



**GABRIELA MARILYNE  
TEIXEIRA DA ROCHA**

**A POLINEUROPATIA AMILOIDÓTICA  
FAMILIAR: TRADUÇÃO E TERMINOLOGIA**



**GABRIELA MARILYNE  
TEIXEIRA DA ROCHA**

**A POLINEUROPATIA AMILOIDÓTICA  
FAMILIAR: TRADUÇÃO E TERMINOLOGIA**

Projeto apresentado à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Tradução Especializada realizado sob a orientação da Prof. Doutora Maria Eugénia Tavares Pereira, Professora Auxiliar do Departamento de Línguas e Culturas da Universidade de Aveiro.

Dedico este trabalho aos meus pais, amigos e professores.

## **o júri**

presidente

**Prof. Doutor Paulo Alexandre Cardoso Pereira**  
Professor Auxiliar da Universidade de Aveiro

**Prof.<sup>a</sup> Doutora Rosa Maria Faneca de Oliveira**  
Membro do Centro de Investigação Didática e Tecnologia na Formação  
de Formadores e Técnica de Investigação do Laboratório Aberto para a  
Aprendizagem de Línguas Estrangeiras (arguente)

**Prof.<sup>a</sup> Doutora Maria Eugénia Tavares Pereira**  
Professora Auxiliar da Universidade de Aveiro (orientadora)

**Mestre Cláudia Maria Pinto Ferreira**  
Leitora da Universidade de Aveiro (coorientadora)

## **agradecimentos**

Dirijo o meu sincero reconhecimento à minha orientadora, a Professora Doutora Maria Eugénia Tavares Pereira, e à minha coorientadora, a Mestre Cláudia Maria Pinto Ferreira, que estiveram presentes ao longo do meu percurso e que sempre se mostraram disponíveis para responder às minhas perguntas.

Agradeço à Universidade de Aveiro, ao curso de Tradução e aos professores que passaram pela minha vida académica e que me inculcaram o essencial para o meu futuro profissional.

Agradeço, ainda, aos meus colegas e amigos Joana Oliveira e Filipe Rodrigues, confidentes do dia-a-dia e que melhor do que ninguém perceberam as minhas alegrias e angústias.

A família merece um lugar de destaque pela paciência, pelo apoio, pela motivação pela compreensão nos poucos dias de visita.

Por último, agradeço ao meu companheiro, que sempre me motivou para eu atingir os meus objetivos e que soube encontrar as palavras certas nos momentos mais difíceis.

**palavras-chave:**

Polineuropatia Amiloidótica Familiar, doença dos pezinhos, Corino de Andrade, tradução, base de dados terminológica.

**resumo**

A Polineuropatia Amiloidótica Familiar, mais conhecida por “doença dos pezinhos”, foi identificada e tipificada cientificamente pela primeira vez pelo Professor Corino de Andrade, em 1952, em doentes das regiões norte e centro do país. Com efeito, a doença é endémica de Póvoa de Varzim e de Vila do Conde.

De forma a avaliar o nível de desenvolvimento dos estudos da doença em França, e para saber se uma tradução ligada a este tema seria pertinente, efetuaram-se pesquisas na *internet*. Nenhuma ocorrência foi considerada muito relevante no país gaulês e decidiu-se, por tal facto, divulgar o trabalho realizado em Portugal, pelo meio da tradução de textos científicos. Assim, escolheram-se artigos dedicados à doença e que se encontravam na revista *Sinapse: Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia*, datada de maio de 2006. Os textos publicados faziam um balanço das cinco décadas de estudos realizados em Portugal.

A tradução destes artigos exigia que se criasse uma base de dados terminológica, pois a linguagem técnica usada podia tornar-se útil, quer para o público em geral quer para pessoas ligadas à saúde.

O presente relatório tem por finalidade mostrar cada uma das fases do trabalho desenvolvido para a tradução – a escolha do tema e dos artigos, a descrição dos mesmos, as traduções, as dificuldades encontradas – e as ferramentas que foram utilizadas, de forma a terminar com uma reflexão crítica sobre todo o projeto.

