



Polineuropatia Amiloidótica Familiar

Mais um passo em direcção ao futuro – Artigo de
revisão bibliográfica

ICBAS, Mestrado Integrado em Medicina

Maria Helena Miranda Rodrigues

Porto, 2013

Polineuropatia Amiloidótica Familiar: Mais um passo em direcção ao futuro

Polineuropatia Amiloidótica Familiar: Mais um passo em direcção ao futuro

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina

Nome: Maria Helena Miranda Rodrigues

Número de aluno: 200707098

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Universidade do Porto

Centro Hospitalar do Porto

Orientador: Dra. Maria Teresa Pardal Monteiro Coelho

Assistente Hospitalar do Serviço de Neurofisiologia do Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto

Co-orientador: Dra. Carolina Luisa Cardoso Lemos

Professora Auxiliar Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Quando eu morrer voltarei para buscar
Os instantes que não vivi junto do mar

Sophia de Mello Breyner Andersen



“In Povoia de Varzim it is not unusual to see fishermen, once robust and full of vitality and now thin, weary and resigned-looking, walking slowly and bending their knees excessively to compensate for their foot-drop”

Corino de Andrade in “A Peculiar Form of Neuropathy”, 1952

Agradecimentos:

Gostaria de agradecer à minha orientadora, Dra. Teresa Coelho, pelo incentivo e pela ajuda na realização deste trabalho, assim como pelo material cedido.

À minha co-orientadora, Dra. Carolina Lemos, e ao seu aluno, Miguel Alves Ferreira, pela incansável disponibilidade e ajuda na revisão dos temas abordados.

Ao meu namorado, Rui d'Orey, pela dedicação e paciência nas horas de trabalho.

A toda a minha família e em especial ao meu irmão Luís Miranda Rodrigues por ter estado sempre presente.

Ao ICBAS, por ter tornado possível a realização de um sonho.

Índice de siglas/abreviaturas:

CHP – Centro Hospitalar do Porto

EMA – *European Medicines Agency*

GM-CSF – *Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor* – Factor Estimulador de Colónias de Macrófagos e de Granulócitos

ICBAS – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

IMC – Índice de Massa Corporal

MIBG – Metaiodobenzilguanidina–iodo-131

PAF – Polineuropatia Amiloidótica Familiar

PCR – *Polymerase chain reaction* – Reacção em cadeia da polimerase

SAP – *Serum Amyloid P*

TTR – Transtirretina

T4 - Tetraiodotiroxina

Índice de tabelas/ figuras:

Tabela I – Classificação dos diferentes tipos de Amiloidose

Tabela II – Outros tipos de PAF existentes

Tabela III - Classificação da PAF segundo Estádios

Figura 1 - Protocolo de consultas para teste pré-sintomático na PAF, Doença de Machado-Joseph e Doença de Huntington

Resumo:

A Polineuropatia Amiloidótica Familiar do tipo I é uma amiloidose sistémica, neurodegenerativa, autossómica dominante, que se caracteriza pela deposição extracelular de transtirretina; a sua história natural consiste numa neuropatia progressiva, sensitiva, motora e autonómica que conduz à morte num período de 10 a 20 anos após o diagnóstico. Após a primeira descrição feita pelo Professor Corino de Andrade, vários avanços foram feitos na caracterização da doença, nomeadamente no que respeita aos locais de produção da proteína mutada (90% no fígado, 10% restantes na retina e plexos coroídeos) e na fisiopatologia das fibras/depósitos de amilóide e a sua relação com as manifestações clínicas. O diagnóstico da doença, essencialmente clínico nos primórdios da sua descoberta, passou a usufruir de outras áreas, como a Genética Molecular e a Neurofisiologia, que lhe proporcionaram maior rigor.

O tratamento da PAF do tipo I baseou-se até muito recentemente no transplante hepático, como forma de parar a sua progressão. No entanto, devido às desvantagens que este apresenta e à impossibilidade de ser efectuado a todos os doentes, métodos alternativos farmacológicos foram investigados.

O Tafamidis, um desses fármacos, inibe a dissociação dos tetrâmeros de TTR e, conseqüentemente, impede a formação de estruturas fibrilares; foi aprovado em 2011 pela EMA para o tratamento da PAF em pacientes adultos no primeiro estadio de polineuropatia sintomática.

Vários outros fármacos encontram-se actualmente em estudo, com o objectivo de proporcionar aos doentes terapêuticas cada vez mais eficazes e com menos efeitos adversos.

Palavras-chave: Polineuropatia Amiloidótica Familiar, Amiloidose, Transtirretina, Transplante hepático, Tafamidis, Novos Tratamentos

Abstract:

Type I Familial Amyloidotic Polyneuropathy is a neurodegenerative, autosomal dominant systemic amyloidosis, characterized by extracellular deposition of transthyretin; its natural history consists of a progressive sensitive, motor and autonomic neuropathy that leads to death with in 10 to 20 years of diagnosis.

After the first description made by Professor Corino de Andrade, advances were made concerning the characterization of the disease, specifically pertaining to the mutant protein production sites (90% in the liver, remaining 10% in the retina and choroid plexus) and the physiopathology of amyloid fibers/deposits and its relation with the clinical manifestations. The diagnosis, which was essentially clinical in the beginning, is now more accurate due to the contribution of Molecular Genetics and Neurophysiology.

Until very recently, type I PAF treatment was based on liver transplantation, as a means to stop the disease progression. However, due to its disadvantages and the impossibility of being performed in all of patients, alternative pharmacological methods were investigated.

One of those drugs, Tafamidis, inhibits the dissociation of TTR tetramers and, therefore, prevents fibrils formation; it was approved in 2011 by EMA for the treatment of stage one symptomatic polyneuropathy.

Several other drugs are now being studied, aiming to provide even more effective treatments with fewer adverse effects.

Key words: *Familial Amyloidotic Polyneuropathy, Amyloidosis, Transthyretin, Liver Transplantation, Tafamidis, New Treatments*

ÍNDICE

1. Introdução.....	11
2. Material e métodos.....	12
3. Capítulo I – A origem da PAF.....	13
3.1. Corino de Andrade.....	13
3.2. Epidemiologia da PAF.....	13
3.2.1. Abordagem científica.....	13
3.2.2. Abordagem histórica.....	15
3.3. A PAF em Portugal.....	16
4. Capítulo II - A patologia molecular da PAF.....	18
4.1. Os diferentes tipos de amiloidose.....	18
4.1.1. A TTR.....	20
4.2. Fisiopatologia da PAF.....	21
4.2.1. Depósitos de Amilóide.....	21
4.2.2. Agregados não fibrilares.....	22
5. Capítulo III – O Quadro Clínico na PAF.....	23
5.1. A Idade de Início.....	23
5.2. Manifestações Clínicas.....	23
5.3. Os Estádios da Doença.....	26
6. Capítulo IV – O Diagnóstico.....	28
6.1. Os meios de diagnóstico.....	28
6.2. O Aconselhamento Genético.....	29
7. Capítulo V: O Tratamento e a Reabilitação do Doente com PAF.....	31
7.1. Abordagem Terapêutica Geral.....	31

7.2.	Abordagem Farmacológica.....	32
7.2.1.	Tratamento sintomático.....	32
7.2.2.	Tratamento da Insuficiência de Órgão.....	33
7.3.	Reabilitação.....	34
8.	Capítulo VI : Terapia anti-amilóide	36
8.1.	Abordagem cirúrgica: O Transplante Hepático	36
8.1.1.	Os candidatos a transplante.....	37
8.1.2.	O Transplante Hepático Sequencial.....	38
8.2.	Tafamidis – Uma cura disponível.....	38
8.3.	Novas possibilidades em estudo	41
8.3.1.	Silenciamento de gene.....	41
8.3.2.	Terapia anti-amilóide	42
8.3.2.1.	Anti-componente sérico amilóide P.....	42
8.3.2.2.	Doxiciclina	43
8.3.3.	Estabilização dos tetrâmeros – Diflunisal.....	43
8.3.4.	Imunização	44
9.	Conclusão.....	45
10.	Bibliografia.....	47
11.	Anexos	55

1. Introdução

No plano curricular do Mestrado Integrado em Medicina do ICBAS está prevista a realização de uma Tese de Mestrado. Assim, e após demorada reflexão, decidi-me pela Polineuropatia Amiloidótica Familiar que é um tema em permanente estudo e que, como tal, carece de uma constante actualização sobre as novas descobertas e possibilidades que se afiguram no seu âmbito.

Amiloidose é um termo genérico que consiste na deposição extracelular de fibrilas compostas por subunidades de baixo peso molecular, que são variantes de proteínas normais do soro¹; existem várias amiloidoses que diferem entre si no tipo de proteína precursora e que originam formas clínicas diferentes na apresentação e evolução¹.

A Polineuropatia Amiloidótica Familiar é uma amiloidose sistémica, neurodegenerativa, transmitida de forma autossómica dominante, sendo caracterizada por uma polineuropatia sensitiva, motora e autonómica que é grave e progressiva^(7,10). Embora possa assumir diferentes perfis clínicos, esta doença mostra-se consumptiva e fatal.

Devido ao curso negativo da doença, é constante a necessidade de investigação tanto a nível de suporte sintomático que traduza uma melhoria na qualidade de vida como de meios que impeçam a progressão da doença. Muito recentemente obteve-se um avanço terapêutico, com a introdução do Tafamidis, que trouxe consigo a possibilidade de evitar o tratamento cirúrgico substituindo-o por um tratamento medicamentoso. Quais as vantagens? Existem outras opções? Proponho-me a responder a estas questões nesta tese

– Polineuropatia Amiloidótica Familiar: Mais um passo em direcção ao futuro.

2. Material e métodos

Para a elaboração desta revisão realizei uma pesquisa exaustiva sobre Polineuropatia Amiloidótica Familiar em vários motores de busca na Internet, nomeadamente no PubMed (<http://www.pubmed.com>), Medscape (<http://www.medscape.com>), e Uptodate (<http://www.uptodate.com/home>), utilizando, para tal, uma lista pré-elaborada de palavras-chave, em inglês e português. Foram utilizadas expressões como *Familial Amyloidotic Polineuropathy*, Polineuropatia Amiloidótica Familiar; *Transthyretin*, Transtirretina; *Amyloidosis*, Amiloidose; *Liver transplantation*, Transplante de fígado; *Tafamidis*; Novos tratamentos, *new treatments*.

