

## Polineuropatia Amiloidótica Familiar: Uma Doença Hereditária, Nem Sempre com História Familiar Identificada

### *Familial Amyloid Polyneuropathy: A Hereditary Disease, Not Always with Known Family History*

Ana F. Batista<sup>1</sup> , Ana F. Costa<sup>2</sup> , Sara Fontáinhas<sup>1</sup> , Catarina Camarneiro<sup>1</sup> , Sónia C. Pereira<sup>1</sup> 

#### Resumo:

As neuropatias periféricas são dos distúrbios neurológicos mais comuns na prática clínica. O seu diagnóstico diferencial é vasto e inclui a polineuropatia amiloidótica familiar (PAF), uma doença rara e multissistémica, cujo diagnóstico acarreta importantes implicações no doente e na sua família. Apesar de hereditária, com transmissão autossómica dominante, a sua elevada variabilidade fenotípica associada a penetrância incompleta, tornam possíveis apresentações muito atípicas. A inexistência de história familiar acresce complexidade à marcha diagnóstica.

Os autores apresentam o caso de uma mulher de 59 anos com síndrome do túnel do carpo e sem antecedentes familiares de relevo, enviada à Consulta de Medicina por polineuropatia sensitivo-motora distal, com 1 ano de evolução e progressão gradual. As alterações neurológicas encontradas no exame objetivo, perante a normalidade do estudo analítico, justificaram a realização de eletromiograma, biópsia de nervo e estudo genético, que confirmaram o diagnóstico de PAF.

**Palavras-chave:** Neuropatias Amiloidóticas Familiares; Polineuropatias; Sistema Nervoso Periférico.

#### Abstract:

*Peripheral neuropathies are one of the most common neurological disorders in clinical practice. Its differential diagnosis is vast and includes familial amyloidotic polyneuropathy (FAP), a rare and multisystemic disease, whose diagnosis has important implications for the patient and his family. Despite being hereditary, with autosomal dominant transmission, its high phenotypic variability associated with incomplete penetrance makes very atypical presentations possible. The lack of family history adds complexity to the diagnostic process.*

*The authors present the case of a 59-year-old woman with carpal tunnel syndrome and no relevant family history*

*who was referred to an Internal Medicine Consultation due to distal sensory-motor polyneuropathy, with a 1-year evolution and gradual progression. The neurological alterations found in the objective examination, given the normality of the analytical study, justified the performance of an electromyogram, nerve biopsy and genetic study, which confirmed the diagnosis of FAP.*

**Keywords:** Amyloid Neuropathies, Familial; Peripheral Nervous System; Polyneuropathies.

#### Introdução

A polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) é uma doença rara, multissistémica, hereditária, com transmissão autossómica dominante e penetrância incompleta, caracterizada por uma mutação no gene da transtiretina (*TTR*) e produção de uma proteína anómala que se deposita nos tecidos, causando a sua disfunção. Clinicamente, apresenta um carácter progressivo e irreversível, pautado por polineuropatia sensitiva, motora e autonómica.<sup>1-9</sup> Os primeiros sintomas surgem habitualmente entre os 20-35 anos, mas são já conhecidos vários casos de início tardio.<sup>2,5,9-11</sup> Em Portugal, onde a prevalência é alta, o elevado índice de suspeição em doentes com história familiar e sintomatologia compatível permitem a sua precoce identificação, acompanhamento e início atempado de tratamento, o que se traduz numa melhoria da sobrevivência. No entanto, nos doentes em que o fator hereditariedade não parece estar presente por ausência de outros indivíduos afetados na família, com um curso clínico mais atípico e com mais de 50 anos, o diagnóstico de PAF não pode ser excluído e é um desafio.<sup>2,3,9</sup>