**keywords**

familial amyloid polyneuropathy, disease of the feet, Corino de Andrade, translation, terminology database

**abstract**

The Familial Amyloid Polyneuropathy, also known as "foot disease" was first described by Professor Corino de Andrade in 1952 in patients from the region of Pova de Varzim. The disease is endemic in Pova de Varzim and Vila do Conde. To evaluate the level of knowledge of the disease in that country, research was done in France. No match was considered relevant and it was decided, by that fact, to participate in the dissemination of the studies carried out in Portugal by means of translations. Therefore, articles were chosen about the disease, which are available in the magazine, *Sinapse: Publicação Portuguesa de Neurologia*, dated May 2006. The articles presented in this magazine allow us to do a balance of five decades of studies in Portugal.

To perform the translation of these articles the creation of a terminology database was a necessary step. The technical language used in these articles may be useful both to understand the meaning of a term, both to understand the context in which it appears.

The aim of the present report is to show of these steps, from the choice of the subject and texts, its description, translations, difficulties, tools, to a critical reflection of the whole project.

**Mots-clés:**

La Polyneuropathie Amyloïde Familiale, «maladie des pieds», Corino de Andrade, traduction, base de données terminologique.

**Résumé**

La Polyneuropathie Amyloïde Familiale, appelée plus généralement, au Portugal, «doença dos pézinhos» («maladie des pieds») a été décrite, pour la première fois, par le Professeur Corino de Andrade, en 1952, celui-ci ayant découvert la pathologie chez des malades de la région de Póvoa de Varzim. Par la suite, il a prouvé que la maladie est endémique des villes de Póvoa de Varzim et de Vila do Conde. De façon à évaluer le niveau de développement des études de la maladie en France et à savoir si une traduction sur le sujet serait pertinente, des recherches ont été réalisées sur *internet*. Aucune occurrence n'a été considérée très importante dans le pays gaulois et on a, ainsi, décidé, de divulguer les travaux réalisés au Portugal, par le biais de traductions de textes scientifiques. Notre *corpus* est donc constitué d'articles appartenant à la revue *Sinapse : Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia*, datée de mai 2006. Grâce à ces textes, on peut faire un bilan de cinq décennies d'études réalisées au Portugal.

La traduction de ces articles a impliqué la création d'une base de données terminologique, dans la mesure où le langage technique peut être très utile pour un public un peu moins spécialisé dans le domaine de la santé.

Ce rapport prétend aborder les différentes phases par lesquelles est passée la traduction – le choix du thème et des articles, leur description, les traductions, les difficultés trouvées – et les outils qui ont été utilisés, le travail devant aboutir à une réflexion critique qui porte sur tout le projet.



## Índice

Índice de Siglas / Acrónimos

Índice de Figuras

Introdução.....	1
1. Enquadramento concetual do trabalho.....	5
1.1 – Escolha do tema.....	7
1.2 – Recolha do material.....	10
2. – Recursos utilizados nas traduções.....	11
3. Breves considerações sobre o tema.....	15
3.1 – A revista <i>Sinapse</i> .....	17
3.2 – A Polineuropatia Amiloidótica Familiar.....	18
4. Tradução e critérios de qualidade.....	21
5. Público-alvo.....	29
6. Análise e caracterização do documento.....	33
6.1 – Tipologia Textual.....	35
7. Metodologia de tradução.....	47
7.1 – O processo de tradução.....	49
7.2 – As ferramentas utilizadas na tradução.....	52
7.3 – A revisão do documento.....	56
8. Dificuldades e estratégias.....	59
8.1 – Problemas terminológicos.....	61
8.2 – Outros problemas.....	65
9. Elaboração da base de dados terminológica.....	69
10. Reflexão crítica.....	73
Conclusão.....	79
Referências.....	83
Apêndices	
Tradução dos artigos	
Base de dados terminológica	
Anexos	
Textos de partida	