3. Capítulo I – A origem da PAF

3.1. Corino de Andrade

O Professor Corino de Andrade foi o pilar da descoberta e investigação da Polineuropatia Amiloidótica Familiar, lutando para que lhe fosse atribuída a importância que tem hoje e para que fossem providenciadas todas as formas de seguimento e tratamento a esses doentes. Uma biografia completa deste autor está disponível no Anexo 1.

3.2. Epidemiologia da PAF

3.2.1. Abordagem Científica

A PAF, “uma forma peculiar de neuropatia”, é caracterizada pelo Professor Corino de Andrade na revista *Brain* como uma doença insidiosa, com início na 3ª ou 4ª décadas de vida, a que se segue a morte num período de 7 a 10 anos² (10 a 20 anos, actualmente)¹⁹, sendo a PAF tipo I (associada à mutação Val30Met) a mais comum no Oeste Europeu e Japão¹².

Dos 64 doentes avaliados pelo Professor Corino entre 1939 e 1948, 51 encontravam-se incluídos em 12 famílias, traduzindo o carácter familiar da doença. No entanto, 13 destes doentes eram casos isolados, sem história familiar; este facto dificultou a caracterização do tipo de hereditariedade, tendo sido o modo autossómico dominante estabelecido mais tarde por Becker⁹.

No início dos anos 60 Ribeiro do Rosário descreve 19 doentes, observados em Lisboa, dos quais 8 apresentavam uma doença mais leve e com início mais tardio (depois dos 40 anos de idade). Posteriormente Antunes L. refere que, dos 29 doentes por si estudados (maioria

de Unhais da Serra), 10 teriam também aparecimento tardio da doença. Em final dos anos 60 foi descoberto o foco Sueco, cujos doentes apresentavam idades de início significativamente superiores aos portugueses (53,0 anos)⁹. A partir de 1968 começam a ser descritos casos japoneses (em Arao e depois em Ogawa), com aparecimento de doença em idades clássicas e em idades tardias¹²; estas diferenças geográficas sustentaram a hipótese de que outros factores genéticos ou ambientais estariam ligados às diferenças na expressão clínica da PAF em diferentes doentes.

Sousa A, em 1995, descreveu para Portugal uma prevalência de doença de 90.3/100.000 e uma idade de início média de 33,5 anos; a região da Póvoa do Varzim/Vila do Conde é, muito provavelmente, o foco de origem da doença (com 1/3 do total de doentes Portugueses) sendo a maior concentração de famílias de PAF conhecida mundialmente⁸; Descreveu igualmente que as mulheres apresentam início mais tardio do que os homens e que a doença é mais precoce quando herdada por via materna⁹.

Em 1988 Lobato e Sousa concluíram que os doentes tardios e os portadores assintomáticos de idades avançadas tendem a agregar-se em famílias; observaram também que doentes com início tardio têm filhos com início de doença dentro das idades clássicas, enquanto que nunca foi registado um caso complementar (doente clássico com filhos de início tardio)⁹.

Um estudo efectuado em 147 pares pais-filhos¹⁰ concluiu que a antecipação da idade de início apresentava um resultado positivo em 68% dos casos, com uma idade média de antecipação de 5,9 anos.

Outro ponto que mereceu estudo foi a questão dos casos sem doença no progenitor¹¹; em Portugal, o gene foi caracterizado como tendo penetrância completa na maioria das famílias, e a existência de história familiar foi sempre um importante critério diagnóstico.

Becker *et al.*, sugeriram que estes casos “esporádicos” poderiam ser resultado de uma

mutação silenciosa, que já estaria presente nos progenitores mas sem se manifestar; isto foi estudado por Coelho T em 1994 que não encontrou evidência de aparecimento de mutações *de novo* entre os doentes sem progenitores afectados⁹.

A identificação na Suécia de homozigotos isolados e assintomáticos permitiu inferir que, surpreendentemente, a homozigotia não se traduz num fenótipo mais grave e que uma dupla carga genética não é suficiente para desencadear a doença^(9,11).

A descoberta do marcador bioquímico veio provar que, mesmo considerando as variabilidades fenotípicas, este é o denominador comum dos focos mundiais de PAF. Permitiu também confirmar o diagnóstico de PAF em indivíduos assintomáticos ou sem história familiar, trouxe explicações para o aparecimento dos casos tardios e revelou-se de extrema importância na confirmação de doença: o diagnóstico baseado apenas em achados patológicos pode mostrar-se demasiado simplista, na medida em que a desigual distribuição da amiloide não permite a sua detecção em 100% dos casos¹¹.

3.2.2. Abordagem Histórica

Como descrito anteriormente, foram consecutivamente identificados outros focos de Paramiloidose além do Litoral Norte, tanto em Portugal (Figueira da Foz e Unhais da Serra) como por todo o mundo. Foi postulado que a disseminação internacional de doença estaria ligada à viagem de um gene^(7,13) mutante na altura dos Descobrimentos; no entanto, a origem exacta e o momento em que ocorreu a mutação não são ainda conhecidas.

A emigração é tida como hipótese, sendo o resultado da procura de melhores condições de vida; a partir do séc XVII assiste-se, em Portugal, ao crescimento da Indústria Naval, levando a que os carpinteiros poveiros fossem solicitados nos portos de Lisboa. De igual modo, com a perda da Independência, em 1580, inicia-se a emigração para o Brasil¹³.

Assim, e em Portugal, a Paramiloidose recria as viagens dos pescadores ao longo do litoral: amplia-se para o Norte em direcção a Viana do Castelo e para Sul, até à Figueira da Foz. Em seguida, seguindo as rotas comerciais e agrícolas, aparece em Barcelos e Braga. São menos claras as explicações para o foco de Unhais da Serra; a hipótese mais provável baseia-se na existência, na altura, de termas na Serra da Estrela procuradas para tratar doenças reumáticas, o que poderá ter implicado grande afluência de doentes.

Uma das explicações para o foco Sueco tem origens bélicas, com as invasões feitas pelos Vikings; no entanto, é também possível a migração do gene no sentido contrário, de Portugal para a Suécia, com as rotas do Sal.

A viagem do gene até ao Japão e Maiorca é igualmente perceptível, dadas as relações económicas e comerciais com Portugal.

Finalmente, os Descobrimentos são a explicação mais reconhecida para a existência de casos de PAF na América do Norte e América do Sul, assim como em África¹³.

3.3. A PAF em Portugal

Foi realizado um estudo em 2011 com o objectivo de aferir as características da população de doentes/portadores PAF que contabilizou 1657 indivíduos vivos, sendo 1213 sintomáticos e 444 portadores assintomáticos, todos em seguimento no Hospital Santo António, no Porto, ou no Hospital Santa Maria, em Lisboa⁵¹. A doença é mais prevalente entre os 36 e os 45 anos, afectando mais homens do que mulheres, sendo que a partir destas idades se nota uma maior prevalência no sexo feminino. Os distritos de residência com maior número de pacientes são, em primeiro lugar, o Porto, com 467, seguido por Braga (376) e Lisboa (164); o município com maior incidência é a Póvoa de Varzim, com 148 indivíduos.

Polineuropatia Amiloidótica Familiar: Mais um passo em direcção ao futuro

Até Outubro de 2012 foram observados no CHP 2657 doentes, pertencentes a 664 famílias que não foram ainda ligadas entre si; destes, 2546 doentes pertencem a famílias com o diagnóstico molecular de mutação Val30Met⁵².

4. Capítulo II - A patologia molecular da PAF

4.1. Os diferentes tipos de amiloidose

O termo amiloidose descreve um conjunto de doenças associadas à deposição de moléculas proteicas agregadas numa estrutura ordenada e que apresentam configuração β -pregueada na difracção por raio X⁽¹⁴⁾. As fibrilas acumulam-se extracelularmente, são insolúveis¹⁵, possuem afinidade selectiva para o Vermelho do Congo e apresentam birrefringência verde-maçã à luz polarizada¹⁴. Estas duas técnicas são, ainda hoje, as mais simples e específicas na identificação de amilóide. São conhecidos vários tipos de amiloidose, cujas manifestações dependem dos órgãos envolvidos (localizadas e sistémicas), mas que resultam maioritariamente em doença de evolução fatal^(14,16).

A via para a fibrilogénese inclui o dobramento ou desdobramento da proteína precursora e está associada à deposição simultânea de compostos não-fibrilares, como os glicosaminoglicanos, apolipoproteínas e o componente sérico amilóide P¹⁵.

A tabela I inclui os principais tipos de amiloidose.

TABELA I - CLASSIFICAÇÃO DOS DIFERENTES TIPOS DE AMILOIDOSE

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 (tipos I e II), nervo periférico, cardíaco, renal, ocular; sistémica senil Tenosinovial
Aβ2M	β 2-microglobulina	S L	Insuficiência renal crónica, hemodiálise Articular
AA	(Apo)AA sérico	S	Secundária, reactiva (doenças inflamatórias) Familiar (FMF, TRAPS, SMW, FCAS, HIDS)*
ApoA1	Apolipoproteína AI	S L	Familiar (tipo III), renal, cardíaco Aorta
ApoA2	Apolipoproteína AII	S	Familiar; renal, cardíaco
ApoA4	Apolipoproteína AIV	S	Esporádica associado ao envelhecimento; renal
Agel	Gelsolina	S	Familiar (tipo IV) ; nervo periférico, córnea
Aβ	Precursor proteico da A β	L	Doença de Alzheimer, associada ao envelhecimento

***FMF**: 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.

Adaptado de: LOBATO, L., Classificação das Amiloidoses, *Sinapse*, Sociedade Portuguesa de Neurologia, Suplemento 1, Volume 6, nº1, Maio de 2006, pp. 68 -73

O principal objectivo no acompanhamento de um doente com amiloidopatia consiste em identificar a proteína precursora, através da marcação imuno-histoquímica de um fragmento de biópsia; os anticorpos monoclonais anti-AA e anti-TTR são muito específicos, enquanto que nas formas AL a especificidade se encontra reduzida¹⁴.

Historicamente, foram identificados três tipos adicionais de PAF (tabela II), mas hoje definem-se pela proteína e respectiva mutação^(14,54,55,56).

