

Polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) tipo I e os probands de “novas” famílias: a propósito de um caso clínico

Familial amyloid polyneuropathy (FAP) type I and the probands of “new” families: apropos of a clinical case

J. P. Vieira de Andrade, A. M. Gameiro, R. Paulos, I. Cãmara, M. Cabrita

Resumo

A polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) tipo I é uma doença neurodegenerativa autossômica dominante progressiva, caracterizada pela deposição extracelular de fibras de amiloide, no tecido conjuntivo, com excepção do cérebro e parênquima hepático, afectando particularmente o sistema nervoso periférico. A existência de PAF tipo I está relacionada com a substituição do aminoácido original valina por metionina na posição 30 do gene da transtirretina (TTR V30M). Têm sido descritos casos esporádicos de PAF TTR V30M em todos os focos desta doença. A existência destes casos, suscitam algumas questões interessantes, nomeadamente o modo de hereditariedade e a hipótese de modificadores genéticos.

Os autores apresentam um caso de PAF TTR V30M, cujos ascendentes e colaterais não são afectados pela doença e revêem a propósito a epidemiologia genética da PAF tipo I.

Palavra chaves: proband, casos esporádicos, novas famílias, transtirretina.

Abstract

Familial amyloid polyneuropathy (FAP) type I is a progressive autosomal-dominant neurodegenerative disorder characterized by an extracellular amyloid fibrils deposit in the conjunctive tissue, except in the brain and hepatic parenchyma affecting the peripheral nervous system in particular. FAP type I existence showed to be related to valine aminoacid replacement by methionine in position 30 of the transthyretin gene (TTR V30M). Sporadic cases of FAP TTR V30M have been described in all of the foci of this disease. Its existence raises some interesting questions especially on the heredity form and the possibility of genetic modifiers.

The authors report a FAP TTR V30M case, whose relatives were not affected by the disease, reviewing the genetic epidemiology of such condition.

Key words: proband, sporadic case, new families, transthyretin.

CASO CLÍNICO

Uma mulher caucasiana de 40 anos de idade foi referenciada à Consulta Externa de Medicina Interna do Hospital Distrital de Santarém (HDS) E.P.E, por epigastralgias com 4 meses de evolução. É natural e residente em Santarém, doméstica, solteira e residiu sempre em Portugal. Não tinha hábitos medicamentosos. Os ascendentes paternos e maternos são naturais de Santarém e Pampilhosa da Serra respectivamente e não havia história de patologia heredo-familiar. Aparentemente saudável até Outubro de 2007, quando iniciou episódios paroxísticos de epigastralgias de intensidade moderada tipo moinha sem irradiação

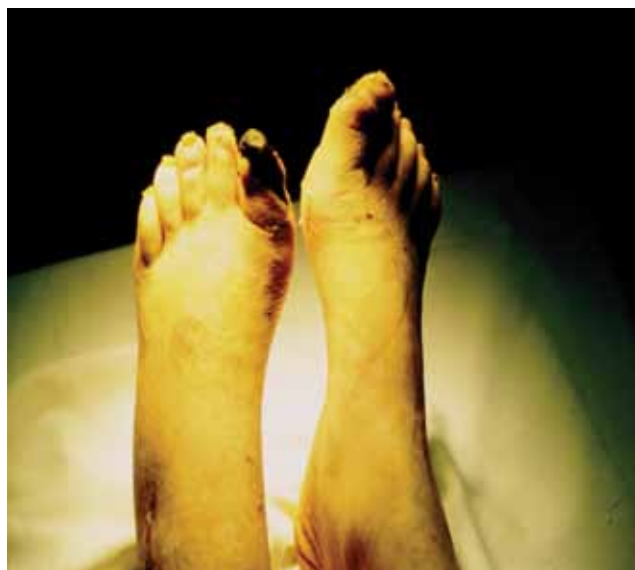
e sem relação com os alimentos. Estes episódios ocorreram de forma insidiosa, 2 a 3 vezes por mês, associavam-se a náuseas e vômitos alimentares e cediam em poucos minutos.