## Índice de Siglas / Acrónimos

**AFO** - Anklefoot-orthèses

**CEP** - Centre d'Études de Paramiloidose

**CMT** - Carcinome médullaire de la thyroïde

**DNF** - Dégénérescence neurofibrillaire

**EC** - Électrophorèse capillaire

**ELISA** - Détection immuno-enzymatique

**EMG** – Electromyographie

**EPR** - Épithélium pigmentaire rétinien

**FAPWTR** - *Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Register*

**FCAS** - Syndrome familial auto-inflammatoire au froid

**FMF** - Fièvre méditerranéenne familiale

**HCF** - Hypercholestérolémie familiale

**HTA** - Hypertension artérielle

**HUC** - Hôpitaux de l'Université de Coimbra

**IHC** – immunohistochimie

**IN** - Institut de Neurologie

**IRCT** - Insuffisance rénale chronique terminale

**NGAL** - Lipocaline associée à la gélatinase des polynucléaires neutrophiles

**NSM** - Polyneuropathie sensitivomotrice

**MMP-9** - Métalloprotéinase-9

**MAPA** - Mesure ambulatoire de la pression artérielle

**MIBG** - Scintigraphie à la métaiodobenzylguanidine

**PAF** – Polyneuropathie Amyloïde Familiale

**PNP** - Polyneuropathie

**RAGE** - Récepteur des produits de glycation avancée

**SNC** – Système nerveux Central

**SNP** - Système nerveux périphérique

**TRAPS** - Syndrome de fièvre périodique liée à un dysfonctionnement du récepteur de type 1A du TNF

**TPS** - Test présymptomatique

**TTR** - Transthyrétine

**TX** – Transplantation

## **Índice de Figuras**

**Figura 1** - Documento de partida antes de formatação

**Figura 2** - Documento pós-formatação e pré-tradução

**Figura 3** - Comparação entre MemoQ e Trados

**Figura 4** - Inserção dos dados do projeto

**Figura 5** - Adicionar documento no MemoQ

**Figura 6** - Criação da memória de tradução

**Figura 7** - Criação da base terminológica

**Figura 8** - Aspeto do MemoQ durante a realização de uma tradução

**Figura 9** - Diapositivo sobre o pé pendente

**Figura 10** - Tabela da página 70 (revista Sinapse)

**Figura 11** - Nomenclatura e classificação das amiloidoses em francês

## **Introdução**

Translation is not a matter of words only:  
it is a matter of making intelligible a whole culture.  
Anthony Burgess (1984)

O presente trabalho consiste na realização de um projeto de tradução que representa o culminar de cinco anos de estudos, englobando a Licenciatura em Tradução, de três anos, e o Mestrado em Tradução Especializada, de dois anos. O Mestrado permitiu-me adquirir conhecimentos na área de Ciências da Saúde e da Vida. Assim, colocaram-se todos os conhecimentos e todas as competências, adquiridos ao longo destes cinco anos, ao serviço deste projeto. Estando o mestrado centrado nessa área em específico, tornou-se claro que o tema escolhido teria de pertencer a um domínio que se enquadrasse nas Ciências da Saúde e da Vida.

A estrutura deste projeto é composta por três partes distintas: uma com um relatório, onde é feita uma análise crítica de todo o trabalho efetuado, outra com a tradução dos artigos de português para francês e, por último, uma com a base de dados terminológica, onde se encontram os termos técnicos presentes nos artigos.

Ao longo do nosso percurso académico, tivemos contacto com diferentes temáticas: tivemos de traduzir artigos científicos, bulas, folhetos, foram realizadas legendagens. Contudo, considera-se que uma das temáticas mais interessantes é aquela que se prende com as doenças neurodegenerativas e que nós abordámos na unidade curricular de Práticas Avançadas de Tradução de Francês, com a Mestre Cláudia Ferreira.