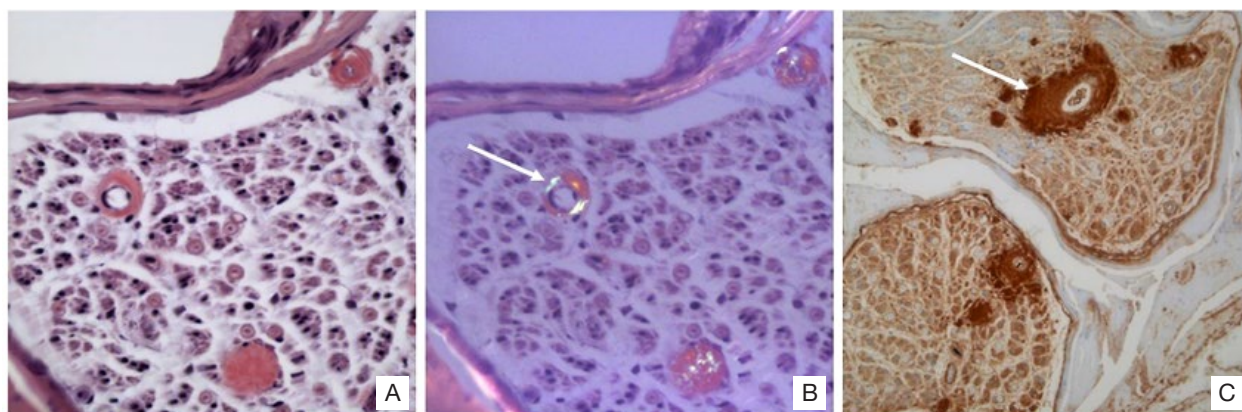
#### Caso Clínico

Os autores apresentam o caso de uma mulher de 59 anos, natural da Figueira da Foz, com antecedentes de dislipidémia e síndrome do túnel cárpico bilateral. Foi enviada à Consulta de Medicina por parestesias nos pés e posteriormente nas mãos, com um ano de evolução e agravamento progressivo para limitação motora, traduzindo-se funcionalmente em dificuldade de locomoção e na incapacidade em pegar em objetos. Destacava-se perda ponderal de 16% durante esse

<sup>1</sup>Serviço de Medicina Interna, Hospital Distrital da Figueira da Foz, Figueira da Foz, Portugal

<sup>2</sup>Serviço de Medicina Intensiva, Unidade Local de Saúde do Nordeste, Bragança, Portugal

<https://doi.org/10.60591/crspmi.132>



**Figura 1:** Corte transversal de nervo sural. **A e B)** Vermelho do Congo, respetivamente sem e com luz polarizada. Depósitos de substância amilóide apresentam birrefringência verde sob luz polarizada (seta); **C)** Imunohistoquímica para transtirretina. Depósitos de substância amilóide (seta). - Cortesia da Unidade de Neuropatologia do Centro Hospitalar Universitário do Porto.

período (índice de massa corporal de 21,6 kg/m<sup>2</sup>), sem outros sintomas B. Não estavam presentes sintomas autonómicos como tonturas, hipotensão ortostática, incontinência de esfíncteres, diarreia ou obstipação. Negava história familiar relevante. Ao exame objetivo não se verificaram oftalmoparésias, disartria, disfagia ou disfonia. Apresentava tetraparésia de grau 4 e predomínio distal. Confirmou-se uma hiporreflexia generalizada, com abolição dos reflexos aquilianos e reflexos cutâneo-plantares indiferentes, hipostesia álgica e térmica

**Tabela 1:** Avaliação laboratorial.

Análise	Resultado	Valores de referência
Hemoglobina	14,0 g/dL	12,5-16,0
Leucócitos	7,82x10 <sup>3</sup> /ul	4,0-10,5
Plaquetas	265x10 <sup>3</sup> /μL	150-450
Velocidade de sedimentação	33 mm/1h	<20
CPK	180 U/L	<140
TSH	4,58 μUI/mL	0,27-4,2
T4 livre	1,17 ng/dL	0,92-1,68
ANA	0,2	<0,7
Anti-DsDNA	1,1	<10
Fator reumatoide	<10	<14
Imunoglobulina A	204 mg/dL	70-400
Imunoglobulina G	999 mg/dL	700-1600
Imunoglobulina M	43 mg/dL	40-230
Anti-VIH 1-2	Negativo	
HBsAg	Negativo	
Anti-HCV	Negativo	
Ac. Sífilis	Negativo (0,13)	<1,0

grave (até ao nível dos punhos nos membros superiores e dos joelhos nos membros inferiores), anestesia vibratória nos punhos e nos membros inferiores até aos joelhos, com sensibilidade proprioceptiva normal. A marcha independente era possível, com pé pendente à direita.

Analicamente (Tabela 1), o hemograma não tinha alterações (hemoglobina 14 g/dL, leucócitos 7,82x10<sup>3</sup>/μl, plaquetas 265 x 10<sup>3</sup>/μL). As funções renal e hepática eram normais, com creatina fosfoquinase ligeiramente aumentada, 180 U/L (N <140). A velocidade de sedimentação era de 33 mm/1 hora (N <20). Verificou-se ligeiro hipotiroidismo subclínico, TSH 4,58 μUI/mL (N 0,27-4,2), T4L 1,17 ng/dL (N 0,92-1,68). O estudo autoimune e serológico para hepatite B e C, VIH e sífilis foram negativos. O doseamento de imunoglobulinas e o proteinograma eletroforético tinham valores dentro da normalidade.