Recorreu várias vezes ao Serviço de Urgência do H.D.S. para esclarecimento das suas queixas. Efectuou vários exames complementares de diagnóstico (hemograma, bioquímica, coagulação, radiografia simples do abdómen e ecografia abdominal), tendo sido informada que tinha anemia e microlitíase renal. Foi medicada com omeprazol 20 mg/dia. Por persistência das queixas, foi internada em Março de 2008. Fazia-se acompanhar de exames complementares de diagnóstico (hemograma e bioquímica) que mostravam hemoglobina de 11,6 g/dL (12,5-15,5), amilase de 206 U/L (0-160) e velocidade de sedimentação de 55 mm/ 1ª hora (≤ 14). Exame sumário de urina com piúria, leucocitúria e 3+ de proteínas. Ao exame objectivo apresentava-se em bom estado geral, hidratada, com mucosas coradas, apirética, pressão

Serviço de Medicina III do Hospital Distrital de Santarém

Recebido para publicação a 25.03.10

Aceite para publicação a 15.04.11



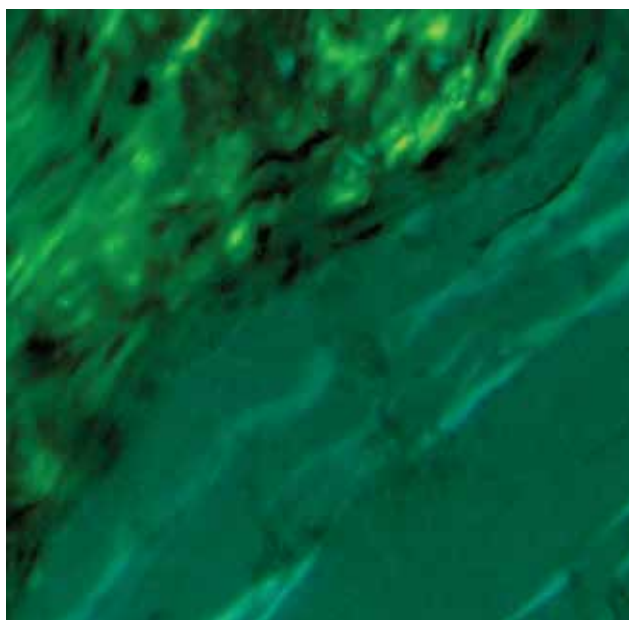
Doente com necrose do hálux do pé esquerdo e *livedo reticularis* de ambos os pés.

FIG. 1

arterial de 110/60 mmHg, pulso regular e rítmico 60 bpm. Frequência respiratória 15 ciclos/min. Restante observação e exame neurológico sem alterações.

Decidiu-se efectuar antibioterapia para infecção urinária e exames complementares de diagnóstico. A endoscopia digestiva alta (EDA) e a ecografia abdominal não mostraram alterações. O ecocardiograma modo M e 2D evidenciava pequeno derrame pericárdico anterior e posterior. Na análise sumária de urina tipo II mostrava 4+ de proteínas e o doseamento de proteínas na urina de 24 horas era de 1,0 g. Teve alta, após melhoria clínica, para a Consulta Externa de Medicina Interna.

Examinada em Outubro de 2008, apresentava-se pálida, emagrecida, deprimida, com edemas malleolares e petéquias nos 1/3 inferiores das pernas. Queixava-se de aumento da frequência das epigastralgias (4-6 episódios/mês), adinamia e emagrecimento cerca de 7 kg. Decidiu-se complementar o estudo iniciado no internamento para despiste de provável colagenose. Os resultados de imunoelectroforese das proteínas séricas, imunoglobulinas e complementos foram normais. A imunoelectroforese urinária mostrou proteinúria não selectiva. As serologias para VHB, VHC, VIH 1 e 2, VDRL, Waller-Rose, célula LE, ANA, Anti-DNA, A-SSA, A-SM e A-RNP foram negativas.