Neste caso, o aspeto mais complicado foi o de encontrar um tema que, ao ser traduzido para o público francês, tivesse pertinência, pois há já muito material produzido em francês sobre os mais diversos temas científicos. A França está, neste aspeto, mais avançada do que Portugal. Este assunto foi debatido com a orientadora, a Prof.<sup>a</sup> Doutora Maria Eugénia Pereira, e considerou-se que seria interessante proceder a pesquisas sobre uma doença neurodegenerativa «portuguesa», isto é, que tivesse origem em Portugal. Rapidamente se chegou ao tema que viria a ser escolhido: «A Polineuropatia Amiloidótica Familiar», mais conhecida por «Doença dos pezinhos».

O projeto parte, pois, da tradução de vários artigos de diferentes autores sobre a Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF). No que diz respeito à relevância deste

projeto, é importante salientar que a investigação nesta temática foi realizada em Portugal por Corino de Andrade, pioneiro nesta área. Os primeiros casos apareceram na Póvoa de Varzim e em Vila do Conde. Esta doença envolveu, e envolve ainda hoje, muitas controvérsias e discussões na comunidade científica, pois muito falta ainda descobrir sobre ela. Grandes nomes investigaram sobre esta patologia, tal como, Egas Moniz, Pedro Pinho e Costa, João Resende, Jorge Silva e Horta, Joachim Friedrich Wohlwill, entre outros, mas o culminar da investigação aconteceu com a publicação de Corino de Andrade, na revista *Brain*, «A Peculiar Form of Peripheral Neuropathy; familiar atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves» (*Brain*, 1952: 408-427). O artigo é, ainda hoje, a referência mais citada da literatura científica portuguesa. Ao longo da sua vida, Corino de Andrade fundou inúmeros centros, tal como o Centro de Reanimação Respiratória do HSGA, em 1962, criou a primeira Unidade de Traumatologia Crânio-Encefálica em Portugal, em 1967. Pelo seu trabalho, foi-lhe atribuído o Doutoramento «Honoris Causa» pela Universidade de Aveiro.

A doença que, inicialmente, foi descoberta em Portugal, apareceu sob outras formas noutros países, nomeadamente no Japão, na Suécia e na Ilha da Maiorca.

Ligada à doença está a questão do transplante hepático, pois Portugal tornou-se um dos principais países a realizar este tipo de transplante, devido, em grande parte, a esta patologia.

Assim, tendo em conta a origem da doença e o interesse que ela tem vindo a suscitar, a Polineuropatia Amiloidótica Familiar foi o domínio escolhido para a realização deste projeto.

Os artigos foram selecionados de acordo com a pertinência, pois, infelizmente, era impossível traduzir a totalidade dos textos, sendo limitado o tempo definido para a realização do projeto. Os artigos foram retirados da revista *Sinapse – Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia*, Suplemento 1, volume 6, nº1 de maio de 2006. Este volume, intitulado «Centenário do nascimento de Corino de Andrade», é uma homenagem a Corino de Andrade, ao seu percurso de vida e ao trabalho realizado.

Os artigos são, por isso, de caráter essencialmente informativo e científico, pois cada autor explica o que, sobre esta doença, já foi realizado, o que está a ser feito e o que falta, ainda, descobrir. Pressupõe-se, então, que os textos sejam dirigidos a um

público muito especializado, visto que a linguagem é científica, técnica e que o nível terminológico é altamente especializado.

No entanto, a estrutura do texto é simples e clara: cada artigo começa com o respetivo título, em português e em inglês, seguindo-se o nome do autor e o da instituição a que este pertence; depois, surge um resumo, este também em português e em inglês (não aparece *abstract* nos artigos «Anestesia para transplante hepático no doente com Polineuropatia Amiloidótica Familiar» e «Transplantação hepática na Polineuropatia Amiloidótica Familiar»), seguindo-se o artigo. Em cada página, o texto encontra-se dividido em duas colunas, podendo-se encontrar imagens, mas estas não são muito frequentes. No fim de cada artigo, aparece a bibliografia e, finalmente, o endereço e o contacto do autor do artigo.