O estudo imagiológico da coluna mostrou compromisso de raízes de C4 e C6, bem como de L3 e L5. A eletromiografia dos membros revelou polineuropatia axonal sensitivo-motora generalizada, crónica, com compromisso motor grave ao nível dos membros superiores, neuropraxia esquerda muito grave do nervo mediano no túnel cárpico e do nervo cubital na goiteira olecrano-epitrocleana. A biópsia do nervo sural (Fig. 1) evidenciou depósito de substância amilóide fortemente imunorreativa para TTR e o estudo genético confirmou o diagnóstico de PAF (mutação *TTR Val30Met*, em heterozigotia).

A avaliação clínica concluiu pela presença de polineuropatia sensitiva, autonómica e sensitiva em estadio II, segundo o *polyneuropathy disability score* e foi iniciado tafamidis, sob orientação da Neurologia.

O estudo subsequente passou pela avaliação de envolvimento cardíaco, renal e oftalmológico. Em pouco mais de 1 ano após o diagnóstico, todos estes três órgãos evidenciaram acometimento pela doença. Foi colocado pacemaker por doença do nóculo sinusal, sintomática. Apresentava microalbuminúria (último doseamento de 111,0 mg/g de creatinina, N 0-12,3). A avaliação oftalmológica confirmou a presença de amiloidose ocular.

A doente mantém seguimento em Consulta da Especialidade, em Centro Dedicado, sob a mesma terapêutica e boa resposta em termos de progressão da doença - apresenta hipostesia álgica e tátil nos membros (anestesia ao nível das mãos, pernas e pés), tetraparésia de predomínio distal (mãos e pés variando entre grau 1-3, conforme o grupo muscular testado). A marcha autónoma ainda é possível, com alguma instabilidade. Sintomas autonómicos pouco pronunciados.

Foi oferecido estudo e aconselhamento genético a toda a família. Ambos progenitores já tinham falecido e o único descendente testou negativo. Outros familiares recusaram a sua realização.

## Discussão

As neuropatias periféricas são dos distúrbios neurológicos mais comuns na prática clínica.<sup>10,12</sup> Na sua abordagem, o clínico pode orientar o seu pensamento socorrendo-se da subdivisão em 2 grandes grupos: as neuropatias hereditárias e as adquiridas.<sup>12</sup> As causas hereditárias, da qual é exemplo a PAF, associam-se tipicamente a história familiar, com maior probabilidade de surgirem deformidades e úlceras nos pés, atendendo a que maioritariamente se manifestam de forma gradual, com progressão lenta e podem caracterizar-se por acometimento motor ou sensitivo-motor.<sup>1,2</sup> Neste caso, apenas o início insidioso e a progressão gradual de sintomas permitiria ponderar esta possibilidade. O dado mais óbvio, mas não obrigatório, que seria a história familiar, não se constatou.

As neuropatias adquiridas, por seu lado, incluindo causas metabólicas, tóxicas, autoimunes, neoplásicas ou infecciosas, têm uma apresentação mais heterogénea, quer em termos de atingimento (sobretudo sensitivo, distal e com progressão ascendente nas causas metabólicas e variável nas restantes), quer em termos de evolução (surgimento gradual e progressão lenta nas causas metabólicas, sendo mais abrupto e com progressão mais rápida nas demais).<sup>12</sup> O elemento-chave será, pois, a história clínica, onde será fulcral a identificação de fatores de risco (diabetes *mellitus*, hipotiroidismo, alcoolismo, VIH, fármacos, etc.), a pesquisa de sintomas de vasculite ou de doença sistémica.<sup>10,12</sup> Transpondo esta informação para o caso apresentado, apenas a perda ponderal, apesar de desprovida de outros dados que a consubstanciassem, poderia deixar em aberto a possibilidade de neoplasia. A clara ausência dos fatores de risco enunciados, bem como a normalidade do estudo complementar analítico efetuado, excetuando ligeiro hipotiroidismo subclínico, retirariam força a este braço do diagnóstico diferencial. Atendendo à história clínica no seu global, eventualmente a instalação insidiosa de sintomas tenderia a favorecer, entre todas, a causa metabólica.

