Paula Coutinho, Paulo Mendo, Rosalvo Almeida e Tiago Villanueva.

Para esta edição especial da Sinapse, escrevemos algumas notas biográficas, enquadradas na história das ciências neurológicas e ilustradas com fotografias de diferentes épocas. Isabel Leite, sua amiga pessoal e última colaboradora na neurologia, escreveu sobre afectos e vivências. Luís de Carvalho, um dos seus primeiros neurocirurgiões, preparou uma listagem exaustiva de formandos da “Escola de Neurociências do HGSA”.

A Sinapse comemorativa começou a ser desenhada há mais de um ano, ainda Corino de Andrade estava entre nós. A escolha da paramiloidose como tema principal pareceu-nos bem, desde logo, apesar das alternativas que se nos ofereciam como a neurologia clínica, a neurocirurgia, o intensivismo, a neuropatologia ou o ensino.

A história da PAF foi atravessada, desde os tempos anteriores à publicação do “*manuscrito original*” até à actualidade, por encruzilhadas peculiares de saberes e de interesses. Para a construção da “*história mais bonita da medicina portuguesa*”, como lhe chamou Manuel Sobrinho Simões, Corino de Andrade mobilizou gentes de origens variadas: médicos de diferentes formações e sensibilidades, investigadores e académicos de ciências diversas, enfermeiros, técnicos, famílias, doentes e cidadãos empenhados.

Propusemos aos autores o exercício difícil de desenvolver os temas através de uma viagem no tempo, desde o “artigo original”, procurando mostrar a evolução dos conhecimentos, dar conta das incertezas e perspectivar o futuro.

Os nossos convidados, uma parte importante de todos os que trabalham em paramiloidose em Portugal, aceitaram e responderam ao desafio. Os artigos, nas suas qualidades e enorme diversidade, reflectem o estado da arte e serão uma homenagem justa e elegante. Pretendemos, além disso, que este conjunto de textos adquira utilidade prática para estudantes, médicos e todos os que apoiam doentes com PAF ou lidam com as suas famílias. Como Corino de Andrade gostaria.

A. Freire Gonçalves
(Presidente da S. P. N.)

José Barros
(Director da Sinapse)

O Dr. Corino de Andrade e algumas coisas do seu mundo.

Isabel Leite

Dr Corino de Andrade and some parts of his world

I first met Dr Corino de Andrade in late seventies, when he had just retired from his former position as neurologist at the Hospital Geral de Santo António, keeping, however, his activities as a founding member of the Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar and as head of the Centro de Estudos de Paramiloidose, all in Porto.

Corino had been exposed to many different scientific, political and social environments, which had enriched his intellectual talent, his open mind and natural interest in people, science, medicine, and in all subjects that concern the human being and the world in general. His broad knowledge was essential to interact with many people from different fields, backgrounds and ages. Considered to be incisive and critical but constructive and helpful, Corino loved to speak to people, lead conversations, ask questions, and to formulate consensus opinions. He was also a good listener and reader, and appreciated quiet moments, in family, seated on his comfortable chair, just thinking.

Corino traveled to different places and for different purposes. The Alentejo (in south of Portugal where he was born and brought up), Strasburg (where he had been working 50 years before), Madrid (one of his favorite cities), and China (by invitation of Mr Eanes, then President of Portuguese Republic) were some of the places of his delightful trips.

In my perspective, Corino was an intelligent and inspirational figure. He combined generosity and kindness with his genius as scientist and communicator, sharing his knowledge with innumerable people.

In late nineties, Corino felt his impressive memory was fading and decided to become a constant listener. Some years later he left very quietly.

Escrever sobre outras pessoas é, na minha opinião, uma tarefa difícil. Assim o é quando se trata do Dr. Corino de Andrade. Em primeiro lugar porque o faço na sua ausência e portanto sem a sua leitura crítica. Em segundo porque, mesmo tentando seguir uma linha factual, algumas das minhas quase inevitáveis interpretações poderão fazer injustiça aos reais pensamentos e motivos subjacentes a comportamentos e formas de estar do Dr Corino. Em terceiro lugar porque ele se mostrava quase sempre renitente em falar sobre si próprio e em colaborar no que os outros se propunham produzir a seu respeito. No entanto, sendo verdade que o seu valor humano e riqueza

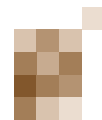
científica foram óbvios e se reflectiram em tudo o que fez, e portanto, se tornaram públicos e de reconhecimento público, aceitei o convite para escrever algo sobre o Dr. Corino. Tentarei dar uma visão objectiva e não

repetitiva de alguns dos aspectos pessoais do Dr. Corino que, possivelmente, alguns desconhecem. Mas, acima de tudo, tentarei passar a imagem que tenho dessa personalidade brilhante, como forma de reconhecimento.

Pelos finais da década de 70, Corino integrava a Comissão Instaladora do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar e dirigia o Centro de Estudos de Paramiloidose no Hospital Geral de Santo António, no Porto. Terminava a sua principal actividade profissional como neurologista no mesmo hospital e mantinha um consultório, partilhado, onde o visitavam doentes de há muitos anos. Foi neste ambiente de alguma continuidade e mudança que o conheci como aluna naquele instituto. Ao seu talento juntavam-se anos de muita experiência e conhecimento. Preservava a espontânea curiosidade e a perspicaz capacidade de análise relativamente ao mundo e às pessoas e encontrava-se ainda mais disponível para interpelar os outros.

Corino tinha horizontes muito largos, o que lhe era intrínseco, mas também influência de pessoas com quem conviveu, e de acontecimentos e ambientes onde marcou a sua presença. Guardou sinais do Alentejo onde nasceu e viveu a infância junto da família, e conheceu e trabalhou numa Europa científica e culturalmente rica, mas também com ventos da guerra. Apreciava e defendia a liberdade - pessoal, cultural e política - assim como sofreu com a sua falta. Corino parecia nunca ter perdido um momento ou uma oportunidade na vida, o que penso não ser completamente certo. Na verdade, tinha prioridades. A família





era uma delas. As pessoas das suas relações, de qualquer estrato social e condição, eram importante motivo dos seus pensamentos e atenção, mesmo que parecessem fugazes, já que muitos outros pensamentos, pessoas e afazeres o atraíam e ocupavam.

Corino reunia em sua casa muitas das coisas que lhe eram queridas. Era também em casa que passava grande parte dos seus períodos de repouso e reflexão. Apreciava o conforto, sem qualquer luxo. Com um absoluto despreendimento do dinheiro e de tudo o que significaria riqueza material, concentrou no seu espaço familiar tudo o que parecia essencial a um certo bem-estar; a temperatura era amena, os ruídos caseiros e a luz suficiente. Conservava objectos com história e com sentido e espaço na sua vida ou na dos seus mais próximos. Através deles se percebiam relações pessoais, lugares e tempos. Falo de fotografias, pequenos objectos, peças de loiça, livros, obras de arte, móveis e postais, entre muitos outros. Havia sempre flores do jardim, como as lindas camélias que eram rosa ao nascer e de cor púrpura quando envelhecidas. Em sua casa sentia-se um misto de vida com movimento, pessoas, energia e serenidade.

Em família, era bem conhecido por trazer tudo e todos consigo até casa, em pensamento, como se aquela fosse uma natural extensão dos locais de trabalho. Mas Corino era muito discreto e cauteloso. Quando de olhos fechados parecia dormir sentado na sua cadeira num dos recantos da sala, Corino conversava consigo próprio. Eram momentos que dedicava às suas inquietações e também às alegrias. Revisitava o passado e olhava com lucidez o presente e o futuro próximo, e, muito especialmente, procurava respostas para as suas interrogações. Mesmo quando acompanhado, tinha momentos de introspecção que pareciam o ensaio para mais uma série de perguntas.

Corino era um conversador muito especial. Tinha uma extraordinária capacidade e vontade de perguntar, o que combinava com a sua curiosidade natural e que, acredito, lhe foi essencial ao seu desenvolvimento como homem de ciência. Dirigia quase sempre as conversas e era perspicaz nas questões que levantava, o que fazia com persistência, como se estivesse ávido de mais respostas, opiniões e ideias. Por vezes parecia transformar os seus pensamentos, conjecturas e convicções em dúvidas e interrogações e partilhava-as com as pessoas com quem se relacionava. Corino era também um ouvinte e um observador muito selectivo e um analista reservado. Entusiasmava-se com sinais de inteligência e maturidade,

sentia-se impaciente com a escassez de ideias, opiniões infundamentadas e ausência de projectos, e ignorava o que achava vazio de sentido crítico; mas nem sempre o evidenciava.

Corino entusiasmava-se a falar sobre o seu trabalho, a medicina e a ciência. Divulgava e discutia o trabalho, sem reservas, com pessoas e em lugares que considerava oportunos. Cultivava e promovia a ciência e era um elemento fundamental na ligação entre múltiplos membros da comunidade científico-cultural, em vários pontos do globo. No entanto, Corino sentia-se algo incomodado quando convidado a falar sobre si próprio, especialmente com pessoas e em ambientes menos familiares. Não encontrava razões para responder a perguntas desse carácter e não via que interesse os outros poderiam ter em assuntos directamente relacionados consigo. Não admira, portanto, que fossem raras as entrevistas que concedeu em determinadas fases da sua vida.

Uma das fontes de conhecimento de Corino eram as pessoas. Observava as pessoas e seus comportamentos, e ouvia-as. Interessava-se pelo que faziam e por que o faziam, pelo que pensavam, pelas suas leituras e escolhas, e concentrava a sua análise na capacidade intelectual, personalidade e qualidades, desinteressando-se dos aspectos que considerava banais ou se sentia incompetente para analisar. De menor importância, contudo, mas curiosamente, dizia-se incapaz de calcular a idade de qualquer pessoa. E recusava-se mesmo a fazê-lo, talvez porque era um exercício demasiado desinteressante e, essencialmente, inconsequente. Na verdade, e em oposição às características intelectuais que buscava, Corino parecia nunca ter perdido tempo ao fazer qualquer exercício mental na tentativa de decifrar esse dado identificativo das pessoas.

Corino viveu num século marcado por múltiplos e importantes acontecimentos nacionais e internacionais - políticos, sociais, religiosos, culturais e científicos - e sentia-se honrado por ter tido oportunidade de participar nalguns deles, ver e discutir muitos outros e saber do sucesso na evolução de outros que não lhe eram tão próximos mas que de alguma forma atingiam a humanidade. Os seus vastos contactos, a sua constante atenção e a capacidade de entendimento geral fizeram-no prever o desenrolar dos acontecimentos na Europa de leste, com os quais, portanto, não se mostrou surpreendido, embora preocupado. Como lhe era característico, analisava os factos baseando-se nas informações que

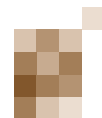
recolhia activamente ou seleccionava de fontes diversas, entre elas as pessoas, próximas ou mais afastadas e de diferentes quadrantes políticos, áreas científicas e manifestações culturais e artísticas. Não conhecia fronteiras.

Os livros eram para Corino uma constante companhia e um importante complemento nas suas pesquisas. Corino via nos livros o mundo... Via neles história sobre a qual se debruçava, onde encontrava algumas respostas e com as quais construía as suas próprias ideias e hipóteses. Corino lia da mesma forma que conversava e via-se que se sentia particularmente confortável nas suas leituras ou conversas com os autores. Não lia um livro, mas lia partes de livros, e marcava-os, escrevia comentários nas margens ou registava em pequenos papéis o que era relevante. Grande parte dos seus livros tinham dedicatória e quase todos tinham pelo menos uma data manuscrita. Havia livros em vários sítios da casa, num certo desalinho, porque recém abertos e prontos a serem de novo consultados, comentados, mostrados e levados por amigos. Havia nesta atitude perante os livros tanto de curiosidade como de admiração e aprendizagem, e um invulgar sentido de partilha que eram muito peculiares no Dr. Corino. Assim conheci muitas das obras que possuía e das quais recordo aqui alguns escritores: Goethe, Descartes, Torga, Erasmos, António Lobo Antunes, Cervantes e Antonio Machado.

Corino conviveu também com a arte. Encontrou pessoas e expressões artísticas muito ricas e diversificadas com as quais manteve ligações sólidas. Foi admirador de alguns pintores europeus, como Velásquez e Picasso, mas foi Abel Salazar e a sua pintura que, sem surpresa, marcaram as suas preferências e património artístico pessoal. Abel Salazar foi uma das pessoas com quem Corino teve uma amizade e um relacionamento extremamente ricos e duradouros. Com uma forte influência mútua, ambos deram forma a projectos culturais e científicos que ganharam excelência com as capacidades artísticas de Abel Salazar. Corino não se sentia particularmente atraído pelo cinema mas reconhecia-o como uma das mais fortes formas de expressão cultural com múltiplas potencialidades, particularmente no poder de comunicação e no uso da tecnologia. Já pelo teatro, Corino tinha um afecto natural, embora contido e deferente, o que poderia explicar o seu correspondido respeito pelo Grupo Seiva Trupe. Parecia que a sua restrita capacidade de interpelação, enquanto assistente, lhe limitava o entusiasmo pela representação. Corino dizia que apreciava muito a música, mas que se sentia incapaz de a reproduzir ou a entender como música. Admirava os sons e as melodias, e

encontrava na música clássica, a sua preferida, um meio de se projectar num profundo universo de múltiplas e variadas peças que ele mesmo comandava. Na verdade, Corino tinha sonhado ser maestro! Achava magnífica a capacidade de um compositor e maestro que ao juntar pessoas, instrumentos e figuras musicais, consegue produzir algo tão extraordinário como é a música nas suas diversas expressões. Corino admirava Pablo Casals, violoncelista, compositor e maestro espanhol do século XX, e vibrava com a música de Richard Wagner.

Viajar ajustava-se à inquietude e à vontade de explorar que Corino sentia desde muito cedo ao reconhecer que não admitiria fronteiras ao conhecimento. Viajou essencialmente para conhecer, trabalhar e comunicar, mas também para recordar e usufruir da liberdade. Não hesitava usar o avião quando mais apropriado, mas era um bem conhecido amante do comboio. Pelo conforto e pelo convívio que proporcionava, pela facilidade e também pelo seu preço, o comboio foi eleito como o seu favorito meio de transporte. Mas mais importantes que o meio que o transportava, eram os locais que visitava. Corino deslocou-se a muitas cidades e países, como é bem sabido. Mas houve viagens que merecem uma referência particular. Permito-me aqui lembrar aquela em que se deslocou ao Alentejo em 1988. Corino reviu sítios onde tinha passado os primeiros anos de vida, e recordou momentos longínquos ao encontrar amigos de então. Sentiu o calor e o silêncio e ficou radiante com a cor da luz reflectida sobre um sem fim de terra seca e muito plana que nunca tinha esquecido e de que não se cansava de falar. E sem nostalgia, Corino aceitou as pequenas mudanças que se faziam notar em Moura, Serpa, Pias, Beja, Reguengos e Évora. Visitou também Estrasburgo no mesmo ano, ou seja 50 anos depois de ter deixado essa cidade. Emocionado encontrou-se com Mandel e ambos recordaram outras colegas, eventos e sucessos de então. Também reviram parte das instalações do hospital onde tinham trabalhado e onde existiam ainda espaços, móveis e objectos que lhes eram familiares e que tinham para eles um significado de valor desmedido. Corino visitou várias vezes Espanha, país pelo qual tinha um enorme apreço, e Madrid poderá mesmo ser a cidade que mais o fascinava. Revisitar o Museu do Prado e admirar a Plaza Mayor eram prazeres que não escondia. No museu visitava poucas salas e sentava-se, frequentemente, em frente a pinturas de Velásquez ou Goya e contemplava-as demoradamente. E naquela praça, tal como noutras praças semelhantes, Corino deslumbrava-se com a luz, o calor, os sons e as pessoas que a enchiam. Dizia que aqueles eram lugares



mágicos de encontro, de concentração de pessoas e de conversas que convidavam a permanecer ou a voltar. Oviedo, por outro lado, proporcionou-lhe diferentes e reais encontros aquando da sua participação como membro do júri dos “Premios Príncipe de Astúrias” em 1986. Mas uma das mais marcantes viagens que Corino fez foi à China. Por convite e na companhia de outros membros da comitiva da “Visita de Estado à China do Presidente da República, General Ramalho Eanes” em 1985, Corino caminhou na Muralha da China e deixou-se encantar pelo Oriente. E com esta viagem Corino fez mais algumas amizades, como a que manteve tão cordialmente com o casal Eanes pelos anos que se seguiram.

Voltado a casa, Corino acomodava-se de novo no seu sítio e contava algumas pequenas histórias. Feliz, relatava passagens curtas que marcavam lugares novos e culturas diferentes e falava de pessoas que lhe tinham despertado interesse, curiosidade e, amavelmente, o tinham acompanhado nalgumas aventuras culturais e sociais. E, no meio da conversa, mesmo cansado, preparava um chá divinal que saboreávamos. Outras vezes, preferia preparar uma refeição. Corino apreciava comida simples e gostava de a cozinhar. Na verdade, os seus gostos alimentares tiveram várias origens que se combinaram e lhe requintaram os hábitos. O Alentejo ofereceu-lhe o gosto pelo pão e o queijo, o que mais tarde enriqueceu com a variedade que abundava pelos países onde viveu. Açorda, ovos mexidos e “choucroute” com carne são exemplos de comidas de influência alentejana, inglesa e alsaciana, respectivamente, e que cozinhou muito bem. Mesmo assim, Corino preferia uma refeição preparada por outros. Pela Helena ou pela Fernanda, suas empregadas em tempos diferentes, ou em família, ou no Clube Inglês, no Degrau Chá, no Bule ou no Portucale. E depois da refeição, Corino voltava a acomodar-se de novo no seu sítio e repousava.

Corino viveu activamente e mostrou uma força e determinação inigualáveis. Nunca acreditou em caminhos feitos ou em predestino e por isso abriu os caminhos e, confiando nos seus instintos, fez com que outros o acompanhassem ou seguissem sem medos.

O Corino que eu conheci era um homem inteligente, afável, modesto e generoso. Foi um homem triste e preocupado, e também apreciou muitos e bons momentos da vida que partilhou com um sem número de pessoas. Entendeu os sinais do tempo e soube parar e tornar-se num constante ouvinte, e preparou-se para se retirar, de forma discreta, depois de nos termos despedido muitas vezes.

Correspondência:
Dr Maria Isabel Leite
Neurosciences Group
Department of Clinical Neurology
University of Oxford
OX3 9DU
United Kingdom
mleite@hammer.imm.ox.ac.uk

Corino de Andrade no Século da Neurologia

José Barros

Mário Corino da Costa Andrade

1906 Mário Corino da Costa Andrade (Corino de Andrade) nasceu a 10 de Junho, em Moura, no distrito de Beja. Foi o segundo filho de Francisco Xavier da Costa Andrade, veterinário de origem goesa, e de Amália Rita Alves.

Joseph Jules Dejerine (1849-1917) e Gustav Roussy (1874-1948) descreveram a síndrome talâmica.

Sir Charles Sherrington (1857-1952) apresentou e desenvolveu o conceito de “sinapse”.

Camilo Golgi (1843-1926) e Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) ganharam o Prémio Nobel pela teoria neuronal e estudos sobre a estrutura do sistema nervoso.

Alois Alzheimer (1864-1915) descreveu a “degenerescência pré-senil”.

António Caetano de Abreu Freire Egas Moniz (1874-1955), na época deputado do Partido Progressista, lançou a 2ª edição de “A Vida Sexual”.

1907 William Richard Gowers (1845-1915) publicou em Londres “The border-land of epilepsy. Faints, vagal, attacks, vertigo, migraine, sleep symptoms, and their treatment”.

1908 Sir Archibald Edward Garrod (1857-1936) apresentou ao “The Royal College of Physicians” uma comunicação sobre erros inatos do metabolismo.

1909 Os austríacos Karl Landsteiner (1868-1943) e Erwin Popper (1879-1955) propuseram um vírus com agente etiológico da poliomielite aguda.

O americano Harvey Williams Cushing (1869-1939) usou estimulação eléctrica em estudos do córtex sensitivo humano e fez a sua primeira cirurgia de acromegalia.

O alemão Korbinian Brodmann (1868-1918) descreveu 52 áreas corticais humanas.

1912 Samuel Alexander Kinnier Wilson (1878-1937) ganhou uma medalha de ouro na Universidade de Edimburgo pela descrição da “degenerescência hepato-lenticular progressiva familiar”.

O russo Vladimir Pravdich-Neminski (1879-1952), com recurso a um galvanómetro, registou a actividade eléctrica cerebral no cão (electrocerebrograma).



1. Alunos da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa (curso 1923-1929) com Francisco Pulido Valente (1884-1963). Corino de Andrade está atrás e à esquerda do professor. Francisco Pulido Valente revolucionou o ensino da Clínica Médica em Portugal, introduzindo o método anátomo-clínico. Em 1947 o Conselho de Ministros "*certo da razão e seguro da sua força*" demitiu-o da Faculdade, juntamente com outros professores catedráticos e oficiais superiores.



2. Grupo da Clínica Neurológica de Estrasburgo, na década de 30. Corino de Andrade (2ª fila; 4º a partir da direita) chegou a França aos 25 anos. Jean Alexander Barré, 25 anos mais velho, era já um nome conceituado da Neurologia francesa e mundial (1ª fila; quinto a partir da direita); faleceu em 1967, deixando o seu nome associado a diversos epónimos (sinal de Barré, síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Barré-Masson).

1913 **Iniciou o ensino primário no Colégio Particular “Maria do Céu”, em Beja.**

O holandês Willem Einthoven (1860-1927) concebeu a vectocardiografia.

1914 O Prémio Nobel foi atribuído ao vienense Robert Barany (1876-1936) pelos estudos sobre métodos de estudo do sistema vestibular e do cerebelo.

1916 **Foi admitido no Liceu Nacional Fialho de Almeida, em Beja.**

Os franceses Georges Guillain (1876-1961), Jean Alexandre Barré (1880-1967) e André Strohl (1887-1977) descreveram a síndrome de Guillain-Barré.

1917 O romeno-austríaco de origem grega Constantin von Economo (1876-1931) descreveu em Viena a encefalite letárgica.

1918 Iniciou-se a pandemia de Influenza (gripe espanhola) que causaria entre 20 e 100 milhões de mortos.

1919 Walter Edward Dandy (1886-1946) introduziu a encefalografia gasosa na Universidade Johns Hopkins em Baltimore.

Cécile Vogt (1875-1962) descreveu em Berlim cerca de 200 áreas corticais.

O irlandês Gordon Morgan Holmes (1876-1975) associou a visão à área estriada.

1921 Os franceses Jean Athanase Sicard (1872-1929) e Jacques Forestier (1890-1978) descobriram a mielografia com lipiodol.

1922 O alemão Hermann Bennhold (1893-1976) introduziu a coloração pelo vermelho do Congo para a substância amilóide.

1923 **Matriculou-se na Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.**

1924 Sir Charles Sherrington descreveu os princípios fisiológicos dos reflexos miotáticos.

O governo da URSS encomendou aos neuropatologistas alemães Oskar Vogt (1870-1959) e Cécile Mugnier Vogt (1875-1962) a procura de marcadores de genialidade no encéfalo de Lenine (1870-1924).

1926 Harvey Cushing clarificou a circulação de líquido em “The Third Circulation and its Channels”.

1927 Egas Moniz fez em Lisboa a primeira angiografia cerebral humana.

O “Bellevue Hospital” de Nova Iorque instalou o primeiro ventilador de Drinker (“Pulmão de Aço”).

1928 **Participou na greve académica contra a ditadura do General Vicente de Freitas, no ano da eleição de Óscar Carmona e da entrada de Oliveira Salazar para o Ministério da Finanças.**



3. Corino de Andrade ganhou o Prémio Dejerine em 1933, sendo o primeiro estrangeiro a recebê-lo. A seu lado estão Jean Alexander Barré e Sorrel-Dejerine, filha do casal de neurologistas Joseph Jules Dejerine (1849-1917) e Marie Augusta Dejerine-Klumpke (1859-1927).

4. Os estágios de Estrasburgo e Berlim abriram horizontes científicos e culturais ao jovem português. Corino de Andrade privou com neurologistas de renome mundial. Da esquerda para a direita: a franco-alemã Cécile Vogt (1875-1962), o francês Jean-Alexandre Barré (1880-1967), Corino de Andrade e o alemão com origens dinamarquesas Oskar Vogt (1870-1959). Corino de Andrade estagiou com o casal Vogt no “Kaiser-Wilhelm-Institut für Hirnforschung”, nos arredores de Berlim, em 1936. Pouco tempo depois os Vogt seriam demitidos pelo governo nazi e substituídos por Julius Hallervorden (1882-1965) e Hugo Spatz (1888-1969).



5. e 6. Abel Salazar esvaziando o seu gabinete para uma carroça, após a demissão da Faculdade de Medicina do Porto. O catedrático de histologia foi “desligado do serviço” em 1935 por “inconveniência da sua actuação de carácter político e social sobre a população escolar”. Quatro anos depois, Corino de Andrade não seria admitido na mesma Faculdade por esta “não ter um Serviço de Neurologia”. Nessa época Abel Salazar criou a tertúlia filosófica “Grupo do Tezós”, com Corino de Andrade e Ruy Luís Gomes. Estes estariam longe de imaginar que criariam, décadas depois e naquele mesmo edifício, uma escola médica com o nome e o espírito de Abel Salazar.

1929 Concluiu a licenciatura em Medicina.

Sir Henry Hallett Dale (1875-1968) e Harold Dudley (1887-1935) isolaram a acetilcolina, em Londres.

O alemão Hans Berger (1873-1941) divulgou o registo do primeiro electroencefalograma.

1930 Estagiou com António Flores (1883-1957) no Hospital de Santa Marta.

Médicos da armada britânica identificaram a cisticercose como causa de epilepsia.

1931 Iniciou um estágio de seis anos nos Hospitais Cívicos/ Faculdade de Medicina de Estrasburgo, com Jean Alexander Barré (1880-1967).

Foi apresentado a Joseph Babinski (1857-1932) numa ida a Paris.

Ernst Ruska (1906-1988), em Berlim, concebeu o primeiro microscópio electrónico.

Morreu António Magalhães Lemos (1855-1931), professor de Neurologia e Psiquiatria, deixando a Faculdade de Medicina do Porto sem ensino de Neurologia.

1932 Foi comercializada a primeira anfetamina (Benzedrina®).

1933 Recebeu o Prémio Dejerine, em grande parte pelos seus estudos patológicos sobre meninges. Foi o primeiro estrangeiro a ganhar este prémio.

Ralph Waldo Gerard (1900-1974) descreveu em Chicago os potenciais evocados.

1934 Mary Broadfoot Walker (1896-1974) usou em Londres a fisiostigmina na “miastenia gravis”.

O neurocirurgião Wilder Penfield (1891-1976) criou o “Procedimento de Montreal”, um marco fundador na cirurgia funcional de epilepsia e no mapeamento cortical.

1935 Foi nomeado Chefe do Laboratório de Neuropatologia da Faculdade de Medicina de Estrasburgo.

1936 Estagiou em Berlim com Cécile Mugnier Vogt e Oskar Vogt.

O cirurgião Alfred Blalock (1899-1964) fez em Baltimore a primeira timectomia com sucesso no tratamento de “miastenia gravis”.

Egas Moniz fez a primeira leucotomia pré-frontal, com Pedro Almeida Lima (1903-1985).

A “American Neurological Association” publicou recomendações de esterilização eugénica voluntária para a doença de Huntington, ataxia de Friedreich e outras doenças neurológicas.



7. Equipa da Neurologia no Hospital de Santo António na década de 40. Da esquerda para a direita, Castro Alves, João Resende, Corino de Andrade, Joaquim Pereira Guedes e Jorge Campos. Deste grupo inicial fez parte António Coimbra. João Resende (1913-2004) e Jorge Campos, este em Moçambique, foram neurologistas clínicos. Castro Alves dedicou-se à Psiquiatria, Pereira Guedes foi neuropatologista e Director do Serviço de Anatomia Patológica, e António Coimbra foi catedrático de Histologia da Faculdade de Medicina do Porto.

8. Corino de Andrade visitou Cécile Vogt e Oskar Vogt, nos anos 50, na Floresta Negra. Depois de demitidos pelos nazis, os Vogt passaram a viver perto de Neustadt, onde criaram o "Institut für Hirnforschung und Allgemeine Biologie", com fundos doados pela família Krupp e pela Fundação Rockefeller.



9. O editor da revista "Brain" Sir Francis Walshe, à direita de Corino de Andrade, com um grupo de participantes na Sessão Anual da Sociedade Espanhola de Neurologia e Reunião Luso-Espanhola de Neurocirurgia, em Barcelona, em 1955. Corino de Andrade conheceu Walshe, alguns anos antes, em casa de Egas Moniz.

1937 Egas Moniz documentou a oclusão da artéria carótida interna por angiografia.

Walter Freeman (1895-1972) fez a primeira de centenas de lobotomias pré-frontais em 23 Estados da União.

James Papez (1883-1958) propôs o circuito anatómico da regulação das emoções.

1938 **Regressou definitivamente a Portugal, por doença e morte do pai.**

Egas Moniz não lhe terá encontrado um lugar no Hospital de Santa Marta e aconselhou-lhe o Porto.

Chegou ao Porto com cartas de recomendação de Barré e de Oskar Vogt, professor honorário da Faculdade de Medicina do Porto.

A Faculdade de Medicina não o acolheu porque “*não tem um Serviço de Neurologia*”.

Assumi a chefia da “Enfermaria dos Imundos e Agitados” do Hospital de Alienados do Conde Ferreira, por 300 escudos/mês. Dedicou-se essencialmente à organização da biblioteca.

O cirurgião Manuel Araújo apresentou-lhe João Resende (1913-2003), um médico estagiário do Hospital de Santo António.

H. Houston Merrit (1902-1979) e Tracy Jackson Putnam (1894-1975) introduziram em Boston a difenilhidantoína no tratamento da epilepsia.

Ugo Cerletti (1877-1963) e Lucino Bini (1908) iniciaram em Roma a electroconvulsivoterapia.

1939 **Assinou um contrato com Santa Casa da Misericórdia como neurologista do Hospital de Santo António “por um ano e sem vencimento”.**

Criou uma consulta bissemanal de Neurologia em sala emprestada pela Homeopatia.

O catedrático de matemática Ruy Luís Gomes (1905-1984) apresentou-o ao catedrático de histologia, ensaísta e artista plástico Abel Salazar (1889-1946).

Observou uma mulher com “*uma forma peculiar de neuropatia periférica*”, enviada pelo médico poveiro Américo Graça (1902-1972).

O governo nazi demitiu Oskar Vogt da direcção do “Kaiser-Wilhelm-Institut für Hirnforschung” (Berlin-Buch). Para o lugar do fundador foi nomeado Hugo Spatz (1888-1969). Spatz ocupou o Departamento de Neuroanatomia, oferecendo o pelouro de Neuropatologia ao seu mentor Julius Hallervorden (1882-1965).

As sulfonamidas foram usadas no tratamento de meningite meningocócica.



10. Corino de Andrade com os neurocirurgiões António Vasconcelos Marques (1908-1996) e António Rocha e Melo, no Simpósio sobre Fisiopatologia e Neurocirurgia do Sistema Extrapiramidal, em Madrid, em 1961.



11. Corino de Andrade com os participantes no I Reunião Internacional de Reanimação Respiratória (1964), na escadaria do Hospital de Santo António. O Professor Maurice Cara (Hôpital Necker), criador do primeiro serviço móvel de urgência e reanimação, foi um dos animadores do encontro. Ainda nos anos sessenta Corino de Andrade conseguiu inaugurar um projecto inovador de socorrismo para as ruas do Porto, posteriormente inviabilizado em Lisboa pela hierarquia da polícia.

1940 Criou o Serviço de Neurologia. Durante a década de 40 contou com o trabalho de João Resende, António Coimbra, Castro Alves, Joaquim Pereira Guedes e Jorge Campos.

O 28 de Outubro foi um dia negro na história da neurologia. Julius Hallervorden associou-se à “eutanásia activa” de 60 crianças e adolescentes institucionalizados no “Anstalt Brandenburg”. Tinha-os estudado clinicamente e terá iniciado de imediato a dissecação dos seus cérebros.

1942 Dirigiu as primeiras intervenções neurocirúrgicas com a ajuda de Fernando Magano, Sousa Pereira e Oliveira Santos (cirurgiões gerais), Espregueira Mendes e Ferreira Alves (ortopedistas).

O húngaro Albert Szent-Gyorgyi (1893-1986) demonstrou a acção da actina e miosina na contracção muscular.

1943 Identificou-se substância amilóide em tecidos de um doente com polineuropatia familiar. A autópsia foi executada por João Resende e os tecidos levados para Lisboa por Corino de Andrade, onde foram estudados pelo patologista Jorge Silva Horta (1907-1989), discípulo principal de Joachim Friedrich Wohlwill (1881-1958).

As viagens de trabalho a Lisboa, em comboios de fim-de-semana, eram uma rotina, mantendo-o ligado à “escola de Lisboa”.

Foi executada a primeira angiografia cerebral no Porto, pelo seu colaborador Oliveira Santos.

1944 Casou com Juliette Suzanne Mões, pediatra luxemburguesa, que conhecera em Estrasburgo. Juliette, fugindo da guerra, estivera presa em Espanha e entrara em Portugal sem documentos, com a condição de apátrida.

No dia em que fez 38 anos, leu uma palestra aos microfones da Rádio Club Lusitânia, publicada mais tarde pela Junta de Investigação Matemática, denunciando o formalismo da educação médica: *“A educação livresca, meramente informativa, gera pedantes da cultura, incapazes de enfrentarem o caso concreto, o caso vivido; homens que sabem tudo, mas que chamados um dia a solucionar e a prever, fogem diante das dificuldades com rasgos de erudição, burocratizando a vida e comprometendo assim o futuro de muitas gerações”*.

A penicilina por via intratecal foi introduzida no tratamento da meningite pneumocócica.

1945 Morreu Juliette Andrade no parto de José Miguel, o primeiro filho.

Aderiu ao Movimento de Unidade Democrática (MUD), estrutura oposicionista para-legal, inicialmente tolerada pelo governo.

Sir Alexander Fleming (1881-1955), Ernst B. Chain (1890-1967) e Sir Howard Walter Florey (1898-1968) partilham o Prémio Nobel da Medicina pelas suas investigações sobre penicilinas.



12. Corino de Andrade com João Resende (1913-2004), o seu “braço direito e braço esquerdo”. Em 27 de Abril de 1940 a Mesa da Santa Casa da Misericórdia nomeou-os Director e 1º Assistente do Serviço de Neurologia, respectivamente. Sobre esses tempos, escreveu João Resende: “...fui ainda ajudante de Corino de Andrade nos primórdios tormentosos da neurocirurgia (contrariando penosamente uma aversão estrutural por esta espécie de actividades), desempenhei durante os seus primeiros tempos o papel de improvisado neurorradiologista (angiografias carotídeas percutâneas, encefalografias gasosas, mielografias) e também o de eventual fazedor de autópsias”. Em 1976 Corino de Andrade foi reformado por limite de idade; João Resende não quis continuar, requerendo a aposentação.



13. Corino de Andrade e colaboradores em 1968. A composição deste grupo denota o investimento de Corino de Andrade na Reanimação. Escreveu nesse ano: “A velha arte médica que recorre de vez em quando à ciência, baseada em conceitos empíricos e ainda impregnados de magia, transformar-se-á em verdadeira ciência médica. A Reanimação - hoje prática audaciosa, esclarecida pelo conhecimento mais exacto dos mecanismos homeostáticos nos diferentes níveis biológicos - integrar-se-á na prática da medicina.”

Primeira fila: Pedro Pinho e Costa (neuroquímico), João Resende (neurologista), Corino de Andrade, Paula Coutinho (interna de Neurologia) e Rocha e Melo (neurocirurgião); 2ª fila: Carvalho de Sousa (pneumologista), Pereira Guedes (anatomopatologista) Neves dos Santos (pneumologista), Luís Carvalho (neurocirurgião), Manuel Canijo (neurofisiologista), Mário Leão Ramos (neurocirurgião); 3ª fila: Luís Roseira (anestésista), Armando Pinheiro (pneumologista), Serafim Paranhos (neurocirurgião), Paulo Mendo (neurorradiologista), Silva Araújo (anestésista), Almeida Pinto (neurologista); última fila: Sérgio Alexandrino (pneumologista), Alfredo Calheiros (neurocirurgião), Nuno Berrance (cirurgião cardiotorácico), Alberto Almeida (pneumologista), Castro Lopes (neurologista), Abel Gomes (oftalmologista) e Nuno Ribeiro (estagiário militar).

1946 Colaborou com a Comissão Central do MUD. Sobre esses tempos Mário Soares escreveu: *“Corino de Andrade vinha todas as semanas do Porto para assistir à nossas reuniões, na qualidade de conselheiro científico. (...) um homem discreto, afável, que nos ouvia com toda a atenção, como se estivéssemos ao seu nível (mesmo eu, que era um rapazote, ainda estudante, quase imberbe mas com algum sangue na guelra).”*

O fisiologista sueco Ulf Svante von Euler (1905-1983) isolou e estudou a noradrenalina como neurotransmissor adrenérgico.

1947 António Flores demitiu-se de Director da Faculdade de Medicina de Lisboa, em protesto contra a repressão policial sobre estudantes.

1948 Casou com Gwen Geething, professora inglesa e, mais tarde, Directora de Estudos do Instituto Britânico do Porto. O casal teve dois filhos: Amália Teresa e Carlos Francisco, nascidos em 1949 e 1954.

Foram fundadas a Organização Mundial de Saúde, a Academia Americana de Neurologia e a Sociedade Portuguesa de Oto-Neuro-Oftalmologia.

1949 Egas Moniz ganhou o Prémio Nobel da Medicina.

Donald B. Lindsley (1908-2003), Giuseppe Moruzzi (1910-1986) e Horace W. Magoun (1907-1991) descreveram o conceito funcional “sistema reticular activador ascendente”.

O australiano John Frederick Joseph Cade (1912-1980) usou sais de lítio no tratamento de doença bipolar.

O sueco Lars Leksell (1907-1986) inventou um instrumento estereotáxico, baseado em coordenadas cartesianas, para neurocirurgia funcional humana.

1950 Início de actividades da Sociedade Portuguesa de Neurologia e Psiquiatria, sob presidência de António Flores.

Eugene Roberts e Jorge Awapara identificaram independentemente o GABA (ácido γ -aminobutírico) no cérebro humano.

O canadiano Wilder Penfield (1891-1976) e o americano Theodore Brown Rasmussen (1910-2002) publicaram em “The Cerebral Cortex of Man” as populares representações gráficas do córtex cerebral (homúnculos motor e sensitivo).



14. Corino de Andrade e as equipas do Centro de Reanimação Respiratória, no início dos anos setenta, na inauguração de novas instalações. Da esquerda para a direita: Pais Cardoso e Armando Pinheiro (pneumologistas), João de Carvalho (engenheiro), Eduarda Mesquita (fisiatra), Márcio de Freitas (arquitecto), Corino de Andrade, Pedro Pinho e Costa (neuroquímico), as enfermeiras Fernanda Nascimento, Eva Dias, Maria Correia, Lurdes Paz, Adélia Ribeiro, Isabel Rosinhas, Ema Seabra, Manuela Inácio, Fátima Duro e Helena Costa; em segundo plano, entre outros, Manuel Silva Araújo (anestesista), Nuno Berrance (cirurgião cardio-torácico) e Margarida Rebelo (administrativa).



15. Grupo multidisciplinar, nos anos 60, durante uma reunião luso-espanhola de Neurocirurgia. Da esquerda para a direita: Manuel Silva Araújo (anestesista; 1927-2006), Paulo Mendo (neurorradiologista), Luís de Carvalho (neurocirurgião), Corino de Andrade, Mário Leão Ramos (neurocirurgião) e Victor Blanc (anestesista).



16. Paulo Mendo, Corino de Andrade e o anestesista Fernando Mendo durante uma das habituais excursões do grupo ao Douro por ocasião das amendoeiras em flor. "É este o meu Patrão! Para sempre!" escreveu Paulo Mendo em 2002.

1951 Apresentou publicamente uma *“forma peculiar de neuropatia periférica”*, tendo António Flores proposto o epónimo *“Paramiloidose de Corino de Andrade”*.

Foi detido pela PIDE na Estação de São Bento, ficando preso durante meses por alegadas *“actividades subversivas e ligações ao Partido Comunista”*.

Egas Moniz escreveu-lhe: *“Sei da infâmes restrições de que, além da prisão, tem sofrido. Mas nada posso infelizmente fazer. E na hora em que ia apresentar em Paris um dos mais belos trabalhos clínicos que se têm realizado em Portugal e que imortalizará o seu nome! Mas que fazer? Agora chegou a vez dos médicos.! Um horror! ”*.

Gwen Andrade traduziu para inglês o *“manuscrito original”*, com a ajuda técnica de João Alfredo Lobo Antunes.

O psiquiatra e neuropatologista britânico Archibald Denis Leigh descreveu a encefalomielopatia necrotizante subaguda (doença de Leigh).

O canadiano Charles Miller Fisher deu expressão internacional às correlações fisiopatológicas entre trombose carotídea extracraniana e isquemia cerebral, muitos anos depois das descrições angiográficas originais de Egas Moniz.

Nathan Kline (1916-1982), em Rockland, iniciou o uso de inibidores da monoaminoxidase (IMAO) no tratamento de psicoses.

1952 Publicou *“A Peculiar Form of Peripheral Neuropathy; familiar atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves”* (Brain 1952; 75: 408-27). O artigo mantém-se como a referência mais citada da literatura científica portuguesa.

O virologista americano Jonas Edward Salk (1914-1995) desenvolveu a vacina contra a poliomielite aguda.

1953 Egas Moniz organizou em Lisboa o *“V^{ème} Congrès International de Neurologie”*

Jean Delay (1907-1987) iniciou em Paris o uso da clorpromazina como anti-psicótico.

O biólogo americano James Watson e físico inglês Francis Crick (1916-2004) descreveram a estrutura em dupla hélice do ADN.

1954 Edição de *“Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain”* de Wilder Penfield (1891-1976) e Herbert Jasper (1906-1999).

1956 John Rukavina descreveu a PAF tipo Indiana ou PAF tipo Maryland.



17. Em 1976 Corino de Andrade foi com Paula Coutinho aos Açores, por proposta da Direção-Geral de Saúde, para *“investigar uma afecção degenerativa do SNC de que houvera notícia”*. Observaram quarenta doentes de quinze famílias em dois núcleos geográficos, contribuindo para a definição de uma nova ataxia cerebelosa autossômica dominante (futura Doença de Machado-Joseph/ SCA3).



18. Rua atapetada de pétalas em Povoação, ilha de São Miguel. O trabalho de campo no Açores fez-se também na ilha das Flores. Sobre essas viagens, Paula Coutinho escreveu *“Se bem me lembro havia nessa altura apenas uma ligação aérea por mês para as Flores, feita num avião militar francês encarregado do abastecimento da base militar francesa aí existente. Era nele que viajávamos e na noite da chegada havia sempre uma festa na Messe, cujos pontos altos eram a prova de belos queijos franceses, então inacessíveis em Portugal, e um baile. Nunca esquecerei a animação do Dr. Corino, particularmente um belo passo doble dançado com a mulher do guarda-fiscal, uma senhora balzaquiana de negro vestida a quem chamava Electra”*.

1958 **Divulgou o relatório do Grupo Voluntário para a Reanimação Respiratória no HGSA.**

Foi descrito o potencial da hipotermia na prevenção de lesões neurológicas após paragem cardíaca.

1959 Alan S. Cohen e Even Calkins em Boston descreveram a estrutura fibrilar da amilóide em microscopia electrónica.

1961 **Foi eleito Presidente da Sociedade Luso-Espanhola de Neurocirurgia.**

Promoveu o “Colóquio sobre Hipotermia Provocada”, motivado “...pelos múltiplos problemas que a hipotermia suscita no mundo da Biologia e as variadas e ricas perspectivas da sua aplicação à prática clínica e cirúrgica e... até mesmo à literatura de ficção científica”. Participaram Mirabeau Cruz, Jaime Celestino da Costa, Bragança Tender, Ruela Torres, Silva Araújo e Vítor Blanc.

John Franklin Enders (1897-1985) em Connecticut criou uma vacina para a rubéola.

1962 **Fundou o Centro de Reanimação Respiratória do HGSA.**

John Franklin Enders (1897-1985) em Connecticut criou uma vacina para a rubéola.

1963 J. Clifford Richardson em Toronto apresentou os primeiros oito casos de paralisia supranuclear progressiva (síndrome de Steele-Richardson-Olszewski).

1964 **Recebeu a Reunião Internacional de Reanimação Respiratória no Porto.**

Salomón Hakim Dow descreveu em Bogotá a síndrome de hidrocefalia de pressão normal.

1965 O turco-suíço Mahmut Gazi Yasargil iniciou a era da microneurocirurgia.

1967 **Criou a primeira Unidade de Traumatologia Crânio-Encefálica (TCE) em Portugal.**

Organizou o colóquio “Conceito de Morte à Luz das Técnicas Modernas de Reanimação”, com a participação de Jaime Celestino da Costa, Miller Guerra e Fernando Magano. Na sessão de abertura defendeu a legalização do conceito de morte cerebral e especulou sobre desafios futuros face a transplantação de órgãos e tecidos: “Teremos que aceitar a possibilidade de ter estruturas humanas com circulação própria, ou não, em indivíduo já morto”.

Marshall Nirenberg, H. Gobind Khorana, Heinrich Matthaei, Severo Ochoa e outros descodificaram o código genético.

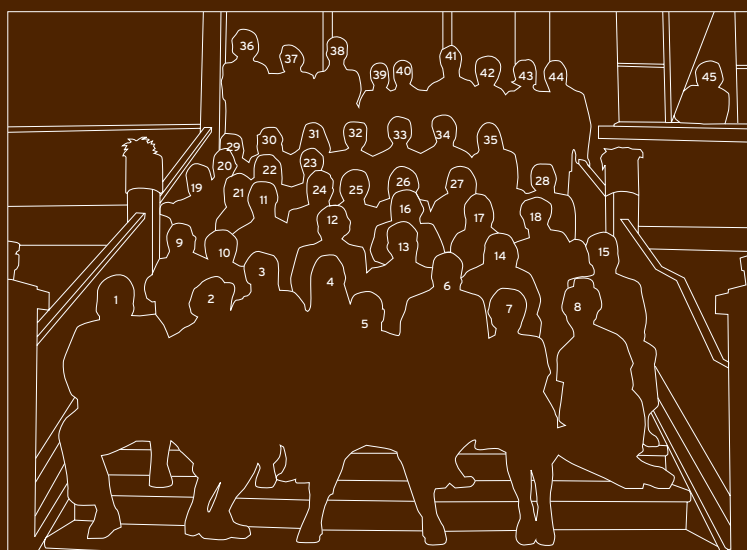
1968 Shukuro Araki descreveu a PAF no Japão.

1969 Maurice W. van Allen descreveu a PAF tipo Iowa.



19. Serviço de Neurologia na despedida do seu Director, em 1976.

1. Bastos Lima (neurologista), 2. Henriqueta Rosmaninho (enfermeira), 3. Portal e Silva (interno de neurocirurgia), 4. Cândida Maia (neurologista), 5. Corino de Andrade, 6. Noémia Feijão (secretária), 7. Figueiredo Costa (enfermeira), 8. Luz Silva (enfermeira), 9. Sampaio e Melo (neurologista), 10. Serafim Paranhos (neurocirurgião), 11. Januário Veloso (psiquiatra), 12. Luís de Carvalho (neurocirurgião), 13. Leão Ramos (neurocirurgião), 14. Paulo Mendo (neurroradiologista), 15. João Resende (neurologista), 16. Pinho e Costa (neuroquímico), 17. Arlinda Figueira (técnica superior de química), 18. Fernanda Bravo (técnica superior de química), 19. Rosa Pinto (técnica), 20. Pereira Monteiro (interno de neurologia), 21. Isabel Coelho (interna de neurologia), 22. Orquídea Leite (técnica de EEG), 23. Emília Pinto Braga (técnica), 24. Pinto de Almeida (interno de neurocirurgia), 25. Zélia Lopes (técnica), 26. Fernanda Nunes (anestesista), 27. Luís Roseira (anestesista), 28. António Rocha e Melo (neurocirurgião), 29. Maria José (auxiliar de laboratório), 30. Lucinda Lopes (técnica), 31. Júlia Reis (técnica), 32. Teresa Vasconcelos (secretária), 33. António Guimarães (interno de neurologia), 34. Lopes Lima (interno de neurologia), 35. Joaquim Gonçalves Francisco (secretário), 36. Almeida Pinto (neurroradiologista), 37. Viana Pinheiro (interno de neurologia), 38. Rosalvo Almeida (interno de neurologia), 39. Paula Coutinho (neurologista), 40. Alfredo Calheiros (neurocirurgião), 41. Manuel Strecht Monteiro (interno de neurologia), 42. Piedade Teixeira (auxiliar), 43. Joaquina Santos (auxiliar), 44. Castro Lopes (neurologista) e 45. Emília (auxiliar).



1970 Rune Andersson descreveu a PAF em Umeå (norte da Suécia).

Oliver Sacks publicou “Migraine”, o primeiro de vários livros de divulgação da neurologia, como “Despertares” em 1973 e “O homem que confundiu a mulher com o chapéu” em 1985.

1972 **Assumiu a Direção do Centro de Estudos de Paramiloidose do Instituto Ricardo Jorge.**

Sir Godfrey Newbold Hounsfield (1919-2004), um engenheiro electrotécnico inglês, construiu o primeiro protótipo de um aparelho de TAC.

1973 **Defendeu a criação de centros de investigação e tratamento de doenças genéticas crónico-degenerativas. “Pouco a pouco, as doenças hereditárias passarão para o grupo das doenças evitáveis”.**

1974 **Trabalhou na comissão de estudo para a criação do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS).**

Foi nomeado Presidente da Comissão Instaladora do HGSA nacionalizado, ocupando o lugar por um curto período.

Publicação da primeira possível transmissão humano-a-humano, por transplante de córnea, da doença de Creutzfeldt-Jakob.

Edward Hoffman, Michael Ter-Pogossian e Michael E. Phelps, na Universidade de Washington, criaram a primeira câmara de PET (tomografia de emissão de positrões).

1975 **Integrou a Comissão Instaladora do ICBAS, presidida pelo reitor da Universidade do Porto Ruy Luís Gomes (1905-1984). Outros elementos: Nuno Grande, Aloísio Coelho, João Monjardino, Luís Neves Real (1910-1985) e Joaquim Pereira Guedes.**

1976 **Reformou-se do Hospital Geral de Santo António.**

A Universidade do Porto deu-lhe o título de Professor Catedrático.

Foi com Paula Coutinho aos Açores para “investigar uma afecção degenerativa do SNC de que houvera notícia” (futura doença de Machado-Joseph).

Daniel Carleton Gajdusek recebeu o Prémio Nobel da Medicina pelo seus trabalhos sobre “vírus não convencionais e origem e desaparecimento do Kuru”.



20. Festa de despedida de Corino de Andrade das funções de Director de Serviço, em 1976, na Quinta da Maceirinha. Da esquerda para a direita: Laura Martins (enfermeira), Noémia Feijão (secretária), Arlinda Figueira (técnica superior de química clínica), Maria João Saraiva (bioquímica), António Guimarães (interno de neurologia), Corino de Andrade, Lucinda Lopes (técnica), Manuel Pinto (administrativo), Pedro Pinho e Costa (neuroquímico), Júlia Reis (técnica), Fernanda Bravo (técnica superior de química clínica), Teresa Vasconcelos (secretária), Resende Barbosa (Fisiatra) e Emília Pinto Braga (técnica); em baixo: Joaquina Santos (auxiliar) e Paula Coutinho (neurologista).

21. Corino de Andrade e um grupo feminino multi-profissional. Além das colaboradoras presentes na fotografia anterior, a contar da esquerda: Marfisa Fernandes (técnica; 9ª), Rosa Pinto (11ª) e, em baixo, Orquídea Leite (técnica), Fernanda Nunes (anestesista) e Zélia Lopes (técnica).



22. Um grupo com predomínio das Unidades de Neurocirurgia e TCE do Serviço de Neurologia, na despedida do seu Director.

Da esquerda para a direita: Armando Teixeira (enfermeiro), José Pinho (enfermeiro), João Resende (neurologista), Maria Barbosa (enfermeira), Corino de Andrade, Henriqueta Perestrelo (enfermeira), António Rocha e Melo (neurocirurgião), Maria José Vilas Boas (enfermeira) e Luís de Carvalho (neurocirurgião); em baixo: Figueiredo Costa (enfermeira) e Alfredo Calheiros (neurocirurgião).

1977 Raymond Adams e Maurice Victor (1920-2001) publicaram a 1ª edição do livro “Principles of Neurology”.

1978 **Os colaboradores Paulo Pinho Costa, Fernanda Bravo e Arlinda Figueira identificaram uma pré-albumina associada à PAF.**

Foi criado o Departamento de Doenças Neurológicas do HGSA.

Foi demonstrada, em autópsia, lesão de células da substância negra em caso de parkinsonismo induzido por MPTP.

Nasceu em Cambridge o primeiro bebé resultante de fertilização “in vitro”.

1979 **Foi sócio nº 1 e primeiro Presidente da Associação Portuguesa de Paramiloidose (organização de solidariedade social)**

Foi condecorado com o Grande Oficial da Ordem de Sant’Iago de Espada.

A OMS declarou a erradicação da varíola.

Foi criado o mega-projecto “US-Venezuela Huntington’s Disease Collaborative Research Project”.

Início de trabalhos da Comissão Instaladora da Sociedade Portuguesa de Neurologia, presidida por João Alfredo Lobo Antunes, criada a partir da Classe de Neurologia da Sociedade Portuguesa de Neurologia e Psiquiatria, dirigida por Orlando Leitão.

1980 O conceito de morte cerebral teve aceitação legal em 43 Estados Americanos.

Alan B. Scott usou toxina botulínica de tipo A no tratamento de estrabismos em humanos, no Instituto Smith-Kettlewell de San Francisco.

1981 A “Fonar Corporation”, criada em Nova Iorque por Raymond Damadian, comercializou o primeiro aparelho de ressonância magnética nuclear.

Michael E. Phelps demonstrou em Los Angeles a activação visual do córtex em PET (tomografia de emissão de positrões).

1983 **A esposa Gwen morreu, aos 69 anos de idade.**

A Companhia Seiva-Trupe distinguiu-o com o Prémio Seiva “das artes, das letras e das ciências da Cidade do Porto”, em conjunto com Manoel de Oliveira e Eugénio de Andrade.

O retrovírus HIV foi identificado por Luc Montagnier no Instituto Pasteur de Paris.

Diversos grupos ligaram a Doença de Huntington ao cromossoma 4 (4p16.3).

Kary B. Mullis ganhou o Prémio Nobel pela criação da técnica da reacção em cadeia de polimerase (PCR).



23. Nuno Grande, Corino de Andrade e Falcão de Freitas, da comissão de estudo para a criação de Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS) da Universidade do Porto. Ruy Luís Gomes, Amândio Tavares e Neves Real completavam a comissão, criada pelo ministro Vitorino Magalhães Godinho em 1974.



24. Comissão Instaladora do ICBAS, constituída em Outubro de 1975, com auto-retrato de Abel Salazar. Integravam-na Nuno Grande, Ruy Luís Gomes (Reitor da Universidade do Porto), Corino de Andrade, Aloísio Coelho (Escola Nacional de Saúde Pública), João Monjardino (Royal Free Hospital, Londres), Neves Real (matemático e cinéfilo) e Pereira Guedes (Hospital de Santo António).



25. O Presidente da República António Ramalho Eanes atribuiu a Corino de Andrade o grau de "Grande Oficial da Ordem de Sant'Iago de Espada" durante o "III Symposium on Amyloidosis", na Póvoa de Varzim, em Setembro de 1979. Na mesa do simpósio estiveram, entre outros, Ramalho Eanes, Corino de Andrade, Carlos de Azeredo Perdígão (Presidente da Fundação Calouste Gulbenkian), António Correia de Campos (Secretário de Estado da Saúde) e Mário Cal Brandão (Governador Civil do Porto).



26. Corino de Andrade conversa com o Presidente da República Ramalho Eanes no laboratório do Centro de Estudos de Paramiloidose, em 1979.

1984 Maria João Saraiva e Shukuro Araki identificaram uma transtirretina anormal (TTR Met30) em doentes com PAF portugueses e japoneses.

Fateh-Moghadam ensaiou em Munique imunoglobulinas em doses altas, por via intravenosa, em doentes com miastenia gravis.

1985 **Visitou a China, na comitiva oficial do Presidente Ramalho Eanes.**

Foi-lhe atribuída a Medalha de Honra da Cidade do Porto

1987 Alim-Louis Benabid e Pierre Pollak divulgaram em Grenoble os resultados da primeira aplicação de estimulação cerebral profunda no tratamento de doenças do movimento.

1988 **Deixou a Direcção do Centro de Estudos de Paramiloidose.**

Foi-lhe atribuído o Doutoramento “Honoris Causa” pela Universidade de Aveiro.

J. Kiffin Penry fez na Carolina do Norte o primeiro ensaio de estimulação do nervo vago em humanos.

Vários grupos aplicaram o ecodoppler transcraniano codificado a cores ao diagnóstico neurológico.

A fluoxetina foi comercializada.

1990 **Foram-lhe atribuídas três distinções:**

Grã-Cruz da Ordem de Mérito;

Grande Prémio Fundação Oriente de Ciência;

Título de Primeiro Sócio Honorário da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna.

George H. Bush proclamou o “Década do Cérebro”.

1991 O sumatriptano foi comercializado.

O geneticista clínico Gösta Holmgren introduziu em Umeå a transplantação hepática na terapêutica da PAF.

1992 João Pena e a sua equipa do Hospital Curry Cabral inauguraram a transplantação hepática na PAF em Portugal.

1993 O “Huntington's Disease Collaborative Research Group” divulgou que o gene da doença continha “repetições expandidas e instáveis de trinucleotídeos”.

Foi criada a revista Amyloid, com Alen Cohen como editor.



27. O Vth International Symposium on Amyloidosis (Hakone) e o Kumamoto Symposium on Amyloidosis levaram ao Japão em 1987 clínicos e investigadores de vários países. Corino de Andrade (ao centro) chefiou a delegação do Porto composta por Pedro Pinho Costa (1ª fila), Falcão de Freitas, Luísa Lobato, Fernanda Teixeira, Maria João Saraiva (2ª fila), Paula Coutinho, Isabel Leite, Rosário Almeida, Luís Maciel (3ª fila), Jorge Sequeiros e Paulo Pinho Costa (4ª fila). Destacam-se os japoneses Shukuro Araki, Takeshi Kambara e Yoshimasa Morino, os suecos Gösta Holmgrin e Valter Lundmark, e o alemão Reinhold Linke.



28. Sessão do Kumamoto Symposium on Amyloidosis (Japão, 1987). Em primeiro plano: Paula Coutinho, Falcão de Freitas e Corino de Andrade.



29. Corino de Andrade e a comitiva portuguesa em presumível tentativa de adaptação a costumes nipónicos.



30. Visita em 1987 na Clínica Segawa de Neurologia Pediátrica, em Tóquio. Jorge Sequeiros, Masaya Segawa, Yoshiko Nomura, Corino de Andrade, Paula Coutinho e Isabel Leite.



31. Corino de Andrade recebendo em sua casa, em 1989, Miguel Munar-Qués, internista de Palma de Maiorca. Munar-Qués identificou, desde 1976, cerca de 150 doentes com PAF nas ilhas Baleares e publica regularmente sobre o tema. Mantém ligações a Portugal, particularmente ao grupo de neurobiologia molecular de Maria João Saraiva.

1995 Foi-lhe atribuída a Medalha de Mérito da Ordem dos Médicos.

John Marler em Bethesda usou o trombolítico rt-PA em doentes com enfarte cerebral.

O INEM passou a dispôr de quatro Viaturas Médicas de Emergência e Reanimação (VMER).

O interferon b-1b foi aprovado na Europa para tratamento de formas exacerbação-remissão da esclerose múltipla.

António Damásio publicou “Descartes Error: Emotion, Reason and the Human Brain”.

1996 A Sociedade Histórica da Independência de Portugal atribuiu-lhe o Prémio Aboim Sande de Lemos.

Linhares Furtado e a sua equipa da Universidade de Coimbra fizeram o primeiro transplante hepático sequencial (“em dominó”) na PAF.

Reconhecimento da nova variante da DCJ em Inglaterra, decorrente dos trabalhos de Stanley Prusiner (Nobel em 1997).

Gillian Patricia Bates, em Londres, criou o primeiro rato transgénico para a Doença de Huntington.

1997 O Roslin Institute de Edinburgo apresentou a ovelha Dolly, o primeiro mamífero clonado a partir de células adultas.

1999 A Câmara Municipal de Beja concedeu-lhe a Medalha de Ouro de Mérito.

2000 Fundação GW das Ciências da Saúde deu-lhe o Prémio Excelência de uma Vida e Obra.

A Celera Genomics e a Universidade da Califórnia apresentaram a sequenciação do genoma da *Drosophila melanogaster*.

2001 Recebeu diversas homenagens:

IPATIMUP/ Porto 2001-Capital Europeia da Cultura.

HGSA/ Cooperativa Árvore.

Sociedade Portuguesa de Neurologia.

As revistas Nature e Science divulgaram a sequenciação do genoma humano.

2005 Corino de Andrade faleceu em casa, a 16 de Junho de 2005, aos 99 anos de idade. As cerimónias decorreram no Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto, sendo o Estado representado por Mariano Gago (Ministro da Ciência, Tecnologia e Ensino Superior) e Correia de Campos (Ministro da Saúde).



32. Corino de Andrade conversando, com o neurologista inglês Peter Kynaston Thomas (P.K. Thomas) no “First International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy and other Transthyretin Related Disorders”, em Setembro de 1989, na Praia da Granja. Na sequência desta reunião foram publicadas recomendações de classificação clínica das polineuropatias amiloidóticas familiares, por um comité constituído por P.K. Thomas (Londres), Sukuro Araki (Kumamoto), Paula Coutinho (Porto), Anita Harding (Londres), Joseph Herbert (Nova Iorque), Maria de Lourdes Salles Luís (Lisboa), Sérgio Novis (Rio de Janeiro) e Hugh Staunton (Dublin).



33. Contava com muitos colaboradores: Falcão de Freitas (1933-2004), Pedro Pinho Costa (1932-2005) e Maria João Saraiva (na fotografia), Paula Coutinho, Resende Barbosa, Eva Xavier, Luís Maciel, Jorge Sequeiros, Isabel Leite e muitos outros jovens clínicos e investigadores.



34. Corino de Andrade com João Resende e Isabel Leite, em 1989: provavelmente o “alfa” e o “ómega” dos colaboradores mais próximos.



35. Corino de Andrade conversando com Mário Soares e Paulo Mendo na biblioteca do Centro de Estudos de Paramiloidose, em Maio de 1990. Por essa altura, o Presidente da República condecorou Corino de Andrade com a “Grã-Cruz da Ordem de Mérito”. Corino de Andrade e Mário Soares conheceram-se no início da década de quarenta em casa do matemático Bento de Jesus Caraça (1901-1948), mantendo convívio intenso na Comissão Central do MUD e na candidatura presidencial de Norton de Matos.



36. e 37. Póvoa de Varzim, Maio de 2006. Manuel da Silva Pereira (Provedor da Santa Casa da Misericórdia) e António Correia de Campos (Ministro da Saúde) inauguraram um busto de Corino de Andrade, da autoria do escultor poveiro Fernando Gonçalves. O neurocirurgião Rui Faria (Director Clínico da Santa Casa da Misericórdia) resumiu a vida e obra do homenageado.

Fontes bibliográficas

a) Sobre Corino de Andrade

João Resende. O Contributo do Porto para a Neurologia Portuguesa. *Neuronotícias* (Boletim da Sociedade Portuguesa de Neurologia) 1992; 4.

Serafim Paranhos. *A Neurocirurgia em Portugal*. Porto 2000. Edição da Sociedade Portuguesa de Neurocirurgia. Depósito legal nº 157836/00

Paula Coutinho. Corino de Andrade. A obra e o homem. *Sinapse* 2001; 1(1): 4-6

Maria Augusta Silva. Corino de Andrade. Excelência de uma vida e obra. " 2002 Maria Augusta Silva/ Fundação GSK das Ciências da Saúde, Lisboa. ISBN: 972-8618-01-8.

Luís de Carvalho. Dr. João Resende: uma referência da Neurologia do Norte. *Sinapse* 2003; 3(1): 6-8.

Mário Soares. Um Grande Cientista. Edição da Fundação Mário Soares. 28 de Junho de 2005.
www.fmsoares.pt/arquivo_biblioteca

Tiago Villanueva. Corino de Andrade: Neurologist who discovered and gave his name to a hereditary form of amyloidosis. *BMJ* 2005; 331: 163.

Jorge Sequeiros. In Memoriam. Corino de Andrade (1906-2005): a clinical geneticist before its own time. *Clinical Genetics* 2006; 69 (2), 194-196.

Corino de Andrade e Outros. Conceito de Morte à Luz das Técnicas Modernas de Reanimação. *O Médico* (separata) 1967; nº 839 e nº 842.

b) Sobre a história da neurologia e das neurociências

Jelliffe, SE. *Fifty Years of American Neurology: an Historical Perspective*. Edited by A.S. Link. © 1998 James F. Toole. Stratford Books, Winston-Salem, North Carolina. ISBN 1- 891137-01-8.

Lee, H.S.J. *Dates in Neurology: A Chronological Record of Progress in Neurology over the Last Millennium*. © 2000 Parthenon Publishing Group. ISBN 1-85070-529-1.

Rosenberg R.N & Invited Authors. *Neurology at the Millennium*. *Arch Neurology* 2000; 57: 50-64.

Koehler PJ, Bruyn GW, Pearce JMS. *Neurological Eponyms*. © 2000 Oxford University Press, New York. ISBN: 1-800-334-4249.

Pearce, J.M.S. *Fragments of Neurological History*. © 2003 Imperial College Press, London. ISBN: 1-86094-338-1.

Tyler K, York GK, Steinberg DA, Okun MS, Steinbach M, Satran R, Fine EJ, Manteghi T, Bleck TP, Swanson JW, Mishra S, Meador KJ, Clifford DB, Toole JF, Melson L. Part 2: history of 20th century neurology: decade by decade. *Ann Neurol*. 2003;53 Suppl 4:S27-45.

Bigotte de Almeida, L. *Do Cérebro de Lenine à Proteína Suicida. Heróis e vilões do sistema nervoso*. © 2005 Bigotte de Almeida/ Gradiva Publicações, Lda, Lisboa. ISBN: 989-616-019-8.

Fotografias cedidas por:

Família do Dr. Corino de Andrade (1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 23, 24)

Associação Divulgadora da Casa-Museu Abel Salazar (5)

Centro Português de Fotografia; espólio da Casa Alvão, Cx 164/ ALV55 (6)

Dr. Luís de Carvalho (13,15, 19, 22)

Dr. Paulo Mendo (16)

Doutora Paula Coutinho (17, 18)

Teresa Vasconcelos (20, 21)

Família do Doutor Pedro Pinho e Costa (25, 26, 31, 32, 33, 34, 35)

Doutora Luísa Lobato (27, 28, 36, 37)

Doutor Jorge Sequeiros (29, 30)

Correspondência:

Dr. José Barros
Sociedade Portuguesa de Neurologia
Rua D. Manuel II, 33, S. 41
4050-345 PORTO, Portugal
josebarros.neuro@hgsa.min-saude.pt



A Escola de Neurociências do Hospital Geral de Santo António, criada por Corino de Andrade

Luís de Carvalho

Neurocirurgião reformado.

Ex-Presidente do Conselho de Administração e ex-Director Clínico do HGSA.

Introdução

Em 1838 chegou ao Porto, regressado de 7 anos no estrangeiro, onde trabalhou com Barré em Estrasburgo e Óscar Vogt na Alemanha, o neurologista português Corino de Andrade. Nascido em Beja, licenciou-se em Lisboa, onde estabeleceu ligações com os seus mestres António Flores e Egas Moniz, mas veio a fixar-se no Porto, para o que talvez tenham contribuído as relações de amizade que rapidamente criou com Abel Salazar, e com o matemático Ruy Luís Gomes.

No Porto da época e mesmo na Faculdade de Medicina, a Neurologia não tinha a dignidade de Disciplina autónoma, sendo exercida essencialmente por designados neuropsiquiatras, que todavia tinham tido formação e prática muito mais psiquiátrica que neurológica.

A FMP não se interessou pelo jovem recém-chegado mas felizmente a Santa Casa da Misericórdia do Porto de que era então Provedor o Dr. António Luís Gomes, pai de Ruy Luís Gomes, compreendeu a qualidade científica e humana do recém-chegado e contratou-o como neurologista do mais importante Hospital dependente da instituição, o HGSA, depois de uma breve passagem pelo Hospital Conde de Ferreira.

Começou a observar doentes nas enfermarias de Medicina, foi sendo conhecido no Hospital, pouco tempo depois iniciou uma consulta externa especializada e em 1941 foi nomeado Director do então criado Serviço de Neurologia, que tinha como membros o Director e o seu 1º discípulo, que o acompanhou durante toda a vida, o Dr. João Resende e como instalações uns gabinetes de consulta externa que eram utilizados a meias com a então existente especialidade de Homeopatia. O equipamento resumia-se ao mais elementar material de pesquisa semiológica e a uma caixa volante que transportava o “Arquivo”.

Nessas precárias condições foi possível identificar a doença que lhe veio a dar notoriedade internacional, a PAF.

Os primeiros colaboradores

Os primeiros anos foram difíceis mas, paulatinamente alguns, sobretudo jovens, médicos com ambições académicas ou profissionais foram compreendendo o valor forma-

tivo do exemplo e da capacidade científica do Dr. Corino.

O próprio Dr. Corino, ao longo da sua vida sempre deu grande valor à transmissão de conhecimentos, à criação de espírito crítico, à liberdade de pensamento, e desde sempre defendeu ideias consideradas utópicas e talvez “perigosas” pelos corifeus da Medicina e da Faculdade, ideias que a revolução de 25 de Abril, lhe permitiu concretizar com a criação do ICBAS, de que foi fundador, com o seu velho amigo Ruy Luís Gomes e outros, entre os quais se destacou desde início Nuno Grande.

Entre os primeiros dos seus colaboradores, contam-se além do seu “braço direito” João Resende, Jorge Campos que veio a exercer a Neurologia em Moçambique, Pereira Guedes que seria um dos mais qualificados anatomopatologistas do Porto, com formação específica em Neuropatologia, António Coimbra, histologista e Professor da FMP, Castro Alves, psiquiatra inteligente e irreverente, e já nos anos 50, Rocha Melo, que ele convenceu a adquirir formação neurocirúrgica em Edimburgo, pois intuíra cedo que a Neurocirurgia iria ser uma das mais qualificadas especialidades no futuro e era preciso começar a formar os seus praticantes.

O desenvolvimento acelerado do Serviço, a formação de novas gerações

Esta primeira geração de colaboradores abriu o caminho a uma nova que, nos anos 60, lhe permitiu diversificar áreas distintas dentro do campo das Neurociências, criando especialistas que fundaram serviços e especialidades, que após a aposentação do Mestre aos 70 anos, tomaram em mão a responsabilidade de formarem novas gerações.

Nesses tempos, dos anos 60 e 70, a maioria dos médicos que trabalhavam no Serviço, eram voluntários atraídos pela personalidade do “Patrão” e pelo estilo de trabalho, de equipa e quase em exclusividade, com uma grande liberdade e responsabilidade.

Assim, ainda nos primeiros anos 70 se identifica uma terceira Geração de “voluntários” que ainda sentiram influência directa da personalidade do Dr. Corino, muitos deles ainda estudantes de medicina, a quase totalidade dos quais veio depois a cumprir os internatos previstos na Carreira Médica.

A escola de formação

A partir de 1976, os internatos das diferentes especialidades praticadas no Serviço, eram a porta de entrada quase única. Estava assim dada continuidade à actividade formativa, que me permito designar, dada a pluridisciplinaridade, como “Escola de Neurociências do HGSA”, onde dezenas de internos têm obtido as suas qualificações profissionais a maioria dos quais preenchem os quadros dos diferentes serviços do Departamento, mas também levaram a muitos hospitais ou outras instituições pessoal altamente qualificado.

Tem sido assim possível manter um espírito que se supõe ser de continuidade do pensamento da grande figura de cientista, de médico e de cidadão do Dr. Corino de Andrade, que entre muitos outros méritos, e não menores, conseguiu em menos de 50 anos passar de um serviço emergente com 2 médicos, para uma grande unidade departamental com vários serviços ou competências, programas de investigação de ponta, dezenas de médicos e cada vez mais peso institucional e mesmo nacional.

O Dr. Corino sempre privilegiou o espírito crítico, a dúvida sistemática, a procura permanente de respostas às interrogações do dia a dia, o rigor das práticas, num ambiente cultural definido pela máxima de Abel Salazar que foi adoptada pelo ICBAS “O médico que só sabe medicina nem medicina sabe”.

Apresenta-se uma listagem de nomes dos médicos que, ao longo de várias gerações, fizeram toda ou parte da sua formação na Escola fundada no HGSA por Corino de Andrade, antes e depois da sua jubilação em 1976.



Hospital de Santo António. Fundo da Casa Alvão; s/ data; código al005470. ©Centro Português de Fotografia, Porto / Ministério da Cultura.

I. Formados no Serviço de Neurologia na “Era Corino de Andrade”

Primeira geração

Anos 40 e 50

João Resende. Voluntário; Assistente. Neurologia. HGSA.

Jorge Campos. Voluntário. Neurologia. Moçambique.

Joaquim Pereira Guedes. Voluntário. Anatomia patológica e Neuropatologia. HGSA.

Castro Alves. Voluntário. Psiquiatria.

António Coimbra. Voluntário. Histologia e Embriologia. Faculdade de Medicina do Porto.

António Rocha e Melo. Voluntário. Neurocirurgia. HGSA.

Segunda geração

Anos 60

Manuel Canijo. 1960. Voluntário. Neurologia e Neurofisiologia. HGSA.

Pedro Pinho e Costa. 1960. Voluntário. Neuroquímica. HGSA. CEP-INSA.

Mário Leão Ramos. 1960. Voluntário. Neurocirurgia. HGSA.

Paulo Mendo. 1961. Voluntário. Neurorradiologia do HGSA.

Luís de Carvalho. 1963. Voluntário. Neurocirurgia. HGSA.

Alfredo Calheiros. 1963. Voluntário. Neurocirurgia. HGSA.

Serafim Paranhos. 1963. Voluntário. Neurocirurgia. HGSA.

José Castro Lopes. 1963. Interno. Neurologia. HGSA.

José Almeida Pinto. 1964. Voluntário; Interno. Neurologia e Neurorradiologia. HGSA.

Cândida Maia. 1964. Voluntária; Interna. Neurologia e Neuropediatria. Hospital Maria Pia.

Paula Coutinho. 1964. Voluntária; Interna. Neurologia. HGSA. Hospital de São Sebastião, Feira.

Terceira geração

Anos 70

José M. Lopes Lima. 1971. Voluntário; Interno. Neurologia. HGSA.

António Martins da Silva. 1971. Voluntário; Interno. Neurologia e Neurofisiologia. HGSA.

António Guimarães. 1971. Voluntário; Interno. Neurologia e Neuropatologia. HGSA.

J. Sampaio e Melo. 1971. Interno. Neurologia. Hospital de Oliveira de Azeméis.

J. Larcher Graça. 1971. Interno. Neurologia. Desistiu.

G. Correia Monteiro. 1971. Interno. Neurocirurgia. Desistiu.

António Bastos Lima. 1972. Interno. Neurologia. HGSA.

A. Pinto de Almeida. 1971. Interno. Neurocirurgia. Hospital Maria Pia.

António Portal e Silva. 1973. Interno. Neurocirurgia. IPO, Porto.

José M Pereira Monteiro. 1973. Interno. HGSA.
Rosalvo Almeida. 1973. Interno. Neurologia. Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia; Hospital de S. Sebastião, Feira.
Dílio Alves. 1973. Voluntário; Interno. Neurologia; Neuropediatria.
João Guimarães. 1973. Voluntário; Interno. Neurologia. Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia; Hospital Egas Moniz, Lisboa.
José Moreira Maia. 1974. Interno. Neurorradiologia. HGSA.
Manuel Strecht Monteiro. 1976. Interno. Mudou para Obstetrícia.
António Viana Pinheiro. 1976. Voluntário; Interno. Neurologia e Neurofisiologia.

II. Cronologia de admissões por especialidade e futuro profissional

1. Neurologia

a) Era Corino de Andrade

João Resende. 1939. Voluntário. Neurologia do HGSA até 1976.
Jorge Campos. 1948. Voluntário. Moçambique.
Manuel Canijo. 1960. Voluntário. Foi Director do Serviço de Neurofisiologia até 1990.
Paulo Mendo. 1961. Voluntário. Neurorradiologia do HGSA até 1996. Começou como voluntário de Neurocirurgia. Foi 1º classificado em concurso para especialista de Neurologia. Fundou a Neurorradiologia. Foi Director do Serviço de Neurorradiologia, Presidente do Conselho de Administração, Secretário de Estado e Ministro da Saúde.
José Castro Lopes. 1963. Interno. Neurologia do HGSA até 2002. Foi Director de Serviço, Director de Departamento e Director Clínico.
José de Almeida Pinto. 1965. Voluntário e Interno. Fez exame final de Internato de Neurologia. Neurorradiologia do HGSA até 1998. Foi Director de Serviço e de Departamento.
Cândida Maia. 1965. Interna. Directora do Serviço de Neuropediatria do Hospital Maria Pia até 2001.
Paula Coutinho. 1966. Voluntária; Interna. HGSA até 1998. Directora do Serviço de Neurologia e do Departamento de Medicina do Hospital de São Sebastião, Feira.
José M. Lopes Lima. 1971, 1975. Voluntário, Interno. HGSA.
António Martins da Silva. 1971, 1975. Voluntário, Interno. Foi Director do Serviço de Neurofisiologia. Director Clínico do HGSA.

António Guimarães. 1971, 1975. Voluntário, Interno. Neuropatologia do HGSA. Foi Responsável da Unidade de Neuropatologia.
J. Sampaio e Melo. 1971. Interno. Hospital de São João da Madeira até 1998.
J. Larcher Graça. 1971. Interno. desistiu.
António Bastos Lima. 1972. Interno. Director do Serviço de Neurologia do HGSA.
Rosalvo Almeida. 1973. Interno. Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia; Privado; Hospital de São Sebastião, Feira. Foi Director do Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia.
Dílio Alves. 1973, 1979. Voluntário, Interno. Hospital Maria Pia. Director do Serviço de Neurologia e do Departamento de Medicina do Hospital Pedro Hispano.
João Guimarães. 1973, 1978. Voluntário, Interno. Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia. Director do Serviço de Neurologia Hospital Egas Moniz, Lisboa.
José M. Pereira Monteiro. 1973. Interno. HGSA.
Isabel Coelho. 1973. Interna. Directora do Serviço de Neurologia do Hospital da Senhora da Oliveira, Guimarães.
António Viana Pinheiro. 1975. Interno. Director de Serviço de Neurofisiologia do HGSA.

1. Neurologia

b) Era pós-Corino de Andrade

João Guimarães (ver acima)
Dílio Alves (ver acima)
António Leite Carneiro. 1981. Hospital Militar D. Pedro V, Porto.
Manuel Nora. 1982. Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia. Foi Director do Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia.
Clara Barbot. 1982. Directora do Serviço de Neuropediatria Hospital de Crianças de Maria Pia.
Georgina Neves. 1982. Directora do Serviço de Neurologia do Hospital de São Pedro, Vila Real. Foi Directora de Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia.
Berta Botelho. 1982. Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia.
Irene Cunha. 1982. Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia.
José Leal Loureiro. 1982. Hospital de São Pedro, Vila Real; Hospital de São Teotónio, Viseu; Hospital de São Sebastião, Feira. Foi Director do Serviço de Neurologia do Hospital de São Pedro, Vila Real.
Manuel Melo Pires. 1982. Neuropatologia do HGSA. Responsável pela Unidade de Neuropatologia.



Eugénia Macedo. 1983. Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia.

Teresa Coelho. 1985. Neurofisiologia do HGSA.

Responsável pela Unidade Clínica de Paramiloidose.

Rui Morgado. 1985. Neurofisiologia do Hospital Pedro Hispano, Matosinhos.

Carlos Correia. 1985. HGSA

Belina Nunes. 1986. Hospital de São Pedro, Vila Real; Hospital Pedro Hispano, Matosinhos. Foi Directora Clínica do Hospital de São Sebastião, Feira (em comissão de serviço).

Manuel Correia. 1986. HGSA.

Isabel Leite. 1987. HGSA; Universidade de Oxford

Manuela Santos. 1987. Neuropediatria do Hospital de Crianças de Maria Pia.

Lígia Castro. 1988. Neuropatologia do Hospital de São João.

Maria José Rosas. 1988. Hospital de São João.

Marina Magalhães. 1988 (transferida do Centro Hospitalar de Coimbra). HGSA.

José Barros. 1989. HGSA.

João Lopes. 1989. Neurofisiologia do HGSA.

Joaquim Pinheiro. 1990. Director Clínico do Hospital Pedro Hispano, Matosinhos.

Mário Rui Silva. 1990. Hospital de São Pedro, Vila Real.

Gabriela Lopes. 1990 (transferida do Centro Hospitalar de Coimbra). HGSA.

Cristina Alves. 1991. Hospital Pedro Hispano, Matosinhos.

Ana Paula Correia. 1991. Hospital de Oliveira de Azeméis. Hospital de Magalhães Lemos, Porto.

Ilda Matos. 1992. Hospital Distrital de Mirandela.

Rui Chorão. 1992. Neurofisiologia do Hospital de Crianças de Maria Pia.

Paula Ribeiro. 1992 (transferida de Hospital de Faro). Neurologia do Hospital de São Pedro, Vila Real.

Miguel Veloso. 1993. Hospital Distrital de Oliveira de Azeméis.

Ambrósio Capapinha. 1994. Director Geral do Hospital Geral de Luanda.

Miguel Castelo Branco. 1994. Desistiu no início.

Miguel Bettencourt. 1995. Luanda.

Carla Ferreira. 1995. Hospital de São Marcos, Braga.

Carla Fraga. 1996. Hospital Padre Américo, Penafiel.

Alexandre Mendes. 1996. Hospital Distrital de Mirandela.

João Pereira. 1996. Hospital de Santa Luzia, Viana do Castelo.

Tiza Faria. 1996. Desistiu.

Mónica Marta. 1997. Karolinska Institutet, Stockholm.

Javier Ros. 1997. Hospital Sousa Martins, Guarda.

Marta Freijo. 1997. Hospital Distrital de Mirandela.

Assunção Tuna. 1998. HGSA.

Ana Martins da Silva. 1999. HGSA.

João Chaves. 2000. HGSA.

Madalena Pinto. 2000. Hospital de São João, Porto.

Rosário Almeida. 2000. Hospital Padre Américo, Penafiel.

Luís Maia. 2001.

Internato de Neurologia parcialmente no HGSA:

João Ramalheira. 1989. Interno do Hospital de Aveiro; Neurologia do Hospital de Oliveira de Azeméis; Neurofisiologia do HGSA.

Esmeralda Lourenço. 1989. Interna do Hospital de São Marcos, Braga (onde trabalha).

Gisela Carneiro. 1991. Interna do Hospital de São Marcos, Braga (onde trabalha).

José Vieira Branco. 1991. Interno do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia (onde trabalha).

José Manuel Castro, 1991; Interno do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia (onde trabalha).