Em alguns casos, optou-se por traduzir, apenas, o resumo, pois, tal como foi referido anteriormente, o prazo para a realização do projeto é curto e não foi, por isso, possível traduzir integralmente todos os textos. No entanto, procurou-se, com a tradução dos resumos, despertar a vontade de saber mais sobre o assunto.

Houve um grande cuidado em realizar uma tradução de qualidade, que fosse compreensível para o público-alvo e que mantivesse os termos técnicos usados no texto original. Por vezes, foi necessário reformular certas frases, pois registaram-se alguns erros gramaticais e estilísticos no texto de partida, mas houve sempre a preocupação em manter a informação inicialmente transmitida pelo autor.

Neste relatório, procede-se a uma análise crítica do trabalho, caracterizando-se os artigos de partida, explicitando o processo da tradução seguido, as ferramentas utilizadas, as fases pré e pós tradução, de acordo com as dificuldades e as estratégias encontradas e que foram seguidas.

A pesquisa sobre o tema em questão apoiou-se em textos científicos paralelos, em teses e dissertações, a partir de motores de busca, e em algumas recursos terminológicas (dicionários unilingues, bilingues e glossários). Infelizmente, não existe nenhum livro na biblioteca da Universidade de Aveiro sobre o tema do projeto, pelo que o material obtido foi adquirido, em grande parte, na *Internet*.

Finalmente, foi elaborada uma reflexão crítica sobre o processo de tradução e sobre o contributo que este projeto final pode vir a ter no desenvolvimento de competências técnicas e na consolidação de novos conhecimentos. Em apêndice

encontram-se os textos de chegada e a base de dados terminológica e em anexo os textos de partida.



## **1. Enquadramento concetual do trabalho**



Nesta parte do trabalho, abordar-se-ão a escolha do tema, a recolha do material e os recursos que foram utilizados para a realização das nossas traduções.

### **1.1 – Escolha do tema**

O grande problema, na procura do tema do projeto, prendia-se com o facto da língua de chegada ter de ser o francês. Era, pois, necessário encontrar um tema que, ao ser traduzido para essa língua, fosse pertinente e interessante para o público-alvo. Com efeito, muitos dos temas da área da Saúde e das Ciências da Vida são já estudados nos países francófonos e existe, por isso, muito material e muita informação.

Tendo já sido escolhida a grande área temática, as doenças neurodegenerativas, discutiu-se a escolha do tipo de patologia com a orientadora encarregada da supervisão do projeto, a Prof.<sup>a</sup> Doutora Maria Eugénia Tavares Pereira, que me aconselhou uma doença cuja origem se encontrasse essencialmente em Portugal: a Polineuropatia Amiloidótica familiar, mais conhecida por «doença dos pezinhos».

Realizaram-se, então, pesquisas na *internet* sobre esta patologia e, durante as mesmas, surgiu, em formato PDF, a publicação *Sinapse – Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia*, Suplemento 1, volume 6, nº1 de maio de 2006. Sendo uma revista exclusivamente dedicada à vida e à obra de Corino de Andrade, pioneiro na

investigação sobre a Polineuropatia Amiloidótica Familiar, a minha escolha recaiu logo sobre esta publicação (veja-se, a este respeito, Gonçalves e Barros, 2002).

Após a leitura do documento integral, verificou-se que ele era de grande interesse científico. Encontra-se dividida em duas partes: a primeira relata a vida e a obra de Corino de Andrade, e possui imagens do seu percurso, a segunda aborda mais concretamente a doença em questão, a Polineuropatia Amiloidótica Familiar. Mais do que a vida de Corino de Andrade, o ponto de interesse da revista reside na obra que ele realizou, nomeadamente, na pesquisa sobre a Polineuropatia Amiloidótica Familiar.