Também o padrão de envolvimento, dependente ou independente do comprimento do nervo, fornece importantes pistas. O primeiro, que se verifica na PAF e do qual foi exemplo

esta doente, mas que também é o mais comum, traduz-se por presença de simetria, com sintomas iniciais sensoriais a precederem os motores.<sup>1,2</sup> Os nervos mais longos são atingidos primariamente, com progressão ascendente, de tal forma que os sintomas referentes às mãos apenas se tornam evidentes quando os relacionados com os membros inferiores alcançam o nível dos joelhos.<sup>1-4</sup>

Juntando estes dados com as particularidades da PAF, permitem caracterizá-la como uma polineuropatia axonal, sensitivo-motora, simétrica, progressiva e dependente do comprimento.<sup>1-6</sup> A apresentação clínica típica inicia-se pela perda de sensibilidade térmica e álgica nos pés, lenta progressão ascendente, associada a graus variáveis de manifestações autonómicas (hipotensão ortostática, gastroparésia, diarreia noturna, disfunção erétil) e extra-neurológicas, como a determinada pelo envolvimento cardíaco (defeitos de condução, miocardiopatia hipertrófica), renal (proteinúria, síndrome nefrítica), ocular (opacidade do corpo vítreo), entre outros.<sup>3,4,6-8,12-14</sup> Perda ponderal inexplicável e a presença de síndrome do túnel cárpico bilateral são outros importantes indícios.<sup>1,3,5,6</sup>

A PAF conhece muitas variantes fenotípicas,<sup>1,4-8</sup> podendo a classificação, de acordo com a idade, em início precoce ou tardio, consoante os primeiros sintomas surjam antes ou depois dos 50 anos, ser mais fácil do ponto de vista prático, mas de outras perspetivas mais redutora. Tal como se verificou neste caso, que se enquadra na PAF de início tardio, a apresentação é sobretudo com neuropatia periférica e não autonómica. Ocorre, contudo, predominância no género masculino, a penetrância é baixa e está associada a maior risco de cardiomiopatia e insuficiência cardíaca.<sup>1,3-6</sup> Apesar de ocorrer por transmissão autossómica dominante, existem casos esporádicos ou sem história familiar, em relação com mutações pontuais do gene *TTR* e com portadores de *TTR*, mas livres de doença.<sup>2,3</sup> Alguns estudos encontram uma associação entre casos de início tardio e a ausência de manifestações clínicas nos progenitores, cuja incidência tem vindo a aumentar. Geralmente, os progenitores destes doentes faleceram com idade avançada sem qualquer sintoma de doença, podendo ser portadores assintomáticos.<sup>2,9</sup> Importa reforçar que, em muitas destas famílias, o fator protetor associado ao início tardio pode ser perdido na transição para a descendência, com a doença a manifestar-se nestes de forma precoce.<sup>9</sup>

O diagnóstico da PAF assenta no estudo genético, com determinação da mutação *TTR* presente.<sup>1,3-6,14</sup> A demonstração de depósitos de amiloide é importante para distinguir doentes sintomáticos de portadores.<sup>1,3,14</sup>

No que ao tratamento diz respeito, a evidência mostra que os melhores resultados, mensuráveis pelas variáveis estabilidade da doença, qualidade de vida e sobrevida, associam-se ao início precoce do tratamento.<sup>1,6,13</sup> A abordagem terapêutica assenta em 4 pilares: terapia modificadora

da doença, para prevenir a produção e o depósito de amiloide (incluem estabilizadores da TTR como o tafamidis e inibidores da produção da TTR, como o patisiran), tratamento sintomático dirigido à polineuropatia e restantes órgãos afetados, aconselhamento genético e terapia de suporte.<sup>1,4-7,10,14</sup> O único tratamento potencialmente curativo continua a ser o transplante hepático.<sup>5,6</sup> O forte envolvimento multissistémico (cardíaco, renal, ocular, entre outros) vem reforçar ainda mais a necessidade de uma abordagem multidisciplinar.<sup>1,3,4,8,13,14</sup> O curso da doença sem tratamento conduz à morte em aproximadamente 10 anos, desde o início dos sintomas.<sup>1,4,7,13</sup>

## Conclusão

O carácter hereditário autossómico dominante da PAF, a ausência de história familiar de doença e o início de sintomatologia no final da sexta década de vida, tornou este diagnóstico desafiante. Os principais sinais de alerta foram a combinação de polineuropatia sensitivo-motora progressiva, perda ponderal inexplicável e síndrome do túnel cárpico bilateral, mas não é raro os sintomas iniciais serem inespecíficos, com elevada variabilidade fenotípica.<sup>1,3-5,7,11,13</sup> É com base nesta heterogeneidade que assenta esta grande limitação no estabelecimento de uma abordagem diagnóstica estruturada, tornando-se fundamental manter presente a suspeita clínica perante apresentações da PAF dentro de padrões menos comuns, pois o seu diagnóstico tem implicações no doente e na sua família, atual e futura.<sup>1,3,5,8,10,14</sup> A testagem dos indivíduos de alto risco e a sua vigilância regular permitirá a atempada intervenção terapêutica, antes que lesões importantes ou irreversíveis se instalem.<sup>1,14</sup> ■

## Declaração de Contribuição

AFB, AFC, SF, CC, SP – Redação do artigo

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

## Contributorship Statement

AFB, AFC, SF, CC, SP – Writing the article

All authors approved the final draft

## Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

## Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e SPMI Case Reports 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Case Reports 2023. Re-use permitted under CC BY. No commercial re-use.