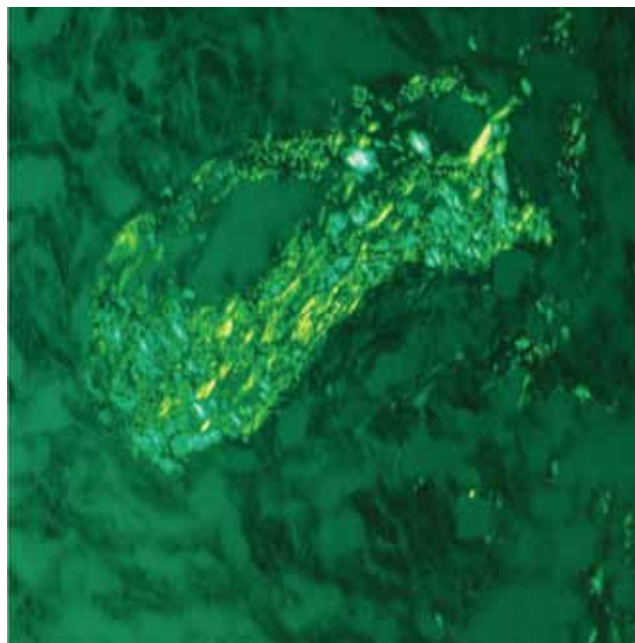


Vermelho de Congo x400: mostra tecido neuromuscular e presença de substância amilóide com birefringência verde-esmeralda à microscopia de luz polarizada.

FIG. 2

Mielograma e biopsia óssea normais. Por persistência da proteinúria realizou-se biopsia renal que mostrou depósitos disseminados de substância amilóide nos glomérulos e algumas arteríolas com positividade para vermelho de Congo a merecer caracterização imunohistoquímica.

No final de Janeiro de 2009 novamente reinternada, por diarreia aquosa, emagrecimento com perda ponderal de 10 kg e síncope. Queixava-se de agravamento das lesões cutâneas petequiais e parestesias das extremidades distais dos membros inferiores. Simultaneamente havia a referir o aparecimento de novas lesões compatíveis com mal perfurante plantar e necrose do 1º dedo do pé esquerdo, *livedo reticularis* até acima dos joelhos (Fig. 1) e hipotensão postural diastólica confirmada pelo teste de Schellong. No exame neurológico hiporeflexia bilateral dos membros inferiores com hipostesia dolorosa, táctil e térmica até ao joelho. Realizou electromiografia que evidenciou polineuropatia predominantemente sensitiva dos membros inferiores. O estudo histopatológico da biopsia do nervo safeno externo esquerdo (Fig. 2) assim como da gordura abdominal (Fig. 3) revelaram depósitos de substância amilóide. A caracterização



Vermelho de Congo x 400: mostra tecido adiposo da parede abdominal e depósitos amilóides nodulares com brilho verde-esmeralda, birrefringentes à microscopia de luz polarizada.

FIG. 3

imunohistoquímica dos depósitos amilóide na biopsia renal, realizada no Instituto Abel Salazar, foi compatível com amiloidose renal tipo português.

O estudo genético para a transtirretina Val30Met, pela técnica de *ELISA*, realizado no Centro de Estudos de Paramiloidose do Porto, foi positivo, o que permitiu concluir tratar-se de uma doente com polineuropatia amiloidótica familiar tipo português.

Iniciou tratamento com colchicina e antibioterapia de amplo espectro, desbridamento cirúrgico do tecido necrosado com desarticulação do primeiro dedo e extremidade distal do segundo dedo do pé esquerdo. Após estabilização clínica e melhoria das lesões de mal perfurante plantar foi orientada para o Centro de Paramiloidose do Porto.