Cada artigo é composto por um título, que se encontra acompanhado pela tradução em inglês, em itálico; de seguida surge o nome do autor, com a indicação da instituição a que pertence. Antes do texto principal, encontra-se um resumo em português e o seu equivalente em inglês.

Segundo Edite Estrela, no livro *Saber escrever uma tese e outros textos*:

O resumo contém uma síntese do trabalho, salientando os seus aspetos fundamentais e mais inovadores. (Estrela, 2009: 18)

O artigo aborda os diversos aspetos da doença. Todos os autores fizeram, ou fazem, parte da investigação sobre esta patologia em Portugal. Cada artigo é uma viagem no tempo, pois mostra a evolução que houve no conhecimento da doença e perspetiva o futuro.

Pelas pesquisas realizadas, tanto na biblioteca da Universidade de Aveiro como em sítios francófonos, poucas são as informações sobre a Polineuropatia Amiloidótica Familiar. Na biblioteca da Universidade de Aveiro, não há nenhum livro português ou estrangeiro sobre essa temática. Nos sítios francófonos só foram encontradas algumas associações, que fornecem alguma informação, e dissertações, mas não existe nenhum sítio especializado sobre a patologia.

Este facto foi determinante para a escolha do tema, pois a tradução destes artigos poderá ser útil para pacientes ou até mesmo para familiares de pacientes que queiram saber mais sobre as origens desta patologia, especialmente porque ela é hereditária. Não sendo a doença exclusiva a Portugal, pois novos focos foram aparecendo no Japão, na Suécia e noutros países, é essencial que se proceda a uma

maior difusão da informação científica disponível, de forma a proporcionar mais conhecimento sobre a doença.

Assim, espera-se que, com este projeto, se contribua para um aumento do conhecimento científico, ainda que muito falte investigar sobre a doença, pois até à data, não se descobriu nenhuma forma de cura, mas apenas se conseguiu impedir que ela evoluísse através de um transplante hepático. Ora, o facto é que, e apesar de ter havido uma evolução, no que diz respeito ao seu tratamento, a lista de espera que existe para o transplante hepático é grande e, por isso, a percentagem de sobrevivência não é muito elevada, pelo que os investigadores de Portugal desenvolveram num novo método: o transplante em dominó ou sequencial.

A falta de informação em sítios franceses é grande, comparativamente com os sítios portugueses, pelo que o objetivo do nosso trabalho também visa colmatar esta discrepância.

Este trabalho também pretende enriquecer os conhecimentos na área da tradução em ciências da saúde, pois um tradutor não deve apenas saber traduzir, mas também deve saber da área na qual está a traduzir, pois só assim realizará um trabalho de qualidade.

To know another language and not his culture is a very good way to make a fluent fool of yourself.

Dr. Winston Brembeck (1977)

## **1.2 – Recolha do material**

Uma vez escolhido o tema, houve, então, a necessidade de fazer pesquisa. Numa primeira fase, procuraram-se textos paralelos na língua de partida. Infelizmente, não tendo sido encontrada nenhuma obra na biblioteca da Universidade de Aveiro, procedeu-se a uma pesquisa através da *internet*.

Realizou-se uma pesquisa global em linha, visitando todos os sítios que apareciam para, assim, chegar a textos paralelos mais especializados e focados no assunto. Este tipo de tarefa permite ao tradutor familiarizar-se com o tema, conhecer

o tipo de linguagem, entender a terminologia e, assim, facilitar o processo de tradução, minimizando possíveis erros e colmatando dificuldades.