## Correspondence / Correspondência:

Ana F. Batista - filipa\_batista\_@hotmail.com

Serviço de Medicina Interna, Hospital Distrital da Figueira da Foz, Figueira da Foz, Portugal

Gala – S. Pedro, 3094-001 – Figueira da Foz

Recebido / Received: 2022/11/16

Aceite / Accepted: 2023/02/22

Publicado online / Published online: 2023/11/29

## REFERÊNCIAS

- Çakar A, Durmus-Tekçe H, Parman Y. Familial amyloid polyneuropathy. *Noro Psikiyatrs Ars.* 2019;56:150-6. doi: 10.29399/npa.23502.
- João S. Polineuropatia amiloidótica familiar: uma revisão bibliográfica; 2016. [consultado Jan 2022] Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/handle/10216/88132>.
- Adams D, Ando Y, Beirão JM, Coelho T, Gertz MA, Gillmore JD, et al. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *J Neurol.* 2021;268:2109-22. doi: 10.1007/s00415-019-09688-0.
- Parman Y, Adams D, Obici L, Galán L, Guergueltcheva V, Suhr OB, et al. Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. *Curr Opin Neurol.* 2016;29:S3-S13. doi: 10.1097/WCO.0000000000000288.
- Sekijima Y, Ueda M, Koike H, Misawa S, Ishii T, Ando Y. Diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Japan: red-flag symptom clusters and treatment algorithm. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13:6. doi: 10.1186/s13023-017-0726-x. Erratum in: *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14:111.
- Carroll A, Dyck PJ, de Carvalho M, Kennerson M, Reilly MM, Kiernan MC, Vucic S. Novel approaches to diagnosis and management of hereditary transthyretin amyloidosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022;93:668-78. doi: 10.1136/jnnp-2021-327909.
- Barroso FA, Judge DP, Ebede B, Li H, Stewart M, Amass L, et al. Long-term safety and efficacy of tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: results up to 6 years. *Amyloid.* 2017;24:194-204. doi: 10.1080/13506129.2017.1357545.
- Conceição I, Coelho T, Rapezzi C, Parman Y, Obici L, Galán L, et al. Assessment of patients with hereditary transthyretin amyloidosis - understanding the impact of management and disease progression. *Amyloid.* 2019;26:103-11. doi: 10.1080/13506129.2019.1627312.
- Ferreira MA. Phenotypic Variability in Familial Amyloid Polyneuropathy: TTR modifiers in *Caenorhabditis Elegans* and Human Models; 2019. [consultado Jan 2022] Disponível em <https://repositorio-aberto.up.pt/handle/10216/121022>

10. Marques AS, Garcês MD. Polineuropatia Amilóide Familiar de início tardio: o desafio do diagnóstico. *Rev Port Med Gera Fam.* 2018; 34: 322–26. doi: [10.32385/rpmgf.v34i5.11945](https://doi.org/10.32385/rpmgf.v34i5.11945)
11. Rudolph T, Kurz MW, Farbu E. Late-onset familial amyloid polyneuropathy (FAP) Val30Met without family history. *Clin Med Res.* 2008;6:80-2. doi: [10.3121/cm.2008.794](https://doi.org/10.3121/cm.2008.794).
12. Chapter 392: Peripheral Neuropathies. In: Goldman-Cecil. 26th ed. p.2489-2505.e1
13. Lee A, Fine NM, Brill V, Delgado D, Hahn C. Hereditary transthyretin amyloidosis: a case report. *J Med Case Rep.* 2022;16:248. doi: [10.1186/s13256-022-03437-0](https://doi.org/10.1186/s13256-022-03437-0).
14. Adams D, Koike H, Slama M, Coelho T. Hereditary transthyretin amyloidosis: a model of medical progress for a fatal disease. *Nat Rev Neurol.* 2019;15:387-404. doi: [10.1038/s41582-019-0210-4](https://doi.org/10.1038/s41582-019-0210-4).