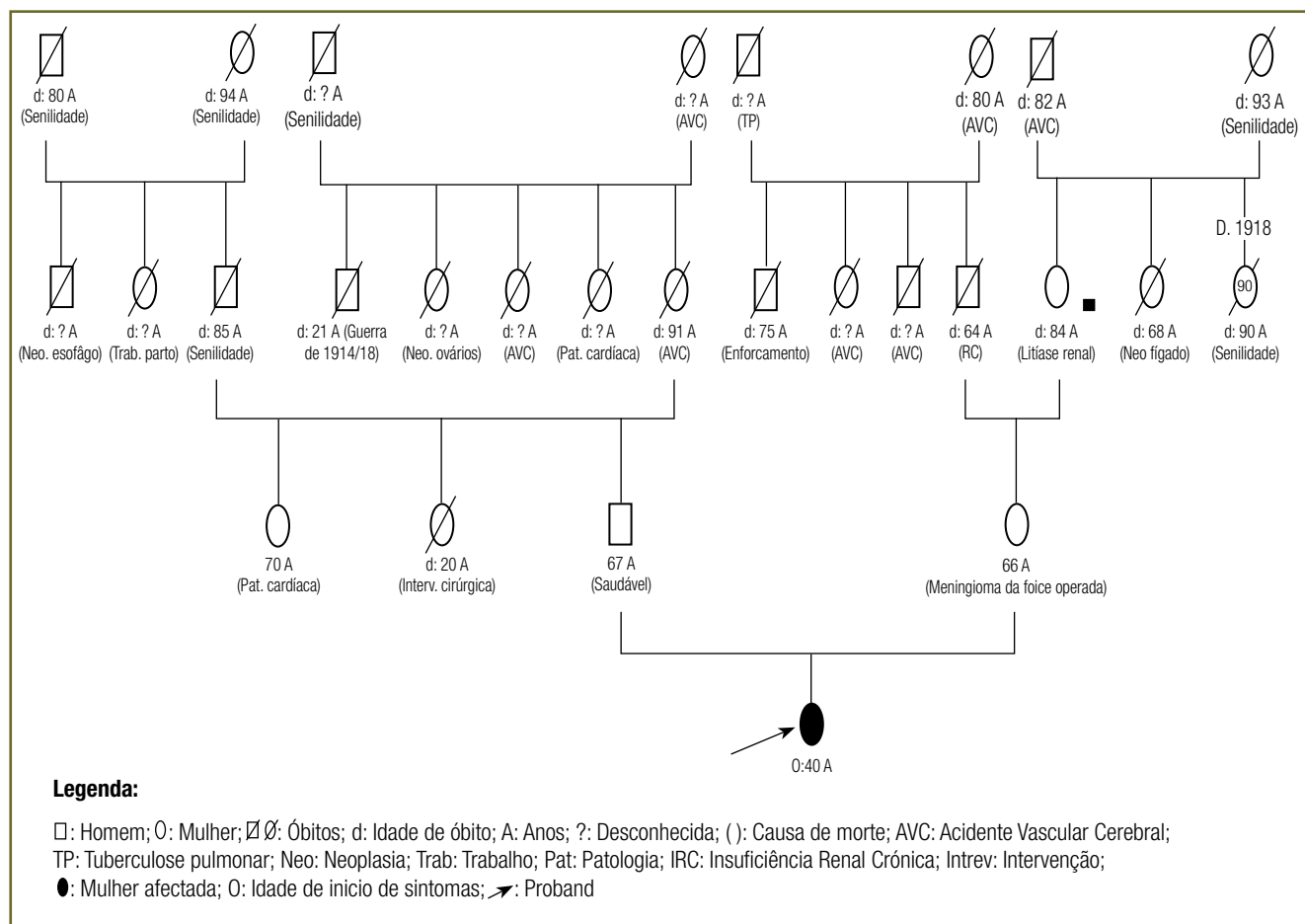
DISCUSSÃO

As doenças amiloidóticas hereditárias englobam as Polineuropatias Amiloidóticas Familiares (PAF), as quais se encontram organizadas em vários tipos: PAF tipo I, de Andrade ou tipo Português; PAF tipo II, de Rukovina ou tipo Indiana; PAF tipo III, de Van Alen Ou tipo Iowa e PAF tipo IV, de Meretoja ou tipo Finlandês.^{1,2}

A PAF tipo I, de Andrade ou português, também denominada como paramiloidose ou vulgarmente, “doença dos pezinhos” é uma doença hereditária autossómica dominante causada por uma mutação do gene da transtirretina (pré-albumina) em que a Valina é substituída por Metionina na posição 30 (TTR V30M). A mutante genética produzida essencialmente no fígado, é uma proteína amiloidogénica, que se deposita em vários órgãos e tecidos.^{1,3}