TABELA II - OUTROS TIPOS DE PAF EXISTENTES

Tipo	Proteína	Mutação
Tipo II (tipo Indiana ou Rukavina)	TTR	Substituição de serina por isoleucina na posição 84
Tipo III (tipo Iowa ou tipo Suiço)	ApoA1	Substituição de leucina por arginina na posição 60
Tipo IV (tipo Finlandês)	Agel	Substituição de ácido aspártico por asparagina na posição 187

4.1.1. A TTR

A TTR é uma proteína com 127 aminoácidos que forma tetrâmeros solúveis que circulam no sangue e no LCR. A função da TTR normal consiste no transporte de tiroxina e transporte indirecto de retinol⁴².

As mutações no gene da TTR (cromossoma 18) são responsáveis para grande maioria das amiloidoses sistémicas autossómicas dominantes, estando actualmente identificadas cerca de 100 formas patológicas da proteína embora a mutação V30M seja a mais conhecida; existem, no entanto, mais, como V122I, T60A, L58H, entre outras^(10,14); o mecanismo

patogénico é semelhante: a estabilidade dos tetrâmeros fica reduzida, induzindo a sua dissociação em monómeros e a formação de fibrilas de amilóide⁴².

4.2. Fisiopatologia da PAF

A PAF deve-se à deposição sistémica de fibras de amilóide de transtirretina mutada, o que ocorre principalmente no sistema nervoso periférico, atingindo troncos, plexos e gânglios nervosos, excluindo cérebro e parênquima hepático¹⁸. Dentro destas localizações, os depósitos de amilóide depositam-se principalmente no endonervo, na proximidade de estruturas vasculares e, como tal, perto das células de Schwann que envolvem os axónios. A degenerescência axonal encontrada na PAF inicia-se pelas fibras de menor diâmetro, tanto mielinizadas como não mielinizadas, sendo as fibras de maior diâmetro afectadas em casos mais avançados. O contacto directo dos depósitos de amilóide com as células de Schwann não produz desmielinização¹⁷.

4.2.1. Depósitos de Amilóide

Alguns autores admitem que os depósitos de amilóide distorcem os elementos naturais do nervo periférico, levando a morte neuronal, através de compressão das fibras nervosas que resultariam em lesões focais. No entanto, este postulado não explica a perda difusa nervosa mesmo na ausência de depósitos consideráveis. Diversos estudos foram levados a cabo neste âmbito, não tendo sido encontrada uma relação clara entre o contacto directo com o nervo e a sua degenerescência¹⁸.

Ainda em relação com os depósitos de amilóide, foi referido que a sua presença junto de estruturas vasculares conduziria a edema endoneural e a um processo isquémico nervoso, levando a polineuropatia progressiva; esta hipótese não foi comprovada, verificando-se que os vasos permanecem permeáveis ao sangue, sem evidência de um fluxo comprometido.

4.2.2. Agregados não fibrilares

Foram examinados nervos de indivíduos em estágios precoces de FAP (FAP 0), que evidenciaram a deposição de TTR na forma de agregados, em preparações negativas para o Vermelho do Congo. Isto sugere que, *in vitro*, existem formas pré-amiloidóticas de TTR antes da formação fibrilar^(17,18).

No seguimento destas descobertas, foi igualmente demonstrado que as fibras maduras de TTR não são capazes de provocar danos, enquanto que os agregados amorfos apresentam potencial patogénico^(17,18). Existem vários mecanismos através dos quais os agregados são capazes de induzir a neurodegeneração. Um deles é baseado na sua capacidade de induzir a expressão de citocinas pró-inflamatórias em culturas primárias, enquanto as fibras não apresentam a mesma capacidade.

Outro mecanismo diz respeito ao stress oxidativo, para qual o tecido nervoso é particularmente susceptível. Em testes *in vitro* verificou-se que a exposição de neurónios a agregados resultou na produção da sintetase indutível do óxido nítrico assim como aumento da expressão de GM - CSF, em fases negativas para o Vermelho do Congo¹⁸.

Outro meio diz respeito à apoptose neuronal. Biópsias de nervos PAF mostraram a activação de caspase-3 e fragmentação de DNA em neurónios e células de Schwann expostas aos agregados não fibrilares¹⁸.

5. Capítulo III – O Quadro Clínico na PAF

5.1. A Idade de Início

O síndrome clínico na PAF do tipo I inicia-se sempre na idade adulta, perto dos 30/40 de idade, podendo apresentar variação intra-familiar. O curso natural da doença consiste numa neuropatia sensitivo-motora e autonómica, rapidamente progressiva e que evolui para a morte em 10 a 20 anos após o início da sintomatologia¹⁹. Na forma portuguesa da doença, a idade de início é precoce, sendo a média de 33,5 anos, com penetrância completa na maioria das famílias, enquanto que nas formas de início tardio (como os Suecos), a penetrância é incompleta, dificultando o diagnóstico. Foram identificados alguns doentes portugueses que apresentaram evolução clínica mais favorável; a análise do DNA destes doentes revelou a presença de uma mutação diferente (Thr119Met) concluindo-se que a sua presença, em heterozigotia composta, suaviza os efeitos da mutação patogénica.

5.2. Manifestações Clínicas

As manifestações cardiovasculares, gastrointestinais e oculares constituem a clínica mais frequente, e podem ocorrer separadamente ou em conjunto¹⁹. Existe considerável variabilidade fenotípica na doença, embora permaneçam desconhecidas tanto as interacções genótipo-fenótipo como os factores modificadores ambientais. Constitui-se como uma neuropatia predominantemente axonal, do tipo “dying-back”, ascendente e distoproximal, motivo pela qual tem o nome de Doença dos Pezinhos.

As perturbações sensitivas traduzem-se por perda da sensibilidade térmica e algica nas extremidades inferiores, de forma simétrica e acompanhada de parastésias. Estas

perturbações atingem posteriormente as mãos, de modo centrípeto, e a parte anterior do tronco, com distribuição em “avental”. Inicialmente são atingidas pequenas áreas (padrão geográfico) que convergem para formar um padrão em “meia” e “luva”. Nos doentes de início tardio a dor neuropática isolada é uma queixa inicial relativamente frequente^(19,46).

As alterações motoras surgem cerca de 1 a 2 anos após as primeiras manifestações sensitivas e seguem a mesma distribuição. O sintoma inicial mais comum é a parésia do hallux, com progressão para marcha tipo “steppage”, conseqüente à atrofia dos músculos peroneais¹⁹; no entanto, a angiopatia amiloidótica é também causa de enfraquecimento muscular e esta nem sempre ocorre paralelamente à atrofia muscular^(20,2).

O atingimento das mãos traduz-se em atrofia dos músculos interósseos, conferindo a típica aparência em garra; pode ser igualmente encontrada artropatia erosiva tipo Charcot, associada com deposição intraarticular de amilóide²⁰. Existem casos descritos que não seguem a parésia de tipo ascendente, apresentando como primeira manifestação a síndrome do túnel cárpico²¹. A assimetria no atingimento pode ser observada em alguns doentes sendo, contudo, ligeira¹⁹.

A disfunção autonómica presente nos doentes PAF inclui disfunção sexual e disfunção esfinteriana, que se caracteriza por necessidade de esforço no início da micção e interrupção do jacto, progredindo para quadros de retenção urinária²².

A cardiomiopatia amilóide é definida por disfunção miocárdica ou do sistema de condução (causadas pela infiltração de amilóide) e perturbações decorrentes da disautonomia, nomeadamente alterações da pressão arterial e da frequência cardíaca^(23,26).

A disfunção diastólica é, regra geral, a primeira alteração observada, estando a hipertrofia ventricular esquerda e a insuficiência sistólica reservadas para fases mais avançadas.

As perturbações gastrointestinais constituem marcos iniciais da doença, pautadas pelo aparecimento de obstipação, seguida de períodos alternados de obstipação-diarreia e culminando com a diarreia crónica¹⁹. Em paralelo com a incontinência urinária descrita para as fases tardias, é observada incontinência fecal. Estas alterações são responsáveis pelo baixo IMC apresentado pelos pacientes, resultado de deficiente absorção. Existe evidência de que a malnutrição contribui para a fraqueza muscular²¹.

As alterações renais são características de fases mais avançadas da doença, mas podem ser iniciais em cerca de 30% dos casos. Observa-se progressão da microalbuminúria até insuficiência renal terminal com necessidade de hemodiálise¹⁹. Um estudo efectuado mostrou que a deposição de amiloide derivado da TTR no rim é comum em pacientes com PAF tipo 1, mesmo na ausência de anomalias urinárias²⁴.

As manifestações oculares na PAF devem-se à deposição de amiloide na conjuntiva e na retina inicialmente, e no vítreo e canal de Schlemm mais tardiamente¹⁹. As mais frequentes são queratoconjuntivite sicca, pupilas festonadas⁴⁶, glaucoma, opacidades do vítreo e alterações na vasculatura da conjuntiva.

O atingimento do sistema nervoso central pode traduzir-se por hemorragia recorrente, convulsões, psicose, surdez e cegueira⁴⁶.

As lesões cutâneas são encontradas nos estadios mais avançados da doença. As mais frequentes são a xerose, a dermatite seborreica, as lesões traumáticas e queimaduras, o acne, as úlceras perfurantes plantares (pela perda da sensibilidade álgica) e as onicomicoses.

O envolvimento pulmonar pode ocorrer na amiloidose sistémica mas é uma manifestação extremamente rara, sendo a sua incidência geral de 8 casos por milhão por ano²⁵.

Outras manifestações relevantes incluem a disfunção endócrina, com deposição de amiloide no pâncreas e consequente alteração da tolerância à glicose¹⁶. Os doentes PAF apresentam também maior risco de osteoporose, e a anemia normocrómica e normocítica é frequente¹⁹.

5.3. Os Estádios da Doença

Devido à multiplicidade de sintomas existentes, surgiu a necessidade de classificar a doença segundo estádios (tabela III). Estas classificações pretendem agrupar os doentes de acordo com o grau de compromisso motor, sensitivo e autonómico, permitindo facilitar o diagnóstico, não devendo, no entanto, ser a base para uma escolha terapêutica, nomeadamente para o transplante hepático.