Internos em Junho de 2006:

Katia Andrade Simões, 2002; **Teresa Mendonça,** 2002;

Ernestina Santos, 2003; **Nuno Vila Chã,** 2003; **Ricardo**

Taipa, 2005; **Joana Damásio,** 2006; **Ester Coutinho,** 2006;

Márcio Cardoso, 2006.

Estágios informais de longa duração:

Januário Veloso (Psiquiatra), **Nuno Ribeiro** (Capitão

Médico), **Resende Barbosa** (Fisiatra).

Luís Monteiro. 1976. Entrou para quadro do HGSA, tendo feito a especialidade na Suíça.

2. Neurocirurgia

a) Era Corino de Andrade

António Rocha e Melo. 1956. Voluntário. Foi Director do Serviço de Neurocirurgia do HGSA de 1976 a 1993.

Mário Leão Ramos. 1960. Voluntário. Foi Director do Serviço de Neurocirurgia do HGSA de 1997 a 2000.

Luís de Carvalho. 1963. Voluntário. HGSA até 1999. Foi

Director Clínico e Presidente do Conselho de Administração.

Alfredo Calheiros. 1963. Voluntário. HGSA até 2001.

Serafim Paranhos Gomes. 1963. Voluntário. Foi Director do Serviço de Neurocirurgia do HGSA de 1993 a 1997.

G. Correia Monteiro. 1971. Interno. Desistiu.

A. Pinto de Almeida. 1973. Interno. Hospital de Crianças Maria Pia até 1993.

António Portal e Silva. 1973. Interno. IPO-Porto.

2. Neurocirurgia

b) Era pós-Corino de Andrade

António Melo Pires. 1978. HGSA; Hospital Pedro Hispano, Matosinhos.

Artur Rocha Vaz. 1978. HGSA; Hospital Pedro Hispano, Matosinhos. Director de Serviço de Neurocirurgia do Hospital Pedro Hispano, Matosinhos.

Ernesto de Carvalho. 1979. HGSA. Director de Serviço de Neurocirurgia.

Valdemar Martins. 1980. HGSA.

João Osório. 1982. Hospital de São Marcos, Braga; Hospital Pedro Hispano, Matosinhos.

Jorge Resende Pereira. 1982. Mudou para Neurorradiologia

Manuel Laranjeira. 1982. HGSA; Hospital Pedro Hispano, Matosinhos; Clínica privada

Óscar Gomes. 1983. IPO; HGSA.

Joaquim Pinheiro. 1985. Transferido para Obstetrícia.

Isabel Ribeiro. 1986. HGSA

Alan Rocha e Melo. 1986. Desistiu.

Rui Rangel. 1989. HGSA.

Alfredo Luís Calheiros. 1990. HGSA.

Mário Resende. 1991. Hospital Pedro Hispano, Matosinhos.

Argílio Teixeira. 1992. Mudou para Anestesiologia.

Dora Simões. 1992. Hospital de Crianças de Maria Pia.

Célia Pinheiro. 1993. HGSA.

Óscar Alves. 1993. Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia.

Mário Gomes. 1994. HGSA.

Catarina Marques. 1995. Hospital de São Teotónio, Viseu.

César Oliveira. 1995. Voluntário, Brasil.

Joaquim Reis. 1996. HGSA.

Luís Rivas. 1998. Hospital Juan Canalejo, Corunha.

António Verdelho. 1999 (transferido dos HUC). HGSA.

Pablo Somoza. 2000. Hospital Juan Canalejo, Corunha.

Estagiários de outros hospitais:

Rui Belo (Hospitais Cívicos de Lisboa) e **Luís Távora** (Hospital de Santa Maria)

Internos em Junho de 2006:

Ricardo Neto (2000), **Elsa Castro Silva** (2002); **Carla Silva** (2003); **Rodrigo Pedrosa** (2004); **Catarina Gomes** (2005), **Alfonso Velasco** (2006), **Márcia Tizziani** (2006).

3. Neurorradiologia

a) Era Corino de Andrade

Paulo Mendo (ver em Neurologia)

José Almeida Pinto (ver em Neurologia)

José Moreira Maia, 1974, Interno de Especialidade de Neurorradiologia, HGSA até 1999.

3. Neurorradiologia

b) Era pós-Corino de Andrade

José Rocha Melo, 1978. HGSA. Director de Serviço Hospital Pedro Hispano, Matosinhos.

Romeu Cruz. 1979. Director de Serviço e Director de Departamento de Imagiologia do HGSA.

Casimiro Milheiro. 1981. HGSA; clínica privada.

Eugénia Alves. 1981. Desistiu.

Alfredo Stocker. 1983. HGSA.

Jorge R. Pereira. 1983. Vindo de Neurocirurgia. HGSA; Hospital Pedro Hispano, Matosinhos

João Xavier. 1988. HGSA. Foi Director de Serviço.

Nuno Canto-Moreira. 1989. HGSA. Hospital de São Teotónio. Viseu.

Jaime Rocha. 1989. Director de Departamento no Hospital de São Marcos, Braga.

João Teixeira. 1990. HGSA.

Alexandra Lopes. 1992. HGSA.

Rute Garcia. 1992. Hospital Pedro Hispano, Matosinhos.

Armando Sousa. 1996. clínica privada.

Cristiana Vasconcelos. 1996. HGSA.

Luís Botelho. 1997. HGSA.

António Bastos Leite. 1999. HGSA.

Valentina Ribeiro. 2000. HGSA.

José Viriato Alves. 2000 (transferido de Cirurgia cardiotorácica). HGSA.

Nuno Ferreira da Silva. 2001. HGSA.

Internos em Junho de 2006:

Goreti Sá, 2000, (transferida de Radiologia); **Cristina Giesta Ramos,** 2003; **Daniel Dias,** 2003; **Bruno Moreira,** 2004; **Pedro Soares Pinto,** 2005.

Estagiários de outros hospitais:

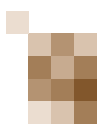
Faria Pais (Centro Hospitalar de Coimbra), **A. Gama Afonso** (Hospital de Santa Maria), **J. Cruz Maurício** (Hospital Egas Moniz) e **Costa Reis** (Hospitais Cívicos de Lisboa).

Cláudia Pereira. 2003. Entrou para o quadro do HGSA, tendo feito o internato no Hospital de São João, Porto.

4. Neurofisiologia

(ver em Neurologia)

João Resende. Manuel Canijo. António Martins da Silva. António Viana Pinheiro. Eugénia Macedo. Teresa Coelho. Belina Nunes. Rui Morgado. João Ramalheira. João Lopes. Rui Chorão. Paula Ribeiro (não concluiu).



De outras instituições:

Isabel Luzeiro (Centro Hospitalar de Coimbra), **Fátima Almeida** (Hospital de São Marcos, Braga), **Otilia Romano** (Fisiatria, IPO-Norte), **Maria do Céu Branco** (Hospital de São Pedro, Vila Real).

5. Neuropediatria

(*ver em Neurologia*)

Cândida Maia. Clara Barbot. Manuela Santos.

6. Neuropatologia

(*ver em Neurologia*)

António Guimarães. Manuel Melo Pires. Lígia Castro. José Leal Loureiro.

De outras instituições:

Olinda Rebelo (Hospitais da Universidade de Coimbra), **Teresinha Evangelista** (Hospital de Santa Maria, Lisboa), **Cândida Barroso** (Hospital Egas Moniz, Lisboa), **Lúcia Galan** (Hospital de São Sebastião, Feira; a frequentar em 2006).

III. Diferenciação académica

António Bastos Lima. Doutoramento.
António Coimbra. Doutoramento e agregação; Professor catedrático (jubilado) da FMP.
António Martins da Silva. Doutoramento e agregação.
José Almeida Pinto. Doutoramento e agregação.
José M. Lopes Lima. Doutoramento.
José M. Pereira Monteiro. Doutoramento e agregação.
Luís Monteiro. Doutoramento.
Manuel Melo Pires. Doutoramento.
Manuel Laranjeira. Doutoramento.
Miguel Bettencourt. Doutoramento.
Paula Coutinho. Doutoramento.
Pedro Pinho e Costa. Doutoramento.
Serafim Paranhos Gomes. Doutoramento.

IV. Licenciatura em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto

Corino de Andrade foi um dos fundadores do ICBAS.

Diversos especialistas e internos participaram no ensino, nos últimos 25 anos, nas qualidades de Professores, Professores convidados, Assistentes convidados, Monitores ou Docentes voluntários.

Foram regentes de cadeiras: Castro Lopes (Neurologia), Rocha e Melo (Neurocirurgia), Paulo Mendo (Radiologia),

Martins da Silva (Fisiologia), Almeida Pinto (Radiologia), Serafim Paranhos Gomes (Neurocirurgia), Bastos Lima (Clínica Neurológica / Neurocirurgia), Romeu Cruz (Radiologia).

Nota final:

Não conseguimos reunir documentação suficientemente sólida para contemplar sem omissões as dezenas de estagiários de outras especialidades e sub-especialidades que ao longo de décadas aprenderam nos Serviços de Neurologia, Neurocirurgia, Neuroradiologia, Neurofisiologia e nas Unidades de Neuropatologia e Paramiloidose do HGSA. Mas, foi também com eles que se fez a “Escola de Neurociências do HGSA”.

Correspondência:

Dr. Luís de Carvalho
R. Pedro Escobar, 128, 1º E
4150 PORTO, Portugal
lmfcarvalho@netcabo.pt

Sinapse[®]

Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia

SUPLEMENTO 1 | Volume 6 | Nº1 | Maio de 2006

Órgão oficial de:

Sociedade Portuguesa de Neurologia

Liga Portuguesa Contra a Epilepsia

Sociedade Portuguesa de Cefaleias

Sociedade Portuguesa de Estudos de Doenças Neuromusculares

Sociedade Portuguesa de Neuropatologia

Versão electrónica: www.spneurologia.org

Indexada nas bases bibliográficas:

EMBASE/ Excerpta Medica (Elsevier)

SCOPUS (Elsevier)

www.indexrmp.com



Polineuropatia Amiloidótica Familiar de Tipo Português:

do artigo original ao futuro

Editores: José Barros e Mamede de Carvalho,
com a colaboração de Luís Negrão.



Polineuropatia Amiloidótica Familiar do Tipo Português: do artigo original ao futuro

Maria de Lourdes Sales Luís

Abstract

Familial Amyloidotic Polyneuropathy (FAP), or Andrade's disease, has nowadays no better description than the original Corino de Andrade one, which was published in the "princeps" paper "A peculiar form of peripheral neuropathy – amyloidosis, generalized, atypical, and familiar, with special involvement of peripheral nerves". As a matter of fact, all those points raised by the author have been the subject of research, and I can summarize as follows:

- 1- The neuropathy is predominantly sensitive and autonomic, meaning that probably it is not originated directly from the amyloid substance deposition.
- 2- It is a generalized disease, with amyloid infiltration in various organs; this associates FAP with other Amyloidosis and degenerative disorders, such as Alzheimer's Disease.
- 3- The development of research in this condition is dependent on a close collaboration between clinic and basic sciences.

Corino de Andrade was able to start this long process, as well to indicate the best way to pursue the goals. We should honor him in this occasion.

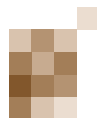
A Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) do tipo Português ou Doença de Corino de Andrade é uma doença heredo-degenerativa, autossómica dominante, que constituiu um paradigma na forma exemplar como foi descrita e estudada nas suas múltiplas vertentes, incluindo a terapêutica. Distinguem-se essencialmente quatro períodos ao longo da sua investigação – um "período de incubação", (como lhe chama João Resende, braço direito de Corino de Andrade), que decorre entre 1939 (data das primeiras observações de doentes na Póva do Varzim e em Vila do Conde) e 1952 data da descrição "princeps" da PAF; um segundo período de estado que durou trinta longos anos (até 1980); um terceiro de explosão do conhecimento científico da doença em bases bioquímicas e de biologia molecular e um quarto período que se inicia com a terapêutica pelo transplante (TX) hepático (1991) e

decorre até aos nossos dias, avançando no século XXI com um leque de perspectivas sempre mais alargado.

Durante o "período de incubação" Corino de Andrade vinha regularmente a Lisboa discutir os casos clínicos e preparações histológicas com a equipa e Egas Moniz que integrava nomeadamente Miller Guerra e João Alfredo Lobo Antunes. Foi aliás um jovem patologista, Jorge Horta, discípulo de Wohlwil quem afirmou que a substância extracelular que infiltrava os órgãos e tecidos dos doentes em causa era amiloide, com características tinturiais particulares que lhe valeram a denominação de paramiloide. Este foi um passo importante para a identificação desta doença que Corino de Andrade traria à luz da publicação e do reconhecimento pela comunidade científica sob o título de "Uma forma peculiar de Neuropatia Periférica – amiloidose generalizada, atípica, familiar, com especial envolvimento dos nervos periféricos" na Revista "Brain" em 1952.

Entre os anos 50 e 80 decorreu o período de estado, multiplicaram-se estudos multidisciplinares, muitos deles ligados ao Centro de Estudos de Paramiloidose criado por Corino de Andrade em 1960 e dirigido por Pedro Pinho e Costa, actualmente por Paulo Pinho e Costa e sempre apoiado pela Consulta de Paramiloidose do Hospital de Santo António. Discípula dilecta de Corino de Andrade, Paula Coutinho foi um dos "rostos" da PAF, tendo conduzido estudos clínicos e epidemiológicos durante largos anos. Para além do foco costeiro do Norte do país, outros se foram desenhando em Coimbra – Figueira da Foz, Unhais da Serra, Cartaxo (Ribatejo). Um dos estudos epidemiológicos pioneiros foi realizado por PE Becker, JA Lobo Antunes e col.

Nesse período e também de forma pioneira foi consolidada e aprofundada a convicção de que a PAF é uma doença multissistémica atingindo além do sistema nervoso periférico e autonómico, o aparelho digestivo, o rim, o coração o vítreo, de foram progressiva, podendo assumir diferentes perfis clínicos e constituindo-se na sua história natural, uma doença consumptiva e fatal. Durante este período de estado já o grupo de Edurado Coelho em Lisboa chamava a atenção para a cardiomiopatia e para o com-



promisso do aparelho digestivo (M Ribeiro do Rosário), também aprofundado por Gouveia Monteiro em Coimbra.

O conhecimento da PAF como que se “globalizou” quando foram descritos focos no Japão e na Suécia. Aventou-se que estariam ligados à “Viagem de um Gene” à data dos descobrimentos portugueses e eventualmente também, no caso sueco, às investidas dos vikings pela Península Ibérica. Também na Ilha Maiorca (Espanha) surgiram numerosos casos à volta dos quais se formou um sólido núcleo de estudo (justo citar M. Munhar Quès).

Esta “globalização” abriu fronteiras e enriqueceu o conhecimento da PAF. Alguns nomes e personalidades constituem verdadeiros marcos de percurso -Shukuro Araki (1967-2002) continuado por Yukio Ando no Japão; na Suécia L Steen, O Shur, B.G. Ericzon entre outros debruçam-se sobre o quadro digestivo e metabólico e sobre as diferenças epidemiológicas e fenotípicas comparadas com os casos portugueses, em colaboração com Alda de Sousa.

Sucessivamente focos de maior ou menor dimensão desenharam-se em países de emigração portuguesa nomeadamente EUA, França e Brasil, tendo-se alargado assim o espectro clínico e epidemiológico e o interesse pela doença neste países.

Centros de Investigação científica de todo o mundo tem dado o seu precioso contributo para o conhecimento da PAF e sua integração no grupo mais vasto das Amiloidoses. Nomes como AS Cohen, E Calkins; MD Benson, RA Kyle, G. Glenner estão ligados à descrição e classificação das amiloidoses, trabalho que vem evoluindo desde há mais de cinquenta anos.

Os grandes avanços da bioquímica e da genética molecular permitiram a explosão dos conhecimentos sobre a PAF a partir dos anos 80. Com Pedro Pinho e Costa, MJ Saraiva e a colaboração de centros de referência estrangeiros soube-se que a substância amiloide que se deposita nos nervos periféricos e em quase todos os órgãos (excepto os parenquimas hepático e cerebral) é composta por fibrilhas formadas a partir de uma proteína circulante (produzida no fígado, retina e plexos coróides), a transtirretina (TTR) neste caso mutante. Que o gene da TTR se localiza no cromossoma 18 e que a mutação consiste numa troca de aminoácidos Valina por Metionina no carbono 30 da cadeia polipeptídica da TTR, o que lhe confere uma estrutura física “pregueada”, responsável pela sua deposição fibrillar. Desde então mais de 80 mutações da TTR foram descritas, assim como algumas amiloidoses hereditárias não TTR.

Esta avalanche de conhecimentos abriu duas grandes oportunidades diagnósticas: o diagnóstico pré-clínico e o diagnóstico pré-natal. Estas possibilidades impõem a

necessidade de Consultas de Genética onde o doente ou/e familiares em risco podem tomar decisões informadas (cito J Sequeiros nesta matéria). Surgem também tentativas terapêuticas – a plasmaferese total e a imunodepuração selectiva que não foram bem sucedidas.

Em 1991 assiste-se a um novo grande impulso – a terapêutica pelo transplante (TX) hepático proposta por G Holmgren. Uma vez que cerca de 90% da TTR se produz no fígado, a substituição deste órgão faria entrar em circulação TTR normal que não produziria amiloide, provocando como que a suspensão da evolução da doença.

Quinze anos depois, pesem embora vários problemas, o TX hepático é uma terapêutica credível e aceite por todos: clínicos, transplantadores, investigadores e doentes. Em Portugal há vários centros de TX hepático e uma já vasta experiência. Esta experiência diz-nos que a eficácia da terapêutica pelo TX hepático depende da sua indicação atempada e da existência de órgãos suficientes para satisfazer a procura. Neste sentido o TX em domínio introduzido pelo grupo de L. Furtado em Coimbra tem experimentado vasta difusão e aceitação.

... E a clínica volta a surgir como indispensável suporte desta panóplia de opções. Torna-se muito importante o acompanhamento longitudinal dos doentes e familiares em risco (se assim o desejarem). Este acompanhamento e informação pressupõem grupos multidisciplinares que integram consultas de genética e de neurologia (T. Coelho no Porto; I. Conceição em Lisboa) de onde dimanam os contactos com todas as outras especialidades necessárias. Desta confluência de saberes resultam avaliações dos doentes, tanto quanto possível quantificadas-scores neurológicos, neurofisiológicos e índices de afectação dos vários órgãos e sistemas: coração, rim, metabolismo, aparelho digestivo, sistema nervoso autónomo.

Estou convicta que este acompanhamento constitui uma mais valia para os doentes e familiares, promovendo a melhoria da sua qualidade de vida e tornando as suas opções terapêuticas atempadas, incluindo o TX hepático. Foi também este acompanhamento no pós-transplante que permitiu verificar que a polineuropatia estabiliza mas não regride e que podem surgir problemas oftalmológicos (depósito de amiloide no vítreo) e cardiológicos; a função renal tornou-se também um ponto chave de todo este processo (L Lobato) assim como o SNA (devida homenagem póstuma a Falcão de Freitas do Porto; grupo de Ducla Soares em Lisboa)

Por outro lado continua ainda por compreender integralmente a etiopatogenia de polineuropatia da PAF. Já Corino de Andrade e Coimbra (1971) baseados em estudos

neuropatológicos acreditavam que a PNP não era devida directamente à substância amiloide. Eu própria (1978) a partir de um estudo neurofisiológico concluí que se trata de uma PNP por “dying back” ou seja, por degenerescência axonal disto-proximal consecutiva a disfunção neuronal (remeto os aspectos neurofisiológicos para o artigo de M de Carvalho). O grupo de MJ Saraiva a partir de estudos experimentais, bioquímicos e neuropatológicos vem ao encontro desta ideia demonstrando que a TTR mutante pré-fibrillar é, ela própria, patogénica para os neurónios ganglionares. Assim e em resumo a PNP da PAF e eventualmente a disfunção de outros órgãos poderá ser devida ao efeito patogénico da TTR mutante e secundária ou conjuntamente aos depósitos de amiloide.

Por todos estes motivos torna-se necessário continuar a investigação em ordem a novas terapêuticas. No Instituto de Biologia Molecular e Celular do Porto, a equipa de MJ Saraiva prossegue estudos de genética molecular em ordem a eventuais terapêuticas génicas incluindo o estudo da influência do “ambiente génico”. Desenvolve por outro lado estudos experimentais sobre o efeito de terapêuticas farmacológicas quer no sentido da disrupção da substância amiloide já depositada, quer no sentido da estabilização da TTR pré-fibrillar, de modo a impedir a produção e a deposição de fibrilhas. Ensaio terapêuticos em humanos estão já em curso baseados nesta investigação.

Cito ainda um último tema em ordem ao futuro no que se refere à transmissão às gerações seguintes desta doença geneticamente determinada. Sempre com o apoio da Consulta de Genética, os casais podem actualmente dispor de algumas opções para além da decisão de não procriar. São elas o diagnóstico pré-natal com eventual interrupção voluntária da gravidez e o diagnóstico pré-implantatório no contexto da fertilização assistida “*in vitro*” condicionada claro está pelas limitações legais e/ou de ordem moral ou religiosa individual.

Todos estes temas estão desenvolvidos nesta edição especial da “*Sinapse*”.

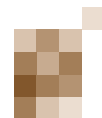
Considero este “*modo*” e este “*tempo*” de homenagear Corino de Andrade escolhidos pela Sociedade Portuguesa de Neurologia (SPN) dos mais felizes e adequados.

Embora este gigante da Medicina e da cidadania tenha dispendido a sua enorme energia em várias iniciativas – formação de colaboradores, organização de serviços hospitalares (nomeadamente cuidados intensivos) e no ensino pós-graduação, o mais extraordinário é que descreveu uma doença nova precisamente a PAF e colaborou com Paula Coutinho na definição de outra a Doença Machado-Joseph.

Com o seu exemplo Corino de Andrade demonstrou que um clínico pode ser um investigador, que a investigação clínica depende primeiro da atitude de pesquisa com atenção selectiva e depois de muito trabalho que passa pelo incentivo à colaboração multidisciplinar e à colaboração entre a ciência básica e a ciência clínica. Algumas obreiros da PAF estão presentes de uma forma ou de outra nas páginas desta publicação. Outros só Corino de Andrade saberia identificar. Muitos deles foram e são certamente os doentes...

Correspondência:

Prof. Doutora Maria de Lourdes Sales Luís
Unidade de Doenças Neuromusculares
Instituto de Medicina Molecular
Faculdade de Medicina
Av. Professor Egas Moniz
1649-028 LISBOA, Portugal



A Longa Caminhada do Dr. Corino com a PAF

Paula Coutinho

O Dr. Corino era um homem de variadas artes. Uma delas, arte ou ciência não sei, era a capacidade de previsão do futuro. Não, obviamente, em termos pessoais, mas em termos da evolução do conhecimento. Por qualquer misteriosa capacidade de interligação e projecção de sistemas, o Dr Corino sabia os caminhos em que o conhecimento numa determinada área científica (ou a ciência em geral) iria evoluir. Tentava ele mesmo ir organizando a sua equipa de investigação nesses diversos sentidos que adivinhava. Assim foi viajando, do esquema transversal da clínica nas suas diversas vertentes – neurológica, cardiológica, nefrológica – para os instrumentos de estudo clássico das neuropatias, a neurofisiologia, o estudo da disautonomia e a neuropatologia. Simultaneamente, lançou-se – lançou-nos – na investigação futura, com a bioquímica e a genética. Depois, tal como sucedeu em relação ao Serviço de Neurologia, cada vertente começou a evoluir com vida própria, criando as mais diversas ramificações. A acumulação de famílias em Portugal, fugindo do mapa padrão do litoral norte e serra da Estrela com o aparecimento do marcador bioquímico, levando à epidemiologia genética, a descoberta interminável das várias mutações em todo o mundo e também aqui, a integração, muito produtiva, no grande grupo das amiloidoses, o início desajeitado e depois a reformulação ética de todo o aconselhamento genético, o diagnóstico pré-natal. Num outro também extraordinário ramo, as sucessivas tentativas de tratamento, provavelmente uma história que nunca acabará.

É estranho como, escrito assim num dia sem imaginação, tudo isto parece banal. Parece banal agora, meio século passado. No entanto, representou, em cada ano, em cada conversa, em cada sedução das pessoas mais adequadas a cada movimento, um enorme investimento de decisão e inovação.

Nunca esquecerei, quando o Dr Corino morreu, a caminhada a pé até ao crematório, numa manhã de sol, ao longo do Prado do Repouso. Não muita gente, mas uma enorme riqueza de gente, muito variada, de todas as idades e “importâncias”, sem luto, quase sem choro. Todos com alguma história boa do Dr Corino, muita gente a quem o Dr Corino tinha certamente mudado alguma coisa na vida, incorporando no momento necessário um pequeno gesto, uma fantástica conversa ou um bom pontapé nas costas. Foi muito bom estar lá ao sol, com o ventinho do rio, a vê-los passar, cruzar-se, conversar, sorrir. Para quem os conhecia e localizava, realmente um extraordinário produto de vida.

Oxalá este volume da Sinapse seja também um exemplo dessa riqueza e variedade.

Correspondência:

Prof. Doutora Paula Coutinho
Serviço de Neurologia
Hospital de São Sebastião
4520-211 SANTA MARIA DA FEIRA, Portugal
pcoutinho@hospitalfeira.min-saude.pt

As páginas 45 a 67 correspondem na edição em papel ao fac-similé do artigo "A peculiar form of peripheral neuropathy; familiar atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves.

Brain 1952; 75: 408-427"

A licença adquirida à Oxford University Press não contempla a edição on-line.

Classificação das Amiloidoses *Classification of Amyloidosis*

Luísa Lobato

Serviço de Nefrologia e Unidade Clínica de Paramiloidose, Hospital Geral de Santo António, Porto.
UnIGENE, Instituto de Biologia Molecular e Celular, Universidade do Porto.

Resumo

Introdução

O termo amiloidose é usado para descrever um conjunto de doenças associadas à deposição de moléculas proteicas agregadas numa estrutura ordenada, formando fibrilas com 75 a 100 Å em corte transversal, comprimento indeterminado e configuração β -pregueada na difracção por raio X. Estas fibrilas acumulam-se no espaço extra-celular, têm afinidade selectiva para o vermelho do Congo e birrefringência verde maçã pela luz polarizada. Existem diferentes tipos de amiloidose, a maioria sistémicas e com uma evolução fatal. As formas hereditárias adquiriram uma importância progressiva, prevalecendo as associadas às variantes da transtirretina.

Objectivos

Evolução da nomenclatura da amiloidose. Apresentação da classificação actual baseada na composição química dos depósitos. Modificações necessárias para o ajuste ao envolvimento orgânico, à hereditariedade e à terapêutica.

Desenvolvimento

A amiloidose é uma entidade reconhecida desde o século XVII mas só com Rokitansky, em 1842, foi detalhada a "substância lardiforme" em vários doentes com tuberculose, sífilis e intoxicação pelo mercúrio. O termo amilóide, em alternativa ao lardiforme, foi aplicado em 1854 por Virchow para descrever os depósitos tecidulares. Teve como base a modificação de cor da substância pela iodina e ácido sulfúrico o que lhe sugeriu o amido (*amylum*). Benhold, em 1922, introduziu a coloração pelo vermelho do Congo método que, associado à birrefringência pela luz polarizada, se mantém como o modo mais simples de identificação.

A amiloidose era relacionada com doenças inflamatórias crónicas (secundárias) no entanto, em alguns casos, não se conseguia demonstrar uma causa subjacente (primárias). Corino de Andrade, em 1952, deu inegável evidência às formas hereditárias de amiloidose com a descrição da polineuropatia em famílias portuguesas. Sucederam-se descrições de outras neuropatias e nefropatias familiares, novas síndromes clínicas e, consequentemente, a necessidade de outra terminologia.

A classificação actual de uma amiloidose assenta na composição química das fibrilas e não no quadro clínico. A inclusão numa lista de nomenclatura implica que a proteína seja o principal componente da fibrila e a deposição extra-celular. No caso particular de algumas formas localizadas ou hereditárias, a articulação da bioquímica com a clínica mantém-se fundamental. Uma abordagem inicial de identificação da proteína associada pode basear-se na marcação imunohistoquímica de um fragmento de tecido ou de biópsia.

Conclusões

A organização da nomenclatura deve ser inserida numa perspectiva de descrições e conceitos. As características anatomopatológicas típicas da amilóide na microscopia de luz e electrónica mantêm-se. Os termos em que deve ser referida uma amiloidose assentam na composição química das fibrilas.

Palavras chave: amiloidose, proteínas amilóides, hereditariedade, classificação, nomenclatura

Abstract

Introduction

The term amyloid is used to describe several types of diseases in which protein molecules aggregate into an ordered structure to make fibrils with 75 to 100 Å in cross-section and indeterminate length. X-ray diffraction analysis revealed that fibrils share the feature of being ordered in a β -pleated sheet conformation. The fibrils accumulate in extra-cellular spaces to form deposits which have selective affinities for Congo red dye and apple-birefringence under polarized light. There are several types of amyloidosis defined by the protein constituent of the fibrils. Usually, these diseases had a systemic involvement and a fatal course.

Objectives

The evolution of overall classification of amyloidosis. Nomenclature based on chemical composition of the amyloid fibrils. Modifications to classify by a combination of organ involvement and heredity.

Development

Although evidence of what could represent amyloid deposits was reported as early as XVII century, it was Rokitansky who described a "lardaceous"-like material in the liver of patients with tuberculosis, syphilis and mercury poisoning. The name "amyloid" was coined by Virchow to describe the "lardaceous" substance denoting the positive iodine and sulphuric acid staining reaction suggesting starch. Benhold, 1922, introduced the Congo red stain, the easiest method to diagnose amyloid if associate to polarized light.

Along several years amyloidosis was related to inflammatory chronic diseases (secondary) but in some cases no underlying disease was found (primary). Hereditary amyloidosis was widely recognised when Corino de Andrade described the familial polyneuropathy in Portugal. Descriptions of several familial neuropathies and nephropaties motivated other terminology to classify these syndromes.

Actually, the best classification of the amyloidosis is based on the chemical composition of the amyloid fibrils. These should be the main component of the extra-cellular deposits. To find a diagnosis it remains important to establish a clinical and biochemical correlation. Immunohistological investigation of a biopsy offers the possibility to characterise the type of amyloid proteins.

Conclusions

The organization of the nomenclature was included in a historical perspective of descriptions. Actually, the main histological features of amyloid are based on light and electron extra-cellular deposits. The classification is based on the chemical composition of the amyloid fibrils.

Key words: amyloidosis, amyloid proteins, hereditary, classification

Introdução

A amilóide é uma substância de natureza proteica que se deposita no espaço extra-celular de vários tecidos. É uma designação genérica para as estruturas proteicas fibrilares que possuem em comum afinidade selectiva para o vermelho do Congo com birrefringência verde maçã na deflexão de luz polarizada e características específicas na microscopia electrónica. As moléculas proteicas agregam-se numa estrutura ordenada, formando fibrilas com 75 a 100 Å em corte transversal, comprimento indeterminado e configuração β -pregueada na difracção de raios X (1). O termo amiloidose é atribuído às doenças que resultam desses depósitos.

A apresentação e a evolução das amiloidoses dependem dos órgãos atingidos, podendo ser estabelecidos alguns padrões clínicos conforme a proteína precursora. Actualmente, representam um campo de investigação que aproxima bioquímicos, biofísicos, médicos e geneticistas. No *International Symposium on Primary Amyloidosis* em 1969 na cidade do Indiana, Estados Unidos, Alan Cohen alertava para a expansão do conhecimento nesta área pois, na época, a amiloidose era considerada por muitos médicos como um exercício intelectual com importância clínica casual (2).

A organização da nomenclatura deve ser inserida numa perspectiva histórica de descrições e conceitos. A classificação deve conter definições claras e adaptar-se ao número crescente de proteínas fibrilares identificadas. A revisão histórica teve como fonte de informação as descrições de Benson, Cohen e Kyle (3, 4, 5). A classificação actual assenta nas recomendações do último comité de nomenclatura (6).

Desenvolvimento

História

A amiloidose foi provavelmente reconhecida como uma doença particular no século XVII. Nicholas Fontanus, em 1639, descreveu um doente com um baço grande, em esponja, duro e preenchido por uma substância esbranquiçada. Em 1657 Thomas Bartholin registou observações similares. Seguiram-se descrições de autópsia de Bonet, Malpighi e Morgagni nos séculos XVII e XVIII. Em 1789, Antoine Portal documentou o envolvimento hepático por uma substância lardiforme (semelhante a toucinho) em dois doentes com tuberculose. Com Rokitsky, em 1842, foi detalhada a "substância lardiforme" em vários doentes com tuberculose, sífilis e intoxicação pelo mercúrio. Rokitsky atribuiu a esteatose a degenerescência lardácea do fígado por este tipo de substância mas Budd, três anos mais tarde, afirmou tratar-se de albumina (degenerescência cética); Gairdner docu-

mentou posteriormente a infiltração multiorgânica por essa substância. As doenças infecciosas e inflamatórias crónicas foram, até 1876, as patologias associadas à amiloidose. Esta era entendida como um processo degenerativo "secundário". Descreveram-se mais tarde formas "primárias" isto é, sem doença subjacente. Em 1872, a associação da amiloidose ao mieloma múltiplo foi demonstrada por Adams e Dowse.

O termo "amilóide" foi criado pelo botânico Schleiden, em 1838, para descrever um constituinte amiláceo das plantas (*amylum* do latim e *amylon* do grego). Esta nomenclatura foi utilizada por Rudolph Virchow na descrição da reacção dos *corpora amyloacea* do sistema nervoso com a iodina e ácido sulfúrico, o que lhes daria as características de amido. A substância lardiforme corou também de azul com o iodo e após tratamento com ácido sulfúrico adquiriu o tom violeta, tal como os *corpora amyloacea*. Após comunicação desta descoberta à Academia das Ciências Francesas Virchow substituiu o termo lardiforme por amilóide pois pensava que esta era afim da celulose. Meckel (1856) aplicou o teste do iodo em diferentes órgãos contribuindo para a demonstração do carácter sistémico da amiloidose; escolheu o termo colessterina para a substância provocando a contestação de Virchow. Em 1859, Friedreich e Kekule demonstraram que a amilóide era composta por proteínas e não por hidratos de carbono, contrariando também Virchow. Dickinson interpretou a presença da substância lardiforme nos rins como precipitação de fibrina do sangue.

A defesa dos termos cética ou lardiforme e de amilóide ou colessterina motivou debates e controvérsias. A *Royal Society of London*, no fim do século XIX, designou uma comissão de nomenclatura definitiva que adoptou o termo de "lardiforme". No entanto, e de modo não compreensível, a designação de amilóide foi perpetuada. A técnica de diagnóstico introduzida por Virchow contribuiu certamente para a persistência do termo até à actualidade.

O reconhecimento da amilóide com a utilização do metilvioleta (corante metacromático) foi proposta em 1875 (Cornil, Heschl, Jürgens) como técnica superior de diagnóstico quando comparada com o teste da iodina e ácido sulfúrico. No entanto, foi Benhold (1922) que introduziu a coloração pelo vermelho do Congo como marcador. Divry e Florkin (1927) descreveram a birrefringência verde maçã à luz polarizada após a coloração pelo vermelho do Congo nos neurónios corticais na doença de Alzheimer. A conjugação da técnica do vermelho do Congo com a observação à luz polarizada mantém-se como a mais simples e específica na identificação dos depósitos de amilóide nas preparações histológicas correntes.

A caracterização avançou com Alan Cohen e Evan Calkins (1959) que descreveram a estrutura fibrilar da amilóide na microscopia electrónica (1). Essa compreensão abriu caminho aos processos físico-químicos de purificação e análise das fibrilas de amilóide que culminaram em observações fundamentais nos anos seguintes. A estrutura β -pregueada na difracção por raios X foi descrita por Eanes e George Glenner (7) em 1968 e três anos depois foi Glenner (8) que demonstrou que algumas fibrilas de amilóide derivavam da porção variável das cadeias leves κ ou λ (formas AL). A amilóide AA foi caracterizada por Benditt (1972, 1972) como uma proteína típica (9) nas formas denominadas de “secundárias” (em relação com doenças inflamatórias).

Ao longo dos anos tornou-se evidente que estas doenças podiam ocorrer com um padrão familiar, tal como descreveu Ostertag (1932) em casos de nefropatia hereditária (10) e Siegal (1945) na peritonite paroxística familiar benigna, conhecida agora como febre mediterrânica familiar (11). Corino de Andrade, ao descrever a polineuropatia amiloidótica familiar (PAF), tornou a

hereditariedade na amiloidose uma entidade amplamente reconhecida (12). A doença portuguesa foi denominada como atípica (*paramiloidose* na nomenclatura alemã) por assentar no envolvimento do sistema nervoso periférico.

O sistema inicial de classificação baseava-se então na separação das formas AL (associadas ou não a mieloma), AA e hereditárias.

Na PAF, em 1978, a história evoluiu com a identificação por Pedro Costa da prealbumina (transtirretina, TTR) como a proteína associada aos depósitos de amilóide (13). Em 1983 e 1984 foi descrita por Tarawa e Saraiva (14, 15) uma mutação pontual da TTR, com a substituição de uma valina por uma metionina na posição 30, em famílias com PAF de origem japonesa, portuguesa e sueca. A identificação de diferentes tipos de amiloidose e as proteínas associadas sucederam-se nos anos seguintes.

Organização da classificação

Desde o 2nd *International Symposium on Amyloidosis*, em 1974, que uma comissão se reúne de três em três anos para rever as directivas da nomenclatura. A classificação

Tabela I. Classificação das amiloidoses: proteínas das fibrilas amilóides e seus precursores no homem.

Proteína amilóide	Precursor	Sistémica (S) ou localizada (L)	Doença ou tecidos envolvidos
AL	Cadeias leves de imunoglobulinas	S, L	Primária (sem critérios de mieloma) ou associada a mieloma
AH	Cadeias pesadas de imunoglobulinas	S, L	Primária (sem critérios de mieloma) ou associada a mieloma
ATTR	Transtirretina	S L?	Familiar, nervo periférico, cardíaco, renal, ocular; sistémica senil Tenosinovial
A β 2M	β 2-microglobulina	S L	Insuficiência renal crónica, hemodiálise Articular
AA	(Apo)AA sérico	S	Secundária, reactiva (doenças inflamatórias) Familiar (FME, TRAPS, SMW, FCAS, HIDS) *
ApoAI	Apolipoproteína AI	S L	Familiar, renal, cardíaco Aorta
ApoAII	Apolipoproteína AII	S	Familiar; renal, cardíaco
ApoAIV	Apolipoproteína AIV	S	Esporádico associada ao envelhecimento; renal
AGel	Gelsolina	S	Familiar; nervo periférico, córnea
ALys	Lisozima	S	Familiar; renal
AFib	Cadeia A α do fibrinogénio	S	Familiar; renal, hepática
ACys	Cistatina C	S	Familiar; sistema nervoso central
ABri	ABriPP	S	Familiar; sistema nervoso central, demência
ADan	ADanPP	L	Familiar; sistema nervoso central, demência
A β	Precursor proteico da A β	L	Doença de Alzheimer, associada ao envelhecimento
APrP	Proteína do príão	L	Encefalopatias espongiiformes
Acalc	(Pro)calcitonina	L	Tumores da tiróide
AIAPP	Polipeptídeo amilóide das ilhotas	L	Ilhotas de Langerhans; diabetes mellitus, insulinomas
AANF	Factor natriurético atrial	L	Cardíaca atrial
APro	Prolactina	L	Pituitária, prolactinomas, associada ao envelhecimento
AIns	Insulina	L	Iatrogénica
AMed	Lactaderina	L	Aórtica senil
Aker	Querato-epitelina	L	Familiar; córnea
ALac	Lactoferrina	L	Córnea
A(<i>tn</i>)**	<i>tn</i>	L	Tumores odontogénicos

*FME: febre mediterrânica familiar; TRAPS: síndrome de febre periódica associada ao receptor do factor de necrose tumoral; SMW: síndrome de Muckle-Wells; FCAS: síndrome auto-inflamatório pelo frio; HIDS: hiperimmunoglobulinemia D com febre periódica. D com febre periódica. **Aguarda nomenclatura.

Adaptado de: Westmark P, Benson MD, Buxbaum JN, Chen AS, Frangione B, Ikeda S, Masters C, Merlini G, Saraiva MJ & Sipe JD.

Amyloid: Toward terminology clarification. Report from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid*, March 2005; 12(1): 1-4.

tem por base a natureza bioquímica das proteínas fibrilares, dos seus precursores no homem e nas síndromes clínicas associadas. A identificação de novas proteínas associadas às formas hereditárias tem contribuído para a constante revisão da classificação.

Os termos em que deve ser referida actualmente (16) uma amiloidose assenta na natureza do principal componente da fibrila proteica que é designado pela letra A, seguido por uma forma abreviada do nome da proteína “mãe” (precursora). Ao prefixo A (amilóide) segue-se pois um sufixo específico de cada proteína. A amiloidose derivada da TTR, por exemplo, é designada por ATTR. A nomenclatura das variantes da proteína fibrilar, conforme as mutações do gene codificador, tem por base a localização do resíduo afectado, sendo precedida pela abreviatura do aminoácido normal e seguida da abreviatura da variante. Na abreviatura do aminoácido é usado um código de uma letra. Tomando ainda como exemplo a polineuropatia amiloidótica do tipo português, a variante da TTR em que a valina (V) é substituída pela metionina (M) na posição 30 da molécula, designa-se por TTR V30M (TTR Met 30 numa nomenclatura anterior).

Na tabela I são detalhadas as proteínas das fibrilas e seus precursores.

Amiloidoses hereditárias

Sistémicas

O diagnóstico diferencial das formas sistémicas hereditárias com as AA e AL poderá ser de maior relevância pois o tratamento é substancialmente diferente.

As mutações do gene da TTR são responsáveis pela maioria das formas autossómicas dominantes de amiloidose sistémica estando identificadas cerca de 80 variantes patológicas daquela proteína (17). A nomenclatura agora recomendada para as doenças associadas aos depósitos de TTR não deve ser baseada na origem geográfica (Portuguesa, Maryland, Indiana/Suíça...) ou na clínica (polineuropatia tipo I, II...) esta frequentemente sobreponível. São as substituições dos aminoácidos que devem orientar a classificação.

A neuropatia periférica, a autonómica, as opacidades do vítreo, a síndrome do canal cárpico, o envolvimento das leptomeninges, do coração e do rim constituem as manifestações mais frequentes das amiloidoses por TTR.

A mutação da TTR mais comum é a V30M, no entanto, existem outras mutações patogénicas frequentes como a V122I, a T60A e a L58H. Em Portugal, para além da V30M, estão identificadas outras mutações patogénicas como a S50R, a V28M e a S52P. Estão identificadas mutações não patogénicas da TTR tais como a G6S, a Y90N e a T119M.

Um conhecimento mais profundo das manifestações associadas a estas mutações é possível no livro editado por Sriver, Beaudet, Sly e Valle (3) em que Benson revê as amiloidoses transtirretinicas e no MIM 176300. A página www.bumc.bu.edu nomeia as citações da literatura para as mutações da TTR humana.

As doenças sem relação com transtirretina estão descritas na tabela I. As mais frequentes são as associadas à apolipoproteína AI (AApoAI), à cadeia A α do fibrinogénio (AFibA α), à gelsolina (AGel), à lisozima (ALys) e à cistatina C. Todas estas doenças são transmitidas de modo autossómico dominante.

No *Xth International Symposium on Amyloid and Amyloidosis* em 2004, Tours, França, (18) foram consideradas as especificidades de órgãos em relação às amiloidoses hereditárias mais frequentes.

- Opacidades vítreas – ATTR
- Neuropatia – ATTR, AApoAI (G26R)
- Cardiomiopatia restritiva – ATTR, AApoAI (mutação C terminal)
- Insuficiência renal – AApoAI, AFibA α
- Amilóide hepática – AApoAI, ALys
- Amilóide cutânea – AApoAI (mutação C terminal)
- Amilóide laríngea – AApoAI (mutação C terminal)
- Distrofia da córnea – AGels

A febre mediterrânica familiar (FMF), a síndrome periódica associada ao receptor do factor de necrose tumoral (TRAPS), a síndrome de Muckle-Wells, a síndrome familiar autoinflamatória pelo frio (FCAS) e a hiperglobulinemia D são doenças auto-inflamatórias hereditárias associadas a amiloidose AA. Caracterizam-se por episódios recorrentes de febre e inflamação localizada que afecta o abdómen, o tórax, o sistema musculoesquelético e a pele (19, 20, 21, 22, 24). Estes períodos de inflamação são separados por intervalos livres de sintomas. Quatro destas doenças são nefropáticas, três são transmitidas de modo autossómico dominante e duas de modo autossómico recessivo (a FMF e a hiperglobulinemia D). As proteínas associadas estão envolvidas no controle inflamatório, provavelmente regulando a apoptose leucocitária nos estádios precoces da cascata inflamatória. A proteína de fase aguda amilóide A sérica, quando aumenta na reacção inflamatória, deposita-se nos tecidos.

Localizadas

A nível bioquímico a primeira a ser caracterizada foi a associada à procalcitonina, em relação com o carcinoma medular da tiróide e a síndrome de endocrinopatia múltipla. A doença de Alzheimer é, clinicamente, a mais

importante. Manifesta-se como uma demência progressiva com placas de amilóide nos tecidos corticais associadas a “tangles” neurofibrilares e depósitos vasculares (angiopatia congófila). Cerca de 10 a 20% dos casos são claramente herdados mas, como doença de idade tardia, muitos deles podem não ser identificados como familiares (25). Os precursores das formas localizadas de amiloidose estão representados na tabela I.

Caracterização histológica do tipo de amilóide

A detecção do precursor proteico é o objectivo do estudo de um doente com amiloidose pois só assim se conseguirá a terapêutica dirigida. Uma abordagem inicial pode basear-se na marcação imunohistoquímica de um fragmento de tecido ou de biópsia (Fig. 1 e 2). Esta técnica tem potencial para revelar o tipo de proteína depositada, sendo os anti-corpos monoclonais anti-AA e anti-TTR muitos específicos. A dificuldade de interpretação é superior nas formas AL (menor especificidade). Existem ainda possibilidades de caracterização imunohistoquímica de outras formas hereditárias entre elas as associadas à gelsolina, lisozima, fibrinogénio e apolipoproteínas.

Controvérsias

A investigação destas doenças alargou a compreensão de como as fibrilas podem adoptar e manter a sua conformação específica. O desenvolvimento de peptídeos sintéticos correspondendo a toda ou parte das proteínas

fibrilares levantou novos problemas. As propriedades destas fibrilas *in vitro* incluem a estrutura β -pregueada e a afinidade para o vermelho do Congo com birrefringência verde após esta coloração. Os peptídeos podem nem ocorrer na natureza e só serem obtidas fibrilas por métodos não fisiológicos tais como elevadas temperaturas ou pH extremo. A nomenclatura foi de novo equacionada (6). Poderemos chamar a estas fibrilas amilóide? Algumas proteínas intracelulares também se agregam e têm uma estrutura β -pregueada predominante, tal como os corpos de inclusão α -synuclein na doença de Parkinson. Estas inclusões não têm afinidade para o vermelho do Congo mas alguns autores incluem-nas no grupo das amiloidoses.

A Comissão de Nomenclatura, reunida no *Xth International Symposium on Amyloidosis* em Abril de 2004, recomenda que a definição de amilóide deva ser mantida como a de depósitos extracelulares de proteínas fibrilares com o padrão típico na microscopia de luz e electrónica. Como regra, uma proteína fibrilar amilóide só pode ser incluída na nomenclatura oficial quando a caracterização não for ambígua e a sua descrição seja em artigo revisto.

Conclusão

O número de proteínas com capacidade de agregação *in vivo* tem aumentado, mas é baixo em relação ao número total de proteínas humanas. Este facto deixa em aberto a identificação de outros precursores e a mudança na tabela de classificação. ■

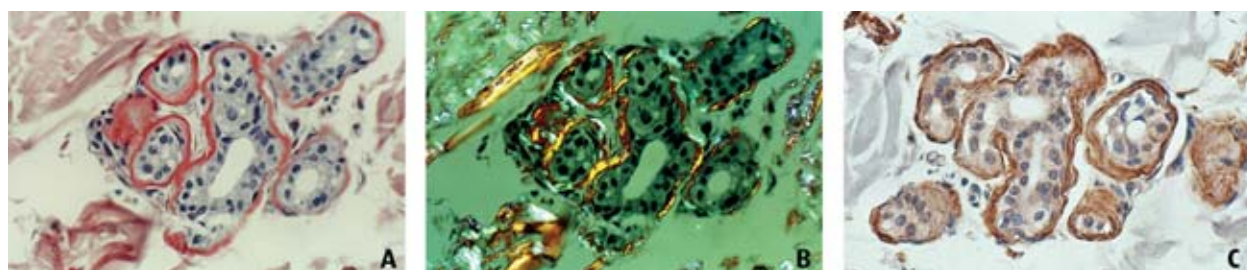


Fig. 1. Biópsia cutânea na polineuropatia amiloidótica familiar. A, técnica do vermelho do Congo, x200; B, técnica do vermelho do Congo com luz polarizada, x200; C, fixação anti-TTR, técnica imunoperoxidase, x200 (© Luísa Lobato, Paulo P Costa).

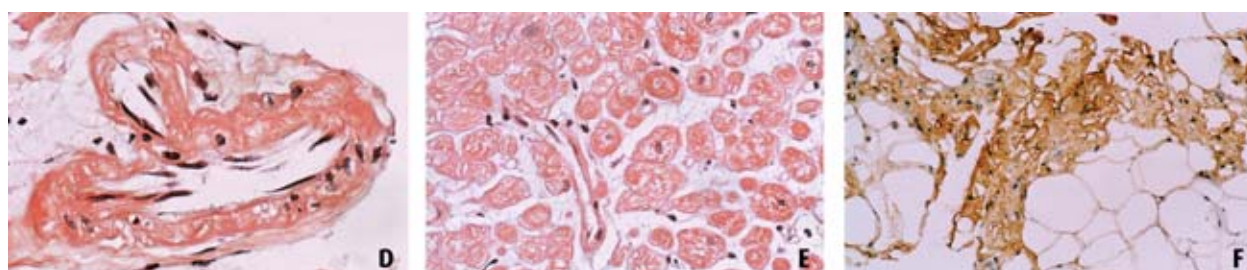
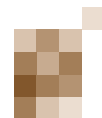


Fig. 2. Biópsia endomiocárdica em amiloidose associada a mieloma múltiplo de cadeias leves lambda. D, técnica do vermelho do Congo, x200; E, técnica do vermelho do Congo, x200; F, fixação anti-AL λ , técnica imunoperoxidase, x200 (© Luísa Lobato, Paulo P Costa).



Bibliografia

1. Cohen AS, Calkins E. Electron microscopical observation on a fibrous component in amyloid of diverse origins. *Nature* 1959; 183:1202-1203
2. Cohen AS. Condensation of papers and discussions from the International Symposium on Primary Amyloidosis held in Bluffton, Indiana, September 29, 1969:pp2-4
3. Benson MD. Amyloidosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). *The metabolic and molecular basis of inherited disease*, Eighth Edition. McGraw Hill Book, New York, 2001:pp5345-5378
4. Cohen AS. Histoire de l'amylose. In: Grateau G, Benson MD, Delpech M (eds). *Les Amyloses*. Médecine-Sciences Flammarion, Paris, 2000:pp 1-10
5. Kyle RA. Amyloidosis: the last three centuries. In: Bely M and Apáthy A (eds). *Amyloid and Amyloidosis*. David Apathy Publ, Hungary, 2001:pp 10-13
6. Westermark P, Benson MD, Buxbaum JN et al. Amyloid: toward terminology clarification. Report from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid* 2005; 12:1-4
7. Eanes ED, Glenner GG. X-ray diffraction studies in amyloid filaments. *J Histochem Cytochem* 1968;16:673-677
8. Glenner GG, Terry W, Harada M, Isersky C, Page D. Amyloid fibril proteins: proof of homology with immunoglobulin light chains by sequence analysis. *Science* 1971;1150-1151
9. Benditt EP, Erikson N, Hermodson MA, Ericsson LH. The major proteins of human and monkey amyloid substance: common properties including N-terminal amino-acid sequences. *FEBS Lett* 1971; 19:169-173
10. Ostertag B. Demonstration einer eigenartigen familiären Paramyloidose. *Zbl Path* 1932;56:253-256
11. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med* 1945;23:1-21
12. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy: familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain* 1952;75:408-427
13. Costa PP, Figueira AS, Bravo FR. Amyloid fibril related to prealbumin in familial amyloidotic polyneuropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978;75:4499-4503
14. Tawara S, Nakazato M, Kangawa K. Identification of prealbumin variant in familial amyloidotic polyneuropathy (Japanese Type). *Biochem Biophys Res Commun* 1983;116:880-888
15. Saraiva MJ, Costa PP, Birken S, Goodman DS. Family studies of the genetic abnormality in transthyretin (prealbumin) in Portuguese patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Ann N Y Acad Sci* 1984;435:86-100
16. Westmark P, Benson MD, Buxbaum JN, Chen AS, Frangione B, Ikeda S, Masters C, Merlini G, Saraiva MJ, Sipe JD. Amyloid fibril protein nomenclature – 2002. *Amyloid* 2002;9:197-200
17. Buxbaum JN, Tagoe CE. The genetics of the amyloidosis. *Annu Rev Med* 2000;51:543-569
18. Sipe JD, Seldin DC. Xth International Symposium on Amyloid and Amyloidosis April 18-22, 2004 (Selected Highlights) Tours, Loire Valley, France. *Amyloid* 2004; 11:268-272
19. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott E, Ogunkolade BW, Centola M. Germline mutations in the extracellular domains of the 55kDaTNF receptor, TNFRSF1A, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999;97:133-144
20. Dodé C, Cuisset L, Delpech M, Grateau G. TNFRSF1A-associated periodic syndrome (TRAPS), Muckle-Wells syndrome (MWS) and renal amyloidosis. *J Nephrol* 2003;16:435-437
21. Gertz M, Petit RM, Kyle RA. Autosomal dominant familial Mediterranean fever-like syndrome with amyloidosis. *Mayo Clin Proc* 1987;62:1095-1100
22. Aksentijevich I, Galon J, Soares M. The tumor-necrosis-factor receptor-associated periodic syndrome: new mutations in TNFRSF1A, ancestral origins, genotype-phenotype studies, and evidence for further genetic heterogeneity of periodic fevers. *Am J Med Gen* 2001;69:301-314
23. Hoffman HM, Wanderer AA, Broide DH. Familial cold inflammatory syndrome: Phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. *J Allergy Clin Immunol* 2000;108:615-620
24. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-wells syndrome. *Nat Genet* 2001;29:301-305
25. Marotta CA, Majojcha RE, Tate B. Molecular and cell biology of Alzheimer disease. *J Mol Neurosci*, 1992; 3:111

Agradecimentos

A autora agradece a orientação do Prof. Doutor Paulo Pinho Costa na histopatologia das amiloidoses. À técnica Teresa Barandela agradece o empenho laboratorial.

Correspondência

Prof. Doutora Luísa Lobato
Serviço de Nefrologia
Hospital Geral de Santo António
Largo Prof. Abel Salazar
4099-001 PORTO, Portugal
Tel/ Fax: +351-226066149/ +351-226068114
Email: luisalobato@mail.telepac.pt

Epidemiologia Genética da Polineuropatia Amiloidótica Familiar *Genetic Epidemiology of Familial Amyloid Polyneuropathy*

Alda Sousa

Departamento de Estudos de Populações, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS), Universidade do Porto;
Unidade de Investigação Genética e Epidemiológica em Doenças Neurológicas (UnIGENE), Instituto de Biologia Molecular e Celular (IBMC), Universidade do Porto.

Resumo

Na descrição no *Brain*, Corino de Andrade debruça-se minuciosamente sobre aspectos que possam contribuir para a etiologia da PAF. Uma das características descritas é o seu carácter familiar em 51 dos 64 doentes (de 12 famílias), mas também a existência de 13 casos isolados, isto é, sem história da doença conhecida em nenhum familiar. O modo autossómico dominante de transmissão só mais tarde foi estabelecido por Becker. Pouco tempo depois da publicação no *Brain*, surgem descrições de PAF no Brasil e no Japão, com idades de início e apresentações clínicas parecidas com as dos doentes portugueses. Quando, nos finais dos anos 60, Andersson diagnostica os primeiros doentes suecos, muito mais tardios que os portugueses, abriu-se uma nova era no reconhecimento do alargamento das idades de início da PAF. Já nos anos 80 foi descrito por Munar-Quès o foco das Baleares. A descoberta do marcador bioquímico e da mutação vieram permitir confirmar não só que a mesma mutação do gene da TTR (V30M) está associada a estes diferentes focos da doença, como também que dentro de cada foco há uma variabilidade da idade de início maior do que a inicialmente observada. De particular interesse para nós foi o estudo da variação de idade de início dentro da mesma família, tanto em Portugal como na Suécia. Os casos tardios e a sua agregação familiar, a antecipação da idade de início, os casos em que a doença se manifesta nos descendentes antes de se manifestar nos progenitores, ou aqueles em que nunca se chega a manifestar nos progenitores, permitem levantar hipóteses sobre modificadores genéticos.

Palavras chave: Variabilidade fenotípica, penetrância incompleta, casos tardios, casos isolados, antecipação.

Abstract

In its first description of FAP, Andrade analyses in detail several aspects which may enlighten the aetiology of the disease. He describes its familial character, since 51 out of 64 patients belong to 12 families. But the remaining 13 patients are isolated, i.e. with no known family history of the same disease. The autosomal dominant inheritance was later established by PE Becker. Soon after the publication in *Brain*, other descriptions of FAP became known, first from Brazil and then from Japan: they were quite similar to those by Andrade. By the end 60's, after Andersson diagnosed the first Swedish patients with FAP, with onset ages much later than Portuguese patients, it became clear that age-at-onset could be later than initially thought. A further focus in the Balearic Islands was uncovered by Munar-Quès in the eighties. The discovery of the biochemical marker and gene analysis made it possible to confirm not only that the same mutation (TTR V30M) is present in all these *foci* but also that within each population, variation of age-at-onset is greater than first described. Of particular interest for us was the study of variability within the same family, both in Portugal and Sweden. Late-onset cases and their familial aggregation, anticipation of age-at-onset, cases where the disease manifests in the offspring before manifesting in the parent, or those cases where it never shows in the parent, all are excellent tools to study the possibility of genetic modifiers.

Key words: Phenotypic variability, incomplete penetrance, late-onset cases, isolated cases, anticipation.

Do reconhecimento de uma nova entidade clínica ao estabelecimento da sua etiologia

No artigo do *Brain* (1), o que ressalta em primeiro lugar é a magistral descrição da nova entidade clínica e dos seus aspectos neuropatológicos. Essa descrição marcará aliás, por muito tempo, o paradigma da doença: "uma forma peculiar de neuropatia", com início insidioso na 3ª ou 4ª década, fundamentalmente entre os 20 e os 35 anos, a que se segue um curso inexorável para a morte num período de 7 a 10 anos. Mas Corino de Andrade debruça-se também, de forma detalhada, sobre aspectos que possam contribuir para a compreensão da etiopatogenia da doença: 1) a sua distribuição geográfica - 54 dos 64 doentes viviam nos concelhos de Póvoa do Varzim, Vila do Conde, Esposende ou Barcelos; 2) a ocorrência da doença em indivíduos com um variado leque de profissões, atingindo portanto pessoas de classes sociais diferentes e com hábitos alimentares distintos; 3) o seu carácter familiar em 51 indivíduos (que se distribuíam por 12 famílias nas quais Andrade por vezes examinou doentes pertencentes a duas gerações sucessivas): "*it is a disease that attacks many members of a family, but the families in whom it occurs have no genetic relationship*"; mas também 4) o facto de nos restantes 13 indivíduos não ser conhecida qualquer história de doença semelhante nos progenitores, antepassados ou colaterais.

Andrade detectou desde logo o carácter familiar da doença: "*We have studied the genealogical trees of 12 families where the disease has been known for a very long time (...), we believe that these genealogical trees may provide a useful basis for studying the problem from the genetic standpoint*".

Mas a existência de 13 casos isolados, um dos quais é precisamente um dos dois casos *princeps* ("*she does not know of any nervous diseases in her family nor of any similar ones in the district she lives in*), tornava muito difícil estabelecer a hereditariedade dominante. Andrade refere, por isso, "*the regional and familiar characteristics also observed in our patients suggest the hypothesis that the convergence of genetic and environmental (particularly alimentary) factors may be the basis for the aetiology of this affection*", sugerindo uma investigação mais detalhada tanto dos factores genéticos, como dos ambientais.

A penetrância dependente da idade e a penetrância incompleta, como obstáculos ao reconhecimento do modo de transmissão

Cedo se verificou que a Paramiloidose não era apenas uma doença do litoral norte e também que a variabilidade era maior do que a que se expressava nos doentes "poveiros". No início dos anos 60, Ribeiro do Rosário (2) descreveu 19 doentes observados em Lisboa, no Hospital de Santa Maria, dos quais oito adoeceram depois dos 40 anos de idade (quatro dos quais entre os 50 e os 60 anos de idade), salientando uma maior benignidade dos casos com início depois dos 40 anos. Num estudo posterior Antunes

(3) refere que dos 29 doentes estudados, dez começavam as primeiras manifestações depois dos 45 anos (sendo cinco entre os 50 e os 60 anos e um caso com início aos 66 anos). A maioria desses doentes era oriunda da região de Unhais da Serra (Serra da Estrela), zona de origem de algumas das famílias portuguesas com início mais tardio que hoje conhecemos. Essas diferenças geográficas colocavam já a possibilidade de outros factores (genéticos ou ambientais) influírem na variabilidade da expressão clínica da PAF.

Em 1960, no simpósio de Antuérpia (1º Simpósio Internacional sobre Amiloidoses, cujos *Proceedings* foram publicados em 1963), Andrade (4) refere que Campos Rosado, de Lisboa, estudou as 12 árvores familiares recolhidas: "On peut cependant penser que les arbres généalogiques suggèrent qu'il s'agit en effet d'une affection génétique, dont la transmission est réalisée par un allèle dominant situé dans le locus autosomique". Por sua vez, Klein (5) é de opinião que "la transmission directe de l'affection dans deux ou trois générations successives indique un mode dominant autosomique... L'atteinte occasionnelle de père et fils exclut une hérédité liée au sexe". Antunes (3) exprime a mesma opinião. Tanto a maior variabilidade de idade de início como as irregularidades da dominância, foram sem dúvida um obstáculo ao estabelecimento do modo de hereditariedade, que só fica completamente estabelecido com Becker (6).

Uma doença não apenas dos portugueses

À descrição da PAF em Portugal seguiram-se várias em outros países. Tanto Julião e Mignone (7), como Mello (8), descrevem doentes brasileiros com ascendência portuguesa, da Póvoa do Varzim, cuja clínica encaixava no paradigma de doença do jovem adulto. Quando, em 1968, Araki et. al. (9) descrevem a primeira família japonesa de Arao, distrito de Kumamoto, ficou a porta aberta para a possibilidade de uma extensão da doença muito superior ao conhecido, e muitas interrogações acerca das viagens possíveis deste gene mutante. Uns anos mais tarde, um outro foco japonês foi descrito em Ogawa (10). Desde então, outros doentes têm sido descritos noutras províncias do Japão, mas é em Arao e Ogawa que se supõe ser hoje o segundo foco mundial da PAF. Os doentes japoneses caracterizam-se por terem, regra geral, apresentação clínica, idades de início e duração total muito semelhantes às dos doentes portugueses (10,11,12).

Nos finais dos anos 60, Rune Andersson (13), médico internista no hospital de Umeå, no norte da Suécia, observou duas famílias cujo quadro clínico lhe fez lembrar a "doença de Andrade", mas com idades de início muito mais tardias (acima dos 50 anos) e que também apresentavam opacidades do vítreo. A esses, seguiram-se outros doentes semelhantes (14). Por isso Andersson escreveu a Corino de Andrade, dando-lhe conta da sua perplexidade, e perguntando-lhe se estaria na disposição de ir à Suécia observar esses doentes. Segundo R. Andersson me contou, o Dr Corino respondeu que daí a um mês estaria na Suécia. E assim foi. Juntos observaram vários doentes (alguns dos

quais seguidos pela Lisa Welander), e concluíram que, apesar da diferença na idade de início relativamente aos doentes portugueses, era a mesma doença que se manifestava nesses pacientes. Estávamos ainda longe da descoberta do marcador bioquímico e da detecção directa da mutação. Esta constatação, baseada na clínica, confirmada mais tarde pela genética molecular, é de uma extraordinária importância. Em 1976, Andersson (15) publica o resultado do seu estudo de 60 doentes do Norte da Suécia, cujas idades de início variavam entre 29 e 75 anos, (média 53.0). A descoberta do foco sueco de paramiloidose veio trazer reconhecimento ao alargamento da variabilidade fenotípica (de idades de início e até de manifestações clínicas) e contribuiu também para o seu reconhecimento em Portugal. Já na década de 80, foi descrito por Munar-Quès (16) um foco na ilha de Maiorca, cujos doentes têm idades de início intermédias entre as dos doentes portugueses e as dos doentes suecos. Desde então acompanhado e estudado por Munar-Quès, o foco das ilhas Baleares é hoje o 3º foco europeu de PAF - TTRV30M. (17).

O reconhecimento lento e gradual dos casos de início tardio em Portugal

Em 1975, no Handbook, Andrade (18) faz pela primeira vez referência a um pequeno mas significativo grupo de doentes por ele observados, em que o início se fazia entre os 35 e os 50 anos. Também nessa mesma publicação, caracteriza os doentes suecos como PAF tipo I. Mais tarde, Coutinho (19) analisa as características clínicas dos casos tardios, concluindo que, ao longo de um espectro muito variável de idades de início (podendo ir até aos 68 anos), é afinal a mesma doença que se manifesta. Um outro estudo (20) refere que o início era, em 12.5% dos casos, após os 40 anos. Em muitas dessas famílias, o início tardio era exclusivo ou predominante. Mais tarde, Sequeiros e Saraiva (21) descrevem uma família americana com origem na Madeira com o início particularmente tardio (7ª década), tendo também comprovado que tanto esses doentes como familiares assintomáticos de idade avançada são portadores da mutação V30M.

Tal como em Portugal, também desde os anos 80 têm sido descritos no Japão diversos casos tardios (22,23).

Uma variabilidade maior do que a inicialmente descrita

Se é verdade que o carácter "constante, repetitivo e monomórfico" da sua apresentação clínica foi determinante para a descoberta da PAF e a sua definição como entidade clínica separada, é no estudo da diversidade das idades de início, das suas peculiaridades, das diferenças (de idade de início e de penetrância) entre os vários focos, ou seja, da sua variabilidade fenotípica, que reside o fascínio da investigação desta doença.

Em 1978, demonstrou-se que a transtirretina era o constituinte principal das fibrilhas de amiloide, na PAF (24). Alguns anos mais tarde, confirmou-se que no plasma

dos doentes circulava uma proteína anormal, a TTRMet30, como resultado de uma mutação pontual no gene da TTR, dando origem ao desenvolvimento de métodos de detecção directa deste marcador (25,26).

A descoberta do marcador bioquímico e da mutação vieram permitir:

- 1) Estabelecer que a mesma mutação da TTR (V30M) está associada à PAF em Portugal (27), no Japão (28), na Suécia (29,30), em Maiorca (31) e no Brasil (32), apesar das diferenças de expressividade e de idade de início.
- 2) Verificar que a mutação é a mesma nos casos "clássicos" e nos casos de início mais tardio, excluindo assim a hipótese de heterogeneidade genética entre famílias "clássicas" e famílias de início "tardio" (21,33).
- 3) Confirmar a presença da mutação em casos isolados, ou seja, confirmar o diagnóstico de PAF-tipo I em indivíduos sem história familiar da doença (33).
- 4) Descobrir portadores comprovados da mutação que, por vezes em idades tão tardias como 90 anos, se mantinham completamente assintomáticos (sendo que, por vezes, alguns dos seus descendentes ou colaterais já tinham adoecido (21,33,34), o que era particularmente frequente no caso dos progenitores dos doentes tardios.
- 5) Excluir a possibilidade de novas mutações, ao comprovar (nos casos que foi possível testar) que em doentes isolados um dos progenitores saudáveis era, afinal, portador assintomático da TTRMet30 (35,36). Nunca houve, porém, uma situação em que ambos os progenitores tenham sido testados e fossem negativos, o que, em princípio, nos faz excluir a hipótese de novas mutações.

Ou seja, o marcador bioquímico veio confirmar, não só que alguns portadores da mutação nunca a exprimem, mas também que os casos tardios e os portadores assintomáticos de idade avançada, eram o extremo de um contínuo de idades de aparecimento dos sintomas, alargando assim à direita o espectro da variabilidade da idade de início.

A agregação familiar de casos tardios

Vários dos nossos estudos confirmaram a agregação familiar dos casos tardios. Lobato (34) e Sousa (37) fizeram a revisão de 476 famílias (926 doentes) e encontraram 90 casos com início depois dos 45 anos; demonstraram que os doentes tardios e os portadores assintomáticos de idades avançadas tendem a agregar-se em famílias, e que muitos dos isolados tardios descendem de progenitores assintomáticos com idades avançadas. Por outro lado, observou-se que por várias vezes, doentes tardios têm filhos com início clássico, enquanto que não encontramos nenhum doente tardio descendendo de um caso clássico. Foi também verificado que a média de idades de início dos filhos de progenitores tardios (34,8) é significativamente superior à dos filhos dos progenitores clássicos (27,8), mas a sua variação faz-se dentro de idades clássicas (IC [31.7,37.9]). Ou seja, parece que uma qualquer protecção

que conferiria início tardio se perde numa geração, o que favoreceria a hipótese de um *locus* modificador próximo. Também foi levantada a hipótese de que factores genéticos associados ao processo do envelhecimento pudessem ser responsáveis pelo início mais tardio na PAF (21,37), uma vez que muitos dos progenitores dos casos tardios morreram em idades muito avançadas (8ª e 9ª década).

A antecipação da idade de início

Embora algumas das descrições iniciais incluíssem árvores familiares em que a idade de início era mais precoce numa geração do que na precedente (2), esse efeito de antecipação foi reduzido por Becker (6) a uma questão de enviesamentos, usando os argumentos clássicos de Penrose (38). A constatação de que os descendentes de casos tardios têm, em média, um início mais tardio que os descendentes de casos clássicos (37), mas significativamente mais baixa que a dos seus progenitores, levou-nos a estudar a transmissão da idade de início duas gerações sucessivas. Um primeiro estudo em 147 pares de pais-filhos (39), concluiu que a antecipação da idade de início (idade início do progenitor menos idade início descendente) era positiva em 68% dos casos e que a antecipação média era de 5.9 anos. Contudo fizemos uma interpretação cautelosa dos resultados, colocando a hipótese de que enviesamentos na amostra pudessem ser responsáveis pelo facto de não termos encontrado nenhum tardio com progenitor clássico. O estudo da antecipação prosseguiu nos doentes suecos (40,41): embora a amostra fosse muito mais pequena (44 pares), a antecipação era muito mais acentuada (14.7) do que nos doentes portugueses. Posteriormente estudámos uma amostra portuguesa de 770 pares de pais-filhos: verificámos que a antecipação observada não era explicável por enviesamentos da amostra (41,42).

Contudo, o mecanismo biológico que possa explicar a antecipação está ainda longe de ser conhecido: Soares (43) conclui que as expansões de *repeats* de trinucleotídeos não estão associadas às grandes antecipações.

Os casos sem doença no progenitor

Coelho (36) estudou 159 doentes que, à data do seu diagnóstico, referiam que nenhum dos progenitores, nem nenhum dos avós, tinha tido PAF. Estes casos parecem constituir um grupo distinto, com uma idade de início mais tardia (média 45.1, d.p. 12.0) que o grupo de 947 doentes com progenitor afectado (média 31.2, d.p. 6.9). Além disso, estas famílias eram provenientes de áreas geográficas distintas das zonas de maior prevalência da doença. Embora este grupo de doentes isolados não fosse diferente no que diz respeito aos sintomas de início e gravidade da doença, o intervalo médio entre início e o diagnóstico (4.5) reflectia as dificuldades de diagnóstico destes doentes, na ausência de história familiar de doença. Apesar de se ter encontrado 64 casos isolados, não foi possível provar a existência de nenhum caso de mutação *de novo*, o que veio

reforçar a ideia que, em algumas famílias, o gene pode resultar numa expressão mais benigna ou mesmo não se manifestar durante várias gerações.

A reavaliação do paradigma inicial nos doentes da área da Póvoa do Varzim/Vila do Conde

Numa altura em que uma maior variabilidade era conhecida, pareceu-nos útil e interessante fazer um estudo específico dos doentes que, à data do diagnóstico, residiam nos concelhos da Póvoa do Varzim ou Vila do Conde (44): 330 doentes pertencentes a 133 famílias distintas. A idade de início destes doentes variava entre os 19 e os 57 anos, enquanto na amostra global variava entre os 17 e os 78 anos; a média (31.1) era significativamente mais baixa que no conjunto total dos doentes (33.5); 68% destes doentes iniciava a doença entre 25 e os 35 anos; só 10% começaram aos 40 anos ou depois e só 0,9% aos 50 anos ou depois. Mais de 50 anos decorridos sobre a publicação no *Brain*, os doentes da Póvoa/Vila do Conde parecem constituir, tal como nas observações iniciais de Andrade, um conjunto homogéneo no que diz respeito à idade de início e penetrância, e portanto diferente da amostra global.

O aumento do número de famílias: uma doença em expansão?

A descoberta do marcador bioquímico e molecular permitiu uma melhoria apreciável no diagnóstico, que se traduziu pelo incremento do número de doentes conhecidos. Até Dezembro 2003, estavam registados na Unidade Clínica de Paramiloidose 1900 doentes portadores da mutação V30M ou pertenciam a uma de 498 famílias com confirmação da mutação (45). Nesse estudo, as famílias foram classificadas como “desconhecidas” quando o probando descreve doença semelhante na família (mas esta ainda não tinha sido diagnosticada, e como “novas”, se à data do diagnóstico o probando não conhecia nenhum outro familiar afectado: 53% do total de famílias foi diagnosticado desde 1983; e do total de 196 novas famílias, 67% foi diagnosticado depois 1983. A idade de início é significativamente mais tardia nos probandos das famílias novas (45.5±11.8) do que nos probandos das famílias “desconhecidas” (32.1±7.7). Todos os anos são diagnosticadas famílias novas, ou seja, em que a mutação já estava presente em gerações anteriores, mas clinicamente silenciosa, o que se tem traduzido não só por um aumento de famílias mas também pelo alargamento geográfico da origem das famílias de PAF.

Os estudos na Suécia

Foi para mim um privilégio ter passado vários meses no norte da Suécia a estudar o foco sueco de PAF. Os nossos estudos (41, 46) em 239 doentes confirmaram um início muito tardio em comparação com o foco português. A idade média de início era 56.7 anos; 25% dos doentes tinham início depois 68 anos e apenas 13% antes dos 40 anos. A distribuição de idade de início dos doentes suecos é uma

espécie de imagem ao espelho da dos doentes portugueses (41). Tal como em Portugal, os casos isolados representavam um conjunto com idades de início mais tardias do que os casos familiares (62.2 *vs* 53.6 anos), ou seja, há famílias em que o início particularmente tardio se manifesta em casos isolados. De particular importância é a descoberta na Suécia de homocigotos isolados (em que nenhum dos progenitores manifestou sintomas) (47) e mesmo de uma homocigota assintomática de 62 anos (48): não só a homocigotia não se traduz num fenótipo mais grave do que a heterocigotia, como a presença de uma dupla dose do gene pode mesmo não ser suficiente para desencadear da doença. Outro dos aspectos interessantes associado às particularidades de manifestação da PAF na Suécia é a existência de um grupo de doentes com opacidades do vítreo como primeiro sintoma, mais tardios que os outros doentes, tendo sido demonstrada também a agregação familiar deste tipo de manifestação (49).

Notas finais sobre a Epidemiologia Genética da PAF

Quando Corino de Andrade descreveu os primeiros doentes, certamente não imaginava que estava a descobrir não apenas a primeira das amiloidoses hereditárias, como uma das mais frequentes em todo o mundo. A tabela I resume os diferentes estudos da PAF em doentes portugueses e a tabela II descreve as principais características dos doentes nos três focos europeus. A variabilidade de idade de início dentro do mesmo foco levanta a hipótese de modificadores genéticos. O alargamento geográfico da doença coloca muitas questões ainda sem resposta, como a das origens do gene mutante e a datação dos acontecimentos mutacionais. A variabilidade da PAF tem sido um incentivo à sua investigação. O fascínio está muito longe de se esgotar. A PAF continua a dar-nos muito que fazer e em que pensar. ■

Bibliografia

- Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy. *Brain* 1952;75:408-427.
- Ribeiro do Rosário M, Antunes L, Barros F. Contribuição para o estudo clínico e laboratorial da paramiloidose de Corino de Andrade. *J Soc Cien Méd* 1961;75:1-46.
- Antunes L, Ribeiro do Rosário M, Barros F, Silva P, Coelho B. Études sur la paramyloïdose portugaise à forme polynévritique (type C. Andrade): I-Remarques sur le tableau clinique et résultats de quelques examens complémentaires. *Acta Neuropathol* 1963;Suppl. 2:12-18.
- Andrade C. Clinique de la paramyloïdose du type portugais. *Acta Neuropathol* 1963;Suppl.2:3-11.
- Klein D. La polynéuropathie amyloïde héréditaire. *Acta Neuropathol* 1963;Suppl. 2:49-53.
- Becker PE, Antunes L, Ribeiro do Rosário M, Barros F. Paramyloïdose der peripheren Nerven in Portugal. *Z menschl Vererb -u Konstit -Lehre* 1964;37:329-364.
- Julião OF, Mignone C. Amiloidose primária com comprometimento meningo-radiculo-neurítico. *Arq Neuro-psiq (S Paulo)* 1955;13:1-12.
- Mello AR. Polineuropatia amiloidótica familiar. *J Bras Med* 1959;1:161-218.
- Araki S, Mawatari S, Ohta M, Nakajima A, Kuroiwa Y. Polyneuropathic amyloidosis in a Japanese family. *Arch Neurol* 1968;18:593-602.
- Kito S, Itoga E, Kamiya K, Kishida T, Yamamura Y. Studies on Familial Amyloid Polyneuropathy in Ogawa Village, Japan. *Eur J Neurol* 1980;19:141-151.
- Araki S, Ikegawa S, Yi S, Ando Y, Murakami T, Miyazaki A, Nishiguchi S. Familial Amyloidotic Polyneuropathy in Japan - review of recent studies in Kumamoto district. *Bol. Hosp. (HGSA, Porto)* 1988; 3(9):29-41.
- Araki S, Ikegawa S, Murakami T, et al. Atypical cases of familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) type I in Japan. In: Costa PP, Freitas AF, Saraiva MJ, (eds). *Familial Amyloidotic Polyneuropathy and other transthyretin related disorders*. Porto: Arq. Med., 1990:267-270.
- Andersson R, Kassman T. Vitreous opacities in primary familial amyloidosis. *Acta Opthal* 1968;46:441-447.
- Andersson R. Hereditary Amyloidosis with Polyneuropathy. *Acta Med Scand* 1970;188:85-94.
- Andersson R. Familial Amyloidosis with Polyneuropathy: A Clinical Study Based on Patients Living in Northern Sweden. *Acta Med Scand* 1976;Suppl.590:1-64.
- Munar-Quès M, Costa PP, Saraiva MJM. FAP type I (Portuguese form) in the island of Mallorca (Spain)-study of five families. *Bol. Hosp.I (HGSA, Porto)* 1988;3(9):17-27.
- Munar-Quès M, Saraiva MJ, Viader-Farre C, Zabay-Becerril J, Mullet-Ferrer J. Genetic epidemiology of familial amyloid polyneuropathy in the Balearic Islands (Spain). *Amyloid* 2005; 12(1): 54-61.
- Andrade C. Hereditary amyloid neuropathy. In: Vinken PJ, Bruyn

Tabela I. Características dos doentes portugueses em diferentes estudos

Estudo (ano)	Total doentes	Total famílias	H	M	Razão H/M	Média da idade de início [amplitude]	Média da idade de início homens	Média da idade de início mulheres
Andrade (1952)	64	25	42	22	1.9			
Becker (1964)	29		19	10	1.9	[15-60]	33	44
Andrade (1969)	249		153	96	1.6			
Coutinho (1980)	483		315	168	1.9		31	33
Sousa (1988)	895	476	526	369	1.4	32.4 [17-73]	31.6	33.6
Sousa Póvoa/VConde (1995)	330	133	183	147	1.2	31.1 [19-57]	29.0	33.7
Sousa (1995)	1224	484	687	537	1.3	33.5 [17-78]	31.9	35.6
Martins da Silva (2004)	1900	498	1023	877	1.2	34.5 [20-78]	32.4	37.1

Tabela II. Comparação das características dos doentes PAF nos diferentes focos europeus

País	Estudo (ano)	Total doentes	Total famílias	H	M	Razão H/M	Média da idade de início [amplitude]	Média da idade de início homens	Média da idade de início mulheres
Portugal	Sousa (1995)	1224	484	687	537	1.3	33.5 [17-78]	31.9	35.6
Portugal	Martins da Silva (2004)	1900	498	1023	877	1.2	34.5 [20-78]	32.4	37.1
Suécia	Andersson (1976)	60	33	40	20	2.0	53.0 [29-75]	54.4[29-75]	50.1 [33-70]
Suécia	Sousa (1995)	239		157	82	1.9	56.7 [26-84]		
Ilhas Baleares	Munar-Quès (2005)	102	53	63	39	1.6	45.7 [20-84]	46.1	45.0

- GW, (eds). Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam and Oxford: North-Holland Publishing Company, 1975:119-143.
19. Coutinho P, Silva AM, Lima LJ. Forty years of experience with type I amyloid neuropathy. Review of 483 cases. In: Glenner GG, Costa PP, Freitas AF, (eds). Amyloid and amyloidosis. Amsterdam: Excerpta Medica, 1980:88-98.
 20. Bastos Lima A, Martins da Silva A. Clinical evaluation of late-onset cases in Type I (Andrade) Amyloid Neuropathy. In: Glenner GG, Costa PP, Freitas AF, (eds). Amyloid and Amyloidosis. Amsterdam: Excerpta Medica, 1980:88-98.
 21. Sequeiros J, Saraiva MJM. Onset in the Seventh Decade and Lack of Symptoms in Heterozygotes for the TTR Met30 Mutation in Hereditary Amyloid Neuropathy-Type I (Portuguese, Andrade). Am J Med Genet 1987;27:345-357.
 22. Yamamura Y, Kito S, Harada T, Katayama S, Shimoyama M, Takeshima T, Inai Y, Nakano T. Sporadic, late-onset case of familial amyloid polyneuropathy type I (Andrade) - a Clinicopathological study. "Amyloid and Amyloidosis 1990";1:698-701.
 23. Ikeda S, Nakazato M, Ando Y. Familial transthyretin-type amyloid polyneuropathy in Japan. *Neurol*. 2002; 58:1001-1007.
 24. Costa PP, Figueira A, Bravo F. Amyloid fibril protein related to prealbumin in familial amyloidotic polyneuropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978;75:4499-4503.
 25. Saraiva MJM, Costa PP, Birken S, Goodman DS. Amyloid Fibril Protein in Familial Amyloidotic Polyneuropathy, Portuguese Type - Definition of Molecular Abnormality in Transthyretin (Prealbumin). *J Clin Invest* 1984;74:104-109.
 26. Saraiva MJM, Costa PP, Goodman DS. Biochemical marker in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. *J Clin Invest* 1985;76:2171-2177.
 27. Saraiva MJM, Costa PP, Birken S, Goodman DS. Presence of an abnormal transthyretin (prealbumin) in Portuguese patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Trans Ass Am Phys* 1983;96:261-270.
 28. Tawara S, Nakazato M, Kangawa K, Matsuo H, Araki S. Identification of amyloid prealbumin variant in familial amyloidotic polyneuropathy (Japanese type). *Biochem Biophys Res Commun* 1983;116:880-888.
 29. Nakazato M, Steen L, Holmgren G, Matsukura S, Kangawa K, Matsuo H. Structurally abnormal transthyretin causing familial amyloidotic polyneuropathy in Sweden. *Clin Chem Acta* 1987;167:341-342.
 30. Holmgren G, Holmberg E, Lindstrom A, Lindstrom E, Nordenson I, Sandgren O, Steen L, Svensson B, Lundgren E, Von Gabain A. Diagnosis of familial amyloidotic polyneuropathy in Sweden by RFLP analysis. *Clin Genet* 1988;33:176-180.
 31. Munar-Quês M, Costa PP, Saraiva MJM. The Majorcan focus of Familial Amyloidotic Polyneuropathy type I. In: Costa PP, Freitas AF, Saraiva MJ, (eds). Familial Amyloidotic Polyneuropathy and other Transthyretin related disorders. Porto: Arq. Med., 1990:13-18.
 32. Palácios SA, Bittencourt P, Cancado E. Familial amyloidotic polyneuropathy type I in Brazil is associated with the transthyretin Val30Met variant. *Amyloid* 1999;6:289-291.
 33. Saraiva MJM, Costa PP, Goodman DS. Genetic expression of a transthyretin mutation in typical and late-onset Portuguese families with familial amyloidotic polyneuropathy. *Neurol*. 1986;36:1413-1417.
 34. Lobato L, Teixeira F, Sousa A, Sequeiros J. Genetic Study of Late-Onset in Hereditary Amyloid Neuropathy (HAN) - Type I (Portuguese, Andrade). In: Isobe T, Araki A, Uchino F, Kito S, Tsubura E, (eds). Amyloid and Amyloidosis. New York: Plenum Press, 1988:441-446.
 35. Costa PP, Saraiva MJM. Familial amyloidotic polyneuropathy: screening of the population at risk in Portugal. In: Isobe T, Araki A, Uchino F, Kito S, Tsubura E, (eds). Amyloid and Amyloidosis. New York: Plenum Press, 1988:425-428.
 36. 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;31:293-299.
 37. Sousa A, Lobato L, Sequeiros J. Início tardio na neuropatia amiloidótica hereditária - tipo I (português, Andrade) - Variação familiar e modelos genéticos. *Bol. Hosp. (HGSA, Porto)* 1988;3:63-69.
 38. Penrose LS. The problem of anticipation in pedigrees of Dystrophia Myotonica. *Ann Eugen* 1948;14:125-132.
 39. Sousa A, Coelho T, Lobato L, Sequeiros J. Anticipation of age-of-onset in fami-lial amy-loidotic polyneuropathy (Portu-guese type). In: Natvig J et al. (eds): "Amyloid and Amyloi-d-o-sis 1990", pp. 694-697, Kluwer Acade-mic Publishers, Dor-drecht, Nether-lands, 1991.
 40. Drugge U, Andersson R, Chizari F, Danielsson M, Holmgren G, Sandgren O, Sousa A. Familial amyloidotic polyneuropathy in Sweden: A pedigree analysis. *J Med Genet* 1993;30:388-392.
 41. Sousa A, A variabilidade fenotípica da Polineuropatia Amiloidótica Familiar: um estudo de genética quantitativa em Portugal e na Suécia. Tese de doutoramento, ICBAS, UP, 1995
 42. Sousa A, Coelho T, Lobato L, Sequeiros J: Anticipation of age-at-onset in Portuguese patients with familial amyloid polyneuropathy-type I (FAP-MET30). In: Kyle R et al. (eds): "Amyloid and Amyloidosis 1998", Parthenon Publishers, New York and London, pp. 209-211, 1999.
 43. Soares M, Buxbaum J, Sirugo G, Coelho T, Kastner D, Sousa A, Saraiva MJ. Genetic anticipation in Portuguese kindreds with familial amyloidotic poly-neuro-pathy is unlikely to be caused by triplet repeat expansions. *Hum Genet* 1999;104: 480-485.
 44. Sousa A, Coelho T, Barros J, Sequeiros J. Genetic epidemiology of familial amy-loi-do-tic polyneuropathy (FAP) - type I in Póvoa de Varzim / Vila do Conde (north of Por-tugal). *Am J Med Genet* 1995; 60:512-521.
 45. Silva AM, Sousa A, Fonseca I, Coelho T: Genetic Epidemiology of familial amyloid polyneuropathy TTRMet30 in Portugal. *Eur J Neurol*, 2004; 11 (Suppl.2), p. 32.
 46. Sousa A, Andersson R, Drugge U, Holmgren G, Sandgren O. Familial amyloidotic po-lyneuropathy in Sweden: geographical distribution, age of onset and prevalence. *Hum Hered* 1993; 43:288-294.
 47. Holmgren G, Bergström S, Drugge U, Lundgren E, Nording-Sikström C, Sandgren O, Sten L. Homozygosity for the transthyretin-Met30-gene in seven individuals with familial amyloidosis with polyneuropathy detected by restriction enzyme analysis of amplified genomic sequences. *Clin Genet* 1992;41:39-41.
 48. Holmgren G, Haetnner E, Nordenson I, Sandgren O, Steen L, Lundgren E. Homozygosity for the transthyretin-met30-gene in two Swedish sibs with familial amyloidotic polyneuropathy. *Clin Genet* 1988;34:333-338.
 49. Sandgren O, Drugge U, Holmgren G, Sousa A. Vitreous involvement in familial amy-loi-dotic neuropathy: a genealogical and genetic study. *Clin Genet* 1991; 40:452-460,

Correspondência

Prof. Doutora Alda Sousa
 Departamento de Estudos de Populações
 Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
 da Universidade do Porto
 Largo Abel Salazar, 2
 4099-003 PORTO, Portugal
 Tel.: +351-222062263 | Fax: +351- 222062232
 absousa@icbas.up.pt

Patologia Molecular Associada à Polineuropatia Amiloidótica Familiar *The Molecular Pathology of Familial Amyloid Polyneuropathy*

Mónica Mendes Sousa¹, António Guimarães², Rui Fernandes¹, José Barbas do Amaral³, Maria João Saraiva^{1,4}

1-Unidade de Neurobiologia Molecular, Instituto de Biologia Molecular e Celular (IBMC), Universidade do Porto. 2-Unidade de Neuropatologia, Hospital Geral de Santo António, Porto. 3-Serviço de Estomatologia e Cirurgia Maxilo-facial, Hospital Geral de Santo António, Porto. 4-Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Universidade do Porto.