Na descrição no *Brain* o Professor Doutor Nário Córino da Costa Andrade, debruça-se de forma detalhada, sobre aspectos que possam contribuir para a compreensão da etiopatogenia da paramiloidose. Detectou o carácter familiar da doença, mas a existência de 13 casos isolados, um dos quais era precisamente um dos dois casos *pinceps* tornará muito difícil estabelecer a hereditariedade dominante. Andrade sugere por isso, uma investigação mais detalhada tanto de factores genéticos como ambientais.⁴ No primeiro estudo genético da PAF tipo I em Portugal, realizado 30 anos após a primeira descrição de Corino de Andrade, Becker e Col sugeriram que estes casos identificados como esporádicos, pudessem resultar de mutações novas e argumentaram a favor desta mutação como estando presente de forma silenciosa num dos progenitores.⁵ Em 1978 Costa e Col demonstraram que a transtirretina era o constituinte principal das fibrilhas de amilóide na PAF. Alguns anos mais tarde confirmou-se que no plasma dos doentes circulava uma proteína anormal, a TTR V30M como resultado de uma mutação pontual no gene da TTR. A descoberta deste marcador bioquímico permitiu confirmar o diagnóstico de PAF tipo I em indivíduos sem história familiar de doença. De igual modo permite excluir a possibilidade de novas mutações ao comprovar que nestes casos isolados um dos progenitores saudáveis são portadores assintomáticos de TTR V30M.⁴ No caso apresentado não foi possível identificar casos de PAF V30M nos ascendentes e colaterais (Fig. 4). Apesar disso a biopsia do nervo safeno externo esquerdo (Fig. 2), da gordura abdominal (Fig. 3) e o estudo genético para a transtirretina V30M permitiram confirmar o diagnóstico de paramiloidose.

A doença inicia-se por volta dos 40 anos e manifesta-se por polineuropatia sensitivo-motora e autonómica rapidamente progressiva, miocardiopatia, insuficiência renal, perda ponderal progressiva, alterações oculares e distúrbios gastrointestinais.^{3,6} As manifestações digestivas acabam por se observar



Árvore genealógica.

FIG. 4

em todos os doentes, embora de início possam estar ausentes. No entanto podem também ser manifestação inicial, o que acontece em 24,2 % dos doentes.⁷ Nos casos “esporádicos” de paramiloidose em que predominam os sintomas digestivos, o diagnóstico clínico pode ser particularmente difícil, se não existir história familiar prévia de doença.⁸ Pois muitos dos sintomas gastrointestinais na PAF poderão aparecer em doentes com dispepsia e perturbações funcionais gastrointestinais.⁷ Assim nos casos esporádicos tudo depende da capacidade do especialista em valorizar e associar as diferentes queixas e não esquecer esta patologia, a fim de colocar a hipótese diagnóstica e avançar para o estudo molecular. De contrário dificilmente integrará o conjunto das queixas e poderá eventualmente ser surpreendido.⁸ No caso apresentado é evidente a dificuldade no diagnóstico precoce

e realça-se a importância de não tomarmos a história familiar e a origem geográfica como critérios negativos no diagnóstico de PAF V30M.

A existência destes casos suscita algumas questões interessantes, nomeadamente o modo de hereditariedade e a hipótese de modificadores genéticos. Muitos deles denominados esporádicos/isolados, parecem corresponder a pacientes cuja geração anterior houve portadores assintomáticos, ou com formas tardias, cuja sintomatologia se diluiu nas manifestações habituais da idade avançada.⁶ Parecem constituir um grupo distinto com uma idade de início mais tardia que o grupo de doentes com progenitor afectado e são famílias provenientes de áreas geográficas distintas das zonas de maior prevalência da doença.^{4,5}

No caso apresentado os progenitores não foram testados, contudo não se pode excluir a hipótese de

casos PAF TTR V30M assintomática nesta família, ou seja, não podemos afirmar que estamos perante uma nova família em que a mutação já estava presente nas gerações anteriores, mas clinicamente silenciosa. Porém a identificação de TTR V30M no paciente permitiu-nos excluir a possibilidade de nova mutação. Parece haver na população portuguesa com PAF algum tipo de protecção, que se evidencia em famílias com poucos membros afectados e doentes sintomáticos com idade avançada. Os portadores assintomáticos podem permanecer assintomáticos durante toda a sua vida, enquanto transmitem o gene para a geração seguinte.^{8,4} A descrição de casos de discordância entre gémeos homozigotos TTR V30M e o efeito potenciador de factores neurotóxicos, sustenta a hipótese da contribuição de factores não genéticos no desencadear da doença.^{9,10,11} Todavia desconhece-se o que precipita a evolução para fase sintomática.⁹