TABELA III - CLASSIFICAÇÃO DA PAF SEGUNDO ESTÁDIOS

	Coutinho <i>et al.</i> (1980)	Duração do Estadio		Yamamoto <i>et al.</i> (2007)
Estadio 1	Doença limitada aos membros inferiores; caminha sem ajuda; fraqueza ligeira nos extensores do hallux	5,6 ± 2,8 anos	PND I	Perturbações sensitivas nas extremidades; capacidade de caminhar preservada
Estadio 2	Sinais motores progridem nos membros inferiores com <i>steppage</i> e amiotrofias distais; enfraquecimento muscular da mão; necessita de ajuda para caminhar	4,8 ± 3,6 anos	PND II	Dificuldades em caminhar mas sem necessidade de apoio
Estadio 3	Alectuado ou em cadeira de rodas; Arreflexia e fraqueza generalizadas	2,3 ± 3,1 anos	PND IIIa	Apoio unilateral necessário para caminhar
			PND IIIb	Apoio bilateral necessário para caminhar
			PND IV	Alectuado ou em cadeira de rodas

Adaptado de: ADAMS, D., *Recent advances in the treatment of familial amyloid polyneuropathy, 2013*, Therapeutic Advances in Neurological Disorders, SAGE Journals, pp. 129-139

6. Capítulo IV – O Diagnóstico

6.1. Os meios de diagnóstico

A avaliação da PAF é baseada em quatro áreas com sinergia diagnóstica: clínica, patológica, neurofisiológica e genética. As dificuldades no diagnóstico pela clínica foram prontamente reconhecidas pelo Professor Corino de Andrade, no seu artigo original², que definiu os critérios de diagnóstico para PAF como doença familiar que afecta indivíduos jovens, que apresenta neuropatia autonómica, sensitiva e motora e que se caracteriza pela deposição de amiloide. O diagnóstico molecular iniciou-se com a descoberta da mutação Val30Met, através da sua detecção no soro²⁸, que permitiu explicar os casos de progenitores não afectados (mas portadores), mas a euforia na sua utilização conduziu igualmente a erros, testando todos os probandos apenas para a mutação conhecida, e sub-diagnosticando portadores de mutações diferentes²⁷.

O teste bioquímico inicial que detectava a proteína mutante no soro consistia no tratamento da amostra com brometo de cianogénio, que ataca os resíduos de metionina, expondo a porção característica da TTR, através de fraccionamento electroforético e *Western Blotting*²⁸. Existem outros métodos, apropriados para análises de grandes séries com baixo custo, nomeadamente a detecção imunoenzimática (ELISA) e a focagem isoeléctrica.

Actualmente este teste foi substituído pelo estudo genético das mutações.

A introdução das técnicas de PCR, no final dos anos 80, veio facilitar a identificação de mutações directamente a partir do DNA; uma das suas grandes vantagens consiste na possibilidade de generalizar o estudo a outras mutações da TTR.

Os estudos neurofisiológicos na PAF são conhecidos desde longa data. A avaliação da velocidade de condução permitiu inferir o compromisso secundário da mielina e a perda de unidades motoras. Está descrito que doentes numa fase inicial da doença podem ter electromiografia normal²⁹.

Outros meios indispensáveis ao diagnóstico são os exames patológicos e as biópsias para pesquisa de amiloide.

6.2. O Aconselhamento Genético

O aconselhamento genético é um processo de comunicação que lida com problemas relacionados com a ocorrência, ou risco de ocorrência, de uma doença genética numa família³³.

Os testes genéticos podem ser realizados com o objectivo de predizer o aparecimento da doença (testes pré-sintomáticos), para identificar indivíduos portadores e para fazer o diagnóstico pré-natal³².

Um protocolo de aconselhamento genético que inclua tanto avaliação como apoio psicossocial, antes e depois do teste pré-sintomático, é de extrema importância³⁰ e a sua inclusão na PAF ocorreu em 1999, com a aplicação do protocolo já existente para a doença de Machado-Joseph³¹.

O protocolo actualmente seguido para aconselhamento de doentes com PAF é o da Fig. 1.

O diagnóstico genético pré-implantatório consiste na análise de uma ou duas células de um embrião com 3 dias, permitindo a detecção de doenças genéticas passíveis de serem transmitidas ao feto e diminuindo o risco de se ter de efectuar um aborto selectivo após o diagnóstico pré-natal³⁴.

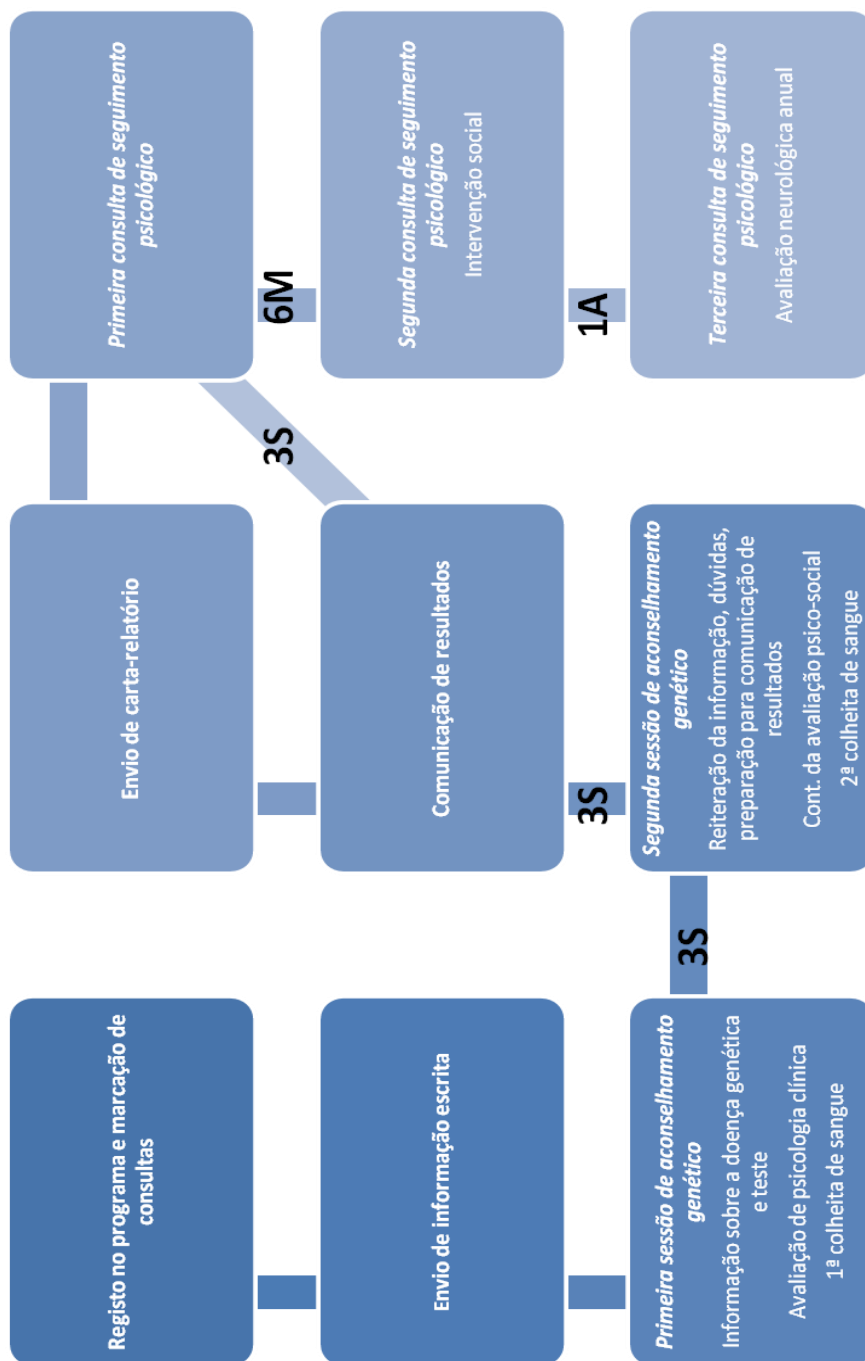


Figura 1 - --Protocolo de consultas para teste pré-sintomático na PAF, Doença de Machado-

Joseph e Doença de Huntington

7. Capítulo V: O Tratamento e a Reabilitação do Doente com PAF

7.1. Abordagem Terapêutica Geral

Os doentes PAF apresentam um conjunto de manifestações relacionadas com a doença que carece de abordagem particular. Independentemente do atingimento mais grave ou mais leve que tenham, é fundamental incutir nestes indivíduos uma atitude positiva de encorajamento, de prevenção de complicações e de pró-actividade.

Para que tal seja realizado, faz-se necessário a constituição de equipas multidisciplinares que confluem para o objectivo principal: proporcionar uma melhor qualidade de vida a estes doentes.

Embora o transplante hepático (realizado pela primeira vez em 1990) tenha vindo dar todo um novo rumo a esta doença, existe um considerável espaço de tempo em que o doente já se tornou sintomático mas não recebeu ainda o tratamento cirúrgico, necessitando de outras medidas terapêuticas que melhorem a sua condição. Por outro lado, muitas das manifestações clínicas permanecerão mesmo após o transplante, dependendo do grau de degenerescência das fibras nervosas à data do mesmo. Há ainda a ter em conta que uma significativa percentagem de doentes não beneficia do tratamento cirúrgico.

Um dos parâmetros sobre o qual podemos incidir é a nutrição; a adaptação de um regime apropriado é benéfica sobre a anorexia, o enfartamento, a obstipação e a diarreia. É de suma importância evitar o emagrecimento nos doentes candidatos a transplante, pois a perda de peso constitui factor de mau prognóstico para a cirurgia.

Relativamente à perda de sensibilidade, é importante informar sobre a necessidade de evitar fontes de calor e recomendar sobre o calçado (não andar descalço e utilizar sapatos

confortáveis). Estas medidas podem evitar o aparecimento de feridas graves, causas de morbidade em doentes neurológicos.

No que respeita ao tracto urinário, os doentes devem introduzir na sua rotina diária horários fixos para a micção, evitando a retenção de urina, que pode potenciar infecções.

Os doentes PAF devem também ser ensinados a levantar-se lentamente de manhã ou durante a noite, e a evitar refeições pesadas, medidas que auxiliam no controlo da hipotensão ortostática.

As úlceras da córnea decorrentes do atingimento ocular da PAF podem também ser evitadas, instruindo os doentes a utilizar lágrimas artificiais e protecção ocular, principalmente no exterior.