Resumo

A polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) é uma doença neurodegenerativa relacionada com a deposição sistémica de fibras de amiloide de transtirretina (TTR) mutada, principalmente no sistema nervoso periférico (SNP). As fibras de TTR encontram-se distribuídas de forma difusa no SNP dos doentes PAF, envolvendo os seus troncos, plexos e gânglios nervosos. Nos nervos periféricos, os depósitos de amiloide encontram-se principalmente no endoneuro, particularmente na vizinhança de vasos sanguíneos, e portanto em estreita proximidade das células de Schwann que envolvem os axónios e das fibras de colagénio que são constituintes do tecido conjuntivo que ocupa o espaço endoneural não ocupado pelas fibras nervosas. Na PAF a degenerescência é axonal começando nas fibras não mielinizadas e nas fibras mielinizadas de pequeno diâmetro. Várias hipóteses têm sido levantadas para explicar a degenerescência axonal e perda neuronal na PAF: i. Compressão do tecido nervoso pelos depósitos de amiloide, mas uma relação causa-efeito entre deposição de amiloide, alterações estruturais e degenerescência nunca foi estabelecida de forma inequívoca; ii. Isquémia causada pela deposição perivascular de amiloide, mas esta hipótese é improvável dado nunca terem sido demonstradas alterações do fluxo sanguíneo nos nervos PAF; iii. Lesões dos gânglios raquidianos e autonómicos ou das células de Schwann. Foi recentemente demonstrada a presença de agregados não fibrilares tóxicos nos estadios iniciais da PAF. Esta descoberta representou um dos primeiros passos na compreensão da sinalização molecular relacionada com a degenerescência na PAF. A natureza tóxica dos agregados da TTR foi evidenciada pela sua capacidade de induzir a expressão de moléculas relacionadas com o stress oxidativo, resposta inflamatória e apoptose. O mecanismo pelo qual estes agregados exercem os seus efeitos tóxicos é motivo de debate; a interacção com receptores celulares, nomeadamente com o receptor dos produtos de glicosilação avançada (RAGE) é um mecanismo provável. Os mecanismos de sinalização molecular responsáveis pela degenerescência na PAF serão discutidos.

Palavras chave: amiloide, neuropatia, transtirretina, inflamação, degenerescência, apoptose.

Abstract

Familial amyloid polyneuropathy (FAP) is an autosomal dominant neurodegenerative disorder related to the systemic deposition of mutated transthyretin (TTR) amyloid fibrils, particularly in peripheral nervous system (PNS). TTR fibrils are diffusely distributed in the PNS of FAP patients, involving nerve trunks, plexuses and ganglia. In peripheral nerves, amyloid deposits are prominent in the endoneurium, near blood vessels, Schwann cells and collagen fibrils. Fiber degeneration is axonal, beginning in the unmyelinated and low diameter myelinated fibers. Several hypotheses have been raised to explain axonal and neuronal loss: i. Compression of the nervous tissue by amyloid; however, a cause-effect relationship between amyloid deposition, structural nerve changes and degeneration was never clearly made; ii. Role of nerve ischemia secondary to lesions caused by perivascular amyloid, which is also doubtful as compromised blood flow was never demonstrated; iii. Lesions in the dorsal root ganglia neurons or Schwann cells. Recently, evidence for the presence of toxic non-fibrillar TTR aggregates early in FAP nerves constituted a first step to unravel molecular signaling related to neurodegeneration in FAP. The toxic nature of TTR non-fibrillar aggregates, and not mature TTR fibrils, was evidenced by their ability to induce the expression of oxidative stress and inflammation-related molecules in neuronal cells, driving them into apoptotic pathways. How these TTR aggregates exert their effects is debatable; interaction with cellular receptors, namely the receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) is a probable candidate mechanism. The pathology and the yet unknown molecular signaling mechanisms responsible for neurodegeneration in FAP are discussed.

Características patológicas da neurodegenerescência na PAF

Na PAF a degenerescência das fibras nervosas é axonal. No sistema nervoso periférico (motor, sensitivo e autonómico), encontra-se para além da axonopatia a degenerescência dos neurónios ganglionares característica de neuropatias ascendentes (1, 2). A maioria das descrições de nervos PAF são concordantes no facto de a degenerescência axonal ter início nas fibras não mielinizadas e nas fibras mielinizadas de pequeno diâmetro, sendo as fibras mielinizadas de grande diâmetro afectadas apenas nos casos mais avançados (3-5). A razão pela qual as fibras não mielinizadas são principalmente afectadas permanece por esclarecer. O contacto directo dos depósitos de amiloide com as células de Schwann não conduz à desmielinização, já que a formação de axónios sem bainha de mielina, como é o observado nas desmielinizações segmentares típicas, não é encontrada nos doentes PAF. Em doentes examinados em Portugal (6), a degenerescência segmentar, formação de “onion bulb”, e as desproporções mielino-axonais, estão quase sempre ausentes, assim como não se observa evidência de remielinização ou regeneração.

Nos gânglios raquidianos e autonómicos, existe perda neuronal severa, sendo afectados principalmente os pequenos neurónios (7). A perda destes neurónios está correlacionada com o envolvimento preferencial da sensibilidade térmico-algésica, bem como da função autonómica. Por seu lado, as células satélite estão muitas vezes rodeadas de fibras de amiloide, e apresentam processos citoplasmáticos distorcidos.

As causas da neurodegenerescência na PAF não se encontram ainda bem estabelecidas e várias hipóteses foram levantadas de forma a explicar as características patológicas desta doença:

A. Lesões de neurónios sensitivos e simpáticos

A perda preferencial de pequenos neurónios sensitivos e simpáticos poderá ser a causa para a degenerescência preferencial de axónios não mielinizados e mielinizados de pequeno diâmetro. Segundo esta hipótese, a degenerescência do sistema nervoso periférico seria uma consequência de lesões nos gânglios raquidianos i.e., as lesões nas fibras nervosas dos nervos somar-se-iam distalmente de forma a produzir uma polineuropatia simétrica (4). Pode ainda especular-se que sendo as células satélite dos gânglios dorsais homólogas das células de Schwann, estas sejam primariamente afectadas pelo contacto directo com os depósitos de amiloide (8). O facto de a maioria das análises patológicas na PAF terem sido realizadas em biópsias de nervo sural, e de comparativamente existir

pouca informação sobre nervos mais proximais e gânglios nervosos, dificulta a validação desta hipótese.

B. Compressão do sistema nervoso por depósitos de amiloide

Foi postulado que os depósitos de amiloide distorcem os elementos normais do nervo periférico, resultando em morte neuronal (3-5). Nesta hipótese, a patogénese relacionada com a PAF resultaria da compressão pelos depósitos de amiloide i.e., a acumulação pontual de amiloide resultaria em lesões focais. No entanto isto só explicaria as características assimétricas observadas nalguns casos de PAF e não a perda difusa de fibras nervosas que ocorre mesmo quando os depósitos de amiloide são pequenos e muito raros.

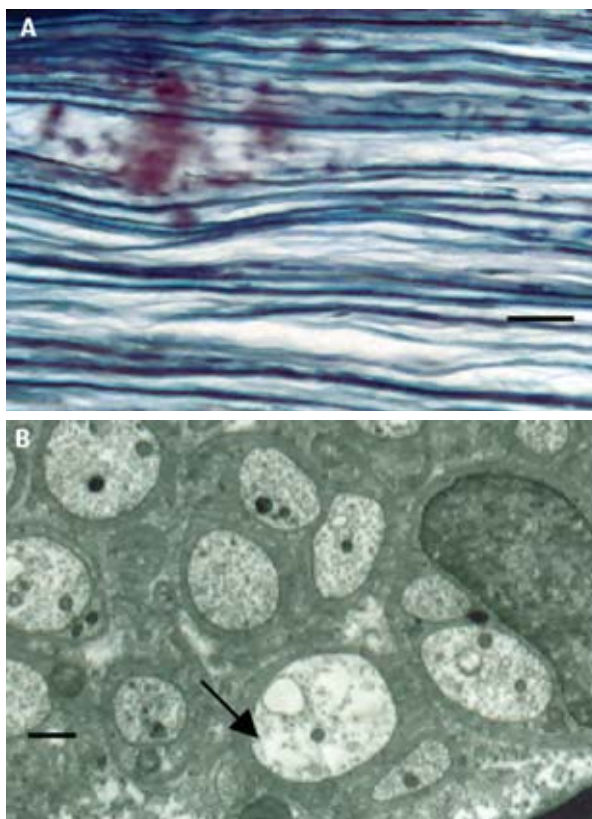


Figura 1. A-Deposição de amiloide sem neurodegenerescência (Holmes-Luxol Fast Blue); B-Imagem em microscopia electrónica de neurodegenerescência de axónios não-mielinizados sem contacto com amiloide (B).

A análise morfológica e morfométrica de biópsias de nervo sural de doentes PAF em diferentes estadios de progressão da doença foram levadas a cabo com o objectivo de encontrar as lesões iniciais nesta patologia (9, 10). Neste estudo, apesar de a degenerescência e diminuição da densidade de fibras nervosas serem apenas observadas na presença de deposição de amiloide no endonervo, evidências claras de degenerescência causada pelo contacto com os depósitos de amiloide, não foram encontradas. Em alguns

casos, foram observadas fibras mielinizadas normais em contacto com depósitos de amilóide, e noutros observaram-se fibras em degenerescência sem a presença de depósitos de amilóide endoneurais (figura 1). É no entanto de realçar que as biópsias de nervo representam uma fracção muito restricta do SNP e que é obviamente possível que a deposição de amilóide nos gânglios, tal como sugerido na hipótese A, ou de depósitos mais proximais na proximidade das fibras nervosas, sejam responsáveis pela degenerescência. No entanto estas observações tornam claro que uma relação causa-efeito entre a deposição de amilóide, alterações estruturais do nervo e degenerescência, é difícil de estabelecer.

C. Isquémia causada por deposição perivascular de amilóide

Depósitos de amilóide são encontrados com frequência na parede de vasos sanguíneos ou como formações globóides na sua proximidade. Edema endoneural severo associado a este tipo de deposição foi proposto como causa de isquémia das fibras nervosas conduzindo a uma polineuropatia progressiva. No nervo ciático e no plexo braquial, lesões multifocais e edema intersticial do endoneuro, foram observados em regiões adjacentes a depósitos de amilóide, onde perda severa de fibras nervosas tinha já ocorrido (11). Entre vários mecanismos diferentes que poderão ser a causa de edema endoneural, encontra-se a alteração da permeabilidade vascular. No entanto, apesar da distribuição predominantemente perivascular dos depósitos de amilóide, os vasos permanecem permeáveis ao sangue e evidência para um fluxo sanguíneo suficientemente comprometido de forma a afectar adversamente a função do nervo nunca foi demonstrada, tornando um mecanismo isquémico pouco provável. Há ainda a considerar que a degenerescência de fibras de pequeno diâmetro não é normalmente encontrada em neuropatias isquémicas (12).

Dadas as falhas das hipóteses anteriores para explicar a neurodegenerescência na PAF, novas hipóteses foram levantadas. Será que a PAF está relacionada com falhas na comunicação entre axónios e células de Schwann? Poderá a axonopatia e neurodegenerescência ser mediada por outros factores para além da deposição de fibras de amilóide? Se for este o caso, quais serão os mediadores e quando terá início este processo? Estas e outras questões serão seguidamente abordadas.

Agregados não fibrilares tóxicos estão presentes nos nervos PAF

Em 1971, foi sugerido por Coimbra e Andrade (13) que a diferenciação das fibras de amilóide pudesse ocorrer na

matriz extracelular e que as fibras de colagéneo desempenhassem um papel na orientação e facilitação da formação de fibras de amilóide. Foi ainda sugerido que a associação entre colagéneo e fibras de amilóide nascentes persistiria depois de o *material amorfo* se tornar inteiramente fibrilar. Apesar de a coexistência de fibras de amilóide e agregados amorfos de origem desconhecida ter sido descrita há cerca de 35 anos, a deposição de TTR sob a forma de pequenos agregados não fibrilares, ocorrendo antes da formação de amilóide, só foi demonstrada recentemente (14). Nervos de portadores assintomáticos de TTR Val30Met foram testados para a deposição de TTR por imunohistoquímica e para a presença de fibras de amilóide por coloração com vermelho do Congo (14). Nestes nervos a TTR já se encontrava depositada sob uma forma agregada não fibrilar, negativa para vermelho do Congo; estes indivíduos foram classificados como PAF0. A natureza do material depositado foi estudada por imunohistoquímica em microscopia electrónica tendo sido demonstrado que nos nervos PAF estão presentes pequenos agregados amorfos de TTR antes de as fibras serem visíveis. Este material amorfo está também presente em estadios mais tardios da progressão da PAF e coexiste com fibras bem estruturadas e maduras. Como consequência desta descoberta, e em concordância com dados obtidos para outras doenças relacionadas com a deposição de amilóide, foi feita a determinação do possível papel patogénico dos agregados não fibrilares.

No seguimento desta descoberta, foi demonstrado que as fibras maduras de TTR não são capazes de causar danos celulares enquanto que os agregados de TTR são tóxicos para as células (14, 15) sendo assim potencialmente capazes de induzir alterações neurodegenerativas. Esta hipótese foi inicialmente levantada pelo facto de os nervos PAF0, que têm deposição de agregados de TTR mas onde as fibras de amilóide estão ausentes, apresentarem sinais de stress oxidativo e inflamatório, como será de seguida discutido em detalhe (14). *In vitro*, a toxicidade de diferentes formas de TTR observadas durante o processo de formação de fibras, foi testada (14, 15). Efeitos citotóxicos foram apenas detectados com agregados iniciais de TTR, enquanto que quer a proteína solúvel quer as fibras maduras, não produziram efeitos tóxicos (14, 15). A identificação desta nova entidade patogénica, os agregados de TTR, poderá explicar o facto de um mecanismo de compressão não ser plausível como causa da neurodegenerescência na PAF. É ainda possível que as fibras maduras de TTR encontradas nos nervos dos doentes PAF representem um estadio final inerte. A toxicidade destes pequenos agregados de TTR é descrita de seguida em

detalhe, nomeadamente a sua capacidade de induzir stress oxidativo e inflamatório, conduzindo à morte neuronal.

A. Mecanismos pró-inflamatórios nos nervos PAF

Na PAF, apesar de as células de Schwann estarem aparentemente activadas, os macrófagos não intervêm na digestão da mielina, não havendo geralmente infiltração de células inflamatórias. No entanto, a expressão de citocinas pró-inflamatórias encontra-se aumentada nos nervos PAF (14, 16), sendo que indivíduos PAF0 apresentam já níveis aumentados destas citocinas. Estes dados indicaram que o stress neuronal nos doentes PAF se inicia em estadios pré-sintomáticos. *In vitro*, os agregados de TTR, e não as fibras desta proteína, são capazes de induzir a expressão de citocinas pró-inflamatórias em culturas primárias de neurónios sensitivos e células de Schwann (16). É no entanto surpreendente que biópsias de nervos PAF não apresentem infiltrados inflamatórios apesar da produção de citocinas pró-inflamatórias levando a prever que outros mecanismos operem no sentido de impedir o recrutamento de macrófagos. Neste sentido, verificou-se o aumento de uma citocina anti-inflamatória, a interleuquina-10, no decurso da progressão da PAF, o que sugere a existência de um balanço entre mecanismos pró e anti-inflamatórios (17).

B. Papel do stress oxidativo na neurodegeneração associada à PAF

O tecido nervoso é particularmente susceptível ao stress oxidativo e é de prever que no SNP este tipo de stress afecte preferencialmente os axónios não mielinizados. O envolvimento do stress oxidativo na PAF foi inicialmente observado em biópsias de cólon onde marcadores de peroxidação lipídica e de modificação proteica por radicais livres, estavam particularmente elevados em locais com deposição de fibras de amilóide (18). Em nervos PAF, verificou-se também o aumento de marcadores de stress oxidativo, nomeadamente da sintetase indutível do óxido

nítrico (figura 2) e da 3-nitrotirosina, sendo que este aumento era já evidente em biópsias de indivíduos PAF0 (16). *In vitro*, a exposição de culturas primárias de neurónios a agregados de TTR conduz à produção desta sintetase, comprovando o efeito dos agregados na indução de stress oxidativo. Também *in vitro*, foi verificado que a toxicidade induzida por agregados de TTR podia ser bloqueada por catalase, o que indica a actuação de um mecanismo dependente de radicais livres de oxigénio (15). Este conjunto de evidências sugere que o stress oxidativo está implicado na patogénese da PAF.

C. Apoptose neuronal

A apoptose é um mecanismo de morte celular comum a várias doenças neurodegenerativas (19). A activação de caspases, nomeadamente da caspase-3 (caspase efectora), é universal aos processos apoptóticos. Biópsias de nervos PAF mostraram a activação de caspase-3, com início nos estadios mais precoces desta doença (PAF0). *In vitro*, neurónios e células de Schwann expostas a agregados de TTR, mas não células expostas à forma solúvel ou fibrilar desta proteína, mostraram activação de caspase-3 e fragmentação de DNA (14-16). Uma vez que as cascatas apoptóticas são complexas, estes estudos representam apenas o começo da compreensão da morte neuronal na PAF.

Alterações na matriz extracelular e na comunicação entre células de Schwann e axónios

Na PAF a deposição extracelular de TTR é acompanhada de alterações no tecido conectivo. Dado o carácter invasivo e traumático das biópsias de nervo, foram estudadas, por serem menos invasivas e traumáticas, biópsias de glândulas salivares labiais (um tecido também muito afectado pela deposição de TTR nos doentes PAF) para a realização de estudos de comparação de expressão génica entre doentes PAF e indivíduos normais. Observou-se que genes relacionados com a remodelação da matriz extracelular, nomeadamente o biglicano e a lipocalina associada à gelatinase neutrofilica (NGAL) estavam sobre-expressos

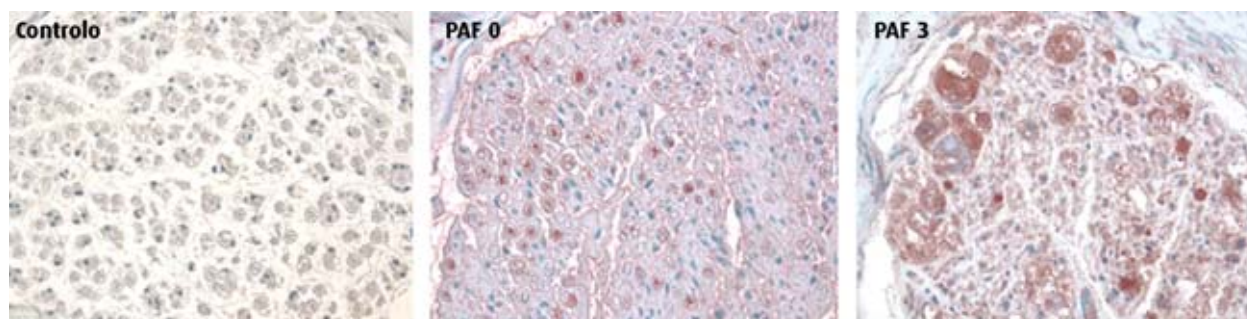


Figura 2. Stress oxidativo na PAF. Imunohistoquímica para iNOS de nervos de um indivíduo normal (esquerda), PAF 0 (meio) e doente PAF 3 (direita); ampliação de 40x.

na PAF (17). Verificou-se ainda que nas glândulas salivares estão presentes mecanismos semelhantes aos que operam no nervo, já que nos nervos PAF estes genes se encontravam também sobre-expressos (17). A metaloproteínase-9 (MMP-9), que existe como um complexo com a NGAL, estava também aumentada nos tecidos PAF e *in vitro* foi capaz de degradar agregados e fibras de TTR. No entanto, na presença de componentes universais das fibras de amiloide, as fibras de TTR tornaram-se resistentes à proteólise (17). O estudo das alterações da matriz extracelular poderá ser relevante na compreensão dos mecanismos associados à patogénese desta doença.

Foi sugerido que na PAF as células de Schwann e as células satélite, que se encontram em contacto com os depósitos de amiloide, possam ser directamente afectadas (4, 5). Fisiologicamente as interacções entre células de Schwann e axónios são mantidas, apenas se o alinhamento das fibras de colagénio e membrana basal for adequado, o que muitas vezes não acontece já que ambas se encontram distorcidas como consequência da deposição de fibras de amiloide. É possível que o contacto de fibras e/ou agregados de TTR com as células de Schwann resulte na activação celular e alteração da expressão génica. É também possível que na PAF as células de Schwann possam ter impacto nas propriedades neuronais através de um mecanismo indirecto, nomeadamente diminuindo a expressão de factores neurotróficos. De acordo com este conceito, a avaliação da expressão de várias neurotrofinas não mostrou uma expressão aumentada em biópsias de nervo PAF (16). A consequente falta de factores tróficos poderá ser relevante para a disfunção neuronal e morte celular. Hipóteses semelhantes podem ser levantadas em relação às células satélite que rodeiam os neurónios sensitivos e autonómicos.

Envolvimento de receptores celulares no stress neuronal na PAF: o receptor dos produtos avançados de glicosilação (RAGE)

Um dos mecanismos pelos quais moléculas amiloidogénicas podem perturbar as propriedades celulares é por ligação a receptores celulares. O RAGE é um membro da superfamília das imunoglobulinas que tem um reportório alargado de ligandos, entre os quais se encontram várias moléculas precursoras de fibras de amiloide (20); em todos estes casos, o receptor recruta mecanismos de transdução de sinal que resultam em respostas inflamatórias patogénicas. Dada a possibilidade de diferentes precursores de fibras de amiloide actuarem através de um mecanismo unificador comum, o RAGE foi considerado como possível receptor candidato relacionado

com a patogénese na PAF

Uma análise detalhada da expressão de RAGE em biópsias de nervos PAF em diferentes estádios da evolução da doença foi realizada mostrando um aumento da expressão deste receptor com a evolução da doença. No nervo periférico, glomérulo renal e tubo digestivo, a distribuição do receptor está correlacionada com os depósitos de TTR (21-23). *In vitro* foi demonstrado que agregados de TTR ligam RAGE despoletando a translocação nuclear de NF-kB (21). De forma a observar se a interacção de agregados de TTR recapitula o stress celular observado em biópsias de nervo PAF, expuseram-se culturas primárias de neurónios e células de Schwann a agregados de TTR. Nestas condições foi induzida a expressão de citocinas pró-inflamatórias sendo que esta activação foi bloqueada por anticorpos anti-RAGE (16). Estes resultados são consistentes com a capacidade do RAGE ligar agregados de TTR e activar cascatas de sinalização celular (figura 3). A ligação de agregados de TTR a membranas celulares poderá portanto interferir com mecanismos de sinalização citoplasmáticos levando a disfunção celular, nomeadamente neurodegenerescência. A este respeito foi recentemente verificado que em tecidos com deposição de TTR ocorre a activação de uma cascata de sinalização mediada por cinases específicas, podendo esta estar rela-

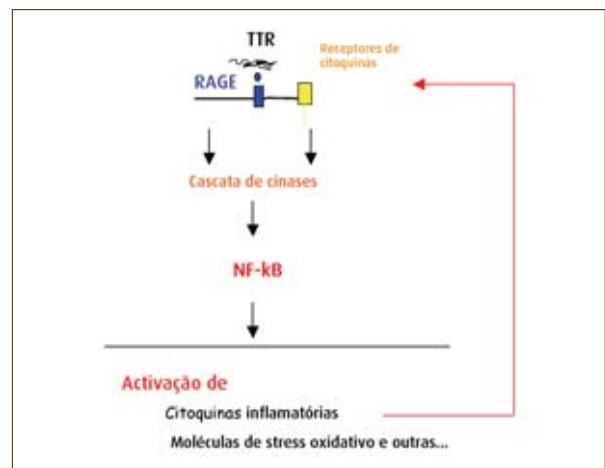


Figura 3. Hipótese para a sinalização molecular na neurodegenerescência na PAF: a interacção de agregados não fibrilares de TTR com receptores celulares despoleta cascatas de sinalização intracelular que resultam na neurodegenerescência axonal.

cionada com a morte celular observada (24).

Conclusões

Os mecanismos moleculares da neurodegeneração na PAF não são inteiramente conhecidos. Uma série de evidências aponta para a toxicidade de agregados não fibrilares como sendo um mecanismo comum às doenças relacionadas com a deposição de fibras de amiloide (25). A

interacção dos agregados de TTR com células de Schwann e com as células satélite deverá ser alvo de mais estudos de forma a serem conhecidas as causas da axonopatia e morte neuronal na PAF. Tendo em conta os dados existentes até à data, o mecanismo provável para a morte neuronal associada à PAF será despoletado pela interacção de agregados de TTR com receptores celulares que leva ao aumento da expressão de moléculas relacionadas com o stress oxidativo e inflamatório, que por sua vez terão consequências nefastas na célula alvo. O conhecimento em detalhe desta cascata de sinalização será sem dúvida importante para a compreensão da patologia associada à PAF e também para outras doenças neurodegenerativas relacionadas com a deposição de fibras de amiloide. ■

Bibliografia

- Luis M. L. (1978) Electroneurophysiological studies in familial amyloid polyneuropathy—Portuguese type. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 41: 847-850.
- Coutinho P, Martins da Silva A., Lopes Lima J. et al (1980) Forty years of experience with type I amyloid neuropathy: review of 483 cases In: Glenner G. G., Costa P. P., de Freitas F., eds. *Amyloid and Amyloidosis*. Amsterdam: Excerpta Medica pp. 88-98.
- Dick P. J. and Lambert G. H. (1969) Dissociated sensation in amyloidosis. *Archs. Neurol., Chicago* 20: 490-507.
- Thomas P. K. and King R. H. (1974) Peripheral nerve changes in amyloid neuropathy. *Brain* 97: 395-406.
- Said G., Ropert A. and Faux N. (1984) Length-dependent degeneration of fibers in Portuguese amyloid polyneuropathy: a clinicopathologic study. *Neurology* 34: 1025-1032.
- Guimarães A., Viana Pinheiro A. and Leite I. (1990) Sural nerve biopsy in familial amyloidotic polyneuropathy: a morphological and morphometric polyneuropathy. *Amyloid and Amyloidosis*. Edited by Natvig J. B., Forre O., Husby G., Husenbekk A., Skogen B., Sletten K. and Westermark P. London, Kluwer Academic Publishers pp 493-498.
- Sobue G., Nakao N., Murakami K., Yasuda T., Sahashi K., Mitsuma T. and Sasaki H. (1990) Type I familial amyloid polyneuropathy. A pathological study of the peripheral nervous system. *Brain* 113: 903-919.
- Coimbra A. and Andrade C. (1971) Familial amyloid polyneuropathy: and electron microscope study of peripheral nerve in five cases. II. Nerve fibril changes. *Brain* 94: 207-212.
- Leite I., Coutinho P, Viana Pinheiro A., Guimarães A., Saraiva M. J. and Costa P. P. (1988) Familial amyloid polyneuropathy (Portuguese type): Study of asymptomatic carriers. In: *Amyloid and Amyloidosis*. Isobe T., Araki S., Uchino E., Kito S. and Tsubura E., editors. New York, Plenum pp 429-434.
- Guimarães A., Viana Pinheiro A. and Leite I. (1988) Sural nerve biopsy in familial amyloidotic polyneuropathy: a morphological and morphometric polyneuropathy. In: *Amyloid and Amyloidosis*. Isobe T., Araki S., Uchino E., Kito S. and Tsubura E., editors. New York, Plenum pp 493-498.
- Hanyu N., Ikeda S., Nakadai A., Yanagisawa N. and Powell H. C. (1989) Peripheral nerve pathological findings in familial amyloid polyneuropathy: a correlative study of proximal sciatic nerve and sural nerve lesions. *Ann. Neurol.* 25: 340-350.
- Fujimura H., Lacroix C. and Said G. (1991) Vulnerability of nerve fibers to ischaemia. A quantitative light and electron microscope study. *Brain* 114: 1929-1942.
- Coimbra A. and Andrade C. (1971) Familial amyloid polyneuropathy: and electron microscope study of peripheral nerve in five cases. I. Interstitial changes. *Brain* 94: 199-206.
- Sousa M. M., Cardoso I., Fernandes R., Guimaraes A. and Saraiva M. J. (2001) Deposition of transthyretin in early stages of familial amyloidotic polyneuropathy: evidence for toxicity of nonfibrillar aggregates. *Am. J. Pathol.* 159: 1993-2000.
- Andersson K., Olofsson A., Nielsen E. H., Svehag S. E. and Lundgren E. (2002) Only amyloidogenic intermediates of transthyretin induce apoptosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 294: 309-314.
- Sousa M. M., Du Yan S., Fernandes R., Guimaraes A., Stern D. and Saraiva M. J. (2001) Familial amyloid polyneuropathy: receptor for advanced glycation end products-dependent triggering of neuronal inflammatory and apoptotic pathways. *J. Neurosci.* 21: 7576-7586.
- Sousa MM, do Amaral JB, Guimaraes A, Saraiva MJ (2005). Up-regulation of the extracellular matrix remodeling genes, biglycan, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, and matrix metalloproteinase-9 in familial amyloid polyneuropathy. *FASEB J.* 19: 124-126.
- Ando Y, Nyhlin N., Suhr O., Holmgren G., Uchida K., el Sahly M., Yamashita T., Terasaki H., Nakamura M., Uchino M. and Ando M. (1997) Oxidative stress is found in amyloid deposits in systemic amyloidosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 232: 497-502.
- Yuan J. and Yankner B. A. (2000) Apoptosis in the nervous system. *Nature* 407: 802-809.
- Bucciarelli L. G., Wendt T., Rong L., Lalla E., Hofmann M. A., Goova M. T., Taguchi A., Yan S. E., Yan S. D., Stern D. M. and Schmidt A. M. (2002) RAGE is a multiligand receptor of the immunoglobulin superfamily: implications for homeostasis and chronic disease. *Cell Mol. Life Sci.* 59: 1117-1128.
- Sousa M. M., Yan S. D., Stern D. and Saraiva M. J. (2000) Interaction of the receptor for advanced glycation end products (RAGE) with transthyretin triggers nuclear transcription factor kB (NF-kB) activation. *Lab. Invest.* 80: 1101-1110.
- Matsunaga N., Anan I., Rosenberg P., Nagai R., Horiushi S., Ando Y. and Suhr O. B. (2002) The role of RAGE and AGE on kidney failure in patients with familial amyloid polyneuropathy. In: *The 5th International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy and Other Transthyretin Related Disorders*. I-P-08.
- Matsunaga N., Anan I., Rosenberg P., Ando Y. and Suhr O. B. (2002) Advanced Glycation end products (AGE) and the receptor for AGE are present in familial amyloidotic polyneuropathy patients' gastrointestinal tract but do not induce NF-kB activation. In: *The 5th International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy and Other Transthyretin Related Disorders*. I-P-09.
- Monteiro F, Sousa MM, Cardoso I, Barbas do Amaral J, Guimarães A and Saraiva MJ (2006) Activation of ERK1/2 MAP kinases in Familial Amyloidotic Polyneuropathy. *J. Neurochem* 97:151-161.
- Bucciantini M., Giannoni E., Chiti F, Baroni F, Formigli. L., Zurdo J., Taddei N., Ramponi G., Dobson C. M. and Stefani M. (2002): Inherent toxicity of aggregates implies a common mechanism for protein misfolding diseases. *Nature* 416: 507-511.

Correspondência:

Prof. Doutora Maria João Saraiva
 Unidade de Neurobiologia Molecular
 Instituto de Biologia Molecular e Celular
 Rua do Campo Alegre, 823
 4150-180 PORTO, Portugal
 Tel: +351-226074900
 Fax: +351-226099157
 mjsaraiv@ibmc.up.pt



Clínica e História Natural da Polineuropatia Amiloidótica Familiar *Clinical Manifestations and Natural History of Familial Amyloidotic Polyneuropathy*

Isabel Conceição

Serviço de Neurologia, Hospital Santa Maria, Lisboa

Unidade de Doenças Neuromusculares do Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina, Lisboa.

Resumo

A substituição da valina por metionina na posição 30 (GTG-to-ATG) resulta na clássica polineuropatia amiloidótica descrita por Andrade em 1952, em pessoas da costa norte de Portugal (Póvoa do Varzim / Vila do Conde). Desde então numerosas famílias têm sido descritas em todo o mundo. A Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) é uma doença autossómica dominante progressiva, caracterizada pela deposição sistémica, extracelular de fibrilhas amilóides, no tecido conjuntivo, com excepção do cérebro e parênquima hepático, afectando particularmente o sistema nervoso periférico.

A história natural da doença caracteriza-se por uma neuropatia sensitivo-motora e autonómica, rapidamente progressiva, com evolução para a caquexia e morte em 10 a 20 anos após o início. O início da sintomatologia ocorre geralmente antes dos 40 anos, com manifestações sensitivas e autonómicas como forma de apresentação da doença. Outras manifestações são a perda ponderal, disritmia cardíaca, insuficiência renal e proteinúria e deposição de amiloide no vítreo.

O envolvimento motor ocorre mais tarde na evolução da doença, causando atrofia e fraqueza muscular associada a alterações tróficas.

A neuropatia é caracterizada por uma severa perda axonal afectando primeiro as fibras não mielinizadas e as pequenas fibras mielinizadas, com envolvimento posterior das fibras de maior calibre.

Penetrância incompleta, idade de início variável e características clínicas diversas, são amplamente descritas. Contudo as correlações genotipo/fenotipo permanecem desconhecidas, assim como os factores modificadores genéticos e ambientais.

Hoje em dia a única terapêutica com reconhecida eficácia, na PAF é o transplante hepático, com melhoria do estado geral e estabilização da neuropatia, na maioria dos doentes.

Abstract

Substitution of valine for methionine at position 30 (GTG-to-ATG) results in the classic Swedish-Portuguese-Japanese amyloid polyneuropathy first described in Portugal by Andrade, in 1952, in persons from the northern coastal provinces of Portugal (Póvoa do Varzim / Vila do Conde). Since then many kindreds have been identified worldwide. Familial amyloid polyneuropathy (FAP) is an autosomal dominant progressive disorder characterized by systemic extracellular deposition of amyloid fibrils throughout the connective tissue, with the exception of brain and liver parenchyma and affecting particularly the peripheral nervous system.

The natural history of the disease is characterized by a rapidly progressive sensory-motor and autonomic neuropathy, eventually causing cachexia and death 10 to 20 years after onset. The onset of clinical symptoms usually occurs before age 40, with sensory and autonomic manifestations as the presenting symptoms. Other manifestations are weight lost, cardiac arrhythmia, renal insufficiency and proteinuria and amyloid deposition in the vitreous. Motor involvement occurs later in the course of the disease causing wasting and weakness with severe trophic changes.

The neuropathy is characterized by severe axonal loss affecting first the unmyelinated and small myelinated fibers, with later involvement of the larger fibers.

Variable age of onset, clinical expression and penetrance are largely reported. However, phenotypic/genotypic correlations remain unclear and the genetic or environmental modifying factors are still unknown.

Nowadays, the only effective treatment available for FAP is the liver transplantation resulting in an improvement of the general condition and a stabilization of the neuropathy, in a majority of patients.

I - Introdução

Em 1939, Corino de Andrade, neurologista do Hospital Geral de Santo António, no Porto, observa pela primeira vez uma mulher de 37 anos oriunda da Póvoa de Varzim, com um quadro de perda de sensibilidade algica e térmica nos membros inferiores, perturbações gastrointestinais e de esfíncteres. A doença atingia muitos membros da mesma família com uma evolução inexorável para a morte, ao longo de gerações.

A noção de que estava perante uma entidade clínica ainda desconhecida, levou a que iniciasse o estudo sistemático de outros casos semelhantes. Andrade concluiu, que nos 64 doentes por ele observados havia um quadro clínico constante e repetitivo e, ao mesmo tempo, distinto de outras afecções até então conhecidas: uma neuropatia sensitivo-motora associada a uma multiplicidade de sintomas de vários aparelhos (disfunção sexual, diarreia, hipotensão ortostática e disritmias cardíacas, entre outras) que o autor atribui a uma neuropatia autonómica e não à doença primária dos diversos órgãos.

Após a publicação do estudo de famílias portuguesas com polineuropatia associada a deposição de amiloide nos nervos periféricos e noutros órgãos, a que Corino de Andrade chamou de “uma forma peculiar de neuropatia periférica” (1), esta entidade passou a ser conhecida mundialmente como Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF).

Após a descrição inicial de Andrade, a caracterização de outras formas de apresentação clínica conduziu a uma primeira classificação das amiloidoses hereditárias em PAF tipo I (Andrade ou tipo português), II (Rukavina ou tipo Indiana) (2), III (Van Allen ou tipo Iowa) (3), a que mais tarde se veio a juntar a PAF tipo IV (Meretoja ou tipo Finlandês) (4), que se expressa não como uma neuropatia periférica mas como uma neuropatia craniana. Desde a sua primeira descrição, em Portugal inúmeras famílias foram identificadas em todo o mundo com focos descritos na Suécia, Japão e Maiorca (9,10,11), sendo o português o maior foco descrito.

Os achados anatomopatológicos, desta nova entidade descrita por Andrade, foram posteriormente identificados, como deposição sistémica extracelular de fibrilhas amilóides no tecido conjuntivo com excepção do cérebro e do parênquima hepático afectando particularmente o sistema nervoso periférico (SNP) (5,6)

A descoberta da transtirretina (TTR) como a principal proteína constituinte dos depósitos de amiloide na PAF (7) e a identificação da anomalia molecular mais frequente na TTR (8), a substituição da valina por metionina na posição 30 (TTR Val30Met), localizada no cromossoma 18, repre-

sentam o avanço inicial para a compreensão da patogénese molecular desta entidade.

Sabendo que cerca de 90% da TTR circulante é produzida no fígado, em 1990 Holmgren (12) propõe o transplante hepático como terapêutica, tal como acontece noutras doenças metabólicas. Este facto muda radicalmente a história natural da doença, uma vez que este procedimento permite uma melhoria e estabilização (13,14,15) de uma doença até então com evolução inexorável para a morte.

II - Clínica

A PAF é uma doença neurodegenerativa de transmissão autossómica dominante caracterizada pela deposição extracelular de fibrilhas amilóides em diversos tecidos, em particular no sistema nervoso (6). Portugal é o maior foco da doença, com mais de 500 famílias descritas, cujos sintomas de início ocorrem, em cerca de mais de 80% dos casos, antes dos 40 anos. Mais de 80 mutações amiloidogénicas têm sido, desde então descritas (16), apresentando alguma heterogeneidade clínica, mas na maioria dos casos associadas ao envolvimento do sistema nervoso periférico (SNP).

Algumas mutações associadas com a PAF são clinicamente indistinguíveis da descrição inicial da doença (17,18,19,20); outras traduzem-se por fenótipos que variavelmente incluem neuropatia, cardiomiopatia (21,22,23), síndrome do túnel cárpico (24,25), deposição de TTR no vítreo (26,27) e envolvimento leptomeníngeo (28,29,30).

1. Idade de Início

A PAF tipo I inicia-se na idade adulta apresentando alguma variação intra-familiar, na idade de início. Na forma portuguesa, a idade de início é precoce, em média $33,5 \pm 9,5$ anos, sendo a penetrância completa, nos focos da doença inicialmente descritos (31). Nestas famílias portuguesas foi demonstrado um efeito de antecipação, podendo o gene passar mais do que uma geração sem expressão clínica ou haver um efeito cumulativo desta antecipação (32).

As formas de início tardio, isto é após os 50 anos, são mais raras e tendem a ocorrer fora dos focos inicialmente descritos como endémicos. Nestas famílias em que há casos tardios e portadores idosos assintomáticos, a penetrância é incompleta, o que pode dificultar o diagnóstico. No Japão, quadros clínicos semelhantes, com formas de início precoce, são descritos em famílias dos distritos de Arao e Nagano. Nos casos descritos na Suécia a idade de início é mais tardia (após os 55 anos) sendo a penetrância baixa (33).

2. Manifestações Clínicas

A PAF é uma doença de significativa prevalência em Portugal (cerca de 3000 casos), sendo caracterizada por uma severa e progressiva polineuropatia sensitivo-motora e autonómica com progressão para a morte em 10 a 20 anos (34). Sintomas cardiovasculares, gastrointestinais e oculares são as principais manifestações sistémicas que contribuem para a heterogeneidade fenotípica, ocorrendo separadamente ou em combinação.

Diferenças marcantes no que diz respeito à apresentação clínica e gravidade dos sintomas, entre as famílias portuguesas, é raro, tendo apenas sido reportados alguns casos em que a evolução clínica é mais benigna (35). A análise de DNA destes indivíduos, revelou a presença, num alelo diferente, a Thr119Met, cuja presença nos heterozigotos ameniza os efeitos da mutação patogénica, reduzindo a gravidade dos sintomas (36).

As correlações genotipo/fenotipo permanecem desconhecidas, assim como os factores modificadores genéticos e ambientais. Um estudo recente (37) demonstrou que as variações fenotípicas, no que diz respeito ao início da doença, devem-se a interacções entre vários locus, mais do que o efeito de um único locus.

a. Neuropatia sensitiva e motora

A característica polineuropatia sensitivo-motora e autonómica devido ao envolvimento das fibras não mielinizadas e das pequenas fibras mielinizadas é a marca neurológica da PAF. Esta é uma neuropatia predominantemente axonal do tipo “dying-back” (38) com compromisso das fibras autonómicas (39,40,41).

A perda de sensibilidade térmica e algica começa quase que invariavelmente nos pés, de forma simétrica, acompanhando-se de parestesias e disestesias, factor que contribui para a ocorrência de complicações neurotróficas, nomeadamente úlceras perfurantes plantares e articulações de Charcot (fig 1). A perda de sensibilidade tem uma progressão ascendente com atingimento subsequente da porção mais proximal dos membros inferiores, envolvendo posteriormente as mãos com progressão

centrípeta e atingimento da parte anterior do tronco (distribuição em avental). Ao exame objectivo esta perda de sensibilidade começa por ser em pequenas áreas (distribuição em mapa geográfico), com posterior confluência, evoluindo para um padrão em meia e luva (fig 2).

As alterações motoras, com parésia e atrofia muscular surgem alguns anos após o início da sintomatologia. O atingimento motor é inicialmente distal e dos membros inferiores com progressão ascendente sendo os membros superiores abrangidos, numa fase mais avançada da doença. As alterações motoras descritas são responsáveis pela parésia do hallux como primeira manifestação, progredindo para marcha tipo “steppage”, por atrofia dos músculos peroneais; a atrofia dos músculos interósseos confere às mãos uma configuração em garra, típica da doença (fig 3). As formas com atingimento inicial dos membros superiores são raras na PAF tipo I, embora possam surgir casos em que a primeira manifestação da doença é o síndrome do túnel cárpico. Nalguns doentes o défice motor e sensitivo é assimétrico. Geralmente esta assimetria é ligeira, mas pode ocasionalmente ser acentuada, relacionada com depósitos maciços de substância amilóide.

Nas fases finais da doença os doentes ficam acamados com um défice sensitivo-motor major e alterações autonómicas, sendo estas mais frequentes e mais severas nos doentes de início mais precoce. A morte surge, na história natural da doença, 10 a 20 anos após o seu início, geralmente devido a caquexia ou a qualquer intercorrência infecciosa.

A deposição de substância amilóide pode ser encontrada em qualquer parte do sistema nervoso periférico incluindo nos troncos nervosos, plexos, gânglios autonómicos e sensitivos (5, 42). Nos nervos periféricos a deposição é geralmente extracelular particularmente no endoneuro, perto das células de Schwann e das fibrilhas de colagéneo. Caracteristicamente há inicialmente uma perda axonal afectando as fibras não mielinizadas e pequenas fibras mielinizadas atingindo posteriormente as grandes fibras (6). Os depósitos endoneurais de amilóide parecem induzir distorção, desmielinização e eventualmente degenerescência



Figura 1.

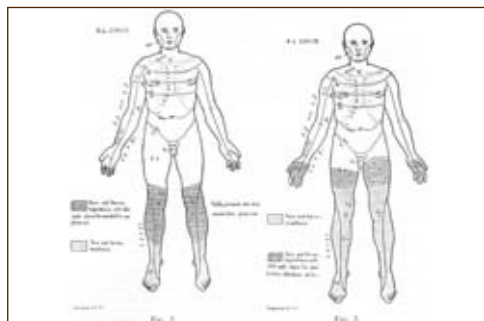


Figura 2.



Figura 3.

axonal distal das fibras vizinhas. Alguns anos após o início da doença há um completo desaparecimento das fibras mielinizadas e não mielinizadas. A lesão progressiva das fibras nervosas decorre não só deste efeito mecânico provocado pela deposição de amilóide, responsável por desmielinização segmentar e oclusão dos vasa nervorum, mas também através de depósitos não fibrilares citotóxicos (43) que ocorrem numa fase precoce da doença..

Penetrância incompleta, idade de início variável e características clínicas diversas, têm sido descritas. Nas áreas endémicas do Norte de Portugal, os casos de início tardio têm uma distribuição geográfica diferente mas a apresentação clínica é semelhante quando comparada com as formas de início precoce (35).

A variabilidade fenotípica nos doentes Japoneses, foi descrita em estudos recentes que sublinharam, as diferenças entre a PAF de início precoce com alta penetrância, concentração nos focos endémicos, perda predominante da sensibilidade superficial e disfunção autonómica severa, em contraste com os casos de início tardio em que há uma preponderância do sexo masculino (1:10), a penetrância é baixa, a relação com os focos endémicos é menor, as alterações sensitivo-motoras ocorrem distalmente nos membros inferiores afectando a sensibilidade superficial e profunda e os sintomas autonómicos são ligeiros (44;45).

Nos doentes de início tardio a dor neuropática, sem outro tipo de sintomatologia acompanhante, como forma de apresentação da doença, é frequente. Esta é uma característica não identificada nos diversos estudos, possivelmente devido ao facto do seu desenho retrospectivo poder levantar dificuldades no reconhecimento dos sintomas de início. Este facto pode dever-se à relativa preservação das fibras não mielinizadas e à presença concomitante de “sprouting” axonal, nos casos tardios (46), bem como à presença de fibras nervosas com mielina disfuncional, tal como demonstrado em modelos animais (47). A melhoria com terapêutica com carbamazepina, nestes doentes, sugerem ainda, que possa estar envolvida uma disfunção dos canais de sódio (48).

Em conclusão a PAF pode ser considerada como causa de neuropatia no doente idoso, em particular aqueles que se apresentam com dor neuropática, como manifestação inicial da doença..

b. Neuropatia autonómica

A disfunção do sistema nervoso autónomo, nesta forma de polineuropatia amiloidótica familiar é uma das manifestações mais precoces, surgindo geralmente antes da neuropatia sensitivo-motora. Sintomaticamente esta disfunção autonómica, manifesta-se por disfunção sexual,

incontinência de esfíncteres, perturbações gastrointestinais e cardiovasculares (49,40,50).

i. Manifestações cardiovasculares

As alterações da condução são a manifestação cardíaca mais frequente nestes doentes, traduzindo-se por disritmia cardíaca, síncope e morte súbita. Estas alterações devem-se ao atingimento simpático e parassimpático cardíaco que pode surgir precocemente na evolução da doença. O padrão de insuficiência cardíaca na PAF tipo I, não é frequentemente observado, sendo a disfunção diastólica a primeira alteração encontrada e apenas nas fases mais avançadas da doença há hipertrofia ventricular esquerda e disfunção sistólica (51). A presença de hipotensão ortostática, que pode ser severa e a modificação do padrão circadiano da pressão arterial com ausência da normal descida da pressão arterial durante a noite ou inversão desta com hipertensão nocturna, são outras das alterações cardiovasculares observadas nestes doentes (52).

ii. Manifestações gastrointestinais

As manifestações gastrointestinais, são geralmente atribuídas à neuropatia autonómica, constituindo na maioria dos casos manifestações iniciais da doença. Geralmente, à obstipação sucede-se a alternância de diarreia com períodos de obstipação, e mais tarde diarreia persistente. Nas fases mais avançadas da doença esta diarreia torna-se por vezes incoercível, associada a incontinência fecal. As queixas de enfartamento pós-prandial, náuseas e vômitos, por retenção gástrica, são frequentes. Estas alterações gastrointestinais associadas à doença, são as responsáveis pelo baixo índice de massa corporal destes doentes, factor que foi demonstrando ser um bom indicador prognóstico (53).

iii. Manifestações genito-urinárias

Os sintomas de disfunção vesical surgem no curso da doença, geralmente como diminuição ou mesmo ausência de percepção da plenitude vesical, com incapacidade de esvaziamento vesical completo. O aumento da pressão intravesical leva a um aumento da sua capacidade com hipertrofia das paredes, parésia do detrusor e refluxo vesico-ureteral (54).

A disfunção eréctil é, em cerca de um terço dos casos, a primeira manifestação da doença. Inicialmente há uma diminuição do volume de esperma ejaculado com progressiva disfunção eréctil.

c. Manifestações oculares

Na PAF tipo I as manifestações oculares mais frequentes são a queratoconjuntivite sicca, as alterações vascu-

lares da conjuntiva, anomalias pupilares, glaucoma e opacidades do vítreo. Em alguns doentes está descrita anisocória e pupilas irregulares (55) Estas manifestações devem-se á deposição de amilóide na conjuntiva e na retina, numa fase inicial com posterior deposição no vítreo e canal de Schlemm (56).

d. Manifestações renais

As alterações renais embora estejam frequentemente presentes numa fase mais avançada da doença podem estar presentes no momento do diagnóstico em cerca de 25 a 40% dos casos.

Cerca de 30% dos doentes têm manifestações renais, progredindo da micro albuminúria numa fase precoce da doença, podendo surgir mesmo antes da neuropatia, proteinúria significativa (>0,3g/L) com síndrome nefrótica e evolução para a insuficiência renal com necessidade de hemodiálise (57) na fase terminal da doença.

e. Manifestações cutâneas

As lesões tróficas dermatológicas ocorrem nos estadios mais avançados da doença sendo as mais frequentes a xerose, a dermatite seborreica, as lesões traumáticas e queimaduras, o acne, as úlceras perfurantes e as onicomioses (58).

f. Outras

Os doentes com PAF têm um maior risco de desenvolver osteoporose, mesmo em estadios precoces da doença. (59) A duração da doença aumenta o risco de osteoporose, o que pode ser atribuído à disautonomia bem como ao baixo índice de massa corporal que estes doentes apresentam, nas fases mais avançadas da doença.

Anemia normocrômica e normocítica é frequente, mesmo nos doentes com função renal preservada. Déficit de ferro sérico e níveis inapropriados de eritropoietina foram encontrados nestes doentes (60)

IV - Diagnóstico

O diagnóstico pode ser difícil nos casos esporádicos de polineuropatia com envolvimento predominante das pequenas fibras sensitivas. Alterações nos estudos de velocidades de condução e electromiografia estão alterados apenas numa fase mais avançada da polineuropatia, por estudarem predominantemente as fibras de maior calibre. Outros testes como a resposta simpática cutânea, que reflecte a função das fibras simpáticas não mielinizadas, parece estar alterado numa fase precoce da doença e tem-se mostrado útil no diagnóstico (61,62).

A caracterização dos depósitos de amilóide, marcados com os anticorpos para TTR nos tecidos é teoricamente de

grande valor diagnóstico, mas na prática, este estudo nem sempre é fiável.

A biópsia cutânea com quantificação da densidade das fibras nervosas da epiderme surgiu na última década, como um óptimo marcador da perda de fibras C e A₁, isto é as pequenas fibras não mielinizadas e mielinizadas, respectivamente, que estão envolvidas neste tipo de neuropatia (63,64). Finalmente os testes de genética molecular são essenciais para estabelecer o diagnóstico. ■

Bibliografia

1. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy. Familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain* 1952; 75: 408-427.
2. Rukavina JG, Block WD, Jackson CE, Falls HS, Carey JH, Curtis AC. Primary systemic amyloidosis. A review and an experimental, genetic and clinical study of 29 cases with particular emphasis on the familial form. *Medicine (Baltimore)* 1956; 35:239-334.
3. Van Allen MW, Frohlich JA, Dairs JR. Inherited predisposition to generalized amyloidosis. *Neurology (Minneapolis)* 1969;19:10-25
4. Meretoja J. Genetics aspects of familial amyloidosis with corneal laticce dystrophy and cranial neuropathy. *Clin Genet* 1973; 4:173-185.
5. Coimbra A, Andrade C. Familial amyloid polyneuropathy: and electron microscope study of peripheral nerve in five cases. I. Interstitial changes. *Brain* 1971 a; 94:199-206.
6. Coimbra A, Andrade C. Familial amyloid polyneuropathy: and electron microscope study of peripheral nerve in five cases. II. Nerve fibril changes. *Brain* 1971b; 94:207-212.
7. Costa PP, Figueira AS, Bravo FR. Amyloid fibril protein related to prealbumin in familial amyloidotic polyneuropathy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1978; 75: 4499-4503
8. Saraiva MJ, Birken S, Costa PP, Goodman DS. Portuguese type. Definition of molecular abnormality in transthyretin (prealbumin). *J. Clin. Invest.* 1984; 74: 104-119.
9. Andersson R. Hereditary amyloidosis with polyneuropathy. *Acta Med. Scand.* 1970; 1:85-94.
10. Araki S. Type I familial amyloidotic polyneuropathy (Japanese type). *Brain Dev.* 1984; 6:128-133.;
11. Munar-Qués M, Costa PP, Saraiva MJM, Farré CV, Bernat CM, Alberti JFF. Familial amyloidotic polyneuropathy. TTR Met 30 in Majorca (Spain). *Amyloid* 1997; 4: 181-186.
12. Holmgren G, Steen L, Ekstedt J, Groth CG, Ericzon BG, Eriksson S, et al. Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP met30). *Clin Genet* 1991; 40: 242-246.
13. Parrilla P, Ramirez P, Bueno FS, Robles R, Acosta F, Miras M, et al. Clinical improvement after liver transplantation for type I familial amyloid polyneuropathy. *Br J Surg* 1995; 82(6):825-828.
14. Bergethon PR, Sabin M, Lewis D, Swinms RW, Cohen AS, Skinner M. Improvement in the polyneuropathy associated with familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Neurology* 1996; 47:944-951.
15. de Carvalho M, Conceição I, Bentes C, Sales Luís ML. Long-Term Quantitative Evaluation of Liver Transplantation in Familial Amyloid Polyneuropathy (Portuguese type-type I). *AMYLOID. The Journal of Protein Folding Disorders* 2002; 9:126-133.
16. Saraiva MJ. Transthyretin mutations in hyperthyroxinemia and amyloid diseases. *Human Mutat.* 2001; 17: 493-503.
17. Toyooka K, Fujimura H, Ueno S, Yoshikawa H, Kaido M, Nishimura, et al. Familial amyloid polyneuropathy associated with transthyretin Gly42 mutation: a quantitative light and electron microscopic study of the peripheral nervous system. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 1995; 90: 516-525.
18. Booth DR, Gillmore JD, Persey MR, Booth SE, Cafferty KD, Tennent GA, et al. Transthyretin Ile73Val is associated with familial amyloidotic polyneuropathy in a Bangladeshi family. *Hum.Mutat.* 1998; 12:135.
19. Misrahi AM, Plante V, Lalu T, Serre L, Adams D, Lacroix DC, Said G. New transthyretin variants SER 91 and SER 116 associated with familial amyloidotic polyneuropathy. *Hum. Mutat.* 1998;12: 71.
20. de Carvalho M, Moreira P, Evangelista T, Ducla-Soares JL, Bento M, Fernandes R, Saraiva MJ. New transthyretin mutation V28M in a Portuguese kindred with amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2000; 23:1016-1021.

21. Saraiva MJ, Sherman W, Marboe C, Figueira A, Costa P, de Freitas AF, Gawinowicz MA. Cardiac amyloidosis: report of a patient heterozygous for the transthyretin isoleucine 122 variant. *Scand J Immunol* 1990; 32: 341-346.
22. Saraiva MJ, Mdo R, Sherman W, Gawinowicz M, Costa P, Costa PP, Goodman DS. A new transthyretin mutation associated with amyloid cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* 1992; 50:1027-1030.
23. Saito F, Nakazato M, Akiyama H, Kitahara Y, Date Y, Iwasaki Y, et al. A case of late onset cardiac amyloidosis with a new transthyretin variant (lysine 92). *Hum Pathol* 2001; 32: 237-239
24. Izumoto S, Younger D, Hays AP, Martone RL, Smith RT, Herbert J. Familial amyloidotic polyneuropathy presenting with carpal tunnel syndrome and a new transthyretin mutation, asparagine 70. *Neurology* 1992; 42: 2094-2102.
25. Murakami T, Tachibana S, Endo Y, Kawai R, Hara M, Tanase S, Ando M. Familial carpal tunnel syndrome due to amyloidogenic transthyretin His 114 variant. *Neurology* 1994; 44: 315-318.
26. Salvi F, Salvi G, Volpe R, Mencucci R, Plasmati R, Michelucci R, et al. Transthyretin-related TTR hereditary amyloidosis of the vitreous body. Clinical and molecular characterization in two Italian families. *Ophthalmic Paediatr Genet* 1993; 14: 9-16.
27. Zolyomi Z, Benson MD, Halasz K, Uemichi T, Fekete G. Transthyretin mutation (serine 84) associated with familial amyloid polyneuropathy in a Hungarian family. *Amyloid* 1998; 5:30-34.
28. Petersen RB, Goren H, Cohen M, Richardson SL, Tresser N, Lynn A, et al. Transthyretin amyloidosis: a new mutation associated with dementia. *Ann Neurol* 1997; 41: 307-313.
29. Brett M, Persey MR, Reilly MM, Revesz T, Booth DR, Booth, et al. Transthyretin Leu12Pro is associated with systemic, neuropathic and leptomeningeal amyloidosis. *Brain* 1999; 122:183-190.
30. Yazak M, Take YI, Katoh M, Ikeda SI. Postmortem findings in two familial amyloidosis patients with transthyretin variant Asp38Ala. *Amyloid* 2000; 7: 270-277.
31. Sousa A, Coelho T, Barros J, Sequeiros J. Genetic epidemiology of familial amyloidotic polyneuropathy (FAP)-Type I in Povia do Varzim and Vila do Conde (North of Portugal). *Am J Hum Genet (Neuropsych Genet)* 1995; 60:512±521.
32. Sousa A, Coelho T, Barros J, Sequeiros J. Anticipation in familial amyloid neuropathy type I (FAP-I): the possible role of a genetic modifier. *J Neurol* 1995; (Suppl):S148-798.
33. Sousa A, Andersson R, Drugge U, Holmgren G, Sandgren O. Familial amyloidotic polyneuropathy in Sweden: geographical distribution, age of onset, and prevalence. *Hum Hered* 1993; 43:288±294.
34. Coutinho P, Martins da Silva A, Lopes Lima J. Forty years of experience with type I amyloid neuropathy: review of 483 cases. In: Glenner, G.G., Costa, P.P., de Freitas, F. (Eds.), *Amyloid and Amyloidosis*. Excerpta Medica, Amsterdam, 1980; 88-98.
35. Coelho T, Sousa A, Lourenço E, and Ramalheira J. A study of 159 Portuguese patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) whose parents were both unaffected. *J Med Genet* 1994; 31:293-299.
36. Coelho T, Chorão R, Sousa A, Alves IL, Torres MF, Saraiva MJM. Compound heterozygotes of transthyretin Met 30 and transthyretin Met 119 are protected from the devastating effects of familial amyloid polyneuropathy. *Neuromuscular Disorders* 1996; 6 (Suppl. 1), S20.
37. Soares ML, Coelho T, Sousa A, Batalov S, Conceição I, Sales Luis ML, et al. Susceptibility and modifier genes in Portuguese transthyretin V30M amyloid polyneuropathy: complexity in a single gene disease. *Human Molecular Genetics*, 2005, 14(4): 543-553.
38. Sales Luis ML. Electroneurophysiological studies in familial amyloid polyneuropathy- Portuguese type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978; 23:1016-1021.
39. Canijo M, Andrade C. Familial amyloidotic polyneuropathy. Electromyographic study. *J Genet Hum* 1969; 17: 281-288.
40. Guimarães A, Monteiro L, Coutinho P. Pathology of the autonomic nervous system in Andrade type of familial amyloidotic polyneuropathy. In: Glenner, G.G., Costa, P.P., de Freitas, A.F. (Eds), *Amyloid and Amyloidosis*. Excerpta Medica, Amsterdam, 1980; 88-98.
41. Alves M, Conceição I, Sales Luis ML. Neurophysiological evaluation of sexual dysfunction in familial amyloidotic polyneuropathy - Portuguese type. *Acta Neurol Scand* 1997; 96:163-166.
42. Said G, Ropert A, Faux N. Length-dependent degeneration of fibers in Portuguese amyloid polyneuropathy: a clinicopathologic study. *Neurology* 1984; 34:1025±1032
43. Sousa MM, Saraiva MJ. Neurodegeneration in familial amyloid polyneuropathy: from pathology to molecular signaling. *Prog Neurobiol* 2003; 71: 385-400.
44. Misu K, Hattori N, Nagamatsu M, Ikeda S, Ando Y, Nakazato M, et al. Late-onset familial amyloid polyneuropathy type I (transthyretin Met30-associated familial amyloid polyneuropathy) unrelated to endemic focus in Japan. *Clinicopathological and genetic features*. *Brain* 1999; 122:1951±62.
45. Koike H, Misu K, Ikeda S, Ando Y, Nakasato M, Ando E, et al. Type I (Transthyretin Met30) Familial Amyloid Polyneuropathy in Japan. early- vs late-onset form. *Arch Neurol* 2002; 59:1771-1776.
46. Koike H, Misu K, Sugiura M, Iijima M, Mori K, Yamamoto M., et al. Pathology of early-vs-late-onset TTR Met30 familial amyloid polyneuropathy. *Neurology* 2004; 63:129-138.
47. Wallace VC, Cottrell DF, Brophy PJ, Fleetwood-Walker SM. Focal lysolecithin-induced demyelination of peripheral afferents results in neuropathic pain behavior that is attenuated by cannabinoids. *J Neurosci* 2003; 23:3221-3233.
48. Sakaue A, Honda M, Tanabe M, Ono H. Antinociceptive effects of sodium channel-blocking agents on acute pain in mice. *J Pharmacol Sci* 2004; 95:181-188.
49. Dick PJ, Lambert GH. Dissociated sensation in amyloidosis. *Archs Neurol* Chicago 1969; 20:490-507.
50. Takahashi K, Kimura Y, Yi S, Araki S. pathology of familial amyloidotic polyneuropathy occurring in Kumamoto. In: Isobe T, Araki A, Uchino F, Kito S, Tsubura E (eds) *Amyloid and Amyloidosis* Plenum Press, New York, 1988; 511-516.
51. Fonseca C, Cardim N, Morais H, et al. Disfunção diastólica e hipertrofia ventricular esquerda na polineuropatia amiloidótica familiar: relação causa-efeito?. *Rev Port Cardiol* 2000;19 (4):447-81.
52. Azevedo Coutinho C, Conceição I, Almeida A, Cantinho A, Sargento L, Vagueiro MC. Detecção precoce da desinervação simpática miocárdica em doentes com Polineuropatia amiloidótica Familiar tipo I. *Ver Port Cardiol* 2004;23(2):201-211.
53. Shur O, Danielsson A, Holmgren G, Steen L. Malnutrition and gastrointestinal dysfunction as a prognostic factors for survival in familial amyloidotic polyneuropathy. *J Intern Med* 1994; 235:479-85.
54. Andersson R, Bjerle P. Studies of urinary dysfunction in amyloidosis with polyneuropathy. *Acta Med Scand* 1975;197:117-223.
55. Ando E, Ando Y, Okamura R, Uchino M, Ando M, Negi A. Ocular manifestations of familial amyloidotic polyneuropathy type I: long-term follow-up. *Br J Ophthalmol* 1997;81 (4):295-8.
56. Katsuki H, Ando Y, Ando E, Sandgren O, Hirata A, Nakamura M, et al. Amyloid deposition in ocular tissues of patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) Amyloid 2002;9:183-189.
57. Lobato L, Guimarães SM, Beirão I et al In Kyle RA, Gertz MA (eds) *Amyloid and Amyloidosis*. Rochester, Minn:Parthenon Publishing;1998, p270.
58. Rocha N, Velho G, Horta M, Martins A, Massa A. Cutaneous manifestations of familial amyloidotic polyneuropathy *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19(5):605-7.
59. Conceição I, Miranda L, Simões E, Gouveia R, Evangelista T, de Carvalho. Bone Mineral Density in Familial Amyloid Polyneuropathy and in other Neuromuscular Disorders. *European Journal of Neurology* 2005; 12: 480-482.
60. Beirão I, Lobato L, Ramalho M, Silva M, Santos MJ, Guimarães S. Characterization and management of anemia in familial amyloid polyneuropathy TTR V30M (FAP-I). In Miklós Bély, Ágnes Apathy Eds *Amyloid and Amyloidosis*. The proceedings of International Symposium on Amyloidosis Budapest: MBA Harvard 2001;301-3. PMID:9528702.
61. Montagna P, Salvi F, Liguori R. Sympathetic skin response in familial amyloid polyneuropathy. *Muscle & Nerve* 1988; 11(2):183-184.
62. Shvji ZM, Ashby P. Sympathetic skin response in hereditary sensory and autonomic neuropathy and familial amyloid polyneuropathy are different. *Muscle and Nerve* 1999; 22:1283-1286
63. MC Carthy BG, Hsieh ST, Stoks A, Hauer P, Macko C, Cornblath DR, et al. Cutaneous innervation in sensory neuropathies: evaluation by skin biopsy. *Neurology* 1995;45:1848-1855.
64. WR Kennedy, Said G. Sensory nerves in skin. Answers about painful feet. *Neurology* 1999; 53:1614-1615.

Correspondência

Dra. Isabel Conceição
 Laboratório de EMG/PE
 Serviço de Neurologia
 Hospital de Santa Maria
 Av. Prof. Egas Moniz
 1649-028 LISBOA, Portugal
 Telef: +351-21 7805219; Fax: +351-21 7805219
 isabel.conceicao@mail.telepac.pt

Envolvimento Cardíaco na Polineuropatia Amiloidótica Familiar *Cardiac Involvement in Familial Amyloidotic Polyneuropathy*

Conceição Azevedo Coutinho

Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa

Unidade de Doenças Neuromusculares, Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.

Sumário

A polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) é uma forma hereditária de amiloidose causada por um defeito genético da transtirretina com substituição da valina pela metionina na posição 30. A doença inicia-se por volta dos 40 anos e caracteriza-se neuropatia periférica e autonómica rapidamente progressivas. As manifestações cardiovasculares são resultado dos depósitos de amiloide no coração que causam miocardiopatia e distúrbios do ritmo e da condução e da disfunção autonómica que origina alterações da pressão arterial e da frequência cardíaca.

Em 74 doentes com TTRVal30Met positivo avaliámos o envolvimento cardíaco através dos seguintes exames: cintigrafias com metaiodobenzilguanidina (MIBG) - I¹²³; monitorização ambulatória da pressão arterial; registos de Holter e ecocardiografia, e correlacionámos os resultados com a gravidade do envolvimento neurológico. Dos 74 patients, 77% mostraram diminuição da acumulação de MIBG, 53% alteração do padrão circadiano da pressão arterial, 44% aumento da espessura das paredes e/ou disfunção diastólica e 30% distúrbios da condução ou arritmias no Holter. Quarenta e nove doentes tinham envolvimento neurológico e 25 eram portadores assintomáticos. Os primeiros eram mais velhos, tinham menor captação de MIBG, menor percentagem de descida nocturna da pressão arterial e maior espessura do septo interventricular que o grupo assintomático. Concluímos que doentes com PAF tinham elevada incidência de desinervação cardíaca que antecedia, muitas vezes, o desenvolvimento das manifestações clínicas.

Num subgrupo de doentes determinámos os níveis plasmáticos de NT-proBNP e correlacionámos com o *strain* e *strain rate*, que são novas modalidades de Doppler tecidual sensíveis para detectar precocemente disfunção miocárdica. Todos os doentes tinham dimensão do ventrículo esquerdo e fracção de encurtamento normais. O NT-proBNP correlacionou-se com os scores electromiográfico e clínico, assim como com o *strain* e *strain rate*, mas não com a fracção de encurtamento nem com o fluxo transvalvular mitral.

Dado que a resposta da frequência cardíaca ao exercício, avaliada pelo índice cronotrópico, e a recuperação da frequência cardíaca após o esforço reflectem o tonus autonómico decidimos ver se estes parâmetros estavam alterados nas provas de esforço dos doentes com PAF e se se relacionavam com outras medidas do sistema nervoso autonómico. Verificámos que a recuperação da frequência cardíaca se associava a parâmetros que reflectem a actividade vagal enquanto o índice cronotrópico aos que reflectem a actividade simpática. Assim, as provas de esforço que permitem identificar alterações no balanço autonómico, numa fase precoce da doença, podem ser úteis para seleccionar os doentes para transplantação hepática que é, actualmente, o único meio para controlar a progressão da doença.

Palavras chave: Amiloidose, miocardiopatia, sistema nervoso autónomo, cintigrafia

Abstract

Familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) is a rare hereditary form of amyloidosis due to a genetic defect in transthyretin with substitution of valine by methionine in position 30. In typical cases the onset of the disease is in the 40s and is characterized by rapidly progressive peripheral and autonomic neuropathy. Cardiovascular manifestations are due to amyloid deposits in the heart causing cardiomyopathy and rhythm and conduction disturbances and to autonomic dysfunction originating changes in blood pressure and heart rate.

In 74 patients with TTRVal30Met mutation we assessed the cardiac involvement by means of I¹²³-metaiodobenzylguanidine (MIBG) myocardial scintigraphy, ambulatory blood pressure monitoring, 24-hour Holter recording and echocardiography and correlated the findings with the severity of the neurological status. Of the 74 patients, 77% showed decreased MIBG accumulation, 53% revealed altered circadian blood pressure pattern, 44% had either increase in wall thickness and/or diastolic dysfunction and 30% had conduction disturbances or arrhythmias in the Holter. Forty-nine patients had neurological involvement and 25 were asymptomatic carriers. Patients in the former group were older, had lower MIBG uptake, lower percentage of blood pressure decrease at night and higher septal thickness than the asymptomatic group. We concluded that FAP patients have a high incidence of cardiac denervation antedating, in most cases, the development of clinical manifestations.

In a subgroup of patients we determined the plasma levels of NT-proBNP and correlated with the strain and strain rate which are new tissue Doppler modalities that have been shown to be sensitive for early detection of myocardial dysfunction. All patients had normal left ventricular dimension and fractional shortening. NT-proBNP correlated significantly with electromyographic and clinical scores as well as with strain and strain rate, but not with fractional shortening or mitral flow velocities ratio.

Since recent impaired heart rate response to exercise, measured by chronotropic index, and abnormal heart rate recovery after exercise are reflective of autonomic tonus we sought to determine whether these parameters were altered in FAP patients and if they correlated with other measurements of autonomic nervous system. Heart rate recovery was tightly associated with parameters that reflect vagal activity whereas chronotropic index with those that reflect sympathetic activity. So, exercise stress testing that can identify autonomic imbalance early in the course of the disease may be useful to select patients for liver transplantation, which is nowadays the only way to control the progression of the disease.

Key words: Amyloidosis, cardiomyopathy, autonomic nervous system, scintigraphy

Introdução

A polineuropatia amiloidótica familiar de tipo português (PAF-I), descrita por Corino de Andrade em 1951 (1), é uma doença hereditária, autossómica dominante, causada por uma mutação no gene da transtirretina (pré-albumina) em que a valina é substituída pela metionina na posição 30 (TTRVal30Met) (2). A mutante genética, produzida essencialmente no fígado, é uma proteína amiloidogénica que se deposita em vários órgãos e tecidos. Tipicamente, a doença inicia-se por volta dos 40 anos de idade e manifesta-se por polineuropatia sensitivo-motora e autonómica, rapidamente progressivas, miocardiopatia, distúrbios gastrointestinais e insuficiência renal.

Embora a doença tenha sido descrita primariamente em famílias oriundas da Póvoa de Varzim, mais tarde foram identificados dois focos importantes no Japão e no norte da Suécia e têm sido reportados alguns casos esporádicos em várias partes do mundo incluindo Brasil, França, Espanha, Reino Unido e Estados Unidos da América.

Actualmente, o único tratamento que parece modificar a história natural da doença, controlando a sua progressão, é o transplante hepático, dado que tanto a transtirretina normal como a proteína mutante são sintetizadas predominantemente pelo fígado. Esta modalidade terapêutica, introduzida por Holmgren na Suécia em 1990 (3), tem algumas limitações e o seu sucesso dependente da gravidade das alterações cardiovasculares e da disfunção autonómica no momento da cirurgia. Foram descritas algumas situações de instabilidade circulatória, com hipotensão grave durante a anestesia, por vezes com consequências fatais, atribuídas a disfunção autonómica com rotura dos mecanismos de regulação da pressão arterial (4 e 5).

A transplantação deve ser efectuada logo que surjam as primeiras manifestações da doença, porque embora esteja descrita melhoria clínica e dos parâmetros electromiográficos, interpretadas como resultantes da reinervação, a maioria dos sintomas parece inalterada após o transplante (6). Além da reinervação outros mecanismos têm sido implicados na melhoria sintomática (7), uma vez que os depósitos de amiloide não parecem regredir após a transplantação. Evidência recente, aponta, pelo contrário, para a progressão da miocardiopatia após a transplantação hepática, mesmo na polineuropatia do tipo português (8,9).

Avaliação do envolvimento cardíaco

As manifestações cardiovasculares na PAF resultam, por um lado, da infiltração de amilóide no coração que se traduz por miocardiopatia e distúrbios do ritmo e da

condução e, por outro lado, da disautonomia que origina alterações da pressão arterial e da frequência cardíaca. Nos últimos anos, diversos investigadores estudaram o envolvimento cardiovascular na PAF e verificaram que as alterações disautonómicas são as mais frequentes e antecedem, em geral, o aparecimento das outras manifestações (10 e 11).

Ecocardiografia, Holter e Medição Ambulatória da Pressão Arterial

Existem vários tipos de amiloidose: a primária, causada pela produção de cadeias leves de imunoglobulina (AL) e a secundária que pode ser familiar, senil, ou consequência de um processo inflamatório crónico. Os achados típicos da infiltração cardíaca pelo amilóide consistem no aumento da espessura das paredes ventriculares, na diminuição da dimensão da cavidade ventricular esquerda, na fracção de encurtamento normal ou reduzida, na dilatação da aurícula esquerda, na disfunção diastólica, no aumento da ecogenicidade das estruturas cardíacas e no derrame pericárdico. O aspecto ecocardiográfico do envolvimento na PAF é semelhante ao das outras formas de amiloidose embora seja menos acentuado (12). Ao contrário do que acontece com outras formas de amiloidose, a infiltração miocárdica pelo amilóide na PAF raramente se acompanha de insuficiência cardíaca, mesmo nas fases avançadas da doença (13).

Hongo e col. (14) avaliaram a evolução da cardiopatia amiloidótica através de exames ecocardiográficos seriados e demonstraram que as alterações eram ligeiras ou moderadas quando comparadas com as de outras formas de amiloidose. A primeira anomalia a ser detectada era a disfunção diastólica e só mais tarde, já em fases avançadas da doença, surgiam a hipertrofia ventricular esquerda, a redução do ventrículo esquerdo e a disfunção sistólica. O aumento da ecogenicidade, considerado como diagnóstico da infiltração pelo amilóide, foi encontrado em apenas 1/3 dos doentes que apresentavam sintomas neurológicos graves e de longa duração.

Entre nós, Fonseca e col. (15) estudaram o envolvimento cardíaco em 110 doentes com PAF através do recurso ao electrocardiograma, ecocardiograma e Holter e correlacionaram as alterações cardíacas com o atingimento neurológico. O ecocardiograma era normal somente em 30,5% dos doentes. Em 54% dos registos foi identificada hiperecogenicidade das paredes ou disfunção diastólica. A alteração do relaxamento ventricular foi a regra em fases muito precoces da doença e o aumento da espessura das paredes ventriculares em fases mais evoluídas. As perturbações do ritmo, detectadas no Holter,

foram muito frequentes sendo apenas 16% dos registos normais. Estas perturbações surgiam habitualmente antes das alterações ecocardiográficas e após terem aparecido as primeiras manifestações da polineuropatia. A alta incidência de exames com anomalias deve-se, provavelmente, ao facto de terem incluído apenas doentes já com sintomatologia declarada. Posteriormente, estes autores (16) avaliaram o movimento do anel valvular mitral por Doppler tecidual para estudar a função diastólica, independentemente das condições de carga do ventrículo. Verificaram que o Doppler tecidual era superior ao Doppler transvalvular mitral pois revelava disfunção diastólica antes deste. Confirmaram, mais uma vez, que a alteração do relaxamento surgia antes do espessamento das paredes do ventrículo e na ausência de disfunção sistólica.

Lindqvist e col. (17) recorreram também ao Doppler tecidual e utilizaram pela primeira vez as imagens sistólicas do *strain* miocárdico numa tentativa de detectar os primeiros sinais de infiltração cardíaca, em doentes com TTRVal30Met de origem sueca. O *strain* mede a alteração do comprimento do miocárdico em resposta à aplicação de uma força e avalia a função regional, longitudinal, do ventrículo esquerdo. Estes investigadores demonstraram que esta nova técnica permitia evidenciar alterações funcionais antes de estarem presentes as alterações morfológicas.