O número de casos esporádicos de PAF TTR V30M com progenitores não afectados tem vindo a aumentar. O incremento do número de doentes identificados resulta da melhoria dos cuidados de saúde e da descoberta do marcador bioquímico e molecular.

Os estudos longitudinais das famílias PAF TTR V30M já realizados mostram que os membros TTR V30M(-) não desenvolvem a doença, enquanto os membros TTR V30M(+) têm uma alta probabilidade de a manifestar. Não obstante, alguns podem manter-se assintomáticos até idades tardias e inclusive morrer sem a desenvolver. Alguns autores defendem que estes portadores da TTR V30M devem realizar *follow-up* e electromiograma para identificar de forma precoce as alterações sub-clínicas.⁶

CONCLUSÃO

Os casos “esporádicos” de PAF V30M, têm sido notificados desde a descrição inicial por Córino de Andrade, todavia a sua importância clínica e genética não foi até agora demonstrada.⁸ O seu aparecimento em zonas onde esta entidade não é conhecida, enfatiza a necessidade de considerar a PAF no diagnóstico diferencial de pacientes com polineuropatia primariamente sensitiva e/ou com alterações disautonómicas. Nestes casos impõe-se a pesquisa de depósitos de amiloide nas biopsias de nervos periféricos e gordura abdominal, assim como o estudo genético para TTR V30M.^{6,12} ■

Agradecimentos

Os autores agradecem ao laboratório de Anatomia Patológica e Citopatologia do Hospital Distrital de Santarém na interpretação das imagens.

Bibliografia

1. <http://medicina.med.up.pt>
2. Lobato L. Classification of Amyloidoses. *Sinapse* 2006; 6 (suppl 1): 68-73.
3. Cooutinho CA. Cardiac Involvement in Familial amyloidotic Polyneuropathy. *Sinapse* 2006; 6 (suppl 1): 82-98.
4. Sousa A. Genetic Epidemiology of Familial Amyloid Polyneuropathy. *Sinapse* 2006; 6 (suppl 1): 74-79.
5. 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.
6. Santos M, Dias L, Esperança P. Importância de la TTR met 30 en el diagnóstico de la polineuropatía amiloidótica familiar sin antecedentes familiares. *Rev NEUROL* 2000; 30 (10): 929-931.
7. Saraiva M M. Digestive Manifestations of Familial Amyloidotic Neuropathy. *Sinapse* 2006; 6 (suppl 1): 110-120.
8. Coelho T. The Clinical Diagnosis in Familial Amyloidotic Polyneuropathy. *Sinapse* 2006; 6 (suppl 1): 134-138.
9. Soriano-Soriano C, Tornero-Estébanes C, Navarero-Fernández C, Jiménez-Esrich A, Díaz-Insa S, Rull-Degura S. Polineuropatía amiloidótica familiar: dos nuevos casos de presentación tardía, con numerosos familiares portadores asintomáticos. *REV NEUROL* 2001; 33 (5): 494-495.
10. Yoshinaga T, Nakazato M, Ikeda S, Ohnishi A. Homozygosity for the transthyretin Met 30 gene in three Japanese siblings with type I familial amyloidotic polyneuropathy. *Neurology* 1992; 42: 2045-2047.
11. Ikeda S, Nakano T, Yanagisawa N, Nakazato M, Tsukagoshi H. Asymptomatic homozygous gene carrier in a family with type I familial amyloidotic polyneuropathy. *Eur Neurol* 1992; 32:308-313.
12. Guevera C O, Barrientos N U, Flores A R, Iduáques J C. Familial amyloidotic polyneuropathy type I. Report of one case. *Rev Méd Chile* 2003; 131:1179-1182.