Manter a actividade física pode ser desafiante, já que aumenta o cansaço e as dores. Torna-se crucial encorajar o doente à prática de exercício, para que mantenha a tonicidade muscular³⁵.

7.2. Abordagem Farmacológica

7.2.1. Tratamento sintomático

A multiplicidade de sistemas atingidos na PAF requer uma abordagem rigorosa e tratamento farmacológico específico.

Para a dor nevrálgica, a gabapentina mostra-se muito eficaz, em doses de 100 a 3200 mg/dia^(35,53). A pregabalina (25 a 600 mg/dia) é outra possibilidade, apresentando maior comodidade posológica e menos efeitos laterais. O tramadol e paracetamol podem também ser considerados (37,5/325 mg até 225/1950 mg, respectivamente)⁵³.

Em casos de ansiedade e depressão podem ser considerados os antidepressivos sem efeitos colinérgicos ou um ansiolítico com acção analgésica, como o clonazepan; os

opiáceos e os antidepressivos tricíclicos devem ser evitados devido à disautonomia e à patologia digestiva³⁵.

As queixas digestivas são variadas, e existem diferentes abordagens: para indivíduos com gastroparesia, a domperidona (10 a 30 mg) ou a eritromicina (250 a 500 mg) revertem os sintomas pelo menos parcialmente, e nos casos de Doença de Refluxo Gastroesofágico os Inibidores da Bomba de Prótons também se mostraram eficazes^(35,53).

Em períodos de agravamento manifestados por vômitos, a metoclopramida (10 mg/SOS) deve ser introduzida, juntamente com recomendação para paragem alimentar e hidratação parentérica. Em caso de vômitos incoercíveis pode ser considerado o ondansetron (8mg/duas vezes ao dia).

A diarreia pode ser tratada com loperamida em doses que podem ir até aos 8 comprimidos de 2 mg por dia, mas em regra 3 a 4 comprimidos são eficazes. O octeotride (20 a 150 µg/dia) pode ser utilizado na diarreia resistente de forma também eficaz, mas a via de administração (injectável) dificultou a sua generalização como terapia.

Quanto ao tratamento de feridas devem ser utilizados antibióticos de largo espectro, por via oral, na suspeita de infecção; este problema tende a ser negligenciado devido à ausência de dor e sinais óbvios inflamatórios.

A hipotensão ortostática deve ser tratada com o midodrine 7,5 a 30 mg/ 3 vezes ao dia, com possível adição de fludrocortisona ao esquema terapêutico^(35,53).

7.2.2. Tratamento da Insuficiência de Órgão

A PAF está associada a várias complicações orgânicas que necessitam de acompanhamento e tratamento mesmo após a cirurgia.

A cardiopatia amiloidótica é um exemplo, e o seu tratamento depende da gravidade. Os doentes FAP devem ser submetidos a avaliações periódicas ao sistema cardíaco, com

estudo da função e impacto da infiltração amilóide no ventrículo esquerdo, que começa com o exame clínico mas inclui exames adicionais. O ECG e o Holter são meios essenciais para avaliação dos distúrbios da condução, que são frequentes e de carácter evolutivo. A cintigrafia miocárdica com MIBG permite avaliar de forma não invasiva a função nervosa adrenérgica e deste modo, a funcionalidade da inervação cardíaca²⁶. O tratamento deste tipo de patologia requer, muitas vezes, a implantação profilática de *pacemaker*³⁶.

É importante mencionar que a gravidade do atingimento cardíaco pode ser uma contra-indicação ao transplante hepático, mas pode ser considerado o transplante cardíaco simultâneo.

A função renal deve igualmente ser alvo de uma avaliação periódica em todos os doentes, podendo surgir, durante o curso da doença, a necessidade de hemodiálise, diálise peritoneal ou transplante renal. Os factores de risco para atingimento renal na população PAF são a idade de início e o sexo feminino³⁸. A diálise peritoneal não é muito utilizada devido à diarreia e ao envolvimento obrigatório de um cuidador, já que muitos doentes não são auto-suficientes. Os factores de maior risco para morte durante o primeiro ano de hemodiálise são as úlceras de pressão, a incapacidade da marcha (ou só possível com apoio bilateral), a dependência de cateter central como acesso e a ausência de *pacemaker*. O transplante simultâneo renal e hepático pode também ser considerado³⁶.

7.3. Reabilitação

A combinação da neuropatia sensitiva (com alteração da sensibilidade à dor e da propriocepção) da neuropatia autonómica (com consequente má irrigação e alteração do metabolismo do cálcio) e da neuropatia motora, traduz-se no extenso atingimento neuromuscular da PAF.

A utilização de talas veio permitir a correcção do pé pendente, dando mais segurança ao doente e permitindo-lhe manter marcha funcional por mais tempo, diminuindo, assim, o risco de fracturas patológicas do pé, do joelho e mesmo da anca.

Os programas de reabilitação existentes têm por base o exercício físico e a electroestimulação, melhorando a força máxima, a força resistência e a resistência em si, de carácter cardiorespiratório e que possibilita o doente de fazer a sua vida diária. Estes programas têm a duração mínima de oito semanas, tempo necessário para que se verifiquem os ganhos funcionais³⁷.

8. Capítulo VI : Terapia anti-amilóide

8.1. Abordagem cirúrgica: O Transplante Hepático

Mais de 90% da TTR Val30Met é produzida no fígado, sendo os restantes 10% produzidos nos plexos coroideus e no epitélio retiniano pigmentado. Apesar da existência dos tratamentos adjuvantes, nenhum se mostrou tão eficaz em parar a progressão da doença como o transplante hepático. O sucesso desta terapia em diminuir drasticamente os níveis de TTR circulante^(40,46) fez crescer rapidamente o número de indivíduos a requerer tratamento cirúrgico. O exercício da transplantação regular nestes casos teve início em Portugal em 1992 em Coimbra e no Hospital Curry Cabral em Lisboa, tendo-se mais tarde juntado o Hospital Geral de Santo António, no Porto⁴⁰.

Existem, no entanto, alguns factores a ter em conta quando se considera o transplante, nomeadamente a duração da doença antes da cirurgia, com menor sobrevivência para os pacientes com duração superior a 7 anos. Estes dados são válidos para estudos realizados no Japão e nos EUA, mas, noutro estudo não foi encontrada relação entre a duração da doença e maior mortalidade³⁹, sendo que, actualmente, a doença tem uma mortalidade de 90% aos 5 anos⁴⁰. Outros factores que implicam pior prognóstico são a confirmação de genótipo não Val30Met e o início da doença após os 50 anos⁴⁶.

O factor mais importante na avaliação dos pacientes pós-cirurgia reside no impacto que esta tem na progressão da doença e dos sintomas; a neuropatia não melhora significativamente mas é estabilizada e, considerando que a TTR mutada não é só produzida no fígado mas também pelos plexos coroideus e retina, não prevenimos o aparecimento de doença oculo-meníngea, mesmo nos doentes que não tinham problemas

deste tipo à data do transplante³⁸. Para os indivíduos com atingimento ocular pode ser considerada a cirurgia ou a fotocoagulação a laser para destruir o epitélio produtor de TTR, mas esta última é ainda uma opção terapêutica em estudo. Notavelmente, apesar do transplante também se verifica progressão da doença cardíaca⁴⁶, porque a TTR normal produzida pelo fígado transplantado pode continuar a depositar-se sobre a amilóide já presente no coração.

O transplante hepático apresenta também outros problemas, nomeadamente o seu carácter limitado pela disponibilidade de órgãos, com crescente número de mortes em lista de espera^(7,40), e também a imunossupressão realizada para o resto da vida, que pode propiciar o aparecimento de outras doenças.

8.1.1. Os candidatos a transplante

Actualmente não existe um sistema de classificação que reúna os requisitos necessários para a inclusão ou exclusão de um doente PAF na lista de transplante, nem a sua prioridade. A sua realização iria permitir seleccionar pacientes que realmente beneficiam da cirurgia e iria evitar o risco não negligenciável de morte atribuído a transplantação demasiado precoce⁴⁰. Alguns factores apontados como modificadores do prognóstico são a idade, o tempo de evolução da doença, o score clínico neurológico, a presença de alterações na marcha, o envolvimento cardíaco e gastrointestinal com malabsorção, a desnutrição e a existência de insuficiência renal.

Para optimizar a lista de espera para a cirurgia e diminuir a morbilidade dos doentes, foi criado um Índice de Massa Corporal modificado (mIMC), no qual o IMC original é multiplicado pela albumina sérica, permitindo excluir pacientes que apresentassem valor superior a 600³⁹. De igual modo, este índice permite prever a sobrevivência após o transplante⁴⁵.

8.1.2. O Transplante Hepático Sequencial

O transplante hepático sequencial (ou transplante dominó), consiste na transplantação de um fígado normal para um paciente PAF, sendo o seu próprio fígado transplantado para outro receptor. Esta técnica é amplamente aceite, já que aumentou muito a disponibilidade de órgãos e partiu do princípio que a doença genética demoraria 25 a 30 anos para se desenvolver, permitindo prolongar a vida de doentes com cancro e diminuir a lista de espera; impõe-se, no entanto, a necessidade de o paciente receptor dar o seu consentimento informado.

Actualmente este procedimento foi alargado a outras doenças que culminam no transplante, nomeadamente as hepatites B e C e pacientes alcoólicos com mais de 50 anos³⁹.

Num estudo realizado com transplante dominó em pacientes com diversas patologias⁴¹, verificou-se que a incidência de rejeição de enxerto foi 3 a 4 vezes menor nos pacientes que receberam o fígado por esta técnica, relativamente aos pacientes que receberam fígado de cadáver. A sobrevivência foi de 92,3% e 85,7% para os pacientes com fígado de cadáver e de 93,5% e 89,5% para os pacientes do transplante dominó, aos três meses e um ano, respectivamente. No entanto, têm sido descritos casos de desenvolvimento de doença nos receptores ao fim de 5-7 anos.

8.2. Tafamidis – Uma cura disponível

O conhecimento de que a dissociação dos tetrâmeros é o primeiro passo na cascata amiloidogénica levou à descoberta dos estabilizadores cinéticos de TTR que impedem este processo⁴⁶.