À parte das alterações ecocardiográficas, outro aspecto importante que tem sido descrito nos doentes com PAF é uma modificação do padrão normal da variação circadiana da pressão arterial. Este achado identificado pela primeira vez em outras formas de disautonomia (18) foi mais tarde também observado nos doentes com PAF. Carvalho e col (19) avaliaram 212 doentes com PAF e notaram que nas fases iniciais da doença havia amortecimento da normal descida nocturna da pressão arterial e nas formas mais evoluídas inversão do padrão circadiano, com pressões arteriais mais elevadas à noite.

Cintigrafias Miocárdicas com Metaiodobenzilguanidina (MIBG) - I¹²³

A metaiodobenzilguanidina é um análogo da guanetidina que tem um mecanismo de captação nas terminações nervosas simpáticas semelhante à noradrenalina. Este agente, quando marcado com radioisótopos, permite avaliar de forma não-invasiva a função nervosa adrenérgica. Estudos prévios mostraram que a diminuição da actividade cardíaca de MIBG em doentes com disautonomia estava associada a áreas de desinervação miocárdica (20). Tanaka e col. (21) utilizaram cintigrafias com MIBG marcado com I¹²³ para avaliar a inervação cardíaca em

doentes com a forma japonesa da PAF. Estudaram doze doentes dos quais dez não tinham evidência de envolvimento cardíaco. Verificaram que em oito desses doentes havia ausência total da captação cardíaca de MIBG-I¹²³ e que em quatro a actividade se restringia apenas à parede anterior do ventrículo esquerdo. Não encontraram qualquer relação entre a extensão e a gravidade das alterações cintigráficas e outro parâmetro analisado. De salientar, que a quantificação da acumulação do MIBG nas cintigrafias foi feita de forma qualitativa, por inspecção visual. Estes autores concluíram que a desinervação miocárdica era identificada antes de surgirem as manifestações cardíacas, clinicamente, aparentes.

Desde 1998 que seguimos na Consulta de Cardiologia do Hospital de Santa Maria os doentes com PAF referenciados pelo Serviço de Neurologia daquele Hospital, com o intuito de detectar precocemente o envolvimento cardíaco e de seleccionar possíveis candidatos para a transplantação hepática. A avaliação cardiológica inclui: exame clínico, electrocardiograma, ecocardiograma modo M, bidimensional e Doppler, registo de Holter de 24 horas, monitorização ambulatória da pressão arterial, cintigrafias miocárdicas com MIBG marcado com I¹²³ e, mais recentemente, foram introduzidas as determinações dos níveis séricos do péptido natriurético cerebral (BNP), o estudo Doppler tecidual e as provas de esforço (22-24). Os resultados dos exames cardiológicos foram confrontados com as alterações neurológicas. Todos os doentes foram estudados através de protocolos clínico e electromiográfico (EMG), quantificados em *scores* de 0 a 100%, em que 0 corresponde a ausência de envolvimento e 100% a incapacidade máxima. O protocolo clínico visa avaliar os sintomas e os sinais sensitivos e autonómicos bem como as alterações motoras e tróficas. A avaliação neurofisiológica considera as amplitudes e velocidades de condução motoras e sensitivas e o número de potenciais de unidade motora em contracção voluntária máxima. Até à data foram avaliados 105 doentes com PAF, em que o diagnóstico foi confirmado através de teste genético positivo para a mutação TTRVal30Met. Foram excluídos desta análise 13 doentes por terem sido observados pela primeira vez após o transplante hepático e 18 por não terem realizado a totalidade dos exames. A população estudada compreendeu assim 74 doentes com idade média de 43 anos (19-72 anos), 40 do sexo feminino e 34 do masculino e que apresentavam diferentes estadios da doença (49 com envolvimento neurológico e 25 sem). A idade média dos doentes na altura em que apareceram as primeiras manifestações era de 44 anos (25-70 anos) e a duração dos sintomas de 3,5 anos (0,5-21 anos).

Para o grupo em geral, a captação miocárdica de MIBG-I¹²³, calculada como a razão entre a actividade cardíaca e a mediastínica, foi de 1,9 (normal=2,6±0,3). Esta captação correlacionou-se inversamente com os scores EMG e clínico, a duração dos sintomas e a espessura do septo interventricular e directamente com a percentagem da descida nocturna da pressão arterial. Verificou-se que a actividade cardíaca de MIBG-I¹²³ estava diminuída em 77% dos doentes.

No estudo ecocardiográfico, tanto a dimensão do ventrículo esquerdo como a função sistólica eram normais em todos os doentes. Encontrou-se aumento da espessura das paredes ventriculares em 26% dos doentes e alteração do relaxamento no registo do fluxo transvalvular mitral em 25% dos casos. Em 41% dos exames detectou-se aumento da espessura e/ou disfunção diastólica.

No que diz respeito à medição ambulatoria da pressão arterial, observou-se normal descida da pressão arterial nocturna (ou seja descida ≥ 10%), em 43 doentes e ausência da normal descida nocturna (*não dippers*) em 42% dos doentes.

O Holter revelou disritmias, perturbações da condução ou a existência de *pacemaker* em 30% dos doentes. As alterações observadas mais frequentemente foram: 1) sístoles prematuras supraventriculares (em número > a 10/hora) em doze doentes; 2) sístoles prematuras ventriculares (em número > a 10/hora) em cinco doentes; 3) bloqueio aurículo-ventricular do 2º grau ou dissociação aurículo-ventricular em cinco; 4) *pacemaker* permanente em três doentes e por último 5) fibrilhação auricular num doente.

As características clínicas e os resultados dos exames cardiológicos nos doentes com envolvimento neurológico (grupo I) e nos assintomáticos (grupo II) estão apre-

sentados no Quadro I. Os scores EMG e clínico nos doentes com sintomas foram, respectivamente, de 33% e de 25%. Os doentes do grupo I distinguiram-se dos portadores assintomáticos por serem mais velhos, terem menor captação cardíaca de MIBG-I¹²³, pressões arteriais sistólica e diastólica nocturnas mais elevadas, menor percentagem de descida nocturna da pressão arterial, septo interventricular esquerdo mais espesso e menor relação das ondas E/A do fluxo mitral.

Ao confrontarem-se as alterações cardíacas com a presença, ou não, de envolvimento neurológico verificou-se que 90% dos doentes sintomáticos tinham diminuição da actividade miocárdica de MIBG-I¹²³ assim como 52% dos assintomáticos. O padrão de variação circadiana da pressão arterial era do tipo *não dipper* em 53% dos doentes do grupo I e em 20% do grupo II. O Holter revelou perturbações do ritmo ou da condução em 41% doentes sintomáticos e em 8% dos assintomáticos. No que toca à espessura das paredes, esta estava aumentada em 36% indivíduos com sintomas e em apenas um sem sintomas.

Nesta série de doentes com diferentes estadios evolutivos de PAF, concluiu-se que a alteração mais precoce que surgiu antes das manifestações da polineuropatia foi a desinervação adrenérgica cardíaca avaliada pela captação de MIBG. A desinervação era tanto mais grave quanto maior o atingimento neurológico, a duração da doença e as alterações ecocardiográficas.

Péptidos Natriuréticos

Os péptidos natriuréticos, em particular o BNP (brain natriuretic peptide), são segregados pelo miocárdio em resposta a sobrecargas de pressão ou de volume e têm-se revelado muito eficazes no diagnóstico de disfunção

Quadro I. Características clínicas e avaliações cardiológicas nos doentes com PAF com e sem envolvimento neurológico

	Grupo I Sintomático (n = 49)	Grupo II Assintomático (n = 25)	Valor de p
Idade (anos)	47 ± 15	36 ± 10	0,002
Score EMG (%)	33 ± 26	0	
Score Clínico (%)	25 ± 21	0	
Índice coração/mediastino de MIBG	1,7 ± 0,4	2,2 ± 0,3	< 0,0001
PAS diurna (mm Hg)	123 ± 15	119 ± 7	ns
PAD diurna (mm Hg)	77 ± 8	74 ± 5	ns
PAS nocturna (mm Hg)	113 ± 16	103 ± 6	0,004
PAD nocturna (mm Hg)	67 ± 11	60 ± 5	0,001
% da descida nocturna da PAS	9 ± 8	13 ± 4	0,009
Espessura do septo (mm)	11,1 ± 2,2	9,2 ± 1,4	0,0003
Espessura da parede posterior (mm)	9,8 ± 2,2	9 ± 1,6	ns
Fracção de encurtamento (%)	39 ± 7	38 ± 5	ns
Relação das ondas E/A do fluxo mitral	1,2 ± 0,5	1,6 ± 0,6	0,006
Frequência cardíaca (b/min)	76 ± 13	82 ± 8	ns
Sístoles prematuras supraventriculares	208 ± 337	20 ± 74	0,008
Sístoles prematuras ventriculares	105 ± 195	31 ± 75	ns

ventricular e também como marcadores importantes do prognóstico. O BNP é formado inicialmente como pró BNP e sofre sucessivas clivagens até se produzir a hormona activa e o NT-proBNP, que é o péptido inactivo. Este último é segregado em quantidades iguais às da hormona.

Takemura e col. (25) demonstraram que a expressão do ANP e BNP estava aumentada nos miócitos ventriculares dos doentes com amiloidose cardíaca e que, possivelmente, esta expressão ocorria em resposta à tensão mecânica regional provocada pelos depósitos de amilóide e à tensão hemodinâmica durante a fase diastólica, da disfunção.

Nos últimos 30 doentes que estudámos, foram calculados os níveis plasmáticos de NT-proBNP e relacionados com a gravidade do atingimento neurológico e com a função ventricular esquerda avaliada por ecocardiografia convencional e pelo *strain* e *strain rate* do Doppler tecidual, que são novas modalidades ecocardiográficas que se têm revelado muito sensíveis na detecção de disfunção miocárdica regional. Os resultados desta investigação mostraram que os níveis do NT-proBNP estavam aumentados nos doentes com PAF e se correlacionavam significativamente com os *scores* EMG e clínico e com o *strain* e o *strain rate*, avaliado a nível dos segmentos basal, mediano e apical do ventrículo esquerdo. Em contrapartida não se observou qualquer relação entre o NT-proBNP e a dimensão do ventrículo esquerdo, fracção de encurtamento ou relação E/A do fluxo mitral. O facto do NT-proBNP se relacionar com a função contráctil segmentar numa altura em que os índices clássicos da função ventricular esquerda estão preservados pode significar que esta neurohormona pode vir a ter um papel importante na detecção precoce do envolvimento cardíaco.

Provas de Esforço

Durante os últimos anos, diversos investigadores utilizaram métodos relativamente sofisticados, como a variabilidade da frequência cardíaca e os reflexos baroreceptores, para estudar a função autonómica nos doentes com PAF. Estudos recentes mostraram que parâmetros que se obtêm por rotina nas provas de esforço, como sejam a resposta da frequência cardíaca ao exercício

e a recuperação da frequência cardíaca logo após terminado o exercício, podem identificar alterações do balanço autonómico e têm implicações prognósticas importantes (26,27). Uma vez que a PAF se caracteriza por distúrbios da frequência cardíaca e da condução e nalguns casos até mesmo morte súbita, atribuídas a disautonomia, postulou-se que as respostas da frequência cardíaca ao exercício poderiam estar alteradas nos portadores desta doença. Assim realizaram-se provas de esforço em 36 doentes com PAF e compararam-se os resultados com os de um grupo controlo constituído por indivíduos saudáveis com as mesmas idades e sexos. A resposta da frequência cardíaca ao exercício, avaliada pelo índice cronotrópico (normal > 0,8) e a recuperação da frequência cardíaca (normal > 18 b/min) foram correlacionadas com a variabilidade da frequência cardíaca no Holter de 24 horas e com a actividade do MIBG-I²³ nas cintigrafias miocárdicas. As prova de esforço mostraram que os doentes com PAF tinham frequência cardíaca em repouso mais elevada, menor duração do exercício e índice cronotrópico e recuperação da frequência cardíaca significativamente mais baixos que os indivíduos saudáveis (Quadro II). A recuperação da frequência cardíaca correlacionou-se com alguns parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca (total power, VLF, LF e HF). O índice cronotrópico, por seu lado, correlacionou-se com a relação LF/HF e com a captação cardíaca de MIBG-I²³. Em 47% dos doentes sintomáticos e em 18% dos assintomáticos verificou-se que a recuperação da frequência cardíaca após o exercício era anormal (p = ns). O índice cronotrópico estava diminuído em 79% dos doentes com manifestações clínicas e em 29% dos portadores assintomáticos (p=0,008). Nas Figuras 1 e 2 estão ilustrados exemplos das cintigrafias com MIBG-I²³, registos de Holter e electrocardiogramas de exercício em doentes sem e com envolvimento neurológico.

O presente estudo mostrou que os doentes com PAF tinham diminuição da resposta da frequência ao exercício e da recuperação da frequência imediatamente após terminado o esforço, que, nalguns casos, se observava em fases precoces da doença, mesmo antes do aparecimento de manifestações clínicas e electromiográficas. A recupe-

Quadro II. Comparação das provas de esforço nos doentes com PAF e no grupo controlo

Variáveis	Doentes com PAF (n=36)	Grupo controlo (n=36)	Valor de p
Frequência cardíaca basal (b/m)	92±15	82±9	0,0007
Frequência cardíaca máxima (b/m)	154±23	174±14	<0,0001
Duração da prova de esforço (seg)	543±136	662±108	0,0001
Frequência cardíaca no 1º min da recuperação (b/m)	131±23	138±16	ns
Índice cronotrópico	0,71±0,24	0,96±0,09	<0,0001
Recuperação frequência cardíaca (b/m)	24±11	37±11	<0,0001

ração da frequência cardíaca correlacionou-se com medidas que reflectem a actividade parassimpática, enquanto o índice cronotrópico se correlacionou com a captação miocárdica de MIBG que reflecte a inervação simpática. Assim, é possível que estes parâmetros possam ajudar a seleccionar o melhor momento para o transplante hepático e que possam vir a ser úteis na previsão da ocorrência de complicações cardíacas, tanto durante como após a transplantação hepática.

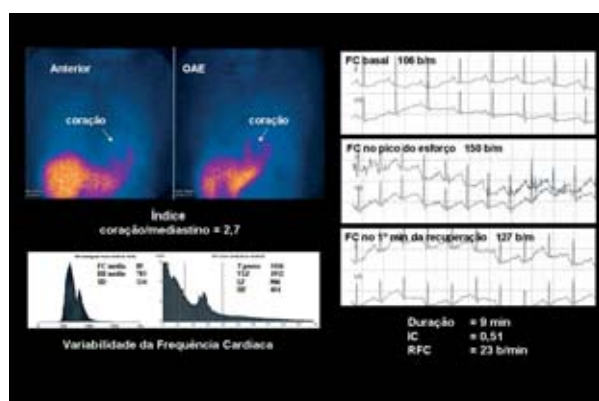


Figura 1. À esquerda, estão as cintigrafias com MIBG-¹²³ (em cima) e a análise da variabilidade da frequência cardíaca no registo de Holter (em baixo). À direita, estão os electrocardiogramas da prova de esforço num doente com 28 anos de idade sem envolvimento neurológico (*score* electromiográfico de 0%). Como se pode observar a captação cardíaca de MIBG é normal assim como a variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo e da frequência. Apenas o índice cronotrópico se encontrava reduzido.
b/m = batimentos/minuto, FC= frequência cardíaca, IC = índice cronotrópico, RFC = recuperação da frequência cardíaca.

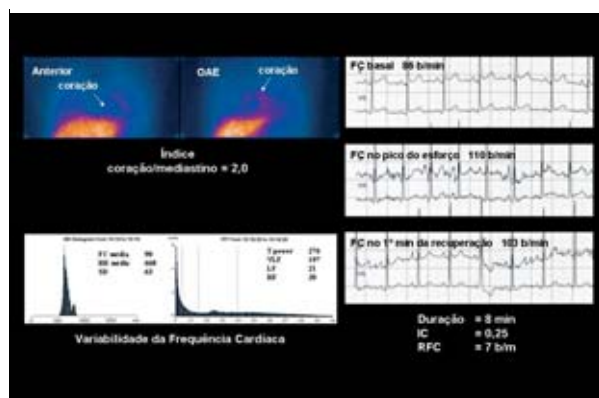


Figura 2. À esquerda estão as cintigrafias com MIBG-¹²³ (em cima) e a análise da variabilidade da frequência cardíaca no registo de Holter (em baixo). À direita, estão os electrocardiogramas da prova de esforço num doente com de 38 anos de idade com *score* electromiográfico de 20%. Este doente tinha redução marcada da captação cardíaca de MIBG, da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo e da frequência e do índice cronotrópico e da recuperação da frequência cardíaca.
b/m = batimentos/minuto, FC= frequência cardíaca, IC = índice cronotrópico, RFC = recuperação da frequência cardíaca.

Juneblad e col. (28) utilizaram também as provas de esforço como parte do programa de investigação de rotina pré transplantação hepática, em doentes com PAF. Dos 38 doentes avaliados, 30 foram transplantados e seguidos durante dois anos, tendo seis destes morrido. Apenas um

doente tinha prova de esforço anormal, com sístoles prematuras ventriculares. Verificaram que os doentes que morreram tinham menor tolerância ao exercício, menor aumento da frequência cardíaca, menor carga máxima atingida assim como menor resposta da pressão arterial ao exercício que aqueles que sobreviveram. Curiosamente, e apesar destas observações, concluíram que as provas de esforço tinham valor limitado na investigação de rotina dos doentes com PAF submetidos a avaliação para transplantação hepática.

Implicações clínicas e conclusões

Os resultados das nossas investigações em doentes com polineuropatia amiloidótica familiar vieram confirmar que as alterações cardíacas mais precoces são as que estão relacionadas com a disautonomia. Tanto as cintigrafias com MIBG, que avaliam a inervação simpática miocárdica, como o perfil da resposta da frequência cardíaca ao exercício, que reflecte o balanço autonómico, mostraram elevada incidência disfunção do sistema nervoso autónomo, antecedendo muitas vezes as manifestações neurológicas e as da miocardiopatia infiltrativa. Assim estes exames devem ser incluídos no protocolo de investigação dos doentes com PAF com o intuito não só de detectar os primeiros sinais da doença mas também para avaliar a sua evolução e a ocorrência, ou não, de reinervação após o transplante hepático.

Uma vez que as alterações ecocardiográficas são muito tardias é possível que o NT-proBNP, que é um teste muito poderoso na detecção precoce de disfunção ventricular esquerda possa ser útil para monitorizar o envolvimento cardíaco e avaliar o prognóstico. ■

Bibliografia

- Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy. *Acta Psychiatr* 1951; 26: 251-257.
- Saraiva MJM, Costa P, Birken S, Costa PP, Goodman DS. Amyloid fibril protein in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type – definition of molecular abnormality in transthyretin (prealbumin). *J Clin Invest* 1984;74:104-119.
- Holmgren G, Steen L, Ekstedt J, Groth CG, Ericzon BG, Eriksson S, Andersen O, Karlberg I, Norden G, Nakazato M. Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met30). *Clin Genet* 1991; 40: 242-246.
- Steen L, Holmgren G, Suhur O, Wikström L, Groth C-G, Ericzon BG. World-wide survey of liver transplantation in patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Amyloid* 1994; 1: 138.
- Viana JS, Bento C, Vieira H, Neves S, Seco C, Elvas L, Coelho I, Ferrão J, Tomé L, Perdigoto R, Craveiro AL, Providência LA, Furtado AL. Haemodynamics during liver transplantation in familial amyloidotic polyneuropathy: study of the intraoperative cardiocirculatory data of 50 patients. *Rev Port Cardiol* 1999; 18 (7-8): 689-697.
- Munítiz V, Ramirez P, Munar M, Andreu F, Robles R, S-Bueno F, Fernández JA, Pons JA, Miras M, De Mingo P, Lujan J, Rodríguez JM, Bru M, Acosta F, Parrilla P. Reversibility of neurologic alterations in familial amyloidotic polyneuropathy type I after liver transplantation. *Transplant Proc* 2002; 34: 310-311.
- Nyhlin N, Anan I, El Salhy M, Ando Y, Suhr OB. Reduction of free radical activity in amyloid deposits following liver transplantation for



- familial amyloidotic polyneuropathy. *J Intern Med* 2002; 251: 136-141.
8. Dubrey SW, Davidoff R, Skinner M, Bergethon P, Lewis D, Falk RH. Progression of ventricular wall thickening after liver transplantation for familial amyloidosis. *Transplantation* 1997; 64: 74-80.
 9. Olofsson B-O, Backman, Suhr OB. Progression of cardiomyopathy after liver transplantation in patients with familial amyloidotic polyneuropathy, portuguese type. *Transplantation* 2002; 73: 745-751.
 10. Ducla-Soares J, Alves MM, Carvalho M, Póvoa P, Conceição I, Sales-Luís ML. Correlation between clinical, electromyographic and dysautonomic evolution of familial amyloidotic polyneuropathy of the portuguese type. *Acta Neurol Scand* 1994; 90: 266-269.
 11. Freitas J, Almeida J, Silva AO, Costa O, Carvalho M, Falcão de Freitas A. Padrão circadiano da variabilidade da frequência cardíaca em doentes com disautonomia. *Rev Port Cardiol* 1997; 16 (3): 313-315.
 12. Moyssakis I, Triposkiadis F, Rallidis L, Hawkins P, Kyriadis M, Nihoyannopoulos P. Echocardiographic features of primary, secondary and familial amyloidosis. *Eur J Clin Invest* 1999; 29 (6): 484-489.
 13. Dubrey SW, Cha K, Skinner M, La Valley M, Falk RH. Familial and primary (AL) cardiac amyloidosis: echocardiographically similar diseases with distinctly different clinical outcomes. *Heart* 1997; 78: 74-82.
 14. Hongo M, Ikeda S-I. Echocardiographic assessment of the evaluation of amyloid heart disease: a study with familial amyloid polyneuropathy. *Circulation* 1986; 73: 249-256.
 15. Fonseca C, Ceia F, Carvalho A, Nogueira JS, Morais H, Conceição I, Sales-Luís ML, Sales-Luís A. História natural do envolvimento cardíaco na polineuropatia amiloidótica familiar do tipo português. *Rev Port Cardiol* 1997; 16 (1): 101-105.
 16. Fonseca C, Cardim N, Morais H, Ferreira T, Trigo Pereira A, Sales-Luís ML, Sales-Luís A, Ceia F, Martins Correia J. Disfunção diastólica e hipertrofia ventricular esquerda na polineuropatia amiloidótica familiar: relação causa-efeito? *Rev Port Cardiol* 2000; 19 (4): 477-481.
 17. Lindqvist P, Olofsson BO, Backmen C, Suhr O, Waldenström. Pused tissue Doppler and strain imaging discloses early signs of infiltrative cardiac disease: A study on patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Eur J Ecocardiogr* 2006; 7 (1): 22-30.
 18. Mann S, Alteman DG, Raftery EB, Bannister R. Circadian variation of blood pressure in autonomic failure. *Circulation* 1983; 68 (3): 477-483.
 19. Carvalho MJ, van den Meiracker AH, Boomsma F, Lima M, Freitas J, Man in't Veld AJ, Falcão de Freitas A. Diurnal blood pressure variation in progressive autonomic failure. *Hypertension* 2000; 35: 892-897.
 20. Miyanaga H, Yoneyama S, Kamitani T, Kawasaki S, Takahashi T, Kunishige H. Abnormal myocardial uptake and clearance of 123I-labeled metaiodobenzylguanidine in patients with chronic renal failure and autonomic dysfunction. *J Nucl Cardiol* 1996; 3: 508-515.
 21. Tanaka M, Hongo M, Kinoshita O, Takabayashi Y, Fujii T, Yasaki Y, Isobe M, Sekiguchi M. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy assessment of myocardial sympathetic innervation in patients with familial amyloid polyneuropathy. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 168-74.
 22. Azevedo Coutinho MC, Conceição I, Almeida A, Cantinho G, Oliveira EI, Bernardes A, Vagueiro MC. Myocardial sympathetic denervation precedes the neurologic involvement in patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *J. Am. Coll. Cardiol* 2004; 43:5 (suppl A): 324A.
 23. Azevedo Coutinho MC, Almeida A, Conceição I, Carvalho M, David C, Marques F, Matias JS, Correia da Cunha J. Pro-brain natriuretic peptide in familial amyloidotic polyneuropathy – Correlation with strain and strain rate tissue Doppler echocardiography. *Eur. Heart J.* 2005; 26 (abstract suppl): 104.
 24. Azevedo Coutinho MC, Correia MJ, Conceicao I, Varela MG, Marques P, Bernardes A, Silva A, Correia da Cunha JA. Can autonomic dysfunction be identified by exercise stress test in patients with familial amyloidotic polyneuropathy? *Eur. Heart J.* 2005; 26 (abstract suppl): 256.
 25. Takemura G, Takatsu Y, Doyama K, Itoh H, Saito Y, Koshiji M, Ando F, Fujiwara T, Nakao K, Fujiwara H. Expression of atrial and brain natriuretic peptides and their genes in hearts of patients with cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 254-65.
 26. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauder MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med* 1999; 341: 1351-7.
 27. Lauder MS, Francis GS, Okin PM, Pashkow FJ, Snader CE, Marwick TH. Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality. *JAMA* 1999; 281: 524-529.
 28. Juneblad K, Näslund A, Olofsson B-O, Suhr OB. Outcome of exercise electrocardiography in familial amyloidotic polyneuropathy patients, Portuguese type, under evaluation for liver transplantation. *Amyloid* 2004; 11: 208-13.

Correspondência

Prof. Doutora Conceição Azevedo Coutinho
Serviço de Cardiologia
Hospital de Santa Maria
Avenida Professor Egas Moniz
1649-035 LISBOA, Portugal
cacoutinho@sapo.pt

Nefropatia na Polineuropatia Amiloidótica Familiar

Nephropathy in Familial Amyloidotic Polyneuropathy

Luísa Lobato

Serviço de Nefrologia; Unidade Clínica de Paramiloidose; Hospital Geral de Santo António, Porto.

Resumo

Introdução

O envolvimento renal na maioria das amiloidoses caracteriza-se por proteinúria e insuficiência renal crónica. As amiloidoses associadas às mutações da transtirretina manifestam-se geralmente por neuropatia ou cardiomiopatia. A expressão renal na mutação que caracteriza a doença portuguesa (TTR V30M) representa uma variabilidade à clínica inicialmente descrita.

Objectivos

Apresentam-se a anatomo-patologia, a clínica e a epidemiologia da doença renal.

Desenvolvimento

Na polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) a deposição de amilóide no rim verifica-se em todos os doentes. Estes depósitos caracterizam-se por serem precoces a nível medular e tubular. Nos doentes com proteinúria ou insuficiência renal os depósitos glomerulares e vasculares são extensos e relacionam-se com a gravidade da nefropatia. Um estudo prospectivo realizado no norte de Portugal permitiu concluir que 36% dos doentes tinham um curso com nefropatia e 12% evoluíam para a insuficiência renal crónica terminal (IRCT) necessitando de diálise. Os factores de risco para doença renal são o sexo feminino, a idade de início de doença neurológica após os 40 anos e a presença de história familiar de nefropatia. Uma das manifestações precoces é a microalbuminúria, que pode estar presente mesmo antes da doença neurológica. Verificamos uma agregação familiar para o desenvolvimento de nefropatia e IRCT, facto que tem impacto no seguimento dos doentes e portadores assintomáticos. A experiência do tratamento da IRCT na PAF baseia-se na hemodiálise e nos transplantes renal e hepático em simultâneo.

Conclusões

Uma das expressões da PAF é a nefropatia. Os factores de risco para doença renal são idades mais tardias, sexo feminino e história familiar. O seu diagnóstico precoce pode ser realizado pelo despiste de microalbuminúria.

Palavras chave: amiloidose, transtirretina, rim, proteinúria, insuficiência renal crónica

Abstract

Introduction

Renal involvement in systemic amyloidoses is characterised by proteinuria or renal failure. Clinical picture of transthyretin related amyloidosis usually is characterised by neuropathy and cardiomyopathy. Nephropathy represents a spectrum of the mutation present in the Portuguese type disease (TTR V30M).

Objectives

The histopathological findings of renal disease are presented. The clinical and epidemiological features of nephropathy are characterised.

Development

In Portuguese type of familial amyloid polyneuropathy (FAP) kidney deposits of amyloid are present in all patients. A large amyloid deposition in the medullary zone of the kidney and tubules is characteristic. A more extensive glomerular and vascular involvement is present in patients with renal manifestations. A prospective survey in the north of Portugal showed that nephropathy in FAP is present in one-third of affected patients and the progression towards end-stage renal disease (ESRD) affects 12%. Nephropathy is more common in females and in patients with onset of neuropathy after 40 years. A stage of microalbuminuria could precede nephropathy and neurological disease. Renal disease tends to aggregate in families then, systematic microalbuminuria analysis will be an option for asymptomatic gene carriers. Treatment by dialysis or combined liver-kidney transplantation are options for ESRD patients.

Conclusions

Nephropathy represents one of the FAP clinical features. Older onset of neuropathy, female gender and family history are risk factors for renal disease. Microalbuminuria is the first sign of clinical kidney involvement.

Key words: amyloid, transthyretin, kidney, proteinuria, chronic renal failure

Introdução

A descrição da nefropatia associada à ATTRV30M (PAF) foi enquadrada durante várias décadas na apreciação clínica global da doença. No artigo publicado por Corino de Andrade (1), as queixas e as manifestações orgânicas foram minuciosamente detalhadas. Não foram referidos edemas ou hipertensão arterial, não foi descrita a função renal ou avaliada sistematicamente a proteinúria. No entanto, nos exames histopatológicos dos dois casos de autópsia, os rins e os nervos periféricos foram os locais de deposição mais importante de amilóide (ambos classificados com + + + + + numa escala de + a + + + + +). Na página 415 podemos ler como comentário à histopatologia: “...as in typical generalized amyloidosis, the kidney is always severely affected ...In both cases there is a considerable nephrotic element.”

Nos últimos anos, a observação nefrológica permitiu traçar a histologia, a evolução e o tratamento da nefropatia. A epidemiologia da doença renal foi um dos aspectos com mais impacto na orientação dos doentes e dos seus familiares.

Desenvolvimento

Histopatologia

A deposição renal de amilóide está presente em todos os doentes embora varie na sua extensão (2). As manifestações clínicas, proteinúria ou insuficiência renal, relacionam-se com a gravidade da amiloidose glomerular e vascular (Fig. 1 A, B), e não com o envolvimento tubular e intersticial (Fig. 1 C, D).

Esta amiloidose caracteriza-se pela deposição na medula renal numa fase precoce da doença neurológica e pelo envolvimento típico dos tubos contornados distais e das ansas de Henle; mesmo em fases avançadas da doença este tipo de envolvimento medular pode manter-se como o único presente, havendo uma perfeita distinção na transição para o córtex (Fig. 1 C). O envolvimento das arteríolas pode estar presente em doentes sem proteinúria detectável.

A deposição glomerular, na ausência de proteinúria, apresenta-se como mesangial focal e segmentar. Na presença de proteinúria a distribuição mesangial dos depósitos é difusa, o pólo vascular é mais atingido e as arteríolas corticais e artérias interlobulares mostram um envolvimento mais extenso. Na insuficiência renal crónica avançada, os glomérulos apresentam-se totalmente ocupados por amilóide ou esclerosados e a deposição arteriolar é importante. Nos casos estudados, o interstício cortical e os tubos contornados proximais não foram ocupados por depósitos o que confere outra particularidade a esta doença. Através de métodos imunohistoquímicos, o tipo de proteína identificada nos depósitos é a transtirretina (2).

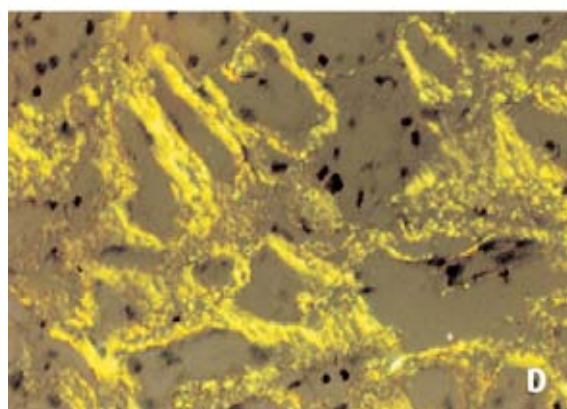
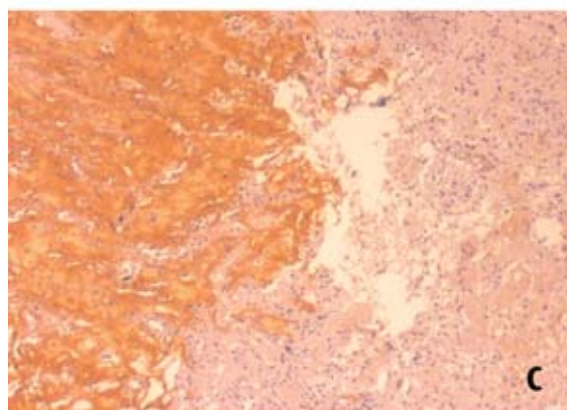
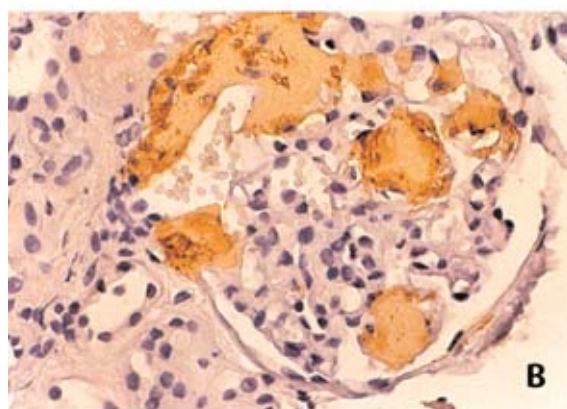
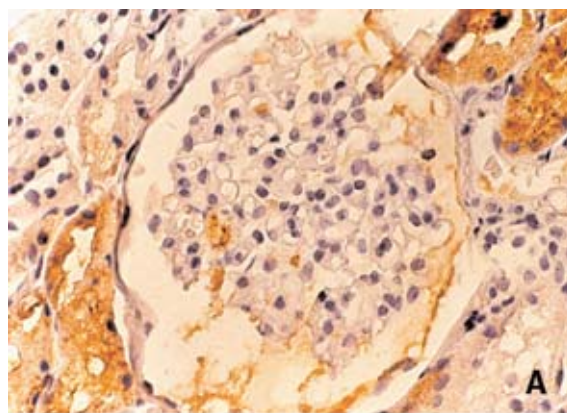


Fig. 1 Biópsias renais. A: deposição mesangial escassa; fixação anti-TTR (técnica imunoperoxidase, x400); B: distribuição nodular mesangial e no pólo vascular; fixação anti-TTR (técnica imunoperoxidase, x400); C: transição cortico-medular; fixação anti-TTR (técnica imunoperoxidase, x100); D: deposição nas membranas basais tubulares (vermelho do Congo com luz polarizada, x400).

Epidemiologia

Desde o início de 1990 que temos vindo a fazer o despiste sistemático de proteinúria (proteínas na urina \geq 0,3 g/L) ou insuficiência renal (creatinina sérica $>$ 1,2 mg/dL) na consulta de *Paramiloidose*. O estudo inicial foi realizado no norte do país, incluindo Póvoa de Varzim e Vila do Conde, Barcelos e Braga, num total de 403 doentes pertencentes a 150 famílias (3). Nessas áreas a nefropatia atingiu um terço dos doentes (36%). A progressão para a insuficiência renal crónica terminal (IRCT) surgiu em 12%, ou seja, um em cada três doentes que apresentou nefropatia necessitou de métodos de substituição de função renal.

Os factores de risco independentes para a apresentação de nefropatia são o sexo feminino, a idade de início da doença neurológica mais tardia e a história familiar de doença renal.

As mulheres têm um risco 2 vezes superior ao dos homens para desenvolver nefropatia. A idade de início, aos 40 anos ou mais, revela-se como um factor de associação mais forte pois, em relação aos doentes com início antes daquela idade, confere um risco 3,5 vezes superior para a sua manifestação.

Um terço dos probandos das “novas” famílias (sem antecedentes de PAF nem ligação a famílias já conhecidas) com diagnóstico estabelecido entre 1994 e 2004 tiveram doença neurológica a cursar com insuficiência renal terminal. Na ausência de antecedentes familiares de PAF, os insuficientes renais têm o início da doença neurológica, em média, aos 50 anos, ou seja, 15 anos mais tarde que a amostra global dos doentes portugueses. Então, com o mesmo fenótipo neurológico, surgem famílias com penetrância mais baixa de PAF mas à qual se vai associar doença renal grave (Fig. 2).

Há também predisposição familiar ao desenvolvimento de nefropatia e de IRCT (Fig. 2). Os irmãos dos

probandos com IRCT apresentam um risco 3,8 vezes superior ao dos outros familiares para a mesmo tipo de evolução nefropática e metade dos familiares em primeiro grau manifestam também doença renal (4). O sexo do progenitor transmissor não tem influência na expressão do fenótipo renal.

Apresentação e curso da doença renal

A microalbuminúria (albuminúria \geq 20 μ g/min) representa o primeiro estágio clínico da nefropatia (5). A microalbuminúria (MA) persistente pode ser detectada em cerca de um terço dos portadores assintomáticos da mutação após os 25 anos de idade. Os portadores assintomáticos com MA têm um risco 4,8 vezes superior de vir a apresentar neuropatia, em relação àqueles com excreção normal de albumina. A doença neurológica sintomática surge entre o segundo e terceiro anos após a detecção da MA.

Os doentes que apresentam MA evoluem, entre um a três anos depois, para nefropatia clínica. O grau de proteinúria associa-se, tal como noutras nefropatias, a pior prognóstico. A persistência de proteinúria superior a 3 g/dia, em comparação com os valores entre 0,3 e 3 g/dia, confere um risco 3 vezes superior para o desenvolvimento de IRCT. A proteinúria nefrótica é significativamente mais frequente nas mulheres, o que está de acordo com a gravidade da disfunção renal no sexo feminino.

Na IRCT a doença renal inicia-se durante o quarto ano de neuropatia; se a apresentação inicial é a proteinúria nefrótica, então há uma antecipação de um ano, isto é, a doença renal surge no terceiro ano de neuropatia. No extremo, estão os doentes cujo quadro inicial da PAF é nefropático (12%); nestes casos a evolução para a IRCT é elevada (59%). A necessidade de diálise instala-se, em média, 10 anos após o início da doença neurológica mas o declínio de função renal é rápido no ano prévio à situação de IRCT. A hipervolemia constitui a principal indicação para começar diálise (6).

A nefropatia no contexto da doença sistémica

A manifestação inaugural que encontramos exclusivamente nos insuficientes renais terminais (quando comparados com os seus familiares que nunca apresentaram nefropatia) é a disritmia sintomática (6). No curso da doença as mulheres que progridem até à IRCT necessitam de *pacemaker* mais cedo do que os homens. Na avaliação ecocardiográfica do insuficiente renal, a dilatação da aurícula esquerda surge como a alteração mais frequente, não se estabelecendo uma relação entre a presença deste achado e o avanço da doença neurológica.

A análise das primeiras manifestações de neuropatia

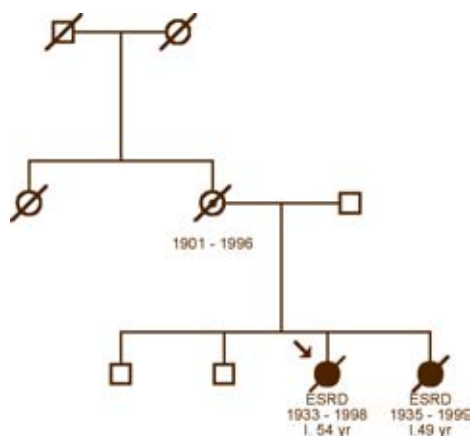


Fig. 2 História familiar de nefropatia: a doença cursou com insuficiência renal crónica terminal (ESRD) em duas irmãs com início de neuropatia (I.) pela sexta década de vida. A transmissora da doença (mãe) faleceu sem manifestações atribuíveis à amiloidose.

nos doentes insuficientes renais crónicos (em comparação com aqueles sem doença renal) permite afirmar que a neuropatia sensitiva isolada é significativamente menos frequente, surgindo então num contexto de neuropatia autonómica, emagrecimento ou sintomas gerais.

Tratamento da doença renal crónica terminal

O registo da IRCT iniciou-se em 1989 e até agora possui um número total de 109 doentes, 92 dos quais seguidos na consulta de Nefrologia da Unidade de Paramiloidose do Hospital Geral de Santo António (HGSA). A IRCT na PAF tem sido tratada com hemodiálise (só um doente em diálise peritoneal). A diálise peritoneal, embora possa ter benefícios pela melhor tolerância à hipotensão, torna-se mais difícil pela diarreia e envolvimento obrigatório dos familiares (a maioria dos doentes não está capaz de se auto-cuidar). As infecções, com origem no acesso vascular, nos tecidos moles ou nos pulmões, complicam o curso da doença após hemodiálise. A sobrevivência no fim do primeiro ano de hemodiálise é de 54,5%. Os factores de maior risco para a morte durante o primeiro ano de hemodiálise são a existência de úlceras de pressão, a marcha impossível ou com apoio bilateral, a dependência de cateter central como acesso vascular para hemodiálise e a ausência de *pacemaker*. Os doentes com PAF podem ser candidatos a transplante renal e hepático em simultâneo de modo a evitar a progressão da doença neurológica e a recorrência da amiloidose no enxerto renal (7). No HGSA cinco doentes realizaram este tipo de abordagem, quatro estão vivos após uma evolução entre um ano e meio a seis anos após transplante; nenhum apresentou evolução de neuropatia nem doença renal de novo.

Conclusões

O espectro clínico da PAF inclui como fenótipo uma “variante renal”, bem clara nos probandos de novas famílias. O sexo feminino e a idade de início tardia são factores de risco para doença renal. A informação sobre o padrão familiar da nefropatia deve ser abordado com os familiares em primeiro grau de um doente com IRCT. A possibilidade de haver um marcador precoce de doença renal, não invasivo e de fácil repetição, a microalbuminúria, pode interessar aos portadores assintomáticos. A nefropatia pode fazer parte do quadro inaugural da PAF. Tal noutras amiloidoses a sobrevivência após o início de diálise é baixa. ■

Bibliografia

1. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy: familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain* 1952;75:408-427
2. Lobato L, Beirão B, Guimarães SM, Droz D, Guimarães S, Grünfeld JP, Noël LH. Familial amyloid polyneuropathy type I (Portuguese): distribution and characterization of renal amyloid deposits. *Am J Kidney Dis* 1998; 6: 940-946
3. Lobato L. Portuguese-type amyloidosis (transthyrein amyloidosis, ATTR V30M). *J Nephrol* 2003; 16:438-442
4. Lobato L, Beirão I, Silva M, Sequeiros J, Sousa A. How to counsel carriers of transthyretin Val30Met mutation and end-stage renal disease in the family? In Miklós Bély, Ágnes Apathy Eds. *Amyloid and Amyloidosis. The Proceedings of the International Symposium on Amyloidosis*, Budapest: MBA Harvard 2001; 310-312.
5. Lobato L, Beirão I, Silva M, Bravo F, Silvestre F, Guimarães S, Alda Sousa, Noël LH, Sequeiros J. Familial Amyloidosis ATTR: microalbuminuria as a predictor of symptomatic disease and clinical nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 532-538
6. Lobato L, Ventura A, Beirão I et al. End-stage renal disease in familial amyloidosis ATTR V30M: a definitive indication to combined liver-kidney transplantation. *Transplantation Proceedings* 2003; 35: 1116-1120
7. Lobato L, Beirão I, Silva M, Fonseca I, Queirós J, Rocha G, Sarmento AM, Sousa A, Sequeiros J. End-stage renal disease and dialysis in hereditary amyloidosis TTR V30M: presentation, survival and prognostic factors. *Amyloid* 2004; 11: 27-37

Correspondência

Prof. Doutora Luísa Lobato
Serviço de Nefrologia
Hospital Geral de Santo António
Largo Prof. Abel Salazar
4099-001 PORTO, Portugal
Tel/ Fax: +351-226066149/ +351-226068114
luisalobato@mail.telepac.pt

Introdução às Alterações Vésico-esfinterianas na Polineuropatia Amiloidótica Familiar

A Introduction to Vesico-sphincterian Disorders Present in Familial Amyloidotic Polineuropathy

Maria João Andrade

Serviço de Fisiatria, Hospital Geral de Santo António, Porto

Sumário

Desde a descrição inicial da polineuropatia amiloidótica familiar, nos anos cinquenta, muito se tem investigado sobre esta doença, mas muito pouco sobre as alterações vésico-esfinterianas. Neste trabalho é feita uma retrospectiva da forma como eram descritas estas alterações, seguido de um resumo do maior estudo efectuado até hoje sobre este assunto. Nesse estudo, clínico, urodinâmico e ecográfico verificamos que as alterações vesico-esfinterianas na PAF são precoces e aparecem mesmo em indivíduos assintomáticos. Para além de hipossensibilidade, hipocontractilidade e défice do esfíncter externo encontramos dados a favor de dissenergia com o esfíncter interno e externo. Pensamos que as alterações ocorrem por lesão nervosa das pequenas terminações e deposição de substância amilóide no detrusor mas a hiperdistensão que ocorre por hipossensibilidade e por hipocontractibilidade deverá desempenhar um papel. É por isso fundamental que a intervenção terapêutica nestes doentes seja precoce, para evitar as lesões secundárias.

Palavras chave: Polineuropatia amiloidótica familiar, alterações vésico-esfinterianas, estudo urodinâmico

Abstract

From the early descriptions of the familial amyloidotic polineuropathy (FAP), since the 1950's, extensive research has been conducted but very little knowledge has come to light regarding the vesico-sphincterian disorders associated with it. In this work we will make a retrospective of the way these disorders were described in the past, followed by a brief description of the largest study ever done about vesico-sphincterian disorders associated with FAP.

This clinical, urodinamic and ultrasonographic study revealed that the vesico-sphincterian disorders associated with FAP are of early onset and even manifested in non-symptomatic individuals. Besides the hyposensibility, hypocontractility and deficit of the external sphincter, we found evidence in favour of the dissinergy with the internal and external sphincter. We believe these disorders occur due to the lesion of the small nervous terminations and deposition of the amyloid substance in the detrusor. We found evidence that the hyperdistension, which occurs due to hyposensibility and hypocontractibility, is likely to have a role in this disorder. It is therefore of the utmost importance an early stage therapeutic intervention in FAP patients to avoid secondary lesions.

Key words: familial amyloidotic polineuropathy, vesicourethral dysfunction, urodinamic exploration

Introdução

Desde a descrição inicial de Andrade (1) muito se tem investigado, apresentado e publicado sobre a doença. Surpreendentemente, muito pouco sobre as suas manifestações vésico-esfinterianas.

No artigo publicado na Brain por Corino de Andrade impressiona, para além da enorme perspicácia que permitiu juntar e interpretar as peças de uma doença nova, o rigor necessário para descrever com detalhe as alterações vésico-esfinterianas do seu caso 1: "*distúrbios esfinterianos, micção só possível por vezes após um esforço e com atraso. Outras vezes involuntária, por exemplo, com a tosse. Ele ainda tem sensação de bexiga cheia e consciência da passagem de urina*".

Nas décadas seguintes outra descrição das perturbações esfinterianas surge num artigo publicado em 1976 por Coutinho e Barbosa (2): "*Perturbações esfinterianas - Começam por dificuldade e necessidade de esforço no início da micção, por vezes com interrupção do jacto urinário, podendo chegar a quadros de retenção urinária com todo o cortejo de infecções de repetição. Nas fases mais avançadas, a parésia dos esfínteres estriados leva à incontinência urinária e fecal, esta agravada pelos períodos de diarreia paroxística a que já nos referimos. Embora não sejam das mais precoces, estas perturbações constituem uma das mais graves limitações sociais do doente ainda ambulatório*". Repete-se a ideia, já aflorada por Corino de Andrade, de que a incontinência ocorria quando havia lesão do esfíncter estriado.

Anos mais tarde, no maior artigo de revisão clínica efectuado sobre a PAF "Forty years of Experience With Type I Amyloide Neuropathy" (3), é curioso notar que, apesar de ser referido que 39,3% dos doentes ao fim do primeiro ano só têm sintomas de disfunção autonómica e que em 8,9% dos casos (nos homens) o primeiro sintoma é a impotência, não há referência a alterações vésico-esfinterianas como sintoma inicial.

Na literatura mundial só existem três artigos publicados especificamente acerca das alterações vésico-esfinterianas na PAF. Os dois primeiros referem-se a estudos realizados em doentes suecos na década de 70 (4,5), o último foi efectuado em Espanha na década de 90 em 12 doentes de origem Portuguesa (6). Nesses estudos há referência à existência de retenção e incontinência já descrito na nossa população (1,2), micção com esforço e com atraso, diminuição da sensação de repleção vesical, diminuição de desejo de urinar e poliúria com sensação de micção incompleta e infecções urinárias de repetição (4,5,6). Do ponto de vista urodinâmico é descrita hipossensibilidade e hipcontractibilidade do detrusor, alte-

rações da pressão intra-vesical (aumento e diminuição), baixo fluxo e utilização dos músculos abdominais durante a micção (4,5,6). Num dos estudos é excluída a dissnergia vesico-esfinteriana com o esfíncter externo.

As explicações são parcas. A dificuldade em urinar é atribuída ao défice de contracção do detrusor secundário ao atingimento das terminações nervosas eferentes ou à infiltração da substância amiloide no próprio músculo liso do detrusor. A incontinência é atribuída à hiper distensão da bexiga (incontinência por *overflow*), não havendo referência à existência de lesão concomitante do esfíncter liso ou estriado. A lesão do esfíncter estriado aparece, no entanto, nomeada como outra causa de incontinência (4,5,6).

Sempre que me deparava com esta patologia colocavam-se à partida várias interrogações e estas explicações não me satisfaziam. Mas de todas, a interrogação que mais me intrigava era a primeira:

Porque razão os doentes com polineuropatia, sobretudo as mulheres com envolvimento do esfíncter externo, não conseguem esvaziar eficazmente a sua bexiga recorrendo ao aumento da pressão intra-abdominal, se muitas das mulheres normais esvaziam habitual e completamente a sua bexiga deste modo com relaxamento simultâneo do esfíncter externo? (7)

Haverá outras alterações, para além do défice de actividade do detrusor, que expliquem a dificuldade de urinar e que dêem origem a aumento do volume residual, sensação de esvaziamento incompleto, polaquiúria, noctúria, infecções urinárias de repetição e incontinência urinária por *overflow*?

Em que fase de evolução da doença surgem as alterações vésico-esfinterianas?

Os doentes apercebem-se desde o início dessas alterações?

Que relação terão a incontinência e a disúria com o atingimento do parassimpático, simpático e sistema nervoso somático?

Será que a incontinência só surge quando está instalada a lesão do esfíncter externo ou haverá outras causas desencadeadoras?

Estas e outras questões levaram à realização de um trabalho, no fim dos anos 90, onde foram estudadas as alterações vesico-esfinterianas em 54 doentes com PAF, 28 do sexo masculino e 26 do sexo feminino com média de idade de início da doença de 32,6 anos e tempo médio de evolução da doença de 6,0 anos na mulher e de 5,6 anos no homem (8).

A nossa prática clínica na área das disfunções vesicais de origem neurogénica levava-me a acreditar que a incontinência não era o destino obrigatório destes doentes,

sobretudo se correctamente orientados desde o início, o que pode comprovar.

Investigação

Nesta investigação foi efectuada a todos os doentes um estudo clínico, urodinâmico, imagiológico e analítico.

Os resultados vieram clarificar o perfil evolutivo das alterações vesico-esfinterianas na PAF e dar o suporte necessário para indicar os métodos de esvaziamento vesical nestes doentes.

1. Clínica

Confirmou-se que a dificuldade em urinar (mais precoce e frequente no homem) era o primeiro sintoma urinário mais frequente, logo seguido da incontinência, tal como se verifica no quadro I.

Estes sintomas surgem em média 3,3 anos após o aparecimento dos primeiros sintomas da doença. Num caso a incontinência urinária foi o primeiro sintoma da doença o que não é referido na literatura (3).

O facto da disúria ser ligeiramente mais frequente e sobretudo mais precoce no homem levanta a hipótese de estar relacionada com a maior importância da inervação a-adrenérgica da uretra masculina (9-12) e da sua interfuncionalidade com a actividade motora do detrusor precocemente comprometida, o que se traduz pela impossibilidade do colo abrir ou fechar independentemente da contracção ou relaxamento deste músculo (13-16).

50% dos doentes tiveram em alguma fase de evolução da doença infecções urinárias sintomáticas ou assintomáticas significativamente mais as mulheres, secundárias à distensão vesical (17,18) e ao volume residual elevado tal como se verifica noutras bexigas neurogénicas (19-23).

A análise da carta miccional, revelou diminuição progressiva do volume urinário médio ao longo dos anos. Isto reflecte o aumento progressivo do volume residual tradutor de menor eficácia miccional, e aumento de episódios de incontinência. A ineficácia miccional com consequente acréscimo do volume residual, leva a que o número de micções diurnas aumente, porque o volume intravesical passa a ser sistematicamente maior, o que está de acordo com a polaquiúria

descrita também em pacientes diabéticos (24).

A diminuição progressiva da frequência média nocturna deverá estar relacionada com a progressiva perda de sensibilidade à repleção vesical associada ao aumento da incontinência silenciosa. Na fase mais avançada já praticamente todos os doentes usam fralda.

2. Urodinâmica

Tal como esperávamos, encontramos alterações da sensibilidade vesical na cistometria. Estes dados estão de acordo com os referentes a estudos efectuados quer na PAF (22,23) quer na polineuropatia diabética nos quais é apontada diminuição ou ausência de sensação de bexiga cheia na maioria dos casos (21,23,25,26). As alterações sensitivas levam ao adiamento excessivo da micção que conduz a hiperdistensão crónica (16).

A primeira sensação de repleção é tardia na mulher e significativamente mais tardia no homem. O défice sensitivo pode dever-se à comprovada deposição de substância amiloide nos nervos da bexiga (4), o que não explica contudo a diferença entre os sexos. Para esta diferença podem existir duas razões. Por um lado a possibilidade de haver atingimento autonómico mais tardio na mulher. Por outro, a diferença anatómica entre os sexos, com maiores barreiras a vencer na micção no sexo masculino que passa sobretudo pela mais intensa inervação a-adrenérgica da uretra e pela presença da próstata, motivo para maior distensão vesical. A dificuldade acrescida do esvaziamento poderá levar mais precocemente e de um modo mais marcado à distensão vesical o que fará sofrer as pequenas terminações sensitivas, terminações livres não especializadas distribuídas na mucosa, submucosa e nos interstícios de colagénio do detrusor (9,27,28). A maior parte destas terminações são amielinizadas (27). O estiramento constituirá assim factor causal de lesão a somar à própria doença, já de si tendente a atingir selectivamente as pequenas fibras mielinizadas e amielínicas (29,30). A lesão destas terminações acarretará um défice de sensibilidade, diminuindo ou abolindo as aferências do arco reflexo mielopontomedular que funciona como amplificador, assegurando que a contracção do detrusor se man-

Quadro I. Primeiro sintoma urinário

Primeiro sintoma urinário	Homens	Mulheres	Total
Dificuldade em urinar	11	10	21
Incontinência	6	7	13
Infecções urinárias	1	3	4
Aumento da frequência urinária	1	1	2
Diminuição da frequência urinária	2	0	2
Diminuição da sensação de repleção vesical	1	1	2
Retenção urinária	0	1	1
Sem sintomas urinários	6	3	9

tenha forte durante a micção (31). Sem este arco reflexo a contracção do detrusor será fraca, descoordenada e de curta duração (32). De facto, dos 12 doentes que apresentaram hipossensibilidade à repleção vesical nos primeiros três anos de evolução da doença, oito eram homens e quatro, mulheres. Mais um factor a ter em conta.

O défice sensitivo é por sua vez responsável pelo aumento da capacidade cistométrica, com volumes significativamente superiores no homem relativamente à mulher. Em três doentes havia abolição da sensibilidade na capacidade vesical máxima.

A *compliance* traduz a relação entre o volume e a pressão do detrusor reflectindo a sua distensibilidade. Pensando que ao longo da evolução da doença a distensibilidade do detrusor pudesse diminuir por deposição de substância amilóide (4), hipertrofia do detrusor e substituição das células musculares por tecido conjuntivo, compensadora da obstrução uretral funcional numa fase inicial, esperava-se encontrar baixa *compliance* num número significativo de casos. No entanto só em 10 casos (19%) foi detectada baixa *compliance* sem que se pudesse estabelecer uma relação nítida com o tempo de evolução da doença (Fig1). No nosso estudo dos 10 doentes com baixa *compliance* cinco apresentavam pressões do detrusor no fim da repleção superiores a 40 cmH₂O. Sabendo-se que pressões do detrusor acima de 40 cmH₂O diminuem a taxa de filtração glomerular, deterioram a drenagem pielocalicial e uretral, pondo em risco o tracto urinário superior, e aumentam a susceptibilidade à infecção urinária (33-36), é fundamental a identificação destes doentes. Para um diagnóstico etiológico da baixa *compliance* seria necessário proceder a biópsias do detrusor, o que não foi viável neste estudo.

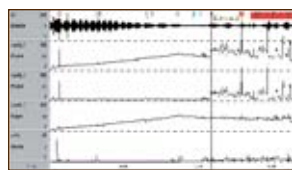


Figura 1. Cistometria: aumento da pressão do detrusor durante a repleção, que se traduz por uma *compliance* de 9,6 ml/cmH₂O no fim da fase de enchimento

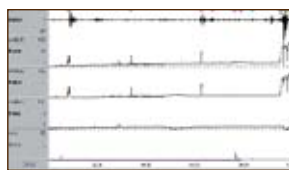


Figura 2. Cistometria: *compliance* normal; aumento da actividade electromiográfica durante a tentativa de micção, só à custa de aumento da pressão abdominal

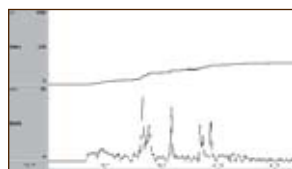


Figura 3. Fluxo miccional médio baixo e prolongado com *peak flow* de 42 ml /seg

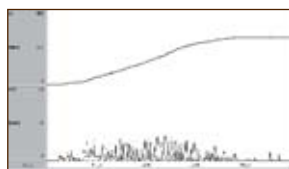


Figura 4. Fluxo baixo, intermitente e com tempo miccional prolongado

Foi encontrada acontractilidade do detrusor em 27 doentes (13 mulheres e 14 homens) e hipocontractilidade em 17 doentes (12 mulheres e 5 homens). Só 10 doentes mantinham contractilidade do detrusor normal, significativamente mais homens (9) do que mulheres (1). O défice da função do detrusor pode dever-se à infiltração da substância amiloide nos nervos da bexiga tal como referido por outros autores (5), mas pensamos que a hiperdistensão induzida pelo défice sensitivo poderá contribuir também para o défice de contracção do detrusor ao originar ruptura das junções intercelulares. A cicatriz de colagénio daí resultante interfere com a capacidade contráctil, diminuindo a sua eficácia (28).

Na cistometria a análise da actividade electromiográfica simultânea durante a fase de repleção vesical revelou em 65% dos casos (35 doentes) ausência de aumento reflexo por provável falência da activação dos motoneurónios do rabdoesfincter pelos aferentes vesicais (13). Na fase de esvaziamento, a análise da actividade electromiográfica do esfíncter estriado revelou dissinergia vésico-esfinteriana em 96% dos casos (52 doentes), considerando como dissinergia a manutenção ou aumento da actividade electromiográfica durante a micção ou tentativa de micção (Fig. 2). De facto, só dois doentes não apresentavam dissinergia vésico-esfinteriana. Num homem com 3 anos de evolução a micção era perfeitamente normal. Numa mulher com 14 anos de evolução, com doença em estado muito avançado, não era notória a actividade electromiográfica do esfíncter anal durante a realização da cistometria, provavelmente por não haver fibras musculares para responder. Estes dados estão de acordo com os obtidos no estudo electromiográfico do comportamento do esfíncter anal externo com o esforço defecatório em doentes com PAF (37). Já na década de 70 Andersson (5) se referia à possibilidade de haver alteração de relaxamento do esfíncter externo e desta poder contribuir para os distúrbios de esvaziamento verificados nestes doentes. Também Kitami (26) refere ter encontrado perda da coordenação vésico-esfinteriana em 31,7% dos 173 estudos urodinâmicos realizados a diabéticos. Surpreendentemente, o estudo de Villaplana (6) exclui a dissinergia vésico-esfinteriana.

Pensa-se que a descarga parassimpática funciona como interruptor levando ao relaxamento do rabdoesfincter antes mesmo do detrusor se contrair (14,38). Na maioria dos doentes com PAF a capacidade contráctil do detrusor vai sendo comprometida pela falência progressiva do parassimpático, o efeito interruptor é perdido e o rabdoesfincter deixa de se relaxar. Para além disso o facto dos doentes aumentarem a pressão intra-abdominal na tentativa de micção pode gerar aumento reflexo da acti-

vidade do esfíncter externo (16). Este reflexo só não ocorre se houver simultâneo relaxamento voluntário destes esfíncteres (14,16), mecanismo provavelmente perdido nos doentes com PAF.

A teoria neurofisiológica segundo a qual é necessário que sejam accionados os mecanismos de iniciação à contracção do detrusor para que haja relaxamento do rabdoesfíncter sai, reforçada com estes achados, uma vez que tudo parece indicar que é a falência parassimpática que leva à dissinergia vésico-esfinteriana.

Na perfilometria encontramos um comprimento funcional diminuído em 56% dos doentes com agravamento progressivo ao longo dos anos. De acordo com a literatura este é um dado indirecto de falência do simpático (14).

Na fluxometria, o valor do pico máximo de fluxo (*peak flow*) encontrado está dentro do normal tanto no homem (15,3 ml / seg) como na mulher (25,9 ml /seg), apesar de ser significativamente mais baixo no homem. Este dado contrasta com os resultados baixos encontrados por outros autores (5,6). Nesses estudos não é no entanto indicado o tempo médio de evolução da doença e os doentes eram francamente mais velhos, (idade média de 44 -52 anos) não havendo referência de ter sido excluída patologia prostática. Ao analisar os traçados nota-se que o padrão miccional é na maioria dos indivíduos nitidamente anormal, com baixo fluxo e muitas vezes intermitente, fazendo lembrar um fluxo obstrutivo, apesar do *peak flow* ainda se manter em média dentro da normalidade (Fig. 3). Os doentes, muitas vezes, são ainda capazes de atingir durante a micção um pico máximo elevado mesmo que o seu detrusor já tenha pouca capacidade contráctil. No entanto não conseguem manter esse fluxo durante toda a micção pelo que o *average flow rate* é melhor indicador das suas dificuldades miccionais (Fig.4). No nosso estudo os homens apresentam um *average flow rate* (5,0 ml /seg) significativamente inferior à mulher (8,4 ml/seg), valores estes que segundo Lemack são baixos (normal >10,7 ml /seg) (41). Trata-se de homens na faixa etária média dos 30 anos, em que os problemas prostáticos foram excluídos não só pela idade como pela ecografia transrectal realizada. A dificuldade urinária ocorre por défice da contractibilidade do detrusor, razão já apontada por outros autores (5), mas provavelmente também por dissinergia com os esfíncteres interno e externo, tal como será explicado mais à frente.

Na fluxometria constatou-se que o volume miccional (VM) diminui significativamente durante a evolução da doença, enquanto o volume residual (VR) aumenta de uma forma significativamente superior no homem (VM média 410 ml; VR média 139 ml) em relação à mulher (VM

média 340; VR média 52 ml). A mulher consegue compensar melhor o seu défice miccional com Valsalva e contracção dos abdominais, que utiliza mesmo inconscientemente. A ineficácia miccional demonstrada nos diversos parâmetros analisados acaba por se reflectir no tempo miccional que é em média significativamente superior no homem. À medida que a doença progride o tempo miccional diminui significativamente, por decréscimo do volume miccional com concomitante aumento do volume residual. Acresce a estes factos a incontinência que levará a um menor volume vesical total. É curioso verificar que a maior parte dos doentes não tem noção das suas alterações miccionais, conforme é referido por outros autores (4), ficando surpresos quando confrontados com elas.

3. Imagiológica

A realização de ecografia intracavitária (rectal no homem e vaginal na mulher) revelou num numero elevado de doentes (19 homens; 11 mulheres) abertura espontânea do colo vesical, alteração nunca descrita na literatura (Fig.4). Este facto indicia falência do simpático, cuja inervação é, como já referido, mais importante na uretra masculina, inclusivamente no músculo liso da cápsula prostática (40,41): Dos doentes com colo aberto 73% eram incontinentes e 67% destes (20 dos doentes) apresentarem falência simpática revelada pela queda de TA sistólica superior a 5 mmHg ao fim de um minuto em pé. Este achado está em aparente contradição com a possível dissinergia com o esfíncter interno. No entanto, na realização da ecografia observamos muitas vezes uma resposta paradoxal do colo vesical. Quando era pedido ao doente para fazer esforço de micção, o colo previamente aberto parecia diminuir o seu tamanho ou mesmo encerrar. Trata-se de um dado não quantificado por não ter sido possível medir em simultâneo a pressão intra-uretral. De qualquer modo esta é uma resposta idêntica à encontrada em experiências efectuadas em gatos nos quais se verificou que o resultado da estimulação parassimpática dependia do tónus basal uretral. Assim, observava-se relaxamento uretral quando existia um prévio tónus elevado à custa da activação dos receptores alfa1 (4,43). A resposta à estimulação parassimpática era a contracção uretral, quando o tónus basal simpático era baixo (43). Nos doentes estudados, dos 30 que apresentavam colo aberto, 24 referiam simultaneamente disúria, o que apoia o que atrás foi dito. Noutro estudo efectuado a 75 doentes diabéticos com bexiga neurogénica foram encontrados dados que apoiam a hipótese da existência de dissinergia do esfíncter interno e do esfíncter externo nas polineuropatias (19). Na pandisautonomia há relatos

de colo vesical aberto, enquanto que na disautonomia colinérgica o colo vesical se mantém fechado (44- 46), o que corrobora a ideia de que a falência do simpático leva à abertura do colo vesical e consequente incontinência (47,48). No entanto há trabalhos que sugerem a necessidade de existência de lesão simultânea do esfíncter externo para que haja incontinência de *stress* com o colo vesical aberto. Na pandisautonomia e na disautonomia colinérgica está efectivamente descrita a ocorrência de retenção mas não de incontinência, não havendo alterações electromiográficas do esfíncter estriado uretral (44).

Constatou-se ecograficamente que ao longo dos anos um número crescente de doentes tinham aumento da espessura da parede vesical, mais marcado nos homens que nas mulheres (H:21; M:15), havendo 13 doentes que também apresentavam trabeculação (Fig 5). Estas alterações foram mais frequentes nos doentes com disúria o que aponta para a existência de hipertrofia compensadora da obstrução funcional. No entanto só o exame anatomo-patológico poderá esclarecer a etiologia do espessamento: hipertrofia compensadora da obstrução uretral funcional, deposição de substância amiloide ou as duas causas, simultaneamente?

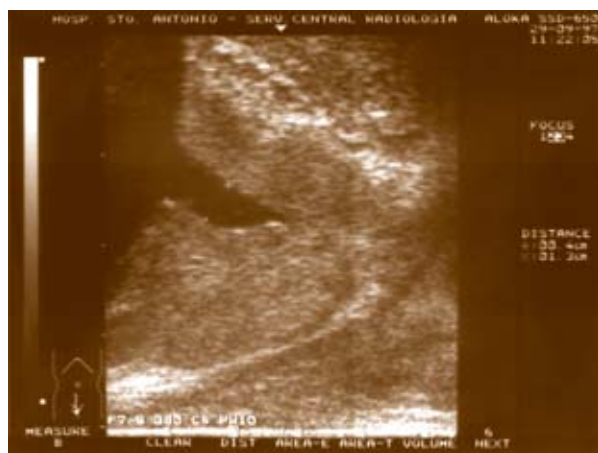


Figura 5. Imagem ecográfica: abertura do colo vesical



Figura 6. Imagem ecográfica: parede da bexiga espessada, trabeculada e pseudo-diverticulada

Doentes assintomáticos

A análise pormenorizadamente dos nove doentes (6 homens e 3 mulheres) que negaram à data da observação sintomatologia urinária, revelou que só dois não tinham alterações, todos os outros apresentavam alterações nos exames realizados.

Estes achados mostram que as alterações vésico-esfíncterianas são mais precoces que os sintomas.

A análise da *Medida de Independência Funcional* (escala de avaliação de independência) revelou de forma inequívoca que a incontinência vesical, era o factor que mais negativamente interferia na qualidade de vida destes doentes, numa fase precoce, quando ainda estavam independentes em todas as actividades da sua vida diária.

Sabemos hoje que a incontinência não é o destino obrigatório destes doentes. ■

Bibliografia

1. Andrade C: A peculiar form of peripheral neuropathy: familial atypical generalised amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain* 1952; 75: 408-427.
2. Coutinho P, Barbosa AR: Aspectos neurológicos da PAF Boletim do Hospital 1976;1: 27-34.
3. Coutinho P, Silva AM, Lima JL, Barbosa AR: Forty years of experience with type I amyloid neuropathy. Review of 483 cases. In Glenner GG, Costa PP, Freitas AF (eds): *Amyloide and Amyloidosis*. Amsterdam, Excerpta Medica, 1980, pp 88-98.
4. Andersson R, Hofer P-A: Genitourinary disturbances in familial and sporadic cases of primary amyloidosis with polyneuropathy. *Acta med scand* 1974; 195: 49-58.
5. Andersson R, Bjerle P: Studies of urinary bladder dysfunction in amyloidosis with polyneuropathy. *Acta med scand* 1975, 197: 177-123.
6. Villaplana GH, Rosino EH, Cubillana PL, Egea LA, Pertusa PM, Albacete MP: Corino-Andrade Disease (Familial Amyloidotic Polyneuropathy Type I) in Spain: *Urological and Andrological Disorders*. *Neurourology and Urodynamics* 1997; 16: 55-61.
7. McGuire EJ: Clinical evaluation of the female lower urinary tract. *Urol Clin North Am* 1985; 12: 225-229.
8. Andrade MJ: In *Alterações Vésico-esfíncterianas na Polineuropatia Amiloídica Familiar*. Tese de Doutoramento. Porto, 2002
9. Bradley WE: Physiology of urinary bladder. In Walsh PC, et al (eds). *Campbell's Urology* 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1988, pp 129-185
10. Buzelin JM: Bases anatomiques de la physiologie vésico-sphinctérienne. In Buzelin JM (ed): *Urodynamique, Bas Appareil Urinaire*. Paris, Masson, 1984, pp 3-18
11. Elbadawi A.: Neuromorphologic basis of vesicourethral function. I Histochemistry, ultra structure, and function of intrinsic nerves of bladder and urethra. *Neurorol Urodyn* 1982; 1: 3-50.
12. Gosling JA, Dixon JS, Jen PY: The distribution of noradrenergic nerves in the human lower urinary tract. A review. *Eur Urol* 1999; 36 Suppl 1: 23-30.
13. Denny-Brown D, Robertson EG: On the physiology of micturition. *Brain* 1933; 56: 149-190.
14. McGuire Ed: Urethral sphincter mechanisms. *Urol Clin North Am* 1979; 6:39-49.
15. Beck R, Fowler CJ: Clinical Neurophysiology in the Investigation of Genitourinary Tract Dysfunction. In Rushton DN (ed): *Handbook of Neuro-Urology*. New York, Marcel Dekker, Inc, 1994, pp 151-180.
16. Yeates WK: Neurophysiology of the bladder. *Paraplegia*. 1974; 12: 73-82.
17. Lapidès J, Diocno AC, Silbert SJ: Clean, intermittent self-catheterisation in the treatment of urinary tract disease. *J Urol* 1972; 107: 458-461.
18. Lapidès J, Diocno AC, Lowe BS, Kalish MD: Follow up on unsterile, intermittent self-catheterisation. *J Urol* 1974; 111: 8-10.
19. Bartley O, Brodin I, Fagerberg S-E, Wilhelmsen L: Neurogenic disorders of the bladder in diabetes mellitus. A clinical- roentgenological investigation. 1966;180: 187-198.
20. Bradley WE: The diagnosis and Treatment of Patients with

- Neurologic Dysfunction of the Urinary Bladder. *In* Low PA (ed): Clinical Autonomic Disorders. Mayo Foundation, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1993, pp 573- 588.
21. Bradley WE: Diagnosis of urinary bladder dysfunction in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1980; 92:323-326.
 22. Starer P, Libow L.: Cystometric evaluation of bladder dysfunction in elderly diabetic patients. *Arch Intern Med* 1990; 150: 810-813.
 23. Hilsted J, Low P: Diabetic Autonomic Neuropathy. *In* Low PA (ed): Clinical Autonomic Disorders. Mayo Foundation, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997, pp 487-507.
 24. Kaplan SA, Te AE, Blaivas JG: Urodynamic findings in patients with diabetic cystopathy. *J Urol* 1995; 153: 342-344.
 25. Ueda T, Yoshimura N, Yoshida O: Diabetic cystopathy: relationship to autonomic neuropathy detected by sympathetic skin response. *J Urol* 1997;157: 580-584.
 26. Kitami, K.: Vesicourethral dysfunction of diabetic patients. *Jap J Urol* 1991; 82: 1074-1077.
 27. Fletcher TF, Bradley WE: Neuroanatomy of the bladder-urethra. *J Urol* 1978; 119:153-160.
 28. Bhatia NN: Neurophysiology of Micturition. *In* Ostergard DR, Brent AE (eds): Urogynecology and Urodynamics, ed 3. Baltimore, William and Wilkins, 1991 pp 13-54.
 29. Dyck PJ, Lambert EH: Dissociated sensation in amyloidosis: compound action potential, quantitative histologic and teased fibers, and electron microscopic studies of sural nerve biopsies. *Trans Am Neurol Assoc* 1968; 93: 112-115.
 30. Thomas PK, King RH: Peripheral nerve changes in amyloide neuropathy. *Brain* 97: 395-406, 1974
 31. Van Asselt E, le Feber J, van Mastrigt R: Threshold for efferent bladder nerve firing in the rat. *Am J Physiol* 1999; 276: R 1819-1824.
 32. Blaivas JG: Pathophysiology of lower urinary tract dysfunction. *Urol Clin North Am* 1985; 12: 215- 224.
 33. McGuire EJ, Woodside JR, Bordin TA et al: Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. *J Urol* 1981; 136: 205-209.
 34. Steinhardt GE, Goodgold HM, Samuels LD: The effect of intravesical pressure on glomerular filtration rate in patients with myelomeningocele. *J Urol* 1988; 140: 1293-1298.
 35. Wang SC, McGuire EJ, Bloom DA: A bladder pressure management system for myelodysplasia: Clinic outcome. *J Urol* 1988; 140: 1499-1503.
 36. Zwiers W, Vandriel MF, DeRuiter BJ, et al: Radionuclide renography to evaluate urodynamically expected upper tract obstruction in patients with meningomyelocele. *J Urol* 1987; 138: 845- 849.
 37. Mascarenhas Saraiva MNG: Alterações da função defecatória em doentes com PAF. *In* Alterações da função ano-recto-cólica na polineuropatia amiloidótica familiar. Tese de Doutoramento. Porto, 1999, pp 273-316.
 38. Morrison JFB: The Physiological Mechanisms Involved in Bladder Emptying. *Scand J Urol Nephrol* 1997; Suppl 184: 15- 18.
 39. Lemack GE, Zimmern PE: Pressure Flow Analysis May Aid in Identifying Women with Outflow Obstruction. *J Urol* 2000; 163(6): 1823-1828.
 40. Elbadawi A: What role of the prostate in BPH-associated voiding dysfunction? *Contemp Urol* 1994; 6:29-37.
 41. Wein AJ: Lower urinary tract function and pharmacologic management of lower urinary tract dysfunction. *Urol Clin North Am.* 1987; 14: 273-296.
 42. Craggs MD, Stephenson JD: The effects of parasympathetic blocking agents on bladder electrograms and function in conscious and anaesthetized cats. *Neuropharmacology* 1982; 21: 695-703.
 43. Slack BE, Downie JW: Pharmacological analysis of the responses of the feline urethra to autonomic nerve stimulation. *J Auton Nerv Syst* 1983; 8: 141-160.
 44. Kirby RS, Fowler CJ, Gosling JA, Bannister R: Bladder dysfunction in distal autonomic neuropathy of acute onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48: 762-767.
 45. Kirby RS, Fowler CJ, Gosling JA, Bannister R: Urethral dysfunction in progressive autonomic failure and multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 554-562.
 46. Kirby RS: Autonomic failure and the role of the sympathetic nervous system in the control of lower urinary tract function. *Clin Scien* 1986; 70: 45s-50s.
 47. Wall LL, Norton PA, DeLancey JOL: Pelvic anatomy and the physiology of the lower urinary tract. *In* Wall LL, Norton PA, Deancey JOL (eds): Practical Urogynecology. Baltimore, Maryland, USA, Williams & Wilkins, 1993, pp 6-40.
 48. Leval J, Chantraine A, Penders L: Le sphincter strié de l'urètre. Première partie: rappel des connaissances sur le sphincter strié de l'urètre. *Journal d'Urologie* 1984, 7: 439-454.

Correspondência

Prof. Doutora Maria João Andrade
 Serviço de Fisiatria
 Hospital Geral de Santo António
 Largo Abel Salazar
 4099-001 PORTO, Portugal
 mjandrade@the.pt

Alterações Digestivas na Polineuropatia Amiloidótica Familiar *Digestive Manifestations of Familial Amyloidotic Neuropathy*

Miguel Mascarenhas Saraiva

Serviço de Gastreenterologia, Hospital Geral de Santo António, Porto.

Sumário

Introdução – Os doentes com PAF têm uma elevada prevalência de sintomas digestivos.

Objectivos – estado actual dos conhecimentos sobre as manifestações digestivas da PAF

Desenvolvimento – os sintomas digestivos aparecem numa fase precoce da doença e podem ser a primeira manifestação. A disfagia surge em 50% dos doentes com neuropatia periférica. O estudo radiológico mostra alterações na deglutição. Os vómitos e os sintomas de gastroparesia também podem ser precoces. A endoscopia revela uma mucosa com aspecto normal.

A disfagia e os vómitos não são os únicos factores responsáveis pela acentuada perda de peso que caracteriza esta doença. Os doentes absorvem mal. A proliferação bacteriana no delgado parece ter particular importância. Contudo, existem outros factores que contribuem para a má-absorção. A má-absorção e a desnutrição têm um impacto negativo na sobrevida destes doentes após o transplante hepático.

A disfunção do tracto digestivo inferior é frequente. Ocorrem modificação do hábito intestinal, borboríngos e incontinência fecal. A disquesia também pode ser encontrada. Estes sintomas podem ser encontrados em doentes portadores da mutação TTR Met 30 sem neuropatia sensorimotora (NSM). Os doentes com NSM têm mais tendência para desenvolver diarreia e incontinência. Encontrámos diversas alterações nos estudos funcionais: alterações da sensibilidade dos receptores ou dos reflexos da margem anal, disfunção do esfíncter anal interno, disfunção do esfíncter anal externo, disfunção (dissinergia) do pavimento pélvico com o esforço defecatório, diminuição da sensibilidade rectal, atraso no trânsito do cólon esquerdo em doentes com obstipação e aumento da motilidade e da resposta à estimulação do recto e cólon nos doentes com diarreia. Muitas destas alterações podem anteceder a NSM. No entanto, o desenvolvimento da NSM acompanha-se de uma agravamento desta disfunção.

A disfunção digestiva não melhora significativamente depois do transplante hepático. Os tratamentos são paliativos, de acordo com os sintomas.

Abstract

Patients with FAP have a high prevalence of gastrointestinal complaints that should be carefully assessed. They appear early in the course of the disease and can be its first manifestation.

Dysphagia was reported by 50% of the patients with peripheral neuropathy. Videofluoroscopic swallowing function study showed swallowing dysfunction. Vomits and symptoms suggesting gastroparesia can also appear early in the course of the disease. Gastric stasis has been documented by radiological and endoscopic studies. Endoscopy usually reveals a normal mucosa.

Dysphagia vomits and gastroparesia are not the only putative factors for the severe loss of weight, which is a hallmark of this disease. There are evidences that these patients develop malabsorption. Small bowel bacterial overgrowth may be of particular importance in this disease. However there must be other factors that contribute to malabsorption. Malabsorption and malnutrition have a profound impact on the outcome of liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy.

Dysfunction of the lower digestive tract is frequent. Patients present with modifications in bowel pattern, borborigmi and faecal incontinence. Dyschesia is also frequent. Symptoms can be found in patients without sensorimotor neuropathy (SMN). Patients with SMN develop lately incontinence and diarrhoea. Functional evaluation showed several findings: alteration in anal reflexes, dysfunction of internal and external anal sphincters, of pelvic floor (dyssinergia), impairment of rectal sensation, hindgut dysfunction in patients with constipation, and high reactivity to rectal and colonic stimulation in patients with diarrhoea. Even if many of these alterations can be found in patients without SMN, its appearance results in a significant impairment.

There is not a significant improvement of gastrointestinal dysfunction after liver transplantation. Palliative treatments according to the predominant symptoms should always be considered.

Introdução

Os sintomas digestivos são frequentes nos doentes com PAF. Provavelmente são um reflexo da neuropatia autonómica que se desenvolve nesta doença e que pode ser precoce. São comuns nesta doença alterações da função gastrointestinal, tais como obstipação, diarreia e sintomas relacionados com estase gástrica. A diarreia pode ser incapacitante. Especialmente porque a ocorrência de incontinência anal é frequente, em alguns casos, a enterostomia é a única alternativa terapêutica.

A importância das manifestações digestivas na PAF é conhecida desde a descrição original da doença por CORINO DE ANDRADE. Nessa descrição eram postos em destaque os sintomas digestivos predominantes, como a distensão epigástrica e as alterações do trânsito intestinal, o facto de a obstipação poder ocorrer muito antes de outros sintomas e a grave perturbação causada aos doentes pela diarreia, sobretudo quando acompanhada por alterações do esfíncter anal [1].

Estudos posteriores [2, 3, 4], permitiram uma descrição mais pormenorizada das manifestações clínicas, das alterações radiológicas e das perturbações funcionais.

Ainda que destes estudos tenha resultado uma melhor compreensão dessas alterações, a sua patogenia está longe de ser conhecida, o que justifica a necessidade de

prosseguir a investigação nesta área. A presença de substância amilóide na mucosa parece não se relacionar com os sintomas digestivos e a sua gravidade [5]. Também não existem estudos especialmente dedicados à evolução das manifestações digestivas da doença após transplantação hepática.

Desenvolvimento

Manifestações digestivas na PAF

Frequência das manifestações digestivas na PAF

Os primeiros estudos dedicados às manifestações digestivas da PAF devem-se a RIBEIRO DO ROSÁRIO e a GOUVEIA MONTEIRO. Nos trabalhos do primeiro autor, incidindo sobre vinte e nove doentes, realçava-se a importância dos sintomas digestivos, que descreveram como dificuldade de digestão, sensação permanente de plenitude gástrica e tendência para obstipação, a que se seguiriam crises de diarreia profusa alternando com períodos de trânsito intestinal normal ou com obstipação [2]. O segundo autor estudou 35 doentes, publicando os resultados da sua investigação no **American Journal of Gastroenterology** em 1973 [3]. Os resultados desse estudo indicam-se no Quadro I, onde se incluem, também, os achados clínicos por nós observados em 62 doentes [6] e os encontrados em doentes com PAF estudados na Suécia [7].

Quadro I. Manifestações Digestivas na PAF

	Gouveia Monteiro COIMBRA 1973 *	Lars Steen SUÉCIA 1983 **	Barrias, Mascarenhas Saraiva PORTO 1994 ***
Número de doentes	35	52	62
Manifestações iniciais (%)			
Digestivas	35,3	7,7	24,2
Neurológicas + Digestivas	29,4	15,4	41,9
Neurológicas	35,3	76,9	33,9
Sintomas digestivos			
Porcentagem de casos com sintomas digestivos no início da doença	74,7 %	23,7	68 %
Porcentagem dos diferentes sintomas digestivos no período de estado da doença:			
Halitose	2,9	?	35
Xerostomia	?	?	60
Disfagia	?	?	50
Engasgamento	?	?	13
Pirose	?	?	19
Eructações	41,2	?	40
Anorexia	64,7	?	58
Enfartamento	61,8	?	50
Vómitos	47,1	17,0	37
Dores abdominais	29,4	8	50
Obstipação	91,2	51,9	45
Diarreia	85,3	?	63
Alternância obstipação/diarreia	?	?	21
Borboríngos	38,2	?	61
Flatulência	2,9	?	66
Incontinência anal	38,2	25,0	68

No decurso da doença, as manifestações digestivas acabam por se observar em todos os doentes [8], embora de início possam estar ausentes. No entanto, podem também ser a manifestação inicial, o que aconteceu em 24,2% dos doentes que estudámos. Em 41,9 % dos casos, o aparecimento dos sintomas digestivos coincidiu com as primeiras manifestações neurológicas.

Seria útil dispor de estudos baseados num seguimento periódico de doentes, desde uma fase em que os únicos critérios para o diagnóstico de PAF são a detecção serológica da mutação até à fase terminal da doença, para assim se poder dispor da curva evolutiva dos diferentes sintomas durante a progressão da doença. No entanto, esta evolução tem uma grande variação [9], o que torna evidente a dificuldade dos estudos longitudinais.

No entanto, não poderemos esquecer que muitos dos sintomas pesquisados poderão aparecer em doentes com dispepsia funcional e perturbações funcionais do intestino e ano-rectais, situações em que a influência de factores psicológicos é importante. Doentes que são portadores da mutação e em que ainda não surgiram sinais evocativos da NSM apresentam uma elevada frequência de sintomas digestivos. É possível que sejam tradutores precoces do desenvolvimento da doença, provavelmente da neuropatia autonómica. No entanto, não podemos excluir a possibilidade de outros factores poderem contribuir para o seu aparecimento, como factores psicológicos. De facto, a morbidade e a diminuição da esperança de vida que são inerentes à PAF, poderão ser causa de um condicionamento psicológico que altere, por si só, a função intestinal e ano-rectal dum modo significativo.

Caracterização semiológica dos sintomas digestivos na PAF

Boca e esófago – a disfagia foi encontrada em 50% dos doentes por nós estudados [6]. A *disfagia*, que é intermitente e não progressiva, observa-se ou só para sólidos, ou tanto para sólidos como para líquidos, ou, mais raramente, só para líquidos. Em alguns casos, é dolorosa. É geralmente de localização alta, muitas vezes de transferência, podendo ser atribuída à disfunção dos pares cranianos, que também poderão estar na origem das queixas de *engasgamento* (13%) e de *globus* (19%) referidas por estes doentes. A *xerostomia* também é relativamente frequente (60%) e presente desde o início, podendo resultar da neuropatia craniana (envolvimento do 7º par), particularmente das fibras autónomas. Parece depender do envolvimento neurológico, pois há retorno da secreção quando se mastigam pastilhas elásticas [10]. As queixas de *halitose* podem depender desta redução da secreção salivar ou da presença frequente de regurgitação

nestes doentes. A *pirose* não é tão frequente (19%), não se sabendo se esta relativa raridade reflecte uma real ausência de refluxo gastro-esofágico ou se deve à hipocloridria que se sabe acompanhar a doença ou a uma diminuição da sensibilidade esofágica. No entanto, pode haver esofagite por refluxo grave. A regurgitação é comum, quer ácida ou biliar, quer alimentar.

Estômago – os sintomas sugestivos de gastroparesia são relativamente frequentes. A sensação de *enfartamento* acompanha muitas vezes a obstipação, e é um dos sintomas mais frequentes e precoces (50%). Condiciona anorexia intensa. Muitas vezes é persistente e só alivia com a provocação do vômito. Os *vômitos* podem ser reflexo da estase, tendo conteúdo alimentar (muitas vezes em estado de putrefacção), mas outras vezes são pós-prandiais precoces ou apenas de conteúdo mucoso ou biliar e não controláveis. Frequência semelhante é atingida pelas *eructações*, muitas vezes fétidas, mais frequentes nos períodos de obstipação.

Intestino – a perturbação digestiva dominante na PAF é a alteração do ritmo intestinal. Raros são os doentes que não sofrem de obstipação, de diarreia, ou alternância de ambas, sendo esta última eventualidade a mais frequente.

Num estudo, procurámos, através de um inquérito, caracterizar a frequência dos sintomas referentes ao tracto digestivo inferior em doentes com PAF, de acordo com a presença de neuropatia sensorimotora e de acordo com o seu tempo e grau de evolução [11]. A elevada frequência de queixas de meteorismo (79,3%), borboríngos (70,2%) e distensão abdominal (50,9%), particularmente nos doentes com neuropatia sensorimotora (NSM), sugere a possibilidade de alterações da motilidade do intestino delgado e do cólon ou da sensibilidade visceral. Em relação às alterações do hábito intestinal a sua frequência já apareceu elevada nos doentes sem NSM (50%) e acentuou-se marcadamente à medida que esta se desenvolve: 76,5% nos doentes no 1º ano, 82,1% nos que têm NSM iniciada entre 2 e 5 anos, 93,6% entre os 5 e 10 anos e 95,5 % nos que têm

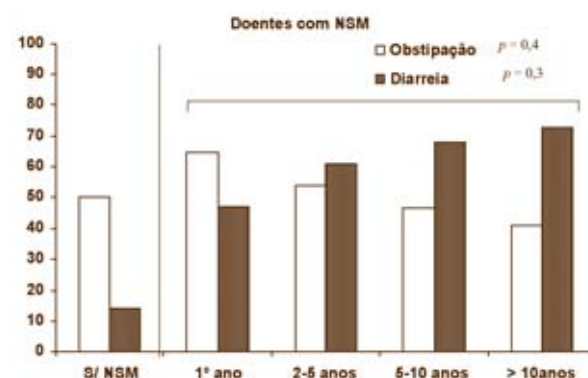


Figura 1. Frequências das queixas de obstipação e de diarreia nos diferentes grupos de doentes, considerados de acordo com o tempo de evolução da neuropatia sensorimotora.

NSM desenvolvida há mais de 10 anos (Fig 1). Este aumento progressivo da frequência das perturbações do trânsito também se verificou em relação ao agravamento clínico da NSM: 83,7% nos doentes em estado I, 91,3% nos doentes em estado II e 94,7% nos doentes em estado III. Foi encontrada uma elevada frequência de queixas de obstipação em doentes sem neuropatia, o que está de acordo com as observações de Paula Coutinho, onde se referia-se que a obstipação era um dos sintomas precoces da doença [8]. De igual modo, encontrou-se uma elevada frequência das queixas de obstipação nos doentes no primeiro ano de evolução da NSM. A alternância entre obstipação e diarreia foi também frequente. A ocorrência de diarreia foi aumentando nos grupos com maior tempo de evolução da NSM. Esta alteração do trânsito mostrou-se particularmente incapacitante nestes doentes, pois tinha incidência nocturna em 68,9% dos casos e obrigou à realização de colostomia em 3 doentes. Os resultados destes estudos sugerem uma evolução das alterações do trânsito intestinal na PAF: uma predominância inicial de obstipação, seguida de uma fase de alternância desta com episódios de diarreia, para dar progressivamente lugar a uma predominância de diarreia. No entanto, como se pode observar pela análise, esta evolução nem sempre acontece, pois 45,5% dos doentes com mais de 10 anos de evolução da NSM mantêm-se fundamentalmente com obstipação, ou com alternância entre obstipação e diarreia, ou, até, com um hábito intestinal normal.

Recto e ânus – os sintomas de disquesia defecatória, surgiram em cerca de metade dos doentes PAF com NSM [11]. A sua ocorrência em 82,8% dos casos de obstipação sugere que possa haver um importante componente terminal na patogenia da obstipação em doentes com PAF, à semelhança do que tem sido descrito em outras neuropatias que cursam frequentemente com obstipação, como, por exemplo, a doença de Parkinson e a esclerose múltipla. Já particularmente acentuada foi a frequência de incontinência anal. Após o desenvolvimento da NSM, a sua frequência aumenta significativamente. Acaba por surgir em mais de 95% dos doentes com mais de 10 anos

de evolução e em mais de 80% dos doentes nos estados II ou III [11]. Estes achados concordam com os encontrados em doentes suecos [12]. Se bem que a diarreia possa ser um dos factores condicionantes, a incontinência pode-se manifestar sem estar associada a diarreia.

Dor abdominal – as dores abdominais, referidas em cerca de metade dos casos, podem surgir numa fase relativamente precoce. Não têm características semiológicas próprias, variando desde dores fortes que se iniciam no epigastro e irradiam depois por todo o ventre. Não têm horário. Surgem por períodos, que chegam a durar 15 dias. Acompanham-se de obstipação, náuseas e ocasionalmente, de vômitos mucosos, biliosos ou alimentares recentes. Noutros casos, são dores difusas ou predominantes no baixo ventre, que aliviam com a defecação ou emissão de gases.

Exame objectivo – regra geral, deparamo-nos com um doente emagrecido. A observação do abdómen não fornece dados de importância significativa. Não se encontram organomegalias palpáveis. Pode-se encontrar com alguma frequência uma corda cólica, mais vezes na fossa ilíaca esquerda. Em alguns doentes com obstipação palpa-se o cólon esquerdo cheio de fezes, e a palpação pode despertar gorgolejo intenso. Na percussão, podemos encontrar um ventre timpanizado. O toque rectal revela um esfíncter mais ou menos relaxado, deixando-se o canal anal abrir quando se procede ao afastamento das nádegas. Nos casos mais avançados, pode-se constatar a ausência de contracção do esfíncter anal em resposta à tosse, assim como a ausência de aumento de tonicidade esfíncteriana quando se solicita ao doente para contrair o ânus.

Resultados da avaliação morfofuncional do tubo digestivo em casos de PAF

Alterações nos estudos radiológicos clássicos – as primeiras tentativas de abordagem fisiopatológica das alterações digestivas da PAF foram obtidas com o recurso aos exames radiográficos contrastados do tubo digestivo. Estes estudos mostraram hipotonia do esófago [13] e refluxo gastro-esofágico frequente [3]. No estômago, pode-se encontrar hipotonia. Pode-se encontrar uma acentuada

Quadro II. Estudo radiológico do tubo digestivo em 13 doentes com PAF. Carneiro Chaves *et al* – Comunicação Pessoal

Esófago		Estomago	Duodeno	Jejuno	Ileon	Ansa Terminal	Tempo Tránsito (min.)	
Dilatação	3	Dilatação	2	12	12	10	6	30 - 360 (245)
Peristalt. Diminuído	9	Pregas espessadas	-	11	12	7	-	
Ondas Terciárias	3	Estase	5	1	-	-	-	
Hérnia Diafragm.	2							

dilatação do bolbo duodenal ou de todo o duodeno. No resto do intestino delgado foram descritas alterações, como alternância de hipotonia e hipertonia, modificações do calibre das ansas, edema e apagamento das pregas, e floculação do contraste [13], tempo de transito normal [13] ou aumentado [3]. O clister opaco pode mostrar dilatação cólica [3,13] ou uma frequência elevada de divertículos [14]. Uma avaliação sistemática do tubo digestivo efectuada por CARNEIRO CHAVES (comunicação pessoal), revelou as alterações descritas no quadro II. Os resultados não diferem dos já descritos. Destaca-se a normalidade do tempo de transito e o predomínio da dilatação do duodeno em relação ao estômago. A estase foi mais frequente no estômago do que no duodeno. O espessamento das pregas foi, também, um achado frequente, contrariamente ao que foi descrito em outros estudos.

Estudos histopatológicos – Um estudo efectuado por Gouveia Monteiro, recorrendo à biopsia do intestino delgado com a cápsula de Crosby, permitiu detectar a presença de amilóide em cerca de 80% dos os casos, estando principalmente depositada na muscularis mucosae, junto aos vasos da submucosa e, em alguns casos, entre os componentes glandulares [15]. A deposição de amilóide na PAF é inferior à que se observa nas amiloidoses AL e secundárias [16]. Não existe relação entre a extensão dos depósitos da amilóide e o tempo de evolução da doença [3, 5]. Os estudos efectuados em cadáveres por PEREIRA GUEDES concordam com estes achados [17].

Estudos da inervação do tubo digestivo – existe alguma discrepância nos relatos de observações dirigidas à inervação intrínseca do tubo digestivo. ANTÓNIO GUIMARÃES et al., encontraram alterações nos plexos de Auerbach em todos os casos [18]. No entanto, os neurónios sobreviventes não apresentavam alterações degenerativas e não foi encontrada amilóide no interior dos gânglios. Não foram encontradas alterações nos plexos nervosos submucosos, mesmo nas situações em que estavam rodeados por substância amilóide. Existe uma apreciável diminuição no número de nervos NANC (não adrenérgicos e não colinérgicos) contendo óxido nítrico, contrastando com o que se pode observar em formas secundárias de amiloidose [19]. De igual modo, em biopsias da parede rectal, foi demonstrada uma depleção de catecolaminas nos nervos adrenérgicos intramurais [20] e diminuição do número de células autónomas pré-ganglionares [21].

Avaliação endoscópica – O exame endoscópico revela frequentemente uma mucosa de aspecto normal, não fornecendo a endoscopia aspectos que se possam considerar típicos derivados da infiltração por amilóide. Ao

contrário do que tem sido descrito para as outras formas de amiloidose, não se encontram aqui o aspecto granular da mucosa, as alterações pseudotumorais ou as ulcerações, devidas a depósitos amilóides [16, 22]. O aspecto endoscópico mais frequente e característico nos casos de PAF é a observação de hipomotilidade e estase alimentar [14]. Realizámos fibroendoscopia alta em 20 doentes com PAF. Encontrámos esofagite péptica em 2 casos e uma úlcera gástrica num doente. Em todos os casos, a mucosa não apresentava sinais de infiltração por amilóide. A estase gástrica, definida pela presença de alimentos no estômago após um jejum de 10 horas, estava presente em 10 doentes. Efectuamos, dum modo sistemático, biópsia no antro e no bolbo duodenal. Os depósitos de amilóide foram encontrados no antro em um caso e no bolbo em 5 casos. Também nas fibrossigmoidoscopias que efectuámos a 23 doentes com PAF, não encontramos alterações da mucosa.

Após termos considerado, dum modo geral, as alterações que se podem encontrar nos estudos radiológicos e endoscópicos do aparelho digestivo, passaremos de seguida analisar, para cada órgão, os resultados dos estudos efectuados em doentes com PAF que estão actualmente disponíveis.

Boca, faringe e esófago

Alterações da deglutição – o estudo contrastado por videofluoroscopia permite detectar alterações da deglutição (detectadas em 6 de 7 doentes que estudámos). As alterações da deglutição poderão reflectir o envolvimento dos pares cranianos no processo [23]. A que mais frequente encontramos, foi a fraca movimentação da base da língua na fase de passagem do bolo alimentar da boca para a faringe, sendo esta diminuição da competência do conjunto língua/palato responsável por uma diminuição da força propulsiva nesta fase da deglutição (fig. 2). Esta



Figura 2. Estudo videofluoroscópico da deglutição numa doente com PAF. Em (A), nota-se o início da entrada do bolo alimentar na orofaringe. Em (B), nota-se a propulsão dos músculos da base da língua, que é insuficiente, não existindo a normal obliteração do espaço entre a língua e o palato mole. Em (C), continua a não haver aposição, e o contraste passa a faringe. Em (D), observa-se a estase valecular do contraste da deglutição anterior, numa fase que novo *bolus* se dirige para a faringe. A cinética é normal, mas existe diminuição da força propulsiva

anomalia poderá depender da disfunção dos músculos que controlam os movimentos da base da língua, cuja inervação é dependente do plexo faríngeo e do nervo facial.

Motilidade do esófago – os estudos radiológicos sugerem alterações da motilidade esofágica [24]. Os escassos estudos manométricos do esófago efectuados em doentes com PAF mostram que não existem alterações no esfíncter esofágico superior, assim como da função motora do terço superior do esófago. Pelo contrário, descreveram-se várias alterações na função motora dos dois terços inferiores do esófago, como uma acentuada diminuição da amplitude das ondas peristálticas ou mesmo aperistaltismo, com resposta parcial à administração de neostigmina (agonista colinérgico) e inibição com a escopolamina (antagonista colinérgico) e a terbutalina (agonista beta-adrenérgico) um efeito inverso [25, 26]. Também se descreveram outras anomalias inespecíficas da motilidade. No entanto, em muitas situações a manometria pode ser perfeitamente normal. Nos doentes com PAF, a distensão de um balão no esófago provoca menos desconforto ou dor torácica, parecendo haver uma diminuição da sensibilidade para a distensão. Deste modo, a disfagia nos doentes com PAF por resultar do envolvimento dos pares cranianos ou do vago.

Esfíncter esofágico inferior (EEI) – a pressão de repouso do esfíncter esofágico inferior pode ser normal ou elevada, podendo-se constatar em alguns casos um relaxamento incompleto em resposta à deglutição. Nas situações mais graves, a associação de aperistaltismo do corpo com aumento da pressão e relaxamento incompleto do EEI adquire um padrão manométrico do tipo acalásico [26]. Esta normalidade ou mesmo elevação das pressões do EEI contrasta com a observação radiológica de refluxo gastro-esofágico (RGE) feita por outros investigadores [3]. No entanto, a incidência de sintomas típicos de RGE é baixa (19%) [6], o que poderá ser devido à possibilidade de existência de hipocloridria nestes doentes, ou à diminuição da sensibilidade dolorosa. A inexistência de séries publicadas com resultados de estudos de pHmetria ambulatória em doentes com PAF, impossibilita o esclarecimento deste assunto.

Estômago

Motilidade – Os estudos endoscópico e radiológico mostram estase alimentar, sendo notórias a hipomotilidade do antro e hipotonia pilórica após a passagem forçada do endoscópio [14]. O esvaziamento gástrico foi também avaliado recorrendo aos marcadores radiopacos [27] ou radioisótopos [28]. Estes estudos confirmam a elevada frequência de gastroparesia nos doentes com PAF.

Secreção gástrica – Os estudos existentes demonstram que estes doentes podem ter diminuição da secreção gás-

trica em cerca de 2/3 dos doentes. O facto de se encontrarem provas de Hollander anormais [3, 7] sugere que estes doentes têm disfunção vagal.

Intestino delgado

O emagrecimento é uma característica universal dos doentes com PAF, o que aponta para a possibilidade de existir má-absorção intestinal nesta doença [29]. A escolha das técnicas e a valorização dos resultados obtidos no estudo da absorção intestinal destes doentes tem grandes dificuldades. Por um lado, nas provas de tolerância em que se estuda a absorção de substâncias administradas por via oral, as perturbações do esvaziamento gástrico podem falsear os resultados. A esta causa de erro, há a acrescentar outras, como o consumo por bactérias se existir uma proliferação bacteriana anormal no intestino delgado e a retenção urinária frequentemente observada nestes doentes, alterações que justificam o escasso valor de provas como a da D-xilose ou de Schilling.

Resultados dos estudos da absorção intestinal – Não é frequente a ocorrência de resultados anormais nas provas de tolerância oral à glicose ou à lactose [7]. A prova da D-xilose tem sido descrita como anormal numa percentagem que varia entre 37,5% e 90% [2,3,7]. GOUVEIA MONTEIRO (1973) utilizou, também, no estudo da absorção intestinal a trioleína, o ácido oleico, a RISA e a prova de Schilling, com as quais demonstrou resultados anormais em, respectivamente, 43,5 %, 26,3 %, 35,3 % e 18,2 % dos doentes estudados. A prova de Schilling forneceu resultados anormais em 4,4% [7] e 18,2% [3]. A esteatorreia foi documentada em 50% de doentes suecos [7]. Foi observada com maior frequência nos doentes com diarreia pronunciada e constante.

A proliferação bacteriana na PAF – as alterações motoras podem ser responsáveis pela maior parte dos sintomas observados na PAF e pela estase que determinam podem favorecer o aparecimento de uma proliferação bacteriana anormal no intestino delgado, para a qual pode também contribuir a diminuição ou ausência de secreção clorídrica no estômago. Estas alterações são, muito provavelmente, uma consequência da disfunção do sistema nervoso autónomo, cuja presença frequente nestes doentes tem sido demonstrada. As biópsias jejunais, estudadas por microscopia de dissecção, por microscopia óptica e microscopia electrónica, são morfológicamente normais e a infiltração parietal por substância amilóide ou a atrofia do músculo liso não parecem ser suficientemente importantes para justificar as anomalias presentes [3]. Esta hipótese é comprovada de forma indirecta pelo recurso aos testes respiratórios com ácidos biliares [7, 30],

assim como pela normalização da prova de Schilling e da prova de D-xilose ou até pela redução da redução da esteatorreia quando se administram antibióticos [3,7,30]. Contudo, a terapêutica antibiótica nem sempre se associa a uma melhoria clínica da diarreia e da esteatorreia [7]. Deste modo, é difícil aceitar que as alterações da função intestinal possam resultar apenas deste mecanismo. Outros mecanismos poderão estar presentes, quer relacionados com a função motora, a função de absorção, ou as hormonas digestivas.

Má-absorção de sais biliares – Se bem que a proliferação bacteriana possa condicionar má-absorção de sais biliares, esta pode ocorrer isoladamente. Estudos pelos testes respiratórios efectuados com o ácido 75Se-taurohomocólico (SeHCAT), mostraram uma perda substancial de ácidos biliares em 65% dos doentes com PAF, existindo uma correlação significativa com a duração dos sintomas digestivos, mas não com o grau deposição de amilóide no intestino ou com o tempo de duração da polineuropatia [31]. Esta má-absorção de sais biliares, que pode ocorrer na ausência de lesões histológicas no ileon e cólon, poderá não ser devida à deposição de amilóide na parede e ser consequência da dismotilidade do delgado. Parece ser um mecanismo importante na diarreia que acompanha a PAF e explicar a ausência de resposta ao tratamento antibiótico. Estudos posteriores demonstraram que se poderá relacionar com a desnutrição destes doentes [32].

Hormonas digestivas – é provável que alterações das hormonas digestivas nos doentes com PAF interfiram na função do intestino delgado, não só sob o ponto de vista motor, mas também na própria capacidade de absorção. Os estudos de imuno-histoquímica demonstraram haver uma diminuição do conteúdo de células endócrinas no duodeno e recto, não havendo correlação com o grau de depósitos de amilóide presentes [33,34]. Estas alterações regridem após o transplante hepático [35]. O significado destes achados está ainda por determinar. Sabe-se que estas hormonas têm um importante papel regulador na função do intestino delgado, afectando não só a motilidade, como a própria capacidade absorptiva do órgão, exercendo efeitos modulador a vários níveis, nomeadamente a superfície epitelial, a capacidade secretora, ou o fluxo sanguíneo. É possível que tenha um lugar na patogenia da disfunção do delgado na PAF.

Cólon, recto e ânus

Nos estudos do transito da barita, GOUVEIA MONTEIRO referiu-se à lentidão da sua progressão nos casos de obstipação. Nos casos que foram estudados com clister opaco, observou uma predominância de dilatação ou hi-

potonia. Na recto-sigmoidoscopia, fez referência ao aspecto normal da mucosa e ao colapso das paredes do recto, que se mostravam pregueadas, assim como à dificuldade de insuflação do órgão devido ao relaxamento anal [3]. Em investigações não publicadas, mas referidas de um modo sumário [3], FAUSTO PONTES e GOUVEIA MONTEIRO procederam ao seu estudo por manometria e radiotelemetria, confirmando a hipomotilidade já sugerida pela radiologia, quer no período basal, quer após estimulação pela refeição ou após a administração de prostigmina.

Procedemos a um estudo sistemático da disfunção ano-recto-cólica em doentes com PAF, com e sem NSM e com vários tipos hábito intestinal predominante [4]. Este estudo, que recorreu à manometria ano-rectal, manometria do cólon, provas de continência, electromiografia, defecografia e estudo do tempo de transito do cólon com marcadores radiopacos, permitiu concluir que os doentes com PAF desenvolvem alterações dos diversos componentes da unidade funcional ano-recto-cólica, responsáveis por perturbações do transito intestinal e por sintomas de disquesia e incontinência anal. Estas alterações podem surgir precocemente na evolução da doença, antecedendo a neuropatia sensorimotora, e resultam do envolvimento dos mecanismos neurológicos que controlam esta unidade, muitos dependentes do sistema nervoso autónomo. No entanto, o desenvolvimento da neuropatia sensorimotora acompanha-se de uma agravamento desta disfunção.

Se considerarmos que a unidade funcional ano-recto-cólica é composta por 3 componentes (propulsivo – cólon; capacitativo – recto; resistivo – esfíncteres anais e pavimento pélvico), as alterações que encontramos nestes estudos na unidade funcional ano-recto-cólica, podem-se agrupar em cada um dos componentes: sistemas resistivo, capacitativo e propulsivo.

Sistema resistivo – detectaram-se *alterações da sensibilidade dos receptores da margem anal* ou dos reflexos que são condicionados pela sua estimulação. Apareceram apenas em doentes com neuropatia do nervo pudendo e com neuropatia sensorimotora. Provavelmente, reflectem o envolvimento de componentes sensitivos deste reflexo. Também se detectou uma *disfunção do esfíncter anal interno* (EAI), por neuropatia sagrada ou por envolvimento da sua inervação simpática, traduzido pelos seguintes achados: diminuição da pressão anal de repouso (mais acentuada nos doentes com incontinência); flutuações da pressão anal de repouso do tipo de ondas lentas em mais de 85% dos doentes e flutuações do tipo de ondas ultra-lentas em mais de 65% dos doentes (com ou sem neuropatia sensorimotora); (Fig. 3) relaxamentos espontâneos do canal anal, secundários a actividade motora propagada

no cólon (mais prolongados nos doentes com incontinência); relaxamento esfinteriano após distensão rectal mais pronunciado e prolongado (alteração mais acentuada nos doentes com incontinência e com neuropatia sensorimotora e que se acentuou à medida que há uma progressão

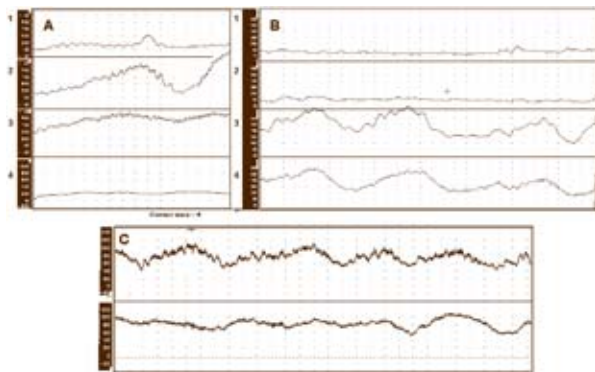


Figura 3. Exemplos de traçados da pressão anal de repouso com ondas ultra-lentas, obtidos em doentes com a mutação TTR Met 30 e com neuropatia sensorimotora. O traçado A refere-se a um doente com NSM iniciada há 5 anos, em estado II, com incontinência e alternância entre obstipação e diarreia. O intervalo entre cada divisão é de 10 seg. O traçado B refere-se a uma doente com NSM iniciada há 5 anos, em estado I, com incontinência e alternância entre obstipação e diarreia. O intervalo entre cada divisão é de 5 seg. O traçado C, referente aos canais situados na porção inferior do canal anal, provem de um doente com NSM iniciada há 7 anos, em estado III, com incontinência e hábito intestinal caracterizado predominantemente por diarreia. O intervalo entre cada divisão é de 10 seg.

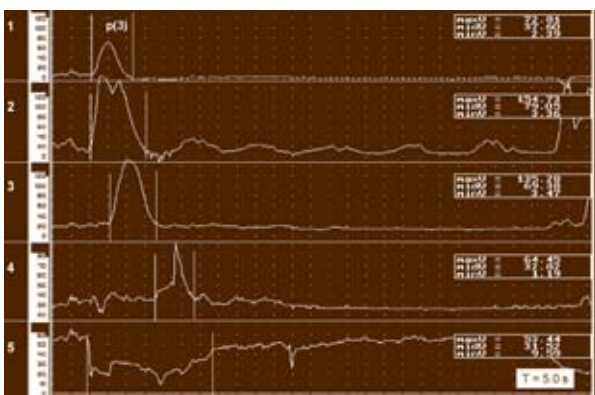


Figura 4. Traçado extraído a partir de uma manometria do cólon efectuada a um doente com 30 anos de idade, portador da mutação TTR Met 30, com neuropatia em estado I, com hábito intestinal caracterizado predominantemente por obstipação. Neste exame, os canais 1, 2 e 3 referem-se ao sigmóide, o canal 4 refere-se à transição recto-sigmoideia (12 cm da margem anal) e o canal 5 refere-se ao ânus. Neste segmento do registo, obtido 55 minutos após a aplicação de um supositório de bisacodil no recto, observa-se uma contração propagada de alta amplitude (a amplitude das ondas de pressão, observadas nos canais 1, 2, 3 e 4 era superior a 50 mmHg). O canal 5, correspondente ao ânus, evidencia um relaxamento, cujo início coincidiu com o aparecimento da contração propagada no sigmóide proximal. Este evento não se associou com a necessidade de defecar ou com a perda involuntária de fezes. Estas contrações foram assinaladas como o evento *p*.

da neuropatia sensorimotora); ressaltos exagerados da pressão anal após o relaxamento induzido pela distensão rectal. Também foi documentada uma *disfunção do esfíncter anal externo* (EAE), provavelmente secundária a neuropatia do nervo pudendo (encontrada em mais de

80% dos doentes com NSM, mas também presente em alguns doentes sem NSM), traduzida pelos seguintes achados: diminuição da capacidade de contracção voluntária do canal anal (mais acentuada nos doentes com incontinência e nos que desenvolveram NSM); perturbações das respostas contrácteis reflexas à estimulação da margem anal ou do recto (nos doentes com NSM); descoordenação do comportamento do EAE com o esforço defecatório (dissinergia), com ausência de inibição ou contracção paradoxal, que acompanha idêntico comportamento no pubo-rectal (dissinergia do pavimento pélvico). A *disfunção (dissinergia) do pavimento pélvico* (DPP) com o esforço defecatório, foi detectada por prova de expulsão de um balão, defecografia ou estudos electro-miográficos mostrando ausência de inibição ou contracção paradoxal do pubo-rectal com o esforço defecatório). Foi mais frequente nos doentes com disquesia, mas também foi detectada nos doentes sem disquesia. A *neuropatia do nervo pudendo* foi encontrada em 88,3% dos doentes com NSM e em 71,4% dos doentes sem NSM, sendo muito precocemente encontrada nesta doença.

Sistema capacitativo – foi frequentemente encontrada diminuição da sensibilidade rectal para a distensão de um balão (com frequência semelhante em doentes com ou sem NSM). A “compliance” rectal é normal. A inervação intrínseca do recto parece estar preservada, pois o reflexo recto-anal inibitório é facilmente provocado.

Sistema propulsivo - nos casos com obstipação, independentemente da presença de neuropatia sensorimotora, há atraso do trânsito no cólon esquerdo. A inércia cólica foi raramente observada. A obstipação pareceu resultar de alterações da motilidade do cólon esquerdo ou de alterações da sensibilidade rectal e da defecação. A resposta do cólon sigmóide à alimentação e à estimulação do recto com bisacodil esteve ausente em alguns dos doentes com obstipação, mas não em todos. Não existiu evidência para um exagero de contrações segmentares do sigmóide nos doentes com obstipação. Os doentes com diarreia e com incontinência tinham um exagero do aumento de motilidade após a alimentação ou após a aplicação de bisacodil no recto, com número exagerado de contrações propagadas de alta amplitude. Houve preservação da resposta do cólon sigmóide à estimulação do recto com bisacodil (Fig. 4), o que indica que a inervação intrínseca do cólon está preservada.

Deste modo, a patogenia dos diferentes sintomas da disfunção ano-recto-cólica nestes doentes é multifactorial. A incontinência anal nos doentes com PAF, pode resultar das seguintes alterações: diminuição da sensibilidade rectal; diminuição da pressão anal em repouso;

diminuição da capacidade de contracção voluntária do ânus; reflexos de amostragem anormalmente prolongados; exagero da actividade motora propulsiva do cólon; presença de fezes líquidas. A obstipação pode resultar de: diminuição da sensibilidade rectal; dissinergia do pavimento pélvico; alterações na resposta do cólon à estimulação pela refeição.

Por estes estudos, concluiu-se que os seguintes achados poderão ser úteis quando pretendemos saber se existem alterações próprias da PAF num doente portador da mutação TTR Met 30 e sem NSM: presença de ondas ultra-lentas no traçado da pressão anal de repouso; reflexo recto-anal inibitório prolongado e mais acentuado; ressaltos acentuados da pressão após o relaxamento do reflexo recto-anal inibitório e neuropatia do nervo pudendo na ausência de história obstétrica de risco ou de obstipação crónica.

Para se poder afirmar que as alterações atrás descritas podem traduzir alterações dos mecanismos de controlo autonómico nos doentes com PAF, será útil, realizar, no mesmo doente, outros exames da função autónoma, como os cardiovasculares, os urodinâmicos e o estudo dos reflexos pupilares e das respostas simpáticas cutâneas. Se for demonstrada a existência de alterações simultâneas nos outros exames, poderemos concluir da importância do estudo funcional ano-recto-cólico na avaliação global da neuropatia autónoma em doentes com PAF.

Com base nas alterações detectadas, podemos antever que algumas terapêuticas possam ser úteis para os doentes com PAF:

- Os doentes que na avaliação ano-rectal demonstrarem estar em risco de desenvolver incontinência deverão tentar corrigir a obstipação, para evitar traumatismos da inervação pélvica pelo esforço defecatório excessivo e poderão submeter-se a um programa de treinos de contracção esfinteriana, que podem, actualmente, ser efectuados no domicílio.
- Os doentes com obstipação, com base nas alterações distais do trânsito que foram encontradas, poderão beneficiar de programas de reabilitação da função defecatória (biofeedback), que poderão ajudar a reverter a dissinergia do pavimento pélvico e ensinar o doente a realizar um esforço defecatório mais eficaz.
- Os resultados dos estudos da motilidade do cólon pélvico sugerem-nos que a loperamida é, como a experiência clínica nos sugere, um tratamento racional para os doentes que se apresentam com diarreia e incontinência, pois este agente provoca uma diminuição da motilidade cólica e um aumento da tonicidade do esfíncter anal interno.

Terapêutica da disfunção digestiva na PAF

Tratamento sintomático

Na ausência de terapêutica da doença de base, o tratamento das manifestações digestivas é sintomático.

A administração de procinéticos melhora por vezes significativamente, embora de forma transitória, alguns doentes. Os fármacos de primeira escolha são a domperidona, pois a metoclopramida não deve ser administrada de forma prolongada, atendendo aos riscos de efeitos acessórios por acção sobre o sistema nervoso central. O tratamento com cisapride tem inconvenientes, uma vez que este fármaco pode, em casos raros, provocar alterações do ritmo cardíaco, a que estes doentes têm uma particular propensão.

O tratamento da obstipação revela-se difícil, pois a diminuição da actividade propulsiva torna pouco útil o uso de laxantes não irritantes, cuja actividade se baseia no aumento do volume das fezes. Na maior parte dos casos há, por isso, necessidade de recorrer a laxantes catárticos. Por vezes é necessário administrar enemas.

No tratamento da diarreia o uso de antibióticos quer absorvíveis como a tetraciclina [2, 17], quer não absorvíveis como a neomicina, pode ser tentado. Contudo, na nossa experiência o sucesso é limitado e, mesmo quando se consegue alguma melhoria, ela é transitória. Por isso, há necessidade de recorrer à loperamida, que reduz em alguns doentes de forma significativa o número de dejectões e a urgência da defecação. A hipótese da frequente presença da má-absorção dos sais biliares, independentemente da existência de proliferação bacteriana, leva a considerar o uso dos seus quelantes, nomeadamente a colestiramina, com a qual temos tido bons resultados.

O tratamento da disautonomia com a L-DOPS poderá também ter um efeito benéfico sobre a diarreia [38].

Tendo sido demonstrada a utilidade do octreótido, um análogo da somatostatina, no tratamento da diarreia por variadas causas, este poderá ser tentado nos casos refractários. Estudos preliminares demonstraram o seu efeito benéfico em quatro doentes com PAF [39].

Merecem ainda uma referência as medidas cirúrgicas de utilização pouco frequente, como a gastroenterostomia no tratamento da estase gástrica [3,7], a ileostomia no tratamento da obstipação crónica ou a colostomia nos doentes com diarreia e incontinência esfinteriana [7].

É possível e desejável que no futuro um melhor conhecimento das alterações fisiopatológicas condicione a utilização de medidas terapêuticas mais eficazes.

Efeitos da transplantação hepática nas manifestações digestivas da PAF

Não existem trabalhos com dedicação especial aos

efeitos da transplantação hepática sobre os sintomas e a disfunção digestiva nesta doença. Os diferentes trabalhos que abordam o impacto da transplantação nos sintomas e complicações da PAF sugerem o seu efeito benéfico nos sintomas neurológicos, especialmente quando efectuada numa fase precoce da doença. Apesar de se notar uma melhoria no estado geral e nutricional do doente, as perturbações digestivas parecem não se modificar com o processo [40]. Daí que a transplantação deva ser efectuada no início da doença, particularmente quando não existe um sério comprometimento funcional. Outros trabalhos sugerem uma diminuição da frequência de diarreia [41].

Também existem poucos estudos que incidam sobre a quantificação da disfunção digestiva em doentes com PAF, efectuada antes e depois da transplantação. Um estudo sueco avaliou, por cintigrafia (após ingestão de uma omelete marcada com ^{99m}Tc) e endoscopia digestiva alta a retenção gástrica em 22 doentes com PAF. Foi demonstrado que a retenção gástrica era frequente e que não se modificava significativamente após a transplantação, com excepção dos doentes com duração da doença inferior a 4 anos, nos quais se notou uma diminuição no tempo de esvaziamento (T50) [28]. Um estudo sobre a má-absorção dos sais biliares e das gorduras não mostrou modificações. Também não foi demonstrada diminuição da frequência de contaminação bacteriana do delgado (pelo teste respiratório de hidrogénio) [42]. Aguardam-se mais estudos neste campo, particularmente os que incidem sobre a motilidade digestiva. ■

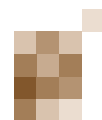
Bibliografia

- Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy. Familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of peripheral nerves. *Brain*, 1952; 75:408-427.
- Ribeiro do Rosário M, Antunes L, Barros F et al. Etudes sur la paramyloidose portugaise à forme polynévritique. II. Le syndrome digestive. *Act Neurop*. 1963, Suppl II: 19-28.
- Monteiro JG. The digestive system in familial amyloidotic polyneuropathy. *Am J Gastroenterol*, 1973; 60:47-59.
- Mascarenhas Saraiva M. Alterações da função ano-recto-cólica na Polineuropatia Amiloidótica Familiar. 1999. Tese de Doutoramento. Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar. Universidade do Porto.
- Steen L, Stenling R. The relationship between morphological findings and function of the small intestine in familial amyloidosis with polyneuropathy. *Scand J Gastroenterol*. 1983; 18: 961-68.
- Barrias S, Ramada J, Mascarenhas-Saraiva M, et al. Manifestações Digestivas na Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF). Livro de Resumos do Congresso Nacional de Gastroenterologia, 1994, Porto.
- Steen L. Gastrointestinal involvement in familial amyloidosis with polyneuropathy. A clinical study. Umea University Medical dissertations, 1983. New Series, 93
- Coutinho P, Martins da Silva A, Lopes Lima J, Resende Barbosa A. Forty years of experience with type I amyloid neuropathy. Review of 483 cases. In: Glenner GG, Pinho e Costa P, Falcão de Freitas A, eds. *Amyloid and amyloidosis*. 1980. Amsterdam: Excerpta Medica; 88-98.
- Sousa A, Coelho T, Morgado R, Coutinho P. Statistical analysis of factors which may influence the duration of familial amyloidotic polyneuropathy type I. *Arquivos de Medicina*. 1990; 3 (Suppl): 351-355.
- Ando Y, Shigehiro Y, Inoue M, et al. Disturbed metabolism of glucose and related hormones in familial amyloidotic polyneuropathy: hypersensitivities of the autonomic nervous system and therapeutic prevention. *Arquivos de Medicina*. 1990. 3 (Suppl): 345-350.
- Mascarenhas Saraiva M, Barrias S, Ramada J, Carneiro Chaves F, et al. Sintomas de disfunção ano-recto-cólica em doentes com Polineuropatia amiloidótica familiar (PAF). *Rev Port Coloproctologia*. 2006. in press
- Steen L, Ek B. Familial amyloidosis with polyneuropathy. A long term follow-up of 21 patients with special reference to gastrointestinal symptoms. *Acta Med Scand*. 1984; 214: 387-97.
- Rocha Pinto C, Ribeiro do Rosário M, Antunes L. Aspects radiologiques dans la paramyloidose de Corino de Andrade. *Ann Radiol*. 1959; 2: 11.
- Steen L, Oberg L. Familial amyloidosis with polyneuropathy. Roentgenologic and gastroscopic appearance of gastrointestinal involvement. *Am J Gastroenterol*. 1983;18: 961-968.
- Monteiro JG. Corino de Andrade paramyloidosis: its diagnosis by aspiration biopsy of the digestive tract. *Gastroenterology*; 1963; 99:118-22.
- Yoshimatsu S, Ando Y, Terazaki H, et al. Endoscopic and pathological manifestations of the gastrointestinal tract in familial amyloidotic polyneuropathy type I (Met30). *J Intern Med*. 1998; 243: 65-72.
- Pereira Guedes J. Anatomia Patológica da polineuropatia amiloidótica familiar (tipo português). *Boletim do Hospital Geral de Santo António*. 1776; 1: 51-59.
- Guimarães A, Monteiro L, Coutinho P. Pathology of the autonomic nervous system in Andrade type of familial amyloidotic polyneuropathy. In: Glenner GG, Pinho e Costa P, Falcão de Freitas A, eds. *Amyloid and amyloidosis*. Amsterdam: Excerpta Medica; 1980: 139-146.
- Nakamura K, Ando Y, Terazaki H, et al. Role of NANC nerves in the gastrointestinal function in patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) type I. *Neuromusc Disord* 1996; 6 (Suppl 1): S46.
- Rubenstein AE, Yahr MO, Mytileneou C, et al. Peripheral catecholamine depletion in amyloidotic amyloid neuropathy. *Mt Sinai J Med*. 1978; 45:782-9.
- Low PA, Dyck PJ, Okasaki H et al. The splanchnic autonomic outflow in amyloid neuropathy and Tangier disease. *Neurology*. 1981; 31:461-463.
- Tada S, Iida M, Yao T, et al. Endoscopic features in amyloidosis of the small intestine: clinical and morphologic differences between chemical types of amyloid protein. *Gastrointest Endosc*. 1994; 40: 45-50
- Santos M, Castro L, Rio E, Coutinho P. Cranial nerve involvement in type I (TTR Met 30) familial amyloidotic polyneuropathy. *Arquivos de Medicina*. 1990; 3 (Suppl): 275-278.
- Lucas G, Rosário MR, Antunes L. O esofagograma em patologia esofágica. II - Na amiloidose de tipo português. *Medicina Universal*, 1966; 9: 865.
- Burakoff R, Rubinow A, Cohen AS. Esophageal manometry in familial amyloid Polyneuropathy. *Am J Med*. 1985; 79: 85-89.
- Bjerle P, Ek B, Linderholm H, Steen L. Oesophageal dysfunction in familial amyloidosis with polyneuropathy. *Clinical Physiology*. 1993; 13: 57-69.
- Feurle GE. Pathophysiology of diarrhea in patients with familial amyloid neuropathy. *Digestion*. 1987; 36: 13 - 17.
- Suhr OB, Anan I, Ahlstrom KR, Rydh A. Gastric emptying before and after liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type (Val30Met). *Amyloid*. 2003; 10(2): 121-6.
- Leite I, Correia M, Nunes B, et al. (1990). The loss of weight in type I Familial amyloidotic polyneuropathy. A preliminary study. *Arquivos de Medicina*. 1990; 3 (Suppl): 341-344.
- Suhr O, Danielsson A, Horstedt P, Stenling R. Bacterial contamination of the small bowel evaluated by breath tests, ^{75}Se -labelled homocholeic-tauro acid, and scanning electron microscopy. *Scand J Gastroenterol*. 1990; 25: 841-852.
- Suhr O, Danielsson A, Steen L. Bile acid Malabsorption caused by gastrointestinal motility dysfunction ? An investigation of gastrointestinal disturbances in familial amyloidosis with polyneuropathy. *Scand J Gastroenterol*. 1992; 27:201-207.
- Suhr O, Danielsson Å, Holmgren G, Steen L. Malnutrition and gastrointestinal dysfunction as prognostic factors for survival in familial amyloidotic polyneuropathy. *J Internal Medicine*. 1994; 235:479-85.
- El-Salhy M, Suhr O, Stenling R, et al (1994). Impact of familial amyloid associated polyneuropathy on duodenal endocrine cells. *Gut*. 1994;35:1413-18.
- El-Salhy M, Suhr O. Endocrine cells in rectal biopsy specimens from patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Scand J Gastroenterol*. 1996; 31: 68-73.

35. Anan I, El-Salhy M, Nyhlin N, Suhr OB. Liver transplantation restores the endocrine cells in patients with familial amyloidotic polyneuropathy. Proceedings of the 4th International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy and Other Transthyretin Related Disorders, 1999 Umeå, Sweden: 33.
36. Monteiro JG. Polineuropatia amiloidótica familiar - Clínica e fisiopatologia do seu síndrome digestivo. *Jornal da SCML*. 1970; 134(3):109-148.
37. Mascarenhas Saraiva M, Viana Pinheiro A, Carneiro Chaves F, et al. Alterações da função defecatória em Doentes com polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF). *Revista Portuguesa de Coloproctologia*. 1995; 1: 8-28.
38. Ando Y, Gotoh T, Kawaguchi Y, et al. (1995 d). Intranasal L-threo-3,4,-dihydroxyphenylserine in treating diarrhea associated with familial amyloidotic polyneuropathy. *Pharmacotherapy*; 15: 345-349.
39. Carvalho M, Alves M; Sales Luis ML. Octreotide--a new treatment for diarrhoea in familial amyloidotic polyneuropathy [letter]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.1992; 55: 860-861
40. Suhr OB. Impact of liver transplantation on familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) patients' symptoms and complications. *Amyloid*. 2003;10 Suppl 1:77-83
41. Sharma P, Perri RE, Sirven JE, Zeldenrust SR, et al. Outcome of liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy. *Liver Transpl*. 2003;9(12):1273-80.
42. Lang K, Wikstrom, Danielsson A, e tal. Outcome of gastrointestinal complications after liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy. *Scand j Gastroenterol*. 2000; 35: 985-989.

Correspondência:

Prof. Doutor Miguel Mascarenhas Saraiva
Serviço de Gastrenterologia
Hospital Geral de Santo António
Largo Abel Salazar
4099-001 PORTO, Portugal
miguelms@manoph.pt



Emagrecimento e Desnutrição na Polineuropatia Amiloidótica Familiar de Tipo Português

Weight Loss and Undernutrition in Familial Amyloidotic Polyneuropathy of Portuguese Type

Isabel Fonseca

Unidade de Nutrição e Unidade Clínica de Paramiloidose; Hospital Geral de Santo António, Porto.

Sumário

A polineuropatia amiloidótica familiar de tipo português (PAF) é uma doença autossómica dominante, caracterizada pela deposição sistémica de uma variante da transtirretina. A perda de peso e a desnutrição são complicações frequentes da PAF.

Tal como em qualquer outra patologia, a desnutrição ocorre por diminuição da ingestão alimentar e/ou absorção nutricional e por aumento das perdas e necessidades nutricionais. No decurso da doença praticamente todos os doentes apresentam perturbações digestivas, o que contribui para explicar a perda de peso não intencional e a deterioração do estado nutricional. Nalguns casos o emagrecimento ocorre antes do aparecimento da sintomatologia gastrointestinal o que sugere uma possível alteração no metabolismo energético e aumento das necessidades nutricionais.

A amplitude e gravidade da desnutrição associada à PAF justificam a necessidade de intervir no seu curso e criar terapêuticas nutricionais eficazes. A intervenção nutricional pode prevenir e atenuar a perda de peso e diminuir o risco de desnutrição. Para isso é fundamental criar meios para que essa intervenção seja possível.

Abstract

Familial amyloidotic polyneuropathy of Portuguese type (FAP-I) is an autosomal dominant disorder classified as systemic amyloidosis that is caused by mutated transthyretin. Weight loss and undernutrition are frequent and serious complications of FAP-1. The causes of malnutrition and nutritional deterioration in FAP-1 patients are multifactorial. Almost all patients develop gastrointestinal disturbances, which can explain the weight loss and deterioration of nutritional status. Metabolic rate may also increase in spite of decreases in energy intake, thus causing a significant increase in nutritional needs and further nutritional depletion.

Because undernutrition has been identified as a poor prognostic factor in disease outcome, prompt nutritional intervention is necessary. As nutritional support can lead to improvement in nutritional status, it is essential to have resources to make possible an appropriate nutrition intervention.

Introdução

A polineuropatia amiloidótica familiar tipo I (tipo português) é uma doença autossômica dominante, caracterizada pela deposição sistêmica de substância amilóide. Nos indivíduos atingidos, a valina é substituída pela metionina durante a síntese da transtirretina (pré-albumina), passando a ser produzida uma proteína amiloidogénica, a TTR V30M, que se deposita no espaço extracelular dos tecidos.(1,2) A manifestação desta doença é tardia surgindo geralmente na idade adulta, entre os 25 e os 35 anos.(3,4) Na maioria dos doentes a manifestação clínica inicial é uma polineuropatia sensitivo-motora periférica que se inicia nos membros inferiores e que posteriormente atinge os membros superiores.(3) Subsequentemente surgem as manifestações motoras que incluem alterações da função gastrointestinal, como obstipação, náuseas, vômitos e diarreia. A doença é progressiva e usualmente fatal 10 a 14 anos após o aparecimento dos sintomas, a não ser que seja possível o transplante hepático.(4,5)

A perda de peso e a desnutrição são complicações frequentes da polineuropatia amiloidótica familiar associada à mutação TTR V30M ou de tipo português (PAF). A desnutrição ocorre secundariamente à evolução da doença e pode ser aguda ou crónica, conforme se instala de forma rápida ou progressiva.

A desnutrição é uma situação patológica que resulta do desajustamento entre a ingestão e/ou absorção de nutrientes e as necessidades nutricionais diárias. Quando esse desequilíbrio é negativo, isto é, quando a quantidade de nutrientes ingerida e absorvida é substancialmente inferior ao necessário, gera-se uma situação de malnutrição causada por carência nutricional e designada por desnutrição.(6)

As causas da desnutrição na PAF são múltiplas. No decurso da doença praticamente todos os doentes apresentam perturbações digestivas, que implicam perda de peso não intencional e deterioração do estado nutricional.(4,7) Outras manifestações clínicas, usualmente envolvidas na patogenia da desnutrição, acompanham a progressão desta polineuropatia e induzem ingestão e aproveitamento insuficiente de nutrientes e modificam o metabolismo energético.

Diminuição da ingestão alimentar

A anorexia condiciona quase sempre um défice no aporte de nutrientes. Na PAF, a anorexia é causa frequente de ingestão alimentar insuficiente. A perda do apetite surge por factores psicológicos, nomeadamente depressão, ou por causas físicas condicionadas por alterações

neurológicas e/ou digestivas, como a disfagia, o enfartamento e a obstipação.(7)

Na altura do diagnóstico e principalmente com o início da sintomatologia da PAF muitos doentes desenvolvem quadros de ansiedade e depressão, que se manifestam clinicamente por alterações do comportamento alimentar e perda do apetite. Com a progressão da doença muitos doentes vêm-se forçados a abandonar a sua actividade profissional e alterar a sua vida familiar, o que implica quase sempre uma diminuição na ingestão alimentar.

Por outro lado, as manifestações clínicas que surgem com a evolução desta polineuropatia, associadas ou não a factores de ordem psicológica, dificultam a ingestão adequada e regular de alimentos, nomeadamente por disfagia, enfartamento, náuseas e vômitos.(7) A mastigação deficiente por lesões da mucosa oral e a xerostomia, frequentemente observada nestes doentes, tornam a deglutição difícil e condicionam a ingestão alimentar. Alterações da sensação olfactiva e gustativa diminuem o apetite e contribuem para uma alimentação insuficiente.(8,9) A diarreia pós-prandial, muito comum nesta patologia, obriga a jejum prolongado sempre que são necessárias saídas do domicílio, o que compromete seriamente a ingestão alimentar adequada às necessidades nutricionais.

Diminuição da absorção dos nutrientes

As patologias que atingem o tubo digestivo interferem frequentemente na absorção dos nutrientes.(10) A PAF não é excepção. A má absorção é responsável pelo aumento das perdas nutricionais constituindo uma causa frequente de perda de peso e de desnutrição nestes doentes.(11)

A etiopatogenia da má absorção na PAF é multifactorial. Algumas alterações gastrointestinais, tanto a nível estrutural como funcional, afectam a absorção dos nutrientes, principalmente de hidratos de carbono e gorduras, resultando na intolerância à lactose e à gordura.(11) Por outro lado, a ocorrência de perturbações gástricas e alterações na motilidade intestinal, nomeadamente hipocloridria, estase gástrica e hipocinésia, incrementam a proliferação bacteriana no intestino, o que contribui para a má absorção.(10) Por sua vez, a diarreia persistente que caracteriza esta patologia, principalmente nas fases mais avançadas, actua como factor coadjuvante, sendo responsável pela diminuição da absorção dos nutrientes, nomeadamente micronutrientes como zinco, vitaminas B₆, B₁₂, A e E.(12) Adicionalmente, náuseas e vômitos pós-prandiais decorrentes da diminuição da motilidade gástrica implicam perdas

nutricionais significativas e contribuem para agravar a depleção nutricional.(7)

Aumento das necessidades nutricionais

O metabolismo é um factor determinante na etiopatogenia da desnutrição. Do ponto de vista termodinâmico a perda de peso ocorre em resultado de um desequilíbrio entre a ingestão e o gasto energético. Aumentando o metabolismo basal, como acontece nas infecções, queimaduras e outras situações hipermetabólicas, o gasto energético é maior e, se não for compensado por um aumento da ingestão calórica, o peso diminui inevitavelmente.(13-15)

Numa patologia como a PAF em que a ingestão alimentar está frequentemente reduzida e a absorção nutricional comprometida, é provável que as necessidades nutricionais aumentem na presença de febre e infecções oportunistas. Assumindo que, tal como noutras patologias, a resposta neuro-endócrina do organismo a infecções e outras situações de stress provoque um acréscimo no metabolismo, com consequente aumento das necessidades nutricionais, a não compensação desse aumento metabólico pela ingestão alimentar agrava o défice nutricional já existente e promove o catabolismo.(13,14)

Não existem estudos sobre as alterações metabólicas dos doentes com PAF. No entanto, é possível que uma alteração no metabolismo seja o primeiro indicador do início da progressão da doença. O emagrecimento surge precocemente.(4) Mesmo antes das manifestações motoras a nível gastrointestinal. Nalguns doentes a perda de peso é o sintoma que alerta para a possibilidade de que algo não está bem, sendo muitas vezes coincidente com as perturbações iniciais da sensibilidade e antes das manifestações digestivas. Um estudo realizado em 312 doentes com PAF concluiu que 87,3% dos casos tinha perdido pelo menos 10% do seu peso habitual no primeiro ano de evolução da doença. Nalguns casos a perda de peso surgiu em associação com sintomas neurológicos e/ou digestivos, mas noutros a perda ponderal ocorreu isoladamente, e antes do aparecimento da sintomatologia motora.(16) Foi também referido que 40% da perda ponderal total dos doentes PAF estudados ocorria no primeiro ano de evolução, apesar de 2/3 dos casos não apresentar sintomatologia digestiva. Pelos autores foi sugerido que factores metabólicos pudessem estar implicados na perda de peso que caracteriza os doentes com PAF, para além da influência esperada das perturbações gastrointestinais.(16)

Algumas patologias como o cancro, a síndrome de imunodeficiência adquirida, a diabetes mellitus, entre outras, alteram processos metabólicos e aumentam o metabo-

lismo basal e consequentemente o gasto energético total.(15) É possível que uma situação similar ocorra na PAF. Um aumento do gasto energético e das necessidades nutricionais não compensados pela ingestão alimentar implicaria um balanço energético negativo e consequentemente o emagrecimento. Isso explicaria a perda de peso que ocorre nas fases iniciais da PAF e que antecede a sintomatologia gastrointestinal. As perturbações digestivas que surgem subsequentemente agravariam a perda ponderal e a deterioração nutricional e dificultariam, ou impossibilitariam mesmo, a recuperação do peso perdido e a melhoria do estado nutricional.

Terapêutica Nutricional

A amplitude e gravidade da desnutrição associada à PAF justificam a necessidade de intervir no seu curso e criar terapêuticas nutricionais eficazes.

Escolher os alimentos certos não é fácil nesta patologia. Não há evidência que um alimento específico possa causar ou contribuir para a ocorrência de náuseas, vômitos, diarreia ou qualquer outra sintomatologia gastrointestinal. Mesmo assim, os doentes diminuem a ingestão alimentar de forma voluntária com o objectivo de reduzir a intensidade da sintomatologia, principalmente da diarreia. Compensar esse défice alimentar, muitas vezes diário, não é fácil.

As indicações para a suplementação entérica artificial de doentes com PAF são similares às de outras doenças crónicas.(17) Incluem a ingestão alimentar diminuída, a absorção nutricional comprometida, as perdas e as necessidades nutricionais aumentadas. Dependendo do tipo de patologia, a suplementação entérica promove um balanço energético positivo, aumento de peso e melhoria do estado nutricional, com consequente diminuição da morbidade e mortalidade.(17-19)

No nosso país, as dificuldades crescem porque os suplementos nutricionais não são comparticipados e a maioria dos doentes não pode suportar os custos. Isso faz com que a intervenção nutricional na PAF se limite apenas a medidas gerais dada a impossibilidade de fazer mais.

Conclusão

O estado nutricional do doente com PAF deteriora-se à medida que a doença evolui. A desnutrição surge com a progressão da doença e as consequências adversas da depleção nutricional progressiva aumentam a morbidade e a mortalidade, tal como acontece noutras patologias e nomeadamente após o transplante hepático.(17-22)

Embora muito pouco tenha sido publicado sobre a deterioração nutricional dos doentes com PAF, a experiência

pessoal da autora nesta área confirma que a intervenção nutricional pode atenuar a perda de peso e prevenir estados de carência graves. Mas é fundamental haver meios para que essa intervenção seja possível. ■

Bibliografia

1. Costa PP, Figueira A, Bravo F: Amyloid fibril protein related to prealbumin familial amyloidotic polyneuropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75: 4499-4503.
2. Saraiva M, Birkin S, Costa PP, Goodman DS: Amyloid fibril protein in familial polyneuropathy Portuguese Type. Definition of molecular abnormality in transthyretin (prealbumin). *J Clin Invest* 1984; 74:104-19
3. Andrade C: A peculiar form of peripheral neuropathy: familiar atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves *Brain* 1952; 75: 408-27
4. Coutinho P, Martins da Silva A, Lopes Lima J, Resende Barbosa A. Forty years of experience with type I amyloid neuropathy. Review of 483 cases. In: Glenner GG, Pinho e Costa P, Falcao de Freitas A, editors. *Amyloid and amyloidosis*. Amsterdam: Excerpta Medica; 1980. p. 88-98
5. Sousa A, Coelho T, Morgado R, Coutinho P: Statistical analysis of factors which may influence the duration of familial amyloidotic polyneuropathy type I. In Costa PP, Freitas AF, Saraiva MJ (eds). *Familial Amyloidotic Polyneuropathy and Other Thransthyretin Related Disorders*. Arquivos de Medicina Porto, 1990, 351-355.
6. Torún B, Chew F: Protein-Energy Malnutrition. In Shills ME, Olson JA, Shike M eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 8th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1994: 950-976
7. Gouveia JG: The digestive system in familial amyloidotic polyneuropathy. *Am J Gastroenterol*. 1973;60:47-59
8. Gariballa SE, Sinclair AJ: Assessment and treatment of nutritional status in stroke patients. *Postgrad Med J* 1998; 74: 395-9
9. Babameto G, Kotler DP: Malnutrition in HIV infection. *Gastroenterol Clin North Am* 1997; 26: 393-415
10. Papini BJS, Dichi JB, Dichi I, et al: Protein energy malnutrition as a consequence of the hospitalization of gastroenterologic patients. *Arq Gastroenterol* 1997; 34: 13-21.
11. Steen LE, Ek BO: Familial amyloidosis with polyneuropathy. Aspects of the relationship between gastrointestinal symptoms, EMG findings and malabsorption studies. *Scand J Gastroent* 1984, 19:480-6
12. Feurle GE: Pathophysiology of Diarrhea in Patients with Familial Amyloid Neuropathy. *Digestion* 1987; 37: 13-17
13. Cerra FB: Hypermetabolism, organ failure and metabolic support (review). *Surgery* 1987; 101: 1-14.
14. Wilmore DW: Hormonal responses and their effect on metabolism. *Surg Clin North Am* 1976; 56: 999-1018
15. Pi-Sunyer FX: Overnutrition and undernutrition as modifiers of metabolic processes in diseases states. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(suppl):533-5377S
16. Leite I, Correia M., Nunes B, Amado J, Coutinho P: The loss of weight in type I Familial Amyloidotic Polyneuropathy – a preliminary study. In Costa PP, Freitas AF, Saraiva MJ (eds). *Familial Amyloidotic Polyneuropathy and Other Thransthyretin Related Disorders*. Arquivos de Medicina Porto, 1990: 341-4
17. Potter J, Langhorne P, Roberts M: Routine protein energy supplementation in adults: systematic review. *BMJ* 1998; 317: 495-501
18. Knowles JB, Fairbairn MS, Wiggs BJ, Chan-Yan C, Pardy RL. Dietary supplementation and respiratory muscle performance in patients with COPD. *Chest*. 1988;93:977-83.
19. Gallagher-Allred CR, Voss AC, Finn SC, McCamish MA. Malnutrition and clinical outcomes: the case for medical nutrition therapy. *J Am Diet Assoc* 1996; 96: 361-6
20. Lopes J, Russell DM, Whitwell J, Jeejeebhoy KN: Skeletal muscle function in malnutrition. *Am J Clin Nutr*. 1982;36:602-10
21. Suhr O, Danielsson Å, Holmgren, Steen L: Malnutrition and gastrointestinal dysfunction as prognostic factors for survival in familial amyloidotic polyneuropathy. *J Int Med* 1994; 235: 479-485
22. Suhr OB, Holmgren G, Steen L, Wikstrom L, Norden G, Friman S, et al: Liver transplantation in familial amyloidotic polyneuropathy. Follow-up of the first 20 Swedish patients. *Transplantation* 1995; 60: 933-8

Correspondência

Dra. Isabel Fonseca
Unidade Clínica de Paramiloidose
Hospital Geral de Santo António
R. D. Manuel II
4050-345 PORTO, Portugal
Tel/ Fax: +351-226066149/ +351-226068114
isabelfonseca@mail.telepac.pt

Anemia na Polineuropatia Amiloidótica Familiar *Anemia in Familial Amyloid Polyneuropathy*

Idalina Beirão

Serviço de Nefrologia e Unidade Clínica de Paramiloidose; Hospital Geral de Santo António, Porto.

Resumo

A polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) de tipo português é a amiloidose hereditária mais frequente, causada por uma variante amiloidogénica da transtiretina com a substituição de metionina por valina na posição 30 (TTR V30M). Esta doença hereditária, autossómica dominante, tem uma grande prevalência em Portugal, que representa o maior foco mundial da doença, seguido pelo Japão e pela Suécia. A principal manifestação da doença é uma neuropatia sensitiva, motora e autonómica, mas outras manifestações como nefropatia (proteinúria e insuficiência renal), alterações oculares e hematológicas podem ocorrer. Anemia normocítica normocrómica moderada foi observada em 39% dos doentes PAF suecos e em 35 doentes PAF japoneses foi encontrada anemia macrocítica hipocrómica.

Em Portugal, foi realizado um estudo retrospectivo em 165 doentes PAF para determinar a prevalência e as características da anemia (hemoglobina <11 g/dl nas mulheres e <11,5 g/dl nos homens). Neste estudo foram avaliados a cinética do ferro, os níveis séricos de vitamina B12, de ácido fólico e de eritropoietina. Os níveis de eritropoietina observados foram comparados com os níveis esperados para a hemoglobina encontrada, e comparados com os valores observados num grupo de 46 indivíduos saudáveis, num grupo de 16 portadores assintomáticos de TTR V30M e num grupo de 14 doentes com insuficiência renal crónica de outras etiologias. Neste estudo, 24,8% dos doentes apresentaram anemia normocítica normocrómica, associada com níveis séricos de eritropoietina significativamente mais baixos que os observados no grupo controle saudável ($P=0,003$). Os níveis de eritropoietina eram baixos para o grau de anemia e indetectáveis em 17,5% dos doentes. Estes baixos valores foram observados na ausência de anemia e de insuficiência renal e, por vezes, precediam a doença clínica. A produção de eritropoietina não foi agravada pela presença de disautonomia clinicamente evidente. Vinte doentes foram avaliados antes e após o transplante hepático e verificou-se que a produção inapropriada de eritropoietina se mantinha.

A anemia é uma manifestação comum nos doentes portugueses, e a baixa produção de eritropoietina assume um papel fulcral na sua génese. O transplante hepático mostrou ser ineficaz na correcção dos níveis de eritropoietina. Pelo contrário, observou-se uma correcção da anemia com a utilização da eritropoietina humana recombinante. A anemia da PAF deve ser considerada uma indicação para a utilização de eritropoietina humana recombinante fora do contexto de insuficiência renal.

Palavras chave: anemia, polineuropatia amiloidótica familiar, rim, eritropoietina, amiloidose, transtiretina

Abstract

Familial amyloid polyneuropathy (FAP) Portuguese-type is the most common form of hereditary amyloidosis, caused by an amyloidogenic variant of transthyretin with a substitution of methionine for valine at position 30 (TTR V30M). This hereditary disease, of autosomal dominant transmission, has a high prevalence in Portugal. In fact, Portugal represents the largest focus of disease, followed by Japan and Sweden. The main expression of this disease is a sensorimotor and autonomic neuropathy, but other manifestations such as nephropathy (proteinuria and renal failure), ocular and haematological abnormalities can occur. Moderate normocytic normochromic anemia was observed in 39% of the Swedish FAP patients and macrocytic and hypochromic anemia was reported in a group of 35 Japanese FAP patients.

In Portugal, a retrospective cross-sectional study was undertaken to determine the prevalence and characteristics of anemia in 165 FAP patients. Iron status, vitamin B12, folates and erythropoietin levels were evaluated. The erythropoietin levels were compared to the expected levels for the haemoglobin presented, and compared to the values found in one group of 46 apparently healthy subjects, one group of 16 asymptomatic carriers of FAP-trait and a group of 14 non-FAP patients with chronic renal insufficiency. In this study, normocytic and normochromic anemia was present in 24.8% of symptomatic FAP patients, associated with significantly lower serum erythropoietin levels than healthy controls ($P=0.003$). Erythropoietin levels were found lower than expected for the degree of anaemia and in 17.5% were undetectable. Low erythropoietin values were observed independently of the presence of renal failure or anemia and sometimes preceded clinical disease. No significant difference was found between patients with or without clinical autonomic dysfunction. Twenty patients were evaluated before and after liver transplant, and the defective production of erythropoietin remained.

Anemia in FAP type I is a common manifestation. The results clearly suggest a defective endogenous Epo production in the genesis of the anemia. Liver transplant proved to be ineffective to correct serum levels of erythropoietin. The use of recombinant human erythropoietin proved to be efficient in the treatment of these patients and should constitute an indication for recombinant human erythropoietin use outside the setting of uraemia.

Key words: anaemia, familial amyloid polyneuropathy, kidney, erythropoietin, amyloidosis, transthyretin

Introdução

A amiloidose familiar de tipo português (PAF), associada à variante amiloidogénica da transtirretina (TTR V30M), é uma doença hereditária autossómica dominante. Portugal representa o maior foco mundial da doença seguido pela Suécia e pelo Japão. A doença manifesta-se principalmente por uma neuropatia sensitiva, motora e autonómica, mas também existem manifestações renais (proteinúria e insuficiência renal), oculares e hematológicas (anemia). Em 1990, Olofsson *et al* relataram a existência de anemia normocítica e normocrómica moderada em 39% dos doentes com PAF suecos e classificaram-na como anemia de doença crónica associada a alterações no metabolismo do ferro [1]. Em 1993, no Japão, foi descrita a existência de anemia macrocítica e hipocrómica num grupo de 35 doentes classificada como anemia hipoplásica secundária [2]. Em Portugal, foi observada anemia normocítica normocrómica em 24,8% doentes com PAF, associada a deficiente produção renal de eritropoietina [3].

Desenvolvimento

Em Portugal, realizamos um estudo retrospectivo transversal em 181 pessoas portadoras da mutação TTR V30M, 165 das quais com doença sintomática e 16 ainda em estado de portador assintomático. O grupo estudado (90 H, idade média = 39 (21 - 71) anos; 75 M, idade média = 46 (28 - 73) anos), tinha manifestado doença, em média, aos 35 ± 11 anos e apresentava um tempo médio doença de 6 (0,5 - 18) anos para ambos os sexos. Os sintomas de apresentação foram os habitualmente descritos, com predomínio da neuropatia sensitiva (75,5% dos casos), emagrecimento (40%), alterações da motilidade intestinal (25,7%) e vômitos (10%). A impotência foi um sintoma de apresentação da doença em 45,8% dos homens. À data do estudo, 69% apresentavam neuropatia estadio 0 - II, 19,5% estadio III e 11,5% estadio IV. Os doentes transplantados hepáticos, com patologias concomitantes ou sob tratamento com drogas mielotóxicas foram excluídos. Nesse estudo, foi considerada anemia quando a hemoglobina era menor que 11,5 g/dl nos homens, e menor que 11,0 g/dl nas mulheres.

Prevalência e caracterização da anemia

A anemia, observada em 24,8% dos doentes, era normocítica e normocrómica. Não foram observados défices de vitamina B12 ou de ácido fólico. A saturação de transferrina estava dentro dos limites normais e a ferritina encontrava-se normal ou alta. Apenas 2 doentes tinham critérios de anemia ferripriva. Pelo contrário, a eritropoie-

tina estava inapropriadamente baixa para o valor de hemoglobina apresentado, independentemente da existência concomitante de insuficiência renal.

Características do doente PAF com anemia

A prevalência da anemia foi igual em ambos os sexos. Os doentes anémicos tinham idade média de 43 ± 9 anos, semelhante à dos doentes não anémicos ($41 \pm 11,8$ anos), mas o tempo de evolução da doença era significativamente superior (9 ± 5 anos) nos doentes anémicos relativamente aos não anémicos (5 ± 4 anos). A anemia manifestava-se com doença neurológica pouco avançada, 46,4% dos doentes anémicos tinham doença neurológica estágio I - II. A insuficiência renal foi observada em 75,6% dos doentes anémicos e em 24,2% dos doentes não anémicos. Dos doentes anémicos e com insuficiência renal, 61,3% tinha insuficiência renal ligeira (clearance de creatinina > 41 ml/min) enquanto no grupo dos doentes não anémicos com insuficiência renal, apenas 23,3% tinha clearance de creatinina > 41 ml/min.

Produção endógena de eritropoietina na PAF

A eritropoietina é uma glicoproteína que promove a proliferação e diferenciação dos precursores eritroides. No adulto, é produzida, essencialmente, no rim. As células produtoras de eritropoietina são células de tipo fibroblástico, que expressam o gene de eritropoietina quando necessário. Localizam-se no interstício peritubular, na transição cortico-medular, e a expressão do gene da eritropoietina parece depender do ambiente em redor da célula [4,5]. Pensa-se ser essa a razão da inexistência de linhas celulares de células renais produtoras de eritropoietina. A hipóxia é o principal estímulo para a produção de eritropoietina, detectada por um sensor de oxigénio (proteína heme) localizado no rim [6,7].

A produção de eritropoietina por estar diminuída na presença de fibrose intersticial (doenças renais crónicas), na presença de citocinas inibidoras (doenças inflamatórias crónicas) e na disfunção autonómica.

Nos doentes PAF, foi observada uma produção inadequada de eritropoietina na ausência de anemia e com função renal normal ($7,9 \pm 4,4$ mU/ml para um esperado de $10,1 \pm 2,5$ mU/ml, $P < 0,005$), e agravava-se na presença de insuficiência renal ligeira. Vinte e um doentes (17,5%) apresentavam níveis de eritropoietina inferiores a 25% do valor esperado e nove tinham níveis séricos de eritropoietina indetectáveis.

Surpreendentemente, a baixa produção de eritropoietina foi já observada em portadores assintomáticos ($9,2 \pm 3,7$ mU/ml para um esperado de $11,9 \pm 4,7$ mU/ml,

$P < 0,03$), mostrando assim trata-se de um déficit precoce e que precede a fase sintomática.

O transplante hepático é actualmente o principal tratamento da doença. Após o transplante hepático, foi observada uma descida nos níveis séricos de TTRV30M superior a 95% [8]. Dada a sensibilidade da célula produtora de eritropoietina ao ambiente pericelular e a déficit na produção de eritropoietina observada no estado de portador assintomático, foi questionada a toxicidade da TTRV30M para a célula produtora de eritropoietina. Num grupo de 20 doentes estudados antes e após o transplante hepático, verificou-se que a percentagem de doentes com níveis de eritropoietina menor que 80% do valor esperado era de 55% antes do transplante hepático e aumentou para 70% após o transplante hepático, excluindo assim uma possível toxicidade da proteína mutante TTR V30M [9]. Comparando com os doentes transplantados hepáticos por outras patologias, verificamos que ao contrário do sucedido nos doentes PAF, apenas 30% dos doentes submetidos a transplante hepático com outras patologias têm deficiente produção de eritropoietina antes do transplante e apenas 18% mantém este perfil após o transplante [10].

Eritropoietina e nefropatia na PAF

O déficit de produção de eritropoietina é a principal causa de anemia nas doenças renais crónicas, associada a fibrose intersticial, e geralmente surge com insuficiência renal de grau moderado, com clearance de creatinina inferior a 40 ml/min/1,73 m² [11]. A presença de insuficiência renal, explica em parte, os níveis inapropriadamente baixos de eritropoietina nos doentes anémicos e com IRC. Não explica, no entanto, os níveis inapropriadamente baixos encontrados nos outros grupos com função renal normal ou nos portadores assintomáticos. Além disso, os níveis de eritropoietina são mais baixos nos doentes com PAF e IRC do que nos doentes com IRC por outras causas, apesar destes apresentarem uma clearance de creatinina inferior (33,6±15,1 ml/min nos doentes não-PAF versus 55,1 ± 17,3 ml/min nos doentes PAF). Nos doentes IRC sem PAF, o nível de eritropoietina observado foi em média de 14,7 ± 7,9 mU/ml para um esperado de 13,5 ± 3,2 mU/ml.

A presença de síndrome nefrótica pode contribuir para a redução na produção de eritropoietina [12-14]. No estudo realizado, o valor médio de eritropoietina sérica nos doentes com proteinúria >1gr/dia (27 doentes) foi semelhante ao observado nos doentes sem proteinúria (97 doentes), respectivamente 12,9 ± 15,4 mU/ml e 11,4 ± 17,6 mU/ml.

Em biópsias renais realizadas a doentes PAF foram sem-

pre observados depósitos intersticiais de amiloide, independentemente das manifestações clínicas de nefropatia [15]. A baixa produção de eritropoietina nos doentes PAF sem insuficiência renal e mesmo nos portadores assintomáticos sugere uma diminuição nas células intersticiais produtoras de eritropoietina ou a presença de condições intersticiais desfavoráveis que bloqueiem a sua expressão.

Eritropoietina e infecção na PAF

Nas doenças inflamatórias crónicas tem sido relatada a existência de anemia com baixos níveis séricos de eritropoietina [16-19]. Citoquinas pró-inflamatórias inibem a produção de eritropoietina e também a proliferação das células precursoras do eritrócito, diminuindo a resposta medular à eritropoietina [20-22], e condicionando negativamente a resposta ao tratamento com eritropoietina recombinante (rhEpo). Num estudo preliminar, realizado em 38 doentes, observamos uma excelente resposta da anemia ao tratamento com doses baixas de rhEpo [23], não apoiando a hipótese de inibição da produção de eritropoietina e supressão da resposta medular por citoquinas associadas a um estado inflamatório.

Eritropoietina e disautonomia na PAF

Embora existam referências ao envolvimento da neuropatia autonómica na génese da anemia [24], não observamos diferenças significativas nos níveis séricos de eritropoietina entre doentes PAF com disautonomia clínica (8,2 ± 4,8 mU/ml) e sem disautonomia (7,8 ± 4,0 mU/ml), sugerindo que outros factores estão envolvidos na diminuição da produção de eritropoietina.

Abordagem terapêutica da anemia na PAF

A administração de ferro foi ineficaz na correcção da anemia, conseguida com a administração de eritropoietina humana recombinante em baixas doses [23]. Assim e depois de comprovada as ausências de deficiência de ferro, vitamina B12 ou ácido fólico, deve ser administrada eritropoietina 15 - 25 UI/Kg peso, 2 a 3 vezes por semana.

Conclusões

A anemia é uma manifestação frequente da PAF e associa-se geralmente a uma diminuição na produção renal de eritropoietina. As causas da baixa produção de eritropoietina não são ainda claras, sendo a deposição de substância amilóide no rim uma possível causa. A anemia aparece, em regra, 9 anos após o início da doença, podendo ocorrer no entanto precocemente e em doentes com doença neurológica pouco avançada e sem infecção concomitante.

Na ausência de outras causas para a anemia num doente PAF, o tratamento com eritropoietina deve ser equacionado. A boa resposta destes doentes ao tratamento com eritropoietina recombinante aponta para um normal funcionamento da medula óssea e ausência de citocinas circulantes inibidoras da eritropoiese, descritas nos estados inflamatórios crónicos.

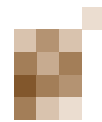
A anemia na PAF está associada a uma deficiente produção de eritropoietina e é uma indicação para o uso de eritropoietina recombinante. ■

Bibliografia

1. Olofsson BO, Grankvist K, Boman K: Evaluation of the anemia in familial amyloidotic polyneuropathy. *Eur J Int Med.* 1990; 1: 425-429
2. Keiko Asahara, Yukio Ando, Yoshiya Tanaka et al: Secondary hypoplastic anemia in patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Acta Haematol.* 1993; 90:130-135
3. I.Beirão, L. Lobato, Paulo PM Costa, et al: Kidney and anemia in familial amyloidosis type I. *Kidney Int.* 2004; 66: 2004 – 2009
4. Maxwell PH, Ferguson DP, Nicholls LG et al. Sites of erythropoietin production. *Kidney Int.* 1997; 51:393-401.
5. Fisher JW, Koury ST, Ducey T and Mendel S. Erythropoietin production by interstitial cells of hypoxic monkey kidneys. *Br J Haematol.* 1996; 95: 27-32.
6. Lacombe C, Da Silva JL, Bruvenal P et al. Erythropoietin: sites of synthesis and regulation of secretion. *Am J Kidney Dis* 1991; 18 (4): 14-19
7. Maxwell PH, Osmond MK, Pugh CW et al. Identification of the erythropoietin producing cells using transgenic mice. *Kidney Int.* 1993; 44: 1149-1162
8. Stangou AJ, Hawkins PN. Liver transplantation in transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol.* 2004; 17 (5): 615-620
9. I.Beirão, L. Lobato, Paulo PM Costa, et al: Liver transplant and anemia in familial amyloidosis type I. *Amyloid* "in press"
10. Vasilopoulos S, Hally R, Caro J et al. Erythropoietin response to post-liver transplantation anemia. *Liver Transpl.* 2000; 6 (3): 349-355
11. Nowicki M, Kokot F, Kokot M et al: Renal clearance of endogenous erythropoietin in patients, with proteinuria. *Int Urol Nephrol* 1994; 26: 274-277
12. Gansevoort RT, Vaziri ND, De Jong PE: Treatment of anemia of nephrotic syndrome with recombinant erythropoietin. *Am J kidney Dis* 1996; 28: 274-277
13. Vaziri ND, Kaupke CJ, Barton CH et al: Plasma concentration and urinary excretion of erythropoietin in adult nephrotic syndrome. *Am J Med* 1992; 92: 35-40
14. Vaziri ND: Endocrinological consequences of the nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1993; 13: 360-365
15. Lobato L, Beirão I, Guimarães SM et al: Distribution and characterization of renal amyloid deposits in FAP type I. *Am J kidney Dis* 1998; 31 (6): 940-946
16. Smith MA, Knight SM, Madison PJ et al: Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis: Effect of the blunted response to erythropoietin and of interleukin 1 production by marrow macrophages. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 753-757
17. Herbert LA, Birmingham DJ, Shen XP: Effect of recombinant erythropoietin therapy on autoimmunity in systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 25-32
18. Horina JA, Petritsch W, Schmid CR et al: Treatment of anaemia in inflammatory bowel disease with recombinant human erythropoietin: results in three patients. *Gastroenterology* 1993; 104: 1828-1831
19. Kreuser KA, Rockstroh JK, Jelkmaenn W et al: Inadequate erythropoietin response to anaemia in HIV patients: Relationship to serum levels of tumour necrosis factor-alpha, interleukin-6 and their soluble receptors. *Br J Haematol:* 1997; 235-239
20. Spivak JL, Barnes DC, Fuchs E et al: Serum immunoreactive erythropoietin in HIV-infected patients. *JAMA* 1989; 261: 3104-3107
21. Means RT Jr, Krantz SB: Progress in understanding the pathogenesis of the anaemia of chronic disease. *Blood* 1992; 80: 1639-1647
22. Johnson RA, Cook CA, Furmanski P: In vivo suppression of erythropoiesis by tumour necrosis factor alpha (TNF-a): reversal with exogenous erythropoietin. *Exp Haematol* 1990; 18: 109-115
23. Lobato L, Beirão I, Santos M, et al: Intravenous iron and recombinant erythropoietin in the treatment of anemia in familial amyloid polyneuropathy, in *Amyloid and Amyloidosis*, edited by Gertz M, Gertz MA, Kyle RA, Rochester, The Parthenon Publishing Group, 1998, pp 273-275.
24. Kojima K, Totsuka Y: Anemia due to reduced erythropoietin in non-uraemic diabetic patients. *Diabetes Rev Clin Pract* 1995; 27 (3): 229-233.

Correspondência

Dra. Idalina Beirão
Serviço de Nefrologia
Hospital Geral de Santo António
Largo Professor Abel Salazar
4050-099 PORTO, Portugal
Tel/ Fax: +351-226066149/ +351-226068114
bbeirao@iol.pt



Aspectos Psiquiátricos e Psico-Sociais nos Doentes com PAF *Aspectos Psiquiátricos e Psico-Sociais nos Doentes com PAF*

Alice Lopes

Unidade de Psiquiatria de Ligação e Psicologia da Saúde e Unidade Clínica de Paramiloidose; Hospital Geral de Santo António, Porto.