O Tafamidis (Vyndaquel®) é uma pequena molécula que inibe a dissociação dos tetrâmeros de TTR através da interacção com o local de ligação da tiroxina e, conseqüentemente,

impede a formação de estruturas fibrilares. Em Novembro de 2011 este fármaco foi aprovado pela EMA para o tratamento da Paramiloidose em pacientes adultos no primeiro estadio de polineuropatia sintomática com o objectivo de retardar a disfunção neurológica.

Foram publicados em 2012 os resultados de um estudo⁴⁵, randomizado e duplo-cego, com recurso a uma população de 128 indivíduos e com o objectivo de avaliar o efeito de 18 meses de tratamento com Tafamidis (20 mg/dia) na progressão da doença, analisando a sua segurança em pacientes com a mutação Val30Met. Os critérios de inclusão consistiram em idades entre 18-75 anos, mutação Val30Met documentada, depósitos de amiloide confirmados por biópsia, e neuropatia autonómica ou periférica com um valor na escala de Karnofsky ≥ 50 . Os critérios de exclusão foram a presença de amiloidose primária, outras causas de neuropatia sensitiva e motora, ausência de um registo da percepção da vibração nos dois pés, alterações na função hepática, transplante hepático prévio, insuficiência renal (definida como *clearance* da creatinina < 30 mL/min), insuficiência cardíaca superior a estadio III da NYHA, comorbilidades que condicionassem sobrevivência < 18 meses e uso crónico de AINEs.

Para medir a progressão da doença foram utilizados o The Neuropathy Impairment Score-Lower Limbs (NIS-LL) que quantifica as funções motora e sensitiva nos membros inferiores (os mais afectados nos estadios precoces de PAF) e também o The Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy, um questionário que avalia a qualidade de vida. Dos 128 indivíduos, 65 utilizaram o Tafamidis e 63 o placebo. Os pacientes que receberam Tafamidis demonstraram menos 52% de deterioração neurológica, comparativamente aos que receberam o placebo, com uma diferença de 3 pontos na classificação NIS-LL. Mostraram igualmente maior preservação da função da fibra nervosa (55% para as grandes e 84% para as pequenas), melhoria no *status* nutricional, manutenção da qualidade de vida e

estabilização da TTR. A ocorrência de eventos adversos graves foi similar nos dois grupos (9,2% e 7,9%); não se verificaram alterações relevantes nos parâmetros laboratoriais, incluindo na função da tiróide⁴⁵; uma das preocupações relativas ao uso de Tafamidis é a ocupação do sítio de ligação da T4 na TTR, que poderia provocar alterações metabólicas mas menos de 1% da tiroxina circulante é transportada pela TTR, sendo na sua maioria transportada pela globulina fixadora de T4⁴⁴.

O Tafamidis actua num largo espectro de variantes de TTR, comprovando que pode ser utilizado no tratamento de outras mutações. No entanto, não são eliminados depósitos que já possam existir aquando do início do tratamento, e a regressão das manifestações pré-existentes é improvável. Deste modo, torna-se importante iniciar o tratamento em fases muito precoces da doença⁴², tendo em conta a variabilidade de início dos sintomas nas diferentes populações.

Actualmente, o Tafamidis é a única alternativa ao transplante hepático, para os que não preencham os critérios necessários, ou para quem não o deseje fazer⁴², devido à taxa de complicações, complexidade cirúrgica e necessidade de imunossupressão vitalícia⁴³. Considera-se um programa aceitável iniciar Tafamidis (20 mg, oralmente, uma vez ao dia) nos pacientes no primeiro estadio da doença, seguido de vigilância periódica obrigatória. Se se verificar progressão da doença, o doente deverá ser incluído em lista de espera para o transplante, se tal não tiver sido ainda feito. Em indivíduos que já se submeteram à cirurgia, também deve ser considerada a introdução do Tafamidis como parte do tratamento⁴².

8.3. Novas possibilidades em estudo

8.3.1. Silenciamento de gene

8.3.1.1. ASOs

Os ASOs (*antisense oligonucleotides*) são curtas cadeias sintéticas de oligonucleotídeos que apresentam ligação selectiva ao RNA que codifica o produto alvo, impedindo deste modo a tradução da proteína^(36,46). A possibilidade de reparação de uma mutação patogénica no genoma de mamíferos aliciou a investigação na procura de uma cura por este processo na PAF.

Foi utilizada uma linha celular hepática humana na conversão do gene normal produtor de TTR na variante Val30Met, na qual os oligonucleotídeos de cadeia única (SSOs, *single-stranded oligonucleotides*) provaram ser eficientes. A mesma abordagem foi tentada em sentido inverso, tendo sido possível converter 8-9% do gene tanto a nível do mRNA como a nível proteico. Isto foi conseguido com injeção intrahepática de SSOs mas não intraperitoneal. O ISIS-TTR_{rx} é um inibidor de segunda geração que resulta na degradação do mRNA da TTR e que impede a produção tanto de TTR normal como da variante mutada. Este inibidor foi testado em modelos animais com administração subcutânea e mostrou uma redução dose-dependente de aproximadamente 80% dos níveis de TTR³⁶. Mais recentemente este inibidor mostrou uma redução dose-dependente de TTR no líquido cefalorraquidiano após administração intraventricular de ASOs, através da supressão da TTR expressa na coróide. Este fármaco acabou recentemente a fase I de estudo clínico em voluntários saudáveis e o estudo randomizado duplamente cego será iniciado ainda em 2013, para avaliar a sua eficácia e segurança em doentes PAF^(36,46).

Esta terapia necessita de maior investigação de modo a permitir que não só as células hepáticas sejam alvo de conversão, mas também que os locais de produção extrahepáticos o possam ser.

8.3.1.2. siRNA

Os siRNA, pequenos fragmentos de RNA de interferência, promovem a degradação do mRNA e reduzem a expressão tanto da proteína normal como da mutada⁴⁷.

O ALN-TTR01 é uma nanopartícula de formulação lipídica de siRNA administrada sistemicamente que inibe a produção hepática de TTR^(36,47). Um estudo realizado com este fármaco em 2011 mostrou que a sua administração resultou em reduções dose-dependentes estatisticamente significativas nos níveis séricos de TTR⁴⁶ com supressões mantidas entre 2 a 4 semanas⁴⁷.

8.3.2. Terapia anti-amilóide

8.3.2.1. Anti-componente sérico amilóide P

Outro método no tratamento da PAF consiste em aumentar a degradação dos depósitos de amilóide com recurso a anticorpos monoclonais contra o SAP (hu-SAPab). A proteína sérica amilóide P acumula-se nos depósitos de amilóide e contribui para a sua formação e manutenção⁴⁷.

Testes preliminares com hu-SAPab em ratos mostraram uma forte reacção de células gigantes derivadas de macrófagos que remove os depósitos viscerais de amilóide^(36,47,48).

Outra molécula, o CPHPC, remove o SAP do sangue em 90% da sua totalidade enquanto é administrado⁴⁸, mas só em parte dos depósitos amilóides; deste modo o tratamento mostra-se possível porque o componente P do sangue é removido pelo CPHPC permitindo que os

hu-SAPab injectados se liguem às partículas de componente P residuais existentes nos depósitos^(47,48).

8.3.2.2. Doxiciclina

Em 1995 o IDOX (4'-iodo-4'-deoxidoxorubicina), uma antraciclina, foi descoberto como o protótipo de agente que inibe a agregação proteica, apresentando elevada afinidade para todos os tipos de amilóide e sendo capaz de induzir a destruturação das fibrilas. No entanto, devido à sua toxicidade, outros compostos foram estudados, em particular a doxiciclina, devido à semelhança entre as antraciclinas e as tetraciclinas⁴⁶. Foi estudada a aplicabilidade da doxiciclina *in vivo* e provado que a administração deste composto na água de ratos transgénicos provocou a completa prevenção da formação de depósitos amilóides⁴⁶.

Uma combinação de TUDCA (ácido taurodesoxicólico) com a doxiciclina parece ter acção sinérgica, já que a tetraciclina actua como disruptor fibrilar *in vitro* e o TUDCA como um agente antiapoptótico e antioxidante com capacidade de redução dos agregados tóxicos de TTR em 75%, em ratos transgénicos. O estudo relativo a este tratamento já se encontra em fase II de estudo, com boa tolerância por parte dos pacientes^(36,46,48).

8.3.3. Estabilização dos tetrâmeros – Diflunisal

O Diflunisal, um AINE que se liga ao sítio de ligação de T4 na TTR, estabiliza a proteína e impede a formação de fibrilas. Está a decorrer um estudo randomizado e controlado com placebo para determinar se este fármaco modifica a progressão da doença neurológica na PAF. Sabe-se que poucas complicações ocorreram no grupo do AINE e que parece ser bem tolerado⁴⁶. Os ensaios clínicos de fase I e II mostraram que o diflunisal aumenta a

estabilidade da TTR no soro de pessoas com PAF para além do nível dos controlos normais, sem efeitos adversos⁵⁷.

No entanto, são necessários cuidados com o seu uso crónico porque, através da inibição da ciclooxigenase, pode ocorrer sangramento gastrointestinal (COX-1), disfunção renal (COX-2), retenção hídrica e hipertensão que podem precipitar insuficiência cardíaca em indivíduos vulneráveis⁴⁹.

8.3.4. Imunização

A aplicabilidade da imunização no tratamento da PAF baseia-se no conhecimento de que um dos passos intermediários da amiloidogénese é a exposição de determinadas regiões da proteína através de alterações na sua conformação. Uma variante mutante da TTR, Y78F, desenhada para destabilizar a estrutura nativa da proteína, mostrou expor um epítipo crítico reconhecido por um anticorpo monoclonal que reage selectivamente com a amilóide⁵⁰; acredita-se na possibilidade de este mecanismo despoletar reacções imunológicas específicas que conduzam à eliminação dos depósitos fibrilares. Estes resultados preliminares necessitam de ser aprofundados para conseguir obter uma terapia eficaz e segura de imunização para a PAF^(46,50).

9. Conclusão

A partir da revisão bibliográfica efectuada foram retiradas várias conclusões relativas à PAF tipo I (TTR V30M); esta assume-se como doença autossómica dominante, com início insidioso na 3ª ou 4ª década de vida e de curso inexoravelmente fatal num período de 10 a 20 anos.