Resumo

Neste artigo pretende-se fazer uma revisão sobre os aspectos psicológicos e psiquiátricos ligados à polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) e chamar a atenção para a sua importância no contexto da evolução da doença e da necessidade de serem tomados em conta na organização dos cuidados a prestar a estes pacientes.

As características associadas à evolução da doença, ao início tardio, os elementos de incerteza presentes na vida destes pacientes podem predispor-los a uma maior vulnerabilidade emocional e por vezes a descompensações psiquiátricas.

São evidenciados alguns destes aspectos psicológicos, ligados nomeadamente ao transplante hepático.

Abstract

The aim of this article is to review psychological and psychiatric aspects in patients with Familial Amyloidotic Polineuropathy. These aspects may be very important in the evolution of disease, and they must be valued when services are organized.

The characteristics of disease evolution, the late onset, uncertainty elements always present in these patients lives may predispose them to a greater emotional vulnerability and psychiatric distress.

Some psychological aspects related to liver transplant in these patients are put in evidence.

Introdução

Neste artigo pretendemos fazer uma revisão sobre os aspectos psicológicos e psiquiátricos ligados à polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) e chamar a atenção para a sua importância no contexto da evolução da doença e da necessidade de serem tomados em conta na organização dos cuidados a prestar a estes pacientes.

A literatura existente neste domínio é escassa. Teremos como base deste artigo, os nossos trabalhos (apresentados e publicados), trabalhos publicados por outros autores (aspectos psicológicos no teste pré sintomático e transplantação hepática), e finalmente a reflexão pessoal de 14 anos de colaboração na consulta multidisciplinar da Unidade Clínica de Paramiloidose do Hospital Geral de Santo António.

A polineuropatia amiloidótica familiar é uma amiloidose familiar de transmissão autossómica dominante, que se manifesta por uma neuropatia sensitiva, motora e autonómica progressiva e fatal. No Norte de Portugal localiza-se o maior foco mundial da doença, nos concelhos de Póvoa de Varzim e Vila do Conde. (1,2,3)

Durante muito tempo não existiram tratamento ou meios simples de diagnóstico para a doença. O diagnóstico molecular existe desde 1985, podendo ser realizado como teste pré sintomático, e na década de 90 outros meios de diagnóstico (pré natal e pré implantatório) bem como de tratamento, o transplante hepático tornaram-se possíveis, e vieram trazer novos contextos com potencialidades geradoras de novas expectativas positivas mas também facilitadoras de novas tensões emocionais e novas frustrações.

Em 1990 o transplante hepático foi proposto como tratamento para a PAF, e constitui desde então, o único meio de parar a progressão da doença, apesar da morbilidade e mortalidade que lhe estão associadas. (4)

O transplante hepático (TH) mudou a situação até então vivida de incurabilidade da doença e alterou o modo como os pacientes vivem e encaram a sua doença. Ao mesmo tempo, a permanência em lista de espera e a escassez de órgãos, a espera do momento do transplante, os medos ligados ao risco inerente ao procedimento e as frustrações resultantes de uma inadequação de expectativas, impõem uma considerável sobrecarga psicológica.

Não existe até agora, qualquer evidência que a PAF esteja associada a alterações de deterioração cognitiva ou demencial (alterações neuropsiquiátricas).

Uma história exemplar

A. é uma mulher de 45 anos. Está separada (o marido abandonou-a 2 anos após o transplante) e tem um filho de

19 anos. Vive e nasceu em Vila do Conde. A sua mãe faleceu de PAF quando A. tinha 11 anos. Lembra-se bem da doença da mãe, da sua incapacidade e das suas dificuldades, de estar acamada, até porque ela própria foi cuidadora da mãe.

Foi “criada” por uma madrinha que não tinha filhos. Separada dos irmãos, viveu sempre com ela uma relação ambivalente.

Trabalhou como operária e deixou o trabalho na sequência das incapacidades provocadas pela doença. Vive com dificuldades económicas e na dependência total do marido.

Foi transplantada há 5 anos, já com evolução significativa da doença, embora ainda com autonomia motora.

O marido abandonou-a 2 anos após o TH, tendo ido viver com outra mulher.

É seguida na consulta de psiquiatria após o transplante, com sintomas depressivos, ansiedade marcada e prevalência de sintomas somáticos (vómitos intensos e incontroláveis não explicáveis no contexto da PAF ou transplante).

Da história de A. podemos ressaltar:

- história infantil marcada pela doença e morte da progenitora, pela necessidade de assumir papéis de cuidadora da mãe (reversão de papéis), “rejeição”/abandono pelo núcleo familiar passando a viver com um novo cuidador que assumiu para a paciente uma figura ambivalente;
- o abandono da profissão provocado pela incapacidade decorrente da doença;
- disfuncionalidade familiar com abandono conjugal na sequência do TH;
- a ansiedade com que esta mulher vive a questão relacionada com a possibilidade do seu jovem filho vir a fazer o teste pré sintomático e de ter a doença. Quer protegê-lo ficando muitas vezes incapaz de lhe impor limites;
- a descompensação psicopatológica, perturbação ansiosa grave e sintomatologia depressiva com componente somático relevante.

A história de A. é demonstrativa dos aspectos mais relevantes que do ponto de vista psicológico e psiquiátrico estão associados à polineuropatia amiloidótica familiar. Serve-nos de ponto de partida para esta exposição.

Aspectos Psicológicos da PAF

A doença tem um grande impacto na vida emocional e relacional destes pacientes.

As características hereditárias e familiares da doença, a sua evolução com início tardio em idade adulta, variável e imprevisível, a imposição de progressivas alterações e

perdas em todos os níveis existenciais (corporal, social, profissional e familiar) no próprio e/ou nos familiares mais próximos (progenitores, filhos e irmãos), implicam exigências e necessidades sempre crescentes de patamares adaptativos à doença e suas consequências, e vulnerabilizam emocionalmente os pacientes predispondo-os à descompensação psicológica e psiquiátrica.

Estes pacientes tinham (têm...) de encarar uma evolução crônica e catastrófica que muitos deles presenciaram noutros membros da família (progenitores, irmãos, parentes) e noutros membros da comunidade em que vivem.

A vivência familiar da doença, a relação com os pais doentes e a relação com as gerações seguintes, tornam-se uma espécie de "jogo de espelhos" em que predominam sentimentos de raiva, culpa, medo de abandonar e ser abandonado, desejo de proteger e ser protegido. (5,6).

É importante realçar o carácter altamente incapacitante, por um lado, e por outro, deformador da imagem corporal e repleto de aspectos "repulsivos" que a sintomatologia da doença pode adquirir. Ao longo dos anos os doentes sofrem uma alteração profunda da sua imagem corporal, e uma retracção total na sua vida profissional, social e familiar, chegando a uma perda total de autonomia.

Há uma sobrecarga psicológica associada à doença que está relacionada com a incerteza e espera (quanto ao diagnóstico, ao momento de escolha para realizar o teste pré sintomático, quanto ao aparecimento dos primeiros sintomas e ao eclodir da doença, do transplante hepático, das escolhas familiares e de procriação com a realização do diagnóstico pré natal), com o carácter crónico da sua evolução, a incurabilidade e o conhecimento prévio das consequências devastadoras da doença.

Estes factores implicam que os doentes precisem de cada vez maiores recursos de coping para uma adaptação a cada vez maiores défices funcionais e sociais.

Os aspectos psicológicos dominantes nestes pacientes relacionados com a experiência emocional da doença são: dificuldade de expressão de conflitos intra psíquicos, mecanismos de somatização predominantes sobre a expressão psicológica, podendo admitir-se que a doença se torna em algumas ocasiões um meio de comunicação entre o paciente e os outros, sentimentos profundos de desvalorização e patologia predominante de depressão e perda. (6)

O luto e perdas múltiplas ao longo da vida são prevalentes nestes pacientes.

Estas perdas referem-se a várias áreas da vida dos pacientes ao longo do seu percurso existencial: perdas referentes à realidade externa, (perda ou doença de um dos progenitores na infância ou juventude, incapacidades

funcionais progressivas e integridade física diminuída, perda de função social nomeadamente nas áreas relativas à profissão) bem como perdas relativas à realidade interna (perda de sentimento de integridade/identidade do sujeito, perda de papel social e na família, e as consequências que alterações profundas na imagem corporal têm na experiência emocional dos pacientes). (7)

Os sentimentos e emoções mais frequentemente revelados são de natureza depressiva (abandono, culpa, perda de integridade, fragmentação do corpo) e narcísica (raiva, vergonha, inferioridade).

O medo mais frequentemente expresso é a perda de autonomia e dependência dos outros.

Estes pacientes utilizam como mecanismo de defesa psicológico face ao sofrimento e aos aspectos associados à consciência da doença, a negação. Esta, como mecanismo de defesa inconsciente exprime-se pelo evitamento e/ou recusa em pensar, e conseqüentemente falar de tudo o que directa ou indirectamente se liga à consciência da doença: não querendo "ver" a sua própria doença, não querendo ver os outros doentes (que reflectem a sua própria doença). (8)

Aspectos Psiquiátricos

A procura da consulta psiquiátrica ocorre predominantemente nos momentos de maior vulnerabilidade, anteriormente considerados: antes ou depois do teste pré-sintomático, no início da doença, no momento de decisão, de espera e por vezes após o transplante hepático.

Os diagnósticos psiquiátricos associados mais vezes à paramiloidose são os distúrbios de ansiedade e a depressão.

Humor depressivo, baixa de auto-estima, falta de iniciativa, desânimo, insónia e sintomatologia ansiosa com inquietação e angústia são os sintomas mais frequentes.

As queixas apresentadas são também muitas vezes da área somática, havendo nestes pacientes, uma dificuldade de ligação entre as queixas apresentadas e um estado emocional subjacente. As queixas da esfera digestiva, vômitos ou transtornos intestinais são frequentes e a sua desproporção ou incompreensão no contexto orgânico da doença, remete a sua avaliação como fazendo parte de uma expressão psicossomática nestes pacientes.

Quando existe necessidade de recursos a psicofármacos, os mais frequentemente utilizados são os antidepressivos e ansiolíticos.

De forma empírica, já que não existem trabalhos experimentais nesta área, tem sido constatada a dificuldade em encontrar os antidepressivos mais adequados para estes pacientes, com problemas graves quer de emagre-

cimento, quer digestivos, bem como de disautonomia vesical, intestinal e cardiovascular. Estes aspectos contraindicam em muitas situações alguns antidepressivos, nomeadamente os tricíclicos e os SSRI's (antidepressivos inibidores do reuptake da serotonina).

Temos utilizado, com resultados positivos ao longo destes anos de consulta, e após tentativas de recurso a outros, a mianserina em doses habituais de 30 mg/dia, desejavelmente por períodos limitados aos propostos para o tratamento habitual da depressão, de 6 meses a 1 ano.

O apoio às famílias é de importância fundamental nestes pacientes. A abordagem familiar, de casal e seguimento de membros mais jovens das famílias, principalmente adolescentes, é frequente na consulta.

Transplante Hepático

São poucos os estudos acerca dos aspectos psicológicos e psiquiátricos do transplante hepático nos doentes paramiloidóticos.

Os aspectos psiquiátricos e psicológicos ligados à transplantação têm sido estudados e reconhecidos noutras patologias.(9,10,11,12)

Estudos fenomenológicos em doentes paramiloidóticos que descrevem a experiência da espera do transplante e a experiência da doença, mostraram que após o transplante aqueles referiam ter uma vida melhor e sentiam esperança no futuro. A experiência vivida tinha conotações positivas e negativas: a ameaça de uma doença fatal desaparecia, mas os sintomas da doença permaneciam e os doentes mantinham as incapacidades prévias. Isto era difícil de aceitar. A recuperação de uma vida normal era vista pelos doentes como uma luta difícil e a necessidade de suporte psicológico continuado era enfatizada. (13,14,15)

Numa série de pacientes avaliados antes do transplante e um ano após, (16), constatou-se que na escala de avaliação de índices psicopatológicos (Brief Symptom Inventory), os scores de depressão, somatização e índice global de sintomas eram mais baixos de forma estatisticamente significativa, na 2ª avaliação, 1 ano após a cirurgia.

Os scores médios para a depressão indicavam níveis não patológicos em ambos os momentos.

Quando os mesmos índices foram comparados entre pacientes transplantados e recusados para transplante, este grupo apresentava níveis de depressão e psicopatológicos em geral mais elevados.

No mesmo estudo, constatava-se que a perda de qualquer expectativa de tratamento e de futuro, pode implicar maiores dificuldades de adaptação à progressão da doença e parece aumentar a possibilidade de descompensação psicológica.

Quando se compararam níveis depressão e ansiedade em doentes transplantados (paramiloidóticos e com outras patologias) usando o HADS (Hospital Anxiety Depression Scale), constatou-se que não havia diferenças significativas para a ansiedade embora o fossem para a depressão moderada. Os pacientes paramiloidóticos apresentavam níveis mais elevados de depressão. (17)

Os diagnósticos psiquiátricos mais comuns encontrados na consulta, antes e após o transplante são, de novo, os distúrbios depressivos e/ou ansiosos. Em ambas as apresentações, sintomas somatoformes são comuns, apresentando-se como sintomas médicos não explicados.

Antes e após o transplante hepático, existem pois possibilidades de descompensação psicológica e psiquiátrica no sentido da depressão e ansiedade, que são um pouco superiores às dos outros pacientes sujeitos àquele procedimento cirúrgico.

Alguns estudos sobre qualidade de vida em doentes sujeitos a transplante, mostraram que apesar da persistência de sintomas os pacientes paramiloidóticos referiam melhorias consideráveis. (13)

Resultados do SF-36 (inventário usado na avaliação da qualidade de vida) indicaram que um ano após o transplante havia melhorias em alguns dos itens considerados nesta avaliação, nomeadamente nos níveis de funcionamento social, emocional e físico, e níveis inferiores para o item dor.

No mesmo estudo, considerando a experiência subjectiva e as representações mentais dos pacientes relacionadas com o transplante, a maioria dos sujeitos considerou ter tido uma adaptação fácil às condições de vida diária, sensação subjectiva de melhorias após a cirurgia. Os pacientes demonstraram sentimentos positivos e de esperança e valorizaram o transplante de forma muito positiva. (16)

A avaliação e expectativa que os pacientes faziam do transplante era positiva e realista, e não havia relatos de sentimentos de frustração.

Conclusão

As doenças genéticas de início tardio e nomeadamente a PAF, colocam problemas específicos no âmbito da adaptação à doença e suas vicissitudes ao longo da existência dos sujeitos e das famílias envolvidas.

Em vários momentos da evolução da vida destes sujeitos há uma sobrecarga que os torna mais vulneráveis ao descontrolo emocional e à descompensação psiquiátrica.

Apesar de o transplante hepático ter aberto uma expectativa positiva para os doentes com PAF, o carácter de incurabilidade continua a ser uma realidade para muitos.

É pois necessário que estes pacientes e as suas famílias tenham suporte psiquiátrico e psicológico, funcionando nas equipas multidisciplinares que os apoiam ao longo da doença e também nas equipas de transplantação hepática. ■

Bibliografia

1. Sousa A, Coelho T, Barros J, Sequeiros J. Genetic epidemiology of familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) - type I in Póvoa do Varzim/Vila do Conde (North of Portugal). *Am J Med Gen (Neurop Genetics)* 1995;60:512-521
2. Sousa A, Coelho T, Morgado R, Coutinho P. Statistical Analysis of Factors which may influence the duration of Familial Amyloidotic Polyneuropathy Type I. In: Costa PP, Freitas AF, Saraiva MJ, (eds). *Familial Amyloidotic Polyneuropathy and other transthyretin related disorders*. Porto: Arquivos de Medicina, 1990:351-355.
3. 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;31:293-299.
4. Suhr OB, Holmgren G, Steen L, Wilkstrom L, Norden G, Friman S, Duraj FF, Groth C-G, Ericson B-G, Liver Transplantation in Familial Amyloidotic Polineuropathy, *Transplantation*, 1995, 60:933-8.
5. Lopes A, Fleming M, Doença somática e organização psíquica: Reflexões a partir da polineuropatia amiloidótica familiar (PAF), *Revista Portuguesa de Psicanálise*, 1996, nº15:93-100.
6. Lopes A, Fleming M, Aspectos psicológicos da polineuropatia amiloidótica familiar: A trama subterrânea intergeracional, *Brotéria Genética*, 1998, XIX (XCIV):183-192
7. Lopes A, Depressão em psiquiatria de Ligação: Aspectos ligados às doenças genéticas de início tardio, *Revista Portuguesa de Psicossomática*, 2000
8. Lopes A, Fleming M, Coelho T, Branco M, Sousa A, Amil M, Emotional Experience of Disease and Psychological Defense Mechanisms in Patients with Familial Amyloidotic Polineuropathy (FAP), non published study, 2002.
9. Surman OS, Psychiatric aspects of liver transplantation. *Psychosomatics* 1994;34:139-143.
10. Dew MA, Switzer GE, Goycoolea JM et al., Does transplantation produce quality of life benefits? A quantitative review of the literature. *Transplantation* 1997;64:1261-1273.
11. Dew MA, Simmons RG, Roth LH et al., Psychosocial predictors of vulnerability to distress in the year following heart transplantation. *Psychol Med* 1994; 24: 929-945.
12. Stillely CS, Miller DJ, Gayowsky T, Marino IR, Psychological characteristics of candidates for liver transplantation *Clin Transplantation*, 1998;12:416-424.
13. Jonsene E, Athlin E, Suhr O. Familial amyloidotic patient's experience of the disease and of liver transplantation *Journ Advanced Nursing* 1998, 27:52-58.
14. Jonsene E, Athlin E, Suhr O, Waiting for a liver transplant: the experience of patients with familial amyloidotic polyneuropathy, *Jour Clin Nursing*, 1999;8.
15. Jonsene E, Athlin E, Suhr O, Wikstrom L, Quality of life after liver transplantation in patients with familial amyloidotic polyneuropathy *Amyloid: Int J Exp Clin Invest*, 1996, 3:124-129.
16. Lopes A, Fleming M, Branco M, Coelho T, Sousa A, Amil M, Psychosocial Impact of Liver Transplantation in Patients with Familial Amyloidotic Polineuropathy, non published study, 2002.
17. Lopes A, Carvalho I, Pessegueiro H, Seca R, Coelho T, Ribeiro V, Pereira R, Amil M, Qualidade de Vida em 10 anos de Transplante Hepático, estudo não publicado, 2005.

Correspondência

Dra. Alice Lopes
 Unidade de Psiquiatria de Ligação e Psicologia da Saúde
 Hospital Geral de Santo António
 4099-001 PORTO, Portugal
 m_alicelopes@sapo.pt

Diagnóstico Clínico da Polineuropatia Amiloidótica Familiar *The Clinical Diagnosis in Familial Amyloidotic Polyneuropathy*

Teresa Coelho

Serviço de Neurofisiologia e Unidade Clínica de Paramiloidose; Hospital Geral de Santo António, Porto

Resumo

Na sua publicação do Brain, Andrade explicita os aspectos que considera fundamentais para o diagnóstico: uma neuropatia mista, autonómica, sensitiva e motora, familiar, que afecta adultos jovens dos dois sexos e que é caracterizada pela deposição de substância amilóide nos mais diversos tecidos. O conhecimento actual de uma maior diversidade clínica e de uma grande heterogeneidade genética veio criar novas dificuldades ao diagnóstico clínico.

A forma de apresentação da neuropatia e a existência ou não de uma história familiar clara podem provocar dificuldades particulares. Na maior parte dos casos o início da doença caracteriza-se pelo atingimento das pequenas fibras autonómicas e sensitivas. Nestes casos, a exuberância das queixas digestivas, genésicas ou esfinterianas pode mascarar os sintomas da neuropatia sensitiva. Por outro lado uma neuropatia de pequenas fibras cursa com um exame neurológico e uma electromiografia normal, o que pode levar a excluir este diagnóstico, sobretudo se não houver história familiar. Se a neuropatia for predominantemente sensitiva e motora, com um componente autonómico pouco marcado, ou se predominar a lesão cardíaca, renal ou ocular, sobretudo nos casos sem história familiar, este diagnóstico pode nem sequer ser lembrado.

Em Portugal o diagnóstico de PAF deve ser admitido sempre que estejamos perante uma neuropatia axonal crónica, sobretudo se houver envolvimento autonómico, e independentemente de haver história familiar.

Abstract

Andrade, in his Brain publication stated clearly the criteria for the diagnosis of this new entity: A mixed neuropathy, with sensory, motor and autonomic involvement, running in families, affecting young adults of both sexes, with extensive amyloid deposition. Nowadays we know that the clinical presentation is more variable than previously thought and we know that genetic heterogeneity is the rule.

The type of neuropathy, the predominant involvement of other organs and the presence or absence of family history can prevent or delay the diagnosis. Due to the early autonomic small nerve fibers lesion main symptoms may be digestive, sexual or urinary, obscuring the classic sensory presentation. Small nerve fiber neuropathy courses with normal neurologic exam and normal electromyography. Erroneously, these results can exclude a neuropathy diagnosis. On the other side, whenever autonomic problems are discrete and cardiac, ocular and renal involvement predominates, FAP diagnosis may be easily dismissed.

In Portugal, when we face an axonal chronic neuropathy, particularly if autonomic symptoms coexist, FAP diagnosis should always be admitted, independently of a positive family history.

Perspectiva histórica

Os critérios de diagnóstico propostos por Andrade

As dificuldades do diagnóstico clínico da polineuropatia amiloidótica familiar (PAF), têm uma história de mais de sessenta anos, que começa nas primeiras observações de Andrade, em 1939, e se desenvolve ao longo dos numerosos avanços do conhecimento sobre a história natural da doença e a sua variabilidade, a sua etiologia e a sua patogénese.

Ter acesso ao ficheiro clínico e familiar do Hospital Geral de Santo António, actualmente sob a responsabilidade conjunta da Unidade Clínica de Paramiloidose e do Centro de Estudos de Paramiloidose, constitui uma oportunidade única de conhecer o percurso percorrido por Andrade na sua investigação, entre a primeira observação de uma doente, em 1939, a publicação principal na *Brain*, em 1952, e todo o trabalho subsequente. A leitura destes processos, escritos pelo punho de Andrade, revelou-se uma tarefa apaixonante e quase viciante. Por ali perpassam muitas das dúvidas e interrogações do seu trabalho.

Nas suas publicações iniciais (1,2,3) Andrade estabelece os critérios de diagnóstico: uma doença familiar, que afecta indivíduos jovens, que se apresenta como uma neuropatia autonómica, sensitiva e motora e que se caracteriza pela presença de substância amilóide nos mais variados tecidos. Este conjunto de características evoluiu naturalmente para uma lista de critérios de diagnóstico, critérios esses que até ao aparecimento do diagnóstico bioquímico e genético constituíram o *gold standard* do diagnóstico. Apesar de Andrade descrever casos de idade avançada e doentes sem história familiar, os doentes de mais de cinquenta anos e aparentemente esporádicos tiveram sempre um diagnóstico mantido sob reserva. Da mesma forma, nos raros casos em que a biópsia de nervo não apresentava substância amilóide, o diagnóstico era claramente negado, mesmo que existissem outros casos familiares confirmados.

A descoberta do erro bioquímico e genético

A descoberta do erro bioquímico e genético e o desenvolvimento de técnicas laboratoriais acessíveis (4,5,6), vieram transformar os critérios de diagnóstico e permitiram responder a muitas dúvidas acumuladas ao longo de muitos anos de assistência clínica.

Aprendemos que o espectro das idades de início se estende entre os 19 e os 80 anos e que os doentes aparentemente esporádicos não são descendentes de progenitores vítimas de erros de diagnóstico ou de um desaparecimento precoce (7). Sempre que foi possível estudar os dois progenitores não afectados encontramos um portador

assintomático da mutação, que tanto pode permanecer sem sinais de doença até à morte em idade avançada como desenvolver sintomas anos depois do filho adoecer (8).

Aprendemos também que a substância amilóide não está sempre presente na biópsia de nervo ou da mucosa do tubo digestivo. Na nossa casuística encontramos um valor de 96% para as biópsias de nervo positivas para substância amilóide e 87% para as do tubo digestivo. Só o diagnóstico molecular permitiu ultrapassar estes problemas. E nalguns casos históricos mantemos dúvidas sobre o diagnóstico destes doentes.

O reconhecimento da heterogeneidade genética e da variabilidade clínica

A identificação de um número sempre crescente de mutações patogénicas da transtirretina (TTR) e da sua ocorrência em todo o mundo (9) veio colocar novos desafios ao diagnóstico clínico. Em Portugal já foram identificadas três famílias com outras mutações da TTR e uma família com uma mutação do fibrinogénio (10, 11, 12). Em todos os casos que passaram pelo Hospital Geral de Santo António começou por haver um erro diagnóstico porque apenas foi realizado o estudo molecular dirigido à mutação mais comum, a TTRMet30. Só a persistência dos clínicos envolvidos obrigou depois a uma revisão dos diagnósticos e ao seu esclarecimento.

Também o reconhecimento de um espectro clínico mais amplo veio colocar novos desafios. A descrição de numerosos doentes com um claro domínio da doença renal, tanto no início como ao longo da doença, obriga a considerar este diagnóstico em contexto muito diverso de uma consulta de Neurologia. Conhecemos, tanto da nossa prática, como da literatura (13), descrições de diagnósticos de amiloidoses primárias que se vieram a revelar amiloidoses hereditárias, algumas delas associadas à TTRMet30.

Problemas dependentes da forma de apresentação clínica

Uma neuropatia de pequenas fibras

A PAF apresenta-se, com frequência, como uma neuropatia de pequenas fibras, onde sobressaem os sintomas sensitivos, acompanhados ou não de queixas de outros aparelhos e sistemas como cansaço, emagrecimento e obstipação.

Os doentes tendem a ser selectivos nas queixas que apresentam ao médico, escolhendo-os de acordo com a especialidade que consultam ou ignorando-os, por não os valorizarem ou até por terem dificuldade de os descrever. Uma das frases que oiço com frequência em relação aos sintomas sensitivos é: “nem sei dizer o que sinto”.

Estimulados a expressarem-se sem medo, reconhecemos então as descrições clássicas dos sintomas sensitivos provocados pela lesão das pequenas fibras, nomeadamente sensações de choque eléctrico, físgadas de curta duração, picadelas, formigueiros, sensação de queimadura e hipersensibilidade ao toque da roupa. Ocasionalmente, estas queixas não se restringem às extremidades dos membros inferiores, tal como Andrade já tinha sublinhado. Quando assim é, a valorização das queixas pelo médico torna-se ainda mais difícil.

Nas fases iniciais estes sintomas são difíceis de objectivar, por ausência de anomalias no exame neurológico e na electromiografia convencional. Torna-se então importante recorrer a técnicas neurofisiológicas para estudo das pequenas fibras nervosas (14), como os testes de suor, a avaliação quantitativa da sensibilidade térmica e algica e os testes autonómicos.

Se a natureza peculiar desta neuropatia de pequenas fibras for desvalorizada, sobretudo nos casos de evolução mais lenta, em que esta fase se pode prolongar durante anos, avançar-se-á rapidamente para uma classificação da doença como tendo origem psicogénea.

Uma neuropatia axonal mista

Em fases um pouco mais avançadas a neuropatia tende a lesar todo o tipo de fibras nervosas, apresentando-se como uma neuropatia sensitiva e motora com extenso envolvimento autonómico. Nestes casos, mesmo em doentes sem história familiar, esta hipótese de diagnóstico ocorre facilmente.

Casos há, no entanto, sobretudo em doentes mais idosos, em que as queixas autonómicas não são muito exuberantes, podendo até ser explicadas pela sobreposição de outros problemas de saúde ou pelo efeito de medicamentos. Nestes casos, só o seguimento do doente e a investigação detalhada de uma neuropatia axonal crónica e progressiva, permitirá chegar ao diagnóstico, muitas vezes por via indirecta.

Uma doença de apresentação variável

Nos casos em que predominam sintomas digestivos, renais ou cardíacos, o diagnóstico clínico pode ser particularmente difícil, sobretudo se não existir história familiar prévia. Sabemos que nos casos em que predomina a doença renal, a idade de início se afasta da média e a percentagem de doentes sem história familiar é maior do que na população geral de doentes (15).

Assim sendo, tudo depende da capacidade de um determinado especialista valorizar o conjunto das queixas e conhecer esta patologia, para poder colocar esta hipótese

de diagnóstico e avançar para o diagnóstico molecular. Caso contrário dificilmente integrará o conjunto das queixas e poderá eventualmente ser surpreendido pelo resultado de uma biópsia de rim ou mesmo do tubo digestivo.

Problemas relacionados com o carácter familiar da doença

Os indivíduos em risco ou portadores conhecidos da mutação

Poderíamos pensar que nestes casos o diagnóstico clínico é fácil. Os indivíduos em risco conhecem bem a doença, sabem qual a probabilidade de a desenvolver e têm, até, uma ideia sobre a idade em poderão desenvolver sintomas. De facto assim é. Mas é necessário contar com factores que se relacionam com a forma como estas pessoas vivenciam esta ameaça, que podem constituir um obstáculo ao diagnóstico atempado.

Alguns destes indivíduos tendem a desenvolver uma enorme ansiedade em relação aos primeiros sintomas. Assim sendo, recorrem com frequência ao médico, queixam-se de todo e qualquer pequeno problema e podem até desenvolver sintomas em relação com esta ansiedade. Já vimos formigueiros persistentes, alterações genésicas e alterações do trânsito intestinal desaparecerem por efeito de uma conversa tranquilizadora, sobretudo se esta for precedida de alguns exames com resultados normais. Mas como este comportamento pode induzir no médico uma atitude de desvalorização das queixas, não é fácil estabelecer as regras para a observação periódica destes portadores.

Outros indivíduos em risco tendem a negar os primeiros sintomas. Nestes casos apresentam todo e qualquer sintoma associado a inúmeras explicações sobre a sua ocorrência e, pior do que isso, tendem a chegar ao médico meses ou até anos depois do início dos problemas.

Continuamos a ver doentes que vêm à primeira consulta já com a neuropatia motora a progredir de forma evidente. Como se só essa evidência os tivesse obrigado a procurar o médico. As consequências desta atitude sobre a possibilidade de realização atempada de um transplante hepático podem ser terríveis.

Doentes sem história familiar conhecida

Como já dissemos o diagnóstico destes doentes é mais demorado (8). Em Portugal, importa manter um elevado nível de suspeição, tanto no caso de neuropatias de pequenas fibras como no caso de neuropatias mistas axonais, independentemente do grau de atingimento autonómico. A existência de história familiar ou a origem geográfica devem constituir um critério positivo para o diagnóstico, nunca um critério negativo.

Indivíduos em risco sem diagnóstico molecular na família

Uma situação particular é a dos descendentes de doentes e famílias sem diagnóstico molecular. A descrição de um quadro clínico sugestivo de PAF, mesmo que tenha um diagnóstico patológico de neuropatia amiloidótica, não permite um diagnóstico preditivo seguro, já que não sabemos com segurança qual a mutação que estamos a procurar. Se o resultado da pesquisa da mutação no indivíduo em risco for negativo, devemos fazer todos os esforços para obter um diagnóstico molecular de um doente da família, nem que seja por recurso a material de biópsia. Se este diagnóstico não for possível, um resultado negativo tem de ser comunicado sob reserva.

Conclusão

O diagnóstico clínico de PAF deve basear-se na apresentação clínica, valorizando pela positiva a presença de uma neuropatia de pequenas fibras ou de uma neuropatia autonómica e mantendo um elevado grau de suspeição sempre que estivermos perante uma neuropatia axonal progressiva. A história familiar e a origem geográfica podem constituir um indício positivo importante mas não devem ser tomados como um critério negativo.

A confirmação do diagnóstico deve ser feita com base no estudo molecular. Justifica-se a pesquisa inicial da mutação TRMet30, dada a sua prevalência mas é necessário ponderar um rastreio mais completo de outras mutações da TTR ou mesmo de um diagnóstico patológico que permita a marcação imunohistoquímica de uma eventual amiloidose.

Os estudos neurofisiológicos que diagnosticam as neuropatias de pequenas fibras, a par da electromiografia convencional podem ser de grande utilidade na objectivação dos primeiros sintomas. ■

Bibliografia

- Andrade C. Note préliminaire sur une forme particulière de neuropathie périphérique. *Rev Neurol* 1951; 85: 302 – 306.
- Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy. *Acta Psych Neurol Scand* 1951; 26: 3 – 4.
- Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy. *Brain* 1952; 75: 408 - 427.
- Costa PP, Figueira A, Bravo F. Amyloid fibril protein related to prealbumin in familial amyloidotic polyneuropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75: 4499 - 4503.
- Saraiva MJM, Costa PP, Birken S, Goodman DS. Amyloid Fibril Protein in Familial Amyloidotic Polyneuropathy, Portuguese Type - Definition of Molecular Abnormality in Transthyretin (Prealbumin). *J Clin Invest* 1984; 74: 104 - 109.
- Saraiva MJM, Costa PP, Goodman DS. Biochemical marker in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. *J Clin Invest* 1985; 76: 2171 - 2177.
- Sequeiros J, Saraiva MJM. Onset in the seventh decade and lack of symptoms in heterozygotes for the TTRMet30 mutation in hereditary amyloid neuropathy - type I (Portuguese, Andrade). *Am J Med Genet* 1987; 27: 345 - 357.
- 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; 31: 293 - 299.
- Saraiva MJM. Transthyretin mutations in hyperthyroxinemia and amyloid diseases. *Hum Mutat* 2001; 17: 493 – 503.
- Carvalho M, Moreira P, Evangelista T, Ducla-Soares JL, Bento M, Fernandes R, Saraiva MJ. New transthyretin mutation V28M in a Portuguese kindred with amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2000; 23: 1016 – 1021.
- de Carvalho M, Linke RP, Domingos F, et al. Mutant fibrinogen A-alpha-chain associated with hereditary renal amyloidosis and peripheral neuropathy. *Amyloid*. 2004; 11:200-7.
- Coelho T, Pires MM, Guimarães A, Barandela T, Moreira P, Saraiva MJM. O diagnóstico da polineuropatia amiloidótica familiar: questões levantadas pela heterogeneidade genética e clínica. *Revista Portuguesa de Neurologia*, 1997, Sup 1: 13.
- Lachmann HJ, Chir B, Booth DR et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med* 2002; 346: 1786 – 1791.
- Santiago S, Ferrer T, Espinosa ML. Neurophysiological studies of the thin myelinated (A delta) and unmyelinated (C) fibers: application to peripheral neuropathies. *Neurophysiol Clin* 2000; 30: 27 – 42.
- Lobato L, Beirão I, Silva M, Bravo F, Silvestre F, Guimarães S, Sousa A, Noel LH, Sequeiros J. Familial ATTR amyloidosis: microalbuminuria as a predictor of symptomatic disease and clinical nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 532 – 538.

Correspondência

Dra. Teresa Coelho
 Unidade Clínica de Paramiloidose
 Hospital Geral de Santo António
 Rua D. Manuel II
 4050-345 PORTO, Portugal
 tcoelho@netcabo.pt

Diagnóstico Molecular da Polineuropatia Amiloidótica Familiar *The Molecular Diagnosis in Familial Amyloidotic Polyneuropathy*

Paulo Pinho e Costa

Centro de Estudos de Paramiloidose do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, Porto;
Departamento de Patologia e Imunologia Molecular do Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto.

Resumo

O diagnóstico molecular é um instrumento fundamental no seguimento da polineuropatia amiloidótica familiar e de outras doenças amiloidóticas hereditárias. Os seus primórdios remontam à identificação da mutação V30M da transtirretina na doença de tipo Português, em 1983. Uma grande diversidade de técnicas analíticas pode hoje ser utilizada. Após uma revisão sucinta dos métodos baseados no estudo da proteína e dos métodos de genética molecular, o encaminhamento dos pedidos de análise no Centro de Estudos de Paramiloidose é dado como exemplo. Tal como noutras áreas da medicina, um esforço acrescido de actualização dos conhecimentos e o diálogo com o laboratório são fundamentais para se maximizarem os benefícios inerentes à evolução tecnológica.

Palavras chave: polineuropatia, amiloidose, paramiloidose, transtirretina, diagnóstico laboratorial

Abstract

Molecular diagnosis is a fundamental tool in the management of familial amyloidotic polyneuropathy and of other hereditary amyloid diseases. Its beginnings are rooted in the discovery of the V30M mutation of transthyretin, in the Portuguese type disease, in 1983. An enormous variety of analytical procedures are at our disposal today. Following a brief review of protein-based and molecular genetics-based methods, the management of analytical requests by the Portuguese Amyloid Research Centre is discussed. As in other fields of medicine, efforts at keeping up to date and frequent consultation with the laboratory are crucial for the maximization of the benefits brought by technological progress.

Key words: polyneuropathy, amyloidosis, hereditary, transthyretin, laboratory diagnosis

Introdução

A caracterização da base molecular da PAF, com a identificação da pré-albumina (hoje transtirretina) como constituinte fundamental das fibrilhas de amilóide (1), e subsequentemente a identificação da mutação V30M, primeiro na proteína (2), e pouco depois no gene (3) revelou-se fundamental para o diagnóstico da PAF, permitindo a confirmação, quer da doença, quer do estado de portador assintomático, para lá de qualquer dúvida, com um simples teste laboratorial. Abriu o caminho à realização de testes preditivos, mesmo no feto ou em embriões.

A PAF foi, de facto, uma das primeiras doenças genéticas em que tal foi possível, fruto da conjugação de diversos factores: a transtirretina (TTR) é uma pequena proteína de 127 aminoácidos, com uma concentração relativamente elevada no soro, e cuja sequência primária e estrutura já tinham sido elucidadas em 1974 (4, 5); a mutação associada à doença resulta num “ganho de função”, que lhe dá o carácter geneticamente dominante; os conspícuos depósitos de amilóide associados à doença são fundamentalmente constituídos pela TTR mutada (6); a elevada penetrância e o início da doença na idade adulta propiciaram a existência de importantes focos de concentração geográfica, que facilitaram a acumulação de material de estudo. Não será pois de admirar que todo e qualquer progresso científico e tecnológico no campo da biologia molecular tenha tido aplicação quase imediata no estudo da PAF, frequentemente com reflexos no diagnóstico laboratorial.

Métodos analíticos baseados no estudo da proteína

A primeira abordagem ao diagnóstico molecular resultou directamente dos primeiros estudos de fraccionamento trípico (2), que permitiram a identificação da substituição de uma valina por metionina na posição 30 da sequência primária da TTR isolada dos depósitos de amilóide (V30M). Tendo-se verificado que essa mutação da TTR se podia identificar em amostras de soro, mesmo em crianças de tenra idade, a sua aplicação ao diagnóstico foi praticamente imediata.

A circunstância de a mutação associada à PAF introduzir uma metionina na sequência polipeptídica da TTR possibilitou a introdução do brometo de cianogénio (CNBr) nas técnicas de diagnóstico laboratorial. O CNBr ataca os resíduos de metionina, fragmentando a cadeia polipeptídica nas posições correspondentes. A presença de um fragmento característico da TTR, correspondente ao segmento 30-127, após tratamento com CNBr, é facilmente posta em evidência por fraccionamento electroforético e detecção imunológica (*Western Blotting*), a

partir de amostras de soro (7). É uma técnica de execução relativamente simples, ainda muito utilizada. Uma variante deste método, utilizando detecção enzimática em substituição da marcação por isótopos radioactivos (8), é empregue no diagnóstico de rotina no nosso laboratório (figura 1A). Outra variante deste método trata directamente um primeiro gel de separação electroforética com CNBr, seguindo-se a resolução dos fragmentos num segundo gel de electroforese, onde se evidenciam por colocação pela prata (9).

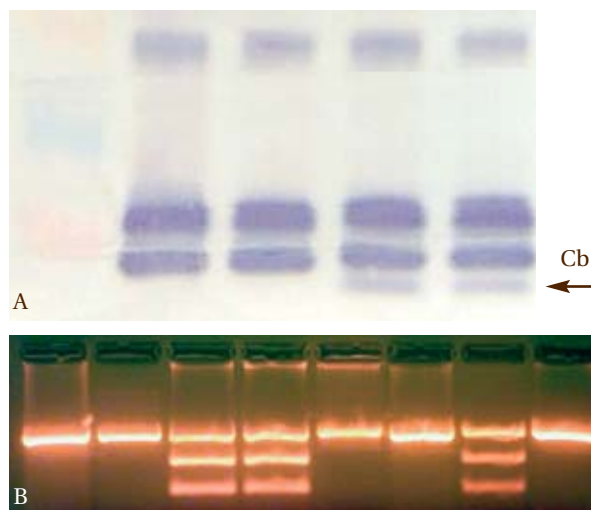


Figura 1. Diagnóstico dos portadores de TTR V30M. **A:** *Western blotting*. A seta indica o fragmento Cb resultante da clivagem pelo CNBr da TTR, correspondendo ao segmento 30-127 da cadeia polipeptídica, apenas presente nos portadores. As duas primeiras amostras são negativas, e as duas últimas de portadores da mutação. **B:** RFLP-PCR do exão 2 da TTR. As amostras com três bandas, duas das quais resultantes da clivagem com EcoT22I do segmento amplificado, correspondem aos portadores.

Outros métodos têm sido desenvolvidos, como por exemplo a focagem isoelectrica (10), ou a detecção imunoenzimática (ELISA) utilizando anticorpos com especificidade conformacional (11). Estes dois métodos são particularmente apropriados para a análise de grandes séries, a baixo custo, tendo encontrado aplicação em rastreios de base populacional (12, 13).

Outras abordagens são possíveis, dada a profusão actual de métodos para a identificação de variantes moleculares, e podem ser consideradas em situações especiais. A espectrometria de massa, por exemplo, tem sido utilizada para a identificação e caracterização de mutações, a partir de amostras de soro (14-16).

Métodos analíticos de genética molecular

Com a introdução das técnicas de PCR, nos finais dos anos 80, a identificação de mutações directamente a partir de DNA, que até aí dependia de complicados processos de hibridação com sondas marcadas radioactivamente (*Southern blotting*), tornou-se rapidamente de execução

trivial. A mutação V30M da TTR resulta de uma transversoção G → A na posição 1679 do respectivo gene, introduzindo um novo local de restrição (corte) para a enzima NsiI, facilmente detectável por RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*). A presença de dois fragmentos adicionais de um segmento do gene amplificado por PCR, e tratado com enzima de restrição, revelada por separação electroforética (7), demonstra claramente os portadores da mutação. No nosso laboratório, é este um dos métodos utilizados para diagnóstico de rotina (8), apenas se diferenciando pela substituição da enzima NsiI por um isosquisómero desta, a EcoT22I (figura 1B).

Uma das vantagens das técnicas de diagnóstico a partir de DNA é a sua fácil generalização a outras mutações da TTR, frequentemente implicadas em síndromes amiloidóticas que cursam com neuropatia ou cardiomiopatia, com ou sem história familiar. Para lá do rastreio de portadores das mutações patogénicas já identificadas em Portugal, de momento quatro (S23N, V28M, V30M, S52P), em que a utilização de diferentes enzimas de restrição permitem o diagnóstico, técnicas mais genéricas baseadas nas propriedades conformacionais do DNA, como o SSCP (*single stranded conformational polymorphisms*), são muito utilizadas (17).

Tendo em conta o modesto tamanho do gene da TTR, pode-se ainda com relativa facilidade e sem custo excessivo utilizar a sequenciação *de novo* para pesquisa de mutações em casos seleccionados. Possuindo esta apenas 4 exões, o primeiro dos quais só codifica os primeiros 3 resíduos da proteína circulante, amplificam-se e sequenciam-se segmentos do DNA genómico utilizando *primers* específicos para os exões II, III e IV. Com os modernos analisadores genéticos de electroforese capilar e detecção por fluorescência, a presença de mutações manifesta-se geralmente pela sobreposição de picos correspondendo à presença simultânea dos dois alelos, normal e mutado (figura 2).

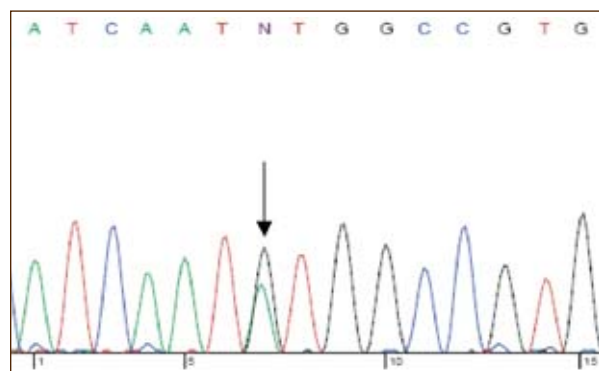


Figura 2. Genotipagem por sequenciação: vista parcial do electroferograma de uma reacção de sequenciação do exão 2 da TTR. No ponto assinalado, observa-se uma sobreposição da guanina (pico preto) esperada por uma adenina (pico verde), revelando a presença do alelo que codifica a variante V28M.

Em situações em que uma resposta particularmente rápida é imperiosa, como o diagnóstico pré-natal (18) e pré-implantação (em blastócitos retirados de um embrião na fase de mórula), novos métodos de amplificação rápida com detecção em tempo real por sondas de hibridação fluorescentes têm sido utilizados com sucesso (19). Os métodos de diagnóstico rápido poderiam ser utilizados, por exemplo, na triagem de doadores de fígado para transplantação, dada a elevada prevalência da PAF em algumas zonas do país.

Outra situação em que uma abordagem especial é necessária é o já referido rastreio de base populacional, com amostras de centenas ou milhares de indivíduos. Nesta situação técnicas de elevado débito e baixo custo unitário, como sejam as baseadas na espectrometria de massa (20), estão claramente indicadas. As técnicas de detecção de polimorfismos genéticos têm de resto beneficiado de um enorme desenvolvimento nos últimos anos, dado o seu interesse para a caracterização da base genética da susceptibilidade às doenças ditas complexas, sendo a variedade de metodologias disponíveis quase inesgotável (21, 22).

O diagnóstico laboratorial no Centro de Estudos de Paramiloidose

Na abordagem do diagnóstico laboratorial da PAF, ou de outras amiloidoses em que se suspeite de uma doença familiar (23, 24), o Centro de Estudos de Paramiloidose segue actualmente um processo de decisão que esquematizamos na figura 3.

As seguintes observações são importantes:

Os testes preditivos assentam sempre na existência de risco definido pela história familiar, com confirmação bioquímica em indivíduo aparentado. São habitualmente pedidos por serviços de genética médica vocacionados para o aconselhamento destes casos, e que dispõem de uma estrutura de apoio e protocolos específicos de aconselhamento genético. Salvo razões excepcionais, os indivíduos assintomáticos, em risco, que desejem realizar um teste preditivo, devem ser encaminhados para estes serviços.

A pesquisa de novas mutações em doentes é de carácter essencialmente investigacional, muito sujeita ao estado do conhecimento no momento, não sendo facilmente reduzida a um esquema predefinido, devendo a abordagem ser concertada entre a equipa clínica e laboratorial em função de cada caso particular.

A pesquisa de TTR V30M é sempre efectuada por recurso a dois métodos ortogonais: a fragmentação da proteína do soro e por RFLP do DNA, para reduzir ao mínimo as hipóteses de erro, que têm causas distintas

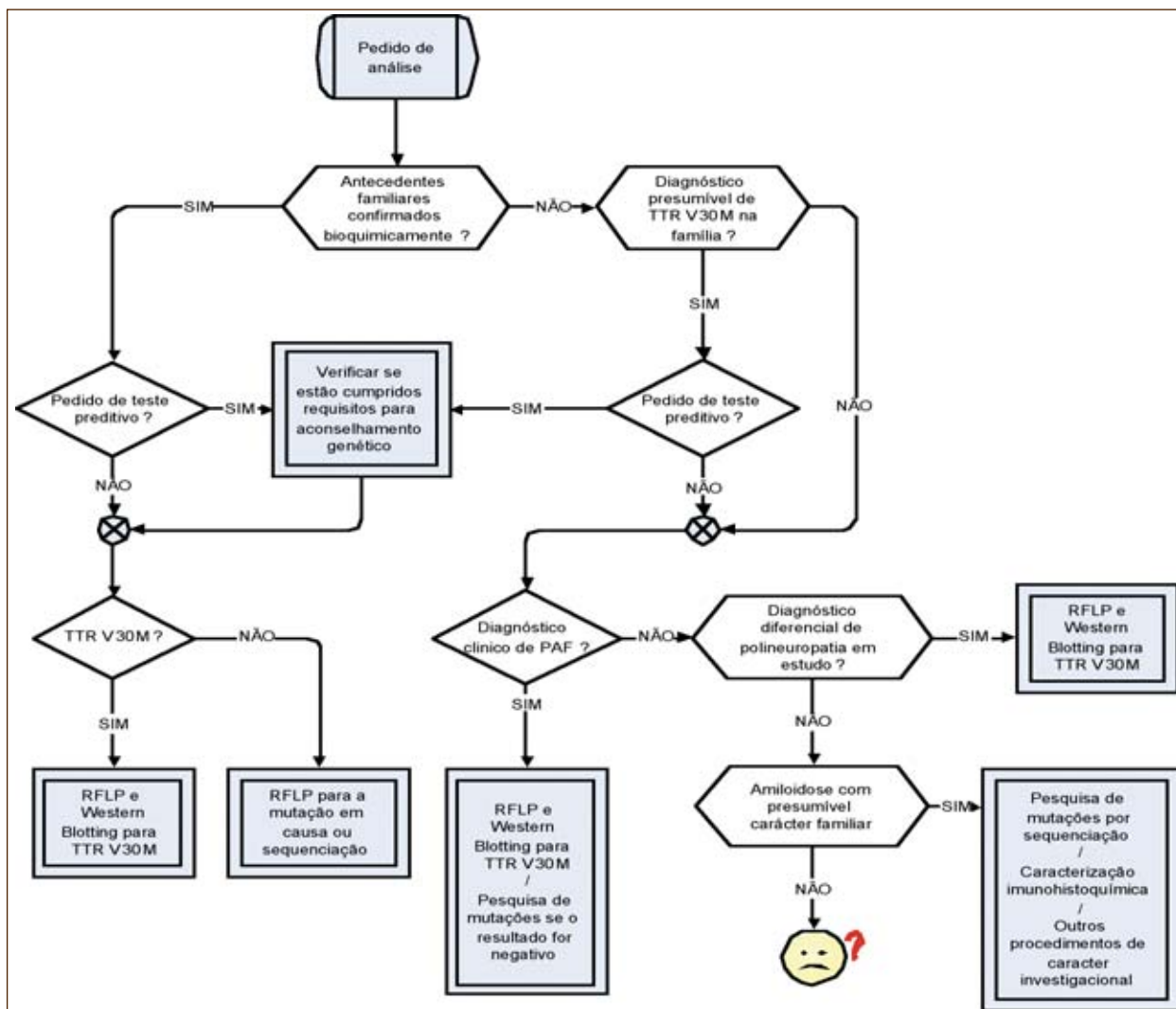


Figura 3. Encaminhamento dos pedidos de análise (excepto diagnóstico pré-natal e diagnóstico genético pré-implantação).

consoante o método. Na análise da proteína, pode ocorrer confusão com um polimorfismo presente em 0,8% da população, que introduz um resíduo de metionina na posição 119 da sequência polipeptídica da TTR, dando origem a dois fragmentos de tamanho ligeiramente distinto. A presença do respectivo alelo tem, de resto, interesse diagnóstico quando presente conjuntamente com o alelo V30M (heterozigotos compostos V30M/L119M) visto este condicionar uma evolução mais benigna da doença (25). Outra potencial causa de erro é o eventual desaparecimento da variante V30M da circulação durante episódios de inflamação aguda, um fenómeno que já foi observado (26). Na análise genética a principal preocupação é a grande susceptibilidade das reacções de amplificação genética, nomeadamente por PCR, a contaminação exógena, por vezes difícil de controlar. O cruzamento do resultado de ambos os métodos confere uma grande segurança ao resultado analítico. Para que tal seja possível, é importante garantir o envio para o laboratório de sangue

não coagulado ou hemolisado (colhido em tubo de hemograma) para permitir a separação simultânea de soro e de leucócitos para extracção de DNA.

Em casos especiais, por exemplo para confirmação de diagnóstico em indivíduos já falecidos, outras fontes de material genético poderão ser utilizadas – tipicamente, blocos ou lâminas histológicas de arquivo.

Conclusão

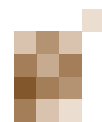
A evolução dos procedimentos analíticos pôs ao alcance da prática médica uma panóplia de opções que até há pouco eram apenas do domínio da investigação, e que cobrem um leque alargado de necessidades, desde o simples teste de confirmação até ao diagnóstico genético pré-implantação, ou à caracterização de novas mutações. Tal como noutras áreas da medicina, um esforço acrescido de actualização dos conhecimentos e o diálogo com o laboratório são fundamentais para se maximizarem os benefícios inerentes à evolução tecnológica. ■

Bibliografia

- Costa PP, Figueira AS, Bravo FR. Amyloid fibril protein related to prealbumin in familial amyloidotic polyneuropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75:4499-4503.
- Saraiva MJM, Costa PP, Birken S, Goodman DS. Presence of an abnormal transthyretin (prealbumin) in Portuguese patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Trans Ass Amer Phys* 1983; 96:261-70.
- Sasaki H, Sakaki Y, Matsuo H, Goto I, Kuroiwa Y, Sahashi I, Takahashi A, Shinoda T, Isobe T, Takagi Y. Diagnosis of familial amyloidotic polyneuropathy by recombinant DNA techniques. *Biochem Biophys Res Commun*. 1984; 125:636-42.
- Kanda Y, Goodman DS, Canfield RE, Morgan FJ. The amino acid sequence of human plasma prealbumin. *J Biol Chem* 1974; 249:6796-6805.
- Blake CCF, Geisow MJ, Swan IDA, Rérat C, Rérat B. Structure of human plasma prealbumin at 2.5 Å resolution. *J Mol Biol* 1974; 88:1-12.
- Saraiva MJM, Birken S, Costa PP, Goodman DS. Amyloid fibril protein in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. Definition of molecular abnormality in transthyretin (prealbumin). *J Clin Invest* 1984; 74:104-119.
- Saraiva MJM, Melhus H, Rego K, Costa PP, Goodman DS. Genetic studies on a human plasma transthyretin (prealbumin) variant associated with familial amyloidotic polyneuropathy. *Protides of the Biological Fluids*, Peeters H (ed.), Pergamon Press 1985; 33:127-130.
- Fizman ML, Di Egidio M, Ricart KC, Repetto MG, Borodinsky LN, Llesuy SF, Saizar RD, Trigo PL, Riedstra S, Costa PP, Villa AM, Katz N, Lendoire JC, Sica RE. Evidence of oxidative stress in familial amyloidotic polyneuropathy type 1. *Arch Neurol* 2003; 60:593-597.
- Saraiva MJM, Alves I, Costa PP. A simplified method for screening populations at risk in transthyretin Met-30 associated familial amyloidotic polyneuropathy. *Clin Chem* 1989; 35:1033-1035.
- Altland K, Banzhoff A. Separation by hybrid isoelectric focusing of normal transthyretin (prealbumin) and a variant with a methionine for valine substitution associated with familial amyloidotic polyneuropathy. *Electrophoresis* 1986; 7:529-533.
- Costa PMP, Teixeira A, Saraiva MJM, Costa PP. Immunoassay for TTR variants associated with amyloid neuropathy. *Scand J Immunol* 1993; 38:177-182.
- Alves IL, Altland K, Almeida MR, Winter P, Saraiva MJM. Screening and biochemical characterization of transthyretin variants in the Portuguese Population. *Hum Mutat* 1997; 9:226-33.
- Holmgren G, Costa PMP, Andersson C, Asplund K, Steen L, Beckman L, Nylander PO, Teixeira A, Saraiva MJM, Costa PP. Geographical distribution of TTR Met 30 carriers in northern Sweden. *J Med Genet* 1994; 31:351-354.
- Tachibana N, Tokuda T, Yoshida K, Taketomi T, Nakazato M, Li YF, Masuda Y, Ikeda S. Usefulness of MALDI/TOF mass spectrometry of immunoprecipitated serum variant transthyretin in the diagnosis of familial amyloid polyneuropathy. *Amyloid* 1999; 6:282-288.
- Bergquist J, Andersen O, Westman A. Rapid method to characterize mutations in transthyretin in cerebrospinal fluid from familial amyloidotic polyneuropathy patients by use of matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Clin Chem* 2000; 46:1293-1300.
- Lim A, Prokaeva T, McComb ME, O'Connor PB, Theberge R, Connors LH, Skinner M, Costello CE. Characterization of transthyretin variants in familial transthyretin amyloidosis by mass spectrometric peptide mapping and DNA sequence analysis. *Anal Chem* 2002;74:741-751.
- Torres ME, Almeida MR, Saraiva MJM. TTR exon scanning by non-radioactive duplex SSCPs. In: *Amyloid and Amyloidosis*. Eds: Kisilewsky R et al. New York, Parthenon Publishing, 1994; p. 453.
- Almeida MR, Alves IL, Sakaki Y, Costa PP, Saraiva MJM. Prenatal diagnosis of familial amyloidotic polyneuropathy: evidence for an early expression of the associated transthyretin methionine-30. *Hum Genet* 1990; 85:623-626.
- Almeida VM, Costa PM, Moreira P, Gonçalves J, Braga J. Birth of two healthy females after preimplantation genetic diagnosis for familial amyloid polyneuropathy. *Reprod BioMed Online* 2005; 10:641-644.
- Jurinke C, Oeth P, van den Boom D. MALDI-TOF mass spectrometry: a versatile tool for high-performance DNA analysis. *Mol Biotechnol* 2004; 26:147-164.
- Syvänen AC. Accessing genetic variation: genotyping single nucleotide polymorphisms. *Nat Rev Genet* 2001; 2:930-942.
- Shi MM. Technologies for individual genotyping: detection of genetic polymorphisms in drug targets and disease genes. *Am J Pharmacogenomics* 2002; 2:197-205.
- Connors LH, Lim A, Prokaeva T, Roskens VA, Costello CE. Tabulation of human transthyretin (TTR) variants. *Amyloid* 2003; 10:160-184.
- Benson MD. Ostertag revisited: the inherited systemic amyloidoses without neuropathy. *Amyloid* 2005; 12:75-87.
- Coelho T, Chorão R, Sousa A, Alves I, Torres M, Saraiva MJM. Compound heterozygotes of transthyretin Met 30 and transthyretin Met 119 are protected from the devastating effects of familial amyloidotic polyneuropathy (abstr.). *Neuromusc Disord* 1996; 6(Suppl.1):S20.
- Hazenbergh BPC, Marrink J, Nakazato M, Limburg PC, Sibinga CTS, Bijzet J, van Rijswijk MH. The effect of plasma exchange on serum levels of TTR Met 30 in a patient with FAP type I. In: *Familial Amyloidotic Polyneuropathy and Other Transthyretin Related Disorders*. Eds. Costa PP et al. Porto, Arquivos de Medicina 1990; 3(Spec. Issue):371-374.

Correspondência

Prof. Doutor Paulo Pinho e Costa
 Centro de Estudos de Paramiloidose
 R. D. Manuel II
 4050-345 PORTO, Portugal
 Tel/ Fax: +351-226066149/ +351-226068114
 paulopcosta@insa.min-saude.pt



Diagnóstico Neurofisiológico na Polineuropatia Amiloidótica Familiar *The Neurophysiological Diagnosis in Familial Amyloidotic Polyneuropathy*

Mamede de Carvalho

Serviço de Neurologia, Hospital Santa Maria, Lisboa e Unidade de Doenças Neuromusculares do Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina, Lisboa.

Resumo

Primeiramente, o autor revê os vários trabalhos publicados sobre este tema, desde 1969, ano da primeira publicação sobre a electromiografia na polineuropatia amilóide familiar. Depois o autor aponta questões em aberto nas quais a electromiografia tem uma interessante área de investigação. Finalmente, conclui-se pelo que é consensual nesta entidade; tratar-se de uma neuropatia periférica de progressão disto-proximal, simétrica, de predomínio sensitivo, de pequenas fibras.

Palavras chave: polineuropatia amilóide familiar; electromiografia; neuropatia axonal; neuropatia de pequenas fibras

Abstract

Firstly, the author reviews all papers published on electromyography in familial amyloid polyneuropathy, since the inaugural one in 1969. In the second part, a number of open questions are expressed, in which the neurophysiological studies would be important to apply. Finally, the author concludes for the consensual definition of this disorder, a symmetric, peripheral neuropathy, with a disto-proximal progression and more severely affecting the sensory fibres, a small fibre neuropathy.

O que foi escrito

Compreensivelmente não existe referência aos estudos neurofisiológicos na polineuropatia amilóide familiar (PAF) no célebre artigo publicado na revista *Brain*, em 1952, pelo Dr. Corino de Andrade (1). O autor salienta os aspectos neuropatológicos da destruição da mielina e, mais tarde, dos axónios, em geral em proximidade espacial com os depósitos de amilóide.

O primeiro trabalho sobre electromiografia na PAF é publicado em 1969 (2). Os autores notam a perda de unidades motoras e os potenciais de reinervação, assim como a frequência das alterações das velocidades de condução nos nervos afectados, sugerindo compromisso secundário da mielina, embora doentes claramente afectados pela doença pudessem ter velocidades de condução dentro da normalidade. Referem-se ao estudo dos portadores assintomáticos indicando a maior sensibilidade do EMG em relação ao exame clínico na identificação destes.

Sales Luís publica mais tarde, em 1978, um artigo sobre o tema (3). Entre aqueles dois artigos, surge um outro trabalho publicado na Suécia em 1972, estudando os doentes suecos com a mesma mutação (4). No artigo sueco Andersson e Blom não estudam os potenciais sensitivos, no entanto encontram em alguns doentes uma importante redução das velocidades de condução dos nervos cubitais, com valores que sugerem a presença de desmielinização associada. Relatam existir uma relação entre a gravidade do compromisso clínico e as alterações neurofisiológicas e sublinham a precocidade da desinervação do músculo pedioso. Por outro lado descrevem que doentes numa fase inicial do compromisso clínico podem ter um estudo electromiográfico normal. Sales Luís no seu trabalho de 1978 (3) efectua o estudo das velocidades de condução das fibras motoras e sensitivas e a electromiografia de detecção de músculos distais. Conclui por uma neuropatia de predomínio axonal e sensitivo, de progressão disto-proximal (“dying-back”) o que indica uma origem metabólica para a mesma, em oposição a uma degenerescência condicionada por múltiplos focos de compressão, pelo amilóide depositado. Esta ideia suporta a opinião antes expressa por Coimbra e Andrade, em 1971, a partir de observações em microscopia electrónica (5). Neste trabalho, Sales Luís também foca a capacidade da electromiografia em detectar portadores assintomáticos.

Bloom e colaboradores publicam um segundo estudo em doentes suecos (6), desta vez utilizando a electromiografia de fibra única para caracterizar as alterações. Com este método eles encontram um aumento da densidade de fibra, em relação com o processo de reinervação, assim como sinais de instabilidade da placa, de acordo com a

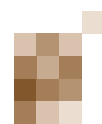
natureza progressiva da doença. Concluem definindo a PAF como uma polineuropatia axonal, simétrica, de início e predomínio distal e sensitivo.

Said e colaboradores realizam um estudo clinico-patológico (7), no qual confirmam o predomínio axonal, de pequenas fibras, desta polineuropatia, assim como a degenerescência dependente do comprimento dos nervos periféricos. A discussão do mecanismo da lesão axonal não parece, contudo, convincente.

Em 1986, a propósito de uma Simpósio sobre o nervo periférico, que decorreu em Lisboa, sucedem várias comunicações sobre a neurofisiologia na PAF. Pinheiro e Guimarães (8) escrevem a sua experiência e salientam, brevemente, a possibilidade de existir estudos normais em doentes sintomáticos, devidos às características da polineuropatia de pequenas fibras nesta entidade. Sales Luís e colaboradores (9) aplicam, pela primeira vez, os potenciais evocados somatosensitivos neste grupo de doentes. Os resultados dos potenciais evocados foram consistentes ao evidenciar um atraso na condução periférica em alguns doentes, mas com normalidade da condução central. Pelo contrário os resultados do estudo da densidade de fibra não foi congruente, certamente por razões de execução técnica. Os autores sublinham a correlação entre a severidade das alterações encontradas e o tempo de evolução da doença. Pela primeira vez a neurofisiologia é utilizada, de forma tímida, na avaliação dos doentes submetidos à plasmaferese não-selectiva, na tentativa de encontrar algo que minimizasse a evolução natural da doença (10).

O grupo de Lisboa mantém um interesse relevante nos estudos neurofisiológicos nesta entidade, e em 1988 publicam em língua Portuguesa um outro trabalho (11). Neste último os resultados são muito próximos de outros já apresentados anteriormente (10). No entanto, os autores verificam, que em cerca de 50% dos portadores assintomáticos foram detectadas alterações no estudo das velocidades de condução. Mostram mais experiência no uso da electromiografia na avaliação dos doentes submetidos a plasmaferese (12). A ideia de um “score” electromiográfico para quantificar a progressão na PAF vinha tendo lenta maturação, em duas publicações posteriores vem descrito como instrumento essencial para a avaliação das potencialidades da plasmaferese não-selectiva nestes doentes (13,14). Este “score” tem estreita correlação com um “score” clínico, embora fosse mais sensível (15,16). A demonstração da estreita correlação entre aqueles dois “scores” citados acima e as alterações do sistema nervoso autónomo culmina esta linha de investigação (17).

Sobue e colaboradores publicam um notável trabalho neuropatológico, na população japonesa, confirmando a



marcada perda axonal distal dos nervos periféricos, com a presença de ramos colaterais de reinervação (18). No entanto mais proximalmente foram encontrados aspectos sugestivos de desmielinização-remielinização. Também no Japão ocorre o reconhecimento do predomínio da lesão das fibras motoras em alguns doentes com PAF, com a descrição original de dois casos (19). Poderá não haver uma relação directa entre o predomínio das queixas motoras e o envolvimento proximal naqueles doentes, mas a existência de um marcado depósito proximal de amilóide nos plexos e raízes tinha sido descrito anteriormente (20).

Uma nova era no mundo da PAF surge com a descoberta do efeito benéfico do transplante hepático nestes doentes (21). Muitos artigos vieram a demonstrar a eficácia deste procedimento. Normalmente, o grupo de Lisboa foi aquele que utilizou de forma mais sistemática a avaliação neurofisiológica no estudo destes doentes (22), confirmando a redução da progressão da neuropatia após o transplante.

Em 1996, o grupo de Bolonha escreve um artigo sobre a neurofisiologia na PAF, incluindo diversos tipos diferentes de mutações (23). Os autores utilizam técnicas diferentes. A electromiografia de detecção com a quantificação da morfologia das unidades motoras confirmou os sinais, já conhecidos, de reinervação; contudo, os autores encontraram uma frequência apreciável de alterações no músculo vasto interno. Em três doentes descrevem sinais de importante perda de unidades motoras nos músculos faciais. As reduções das amplitudes de resposta e das velocidades de condução motoras e sensitivas tinham uma correlação com a gravidade do envolvimento clínico. A diminuição da amplitude do potencial simpático cutâneo na palma da mão também se relacionava com as manifestações clínicas, mas não mostrou uma sensibilidade superior quando comparado com às alterações observadas na electromiografia convencional. Tendo em conta os achados nos músculos faciais e no músculo vasto interno os autores concluem por um provável preferencial envolvimento proximal dos nervos periféricos. Pensamos que deficiente material normativo condicionou a valorização das alterações encontradas no músculo vasto interno. O compromisso do nervo facial era anteriormente conhecido, embora não devidamente estudado pela electromiografia.

A resposta simpática cutânea era à partida um parâmetro promissor para identificar uma neuropatia com estas características, apesar dos resultados do trabalho acima citado (23). Na verdade o mesmo grupo (24), tinha referido, anteriormente, que este parâmetro era sensível

para detectar a polineuropatia quando, ainda, as velocidades de condução eram normais. Este tema foi revisitado mais tarde pelo Grupo de Lisboa (25) que confirmou a sensibilidade da resposta simpática cutânea registada na planta do pé. Neste mesmo trabalho, os autores estudam o reflexo bulbo-cavernoso e os potenciais do nervo pudendo para investigar a disfunção erétil nestes doentes. Encontram alterações frequentes em doentes com disfunção erétil, sendo que a severidade daquelas alterações se correlacionava estatisticamente com as perturbações encontradas nos parâmetros neurofisiológicos convencionais.

Desde daquele último manuscrito, em 1997, desconhecemos outros trabalhos publicados nesta área. No entanto, as potencialidades da electromiografia são demonstradas noutras aplicações, como por exemplo no seguimento de receptores de fígados de doentes com PAF (26).

O que falta saber?

Este tema não está esgotado. É mesmo surpreendente, de certa maneira, como a clássica técnica da “near-nerve technique” não foi aplicada nesta entidade para estudo das pequenas fibras, sobretudo na altura histórica em que esta técnica era mais popular e outros métodos não estavam identificados, à semelhança do que foi realizado noutras neuropatias (27).

A condução mais proximal, radicular, nunca foi investigada de forma sistemática. Desta forma poderíamos valorizar as descrições de depósitos proximais de amilóide no nervo periférico.

A identificação de aspectos de desmielinização do nervo periférico na PAF também deveria ter tido mais atenção, apesar deste ponto ter sido já tocado anteriormente (Conceição e de Carvalho, não publicado). Por outro lado a pesquisa da eventual tendência de compressão (“entrapment”) dos nervos periféricos na PAF seria outro assunto de interesse.

Um estudo cuidadoso das alterações do processo de reinervação após transplante parece, ainda, ser oportuno.

Outras ideias, certamente melhores, serão exploradas no futuro. O transplante hepático mudou o doente com PAF. Quase que desapareceu o doente muito incapacitado, em que o exame mais invasivo era sempre efectuado sem dor, passível de ser repetido sem desconforto. Actualmente, temos o doente jovem, cujo exame deve traduzir numa informação de relevo para o doente: o momento de transplante; avaliação da melhoria ou estabilização; o esclarecimento de sintomas novos ou complicações. O neurofisiologista deve adaptar a sua criatividade a este novo Mundo.

O que sabemos?

Dos dados já publicados e confirmados por diferentes autores, podemos concluir por uma neuropatia periférica de progressão disto-proximal, simétrica, de predomínio sensitivo. Sem dúvida, trata-se de uma neuropatia de pequenas fibras. Desta forma, mais frequente do que identificarmos portadores assintomáticos com alterações é cruzarmo-mo-nos com doentes recentemente sintomáticos com um electromiograma normal. É por isso que testes sensíveis e reprodutíveis são relevantes na PAF. ■

Bibliografia

- Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy. *Brain* 1952; 75: 408-427.
- Canijo M, Andrade C. Familial amyloidotic polyneuropathy. *Electromyographic study*. *J Genet Hum* 1969; 17:281-288.
- Sales Luis ML. Electroneurophysiological studies in familial amyloid polyneuropathy - Portuguese type 1978; 41:847-850.
- Andersson R, Blom S. Neurophysiological studies in hereditary amyloidosis with polyneuropathy. *Acta Med Scand* 1972; 191: 233-239.
- Coimbra A, Corino C. Familial amyloid polyneuropathy: an electron microscope study of the peripheral nerve in five cases. *Brain* 1971; 94: 199-212.
- Blom S, Steen I, Zetterlund B. Familial amyloidosis with polyneuropathy - type 1. A neurophysiological study of peripheral nerve function. *Acta Neurol Scand* 1981; 63: 99-110.
- Said G, Ropert A, Faux N. Length-dependent degeneration of fibers in Portuguese amyloid polyneuropathy: a clinicopathologic study. *Neurology* 1984; 34: 1025-1032.
- Pinheiro V, Guimarães A. Neurophysiological and pathological studies in familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) In Sales Luis ML, de Almeida B, Costa P (Ed) Symposium on Peripheral Neuropathies 1986. Lisbon pp 225- 232.
- Sales Luis ML, Serrão R, Alves M, Basílio C, Saraiva MJ, Costa PP. Neurophysiological studies in familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) patients and relatives. In Sales Luis ML, de Almeida B, Costa P (Ed) Symposium on Peripheral Neuropathies 1986. Lisbon. pp 233-239.
- Sales Luis ML, Serrão R, Galvão M, Sousa G, Quintas I, Espírito Santo C Therapeutic trials on familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) Patients: plasma exchange; gangliosides. In Sales Luis ML, de Almeida B, Costa P (Ed) Symposium on Peripheral Neuropathies 1986. Lisbon. Pp 245-250.
- Sales Luis ML, Alves M, Serrão R, Saraiva MJ, Pinho e Costa P, Coutinho P. Estudos electroneurofisiológicos em doente familiares de doentes com polineuropatia amilóide familiar (PAF) - correlação com a presença de transtirretina anormal. *Boletim do Hospital de Santo António* 1988; 3: 103-107.
- Galvão M, Sousa G, Sales Luis ML et al. Plasmaferese terapêutica na polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) tipo Português. *Boletim do Hospital de Santo António* 1988; 3: 147-151
- Sales Luis ML, Galvão M, de Carvalho M, Sousa G, Alves M, Serrão R Plasma Exchange on the treatment of familial amyloidotic polyneuropathy - portuguese type. In Proceedings of the international symposium on familial amyloidotic polyneuropathy and others transthyretin related disorders. Ed. Costa PP. *Arquivos de Medicina* 1990, pp 361-369.
- Sales Luis ML, Galvão M, de Carvalho M, Sousa G, Alves M, Serrão R Treatment of Familial Amyloidotic Polyneuropathy (Portuguese Type) by Plasma Exchange. *Muscle Nerve* 1990; 14: 377-378.
- Sales Luis ML, de Carvalho M, Alves M, Serrão R, Afonso L. Comparação entre "scores" electromiográfico e clínico na avaliação da polineuropatia amiloidótica familiar - tipo português. *Rev Port Hemorreol* 1991; 5 (Supl.1) 99-104.
- Conceição I, de Carvalho M, Alves M, Sales Luis ML. Polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) - tipo português - evolução clínica e neurofisiológica. *Acta Med Port* 1993; 6: 15-17.
- Ducla-Soares JL, Alves M, de Carvalho M, Póvoa P, Conceição I, Sales Luis ML. Correlation between clinical, electromyographic and disautonomic evolution of familial amyloidotic polyneuropathy of the portuguese type. *Acta Neurol Scand* 1994; 90: 266-269.
- Sobue G, Nakao N, Murakami K et al. Type I Familial amyloid polyneuropathy. *Brain* 1990; 113: 903-919.
- Ando Y, Ueyama H, Watanabe S. Early involvement of motor nerve dysfunction in atypical cases with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) type I. *Muscle Nerve* 1993; 16: 978-979.
- Hanyu N, Ikeda S, Nakadai A, Yanagisawa N, Powell HC. Peripheral nerve pathological findings in familial amyloid polyneuropathy: a correlative study of proximal sciatic nerve and sural nerve lesions. *Ann Neurol* 1989; 25: 340-350.
- Holmgren G, Steen L, Ekstedt J et al. Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met30). *Clin Genet* 1991; 40: 242-246.
- de Carvalho M, Conceição I, Bentes C, Luís ML. Long-term quantitative evaluation of liver transplantation in familial amyloid polyneuropathy (Portuguese V30M). *Amyloid* 2002; 9:126-33.
- Montagna P, Marchello L, Plasmati R, Ferlini A, Patrosso MC, Salvi F. Electromyographic findings in transthyretin (TTR)-related familial amyloid polyneuropathy (FAP). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 101: 423-430.
- Montagna P, Salvo F, Liguori R. Sympathetic skin response in familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1998; 11: 183-184.
- Alves M, Conceição I, Luís ML. Neurophysiological evaluation of sexual dysfunction in familial amyloidotic polyneuropathy--Portuguese type. *Acta Neurol Scand* 1997; 96: 163-166.
- Sousa MM, Ferrao J, Fernandes R et al. Deposition and passage of transthyretin through the blood-nerve barrier in recipients of familial amyloid polyneuropathy livers. *Lab Invest* 2004; 84: 865-873.
- Marques W Jr, Foss NT, Arruda AP, Barreira AA. Near-nerve potential in lepromatous leprosy. *Muscle Nerve* 2003; 28: 460-463.

Correspondência

Prof. Doutor Mamede de Carvalho
 Unidade de Doenças Neuromusculares
 Instituto de Medicina Molecular
 Faculdade de Medicina
 Av. Professor Egas Moniz
 1649-028 Lisboa
 Phone/Fax: +351 21 7805219
 mamedemg@mail.telepac.pt

Tratamento da Polineuropatia Amiloidótica Familiar: princípios gerais e tratamento sintomático

Medical Management of Familial Amyloid Polyneuropathy: general rules and symptomatic treatment

Teresa Coelho

Serviço de Neurofisiologia e Unidade Clínica de Paramiloidose; Hospital Geral de Santo António, Porto.

Resumo

Mesmo na era do transplante hepático os doentes com PAE, antes ou depois da cirurgia, apresentam um conjunto de problemas relacionados com a doença que necessitam de uma abordagem particular. Face a estes doentes e de uma forma adaptada aos seus défices menores ou maiores, continua a ser fundamental defender e estimular uma atitude positiva de ultrapassagem dos problemas, de prevenção de complicações e de aposta numa vida activa e participativa.

Uma abordagem deste tipo necessita da intervenção de uma equipa multidisciplinar que ouça os doentes, explique os mecanismos dos sintomas e dos défices e, com a participação activa dos doentes, tente encontrar respostas adequadas.

Para além do ensino e das adaptações necessárias existem numerosos medicamentos que conseguem controlar eficazmente muitos dos sintomas mais perturbadores e prevenir complicações. A domperidona, a metoclopramida e a loperamida melhoram a gastroparesia, os vómitos e a diarreia; o midodrine é útil para tratar a hipotensão ortostática; a gabapentina controla as dores nevralgias; as lágrimas artificiais ajudam a prevenir as úlceras de córnea. Quando necessário o tratamento medicamentoso da ansiedade e da depressão é eficaz a controlar estes sintomas e, ao mesmo tempo, tem um efeito benéfico sobre outros sintomas.

Abstract

Nowadays, at liver transplantation era, FAP patients, before or after surgery, continue to present several problems related to their disease, which need a particular management. It is fundamental to promote a positive attitude facing the symptoms and neurologic deficits, to find solutions to each problem and to stimulate an active life, as far as possible.

A multidisciplinary team is necessary to make such type of intervention. It's important to listen to the patient and to explain and discuss mechanisms of symptoms and complications. Doctors and patients should look together for the adequate answers and adaptations.

Several drugs can also be useful in order to control different symptoms and to prevent complications. Domperidone, metoclopramide and loperamide ameliorate gastroparesis, vomiting and diarrhea. Midodrine can be useful for orthostatic hypotension. Gabapentine has a good response in neuralgic pain. Artificial tears can prevent corneal ulcers. Whenever necessary drug treatment of anxiety and depression improves these symptoms and has beneficial effects on other problems.

Introdução

No advento da era do transplante hepático como tratamento dos doentes com polineuropatia amiloidótica familiar ouvia-se, com frequência, os doentes, e até alguns médicos, dizerem que a doença estava curada e que a necessidade de outros tratamentos tinha deixado de existir. Curiosamente, passados dezasseis anos sobre o primeiro transplante hepático, penso poder dizer que este tema continua a ser relevante e que tudo indica que assim irá continuar por muitos anos, mesmo que o desenvolvimento de novos medicamentos se revele tão promissor como tem sido anunciado.

Na verdade, temos de considerar que sendo o transplante hepático quase sempre proposto numa fase já sintomática da doença, devemos esperar que nesta altura a degenerescência dos nervos periféricos seja já considerável. Se a este momento de apresentação sintomática acrescentarmos o tempo de preparação para o transplante e a permanência mais ou menos longa em lista de espera, poderemos facilmente verificar que os doentes transplantados apresentam já um conjunto considerável de défices neurológicos e de problemas autonómicos, défices que permanecerão após o transplante.

Para além deste problema, deveremos ter em conta que uma percentagem significativa de doentes não quer, ou não pode, ser transplantada. Ou seja, por diversas razões, continuamos a ter doentes para tratar sintomaticamente e problemas para resolver. É certo que o contexto da assistência clínica a estes doentes se modificou muito com a introdução do transplante hepático como tratamento etiológico. Os doentes vêem agora uma luz brilhante ao fundo do túnel, que significa uma nova perspectiva de vida mais longa e uma melhor qualidade de vida. Mas continuam a ser doentes crónicos, muitas vezes incapacitados, e como tal devem ser tratados.

A nosso ver, o enorme investimento que é feito no transplante hepático, beneficia e poderia beneficiar ainda mais, com o acompanhamento regular por uma equipa multidisciplinar, habituada a tentar dar resposta aos múltiplos problemas que a PAF provoca.

É certo que não existem estudos sistemáticos sobre a importância do tratamento sintomático e da prevenção das complicações próprias desta doença. Parece-nos contudo evidente que, mesmo que este tipo de cuidados não altere de forma significativa a sobrevida dos doentes (1), permitirá uma melhor qualidade de vida e evitará muito sofrimento desnecessário.

Princípios gerais da abordagem destes doentes

De uma forma geral devemos considerar que esta doença é sempre uma doença crónica e incapacitante,

com problemas e necessidades semelhantes a muitas outras doenças neurológicas crónicas (2). O transplante hepático veio retirar deste enunciado o carácter progressivo e necessariamente fatal da doença mas a verdade é que acaba por acrescentar outros problemas e riscos.

Assim sendo, continua a ser verdade que, face a um doente com PAF, mesmo que transplantado, continua a ser fundamental defender e estimular uma atitude positiva, de ultrapassagem dos problemas e de aposta nas pequenas conquistas do dia a dia. É necessário ajudar os doentes a manter uma vida activa e participativa, tanto do ponto de vista familiar, como profissional e social, contornando sempre que possível as incapacidades existentes e tentando resolver os problemas à medida que vão surgindo.

Uma abordagem terapêutica deste tipo necessita da intervenção de uma equipa multidisciplinar, preparada e motivada para resolver os mais diversos problemas. Na Unidade Clínica de Paramiloidose do Hospital Geral de Santo António tivemos a felicidade de conseguir juntar um conjunto de médicos de diversas especialidades (Neurologia, Cardiologia, Nefrologia, Fisioterapia, Psiquiatria, Dermatologia e Urologia), de pessoal de enfermagem, de outros técnicos de saúde (Nutrição e Psicologia) e até assistentes administrativas que assumem esta tarefa com convicção e entusiasmo.

Para além da resposta a todos os doentes que nos procuram, tentamos estar disponíveis para as famílias no conjunto e propomos um seguimento regular dos portadores assintomáticos. Parece-nos que esta é a forma adequada de abordar uma doença que é familiar, não só pelo risco de alguns descendentes virem a sofrer da mesma doença, mas pelas consequências que desencadeia entre todos os elementos do agregado.

Ensinar a viver com os problemas

Todos os problemas e défices que o doente vai desenvolvendo ao longo da doença devem ser analisados e explicados nos seus mecanismos, permitindo ao doente fazer perguntas e propondo-lhe a adaptação do seu comportamento, de forma a minorar alguns problemas e, sobretudo, prevenir complicações.

Este é um trabalho multidisciplinar: médicos, enfermeira, nutricionista e psicóloga realizam um trabalho constante de ensino e diálogo com os doentes, discutindo queixas e problemas e tentando arranjar as soluções possíveis. De certo modo, este empenho dos profissionais de saúde, dá alguma coerência ao desafio que fazemos aos doentes de não desistirem, de continuarem a tentar ultrapassar os défices e as dificuldades.

Alguns exemplos mais comuns:

Promover uma alimentação adaptada ao emagrecimento e às queixas digestivas

A adaptação do regime alimentar pode ter efeitos benéficos sobre a anorexia, o enfartamento, a obstipação e até a diarreia. A quebra do estado geral pode ser contrariada, com resultados que parecem diminutos mas que, nestes doentes, podem ser cruciais. Evitar a desnutrição e a perda excessiva de peso é particularmente importante nos candidatos a transplante hepático, já que, como se sabe, estes aspectos constituem um indicador de mau prognóstico para a cirurgia (3).

Evitar as feridas e as queimaduras

Com frequência os doentes aprendem a sua própria custa que existem diversos tipos de sensibilidade. Sentir o toque não significa que não haja uma anestesia à dor e ao calor, que pode levar ao aparecimento de feridas e queimaduras graves, sem que o doente se aperceba. Para além disso a sobreposição de uma neuropatia autonómica, com alteração da vasomotricidade periférica, torna os doentes mais sensíveis ao calor e às queimaduras. Nas fases iniciais da doença o ensino destas questões deve ocupar algum do tempo da consulta ou ser entregue a uma enfermeira experimentada. Recomendações como evitar fontes de calor, mesmo que toleradas por familiares sem problemas, utilizar calçado largo e confortável e não andar descalço, podem poupar surpresas desagradáveis e prevenir problemas graves.

Prevenir o agravamento da bexiga neurogénica e as infecções urinárias

O primeiro problema ao nível da bexiga é a perda de sensibilidade à distensão. Os doentes deixam de sentir necessidade de esvaziar a bexiga com frequência e tendem a acumular um volume excessivo. É preciso estimulá-los a manter um horário regular para urinar e a ter cuidados que promovam o esvaziamento completo da bexiga.

Manter a actividade física

Com frequência os doentes sentem-se cansados e notam que o exercício físico agrava as dores nevralgias. É pois necessário desafiar-los a manter algum exercício físico, mesmo que por períodos curtos mas frequentes. Uma vida excessivamente sedentária, acentuada pelos períodos de baixa ou pela reforma precoce, agrava a perda de força e potencia os problemas relacionados com o sedentarismo.

Combater a hipotensão ortostática

Os doentes devem ser ensinados a levantar-se devagar, sobretudo durante a noite e de manhã, e a evitar refeições

pesadas. A reposição das perdas excessivas de líquidos, a elevação da cabeceira da cama e o uso de meias elásticas são outras medidas que podem ajudar a combater as tonturas que quase todos os doentes referem numa altura ou outra.

Proteger os olhos

A falta de lágrimas pode ter consequências graves ao nível dos olhos e da própria visão. Alguns dos nossos doentes cegaram em resultado de úlceras de córnea. A utilização regular de lágrimas artificiais e a protecção dos olhos, sobretudo ao ar livre, podem ter um efeito altamente benéfico sobre este problema.

Tratamento medicamentoso

Introdução

A multiplicidade de aparelhos e sistemas atingidos nesta doença coloca problemas específicos na abordagem medicamentosa. Nestes doentes, a escolha de qualquer medicamento tem de ser precedida de uma análise cuidadosa dos efeitos colaterais, sobretudo por causa dos efeitos sobre o sistema nervoso autónomo. Exemplos habituais são a dificuldade de escolher um anti-depressivo e o cuidado a ter com medicamentos que possam interferir com a condução cardíaca. Tratar a gastroparesia agrava muitas vezes a diarreia, tentar contrariar a vasoconstrição periférica acentua de forma inaceitável a hipotensão. Nestas situações é necessário escolher, de entre dois males, o menor, pedindo a ajuda do doente nesta análise.

As propostas para o tratamento medicamentoso destes doentes seguem as indicações gerais do tratamento deste tipo de problemas. As apreciações que fazemos são empíricas mas reflectem uma experiência acumulada de muitos anos.

O tratamento da dor nevralgica

A utilização da gabapentina em doses crescentes que podem chegar aos 2g/dia resulta quase sempre num alívio significativo das dores. A recém introduzida prégabalina terá certamente indicação nos casos de intolerância à gabapentina, já que tem uma maior comodidade posológica, nomeadamente nas fases iniciais de tratamento e tem menor incidência de efeitos colaterais (4).

Opiáceos e antidepressivos tricíclicos devem ser evitados por causa da disautonomia e dos problemas digestivos. No entanto, nos casos em que a ansiedade e a depressão parecem dificultar o efeito dos anti-epilépticos, a adição de um anti-depressivo sem efeitos anticolinérgicos ou de um ansiolítico com acção sobre a dor, como o clonazepan

melhoram as queixas e permitem um sono mais tranquilo.

Dismotilidade digestiva

A gastroparesia responde, pelo menos parcialmente, à domperidona antes das três refeições principais. Por vezes as queixas gástricas sugerem a presença de um refluxo gastroesofágico e de uma esofagite. Nestes casos, os inibidores da bomba de prótons têm indicação e costumam reverter as queixas.

Com frequência existem períodos de agravamento das queixas digestivas que se manifestam como crises de vômitos incoercíveis, que agravam a desnutrição e provocam desidratação. Nestas alturas deve ser introduzida a metoclopramida três vezes ao dia, por períodos mais ou menos longos. A paragem da ingestão de alimentos por algumas horas e o recurso à hidratação parentérica podem ajudar a resolver a crise.

Na nossa experiência estas crises estão muitas vezes associadas a um agravamento dos problemas psicológicos como a ansiedade e a depressão. A abordagem terapêutica destes aspectos, em simultâneo, contribui de forma indirecta para o sucesso do tratamento.

A diarreia responde, parcial ou totalmente, à loperamida. As doses devem ser adaptadas à sintomatologia, podendo ir até aos oito comprimidos por dia, distribuídos pelos momentos de maior número de defecções. A maior parte dos doentes considera que três ou quatro comprimidos diários são suficientes para controlar a sintomatologia mas existem alguns casos de difícil controlo.

Quando existe suspeita de proliferação bacteriana, a utilização periódica, uma vez por mês, ou consoante as queixas, de um antibiótico de largo espectro, contribui para o tratamento deste problema. Em casos difíceis utilizamos também a codeína, com alguma satisfação dos doentes. Dada a gravidade destes quadros, é difícil avaliar o efeito real do medicamento.

A utilização de octreotide na diarreia resistente ao tratamento oral revelou-se eficaz (5) mas a via de administração dificultou a generalização deste tratamento.

Feridas e queimaduras, infecções dos tecidos moles

As feridas e as queimaduras infectam com muita facilidade. Esta situação tende a ser negligenciada dada a ausência de dor e a menor exuberância dos sinais inflamatórios. A nossa experiência leva-nos a utilizar antibióticos de largo espectro, por via oral, à menor suspeita, segundo protocolos semelhantes aos propostos para o pé diabético.

Hipotensão ortostática

A hipotensão ortostática responde quase sempre ao midodrine em doses crescentes, até 3 ou 4 comprimidos

diários. A adição da fludrocortisona, nos doentes que a toleram, pode potenciar o efeito desse fármaco e melhorar a resposta (6,7).

Recentemente foi descrita a eficácia da associação do midodrine com a piridostigmina em doses de 60mg diários (8).

Conclusão

Tratar sintomaticamente estes doentes é sobretudo um exercício de paciência e persistência, recompensado largamente pelos efeitos físicos e psicológicos que provoca nos doentes. Esta estratégia de combate à desistência e de aposta nos pequenos passos é semelhante a tudo o que se propõe hoje para a abordagem das diferentes doenças crónicas. A nossa experiência aponta claramente para a sua relevância. ■

Bibliografia

1. Sousa A, Coelho T, Morgado R e Coutinho P. Statistical analysis of factors which may influence the duration of FAP type I. In: *Familial Amyloidotic Polyneuropathy and other Transthyretin Related Disorders 1990*: 351 - 355. Costa PP, Freitas AF, Saraiva MJM (eds.). Arquivos de Medicina, Porto.
2. Burks J. Multiple sclerosis care: an integrated disease-management model. *J Spinal Cord Med.* 1998; 21: 113-6.
3. Suhr O, Danielsson A, Holmgren G, Steen L. Malnutrition and gastrointestinal dysfunction as prognostic factors for survival in familial amyloidotic polyneuropathy. *J Intern Med.* 1994; 235: 479-85.
4. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain.* 2005; 118: 289-305.
5. Carvalho M, Alves M, Luis ML. Octreotide--a new treatment for diarrhoea in familial amyloidotic polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 860-1.
6. Oldenburg O, Kribben A, Baumgart D, Philipp T, Erbel R, Cohen MV. Treatment of orthostatic hypotension. *Curr Opin Pharmacol.* 2002; 2: 740-7.
7. Wright RA, Kaufmann HC, Perera R, Opfer-Gehrking TL, McElligott MA, Sheng KN, Low PA. A double-blind, dose-response study of midodrine in neurogenic orthostatic hypotension. *Neurology.* 1998; 51: 120-4.
8. Singer W, Sandroni P, Opfer-Gehrking TL, Suarez GA, Klein CM, Hines S, O'Brien PC, Slezak J, Low PA. Pyridostigmine treatment trial in neurogenic orthostatic hypotension. *Arch Neurol* 2006; 63: 513-8.

Correspondência

Dra Teresa Coelho
 Unidade Clínica de Paramiloidose
 Hospital Geral de Santo António
 Rua D. Manuel II
 4050-345 PORTO, Portugal
 tcoelho@netcabo.pt

Transplantação Hepática na Polineuropatia Amiloidótica Familiar *Liver Transplantation in Familial Amyloid Polyneuropathy*

Emanuel Furtado

Serviço de Cirurgia II e Centro de Responsabilidade de Transplantação Hepática; Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra.

Introdução

O uso da transplantação hepática como modalidade terapêutica para a polineuropatia amiloidótica familiar (P.A.F.) iniciou-se em 1990 na Suécia, no Hospital de Huddinge, Instituto Karolinska de Estocolmo. A ideia de substituir o fígado produtor de substância anómala causadora de doença por outro "saudável", tinha já sido aplicada com sucesso em doenças do foro metabólico como a hipercolesterolemia familiar e a hiperoxalose primária. Nos anos seguintes, estimulados pela publicação de resultados promissores, doentes e médicos aderiram a esta nova modalidade terapêutica, estando listados, no final de 2005, mais de 1100 casos no Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Register (FAPWTR), dos quais cerca de metade foram realizados em Portugal. Os resultados, no que concerne à sobrevida, rondam hoje os 90% aos 5 anos. Apesar da casuística significativa e do tempo de "follow up" de 16 anos para os primeiros casos, muitas questões persistem nomeadamente no que diz respeito ao estabelecimento de critérios que permitam uma adequada selecção dos pacientes que realmente poderão beneficiar do procedimento e qual o "timing" mais adequado para a sua realização.

Aspectos históricos e fundamentação

A P.A.F., descrita pela primeira vez por Corino de Andrade (1,2), é uma amiloidose hereditária fatal na qual transtirretina, apolipoproteína A-I e outras proteínas amiloidogénicas mutantes têm papel determinante. Delas a mais comum é a variante anormal da transtirretina em que a valina é substituída na posição 30 pela metionina (ATTR Val30Met) (3,4,5,6). Esta é aliás a variante que ocorre na quase totalidade dos casos no nosso país e é a única associada a grandes "clusters" endémicos da doença que hoje se sabe, graças ao progresso dos métodos de análise bioquímica e de genética molecular, ser de facto mais generalizada do que se supunha (7). A transtirretina é produzida na quase totalidade pelo fígado com uma pequena fracção produzida no epitélio retiniano pigmentado e sistema nervoso central (8,9).

A transplantação hepática, iniciada por Starzl em 1963 (10), tornou-se, a partir dos anos 80, uma modalidade

terapêutica de mérito estabelecido, praticada em milhares de casos anualmente em todo o mundo, com resultados notáveis tanto em termos de sobrevida como de qualidade de vida, pese embora a necessidade quase universal de manutenção de terapêutica imunossupressora nos receptores (11,12).

A sua aplicação como tratamento para a P.A.F., não precedida de qualquer trabalho experimental por ausência total de modelo animal, cumpridas todas as exigências de ordem ética, foi iniciada em 1990 no Hospital de Huddinge, Instituto Karolinska de Estocolmo (13,14). A substituição de um fígado produtor de substância prejudicial ou, ao contrário, incapaz de gerar quantidade suficiente de algo necessário ao regular funcionamento do corpo humano, era já à altura, tratamento eficaz para diversas doenças do foro metabólico. Parecia assim lógico extrair o fígado de doentes com P.A.F. e substituí-lo por fígado produtor de transtirretina normal, na esperança de conseguir paragem na progressão da doença quando não mesmo a regressão das lesões constituídas. Neste contexto a substituição pode ser total ou parcial (esta designada por "transplantação hepática auxiliar"). A substituição tem naturalmente tanto mais probabilidade de sucesso quanto maior for a relação entre massa "produtora sã"/massa "produtora doente" pelo que a transplantação auxiliar tem sido muito pouco utilizada na P.A.F. e nestes casos apenas como estágio intermediário completado mais tarde com a excisão do fragmento hepático doente restante (15).

A publicação dos primeiros casos em 1991 (13), em que se dava conta do desaparecimento da ATTR Val30Met após transplante em dois doentes, antecedeu em cerca de ano e meio o início da actividade regular de transplantação em Portugal. Esta actividade regular de transplantação hepática teve início em 1992 nos Hospitais da Universidade de Coimbra (H.U.C.) e no Hospital de Curry Cabral de Lisboa, aos quais se juntou mais tarde o Hospital Geral de Santo António do Porto. A conjugação de circunstâncias particulares ao nosso país determinou que ocorram aqui cerca de metade dos transplantes hepáticos por P.A.F. realizados em todo o mundo: de ser Portugal o país com maior incidência de P.A.F. e ter legislação respeitante à

doação de órgãos (Lei nº 12/93) que o coloca sistematicamente na 3ª ou 4ª posição mundial na relação colheitas de órgãos/milhão de habitantes. Foi também em Portugal, nos Hospitais da Universidade de Coimbra, que se iniciou a transplantação "em dominó", procedimento em que o fígado excisado do doente com P.A.F., anatomicamente normal e funcionalmente anómalo apenas pela produção da ATTR Val30Met, serve de enxerto para transplante hepático de doente com doença hepática terminal (16).

A publicação, nos anos seguintes, de diversos artigos confirmando a observação inicial e acrescentando evidência, em alguns casos, de diminuição dos depósitos viscerais e peri neurais e a repetida referência a melhoria, embora quase sempre subjectiva, do quadro clínico, e a ausência de terapêutica eficaz alternativa, constituíram a motivação para a continuada e crescente aplicação da transplantação hepática à P.A.F.

Os problemas da transplantação hepática na PAF

Lista de espera

A transplantação hepática é uma modalidade terapêutica limitada pela disponibilidade de órgãos, que é insuficiente para todos os pacientes que dela necessitam, sendo crescente o número de mortes nos doentes em lista de espera o que significa que ao escolher um paciente perante a disponibilidade de um órgão, o fazemos preterindo outro. E a escolha envolve questões de ordem técnica (compatibilidade de grupo sanguíneo, compatibilidade morfológica) mas também de ordem ética (perante dois candidatos, com probabilidades de sobrevida de, por hipótese, 90 e 50%, qual deve ser transplantado?) (17). Assim a sua aplicação na P.A.F. veio gerar um conflito, particularmente em Portugal, dada a elevada incidência da doença, com os grupos de patologia tradicionalmente necessitados de transplantação. Este conflito persiste, ainda que mitigado com a introdução da técnica de transplante hepático em dominó. A evolução da P.A.F. é relativamente lenta em relação à evolução habitual da doença hepática terminal. Tal facto cria um outro problema: na doença hepática terminal a saída de lista ocorre por transplante ou morte. Na P.A.F., a evidência crescente de inutilidade da transplantação em estágio avançado da doença, obrigará seguramente à retirada de doentes de lista, a anos do desfecho fatal. Esta situação conforma um conflito ético de muito difícil resolução e de muito difícil aceitação por parte do paciente.

Indicação e selecção de candidatos

O doente com doença avançada constituiu o candidato preferencial nos primeiros anos. A incerteza dos resultados

e a mortalidade da transplantação hepática à época (na Europa, todas as patologias, 65% aos 5 anos (18)) assim o impunham. Acresce que os modelos de avaliação de prognóstico existentes à data (e ainda hoje), que constituem base objectiva e validada de aceitação e atribuição de grau de prioridade de candidatos não eram aplicáveis à P.A.F. (os modelos existentes são aplicáveis a doença hepática com cirrose ou insuficiência hepática aguda). Ao longo dos anos a tendência tem vindo a alterar-se no sentido de transplantar cada vez mais precocemente (19,20,21,22). Esta tendência acompanha a evolução dos resultados globais da transplantação hepática, hoje com resultados de sobrevida a rondar os 75% aos 5 anos. Foi ainda determinada pela constatação, logo nos primeiros anos, de que os doentes P.A.F. com doença avançada tinham uma mortalidade muito elevada (23) e pela evidência crescente de que o transplante hepático é capaz de parar ou atrasar fortemente a progressão da doença, mas não de a fazer regredir. Contudo nenhuma das várias classificações clínicas existentes mostra uma correlação segura com os resultados da transplantação. Assim a procura de um sistema de classificação de candidatos P.A.F. a transplante hepático que permita estabelecer objectivamente quais irão efectivamente beneficiar do procedimento e quando será mais útil a sua execução constitui a questão central e de maior importância. Trabalhos publicados e em curso parecem apontar como factores de prognóstico mais importantes a idade, o tempo de evolução da doença, o score clínico neurológico (escala de avaliação de E. Macedo, P. Coutinho e col.)(24), a presença de alterações graves da marcha, a desnutrição e a insuficiência renal. Impõe-se agora, por análise estatística mais aprofundada, construir um modelo objectivo e encontrar critérios de exclusão, trabalho que está em curso no nosso país e cujos resultados se espera, sejam brevemente conhecidos e venham permitir, por um lado, excluir os doentes que pelo avanço da doença já não poderão beneficiar do transplante e, por outro, evitar o risco real de se transplantarem doentes demasiado precocemente, submetendo-os a um risco não negligenciável de morte a curto prazo. Este esforço de selecção, praticado já pelos vários centros é provavelmente a razão pela qual hoje os resultados da transplantação hepática em doentes com P.A.F. são superiores aos resultados globais por outras patologias.

Resultados e considerações finais

Nos Hospitais da Universidade de Coimbra foram submetidos a transplante hepático desde 1992, 193 pacientes P.A.F. A sobrevida ao ano passou de 75% nos primeiros anos (primeiros 34 pacientes) para quase 90% nos casos tratados

desde 2000, acompanhando a tendência geral que se verifica para todas as patologias e em todo o mundo. As fontes mais significativas para apreciação dos resultados da transplantação hepática são o "European Liver Transplant Registry" e o já citado "Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Register", acessíveis respectivamente nos endereços www.eltr.org e www.fapwtr.org. Aí estão contabilizados, até Novembro de 2005, 1147 transplantes hepáticos por P.A.F., dos 499 realizados em Portugal. Seguem-se, em número de transplantes realizados, a França, Suécia, EUA, Reino Unido, Espanha, Brasil e Japão e ainda outros nove países com casuísticas menores.

A última análise efectuada sobre os dados deste registo foi objecto de comunicação em Kyoto em Maio de 2004 e refere-se aos dados coligidos até final de 2003. Desta análise importa salientar os seguintes resultados:

1. A sobrevida aos 5 anos após transplante hepático por P.A.F. subiu de 60% no período de 1990-1994 para 90% no período de 1999-2003. Esta evolução foi significativamente diferente da que se verificou na Europa nos mesmos períodos para os resultados englobando todas as patologias: de 65% primeiro período para 77% no segundo (18).
2. 80% dos transplantes foram realizados em portadores da ATTR Val30Met e a sobrevida neste grupo é cerca de 20% superior ao grupo de doença causada pelas restantes 30 variantes registadas.
3. Três factores de prognóstico assumem significado estatístico em relação à mortalidade pós transplante:
 - a) Sintomatologia inicial – neuropatia periférica versus autonómica, pior na segunda.
 - b) Duração da sintomatologia – inferior versus superior a 7 anos.
 - c) Estado nutricional avaliado pelo índice de massa corporal modificado (IMCmod = peso/altura² * alb).
4. São em muito pequeno número os transplantes duplos fígado + rim ou fígado + coração. A julgar pela experiência dos H.U.C., os pacientes com insuficiência renal serão quase sempre excluídos por terem de facto doença avançada quando avaliados pelos restantes parâmetros. Acresce que a insuficiência renal é factor independente de prognóstico em transplantação hepática por qualquer patologia e o resultado da transplantação combinada é sempre pior do que o de cada órgão isolado.
5. Regista-se melhoria clínica dos sintomas sensoriais, motores, gastrointestinais e do estado nutricional em cerca de 35 % dos casos.

Em suma pode afirmar-se que a transplantação hepática na P.A.F. oferece actualmente a única possibilidade de

parar a evolução desta doença fatal com boa qualidade de vida. A questão de saber se a sobrevivência a longo prazo é de facto maior nos transplantados não está ainda resolvida (20,25). A mortalidade precoce pós transplante, o recuo de "apenas" 16 anos desde o início da sua aplicação, a elevada mortalidade e o pequeno número de casos que constituem a experiência inicial (80% dos doentes transplantados foram-no depois de 1996), são as razões para a persistência da dúvida. É contudo aceite pela comunidade médica internacional como a única terapêutica não experimental válida para o tratamento da P.A.F. na presunção de que, se consegue travar a evolução da doença isso se traduzirá em aumento da esperança de vida. Continuará portanto a ser aplicada até que surja nova modalidade terapêutica eficaz e menos agressiva e enquanto a ocorrência de novos casos, quase redutível a zero ao longo dos próximos anos com recurso ao aconselhamento genético pré natal e até pré implantatório, se mantiver. ■

Bibliografia

1. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy. *Acta Psychiatr Scand* 1951; 26: 251-257.
2. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy; familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of peripheral nerves. *Brain* 1952; 75: 408-427
3. Andersson R. Familial amyloidosis with polyneuropathy: a clinical study based on patients living in northern Sweden. *Acta Med Scand Suppl.* 1976;590:1-64.
4. Benson MD, Uemichi T. Transthyretin amyloidosis. *Amyloid.* 1996;3:44-56.
5. Araki S, Mawatari S, Ohta M, Nakajima A, Kuroiwa Y. Polyneurotic amyloidosis in a Japanese family. *Arch Neurol.* 1968;18:593-602.
6. Ando Y, Araki S, Ando M. Transthyretin and familial amyloidotic polyneuropathy. *Intern Med.* 1993;32:920-922.
7. Ando Y, Nakamura M, Araki S. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. *Arch Neurol.* 2005;62(7):1057-62.
8. Herbert J, Wilcox JN, Pham KT, et al. Transthyretin: a choroid plexus-specific transport protein in human brain: the 1986 S. Weir Mitchell Award. *Neurology.* 1986;36:900-911.
9. Ingenbleek Y, Young V. Transthyretin (prealbumin) in health and disease: nutritional implications. *Annu Rev Nutr* 1994. 14: 495-533
10. Starzl T. The puzzle people – memoirs of a transplant surgeon. University of Pittsburgh Press. Pittsburgh 1992.
11. Jonsen E, Suhr OB, Tashima K, Athlin E. Early liver transplantation is essential for familial amyloidotic polyneuropathy patients' quality of life. *Amyloid.* 2001; 8(1):52-7.
12. Perdigoto R, Ferrão J, Mota O., et al. Liver Transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: the Coimbra University Hospital experience. In: Ericzon BG, Holmgren G, Lundgren E, et al. Abstracts of the 4th International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy and other transthyretin related disorders and 3rd International workshop on liver transplantation in FAP Umea 1999: 70.
13. Holmgren G, Steen L, Ekstedt J, et al. Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met30). *Clin Genet.* 1991 Sep;40(3):242-6.
14. Holmgren G, Ericzon BG, Groth CG, et al. Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. *Lancet.* 1993 May 1;341(8853):1113-6.
15. Takei Y, Ikeda S, Ikegami T, et al. Ten years of experience with liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy in Japan: outcomes of living donor liver transplantations. *Intern Med.* 2005 Nov;44(11):1151-6.
16. Furtado A, Tomé L, Oliveira FJ, Furtado E, Viana J, Perdigoto R: Sequential liver transplantation. *Transplantation Proceedings* 1997, 29: 467-468
17. Adam R, Lucidi V, Karam V. Liver transplantation in Europe: is there a room for improvement? *J Hepatol.* 2005 Jan; 42(1):33-40.



18. Adam R, McMaster P, O'Grady JG, et al. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl.* 2003 Dec;9(12):1231-43.
19. Suhr OB, Svendsen IH, Andersson R, Danielsson A, Holmgren G, Ranlov PJ. Hereditary transthyretin amyloidosis from a Scandinavian perspective. *J Intern Med.* 2003 Sep;254(3):225-35.
20. Suhr OB, Friman S, Ericzon BG. Early liver transplantation improves familial amyloidotic polyneuropathy patients' survival. *Amyloid.* 2005 Dec;12(4):233-8.
21. Jonsen E, Suhr OB, Tashima K, Athlin E. Early liver transplantation is essential for familial amyloidotic polyneuropathy patients' quality of life. *Amyloid.* 2001 Mar;8(1):52-7.
22. Monteiro E, Freire A, Barroso E. Familial amyloid polyneuropathy and liver transplantation. *J Hepatol.* 2004 Aug;41(2):188-94.
23. Suhr OB, Holmgren G, Steen L, et al. Liver transplantation in familial amyloidotic polyneuropathy. Follow-up of the first 20 Swedish patients. *Transplantation.* 1995 Nov 15;60(9):933-8.
24. Macedo E, Coutinho P, Morais R, Matos E. Familial Amyloid Polineuropathy: a clinical scale for the evaluation of the peripheral neuropathy. In: Isobe T, Araki S, Uchino F, Kito S, Tsubura E, eds. *Amyloid and Amyloidosis.* New York: Plenum Publishing Corporation 1988: 419-422.
25. Stangou AJ, Hawkins PN. Liver transplantation in transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol.* 2004 Oct;17(5):615-20.

Correspondência

Dr. Emanuel Furtado
Centro de Responsabilidade de Transplantação Hepática
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3004-561 COIMBRA
esbf@netcabo.pt

Transplante Hepático Sequencial (Dominó) - Alargar a Esperança? *Domino Liver Transplantation: enlarged the hope?*

José Ferrão

Centro de Responsabilidade de Transplantação Hepática e Serviço de Medicina 1; Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra.

Resumo

O Transplante Hepático Sequencial (Tx Dominó), utilizando órgãos de dadores PAF, obtem resultados favoráveis em doentes mais idosos e com doenças recidivantes, mas levanta problemas éticos devido à incógnita que persiste sobre a transmissão da doença e em que prazo. Os estudos nos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC) utilizando métodos de detecção precoce de amilóide, ao fim de 10 anos sobre o primeiro Tx Dominó, ainda não conseguiram responder à questão.

Abstract

The Domino Liver Transplantation, placing grafts from FAP patients in older and Viral or Tumoral patients, has achieved good results and apparently doesn't risk donors lives but, ten years after the first domino transplant, the important ethic problem raised around the potential acquisition of amyloid disease by the receptors has not yet been cleared. Receptor follow-up studies on that important issue using bio-molecular methods. proceed in the Coimbra University Hospital.

Introdução

O Transplante (Tx) Hepático Sequencial, dito Dominó, constitui uma aposta de contornos éticos delicados, dado que assenta na colocação do órgão explantado de pacientes com Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) em doentes hepáticos graves, explorando a hipótese de que uma doença autossómica dominante como esta possa interromper o seu caminho quando transposta para um doente não PAF, ou que pelo menos reproduza nestes pacientes o seu curso em expressão temporal idêntica, o que equivale a esperar que se manifeste apenas em cerca de duas décadas. Neste intervalo, em muitos casos superior à própria esperança de vida normal do paciente, o curso breve para a morte é interrompido e alguma qualidade de vida devolvida nos receptores, graças a um órgão em tudo perfeito não fora esse pormenor deletério de produzir uma proteína mutante precursora da génese da substância amilóide.

História

Foi esta dualidade, doença de perfil temporal pré clínico lento, partindo de uma anomalia num órgão estrutural e funcionalmente íntegro, que constituiu o racional que atraiu de modo crescente a atenção de diversos centros de transplantação.

Coube no entanto à Unidade de Transplantação do HUC pela mão do seu Director, Professor Alexandre Linhares Furtado, a liderança neste campo dado que após a hipótese ter sido formulada provavelmente de um modo informal num dos encontros internacionais sobre a transplantação na PAF que já era realizada desde 1990, foi aquele que primeiro se dispôs não só a concretizar a ideia de não desperdiçar os fígados PAF, nessa altura já quase 3 dezenas no HUC, mas a tomar a defesa com coragem ética e espírito compassivo, da ideia de utilizar estes órgãos em pacientes com tumores ou doenças recidivantes, com pouca esperança de vir a ser transplantados, mesmo enfrentando o eventual risco (assumido) de poder vir a adquirir a doença.

Foi este espírito que presidiu à realização pioneira em Outubro de 1996 no HUC do primeiro transplante sequencial, denominado depois internacionalmente como “dominó”. Na intervenção o órgão explantado de uma paciente PAF de compleição franzina, foi colocado num paciente com metástase hepática isolada de Tumor do Cólon.

Dez anos depois a dadora vive em Pombal a sua vida em quase normalidade, não fora a persistência das lesões motoras adquiridas irreversivelmente antes do transplante. O receptor sobreviveu apenas perto de um ano, perfil temporal que não conseguiu corresponder à imensa esperança que criou no paciente.

Após esta primeira intervenção outras se seguiram ao longo dos anos, tendo sido já realizados 73 transplantes sequenciais no HUC, o maior número obtido num único centro, 51 dos quais utilizando órgãos colhidos no próprio HUC.

A sobrevida actuarial é de 80 % aos 12 meses e de 75% aos 60 meses para os doentes com Cirrose, 80 e 65% para os portadores de diversos Tumores.

O Tx Hepático Dominó é neste momento realizado em todo o Mundo, com relevância para países como a Espanha, Reino Unido, França, Brasil, Estados Unidos e outros, embora sempre em pacientes seleccionados e nos limites éticos da indicação

Características Técnicas do Transplante em Dominó

De 157 dos pacientes PAF transplantados no HUC (total 187) desde que se deu origem ao programa 82 foram dadores (52%), tendo os órgãos sido partilhados com outras unidades nacionais.

Qualquer paramiloidótico pode ser dador, na condição de não ser transmissor de doença viral activa. A hepatectomia é realizada segundo técnica clássica, com by-pass venoso prévio, técnica que requer mais meios técnicos e humanos, com um pouco mais consumo de sangue e derivados, mas não havendo diferenças nos tempos cirúrgicos, instabilidade hemodinâmica, derrame pleural ou reintervenção por complicações cirúrgicas nos dois grupos.

De acordo com as nossas observações a segurança dos dadores não é posta em causa, não havendo qualquer diferença na sobrevida entre dadores e não dadores PAF (não publicado).

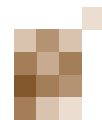
Os receptores tem habitualmente mais de 50 anos de idade (49 versus 39 anos), e possuem doenças de pior prognóstico ou mais recidivantes, como as Cirroses Alcoólica ou Viral C ou B, os Tumores Hepáticos Primitivos ou Tumores Neuro-Endócrinos.

O surgimento desta segunda Lista permite que os tempos de espera para transplante diminuam para estes pacientes (109 versus 225 dias para a lista normal, $P < 0,001$), cujo agravamento do MELD score (Model of End-stage Liver Disease) é mais rápido.

Evolução pós transplante

No seguimento destes pacientes, às preocupações habituais com o estado do enxerto/munosupressão, a infecção, a recidiva da doença de base ou as complicações cardio-vasculares, vem juntar-se a aquisição de doença amiloidótica.

Na imunossupressão são seguidas as regras básicas, sendo interessante a menor incidência de rejeição celular aguda (35 contra 65%) que temos observado.



A recidiva de doença de base (tumor, infecção viral, auto-imunidade) ocorreu em cerca de 40% dos pacientes, o que reflecte alguma liberalidade de indicações na primeira fase e aponta para rigor crescente na selecção para transplante.

As complicações cardio-vasculares são mais frequentes, devido à idade mais elevada, com maior susceptibilidade ao efeito dismetabólico de fármacos imunossuppressores e outros, observando-se excesso ponderal, intolerância à glicose/diabetes, dislipidemia e HTA em 30-50%, contra 10-20% nos receptores de Tx cadavérico (< 0.05).

Aquisição de Doença Amilóide

Como se disse o racional do procedimento assenta na expectativa de que a doença a desenvolver-se o fará com um perfil temporal idêntico ao da PAF, que surge clinicamente na segunda metade da vintena, perto dos trinta anos, para mais em pacientes sujeitos a imunossupressão permanente.

Após a constatação de que a TTR Met 30 era detectada no sangue dos receptores desde os primeiros meses após o transplante, as consequências sobre os tecidos e órgãos sobretudo o sistema nervoso dos receptores tornaram-se desde logo objecto de atenção.

Nos primeiros 3 anos nenhum sinal clínico da afeção foi notado, sendo no entanto reconhecida desde logo a incapacidade dos exames correntes para detectar manifestações prèclínicas da doença, uma vez que para estes pacientes se levantam as questões colocadas para os doentes PAF, nomeadamente como é que os tecidos captam a proteína, como é que a proteína solúvel forma fibrilhas, e qual o efeito da proteína ou das fibrilhas em contacto com os tecidos dos receptores, dados que requerem investigação tissular.

Da investigação fundamental na PAF sabe-se que a TTR agrega em fase precoce como material não fibrillar sob a forma de tetrameros, que sofrem por sua vez cisão em monómeros, e que estes são sujeitos a um rearranjo sob a forma fibrillar (1).

A partir dos trabalhos de Ando e Al sabe-se que é possível detectar no sangue de receptores “dominó” auto-anticorpos contra a TTR mutante. Por outro lado, os efeitos da TTR nos tecidos podem ser testemunhados pela presença de marcadores de stress oxidativo, como a Caspase.

Estes métodos muito mais precoces e mais sensíveis na fase pré clínica puderam em boa hora ser aplicados no seguimento dos nossos receptores, graças à colaboração do IBMC do Porto (Prof MJ Saraiva), onde prosseguem de há muito estes estudos na PAF. Num grupo de 20 pacientes, 7 dos quais com mais de 5 anos de transplante

sequencial, vem sendo realizadas estudos em sangue, pele e nervo, para detecção de auto-anticorpos, actividade da caspase e substância amilóide.

Os resultados das primeiras investigações foram publicadas por M. M. Sousa em 2004 (2). As conclusões apontam para que 3 anos depois do Tx já são detectáveis depósitos de amilóide na pele dos receptores. Num dos receptores foram encontradas num nervo fibrilhas de amilóide, mas não havia alterações clínicas nem electromiográficas da doença. Os depósitos encontrados são escassos, e não há sinais de stress oxidativo, mas a formação de substância amilóide é mais rápida que o previsto. Mais importante é a constatação de que a TTR atravessa a barreira hemato-encefálica, achado de significado potencialmente ominoso.

Em 2 doentes houve alterações electromiográficas, mas a presença de alcoolismo em um e de infecção crónica pelo HCV no outro, não autoriza a incriminar os depósitos amilóides incipientes encontrados, como causa clínica.

Os estudos prosseguem com base na biópsia cutânea, de rentabilidade idêntica aos estudos em nervo segundo trabalhos recentes (3) em paralelo com seguimento clínico, electromiográfico e cardio-circulatório, de modo a que num prazo de 5 anos se possa responder cabalmente a esta questão fundamental, a que não foi possível dar até ao momento resposta: O Tx Sequencial alarga a esperança para muitos doentes, e quiçá pode ser alargado a pacientes mais jovens, ou constitui o preâmbulo de novo pesadelo, mesmo que assumido e aceite pelos pacientes? ■

Bibliografia

1. Sousa M. M., Cardoso I., Fernandes R., Guimaraes A. and Saraiva M. J. () Deposition of transthyretin in early stages of familial amyloidotic polyneuropathy: evidence for toxicity of nonfibrillar aggregates. *Am. J. Pathol.* 200; 159: 1993-2000.
2. Sousa MM, Ferrão J, Fernandes R, Guimaraes A, Gerales JB, Perdigoto R, Tome L, Mota O, Negro L, Furtado AL, Saraiva MJ. Deposition and passage of transthyretin through the blood-nerve barrier in recipients of familial amyloid polyneuropathy livers. *Lab Invest.* 2004; 84(7):865-73.
3. Lauria G, Cornblath DR, Johansson O, McArthur JC, Mellgren SI, Nolano M, Rosenberg N, Sommer C; European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy. *Eur J Neurol.* 2005;12 (10):747-58.

Correspondência

Dr. José Ferrão
Serviço de Medicina 1
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Dr. Mota Pinto
3000-075 COIMBRA
jjferrao@huc.min-saude.pt



A Anestesia para Transplante Hepático no Doente com Polineuropatia Amiloidótica Familiar

Anaesthesia for Liver Transplantation in patients with Familial Amyloidotic Polyneuropathy

Joaquim da Silva Viana

Serviço de Anestesiologia e Centro de Responsabilidade de Transplantação Hepática; Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra.

Resumo

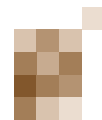
Os doentes com polineuropatia amiloidótica familiar (PAF), ao contrário da grande maioria dos doentes transplantados ao fígado, não têm hipertensão portal nem alterações da coagulação. Por estas razões, o transplante deveria ser mais simples e esperar-se-iam melhores resultados em termos de sobrevivência pós-transplante.

Contudo, existem problemas particulares no transplante desta patologia que condicionam uma morbidade e mortalidade próprias. O manuseamento anestésico e pós-operatório coloca problemas específicos, derivados do compromisso autonómico e ainda da infiltração amiloide do coração e do rim.

Uma elevada incidência de hipotensão intra-operatória (por vezes de uma inesperada magnitude), problemas do ritmo e da condução cardíaca, uma resposta anormal ou ausente aos fármacos circulatórios, desnutrição acentuada (resultante das alterações digestivas) e insuficiência renal (mais frequentemente devido a perturbações vesicais) são os principais problemas do peri-operatório do Transplante de Fígado nestes doentes.

Apesar disso, sendo os doentes com PAF transplantados no momento adequado da evolução da sua doença e havendo capacidade de antecipar e intervir nas suas complicações específicas, os resultados tendem a ser superiores aos observados nas restantes patologias submetidas a Transplante Hepático.

Palavras chave: Amiloidose: familiar; Polineuropatia: familiar; Anestesia: técnica, complicações; Circulação: complicações



Introdução

O primeiro transplante hepático num doente com polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) foi realizado na Suécia em 1990 (1). No que respeita aos hospitais portugueses, o primeiro transplante nesta patologia foi realizado em 1992 (2).

Os Centros que, naqueles anos, tinham maior experiência em doentes com PAF sabiam que estes apresentavam uma elevada incidência de complicações cardio-circulatórias graves durante o intra-operatório, mesmo quando anestesiados para pequenas cirurgias (2). Contudo, as referências bibliográficas eram escassas e davam particular ênfase ao aspecto das arritmias, que eram indicadas na literatura de então como o grande (e quase único) problema da anestesia destes doentes (3,4).

O Transplante de Fígado, sendo uma cirurgia complexa e com elevados desafios intra-operatórios, obrigou os anestesistas a estudar os problemas anestésicos dos doentes com PAF. Sendo realizado com mais monitorização do que o usual nas restantes cirurgias, deu igualmente condições para que se aprofundasse este conhecimento. Hoje, com mais de 1100 doentes com PAF transplantados em todo o mundo, dos quais cerca de 500 em Portugal, sabe-se o suficiente sobre os seus problemas anestésicos e a forma de os manusear para que os resultados peri-operatórios sejam francamente superiores aos dos Transplantes de Fígado nas restantes patologias.

Problemas gerais da anestesia para Transplante de Fígado

O transplante hepático é uma cirurgia que coloca problemas anestésicos de razoável complexidade. Numa breve síntese, salientam-se o facto da hemorragia ser significativamente maior do que é normal em qualquer outra cirurgia, os desequilíbrios inerentes à transfusão maciça, a dificuldade de manusear a disfunção respiratória, circulatória e renal inerente à falência hepática grave e ainda os problemas relacionados com a encefalopatia metabólica que complica este quadro com alguma frequência.

Por estas razões, a anestesia do Transplante Hepático é reservada para equipas específicas, cujos elementos, para além da sua formação como anestesistas, têm um treino relativamente demorado nesta área particular.

Anestesia no Transplante na PAF

Os doentes com PAF são transplantados apenas porque a proteína que condiciona a doença (quer na sua forma normal, quer nas suas variantes amiloidogénicas) é produzida quase exclusivamente no fígado e o transplante tem capacidade de terminar ou reduzir drasticamente

essa produção (1). A sua função hepática é, no restante, perfeitamente normal, o que significa que não apresentam nem alterações de coagulação nem hipertensão portal (5). À partida, tudo deveria ser mais simples e a sobrevivência significativamente maior.

Isto é apenas parcialmente verdade, pois durante a anestesia e suporte intra-operatório podem manifestar-se outro tipo de problemas – específicos desta patologia e relativamente distintos dos que são comuns em Transplante Hepático – e que podem conduzir a complicações graves e a uma mortalidade significativa (5,6).

É sabido que a PAF é uma polineuropatia que apresenta alterações do foro sensitivo, motor e neurovegetativo. Para além disso, é uma doença sistémica, já que a infiltração amiloide não poupa qualquer órgão ou tecido do organismo, com excepção relativa para o cérebro e o parênquima hepático.

Quanto ao manuseamento peri-operatório, os doentes com PAF colocam problemas em três áreas distintas: - aparelho cardiocirculatório, alterações digestivas com consequente desnutrição e função renal.

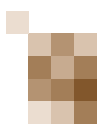
Aparelho circulatório

Os problemas cardiocirculatórias constituem a principal fonte de preocupação intra-operatória. Do quadro clínico da PAF fazem parte as alterações do ritmo e da condução cardíacas e a intolerância ortostática - sintomas que são frequentemente observados no exame pré-operatório (2). Subjacentes a estas alterações podem estar, com um peso relativamente distinto de doente para doente, a infiltração amiloide do coração e das estruturas vasculares ou as alterações do controlo neuro-vegetativo do aparelho circulatório onde, de forma típica, predominam desde fases muito precoces as alterações parassimpáticas, sendo as alterações simpáticas de aparecimento posterior (7,8).

É sabido que o sistema nervoso autónomo tem um papel fundamental para readaptar o aparelho circulatório a qualquer alteração que nele se manifeste, tarefa que cumpre, em condições normais, de uma forma quase instantânea. É devido à sua actividade que as mudanças da posição corporal, as pequenas hemorragias ou quaisquer outras alterações ligeiras a moderadas da pré-carga ou da pós-carga cardíaca não se traduzem por hipotensão (9).

Em termos de anestesia, encontra-se provado que o compromisso do sistema nervoso autónomo se traduz por uma incidência mais elevada de hipotensão durante o período intra-operatório (10,11).

É este aspecto que caracteriza os transplantes hepáticos na PAF: - a hipotensão arterial é muito frequente,



manifesta-se de forma desproporcionada para os estímulos desencadeantes e as pressões arteriais atingem facilmente valores extremamente baixos (5,6). Por estes motivos, uma vigilância apertada dos seus valores e uma actuação rápida são dois aspectos essenciais para prevenir complicações graves.

A redução da pré-carga é um factor em relação ao qual estes doentes são particularmente sensíveis e a maioria responderá com uma baixa das pressões arteriais bem mais importante do que aquela que se observaria num indivíduo normal. A adicionar a este aspecto, é provável os fármacos com acção venodilatadora provoquem uma redução na pré-carga muito maior do que a observada em indivíduos saudáveis. Deste modo, uma monitorização cuidada deste parâmetro e um adequado e rápido preenchimento vascular são fundamentais para a sua segurança.

Contudo, mesmo quando é mantido um adequado preenchimento vascular, os doentes com PAF continuam a apresentar uma enorme incidência de episódios hipotensivos. Na ausência de alterações do ritmo, estes episódios são o resultado de quedas, por vezes súbitas, das resistências vasculares sistémicas para valores que podem ser tão baixos como um terço ou um quarto dos valores normais (5,6).

Suporte circulatório: - fármacos

Sendo por vasodilatação que os doentes com PAF apresentam mais frequentemente pressões arteriais baixas, os chamados agonistas “puros” dos receptores alfa-adrenérgicos (noradrenalina e fenilefrina) tornam-se os fármacos de eleição para a terapêutica dos episódios hipotensivos (desde que, naturalmente, o preenchimento vascular seja adequado). A elevada frequência com que é necessário recorrer a estes fármacos sugere como importante tê-los sempre disponíveis, bem como o equipamento apropriado para, caso necessário, se poder realizar a sua administração em infusões contínuas (5).

Para além disso, importa referir que estes doentes têm respostas alteradas a diversos fármacos circulatórios.

1. Estando o controlo parassimpático do coração ausente desde fases muito precoces da doença, a atropina (um parassimpaticolítico) não tem capacidade de aumentar a frequência cardíaca na maioria dos doentes, mesmo quando administrada em doses altas, como 0.04 mg por kg de peso corporal (2).
2. Encontra-se documentado que a isoprenalina tem uma franca acção hipotensora nos doentes com PAF (de amplitude muito superior à que se observa na população normal) provavelmente pela associação do seu efeito nos receptores Beta2 adrenérgicos com

a deservação dos baroreceptores (12). Relatos pontuais levam a pressupor que o mesmo aconteça com a dobutamina ou doses baixas de adrenalina (2,6).

3. Um estudo preliminar sugere que a própria dopamina pode não ter capacidade vasoconstrictora nos doentes com PAF e apresentar uma acção vasodilatadora numa dose tão alta como 20 µg/kg/min (13). Quando este fármaco tem capacidade de aumentar as pressões arteriais nos doentes com PAF, fá-lo sobretudo à custa de taquicardia e de um aumento do débito cardíaco paralelo à frequência cardíaca. Deste modo, não deve ser um fármaco de primeira linha para a terapêutica das situações de hipotensão intra-operatória nos doentes com PAF, onde o problema maior é a vasodilatação (14).
4. Quanto à efedrina e embora a experiência seja apenas pontual, poderá ter uma acção reduzida em doentes com compromisso autonómico, pois uma parte significativa dos seus efeitos são indirectos. Deste modo também não se recomenda como fármaco de primeira linha quando é necessária uma actuação rápida (2).

Pacemaker prévio - sim ou não?

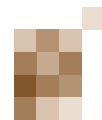
As arritmias são um aspecto que merece igualmente atenção. O facto do Sistema Nervoso Autónomo ter um papel importante na sua génese dá-lhes, em muitos casos, um carácter intermitente, pelo que o registo electrocardiográfico de 24 horas (Holter) faz sempre parte da avaliação pré-transplante dos doentes com PAF.

O carácter intermitente e progressivo das suas alterações do ritmo recomenda que, as indicações para *pacemaker* cardíaco sejam mais amplas nos doentes com PAF em lista de espera para transplante do que as indicadas nos *guidelines* aplicáveis à população em geral.

Assim, o Centro onde trabalhamos considera que deve que inserido *pacemaker* permanente, antes do transplante de fígado, a qualquer doente com PAF que apresente (15):

- qualquer tipo de alteração da condução, mesmo que intermitente ou de uma magnitude que, na população em geral, seria considerada irrelevante em termos de indicação para *pacemaker* (por exemplo BAV do 1º grau);
- qualquer história de síncope para a qual não seja possível comprovar uma outra causa, mesmo que não se observe qualquer alteração no electrocardiograma convencional ou no registo de Holter de 24 horas.

No caso de, com base nestes critérios, se observar indicação para *pacemaker* permanente, este deve ser obrigatoriamente implantado antes da cirurgia. Se isso for feito, 15



a 20% dos doentes com PAF apresentar-se-ão com este equipamento na altura do transplante e, nesse caso, nenhum dado sugere que as arritmias sejam um problema mais grave nesta patologia do que na população em geral (5).

Importa salientar que, na nossa experiência, os doentes com PAF que necessitam de *pacemaker* têm uma sobrevivência ao ano significativamente menor (77.3% vs. 92.6% nos doentes com PAF sem *pacemaker*) sugerindo que as alterações do ritmo e da condução, mesmo quando pouco importantes, devem ser considerados um factor de risco que agrava o prognóstico do transplante (15).

Alterações digestivas e desnutrição

As alterações digestivas, dependentes da disfunção autonómica, fazem igualmente parte do quadro típico da PAF.

Desde fases muito iniciais da doença observa-se um atraso do esvaziamento gástrico, o qual produz uma sensação constante de enfartamento e contribui para a perda de apetite, pois o estômago está permanentemente cheio (15).

Em termos de anestesia, isto condiciona duas coisas completamente diferentes (2,5):

A primeira é que estes doentes têm um particular risco de aspiração pulmonar durante a indução e recuperação anestésica, devendo ser manuseados de acordo com as chamadas “normas para doentes com estômago cheio”.

A segunda é que devido à precocidade das alterações digestivas (que podem anteceder os sintomas da polineuropatia periférica) e ao facto destas também incluírem diarreia e obstipação (numa fase posterior), estes doentes apresentam-se frequentemente desnutridos, o que, como se sabe, constitui um factor geral de risco cirúrgico.

Este aspecto exige uma abordagem cuidadosa no pós-operatório, pois não é corrigido pelo transplante e pode ser necessária terapêutica farmacológica incluindo, consoante as situações, antieméticos, procinéticos, laxantes ou antidiarreicos.

Alterações do sistema urinário

Quanto à importância da disfunção renal para os transplantes hepáticos na PAF, existe alguma controvérsia sobre o assunto. Classicamente, a PAF foi considerada como uma amiloidose que poupava o rim, ao contrário das então denominadas amiloidoses primárias. Apesar disso, uma percentagem de doentes, que não é muito elevada mas tem algum significado, apresenta um grau variável de disfunção renal (17,18). Por outro lado, o rim dos doentes com PAF apresenta certo grau de infiltração amiloide, mas esta não parece ser a principal causa de disfunção.

Provavelmente, alterações dependentes da disfunção autonómica, como as alterações da motilidade vesical e do

funcionamento esfinteriano, e as infecções que daí advêm terão um papel mais importante para as lesões renais do que a infiltração amiloide só por si.

Nos primeiros anos de transplante hepático, vários centros comunicaram relatos sugerindo que os doentes com PAF tinham uma maior incidência de insuficiência renal após transplante hepático do que o comum dos restantes doentes, mas os resultados do Serviço onde trabalhamos apontam exactamente em sentido contrário (2).

Apesar disso, será aconselhável que os doentes com PAF sejam manuseados como doentes de risco para problemas renais, nomeadamente através de uma vigilância apertada da diurese e de uma intervenção pronta nas situações de oligúria. Se isso for feito cuidadosamente, pensamos que não existem razões para que se observe uma incidência de complicações deste foro maior do que a registada nos restantes doentes.

PAF não-Met30

É sabido que a PAF é uma doença que pode ter subjacente diferentes anomalias bioquímicas.

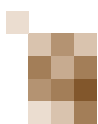
A maioria dos transplantes na PAF realizados em todo o mundo e a quase totalidade dos casos portugueses são Valina-Metionina 30. A quase totalidade do que se encontra publicado sobre os problemas peri-operatórios destes doentes e, conseqüentemente, o que se foi atrás escrito refere-se a doentes com esta mutação (ATTR Met30).

Em muitos casos, os doentes com outras anomalias bioquímicas têm quadros clínicos relativamente semelhantes aos descritos para a PAF Met30. À falta de estudos específicos ou experiências numerosas com outras mutações, as estratégias peri-operatórias dos doentes não-Met30 não deverão, à partida, ser muito diferentes das utilizadas nos doentes Met30 (2).

Contudo, importa referir que, em termos de risco operativo, o quadro clínico de algumas mutações mais raras pode englobar insuficiência cardíaca ou disfunção renal em fases relativamente precoces da doença pelo que, nesses casos, uma particular atenção tem que ser dada a estes aspectos. ■

Bibliografia

1. Holmgren G, Ericzon BG, Groth CG, Steen L, Suhr O, Andersen O, Wallin BG, Seymour A, Richardson S, Hawkins PN, et al. Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. *Lancet* 1993; 341: 1113-6.
2. Viana JS. Alterações cardio-circulatórias nos doentes com Polineuropatia Amiloidótica Familiar durante o Transplante Hepático - estudo da sua incidência, fisiopatologia, resposta à terapêutica e modo de prevenção (Tese). Edição do Autor, Coimbra 2001.
3. Eriksson P, Boman K, Jacobsson B, Olofsson B-O. Cardiac arrhythmias in familial amyloid polyneuropathy during anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1986; 30: 317-20.



4. Tavares JC, Maciel L. Anaesthetic management of a patient with familial amyloid polyneuropathy of the portuguese type. *Can J Anaesth* 1989; 36: 209-11.
5. Viana JS, Vieira H, Bento C, Neves S, Seco C, Furtado AL. Intraoperative management of liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy Met30: what has changed in the last 10 years? *Transplant Proc* 2003; 35: 1121-2.
6. Viana JS, Bento C, Vieira H, Neves S, Seco C, Elvas L, Coelho L, Ferrão J, Tomé L, Perdigoto R, Craveiro AL, Providência LA, Furtado AL. Haemodynamics during liver transplantation in familial amyloidotic polyneuropathy: study of the intraoperative cardiocirculatory data of 50 patients. *Rev Port Cardiol* 1999; 18: 689-97.
7. Freitas AF, Azevedo S, Maciel L. Defective cardiovascular autonomic responses in familial amyloidotic polyneuropathy. In: Glenner GG, Costa PP, Freitas AF, eds. *Amyloid and amyloidosis*. Amsterdam-Oxford-Princeton: Excerpta Medica 1980: 106-12.
8. Freitas AF. The heart in portuguese amyloidosis. *Postgrad Med J* 1986; 62: 601-5.
9. Freitas AF. Sistema Nervoso Autônomo e aparelho cardiovascular: um paradigma de auto-organização, complexidade e caos. *Rev Port Cardiol* 2000; 19: 161-91.
10. Latson TW, Ashmore TH, Reinhart DJ, Klein KW, Giesecke AH. Autonomic reflex dysfunction in patients presenting for elective surgery is associated with hypotension after anesthesia induction. *Anesthesiology* 1994; 80: 326-37.
11. Burgos LG, Ebert TJ, Asiddao C, Turner LA, Pattison CZ, Wang Cheng R, Kampine JP. Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy. *Anesthesiology* 1989; 70: 591-7.
12. Carvalho MJ, Van den Meiracker AH, Boomsma F, Man in't Veld AJ, Freitas J, Costa O, Freitas AF. Improved orthostatic tolerance in familial amyloidotic polyneuropathy with unnatural noradrenaline precursor L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine. *J Auton Nerv Syst* 1997; 62: 63-71.
13. Viana JS, Seco C, Coelho L, Martins R, Elvas L, Providência LA, Furtado AL. Dopamine does not increase Systemic Vascular Resistances in dysautonomic patients with Familial Amyloidosis Met30 - preliminary report of an evaluation in patients waiting for liver transplantation. *Eur J Anaesth* 2003; 90 (Suppl): 161-2.
14. Viana JS, Bento C, Vieira H, Neves S, Seco C, Perdigoto R, Craveiro AL, Furtado AL. Requirements of circulatory support during liver transplantation: are the patients with familial amyloidosis different from the other patients? *Transplant Proc* 2000; 32: 1652-3.
15. Viana JS, Romero A, Vieira H, Neves S, Bento C, Seco C, Perdigoto R, Ferrão J, Elvas L, Providência LA, Furtado AL. Cardiac pacing in patients subjected to Liver Transplant for Familial Amyloidosis Met30 - evaluation of a 10-year experience with 143 patients. *Eur J Anaesth* 2003; 90 (Suppl): 49.
16. Monteiro JG. The digestive system in familial amyloidotic polyneuropathy. *Am J Gastroenterol* 1973; 60: 47-59.
17. Lobato L, Beirão I, Guimarães SM, Droz D, Guimarães S, Grünfeld JP, Noël LH. Familial amyloid polyneuropathy type I (Portuguese): distribution and characterization of renal amyloid deposits. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 940-6.
18. Lobato L, Beirão I, Silva M, Fonseca I, Queiros J, Rocha G, Sarmiento AM, Sousa A, Sequeiros J. End-stage renal disease and dialysis in hereditary amyloidosis TTR V30M: presentation, survival and prognostic factors. *Amyloid* 2004; 11: 27-37.

Correspondência

Prof. Doutor Joaquim da Silva Viana
Serviço de Anestesiologia
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Dr. Mota Pinto
3000-075 COIMBRA
jvviana@huc.min-saude.pt

Reabilitação na Polineuropatia Amiloidótica Familiar *Rehabilitation in Familial Amyloidotic Polyneuropathy*

Adelino Resende Barbosa

Serviço de Fisiatria e Unidade Clínica de Paramiloidose; Hospital Geral de Santo António, Porto.

Resumo

Trata-se de um artigo sobre a reabilitação na PAF desde Corino de Andrade até hoje. Começa com uma nota histórica e seguidamente aborda três aspectos: úlceras tróficas, fracturas patológicas e programa de exercício. Nos dois primeiros é realçada a importância que a boa confecção das ortóteses desempenha na sua prevenção. Relativamente aos programas é focado em primeiro lugar o treino de força com exercícios dinâmicos e da estimulação eléctrica e referidos os problemas postos pela presença do *pacemaker* na maioria dos doentes. Seguidamente é descrito o treino aeróbico e a influência que a neuropatia autonómica tem quer na avaliação, quer no tratamento. São apresentados resultados de um estudo em curso em doentes antes e depois do transplante hepático.

Palavras chave: exercício, reabilitação, polineuropatia amiloidótica familiar, transplante hepático

Abstract

This article refers to Familial Amyloidotic Polyneuropathy (FAP) rehabilitation since Andrade's time until today.

It has a historical introduction, followed by three important issues: trophic ulcers, pathologic fractures and exercise program. A good orthosis confection is one of the main points for trophic ulcers and pathologic fractures prevention. The exercise program usually used in our patients is based in strength training with dynamic exercises and electrical stimulation. The great majority of them used pacemaker devices, so the inherent problems associated with these stimulators are also referred.

Description of the aerobic training used, as well as autonomic neuropathy influence on the evaluation and treatment of this patients are also reviewed.

Some preliminary results about exercise influence in before and post-hepatic transplant patients with FAP are presented.

Key words: Exercise, rehabilitation, familial amyloidotic polyneuropathy, hepatic transplantation.

História

Na década de 70 comecei a trabalhar no Centro de Estudos de Paramiloidose. Tinham chegado ao Serviço de Neurologia as duas primeiras enfermeiras de reabilitação e para Corino de Andrade fazia sentido a colaboração de um médico com inclinação para aquela área. Encarregou-me de alguns doentes internados e da PAF, embora “todos precisem”, dizia. Achava que, como em qualquer doença crónica, o objectivo da reabilitação era a manutenção funcional do doente e que na PAF, não havendo envolvimento directo da fibra muscular, o exercício era benéfico. Queria mobilização e reforço muscular. Da electroestimulação não era apologista embora conhecesse os resultados da sua utilização directa por Egas Moniz (1). Como objectivo adicional recomendou-me o tratamento das úlceras tróficas, frequentes e de mau prognóstico. Foi assim que, deixando para as enfermeiras a mobilização, passei a aplicar directamente o exercício, na altura destinado a melhorar a força muscular nos segmentos atingidos pela doença. Sacrificando a eficácia à segurança, utilizava trabalho dinâmico com cargas muito baixas, o que poderá explicar a falta de ganhos de força e de resistência mas não a fadiga que os doentes apresentavam. Quer nos intervalos entre as séries quer passadas 24 horas, a fadiga aparecia e a recuperação era lenta e tardia. O próprio Corino de Andrade se interrogava sobre a fadiga e quis mesmo encetar alguns projectos para o seu estudo. Positivo na altura, foi o começo da utilização de talas para correcção do pé pendente, feitas por molde que davam segurança e permitiam aos doentes autonomia durante mais tempo. Relativamente ao tratamento das úlceras, procurávamos a descarga possível e a prevenção de infecções. Mas com as talas apareceram novos locais da ulceração, sobretudo maleolares que chamavam a atenção para a necessidade de rigor na sua confecção e ajuste.

Úlceras tróficas - um problema a prevenir

Em 1999 resolvi voltar à consulta. Muita coisa havia mudado e era talvez possível um novo olhar sobre a PAF e

a reabilitação. O primeiro doente datava o aparecimento dos sintomas a três anos antes: queimavam-lhe os pés de noite, sentia mal as pernas e tinha insegurança a andar. Em pé, era visível uma zona violácea em peúga e garra dorsal dos hálux (hiperextensão da metatarsofalângica). Em visão postero-anterior, ligeiro valgo unilateral do calcâneo. Deitado, a zona violácea desaparecia, havia secures da pele e diminuição da espessura da almofada gorda plantar com luxação anterior da parte que cobre a cabeça dos primeiros meta (Fig.1). E zonas de pressão nesses locais. As sensibilidades superficiais estavam diminuídas abaixo dos joelhos, a garra era redutível e a marcha possível em calcanhares e em pontas. Estavam instaladas portanto a neuropatia sensitiva e a neuropatia autonómica. Desta última dependiam a secures da pele e o adelgaçamento da almofada gorda que habitualmente constitui o suporte plantar fisiológico. E também a termoregulação, que resulta do equilíbrio entre a vasoregulação simpática e o metabolismo local. Encontrava-se quase no início a neuropatia motora que originara a garra e o valgo do calcâneo. Prescrevi suportes plantares (palmilhas) extensivos a todo o pé, dedos incluídos, para manter a extensão das falanges, impedir o agravamento da garra e a instalação de novas zonas de pressão quer da face dorsal quer da ventral dos dedos (Fig. 2). Em material com capacidade de absorção de cargas e boa memória elástica, tipo sorbotane. Com reforço do arco interno para impedir a retracção da fásia plantar. E barra retrocapital para levantar a cabeça dos meta não permitindo que se instalasse a segunda fase da garra (flexão da interfalângica) e a sub-luxação da metatarsofalângica do primeiro raio, factor mecânico endógeno de ulceração. E também uma cunha pronadora do lado valgusado pela falência dos peroneais, para equilibrar o pé. Garantindo que os sapatos dispusessem de suficiente caixa para albergar pés e palmilhas em postura conveniente e fossem confeccionados em material termodispersor. Ou seja, antecipando medidas que se opusessem ao curso patomecânico habitual



Figura 1. Luxação da almofada gorda



Figura 2. Garra do hálux



Figura 3. Fractura patológica

da PAF e impedissem a instalação de úlceras tróficas. Foi altura de elaborar um quadro de estadiamento e incluir no estágio II o doente descrito (quadro 1).

Quadro 1. Estadiamento

Estadio I	Alterações sensitivas e autonómicas
Estadio II	Atingimento motor, sem talas
Estadio III	Atingimento motor, com talas
Estadio IV	Cadeira de rodas

Fracturas patológicas - outro problema a prevenir

No estadio II, o doente iria manter-se pouco tempo porque prescrevemos talas mais cedo. Por várias razões: marcha mais fisiológica; melhoria da propriocevidade; prevenção de alterações biomecânicas; prevenção das úlceras e fracturas patológicas; menor fadiga. O doente precisou delas em menos de um ano. São talas AFO (ankle-foot-orthoses) e têm de ser prescritas com cuidado, bem confeccionadas e frequentemente ajustadas a uma perna progressivamente atrofiada. Devem estender-se desde a cabeça do perónio até à cabeça dos meta, terminando em bisel para não criar altura favorecedora de garra. Em material termomoldável, resistente mas flexível como o poli-propileno. Resistente para conferir estabilidade antero-posterior e flexível para permitir angulações compatíveis com a marcha. É aliás o desenho da tala e o acompanhamento que faça dos bordos do pé que dará a estabilidade médio-lateral, comprometida pela falência das cadeias laterais. As talas serão revestidas por forro inteiriço, sem costuras e providas de almofadamento protector da crista da tibia junto ao velcro. Quando é necessário o uso simultâneo de palmilhas e talas recorreremos a sapatos moldados, tão estéticos quanto possível, para assegurar suficiente espaço interior que permita bom alinhamento dos diferentes segmentos e impeça a lateralização do centro de gravidade. Todo este detalhe para obter marcha funcional e para impedir a ocorrência de fracturas patológicas do pé, do joelho, mesmo da anca. Sobretudo do joelho – cõndilos femurais, pratos tibiais, rótula (Fig. 3). Misto da neuropatia sensitiva (ausência da dor como alerta, propriocevidade alterada) da neuropatia autonómica (má irrigação, alteração do metabolismo do cálcio) e da neuropatia motora (défice da força, resposta motora lentificada), a fractura patológica, muitas vezes evoluída para artropatia de Charcot, é um problema. O tratamento conservador é impossível e a solução cirúrgica difícil dada a pouca resistência do osso e a sua má consolidação. Nesta época de transplantes, as fracturas patológicas e também as úlceras tróficas têm retirado das respectivas listas doentes que de outro modo já o teriam feito. A solução é

prevenir, com adequação dos alinhamento e dos materiais, com ajustes oportunos e também com o exercício feito desde cedo, que abordarei a seguir.

Programas de exercício

Nos últimos quatro anos tratei 67 doentes. Doze encontravam-se no estadio I, 21 no II, 31 no III e dois no IV. Vinte e quatro aguardavam transplante hepático, 22 já o haviam feito e 21 cumpriram o programa antes e depois do transplante. O objectivo já não é só a manutenção mas a melhoria funcional do doente. Para o conseguir é preciso visar a melhoria de três qualidades: a força-máxima, necessária por exemplo para levantar um objecto pesado do chão, a força resistência, que permite andar com um saco de compras na mão durante mais de 15 minutos e a resistência que capacite o doente a suportar uma manhã de hospital – elevadores, secretariados, esperas, corredores e eventualmente algumas escadas. As duas primeiras são qualidades predominantemente periféricas, musculares, a resistência é sobretudo central, cardiorespiratória. Os programas são o cerne da reabilitação e têm como meios o exercício e a electroestimulação. As ortóteses de que falei antes são complementares e destinam-se em primeiro lugar à prevenção e depois a impedir que o *impairment* se transforme em *disability*. São programas curtos de oito semanas, tempo mínimo para conseguir ganhos quer centrais quer periféricos. De três sessões, de hora e meia, por semana, sendo cada uma delas composta por concentração, treino aeróbico, treino de força, relaxamento e retorno à calma. Começam por uma observação clínica com avaliação da condição física, a partir dela é desenhado o programa que vai ser cumprido durante as oito semanas, ao fim das quais há nova avaliação.

Treino de força

A força é avaliada através de dinamómetros, mais simples ou mais complexos, em Kg, Newton ou em Torque. Utilizo o *handgrip*, várias máquinas de musculação e o isocinético. Determino a capacidade máxima de cada grupo muscular e a partir desse valor estabeleço a carga de treino quer em relação à força-máxima quer em relação à força-resistência. Decido igualmente o número de séries a executar, o número de repetições em cada série e os tempos de pausa. Utilizo quase sempre o trabalho dinâmico por produzir modificações do comprimento da fibra sem aumentar significativamente a sua tensão e permitir a contracção / relaxamento, benéfica para o fluxo sanguíneo (2). Mas como a isometria está presente em muitas ocasiões como a actividade dos músculos posturais ou nos grupos extensores dos membros superiores

quando o doente tem que usar canadianas, há que treiná-la. Sobretudo porque este tipo de trabalho cria grande tensão na fibra sem deslocamento (a actina não desliza sobre a miosina) produzindo compressão das pequenas artérias e restrições ao fluxo sanguíneo, com grande sobrecarga hemodinâmica (3). Treino pequenos grupos de cada vez, menos de 1/7 da massa muscular global, e fora das séries, de forma a evitar o efeito sistémico e a hipertensão sistólica. Ensino o doente a respirar e evitar bloqueios musculares com recurso frequente a Valsalva, aumento da pressão intratorácica e a hipertensão. A fadiga dos músculos respiratórios é, de resto, uma das mais frequentes causas de fadiga global.

Para trabalhar músculos pouco desnervados (cotação 3 da *Medical Research Council*) utilizo habitualmente o exercício activo mas há situações em que recorro á estimulação eléctrica. Escolho a corrente em função da curva de intensidade/duração previamente realizada, melhor forma de otimizar os seus efeitos (4) – é o que faço na fraqueza dos peroneais e do vasto interno, neste caso para recentrar a rótula e permitir a eficácia do quadríceps femural no seu conjunto. Utilizo-a ainda para despertar unidades motoras pouco acessíveis à contracção activa, no caso dos intrínsecos da mão. E ultimamente em músculos totalmente desnervados no pré-transplante, prevenindo a possível reinervação pós-transplante.

Controverso tem sido a possível interferência da estimulação eléctrica com os *pacemaker* que praticamente todos os doente usam. Os autores divergem mesmo quando os electroestimuladores são bipolares e colocados em zonas afastadas do *pacemaker*. Utilizo a estimulação eléctrica quando os *pacemaker* são DDDR bipolares, felizmente quase todos agora, com a segurança trazida por trabalhos que consideram haver blindagem suficiente nestes *pacemaker* (5).

O programa para ganho de força visa em primeiro lugar a hipertrofia das fibras musculares das unidades motoras não atingidas pela neuropatia, através do aumento do número e do tamanho das miofibrilas, do aumento da miosina e da rede capilar. Visa também melhorias metabólicas através do aumento das enzimas mitocondriais e glicolíticas na fibra. Para que essas unidades sejam capazes de suprir funcionalmente as unidades motoras atingidas, embora com menor *roulement* e maior fadiga. Mesmo para baixas cargas de trabalho isométrico é necessária a reposição enzimática glicolítica obtida pela ingestão e absorção das proteínas através da dieta. Nas disfunções autonómicas com elevado compromisso da absorção, é preciso reduzir ao mínimo esse tipo de trabalho alertando para isso o doente. O facto de uma das

formas de avaliação da disfunção autonómica ser a utilização do *handgrip* em trabalho isométrico, mostra a relação que existe entre ambos e a necessidade dos cuidados que referi (6).

Os ganhos de força obtidos em 44 doentes, considerando o conjunto dos grupos musculares trabalhados, foi de 8%. Destaco a surpreendente fraqueza encontrada nos músculos paravertebrais e estabilizadores da bacia onde os ganhos foram superiores a 20%. Em relação ás novas zonas de atrofia pós transplante, nomeadamente os músculos das mãos, os ganhos foram discretos.

Treino aeróbico

Disse atrás que a resistência permite ao doente cumprir uma manhã de hospital sem apreciável fadiga. Á medida que se desloca por acessos e corredores vai precisar de mais ATP. E como a actividade desenvolvida é de baixa intensidade e de longa duração, utiliza a via aeróbica, necessitando de mais oxigénio para oxidar os hidratos de carbono e os lipídios armazenados, principais fontes de energia. Se não dispuser deles em quantidade suficiente ou se estiver descondicionado poderá ter que recorrer às proteínas musculares. Depois, necessita de ingerir alimentos para repor os substratos consumidos e de algum tempo para o fazer. Terá certamente vantagem em fazer treino aeróbico, irá andar melhor e cansar-se menos. Os benefícios decorrem das adaptações induzidas no músculo esquelético – alargamento da rede capilar e hipertrofia da fibra com conseqüente aumento da superfície de trocas; aumento do número e do tamanho das mitocôndrias com melhoria da sua capacidade enzimática. Vão permitir ao doente que, para desempenhar a mesma actividade, passe a necessitar de menos aporte de sangue ao músculo dada a melhoria da extracção, com menor frequência cardíaca e menor consumo de oxigénio. O problema é que a neuropatia autonómica pode limitar essa melhoria uma vez que o sistema nervoso autónomo controla a frequência cardíaca e a redistribuição do sangue periférico entre os grupos musculares em actividade e as zonas menos carenciadas do organismo nesse momento(7).

Na primeira sessão do programa o doente toma contacto com os ergómetros – *treadmill*, bicicleta ergométrica e cicloergómetro de braços, durante alguns minutos, a baixa intensidade de esforço. Toma igualmente contacto com o pulsómetro e o analisador de gases expirados, através dos quais vai ser avaliado. É-lhe recomendado que se relaxe na bicicleta e que, logo que possível, não se segure ás barras laterais do tapete. Porque o trabalho na bicicleta comporta um marcado componente isométrico (8) e o apoio das mãos reduz o consumo energético no tapete, tirando valor á prova

e ao treino. É assim nos estádios I e II e em muitos doentes no estadio III. Em estádios mais avançados, quando a parésia obriga ao uso de canadianas, quer a avaliação quer o treino serão feitos no cicloergómetro de braços. A primeira semana é gasta com o doente a familiarizar-se com os equipamentos, com o programa e com a necessidade de encontrar o ritmo de esforço que lhe permita níveis estáveis de consumo. É a semana de adaptação Na segunda semana realizo os testes de força já referidos e a prova aeróbica de adaptação ao esforço. Dou como exemplo o protocolo do tapete por ser o ergómetro mais fisiológico e que envolve maior volume de massa muscular, podendo proporcionar ainda melhorias proprioceptivas. Três minutos a 2.2 Km/h; três minutos a 2.9 Km /h; três minutos a 3.6 Km/h; três minutos a 4.8 Km/h; três minutos após repouso activo. É um protocolo de velocidade incremental (uma vez que não utilizo a inclinação do tapete) com medição da frequência cardíaca no fim de cada patamar de três minutos de esforço e após três minutos de repouso. A prova é relativamente fácil de realizar e permite fixar um máximo, que é a frequência cardíaca aos 4.8 Km/h ou na altura da eventual interrupção da prova por fadiga (escala de Borg). É em função desse máximo que se determina a carga de treino.

A maioria dos doentes usa *pacemaker* com faixas de frequência cardíaca autorizada relativamente amplas. Por isso, e porque os patamares de esforço utilizados no programa estão longe da frequência cardíaca máxima teórica, não constituem grande problema.

O problema surge em doentes com disfunção autonómica muito marcada em que a resposta ao exercício incremental é ou paradoxal (enquanto a carga aumenta, a frequência cardíaca diminui) ou pouco previsível (nem sempre a frequência cardíaca se comporta da mesma forma em relação ao aumento da carga). Estes doentes não podem ser testados através da prova de adaptação ao esforço. A solução está em realizar o treino com baixas cargas tentando estabilizar o consumo. Em sete de um conjunto de 15 doentes nestas condições foi possível alcançar, após as oito semanas, alguma regulação da resposta ao exercício incremental ou seja a subida da frequência cardíaca em cada patamar de esforço. E referiram mesmo, melhorias em outras áreas da disfunção autonómica.

Em relação ao total dos 44 doentes estudados houve ganhos de resistência em 29%. Em 24%, a frequência cardíaca passou a ser menor no último patamar de esforço e em 7% houve mesmo mudança do máximo patamar para o patamar seguinte.

O score de qualidade de vida avaliada pelo questionário SF36 melhorou 4% no conjunto e 6% na dimensão física, às oito semanas.

A continuação do estudo até agora centrado nestes 44 doentes poderá contribuir para dissipar algumas dúvidas incluindo a do curso da doença pós transplante. ■

Bibliografia

1. Lobo Antunes J. Numa Cidade Feliz. Lisboa. Gradiva, 1999
2. Serra Guíma J R. Cardiologia en el Deporte. Barcelona Springer, 1998; 4.
3. Seal DR, Whosburn RA, Hyanson PG et al. Increased Cardiovascular Response to Static Contraction of Larger Muscle Grup. J Apl Physiology, 1993; 54: 434-437
4. Toro JR. Electroterapia y Electrodiagnostico. Seleprinter. 1996; 2ª Ed
5. Wiesinger G F et al. Neuromuscular Electric Stimulation in Herat Transplantation Candidates with Cardiac Pacemakers. Arch Phys Med Rehab. Vol 82. Oct 2001; 1476-1477.
6. Cory Talh et al. Autonomic Neuropathy. Department of Clinical Neurosciences, University of Calgary. 2005; 1-17.
7. Chiharro J L et al. Fisiologia del ejercicio. Ed Panamericana. Madrid 1998; 7: 85-96.
8. Fajard R et al. Cardiac Structure and Function in Cyclist and Runners – Comparative Ecocardiograph Study. Br Heat 1984; 52: 124-129.

Correspondência

Dr. Adelino Resende Barbosa
 Serviço de Fisiatria
 Hospital Geral de Santo António
 Largo Abel Salazar
 4099-001 PORTO, Portugal

Utilização de Fármacos na Terapia da Polineuropatia Amiloidótica Familiar *Pharmacologic Approaches in the Treatment of Familial Amyloidotic Polyneuropathy*

Ana Margarida Damas^{1,2}, Maria Rosário Almeida^{1,3}, Luís Gales^{1,2}, Isabel Cardoso³, Maria João Saraiva^{1,3}

1-Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Universidade do Porto; 2-Unidade de Estrutura Molecular, Instituto de Biologia Molecular e Celular (IBMC), Universidade do Porto; 3-Unidade de Neurobiologia Molecular, Instituto de Biologia Molecular e Celular (IBMC), Universidade do Porto.

Resumo

É sabido que em doentes com PAF existe deposição extracelular de uma variante de transtirretina, a TTR V30M. Há mais de 80 variantes de transtirretina descritas na literatura, na sua maioria com características amiloidogénicas. Embora o mecanismo que conduz à formação de amilóide ainda não seja completamente conhecido, pensa-se que as substituições de aminoácidos que ocorrem nestas variantes contribuem para a desestabilização da proteína, e em particular da sua estrutura tetramérica, dando origem a espécies monoméricas intermediárias, que se agregam e polimerizam sob a forma de fibras de amilóide. Deverá então ser possível delinear uma estratégia terapêutica a partir da estabilização do tetrâmero, da inibição de formação de fibras ou mesmo da desagregação das estruturas fibrilares. Presentemente, a única terapia eficaz consiste no transplante de fígado, quando este se realiza numa fase inicial do aparecimento dos sintomas da doença. Trata-se no entanto de uma terapia bastante agressiva, pelo que se pretende desenvolver uma forma mais simples de actuação. Baseados nos mecanismos que têm sido propostos para a formação dos depósitos de amilóide vários compostos têm sido sugeridos como inibidores da formação de fibras e/ou como elementos capazes de as desagregar. Pretende-se neste artigo analisar e discutir o modo de acção de alguns desses compostos relativamente à sua acção como estabilizadores da conformação da proteína e/ou à sua capacidade para desagregar os depósitos de amilóide.

Palavras chave: amilóide, fibrillogénese, neuropatia, transtirretina, NSAIDs, tetraciclina, terapia

Abstract

In Familial Amyloidotic Polyneuropathy, Portuguese type, a transthyretin variant, TTR V30M forms amyloid fibrils which deposit extracellularly. More than eighty TTR variants are known, most of them being pathogenic. The mechanism of TTR fibril formation is still not completely elucidated. However it is widely accepted that the amino acid substitutions in the TTR variants contribute to a destabilizing effect on the TTR tetramer molecule, which in particular conditions dissociate into non native monomeric intermediates that aggregate and polymerize in amyloid fibrils that further elongate. Since this is a multi-step process there is the possibility to impair TTR amyloid fibril formation at different stages of the process namely by tetramer stabilization, inhibition of fibril formation or fibril disruption. Until now the only efficient therapy available is liver transplant when performed in an early phase of the onset of the disease symptoms. Since this is a very invasive therapy alternatives are desirable. In that sense, several compounds have been proposed to impair amyloid formation or disruption. Based on the proposed mechanism for TTR amyloid fibril formation we discuss the action of some of the proposed TTR stabilizers and the action of amyloid disrupters.

Key words: amyloidosis, fibrillogenesis, neuropathy, transthyretin, NSAIDs, tetracyclines, therapy

Introdução

As amiloidoses compreendem um grande número de doenças, todas elas caracterizadas pela deposição extracelular de amiloide. São também conhecidas por doenças conformacionais uma vez que, em todos os casos, uma proteína normalmente solúvel dá origem a agregados insolúveis, as fibras de amiloide, através de um mecanismo ainda não completamente conhecido mas que se sabe envolver alterações conformacionais. Há cerca de 20 proteínas descritas como estando ligadas a diferentes formas de amiloidose (1). A característica comum a todas as fibras é a sua estrutura com uma elevada percentagem de folhas pregueadas β , embora nem todas as proteínas tenham esse tipo de conformação quando se encontram na forma solúvel. No caso da Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) as fibras de amiloide são essencialmente constituídas por uma variante de transtirretina (TTR) em que a alteração de um único aminoácido torna a proteína mais susceptível à formação de amiloide.

Actualmente, a única terapia que melhora a condição clínica é o transplante de fígado, que abolindo a síntese da proteína mutada, pára a deposição de amiloide (2). Trata-se contudo de uma terapia bastante agressiva pelo que é desejável encontrar uma forma alternativa de tratar a doença. Neste trabalho pretendemos discutir o efeito de alguns compostos que por interferirem com o processo de formação de fibras ou com a sua desagregação, podem ter um papel importante na terapia das amiloidoses de TTR.

Transtirretina - o gene e a proteína

A TTR é uma proteína que existe no plasma e no líquido céfalo-raquidiano; transporta a tiroxina (T_4) (3) e de forma indirecta o retinol, também designado por vitamina A (4). É sintetizada no fígado e nos plexos coroideus e em menor quantidade na retina (5). O gene com cerca de 7 kb localiza-

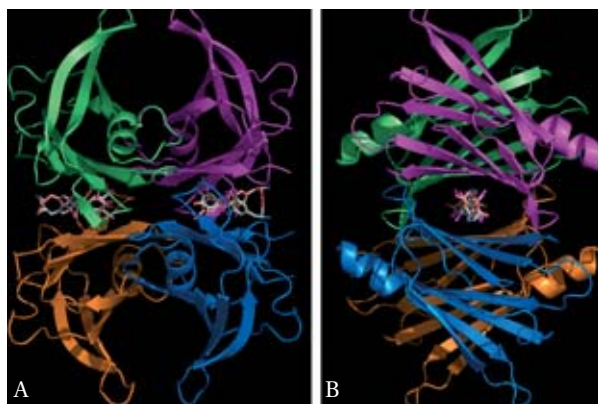


Figura 1. Estrutura tridimensional da TTR mostrando duas moléculas de T_4 que podem ligar simultaneamente no canal (PDB ID: 2ROX). Como existe um eixo de simetria binário ao longo do canal, existem dois modos de ligação para cada uma das moléculas (representados a cinzento e cor-de-rosa). Perspectivas ao longo dos eixos zz' (a) e xx' (b).

se no cromossoma 18, 18q11.2-q12.1, sendo composto por 4 exons e 3 introns (6). A estrutura cristalográfica da TTR revelou ser constituída por 4 unidades idênticas, os monómeros, cada uma com 127 aminoácidos e uma conformação em sandwich – que consiste em 8 cadeias β (designadas por A-H) que se organizam em 2 folhas pregueadas β (DAGH e CBEF) e uma hélice- α pequena, que se situa entre as cadeias E e F (7). As 4 unidades associam-se através de interações não covalentes, formando um tetrâmero, ao longo do qual existe um canal onde se situam dois locais idênticos de ligação à T_4 , como se mostra na Fig.1.

Variantes de TTR

Existem mais de oitenta variantes de TTR descritas na literatura, na sua maioria amiloidogénicas e apresentando apenas a substituição de um aminoácido que resulta de uma mutação pontual no gene da TTR.