A descoberta da mutação e a possibilidade de ser testada trouxeram inúmeras vantagens, permitindo confirmar o diagnóstico em indivíduos assintomáticos e concluir que alguns portadores do gene mutado nunca chegam a expressá-lo, sendo que estes últimos e os casos tardios fazem apenas parte dos extremos de variabilidade que a doença pode apresentar.

Conclui-se, igualmente, que a dualidade depósitos de amilóide/agregados não fibrilares é indissociável no que respeita à fisiopatologia da doença, e que os agregados apresentam potencial patogénico *per sí*, enquanto que as fibras não apresentam.

O diagnóstico é actualmente efectuado em quatro moldes, clínico, patológico, neurofisiológico e genético; Esta abordagem multidisciplinar permitiu não só introduzir maior precisão no que concerne ao despiste e seguimento da doença mas também permite inferir bases para a criação de novos tratamentos, sejam eles de suporte (nutricional, deambulatório) como de interferência directa com a transtirretina (estabilização dos tetrâmeros, silenciamento de gene, terapia anti-amilóide). Uma destas novas possibilidades terapêuticas, o Tafamidis, actua através da estabilização dos tetrâmeros de transtirretina e permitiu, em alguns doentes, alterar o curso cirúrgico da doença para um curso farmacológico, abrindo novas possibilidades a quem não se deseje submeter ao transplante hepático ou que não preencha os requisitos para tal. Este fármaco já se encontra disponível para prescrição hospitalar no CHP, com boa aceitação por parte do público alvo.

Polineuropatia Amiloidótica Familiar: Mais um passo em direcção ao futuro

Pretendi com o meu trabalho abranger o maior número de temas possíveis dentro da PAF, com especial atenção ao tratamento e às novas possibilidades que existem; o Tafamidis foi mais um passo em direcção a um futuro promissor para estes doentes, a quem espero que todo o sofrimento seja substituído brevemente por um final feliz.

10. Bibliografia

- 1. RAJKUMAR, S Vicent, MD, 2012, *Clinical Presentation , laboratory manifestations, and diagnosis of immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis (primary amyloidosis)*, Uptodate, <http://www.uptodate.com/store>
- 2. ANDRADE, C., 1952, *A peculiar form of peripheral neuropathy: familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves*, Brain, volume 75: 408-427
- 3. BARROS, J., Corino de Andrade no Século da Neurologia, *Sinapse*, Sociedade Portuguesa de Neurologia, Suplemento 1, Volume 6, nº1, Maio de 2006, pp. 8-32
- 4. CARVALHO, L., A Escola de Neurociências do Hospital Geral de Santo António, criada por Corino de Andrade, *Sinapse*, Sociedade Portuguesa de Neurologia, Suplemento 1, Volume 6, nº1, Maio de 2006, pp. 33-38
- 5. Associação Portuguesa de Paramiloidose, disponível em www.paramiloidose.com
- 6. COUTINHO, P., A Obra e o Homem, *Sinapse*, Sociedade Portuguesa de Neurologia, Volume 1, nº1, Novembro de 2001, pp. 4-6
- 7. SALES LUÍS, M. L., Polineuropatia Amiloidótica Familiar do Tipo Português: do artigo original ao futuro, *Sinapse*, Sociedade Portuguesa de Neurologia, Suplemento 1, Volume 6, nº1, Maio de 2006, pp. 40-42
- 8. OLIVEIRA, L. F., Neuroepidemiologia no Mundo: O particular de Portugal, 2011, 35 f, Dissertação (Mestrado em Medicina), Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto.

- 9. SOUSA, A., Epidemiologia Genética da Polineuropatia Amiloidótica Familiar, *Sinapse*, Sociedade Portuguesa de Neurologia, Suplemento 1, Volume 6, nº1, Maio de 2006, pp. 74-79
- 10. SOUSA, A. *et al*, Anticipation of age-of-onset in familial amyloidotic polyneuropathy (Portuguese type), 1991, Kluwer Academic Publishers
- 11. COELHO, T. *et al*, A study of 159 Portuguese patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) whose parents were both unaffected, *J Med Genet* 1994; 31: pp. 293-299, downloaded from jmg.bmj.com on January 16, 2013 – Publicado por group.bmj.com
- 12. Haruki Koike, MD, PhD *et al*; for the study group of Hereditary Neuropathy in Japan. Downloaded from <http://archneur.jamanetwork>. Com on 12/30/2012
- 13. COUTINHO, P., As viagens de um gene, Rocha/Artes Gráficas, Lda., 1989
- 14. LOBATO, L., Classificação das Amiloidoses, *Sinapse*, Sociedade Portuguesa de Neurologia, Suplemento 1, Volume 6, nº1, Maio de 2006, pp. 68 -73
- 15. GOREVIC, Peter D., MD, 2012 *An overview of amyloidosis*, Uptodate, <http://www.uptodate.com/store>
- 16. AMARAL, José B., *Insights in Familial Amyloidotic Polyneuropathy Portuguese Type (Val30Met) Salivary Glands*, 2011, 200f, Tese de Doutoramento em Ciências Médicas, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto.
- 17. SOUSA, M. *et al*, *Patologia Molecular Associada à Polineuropatia Amiloidótica Familiar*, *Sinapse*, Sociedade Portuguesa de Neurologia, Suplemento 1, Volume 6, nº1, Maio de 2006, pp 80 – 85

- 18. SOUSA, M. *et al*, *Deposition of Transthyretin in Early Stages of Familial Amyloidotic Polyneuropathy*, American Journal of Patology, Vol. 159, No.6, 2001
- 19. CONCEIÇÃO, I., *Clínica e História Natural da Polineuropatia Amiloidótica Familiar, Sinapse*, Sociedade Portuguesa de Neurologia, Suplemento 1, Volume 6, nº1, Maio de 2006, pp. 86-91
- 20. GOREVIC, Peter D., MD,2012, *Musculoskeletal Manifestations of Amyloidosis*, Uptodate, <http://www.uptodate.com/store>
- 21. TOMÁS, M. T. *et al*, 2010, *Alterações da Força de Preensão Em Portadores de Polineuropatia Amiloidótica Familiar*, Acta Médica Portuguesa, 23: 803-810
- 22. SOUSA ANDRADE, M. J. N., *Alterações vesico-esfincterianas na polineuropatia amiloidótica familiar*, 2001, 174f, Dissertação de candidatura ao grau de Doutor, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto.
- 23. SIMONS, M., MD, 2011, *Amyloid cardiomyopathy*, Uptodate, <http://www.uptodate.com/store>
- 24. LOBATO, L. *et al*, *Familial Amyloid Polyneuropathy Type I (Portuguese): Distribution and Characterization of Renal Amyloid Deposits*, 1998, American Journal of Kidney Diseases, Vol. 31, No.6, pp 940 - 946
- 25. COSTA, T. *et al*, *Amiloidose e o Aparelho Respiratório*, 2009, Acta Médica Portuguesa, 22: 105-112

- 26. COUTINHO, C., *Envolvimento Cardíaco na Polineuropatia Amiloidótica Familiar, Sinapse*, Sociedade Portuguesa de Neurologia, Suplemento 1, Volume 6, nº1, Maio de 2006, pp. 92-97
- 27. COELHO, T., *Diagnóstico Clínico da Polineuropatia Amiloidótica Familiar, Sinapse*, Sociedade Portuguesa de Neurologia, Suplemento 1, Volume 6, nº1, Maio de 2006, pp. 137-137
- 28. PINHO E COSTA, P., *Diagnóstico Molecular da Polineuropatia Amiloidótica Familiar, Sinapse*, Sociedade Portuguesa de Neurologia, Suplemento 1, Volume 6, nº1, Maio de 2006, pp. 138-142
- 29. MAMEDE DE CARVALHO, *Diagnóstico Neurofisiológico na Polineuropatia Amiloidótica Familiar, Sinapse*, Sociedade Portuguesa de Neurologia, Suplemento 1, Volume 6, nº1, Maio de 2006, pp. 143-146
- 30. LEITE, A. et al., *O bem-estar psicológico em indivíduos de risco para doenças neurológicas hereditárias de aparecimento tardio e controlos*, 2002, *Psicologia, Saúde & Doenças* 3 (2), pp. 113-118
- 31. SEQUEIROS, J., *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, Sinapse*, Sociedade Portuguesa de Neurologia, Suplemento 1, Volume 6, nº1, Maio de 2006, pp. 174-179
- 32. ZAGALO-CARDOSO J. A. et al., *Aspectos Psicossociais da Medicina Preditiva: Revisão da literatura sobre Testes de Riscos Genéticos*, *Psicologia, Saúde & Doenças*, 2005, pp. 3-34

- 33. RANTANEN, E. *et al.*, *What is ideal genetic counselling? A survey of current international guidelines*, 2008, *European Journal of Human Genetics*, 16, pp. 445-452
- 34. SOINI, S. *et al.*, *The interface between assisted reproductive technologies and genetics: technical, social, ethical and legal issues*, 2006, *European Journal of Human Genetics*, 14, pp.588-645
- 35. COELHO, T., *Tratamento da Polineuropatia Amiloidótica Familiar: princípios gerais e tratamento sintomático*, *Sinapse*, Sociedade Portuguesa de Neurologia, Suplemento 1, Volume 6, nº1, Maio de 2006, pp. 147-150
- 36. ADAMS, D., *Recent advances in the treatment of familial amyloid polyneuropathy*, 2013, *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, SAGE Journals, pp. 129-139
- 37. RESENDE BARBOSA, A., *Reabilitação na Polineuropatia Amiloidótica Familiar*, *Sinapse*, Sociedade Portuguesa de Neurologia, Suplemento 1, Volume 6, nº1, Maio de 2006, pp. 163-167
- 38. LOBATO, L., *Nefropatia na Polineuropatia Amiloidótica Familiar*, *Sinapse*, Sociedade Portuguesa de Neurologia, Suplemento 1, Volume 6, nº1, Maio de 2006, pp. 99-102
- 39. MONTEIRO, E. *et al.*, *Familial amyloid polyneuropathy and liver transplantation*, 2004, *Journal of Hepatology*, pp.198-194
- 40. FURTADO, E., *Transplantação Hepática na Polineuropatia Amiloidótica Familiar*, *Sinapse*, Sociedade Portuguesa de Neurologia, Suplemento 1, Volume 6, nº1, Maio de 2006, pp.151-153