A primeira variante a ser descrita foi a TTR V30M em que um resíduo de valina foi substituído por um de metionina na posição 30 da cadeia polipeptídica (8). Trata-se da variante mais frequente, que se encontra associada à PAF, doença que foi descrita pela primeira vez por Corino de Andrade (9). As outras variantes conduzem na sua maioria a polineuropatias, podendo, no entanto apresentar níveis diferentes de neuropatia autonómica, cardiomiopatia, síndrome do túnel cárpico e deposição de amiloide no vítreo ou nas leptomeninges (10). Além disso, o potencial amiloidogénico das diferentes variantes também pode ser diferente. Por exemplo, a variante TTR L55P é extremamente agressiva, dando origem a manifestações da doença durante a segunda década de vida dos pacientes (11). Pelo contrário, a TTR T119M é uma variante não patogénica, tendo mesmo sido descrita como uma variante que contraria os efeitos da TTR V30M, uma vez que indivíduos heterozigóticos portadores das duas mutações, TTR V30M e TTR T119M, são assintomáticos ou apresentam sintomas muito ligeiros da doença (12).

Formação de fibras

As condições que determinam a formação de fibras de amiloide não estão ainda completamente definidas. Contudo, existem vários estudos que indicam como factor determinante a menor estabilidade das variantes amiloidogénicas, quando comparadas com a proteína na forma nativa (TTR WT) (13).

Experiências realizadas *in vitro* mostram que é possível obter fibras por acidificação. Assim, para valores baixos de pH, a proteína dissocia-se formando intermediários monoméricos que se passam a associar de uma forma diferente, dando origem a fibras de amiloide (14). Pensa-se

que as mutações alteram a estabilidade da proteína, favorecendo este processo (15).

O mecanismo de agregação em fibras *in vitro* revelou que os agregados iniciais são constituídos por monómeros e são relativamente pequenos comparados com fibras *ex vivo*, sugerindo que eles serão precursores das fibras que ocorrem *in vivo* (16, 17).

Terapia

As fibras de TTR são espécies tóxicas, capazes de causar danos celulares e induzir alterações neurodegenerativas através da activação de compostos relacionados com processos inflamatórios e de stress oxidativo (18). No entanto, a administração de vitamina C e acetilcisteína a doentes PAF tem-se revelado ineficaz (19).

O processo de formação de fibras parece ter várias fases, que necessitam de ser completamente caracterizadas para que seja possível delinear uma estratégia de inibição. Pensa-se que este processo envolve a dissociação da proteína na sua forma tetramérica, dando origem a espécies monoméricas modificadas que se voltam a associar dando origem a oligómeros não fibrilares que conduzem a protofilamentos que aumentam de tamanho dando origem às fibras (16, 20). Assim, os inibidores de amilóide poderão actuar numa fase inicial, actuando como estabilizadores da estrutura tetramérica da proteína, actuar na fase de agregação e/ou na fase de crescimento que conduz às fibras.

Inibidores de amilóide

Estabilizadores de TTR *in vitro*

Tem sido referido que a ligação da T_4 à TTR *in vitro* estabiliza a proteína (21). Assim, compostos que ligam com maior afinidade nos locais de ligação da T_4 serão bons candidatos para funcionar como inibidores de amilóide. Foram testados vários fármacos com alguma semelhança estrutural com a T_4 , como é o caso dos anti-inflamatórios não esteroides (NSAIDs), em particular o ácido flufenâmico (22, 23), diclofenac (24), diflunisal (25) e seus derivados. O conhecimento da forma como eles se ligam à TTR é essencial para melhor perceber o seu funcionamento.

A estrutura cristalográfica do complexo formado pela TTR humana e a T_4 (26) encontra-se representada na Fig. 1, sendo também conhecida a estrutura da variante não-amiloidogénica TTR T119M com o seu ligando natural (27). Os dois locais de ligação são idênticos, localizando-se no canal central que atravessa a proteína e que possui características específicas para acomodar os átomos de iodo da T_4 (7). A ligação da T_4 induz alterações conformacionais nos aminoácidos que estão no canal, em particular da Ser117 e Thr119, que dão origem a novas

pontes de hidrogénio entre diferentes monómeros da proteína, reforçando a sua estabilidade (27, 28).

A estrutura cristalográfica de complexos de TTR com diferentes ligandos tem sido determinada com o objectivo de identificar interações entre a proteína e o ligando ou introduzidas pelo ligando na proteína, que sejam fundamentais para a acção estabilizadora. Na Tabela 1 mostra-se um sumário de todas as moléculas para as quais a estrutura em complexo com a TTR foi determinada por cristalografia de raios-X. A maioria dos compostos estudados forma várias interações não covalentes promovendo a sua estabilização (29-31).

Interação dos estabilizadores com a TTR *ex vivo* – selectividade na ligação

Apenas um conjunto muito pequeno de inibidores, que *in vitro* é capaz de saturar os locais de ligação da T_4 à TTR, é também capaz de o fazer no plasma, reflectindo muito provavelmente a influência de factores modeladores e outras proteínas que podem condicionar a ligação. Torna-se assim necessário caracterizar a interacção dos diferentes compostos com a TTR, em termos de especificidade e de selectividade de forma a assegurar que no plasma existe uma preferência de ligação à TTR e não a outras proteínas, como a albumina, proteína extremamente abundante no plasma ou a globulina que liga tiroxina (TBG). No sentido de aumentar a selectividade de ligação, foram produzidos derivados de alguns compostos, já descritos como inibidores, como foi o caso do iododiflunisal, ácido iodoflufenâmico, iododiclofenac e também bromodiflunisal (32). Enquanto o ácido iodoflufenâmico apresenta uma ligação preferencial à TBG, o iododiflunisal e o bromodiflunisal ligam preferencialmente à TTR inibindo a ligação da T_4 . Também, Adamski-Werner et al. (31) desenharam um conjunto de análogos de diflunisal, alguns dos quais apresentam maior selectividade do que o diflunisal e mesmo do que os análogos de diclofenac.

Interação dos estabilizadores com a TTR *ex vivo* – efeito estabilizador

A selecção de compostos baseou-se na sua capacidade inibitória de formação de fibras e de ligação nos locais de ligação da T_4 . O efeito estabilizador foi analisado medindo a resistência da TTR à dissociação em condições semi-desnaturantes (4 M ureia) (32). Verificou-se em experiências *ex vivo*, que tanto o diclofenac como o ácido flufenâmico, ambos conhecidos como inibidores *in vitro*, não estabilizam a TTR. Em contrapartida, dois derivados de diflunisal, iodo e bromodiflunisal, já referidos como tendo uma elevada afinidade para a TTR, estabilizam efectiva-

mente a proteína, inibindo a sua dissociação em monómeros, no plasma de doentes heterozigóticos portadores de TTR V30M, bem como em amostras de controlo (33). O efeito inibidor destes dois compostos foi também estudado por microscopia electrónica de transmissão, usando a variante TTR Y78F. O processo de agregação desta variante em condições fisiológicas (PBS, pH7.4, 37°C) foi caracterizado morfológicamente revelando que a incubação de TTR Y78F por 48h a 37°C conduz a uma agregação substancial, havendo formação de fibras quando o período de incubação é prolongado por 15 dias. Quando a TTR Y78F é incubada com iododiflunisal não se formam oligómeros e a agregação de TTR é inibida contrariamente ao que era observado quando a proteína era incubada com outros inibidores de amilóide, incluindo o diflunisal. Conclui-se assim que o iododiflunisal inibe um dos primeiros passos da fibrilogénese *in vitro*.

Desagregadores de fibras

A desagregação de fibras de amilóide é também uma terapia que pode ser explorada. Compostos como a 4'-Iodo-4'-deoxydoxorubicina (I-DOX) (34, 35), derivados de tetraciclina (36) e nitrofenóis (37) têm sido descritos como sendo capazes de desagregar fibras de amilóide.

Estudos sobre a acção de I-DOX sobre fibras de TTR demonstraram que este composto se vai localizar nos depósitos existentes em secções de tecido de doentes PAF, destroi a estrutura fibrilar de depósitos extraídos do vítreo e rim de doentes PAF transformando-os em material amorfo, e tem o mesmo efeito sobre fibras produzidas *in vitro* (35). Estudos *in vitro* revelaram que o I-DOX destroi as fibras de amilóide que se formam ao fim de 15 dias mas não inibe a formação de fibras sem que estas tenham atingido um comprimento inicial mínimo (Fig. 2) (38). O crescimento das fibras foi monitorizado durante um período de 32 dias e a taxa de crescimento mais elevada foi observada entre os dias 11 e 18, indicando um crescimento médio de 9,2 nm/por dia. O facto de a acção do I-DOX ser exercida no mesmo período vem suportar a ideia que este

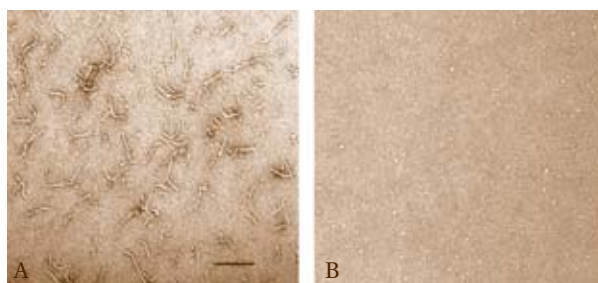


Figura 2. Fibras de TTR Leu55Pro que se formam em PBS PH 7.4 ao fim de 15 dias (A) e incubadas com 10^{-5} M I-DOX durante o mesmo período, dando origem a estruturas esféricas que se assemelham à proteína no estado nativo (B). A barra corresponde a 100 nm.

é um composto que actua como desagregador. Foi também descrito que o I-DOX desagrega cristais de TTR L55P e não interfere com os cristais de TTR WT, sugerindo que reconhece uma região apenas presente na estrutura da TTR L55P (39). É também importante notar a cardiotoxicidade do I-DOX, embora menor que a toxicidade da doxorubicina (DOX) [40], pelo que deverão então ser desenvolvidos outros compostos não-tóxicos e com actividade anti-amiloidogénica semelhante. Este é o caso das tetraciclina, uma classe de antibióticos mais segura do ponto de vista farmacológico. Relativamente às tetraciclina que já foram testadas, a doxiciclina foi o desagregador mais efectivo, tendo a minociclina, rolitetraciclina e tetraciclina revelado uma actividade mais baixa (38). As espécies geradas após os tratamentos com I-DOX ou tetraciclina não são tóxicas, uma vez que não apresentam activação significativa da caspase-3 em células Schwannoma (38).

Conclusão

O transplante de fígado é actualmente a única terapia eficaz em doentes PAF, sendo urgente encontrar terapias mais simples. Como foi focado neste trabalho, existem duas alternativas: inibir a formação de fibras ou promover a sua desagregação. Em ambos os casos é fundamental conhecer com detalhe os mecanismos envolvidos na fibrilogénese. A formação de amilóide *in vitro* e *ex vivo* tem sido muito estudada, sendo os trabalhos *in vitro* muito úteis para uma selecção inicial de compostos a partir dos modelos propostos para a fibrilogénese; os trabalhos *ex vivo* permitem uma selecção a partir da eficácia e selectividade da ligação.

Os agentes inibidores actuarão através da estabilização do tetrâmero de TTR de forma a impedir a sua dissociação em espécies monoméricas, altamente amiloidogénicas. Até este momento, os derivados de diflunisal, e em particular o iododiflunisal, parecem ser os melhores candidatos, como estabilizadores, para uma terapia da amiloidogénese relacionada com TTR, dado que em estudos *ex vivo* apresentam elevada especificidade e selectividade para a ligação à TTR.

Relativamente aos compostos que podem actuar como desagregadores de fibras, o seu mecanismo de acção parece ser mais geral do que aquele encontrado para os inibidores, uma vez que há indicações de que as fibras provenientes de diferentes tipos de amilóide têm características estruturais idênticas. De facto, tanto o I-DOX como a doxiciclina actuam sobre fibras de diferentes amiloidoses. Estudos sobre o efeito do I-DOX em fibras de TTR *in vitro* e em culturas celulares mostraram que as espécies oligoméricas que aparecem na presença do I-DOX não são

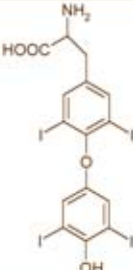
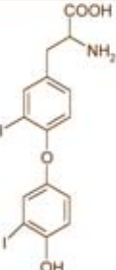
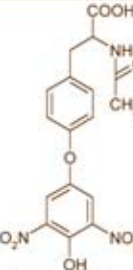
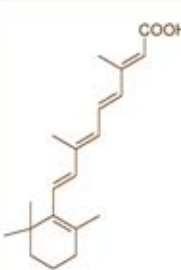
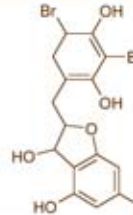
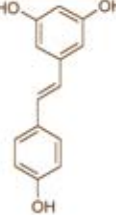

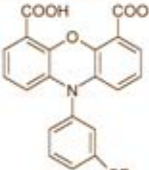
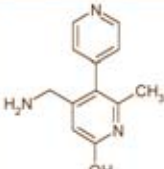
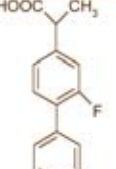
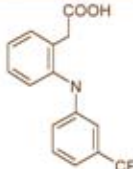
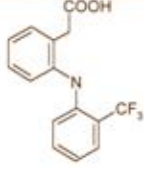
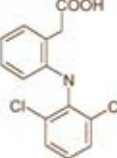
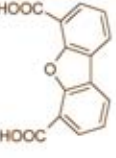
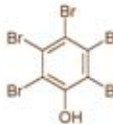
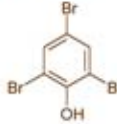
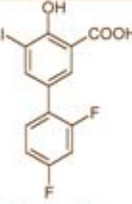
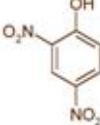
 <p>Thyroxine (T4) PDB ID: 2ROX; 1ICT; 1F86</p>	 <p>3,3'-Diiodo-L-Thyronine PDB ID: 1THA</p>	 <p>3',5'-Dinitro-N-Acetyl-L-Thyronine PDB ID: 2ROY</p>	 <p>Retinoic acid PDB ID: 1TYR</p>
 <p>3',5'-Dibromo-2',4',6-Tetra-Hydroxyaurone PDB ID: 1THC</p>	 <p>Resveratrol PDB ID: 1DVS</p>	 <p>Diethylstilbestrol PDB ID: 1TT6, 1TZ8</p>	 <p>N-(M-Trifluoromethyl phenyl) Phenoxazine-4,6-Dicarboxylic Acid PDB ID: 1DVY</p>
 <p>Milrinone PDB ID: 1TLM</p>	 <p>Flurbiprofen PDB ID: 1DVT</p>	 <p>Flufenamic Acid PDB ID: 1BM7</p>	 <p>O-Trifluoromethyl phenyl Anthranilic Acid PDB ID: 1DVZ</p>
 <p>Diclofenac PDB ID: 1DVX</p>	 <p>Dibenzofuran-4,6-Dicarboxylic Acid PDB ID: 1DVU</p>	 <p>Pentabromophenol PDB ID: 1E4H</p>	 <p>2,4,6-tribromophenol PDB ID: 1E5A</p>
 <p>Iodoflunisal PDB ID: 1Y1D</p>	 <p>2,4-dinitrophenol PDB ID: 2B14, 2B15, 2B16</p>		

Tabela 1. Compostos cuja estrutura cristalográfica quando ligados à TTR está depositada na base de dados Protein Data Bank (PDB). O código PDB está indicado para cada composto.

tóxicas (38), ao contrário do que acontece com os oligômeros ou pequenos agregados que aparecem no processo inicial de formação de fibras (18,41,42).

Em conclusão, embora a estabilização da TTR seja uma abordagem terapêutica muito dirigida que provavelmente necessita de compostos específicos para cada uma das variantes envolvidas, o trabalho necessário para encontrar esses compostos pode ser compensador uma vez que, por um lado podem ter uma utilização profilática, e, por outro

vão inibir a formação de oligômeros iniciais, que são aparentemente as espécies moleculares com maior toxicidade. ■

Bibliografia

- Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. N. Engl. J. Med., 2003, 349: 583-96.
- Lewis WD, Skinner M, Simms RW, Jones LA, Cohen AS, Jenkins RL. Orthotopic liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy. Clin. Transplant. 1994, 8:107-10.

3. Andrea TA, Cavalieri RR, Goldfine ID, Jorgensen EC. Binding of thyroid hormones and analogues to the human plasma protein prealbumin. *Biochemistry*, 1980, 19: 55-63.
4. Goodman DS. Retinoids and retinol binding protein.. In: *The Harvey lectures 1987*, 81: 112-132.
5. Soprano DR, Herbert J, Soprano, KJ, Schon, EA, Goodman DS. Demonstration of transthyretin mRNA in the brain and other extrahepatic tissues in the rat. *J. Biol. Chem.*, 1985, 260: 11793-8.
6. Sasaki H, Yoshioka N, Takagi Y, Sakaki Y. Structure of the chromosomal gene for human serum prealbumin. *Gene*, 1985, 37: 191-7.
7. Blake CCF, Geisow MJ, Oatley SJ, Rerat B, Rerat C. Structure of prealbumin: secondary, tertiary and quaternary interactions determined by Fourier refinement at 1.8 Å. *J. Mol. Biol.*, 1978, 121: 339-56.
8. Saraiva MJ, Birken S, Costa PP, Goodman DS. Amyloid fibril protein in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. Definition of molecular abnormality in transthyretin (prealbumin). *J. Clin. Invest.*, 1984, 74: 104-19.
9. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy; familiar atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain*, 1952, 75: 408-27.
10. Saraiva 2004, www.hotthyroidology.com.
11. Jacobson DR, McFarlin DE, Kane I, Buxbaum JN. Transthyretin Pro55, a variant associated with early-onset, aggressive, diffuse amyloidosis with cardiac and neurologic involvement. *Hum. Genet.*, 1992, 89: 353-6.
12. Alves IL, Hayes MT, Saraiva MJ. Comparative stability and clearance of [Met30] transthyretin and [Met119] transthyretin. *Eur. J. Biochem.*, 1997, 249: 662-8.
13. Brito R, Damas AM, Saraiva MJ. Amyloid formation by transthyretin: from protein stability to protein aggregation. *Curr. Med. Chem. - Immun. Endoc. & Metab. Agents*, 2003, 3: 349-60.
14. Quintas A, Saraiva MJM, Brito RMM. The amyloidogenic potential of transthyretin variants correlates with their tendency to aggregate in solution. *FEBS Letters*, 1997, 418: 297-300.
15. Quintas A, Saraiva MJM, Brito RMM. The tetrameric protein transthyretin dissociates to a non-native monomer in solution. A novel model for amyloidogenesis. *J. Biol. Chem.*, 1999, 274: 32943-9.
16. Cardoso I, Goldsbury SA, Müller V, Olivieri S, Wirtz S, Damas AM, Aebi U, Saraiva MJ. Transthyretin fibrillogenesis entails the assembly of monomers: a molecular model for in vitro assembled transthyretin amyloid-like fibrils. *J. Mol. Biol.*, 2002, 317: 683-95.
17. Inouye H, Domingues FS, Damas AM, Saraiva MJ, Lundgren E, Sandgren O, Kirschner DA. Analysis of x-ray diffraction patterns from amyloid of biopsied vitreous humor and kidney of transthyretin (TTR) Met30 familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) patients: axially arrayed TTR monomers constitute the protofilament. *Amyloid*, 1998, 5: 163-74.
18. Sousa MM, Yan SD, Fernandes R, Guimarães A, Stern D, Saraiva MJM. Familial amyloid polyneuropathy: RAGE-dependent triggering of neuronal inflammatory and apoptotic pathways. *J. Neuroscience*, 2001, 21: 7576-86.
19. Suhr OB, Lang K, Wikstrom L, Anan I, Ando Y, El-Salhy M, Holmgren G, Tashima K. Scavenger treatment of free radical injury in familial amyloidotic polyneuropathy: a study on Swedish transplanted and non-transplanted patients. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 2001, 61: 11-8.
20. Lashuel H., Lai Z, Kelly JW. Characterization of the transthyretin acid denaturation pathways by analytical ultracentrifugation: implications for wild-type, V30M, and L55P amyloid fibril formation. *Biochemistry*, 1998, 37:17851-64.
21. Miroj GJ, Lai Z, Lashuel HA, Peterson SA, Strang C, Kelly JW. Inhibiting transthyretin amyloid fibril formation via protein stabilization. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 1996, 93: 15051-6.
22. Peterson SA, Klabunde T, Lashuel HA, Purkey H, Sacchetti JC, Kelly JW. Inhibiting transthyretin conformational changes that lead to amyloid fibril formation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 1998, 95:12956-60.
23. Baures PW, Oza VB, Peterson SA, Kelly JW. Synthesis and evaluation of inhibitors of transthyretin amyloid formation based on the non-steroidal anti-inflammatory drug, flufenamic acid. *Bioorg. Med. Chem.*, 1999, 7: 1339-47.
24. Oza VB, Smith C, Raman P, Koepf EK, Lashuel HA, Petrassi HM, Chiang KP, Powers ET, Sacchetti J, Kelly JW. Synthesis, structure, and activity of diclofenac analogues as transthyretin amyloid fibril formation inhibitors. *J. Med. Chem.*, 2002, 45: 321-32.
25. Klabunde T, Petrassi HM, Oza VB, Raman P, Kelly JW, Sacchetti JC. Rational design of potent human transthyretin amyloid disease inhibitors. *Nat. Struct. Biol.*, 2000, 7: 312-21.
26. Wojtczak A, Cody V, Luft JR, Pangborn W. Structures of human transthyretin complexed with thyroxine at 2.0 Å resolution and 3',5'-dinitro-N-acetyl-L-thyronine at 2.2 Å resolution. *Acta Crystallogr D Biol. Crystallogr.*, 1996, 52: 758-65.
27. Sebastiao MP, Lamzin V, Saraiva MJ, Damas AM. Transthyretin stability as a key factor in amyloidogenesis: X-ray analysis at atomic resolution. *J. Mol. Biol.* 2001, 306: 733-44.
28. Almeida MR, Damas AM, Lans MC, Brouwer A, Saraiva MJ. Thyroxine binding to transthyretin Met 119. Comparative studies of different heterozygotic carriers and structural analysis. *Endocrine*, 1997, 6: 309-15.
29. Morais-de-Sa E, Pereira PJ, Saraiva MJ, Damas AM. The crystal structure of transthyretin in complex with diethylstilbestrol: a promising template for the design of amyloid inhibitors. *J. Biol. Chem.*, 2004, 279: 53483-90.
30. Gales L, Macedo-Ribeiro S, Arsequell G, Valencia G, Saraiva MJ, Damas AM. Human transthyretin in complex with iododiflunisal: structural features associated with a potent amyloid inhibitor. *Biochem. J.*, 2005, 388: 615-21.
31. Adamski-Werner SL, Palaninatham SK, Sacchetti JC, Kelly JW. Diflunisal analogues stabilize the native state of transthyretin. Potent inhibition of amyloidogenesis. *J. Med. Chem.*, 2004, 47: 355-74.
32. Altland K, Winter P. Potential treatment of transthyretin-type amyloidoses by sulfite. *Neurogenetics*, 1999, 2: 183-8.
33. Almeida MR, Macedo B, Cardoso I, Alves I, Valencia G, Arsequell G, Planas A, Saraiva MJ. Selective binding to transthyretin and tetramer stabilization in serum from patients with familial amyloidotic polyneuropathy by an iodinated diflunisal derivative. *Biochem. J.*, 2004, 381: 351-6.
34. Merlini G, Ascari E, Amboldi N, Bellotti V, Arbustini E, Perfetti V, Ferrari M, Zorzoli I, Marinone MG, Garini P. Interaction of the anthracycline 4'-iodo-4'-deoxydoxorubicin with amyloid fibrils: inhibition of amyloidogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 1995, 92: 2959-63.
35. Palha JA, Ballinari D, Amboldi N, Cardoso I, Fernandes R, Bellotti V, Merlini G, Saraiva MJ. 4'-Iodo-4'-deoxydoxorubicin disrupts the fibrillar structure of transthyretin amyloid. *Am. J. Pathol.*, 2000, 156:1919-25.
36. Forloni G, Colombo L, Girola L, Tagliavini, E, Salmona, M., Anti-amyloidogenic activity of tetracyclines: studies in vitro. *FEBS Lett.*, 2001, 487: 404-7.
37. De Felice FG, Houzel JC, Garcia-Abreu J, Louzada PR Jr., Afonso RC, Meirelles MN, Lent R, Neto VM, Ferreira ST. Inhibition of Alzheimer's disease beta-amyloid aggregation, neurotoxicity, and in vivo deposition by nitrophenols: implications for Alzheimer's therapy. *FASEB J.*, 2001, 15: 1297-9.
38. Cardoso I, Merlini G, Saraiva MJ., 4'-iodo-4'-deoxydoxorubicin and tetracyclines disrupt transthyretin amyloid fibrils in vitro producing noncytotoxic species: screening for TTR fibril disrupters. *FASEB J.*, 2003, 17: 803-9.
39. Sebastiao MP, Merlini G, Saraiva MJ, Damas AM. The molecular interaction of 4'-iodo-4'-deoxydoxorubicin with Leu-55Pro transthyretin 'amyloid-like' oligomer leading to disaggregation. *Biochem. J.*, 2000, 351: 273-9.
40. Moss K, Mayer U, Hamm K, Burk K, Hossfeld DK. Pharmacokinetics and metabolism of iodo-doxorubicin and doxorubicin in humans. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1990, 39: 507-13.
41. Sousa MM, Cardoso I, Fernandes R, Guimarães AA, Saraiva MJ. Deposition of transthyretin in early stages of familial amyloidotic polyneuropathy: evidence for toxicity of nonfibrillar aggregates. *Am. J. Pathol.*, 2001, 159: 1993-2000.
42. Reixach N, Deechongkit S, Jiang X, Kelly JW, Buxbaum JN. Tissue damage in the amyloidoses: Transthyretin monomers and nonnative oligomers are the major cytotoxic species in tissue culture. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 2004, 101: 2817-22.

Correspondência

Prof. Doutora Maria João Saraiva
 Grupo de Neurobiologia Molecular
 Instituto de Biologia Molecular e Celular
 Rua do Campo Alegre, 823
 4150-180 PORTO, Portugal
 Telef: +351-226074900
 Fax: + 351-226099157
 mjsarav@ibmc.up.pt

Dez Anos de um Programa Nacional de Diagnóstico Pré-sintomático em Doenças Neurológicas de Início Tardio:

doença de Machado-Joseph, doença de Huntington e polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) - ATTR V30M

Ten Years of a National Programme for Presymptomatic Diagnosis in Late-Onset Neurological Disorders:

Machado-Joseph disease, Huntington disease and familial amyloid neuropathy type I - ATTR V30M

Jorge Sequeiros

Centro de Genética Preditiva e Preventiva (CGPP), Instituto de Biologia Molecular e Celular (IBMC) e Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar (ICBAS) da Universidade do Porto.



*Somos folhas breves onde dormem
aves de sombra e solidão.
Somos só folhas e o seu rumor.
Inseguros, incapazes de ser flor,
até a brisa nos perturba e faz tremer.
Por isso a cada gesto que fazemos
cada ave se transforma noutra ser.*

*Eugénio de Andrade
(As Mãos e os Frutos, 1948)*

Resumo

O protocolo de aconselhamento genético e avaliação psicossocial para teste pré-sintomático (TPS), elaborado para a doença de Machado-Joseph (DMJ) em 1995, foi alargado à PAF em 1999. Ao longo de 10 anos, recebemos mais de mil pedidos de TPS em doenças neurológicas de início tardio, incluindo 62 para a DMJ, 141 para a doença de Huntington e 685 para a PAF. Alcançaram a sessão de resultados 85% dos consultandos: 49% eram portadores e 51% não-portadores. Predominavam as mulheres (59%). A maioria já tinha família constituída. A principal motivação foi o desejo de saber (48%), seguida pela preocupação com os filhos que já tinham (15%); e só depois o desejo de ter filhos sem lhes passar o gene da doença (13%).

Foram feitos 83 inquéritos ou pedidos de diagnóstico pré-natal, mas apenas 38 procedimentos (23 biopsias das vilosidades coriônicas e 15 amniocenteses). Das gestações de 20 fetos portadores, 19 foram interrompidas. Em 1/3 dos casos de DPN, o membro do casal em risco de ser portador ainda não tinha sido testado, uma situação muito difícil em termos de aconselhamento genético, dadas as limitações de tempo e a possibilidade de vários acontecimentos adversos num curto período.

A nossa experiência mostrou que, com aconselhamento genético apropriado e avaliação e seguimento psico-social, se podem evitar em grande parte os efeitos adversos das más notícias, conseguir boa adaptação ao novo estatuto genético e bem-estar psicológico, ao fim de seis meses. Apesar de aderirem mais e terem uma resposta melhor ao TPS, as pessoas em risco para a PAF deverão continuar a receber o mesmo protocolo de consultas.

Os dados disponíveis destas avaliações, permitiram-nos ainda demonstrar que 196 portadores assintomáticos para a PAF não tinham níveis psicopatológicos pré-teste diferentes dos não-portadores testados: a ansiedade, a depressão e a somatização não parecem ser biomarcadores da PAF ATTR V30M.

Palavras chave: Teste preditivo, diagnóstico pré-natal, biomarcadores, ansiedade, depressão, somatização.

Abstract

Our protocol of genetic counselling and psychosocial evaluation for presymptomatic testing (PST) of Machado-Joseph disease (MJD), created in 1995, has been applied to familial amyloid neuropathy (FAP) ATTR V30M, since 1999. After 10 years, we received almost one-thousand requests for PST in late-onset neurological disorders, including 62 for MJD, 141 for Huntington disease, and 685 for FAP. 85% of all consultands reached the results session: 49% were carriers, and 51% non-carriers. Women predominated (59%). Most already had a family. The main motivation for testing was their willing to know (48%), followed by their concern with children they already had (15%); only then, came the wish to have children and not to pass them the disease gene (13%).

We received 83 inquiries about or actual request of prenatal diagnosis (PND), but only 38 invasive procedures were performed (23 chorionic villous sampling and 15 amniocenteses). Out of 20 gestations of carrier foetuses, only 19 were terminated. Among all, 1/3 were simultaneous requests for PST and PND, i.e., the partner at risk had not yet been tested; this poses a very difficult situation in counselling, given time constraints and the potential for several adverse events in a very short period.

Our experience showed that with appropriate genetic counselling and psychosocial evaluation and follow-up, the adverse effects of receiving the bad news can be avoided almost to a full extent, and a healthy adaptation to the new genetic status and psychological well-being achieved, by six months after results delivery. Although test adherence is larger and their psychosocial response is usually better, persons at risk for FAP must still receive the same protocol of counselling.

Data from pre-test evaluations showed that psychopathological variables in 196 carriers were not different from non-carriers: anxiety, depression and somatisation do not seem to be biomarkers for FAP ATTR V30M.

Key words: Predictive testing, prenatal diagnosis, biomarkers, anxiety, depression, somatisation.

Corino Andrade, a PAF e a DMJ: as doenças portuguesas

Poucos médicos se encontrarão tão ligados à descoberta, descrição e investigação de duas doenças genéticas humanas, como Corino de Andrade à polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) (1) e à doença de Machado-Joseph (2) (Fig. 1). Estas são, ainda hoje, vistas como *doenças portuguesas*. E se o não são de facto, devido à sua presença em todo o mundo, são-no sem dúvida pelo trabalho de Corino Andrade e dos grupos de investigação por si iniciados ou inspirados, muitos dos quais ainda activos, e hoje na sua terceira ou mesmo quarta geração, em diversas instituições do país.



Figura 1. As três principais doenças neurológicas de início tardio em Portugal: (a) polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) ATTR V30M, (b) doença de Machado-Joseph e (c) doença de Huntington.

Corino Andrade foi, além do neurologista, um geneticista clínico antes do tempo próprio (3). Após ter observado a sua primeira doente com uma *forma peculiar de neuropatia periférica*, na Póvoa do Varzim, em 1939, dedicou-se ao estudo da doença na comunidade, notou a sua ocorrência familiar, fez cuidadosos estudos neuropatológicos (primeira autópsia em 1942), e publicou o seu artigo *princeps* em 1952 (1) (12 anos de observações clínicas, patológicas e familiares cuidadosas, para estabelecer a etiologia e provar a existência desta nova entidade clínica, excluindo causas não genéticas, como a siringomielia ou a lepra nervosa, entre outras). Com Klein, geneticista suíço, publica sobre a genética da PAF (4). O carácter hereditário da doença ficaria claramente afirmado no seu capítulo do *Handbook* (5), que intitulou *neuropatia amilóide hereditária*, nome mais apropriado (embora menos prático) que PAF (6), mas que nunca chegaria a ser adoptado correntemente.

Mas o Dr. Corino contribuiu ainda, muito significativamente, para a descrição de outra doença hereditária, a doença de Machado-Joseph (DMJ) (2), ao estudá-la nas ilhas dos Açores, com Paula Coutinho. Assim se unificavam as descrições anteriores (1972-1976) de três entidades separadas (lamentavelmente, devido a série de equívocos,

a DMJ tornar-se-ia conhecida também como ataxia espino-cerebelosa tipo 3, SCA3).

Os primeiros testes genéticos na PAF

A descoberta da mutação (V30M) na transtirretina (TTR), em 1984 (7), veio permitir o diagnóstico genético para confirmação de um diagnóstico clínico, mas também o diagnóstico pré-sintomático e pré-natal da PAF tipo I - Português, Andrade, agora ATTR V30M. A substituição de uma valina por uma metionina na posição 30 da TTR (Met30 ou V30M) permitiu tirar partido de uma propriedade bem conhecida do cianeto de bromo (CNBr), o qual cliva as proteínas sempre que encontra uma metionina. Deste modo, e de uma forma simples, eram obtidos fragmentos de tamanho diferentes, consoante a TTR possuía ou não um resíduo metionina como o 30º dos seus 127 aminoácidos. O teste genético permitiu também verificar que famílias com início muito tardio e uma evolução atípica, muito diferentes da descrição clássica de Andrade, tinham afinal a mesma mutação (8).

A partir de 1985, são estudados, no Centro de Estudos da Paramiloidose (CEP), os primeiros doentes e familiares assintomáticos. O teste genético na PAF começa por ser uma análise bioquímica, antes de vir a ser um teste de genética molecular. Foi também um dos primeiros testes genéticos disponíveis para uma doença dominante, com início habitual na idade adulta. Estas duas razões explicam, em parte, a aplicação menos cuidadosa do teste, nos seus primórdios. O teste genético na PAF viera *cedo de mais*: estávamos ainda longe da experiência com os programas de teste preditivo na doença de Huntington e das grandes lições deles retiradas (9), e das recomendações da WFN (10, 11) e outras, incluindo sobre o teste de crianças e adolescentes (12).

O teste genético na doença de Huntington e suas implicações éticas

O teste genético para a doença de Huntington, ainda por análise de ligação, ficara disponível em 1983, após o mapeamento cromossómico do gene no grande *pedigree* venezuelano (13). Mas tinha ainda grandes limitações: exigia o estudo familiar, preferencialmente de três gerações, podia não ser informativo e a margem de *erro* (probabilidade de uma recombinação entre os primeiros marcadores e o *locus* da doença) era de 5%. Só com a descoberta da expansão de uma repetição CAG no gene *HD*, dez anos depois (14), viria a ser possível a detecção directa da mutação, como era prática na PAF já há uma década.

Os principais consórcios de investigação na doença de Huntington, as associações de doentes e diversas organi-

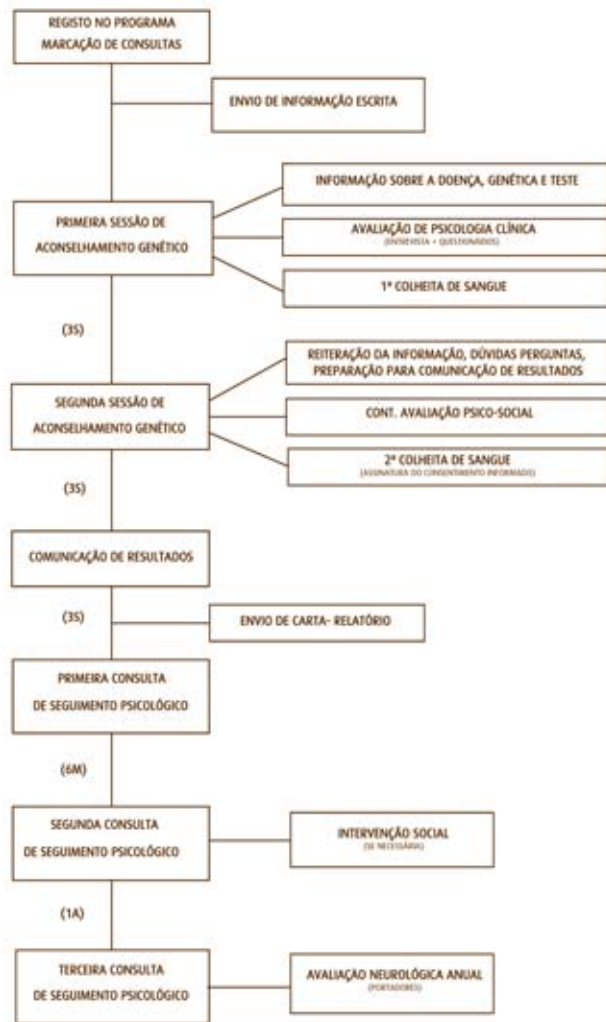


Figura 2. Protocolo de consultas para teste pré-sintomático na PAF, DMJ e doença de Huntington

zações internacionais desenvolvem recomendações éticas para os testes pré-sintomáticos (9-12), realçando: a necessidade de proteger a privacidade e confidencialidade; o direito a não saber; a necessidade de aconselhamento genético e de uma avaliação e seguimento psico-social, como forma de garantir o bem-estar dos consultandos; e ainda a protecção dos menores (que não devem ser testados para doenças de início na vida adulta, na ausência de vantagens significativas).

Aplicação das recomendações éticas na doença de Machado-Joseph

Conhecidas as primeiras doenças por expansão da repetição de um trinucleotídeo, muito particularmente o $(CAG)_n$ na doença de Huntington, ataxias espino-cerebelosas tipo 1 e 2 (SCA1 e SCA2) e degenerescência dentatorubro-palidolusiana (DRPLA), não foi de modo algum surpreendente a descoberta, em 1994, de um mecanismo semelhante na DMJ (15), cujo gene fora mapeado um ano antes (16, 17).

A caracterização do $(CAG)_n$, na sua amplitude normal e mutante, a correlação fenotípica parcial da idade de início com o tamanho da expansão, a variação inter- e intra-familiar, instabilidade mitótica e meiótica do *repeat* e sua tendência para maior expansão, sobretudo com a transmissão paterna, e a relação com a antecipação da idade de início (18), foram sendo feitas ao mesmo tempo que se desenvolvia um protocolo para o teste pré-sintomático (19), baseado nas recomendações internacionais e aproveitando a experiência de diversos programas na doença de Huntington.

Assim, em Novembro de 1995, no ICBAS, e em condições muito precárias, recebemos a primeira consultanda para teste pré-sintomático (TPS) na DMJ. Seis meses depois, faríamos o primeiro diagnóstico pré-natal na DMJ (20).

Desenvolvimento de um programa nacional de teste pré-sintomático nas doenças neurológicas de início tardio e seu alargamento à PAF - ATTR V30M

Começámos por tentar reunir uma equipa multidisciplinar (neurologistas, geneti-cistas, psicólogos clínicos e assistentes sociais) em cada um de diversos centros (Vila Real, Porto, Coimbra, Lisboa, Ponta Delgada e Angra do Heroísmo) e organizámos a primeira reunião de trabalho em Junho de 1996, para discutir e preparar os protocolos para aconselhamento genético e psico-social (Fig. 2), assim como de investigação, e que fossem comuns a todos os centros, de modo a se poderem reunir as experiências a nível nacional (21).

Duas outras *workshops* se seguiram, em Novembro de 1996 e Maio de 1997, para discutir a experiência dos centros e se reverem os protocolos. Na 4ª reunião, em 2002, discutiu-se a extensão do protocolo à doença de Huntington (que ocorrera em 1998), a outras ataxias hereditárias (1999) e à FAP-I ATTR V30M (que se iniciou no final de 1999). Dos seis centros nacionais inicialmente planeados, apenas quatro (Porto, Coimbra, Lisboa e Ponta Delgada) arrancaram com este trabalho, embora outros se lhe juntassem mais tarde.

No final de 1999, abriu a consulta do CGPP, no IBMC, o que nos permitiu passar a trabalhar em melhores condições e alargar o nosso protocolo de TPS à PAF. O número de pessoas interessadas no aconselhamento genético e na genética psico-social aumentou consideravelmente, bem como o trabalho desenvolvido.

A experiência da consulta para teste pré-sintomáticos no Porto (CGPP, IBMC)

Até ao final de 2005, recebemos 1016 pedidos para teste pré-sintomático em doenças neurológicas de início tardio (22): 695 para a PAF - ATTR V30M, 138 para a doença de Huntington, 66 para a DMJ, 46 na ataxia de Friedreich

ataxia e 28 para outras doenças (11 para CADASIL, 10 na doença de Wilson e 7 para a ataxia espino-cerebelosa tipo 2 (SCA2). Entre todos estes registos, 83 foram pedidos ou inquéritos sobre diagnóstico pré-natal (DPN) (23).

Só 85% dos consultandos chegaram à comunicação dos resultados. O número de desistências é normal para um programa deste tipo e relembra o carácter não-directivo do aconselhamento genético: 10% não chegaram a comparecer na primeira consulta por eles marcada, 3% desistiram entre a 1ª e a 2ª visita, e 2% entre a 2ª consulta e a sessão dos resultados. Entre todos os que foram testados, 51% eram *não-portadores* e 49% eram *portadores* de uma mutação patogénica.

A grande maioria, como esperado, era do norte do país (800): 428 do Porto, 331 de Braga, 25 de Viana, 12 de Vila Real e 4 de Bragança; no entanto, houve ainda um número significativo de consultandos do centro, 120, e sul, 96 – 80 de Aveiro, 12 de Viseu, 7 da Guarda, 8 de Leiria, 9 de Coimbra e 4 de Castelo Branco; 62 vieram de Lisboa, 21 de Santarém, 4 de Setúbal, 2 de Évora e 7 de Faro. Dois estavam imigrados em Espanha e França.

A idade dos consultandos variou entre os 17 e os 80 anos (os mais velhos foram geralmente familiares em quem o teste foi essencial, apesar da pequena probabilidade de serem portadores, pelo interesse de filhos ou netos). Como noutras séries, as mulheres (59%) predominavam. A maioria dos consultandos já tinha parceiro/a (50.3%), e só 45.4% eram solteiros (2.8% divorciados e 1.5% viúvos). Entre todos, 61% já tinham filhos e, destes, apenas 57.5% estavam ainda em idade reprodutiva.

A maioria dos consultandos (48%) procurou o teste pré-sintomático principalmente pelo seu “desejo de saber” e 15% estavam sobretudo preocupados com os filhos que já tinham. Em apenas 13%, o planeamento familiar e o desejo de não transmitir a doença foi indicado como o principal motivo; 6% vieram obter informação que os ajudasse a preparar “decisões futuras na sua vida” (por exemplo, educação ou profissão); 4% achavam que o teste facilitaria o seu acesso a um tratamento futuro; 2.5% confessaram-se pressionados por terceiros (cônjuge, outro familiar, médico de família, outros); e 6% (em risco e com gravidez em curso) vieram com um pedido simultâneo de teste pré-sintomático e pré-natal.

Estas estatísticas reforçam o que se sabe da experiência de outros centros: o desejo de ter filhos sem o risco de lhes passarem o gene da doença, não é a motivação mais importante para pedir um teste pré-sintomático.

Diagnóstico pré-natal (DPN)

O DPN em doenças de início habitual na vida adulta

apresenta questões muito próprias, nomeadamente, a possibilidade de diversas décadas de uma vida (fisicamente) saudável e a necessidade de uma decisão quanto a eventual interrupção da gravidez antes de se efectuar o DPN e se saberem os resultados (para evitar o nascimento de uma criança que os pais sabem virá a ser afectada). Este preceito ético está, de resto, já inscrito na lei portuguesa desde 1997.

Entre 1996 e 2005, recebemos 83 inquéritos ou pedidos para DPN (23), sendo 53 para a PAF-I ATTR V30M, 11 para a doença de Huntington, 4 na DMJ, 2 na SCA2, 11 na ataxia de Friedreich e 2 noutras doenças.

O DPN foi pedido na primeira gravidez em 32 casos, mas 20 casais já tinham um ou mais filhos; 5 fizeram 2 pedidos de DPN e um casal fez 3. A razão entre os progenitores afectados, portadores ou em risco, foi de 1,2F/1M. Apenas 5 inquiriram sobre o DPN antes da gravidez; cerca de 2/3 vieram antes das 12 semanas de gestação (média=10,2S). Apenas 38 procedimentos invasivos (15 amniocenteses e 23 biopsias das vilosidades coriônicas) foram de facto efectuados, já que nas restantes situações os progenitores em risco, testados antes do DPN, não eram portadores.

Em cerca de 1/3 dos casos houve pedido simultâneo de TPS e DPN, uma situação difícil, dada a pressão de tempo e a possibilidade de três acontecimentos potencialmente causadores de sofrimento num curto período (más notícias no TPS e no DPN, e interrupção da gravidez). Das 20 gestações de fetos portadores, apenas 19 foram interrompidas; uma não foi interrompida apesar do resultado de um feto portador para a PAF ATTRV30M, devido a reversão tardia da decisão do casal.

O DPN em doenças de início tardio exige sensatez, uma sensibilidade aguçada, bem como aconselhamento genético e avaliação psico-social cuidadosas.

Pesquisa de biomarcadores em portadores para a doença de Huntington

Pouca investigação foi feita ainda em pessoas em risco ou portadoras assintomáticas para uma doença hereditária. É mais uma vez na doença de Huntington que os estudos mais interessantes e inovadores estão a ser efectuados. Alguns destes são o PREDICT-HD, COHORT e PHAROS, conduzidos essencialmente nos EUA e Canadá mas também na Austrália e iniciando-se agora na Europa (European Huntington Disease Network, EHDN).

A EHDN (www.euro-hd.net) iniciou recentemente o estudo de biomarcadores em pessoas em risco para a doença de Huntington, o qual irá colectar e armazenar amostras biológicas e dados de observações neu-

rológicas e neuropsicológicas prospectivas. O propósito é encontrar drogas que abrandem a progressão da doença ou atrasem o início dos sintomas 10 ou mais anos. Isto seria sobretudo importante na idade em que as pessoas se encontram ainda activas no trabalho e a constituírem família.

O PREDICT-HD (www.uihealthcare.com/depts/huntingtonsdisease/predicthd.html) tenciona responder a diversas questões: Quais são e quando começam os sinais mais precoces? Qual é a nossa capacidade de detectar o seu início? Que factores influenciam a idade de início? Pode vir a fornecer dados importantes para ensaios clínicos futuros com drogas experimentais. O seu propósito é determinar quais as alterações cerebrais e comportamentais que marcam o início da doença de Huntington, usando um coorte de portadores da mutação, para determinar quando devem ser iniciados os tratamentos.

Todos estes estudos de seguimento de pessoas portadoras do gene da doença Huntington podem vir a ter grande utilidade para outras doenças neurológicas de início tardio; no entanto, pelo menos alguns estudos terão de ser efectuados também em cada uma destas.

Para além de biomarcadores séricos, imagiológicos e neurofisiológicos, outros estudos podem também revelar respostas interessantes. Entre eles, poderão estar biomarcadores comportamentais e psicológicos. Com a disponibilidade do teste pré-sintomático há alguns anos, dados valiosos têm vindo a ser acumulados em muitos centros, nomeadamente com as avaliações psico-sociais efectuadas.

A investigação psico-social e o estudo de biomarcadores na PAF

Às pessoas em risco para a PAF ATTR V30M tem vindo a ser oferecido o teste pré-sintomático no CGPP, desde finais de 1999 (24). Todas receberam aconselhamento genético e avaliação psico-social antes do teste (Fig. 2). Esta avaliação inclui uma entrevista aberta, mas também a aplicação de escalas, como o inventário da depressão de Beck, a escala de ansiedade (motora, cognitiva, vegetativa e componente SNC) de Zung e o inventário breve de sintomas de somatização (BSI, para somatização, obsessão-compulsão, sensibilidade interpessoal, depressão, ansiedade, hostilidade, ansiedade fóbica, ideação paranóide e psicoticismo).

A experiência actual indica que, se forem tidos estes cuidados, o bem-estar psicológico, a ansiedade e a depressão mudam muito pouco, 3 e 6 meses depois do teste, tanto nos portadores identificados como nos não-portadores para a PAF, a DMJ e a doença de Huntington (24).

Existe uma noção empírica de que os doentes com PAF

ATTR V30M podem ter uma atitude mais aceitadora da doença, e menos agressividade e hostilidade, que outros com doenças neurológicas igualmente incapacitantes. Recentemente, foi reportado que os ratinhos *knock-out* para a TTR (TTR -/-) tinham uma actividade exploratória aumentada, assim como menos comportamentos tipo ansiedade e depressão (25); ainda, verificou-se que níveis alterados da TTR no LCR podem estar associados a depressão na doença de Alzheimer (26).

Estes factos levaram-nos a estudar, retrospectivamente, os níveis pré-teste de depressão, ansiedade e somatização, em todos os nossos consultandos assintomáticos (539) que foram testados e receberam resultados para a TTR V30M (452). O objectivo foi comparar estas variáveis psicopatológicas naqueles que completaram todas as escalas e mais tarde provaram ser portadores (n=196), com os que receberam um resultado de não-portadores (n=217) do gene mutante (usados como controles).

Não foram, porém, encontradas quaisquer diferenças para nenhuma das escalas e sub-escalas avaliadas, quer para os dois grandes grupos, quer quando se considerou o sexo e intervalos de idade (27). O estudo de outras variáveis, ou com instrumentos mais sensíveis, pode justificar-se. Uma abordagem semelhante pode também ser aplicada às outras doenças neurológicas para as quais existem dados já acumulados.

As pessoas testadas para a PAF podem ter uma maior adesão ao teste pré-sintomático e uma resposta melhor, do que as que são testadas para a DMJ ou a doença de Huntington, devido a o transplante hepático poder melhorar a sua saúde e aumentar a sua expectativa de vida. No entanto, este está ainda longe de ser a cura para a doença, ou mesmo um tratamento ideal. O seu impacto emocional, e a elevada morbidade e mortalidade do transplante hepático, implicam que se continue a aplicar o mesmo protocolo de aconselhamento genético e seguimento psico-social (Fig. 2). ■

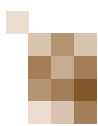
Bibliografia

1. Andrade C: A peculiar form of peripheral neuropathy; familiar atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain* 1952; 75: 408-427
2. Coutinho P, Andrade C: Autosomal dominant system degeneration in Portuguese families of the Azores Islands. A new genetic disorder involving cerebellar, pyramidal, extrapyramidal and spinal cord motor functions. *Neurology* 1978; 28: 703-709
3. Sequeiros J: In Memoriam: Corino de Andrade (1906-2005): a clinical geneticist before its own time. *Clin Genetics* 2006; 69: 194-196,
4. Andrade C, Canijo M, Klein D, Kaelin A: The genetic aspect of the familial amyloidotic polyneuropathy. Portuguese type of paramyloidosis. *Humangenetik* 1969; 7: 163-175
5. Andrade C: Hereditary Amyloid Neuropathy. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Hand-book of Clinical Neurology*, Chapt 7. Amsterdam: North Holland Publ. Co, 1975; vol. 21, pp. 119-143
6. Mello AR: Polineuropatia amiloidótica familiar. *J Bras Med* 1959; 1: 161-218

7. Saraiva MJM, Birken S, Costa PP, Goodman DS: Amyloid fibril protein in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. Definition of molecular abnormality in transthyretin (prealbumin). *J Clin Invest* 1984; 74:104-109
8. Sequeiros J, Saraiva MJ: Onset in the seventh decade and lack of symptoms in heterozygotes for the TTRMet30 mutation in hereditary amyloid neuropathy-type I (Portuguese, Andrade). *Am J Med Genet* 1987; 27: 345-357
9. Benjamin CM, Adam S, Wiggins S et al: Proceed with care: direct predictive testing for Huntington disease. *Am J Hum Genet* 1994;55: 606-617
10. World Federation of Neurology Research Committee Research Group on Huntington's Chorea: Ethical issues policy statement on Huntington's chorea molecular genetics predictive test. *J Neurol Sci* 1989 94: 327-332
11. International Huntington Association and the World Federation of Neurology Research Group on Huntington's Chorea: Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. *Neurology* 1994; 44: 1533-1536
12. American Society of Human Genetics and American College of Medical Genetics Points to consider: ethical, legal, and psychosocial implications of genetic testing in children and adolescents. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 1233-1241
13. Gusella JF, Wexler NS, Conneally PM et al: A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. *Nature* 1983;306: 234-238
14. Huntington's Disease Collaborative Research Group: A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 1993; 72: 971-983
15. Kawaguchi Y, Okamoto T, Taniwaki M et al: CAG expansions in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14q32.1. *Nat Genet* 1994; 8: 221-228
16. Takiyama Y, Nishizawa M, Tanaka H et al: The gene for Machado-Joseph disease maps to human chromosome 14q. *Nat Genet* 1993; 4: 300-304
17. Sequeiros J, Silveira I, Maciel P et al: Genetic linkage studies of Machado-Joseph disease with chromosome 14q STRPs in 16 Portuguese-Azorean kindreds. *Genomics* 1994; 21: 645-648
18. Maciel P, Gaspar C, DeStefano AL et al: Cor-re-la-tion between CAG repeat length and clinical features in Ma-cha-do-Joseph disease. *Am J Hum Genet*, 1995; 57: 54-61
19. Sequeiros J: Protocolo Geral do Programa Nacional de Teste Preditivo e Acon-se-lha-men-to Ge-né-tico da Doença de Machado-Joseph. In: Sequeiros J (ed): O Teste Preditivo da Doença de Machado-Joseph. Cap.14. UnIGENE, IBMC, Porto, 1996; pp. 123-149
20. Sequeiros J, Maciel P, Taborda F et al: Prenatal diagnosis of Machado-Joseph disease by direct mutation analysis. *Prenat Diagn*. 1998; 18: 611-617
21. Sequeiros J (ed): O Teste Preditivo da Doença de Machado-Joseph. UnIGENE, IBMC, Porto, 1996
22. Sequeiros J, Pinto-Basto J, Coelho T et al: Ten years of a programme for presymptomatic testing (PST) and prenatal diagnosis (PND) in late-onset neurological diseases in Portugal: Machado-Joseph disease (MJD), Huntington disease (HD) and familial amyloid neuropathy type I - ATTRV30M (FAP-I) (abs). *Eur J Hum Genet* 2006; (in press)
23. Pinto-Basto J, Coelho T, Leal Loureiro J, Rocha J, Lopes A, Sequeiros J: Prenatal diagnosis (PND) in late-onset neurological disorders in Portugal: 83 requests, since 1996 (abs). *Eur J Hum Genet* 2006 (in press)
24. Rolim L, Leite A, Ledo S, Paneque M, Sequeiros J, Fleming M: Psychological aspects of pre-symptomatic testing for Machado-Joseph disease and familial amyloid polyneuropathy type I. *Clin Genet* 2006; 69: 297-305
25. Sousa JCC: Searching for an essential function for transthyretin in the central nervous system. Tese de doutoramento, ICBAS, Porto, 2005
26. Sousa JC, Grandela C, Fernandez-Ruiz J et al: Transthyretin is involved in depression-like behaviour and exploratory activity. *J Neurochem* 2004; 88:1052-1058
27. Sequeiros SW, Lêdo S, Branco M, et al: Can psychological variables be useful biomarkers of the onset in late-onset neurological disorders? (abs), 2006 (in press)

Correspondência

Prof. Doutor Jorge Sequeiros
 Centro de Genética Preditiva e Preventiva
 Instituto de Biologia Molecular e Celular
 Universidade do Porto
 R. Campo Alegre, 823
 4150-180 PORTO, Portugal
 Tel.: 22.607.49.94
 Fax: 22.600.29.23
 jsequeir@ibmc.up.pt



Breve História do Centro de Estudos de Paramiloidose *A Brief History of the Portuguese Amyloid Research Centre*

Paulo Pinho e Costa

Centro de Estudos de Paramiloidose do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, Porto;
Departamento de Patologia e Imunologia Molecular do Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto.

Resumo

O Centro de Estudos de Paramiloidose foi integrado no Instituto de Neurologia do Hospital Geral de Santo António em 1972 e dirigido por Corino de Andrade até à sua aposentação aos 82 anos, em 1988, a quem sucedeu Pedro Pinho e Costa, de 1988 a 1998. Ao longo da sua história, o Centro de Estudos de Paramiloidose congregou grande parte de todos os que dedicaram ao estudo e acompanhamento da polineuropatia amiloidótica familiar muito do seu tempo e empenhamento, reunindo interesses díspares e personalidades por vezes antagónicas em torno de um objectivo comum, que se manifestou em centenas de publicações e cerca de uma dezena de teses de doutoramento. Alguns dos acontecimentos mais marcantes desse desenvolvimento são aqui lembrados

Palavras chave: polineuropatia, amiloidose, paramiloidose, Corino de Andrade

Abstract

The present day Amyloid Research Centre was created next to the Institute of Neurology of the Hospital Geral de Santo António in 1972, under the leadership of Corino de Andrade, until his retirement, in 1988, at the age of 82. His successor, Pedro Pinho e Costa, directed the Centre from 1988 to 1998. In the course of its history, the Amyloid Research Centre congregated a large proportion of those that, in Portugal, dedicated their time to the study and care of familial amyloid polyneuropathy, bringing together diverging interests and sometimes antagonic personalities around a common purpose that expressed itself in hundreds of publications and nearly a dozen doctoral theses. Some of the most relevant steps in its development are here recalled.

Key words: polyneuropathy, amyloidosis, hereditary, Corino de Andrade

Corino Andrade, após a publicação na revista *Brain*, em 1952 (1) do seu trabalho seminal sobre a polineuropatia amiloidótica familiar (PAF), e a par da consolidação do serviço de Neurologia que fundara em 1940 no Hospital Geral de Santo António (HGSA), vê alargado o seu prestígio e influência no meio médico e institucional, o que lhe permite dar corpo às suas ideias sobre o desenvolvimento da investigação, sobre a qual, como em quase tudo, foi um visionário. Promove assim a criação do Instituto de Neurologia (IN) do HGSA, em Janeiro de 1969, para o desenvolvimento da investigação no campo da Neurologia, instituto esse que viria a absorver em 1972, por despacho ministerial, o inoperante Centro de Estudos de Paramiloidose (CEP), criado pelo Decreto-Lei nº 43074, de 13 de Julho de 1960. Esse primeiro “centro de estudos” era um organismo dependente da Direcção Geral de Saúde (lembro que não existia ainda à época um Ministério da Saúde), que funcionava junto ao Instituto de Assistência aos Leprosos, e cujas competências eram definidas assim pelo citado decreto-lei:

Artigo 2º - Compete ao Centro realizar os trabalhos necessários para individualizar e caracterizar os diversos aspectos relativos à etiopatogenia da referida doença e estudar os meios mais adequados para o seu tratamento.

Compete-lhe igualmente:

- a) Coordenar os estudos em curso, mantendo os investigadores reciprocamente informados acerca deles;*
- b) Promover o rastreio dos doentes, a sua observação e o seu internamento.*

Entendido como uma estrutura de coordenação com marcado pendor assistencial, era dotado de núcleos Norte, Centro e Sul, e de uma comissão directiva de até sete (!) elementos. Presidia o Prof. Silva Horta, dirigindo o Dr. Corino de Andrade o núcleo Norte. Não obstante os desentendimentos e debilidades estruturais compreensíveis, face à realidade social da época, manteve-se operacional enquanto beneficiou de um generoso apoio dos NIH norte-americanos, de 1961 a 1968, para além de apoios mais pontuais da FCG. Com o fim do subsídio americano, atravessou-se um período de crise, que foi ultrapassado com a ajuda do Dr. Aloísio Coelho, que sugeriu a integração do CEP no Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA), cuja Delegação no Porto dirigia na altura. Tal veio a verificar-se em 1972, como já referido, constituindo-se então o CEP como centro de investigação extramuros do INSA, a funcionar no HGSA, em ligação com o Instituto de Neurologia. O modelo encontrado permitia-lhe auferir de uma subvenção regular, que era gerida com grande independência, e que possibilitou muitos dos desenvolvimentos futuros. O CEP passa

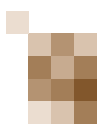
a ter uma comissão directiva de três elementos, presidida pelo Dr. Corino, sendo vogais João Resende e António Falcão de Freitas. Em 1980, o Dr. João Resende é substituído por Pedro Pinho e Costa, investigador que dirigia o Laboratório de Neuroquímica do IN.

Não obstante ter atingido o limite de idade em 1976, Corino de Andrade mantém-se à frente do CEP (e do IN) até 1988, altura em que se aposenta definitivamente, com 82 anos. É substituído na direcção do CEP por Pedro Pinho e Costa. Em 1990 entra para a direcção Maria João Saraiva.

Ao longo desse primeiro período houve um incremento substancial da actividade do CEP/IN, particularmente na vertente de investigação bioquímica, centrada no Laboratório de Neuroquímica. Em finais de 1976 o seu responsável, na procura de melhores condições, retratava assim a situação a que se tinha chegado:

“O minúsculo laboratório de neuroquímica do Departamento de Doenças Neurológicas ocupa actualmente o mesmo espaço que ocupava há 15 anos quando foi inaugurado. Se, nesse ano de 1961, nada se passava dentro deste laboratório e o espaço chegava até para a organização de festas e comemorações, o panorama é actualmente muito diferente. Ao longo destes anos foi-se desenvolvendo um trabalho de investigação que exigiu a introdução de técnicas especializadas e o correspondente equipamento que se foi amontoando nas bancas, nas paredes e no chão. Entretanto o laboratório foi dotado de pessoal próprio sendo de 4 o número de pessoas que aqui trabalham em tempo completo. Simultaneamente principiam a ele acorrer estagiários de várias categorias e origens (...) Esta gente que aqui se junta (felizmente em tempos diferentes) disputa-se os bancos, os gobelets e os 40 m2 com maior ou menor ânimo. Mas uma coisa é certa – a falta de espaço é tal que impede um trabalho organizado e o seu desenvolvimento natural.”

Neste período dão-se alguns dos acontecimentos mais importantes na história da investigação da PAF em Portugal: em 1978 Pedro Pinho e Costa e a sua equipa – Arlinda Figueira e Fernanda Bravo – relacionam a proteína amilóide da PAF com a pré-albumina/transtirretina (2); em 1979 organiza-se na Póvoa de Varzim, com enorme sucesso, o III Simpósio Internacional sobre Amiloidose; e em 1983 Maria João Saraiva identifica a mutação V30M nos doentes Portugueses (3). Com tão prestigioso currículo, em 1984, consegue-se finalmente do HGSA a cedência das actuais instalações, no ex-quartel do CICAP, ainda que transitoriamente e a título precário. O CEP, plenamente assumido como o eixo da investigação na PAF, passa a dispor de uma biblioteca, salas de consulta e laboratórios de radioisótopos e de cultura celular, congregando



numerosos colaboradores de diferentes instituições. Lembro apenas alguns dos colaboradores de longa data que a ele se associaram: no HGSA, Paula Coutinho, Resende Barbosa e António Guimarães; da Faculdade de Medicina do Porto, os colaboradores do Prof. Falcão de Freitas, Luís Maciel e Mário Jorge Carvalho; do então recém-criado Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, a cuja comissão instaladora pertencia o Dr. Corino, e com o qual foi estabelecido protocolo de colaboração, Maria João Saraiva, Alda Sousa e Ana Margarida Damas. Muitos outros poderiam ser referidos, como se pode constatar pelas numerosas comunicações em congressos e publicações em revistas nacionais e internacionais em que o CEP é referido como instituição de acolhimento pelos diferentes autores. É disso exemplo o primeiro simpósio internacional sobre PAF e outras doenças relacionadas com a transtirretina que teve lugar na Granja em Setembro de 1989, e mais tarde, em Outubro de 1995, em Lisboa, o simpósio Ciba “the nature and origin of amyloid”, associado ao terceiro simpósio internacional sobre PAF e outras doenças relacionadas, e ao segundo *workshop* sobre transplantação hepática na PAF, os últimos grandes eventos em cuja organização o CEP teve um papel preponderante.

Na década de 90 dão-se uma série de acontecimentos que vão influenciar decisivamente a evolução do CEP. É lançada, no seguimento da adesão de Portugal à Comunidade Europeia, uma ambiciosa reestruturação do sistema científico nacional, consubstanciada nos programas CIENCIA e PRAXIS XXI, que cria novos pólos de investigação maioritariamente centrados nas Universidades, entre os quais o Instituto de Biologia Molecular e Celular, a que o CEP (e o Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge) se associou desde o início. Esteve prevista a transferência de todo o CEP para o novo edifício do IBMC, mas a evolução natural das instituições e a realidade da estreita ligação do CEP à actividade clínica, levou à separação definitiva do grupo de investigação dirigido por Maria João Saraiva, dando origem à Unidade de Amilóide do IBMC em 1997.

É pela mesma altura iniciado, numa parceria do CEP com o HGSA, um ambicioso programa de ensaios clínicos que culminam o desenvolvimento de imunofiltros para aferese selectiva da transtirretina (4), tendo para o efeito sido construída de raiz pelo HGSA, em 1991-92, nos terrenos do ex-CICAP, uma unidade de imunodepuração dispondo de laboratórios próprios e de duas salas para tratamento. Os ensaios clínicos tiveram início em 1993, mas nunca foi possível reunir as condições técnicas e económicas para ultrapassar a fase exploratória, tendo a última sessão de aferese tido lugar em 1999.

A reformulação da Lei Orgânica do INSA, em 1993 (DL 307/93), contempla mais uma vez o CEP. Cito o artigo relevante:

Artigo 23º - Centro de Estudos de Paramiloidose.

Ao Centro de Estudos de Paramiloidose compete:

- a) Promover a investigação da polineuropatia amiloídótica familiar e doenças afins, nos seus aspectos etiológicos, clínicos, terapêuticos e de recuperação;*
- b) Promover o estudo epidemiológico das doenças referidas na alínea anterior, em particular no que se refere à prospecção de famílias, doentes e portadores das mutações subjacentes;*
- c) Promover acções de prevenção das referidas doenças através do diagnóstico precoce de portadores da mutação e do aconselhamento genético;*
- d) Colaborar, na sua área de acção, na assistência clínica prestada aos doentes pelas diversas instituições dependentes do Ministério da Saúde, bem como no ensino médico pré e pós-graduado.*

Embora superficialmente não introduza grandes alterações, para além do maior ênfase no rastreio, estudos epidemiológicos e acções de prevenção, e da redução da direcção do CEP a um único director, esta reestruturação coincide com um processo de gradual absorção administrativa pelo INSA, que culminou na perda do subsídio de funcionamento regular, parcialmente compensado pela integração, em 1999, nos quadros de pessoal da instituição, dos elementos que aí prestavam serviço em condições precárias.

Por força de legislação avulsa surgida ao longo dos anos, foram ainda atribuídas ao CEP responsabilidades na certificação da doença para a obtenção de benefícios sociais pelos doentes e na atribuição de ajudas técnicas. Tal tem sido possível com a colaboração do HGSA, que coordena as consultas através de uma unidade própria – a Unidade Clínica de Paramiloidose – consultas essas que decorrem em grande parte nas instalações cedidas ao CEP pelo HGSA.

Pedro Pinho e Costa, cuja personalidade marcou a última fase do desenvolvimento do CEP, e que nos últimos anos assegurava ainda a direcção da Delegação no Porto do INSA, reforma-se em 1998, não tendo sido substituído. O CEP foi colocado na dependência funcional da Delegação do Porto do INSA, no âmbito do recém-criado Centro de Biopatologia, mantendo como missão fundamental a operacionalização do Registo Nacional de Paramiloidose, para que se encontra particularmente vocacionado visto ter à sua guarda todo o registo clínico histórico, desde o primeiro efectuado por Corino de Andrade em 1939.

Ao longo da sua história, o CEP congregou grande parte de todos os que dedicaram ao estudo e acompanhamento

da PAF muito do seu tempo e empenhamento, reunindo interesses díspares e personalidades por vezes antagónicas em torno de um objectivo comum, que se manifestou em centenas de publicações e cerca de uma dezena de teses de doutoramento, razão suficiente para que aqui seja lembrado. ■

Bibliografia

1. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy. Familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain* 1952; 75:408-427.
2. Costa PP, Figueira AS, Bravo FR. Amyloid fibril protein related to prealbumin in familial amyloidotic polyneuropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75:4499-4503.
3. Saraiva MJM, Birken S, Costa PP, Goodman DS. Amyloid fibril protein in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. Definition of molecular abnormality in transthyretin (prealbumin). *J Clin Invest* 1984; 74:104-119.
4. Regnault V, Costa PMP, Teixeira A, Saraiva MJM, Stoltz JF, Costa PP, Rivat C. Specific removal of transthyretin from plasma of patients with familial amyloidotic polyneuropathy. Optimization of an immunoadsorption procedure. *Intern J Artif Organs* 1992; 15:153-159.

Correspondência

Prof. Doutor Paulo Pinho e Costa
Centro de Estudos de Paramiloidose
R. D. Manuel II
4050-345 PORTO, Portugal
Tel/ Fax: +351-226066149/ +351-226068114
paulocosta@insa.min-saude.pt

Polineuropatia Amiloidótica Familiar de Tipo Português: do artigo original ao futuro

Dados e contactos dos autores
(pela ordem de paginação dos artigos)

Maria de Lourdes Sales Luís

Chefe de Serviço de Neurologia (aposentada) do Serviço de Neurologia do Hospital de Santa Maria, Lisboa
Professora Agregada de Neurologia (jubilada) da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.

Correspondência:

Prof. Doutora Maria de Lourdes Sales Luís
Unidade de Doenças Neuromusculares
Instituto de Medicina Molecular
Faculdade de Medicina
Av. Professor Egas Moniz
1649-028 LISBOA, Portugal

Paula Coutinho

Chefe de Serviço de Neurologia do Serviço de Neurologia do Hospital de São Sebastião de Santa Maria da Feira.
Investigadora da Unidade de Investigação Genética e Epidemiológica em Doenças Neurológicas (UnIGENE) do Instituto de Biologia Molecular e Celular (IBMC) da Universidade do Porto.

Correspondência:

Prof. Doutora Paula Coutinho
Serviço de Neurologia
Hospital de São Sebastião
4520-211 SANTA MARIA DA FEIRA, Portugal
pcoutinho@hospitalfeira.min-saude.pt

Luísa Lobato

Consultora de Nefrologia do Serviço de Nefrologia e da Unidade Clínica de Paramiloidose do Hospital Geral de Santo António (HGSA), Porto.

Professora Auxiliar Convidada de Clínica Médica do Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar (ICBAS) da Universidade do Porto.

Investigadora da Unidade de Investigação Genética e Epidemiológica em Doenças Neurológicas (UnIGENE) do Instituto de Biologia Molecular e Celular (IBMC) da Universidade do Porto.

Colaboradora do Centro Estudos Paramiloidose (CEP) do Instituto Nacional de Saúde Ricardo Jorge.

Correspondência:

Prof. Doutora Luísa Lobato

Serviço de Nefrologia

Hospital Geral de Santo António

4099-001 PORTO, Portugal

Tel/ Fax: +351-226066149/ +351-226068114

luisalobato@mail.telepac.pt

Alda Sousa

Professora Associada com Agregação do Departamento de Estudos das Populações do Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar (ICBAS) da Universidade do Porto.

Investigadora da Unidade de Investigação Genética e Epidemiológica em Doenças Neurológicas (UnIGENE) do Instituto de Biologia Molecular e Celular (IBMC) da Universidade do Porto.

Colaboradora da Unidade Clínica Paramiloidose do HGSA e do Centro Estudos Paramiloidose do Instituto Nacional de Saúde Ricardo Jorge.

Correspondência:

Prof. Doutora Alda Sousa
Departamento de Estudos de Populações
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto
Largo Abel Salazar, 2
4099-003 PORTO, Portugal
Tel.: +351-222062263 | Fax: +351- 222062232
absousa@icbas.up.pt

Mónica Mendes Sousa

Investigadora Auxiliar da Unidade de Neurobiologia Molecular do Instituto de Biologia Molecular e Celular (IBMC) da Universidade do Porto.

Correspondência:

Doutora Mónica Mendes Sousa
Unidade de Neurobiologia Molecular
Instituto de Biologia Molecular e Celular
Rua do Campo Alegre, 823
4150-180 PORTO, Portugal
msousa@ibmc.up.pt

António Guimarães

Chefe de Serviço de Neuropatologia da Unidade de Neuropatologia do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Geral de Santo António (HGSA), Porto.

Correspondência:

Unidade de Neuropatologia
Serviço de Anatomia Patológica
(Edifício Luís de Carvalho)
Hospital Geral de Santo António
Largo Prof. Abel Salazar
4099-001 PORTO, Portugal

Rui Fernandes

Técnico Superior de 1ª classe (Biologia)
Advanced Tissue Analysis Facility (ATAF) do Instituto de Biologia Molecular e Celular (IBMC) da Universidade do Porto.

Correspondência:

Dr. Rui Fernandes
Advanced Tissue Analysis Facility (ATAF)
Instituto de Biologia Molecular e Celular
Rua do Campo Alegre, 823
4150-180 PORTO, Portugal
T. 351-226074900 / Fax: 351-226099157
rfernand@ibmc.up.pt

José Barbas do Amaral

Consultor de Estomatologia do Serviço de Estomatologia e Cirurgia Máxilo-Facial do Hospital Geral de Santo António (HGSA), Porto.

Professor Auxiliar Convocado de Terapêutica Farmacológica e Ergonomia Laboratorial do Instituto Politécnico de Saúde do Norte / CESPU.

Correspondência:

Dr. José Barbas do Amaral
Serviço de Estomatologia e Cirurgia Máxilo-Facial
Hospital Geral de Santo António
Rua D. Manuel II (ex-CICAP)
4050-345 PORTO, Portugal.

Maria João Saraiva

Investigadora da Unidade de Neurobiologia Molecular do Instituto de Biologia Molecular e Celular (IBMC) da Universidade do Porto.

Professora Catedrática de Bioquímica do Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar (ICBAS) da Universidade do Porto.

Correspondência:

Prof. Doutora Maria João Saraiva
Unidade de Neurobiologia Molecular

Instituto de Biologia Molecular e Celular

Rua do Campo Alegre, 823

4150-180 PORTO, Portugal

Telef: +351-226074900

Fax: + 351-226099157

mjsaraiv@ibmc.up.pt

Isabel Conceição

Especialista de Neurologia e Neurofisiologia do Serviço de Neurologia do Hospital Santa Maria.

Investigadora do Instituto de Medicina Molecular (IMM) da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.

Correspondência:

Dra Isabel Conceição
Laboratório de EMG/PE
Serviço de Neurologia
Hospital de Santa Maria
1649-028 LISBOA, Portugal
Telef: +351-21 7805219; Fax: +351-21 7805219
isabel.conceicao@mail.telepac.pt

Conceição Azevedo Coutinho

Consultora de Cardiologia do Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa.

Professora Auxiliar da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.

Investigadora da Unidade de Neuromusculares do Instituto de Medicina Molecular (IMM) da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.

Correspondência:

Prof. Doutora Conceição Azevedo Coutinho
Serviço de Cardiologia
Hospital de Santa Maria
1649-035 LISBOA, Portugal
cacoutinho@sapo.pt

Maria João Andrade

Chefe de Serviço de Fisiatria do Serviço de Fisiatria do Hospital Geral de Santo António (HGSA), Porto.

Professora Extraordinária Convivada de Ortofisiatria (Módulo de Fisiatria) do Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar (ICBAS) da Universidade do Porto.

Correspondência:

Prof. Doutora Maria João Andrade
Serviço de Fisiatria
Hospital Geral de Santo António
Largo Abel Salazar
4099-001 PORTO, Portugal
mjandrade@the.pt

Miguel Mascarenhas Saraiva

Consultor de Gastrenterologia do Serviço de Gastrenterologia do Hospital Geral de Santo António (HGSA), Porto.

Professor Auxiliar Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar (ICBAS) da Universidade do Porto.

Correspondência:

Prof. Doutor Miguel Mascarenhas Saraiva
Serviço de Gastrenterologia
Hospital Geral de Santo António
4099-001 PORTO, Portugal
miguelms@manoph.pt

Isabel Fonseca

Nutricionista da Unidade de Nutrição e da Unidade Clínica de Paramiloidose do Hospital Geral de Santo António (HGSA), Porto.

Docente de Bioestatística do Mestrado de Saúde Pública da Universidade do Porto.

Correspondência

Dra Isabel Fonseca
Unidade Clínica de Paramiloidose
Hospital Geral de Santo António
R. D. Manuel II
4050-345 PORTO, Portugal
Tel/ Fax: +351-226066149/ +351-226068114
isabelfonseca@mail.telepac.pt

Idalina Beirão

Especialista de Nefrologia do Serviço de Nefrologia e da Unidade Clínica de Paramiloidose do Hospital Geral de Santo António (HGSA), Porto.

Assistente Convidada de Semiologia Médica do Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar (ICBAS) da Universidade do Porto.

Correspondência:

Dra. Idalina Beirão
Serviço de Nefrologia
Hospital Geral de Santo António
Largo Prof. Abel Salazar
4099-001 PORTO, Portugal
Tel/ Fax: +351-226066149/ +351-226068114
bbeirao@clix.pt

Alice Lopes

Chefe de Serviço de Psiquiatria da Unidade de Psiquiatria de Ligação e Psicologia da Saúde e da Unidade Clínica de Paramiloidose do Hospital Geral de Santo António (HGSA), Porto.

Correspondência:

Dra Alice Lopes
Unidade de Psiquiatria de Ligação e Psicologia da Saúde
Hospital Geral de Santo António
Largo Abel Salazar
4099-001 PORTO, Portugal

Teresa Coelho

Consultora de Neurofisiologia do Serviço de Neurofisiologia e Responsável da Unidade Clínica de Paramiloidose do Hospital Geral de Santo António (HGSA), Porto.

Consultora do Centro de Genética Preditiva e Preventiva (CGPP) do Instituto de Biologia Molecular e Celular (IBMC) da Universidade do Porto.

Correspondência:

Dra Teresa Coelho
Unidade Clínica de Paramiloidose
Hospital Geral de Santo António
Rua D. Manuel II
4050-345 PORTO, Portugal
tcoelho@netcabo.pt

Paulo Pinho Costa

Investigador Principal do Centro de Estudos de Paramiloidose do Instituto Nacional de Saúde Ricardo Jorge
Professor Auxiliar Convidado de Patologia e Imunologia Molecular do Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar (ICBAS) da Universidade do Porto.

Correspondência:

Prof. Doutor Paulo Pinho Costa
Centro de Estudos de Paramiloidose
Hospital Geral de Santo António
Rua D. Manuel II
4050-345 PORTO, Portugal
Tel/ Fax: +351-226066149/ +351-226068114
pcosta@icbas.up.pt

Mamede de Carvalho

Consultor de Neurofisiologia do Serviço de Neurologia do Hospital Santa Maria, Lisboa.

Investigador da Unidade de Doenças Neuromusculares do Instituto de Medicina Molecular (IMM) da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.

Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.

Correspondência:

Prof. Doutor Mamede de Carvalho
Unidade de Doenças Neuromusculares
Instituto de Medicina Molecular

Faculdade de Medicina
1649-028 LISBOA, Portugal
Phone/Fax: +351 21 7805219
e-mail: mamedemg@mail.telepac.pt

Emanuel Furtado

Especialista de Cirurgia Geral do Serviço de Cirurgia II e do Centro de Responsabilidade de Transplantação Hepática dos Hospitais da Universidade de Coimbra.
Correspondência:
Dr. Emanuel Furtado
Centro de Responsabilidade de Transplantação Hepática Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3004-561 COIMBRA, Portugal
esbf@netcabo.pt

José Ferrão

Consultor de Medicina Interna do Serviço de Medicina 1 e do Centro de Responsabilidade de Transplantação dos Hospitais da Universidade de Coimbra.
Correspondência:
Dr. José Ferrão
Serviço de Medicina 1
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Dr. Mota Pinto
3000-075 COIMBRA, Portugal
jfferrao@huc.min-saude.pt

Joaquim da Silva Viana

Chefe de Serviço de Anestesiologia do Serviço de Anestesiologia e do Centro de Responsabilidade de Transplantação dos Hospitais da Universidade de Coimbra.
Professor Auxiliar Convidado da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.
Correspondência:
Prof. Doutor Joaquim da Silva Viana
Serviço de Anestesiologia
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Dr. Mota Pinto
3000-075 COIMBRA, Portugal
jvviana@huc.min-saude.pt

Adelino Resende Barbosa

Chefe de Serviço de Fisiatria do Serviço de Fisiatria do Hospital Geral de Santo António (HGSA), Porto.
Professor Extraordinária Convidado de Ortofisiatria (Módulo de Fisiatria) do Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar (ICBAS) da Universidade do Porto.
Correspondência:

Dr. Adelino Resende Barbosa
Serviço de Fisiatria
Hospital Geral de Santo António
Largo Abel Salazar
4099-001 PORTO, Portugal

Ana Margarida Damas

Investigadora da Unidade de Estrutura Molecular do Instituto de Biologia Molecular e Celular (IBMC) da Universidade do Porto.
Professora Catedrática de Biofísica do Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar (ICBAS) da Universidade do Porto.
Correspondência:
Prof. Doutora Ana Margarida Damas
Unidade de Estrutura Molecular
Instituto de Biologia Molecular e Celular da Universidade do Porto
Rua do Campo Alegre, 823,
4150-180 PORTO, Portugal
T. +351 226074900 / Fax: +351226099157
amdamas@ibmc.up.pt

Luís Gales

Investigador da Unidade de Estrutura Molecular do Instituto de Biologia Molecular e Celular (IBMC) da Universidade do Porto.
Professor Auxiliar de Biofísica do Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar (ICBAS) da Universidade do Porto.
Correspondência:
Prof. Doutor Luís Gales
Unidade de Estrutura Molecular
Instituto de Biologia Molecular e Celular da Universidade do Porto.
Rua do Campo Alegre, 823
4150-180 PORTO, Portugal
lmgales@gmail.com

Isabel Cardoso

Investigadora da Unidade de Neurobiologia do Instituto de Biologia Molecular e Celular (IBMC) da Universidade do Porto.
Correspondência:
Doutora Isabel Cardoso
Unidade de Neurobiologia Molecular
Instituto de Biologia Molecular e Celular
Rua do Campo Alegre, 823
4150-180 PORTO, Portugal
icardoso@ibmc.up.pt

Rua do Campo Alegre, 823
4150-180 PORTO, Portugal
icardoso@ibmc.up.pt

Maria Rosário Almeida

Professora Associada de Bioquímica do Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar (ICBAS) da Universidade do Porto
Investigadora da Unidade de Neurobiologia do Instituto de Biologia Molecular e Celular (IBMC) da Universidade do Porto.

Correspondência:

Prof. Doutora Maria Rosário Almeida
Unidade de Neurobiologia Molecular
Instituto de Biologia Molecular e Celular
Rua do Campo Alegre, 823
4150-180 PORTO, Portugal
ralmeida@ibmc.up.pt

Jorge Sequeiros

Investigador da Unidade de Investigação Genética e Epidemiológica em Doenças Neurológicas (UnIGENe) e do Centro de Genética Preditiva e Preventiva (CGPP) do Instituto de Biologia Molecular e Celular (IBMC) da Universidade do Porto.
Professor Catedrático de Genética Médica do Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar (ICBAS) da Universidade do Porto.

Correspondência

Prof. Doutor Jorge Sequeiros
Centro de Genética Preditiva e Preventiva
Instituto de Biologia Molecular e Celular
Universidade do Porto
R. Campo Alegre, 823
4150-180 PORTO, Portugal
Tel.: 22.607.49.94 / Fax: 22.600.29.23
jsequeir@ibmc.up.pt