- 41. BISPO, M. *et al*, *Domino Versus Deceased Donor Liver Transplantation: Association with Early Graft Function and Perioperative Bleeding*, 2011, American Association for the Study of Liver Diseases
- 42. SAID, G. *et al*, *Tafamidis*, 2012, Nature Reviews, Macmillan Publishers Limited
- 43. MAMEDE DE CARVALHO, *Is it better than it seems or just good enough? The Tafamidis Saga*, 2012, *Muscle Nerve*, vol. 46, pp. 839-840
- 44. BULAWA, C. *et al*, *Tafamidis, a potent and selective transthyretin kinetic stabilizer that inhibits the amyloid cascade*, 2012, PNAS, vol. 109, nº24, pp. 9629-9634
- 45. COELHO, T. *et al*, *Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: A randomized, controlled trial*, 2012, *Neurology*, pp.785-792
- 46. NUVOLONE, M. *et al*, *Transthyretin-associated Familial Amyloid Polyneuropathy – Current and Emerging Therapies*, 2012, *US Neurology*, 8, pp. 24-32
- 47. SARAIVA, M. J., *Preclinical development of new pharmacological treatments in FAP*, 2013, European Advance Postgraduate Course on Transthyretin-Associated Amyloidosis, Porto, Portugal, *personal data*
- 48. BODIN *et al*., *Antibodies to human serum amyloid P component eliminate visceral amyloid deposits*, 2010, *Nature*

- 49. CASTÃÑO et al, *Diflunisal for ATTR Cardiac Amyloidosis*, 2012, *Congestive Heart Fail*, vol. 18, nº6, pp. 315-319
- 50. TERAZAKI et al, *Immunization in familial amyloidotic polyneuropathy: counteracting deposition by immunization with a Y78F TTR mutant*, 2006, *Laboratory Investigation*, nº86, pp. 23-31
- 51. COELHO, T., *FAP Survey in Portugal, a pilot collaboration study*, 2011, Unidade Clínica de Paramiloidose, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal, *personal data*
- 52. COELHO, T., 2012, Unidade Clínica de Paramiloidose, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal, *personal data*
- 53. MARTINS DA SILVA, A., *Symptomatic pharmacological treatment of Familial Amyloidotic Polyneuropathy (FAP)*, 2013, Unidade Clínica de Paramiloidose, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal, *personal data*
- 54. WALLACE, M. R. et al., *A DNA Test for Indiana/Swiss Hereditary Amyloidosis (FAPII)*, 1988, *American Journal of Human Genetics*, vol. 43, pp. 182-187
- 55. SOUTAR, A. K. et al., *Apolipoprotein AI mutation ARG-60 causes autosomal dominant amyloidosis*, 1992, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Vol. 89, pp. 7389-7393
- 56. HILTUNEN, T. et al., *Finnish Type of Familial Amyloidosis: Cosegregation of Asp₁₈₇ – Asn Mutation of Gelsolin with the Disease in Three large Families*, 1991, *American Journal of Human Genetics*, Vol. 49, pp. 522-528

- 57. BERK J. L. *et al.*, *The Diflunisal trial: update on study drug tolerance and disease progression*, 2011, *Amyloid*, vol. 18, Suplemento 1, pp. 191-192

11. Anexos

ANEXO 1

Corino de Andrade (1906-2005):

Alentejano e orgulhoso das suas origens, Mário Corino da Costa Andrade nasceu em 1906 em Moura. Concluiu os ensinos primário e secundário em Beja, tendo seguido, em 1923, para a capital, para ingressar na Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. Termina a sua licenciatura em 1929 e, em 1931, movido pelo seu espírito irrequieto, inicia um estágio de seis anos na Faculdade de Medicina de Estrasburgo, com Jean Alexander Barré⁶. Curiosamente, durante este período, a Faculdade de Medicina do Porto encontrava-se sem regência de Neurologia, devido à morte de António Magalhães Lemos³.

Em 1933 Corino recebe o seu primeiro prémio, o prémio Dejerine, que se deveu aos seus estudos patológicos sobre meninges, em 1935 é nomeado Chefe do Laboratório de Neuropatologia da Faculdade de Medicina de Estrasburgo e em 1936 estagia com Cécile Vogt e com Oskar Vogt, famoso professor alemão de neurologia e neurocirurgia⁵, de quem ficou amigo pessoal.

Em 1938, devido a tragédia familiar, por doença e morte do pai, e ao perigo de guerra iminente, Corino regressa a Portugal e terá procurado um lugar no Porto, na Faculdade de Medicina, que não o acolheu por inexistência de um Serviço de Neurologia e pelo tradicional ambiente de rejeição que era reservado aos “estrangeirados”⁶. Deste modo, ocupa por curto período de tempo uma posição de chefia de enfermaria no Hospital Conde Ferreira, mas dedicou-se essencialmente à organização da biblioteca do mesmo hospital. Apenas um ano depois, em 1939, Corino de Andrade assume a posição de Neurologista no Hospital de Santo António por um ano, sem vencimento, e cria uma consulta bissemanal do mesmo serviço, posição que se prolongou por toda uma vida.

Neste mesmo ano, observa uma mulher, de 37 anos com “uma forma peculiar de neuropatia periférica” que foi enviada à consulta pelo médico poveiro Américo Graça³. Corino já sabia da existência de uma condição clínica, na Póvoa de Varzim, denominada na altura “Mal dos Pézinhos”, com início insidioso e uma elevada taxa de mortalidade. A multiplicidade de sintomas era grande, podendo ser do foro cardíaco, digestivo, neurológico, entre outros, o que teria levado repetidamente a vários diagnósticos errados dependendo do especialista consultado pelo doente, de acordo com as suas queixas². Assim começou o interesse de Corino por este tema, o que levou aos estudos que se seguiram, à descoberta da doença, que tem o seu nome – Doença de Andrade - e, finalmente, à publicação do seu artigo. Em 1952, Corino de Andrade publica “A Peculiar Form of Peripheral Neuropathy; familiar atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves, artigo que se mantém actualmente como a referência mais citada da literatura portuguesa³.

Em 1940 é criado o Serviço de Neurologia do Hospital de Santo António que utilizava instalações partilhadas com o então existente Serviço de Homeopatia e, em 1941, Corino é nomeado director do mesmo.

Entre os seus primeiros colaboradores encontravam-se João Resende, neurologista, António Coimbra, histologista, Castro Alves, psiquiatra, Joaquim Pereira Guedes, que adquiriu formação específica em Neuropatologia e Jorge Campos, também neurologista.

Já nos anos 50 o Serviço passa a contar também com a colaboração de Rocha Melo, que ingressou numa formação de neurocirurgia em Edimburgo por aconselhamento de Corino de Andrade, que previa já então a importância desta especialidade⁴.

Corino casa com Juliette Suzanne Möes em 1944 (falecida um ano depois, no parto do primeiro filho do casal), e casa novamente em 1948 com Gwen Geething.

Em 1951 apresenta publicamente a sua descoberta, uma “forma peculiar de neuropatia periférica”; no entanto, é detido pela PIDE no mesmo ano, ficando durante meses inibido de publicar o seu trabalho.

É eleito em 1961 Presidente da Sociedade Luso-Espanhola de Neurocirurgia e em 1962 funda o Centro de Reanimação Respiratória do HGSA. Em 1967 cria a primeira unidade de Traumatologia Crânio-Encefálica Portuguesa.

Em 1972 assume a direcção do Centro de Estudos de Paramiloidose do Instituto Ricardo Jorge, que deixa em 1988; Em 1976 retira-se do Hospital Geral de Santo António, com o título de Professor Catedrático, atribuído pela Universidade do Porto.

É possível uma distinção de quatro períodos ao longo de toda a jornada de investigação do Professor Corino. O primeiro período, designado de “período de incubação” por João Resende, estende-se desde 1939, quando Corino observou pela primeira vez a doença, até à data da publicação do seu artigo. Foi durante este período que Corino realizou as suas viagens a Lisboa, para discutir os casos clínicos com uma equipa que integrava Egas Moniz, Miller Guerra e João Lobo Antunes. Inclui-se também nesta etapa a confirmação, por parte de Jorge Horta que a substância em causa era de facto amilóide, mas com características tinturiais particulares, o que contribuiu para a denominação “ paramilóide”.

O segundo período, que decorreu entre os anos 50 e os anos 80, pautou-se pela realização de diversos estudos, alguns ligados ao Centro de Estudos da Paramiloidose e pela descoberta de novos focos da doença até então desconhecidos, tanto nacionais (Figueira da Foz, Unhais da Serra, Cartaxo) como mundiais (Japão, Suécia e Ilha de Maiorca, em Espanha). Ficou também cimentada, durante esta etapa, a convicção de que a PAF se constituía como doença multissistémica atingindo o sistema periférico e autonómico mas também o aparelho digestivo, o coração, o rim e o vítreo, de forma progressiva e fatal.

O terceiro período ficou marcado pelos enormes avanços da ciência nas áreas da bioquímica e genética molecular, que enriqueceram em grande escala os conhecimentos sobre a PAF. Foi identificada a troca de Valina por Metionina na posição 30 como a mutação responsável pela doença e descoberto que o gene da TTR se encontra no cromossoma 18 . Estas descobertas tornaram possível a optimização das capacidades

diagnósticas, tanto pré-natais como pré-clínicas. Surgem, nesta fase, tentativas terapêuticas decorrentes destes novos conhecimentos, como a plasmaferese total e a imunodepuração selectiva, estratégias que não foram bem sucedidas.

O quarto período tem início em 1991 com o tratamento cirúrgico, pelo transplante hepático, proposto por G. Holmgren. A eficácia desta opção é baseada no conhecimento de que 90% da proteína mutante é produzida no fígado; Assim, o transplante suspenderia a evolução da doença, embora não se tenha verificado regressão nos sistemas já atingidos⁷.

Corino de Andrade – o Patrão, como era carinhosamente conhecido- faleceu em sua casa, em 2005, com 99 anos de idade. Contou, na sua vida, com a atribuição de inúmeros prémios, condecorações e medalhas.

Corino de Andrade não era um cientista convencional. Era uma homem interessado e atento nos mais variados campos da actividade e criatividade humana⁶.

Parafrazeando o próprio Corino “ *é na investigação, na vivência dos problemas, que se formam os homens capazes de resolverem os problemas que surgem. 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 (...)*”