The information search and management that a translator (and a translation company) carries out includes all the information search and management tasks that any information manager carries out except that the search is focused on the translation job in hand and informers not documents (besides the readily available Web resources) are the highest priority, simply because, once again, time to market is always extremely short. (Gouadec, 2007:22)

Os textos paralelos foram muitos; consultou-se: a *Infopédia*, onde apareceu um artigo sobre «a doença dos pezinhos»; a página da associação portuguesa de Paramiloidose; dissertações; bibliotecas em linha de várias universidades; o sítio *Mednet*, que possui um bom texto informativo sobre a patologia. Um dos sítios muito interessantes foi o do *Grupo de amigos e portadores de Polineuropatia Amiloidótica Familiar*, pois nele se pode encontrar muita informação, quer geral, como o número de doentes em Portugal, quer mais específica, como as terapias que podem ser usadas.

Os dicionários especializados em Saúde, que se podem encontrar em linha, como a *Medipédia*, *Médicos de Portugal*, também foram de grande ajuda na procura de conhecimento sobre a doença. Encontrámos, também, no sítio da Infarmed, as indicações necessárias sobre os medicamentos que se encontram citados no texto de partida.

### **1.3 – Recursos utilizados nas traduções**

O uso de recursos de apoio à tradução é algo de essencial para qualquer tradutor, pois, tal como o nome indica, eles apoiam o tradutor na sua tarefa, proporcionando, assim, uma maior qualidade na tradução.

As gramáticas são uma componente essencial no processo da tradução de um artigo, pois ajudam a compreender a organização e o funcionamento de uma língua.

O uso de dicionários, tanto bilingues como monolingues, também é importante. Os dicionários bilingues são um recurso muito importante para um tradutor, pois

ajudam na tarefa da tradução, visto que o tradutor não é detentor de todo o saber e necessita de bons dicionários bilingues. Os dicionários monolíngues são igualmente importantes, pois uma palavra pode ter significados diferentes consoante o contexto. É necessário possuir um bom dicionário monolíngue, de forma a poder encontrar os vários sentidos de uma palavra e, assim, conseguir escolher o mais adequado para a tradução em questão. Como exemplos de dicionários portugueses, foram utilizados a *Infopédia*, *O Grande Dicionário Universal*, o *Michaelis* e, ainda, os dicionários da *Porto Editora*. No que diz respeito a dicionários franceses, foram usados o *Larousse*, *Le Dictionnaire*, o *Lexilogos* e a *Encyclopaedia Universalis*. De entre os dicionários bilingues, foram utilizados a *Infopédia*, o *EUDict* e a *Webster*.

Procurou-se também apoio nas bases de dados terminológicas, pois estas ajudam o tradutor a situar-se no contexto científico pretendido.

In fact, if the terminology is not available the translation will not be adequate. Besides, terminology is a highly sensitive substance since it is the sign of knowledge ability and technical competence and even the slightest error may have quite impressive consequences. (Gouadec, 2007: 22)

A IATE (InterActive Terminology for Europe) foi a mais utilizada porque é, sem dúvida, uma das bases de dados mais conhecida e reconhecida pelos tradutores especializados, pois a pesquisa é mais focalizada, o interessado podendo escolher, no meio de várias opções, a mais adequada para a pesquisa em questão, o que leva forçosamente a um resultado mais sólido. Contudo, pôde verificar-se que a IATE tem uma falha a nível do conteúdo pesquisado, pois várias foram as vezes em que a pesquisa não levou a qualquer resultado.

Para remediar este facto, os motores de busca, mais especificamente o *Google*, foram bastante úteis, pois permitiram a pesquisa de textos paralelos na língua de chegada, o que facilitou a aquisição de novos conhecimentos terminológicos, úteis para a realização da tradução.

Electronic bibliographical databases can be very helpful when looking for things such as introductory books on a given subject or when trying to find out whether a certain dictionary or encyclopaedia already exists for the languages you are working in. (Austermühl, 2001: 68)

Os textos paralelos consultados na língua de chegada, ou seja, o francês, foram relativamente escassos, pois não há quase nenhum sítio especializado nesta patologia. Um dos principais sítios consultados foi o *Le Centre de Référence Maladies Rares*.

Os dicionários especializados na área da saúde foram bastante úteis, especialmente na língua de chegada, entre eles, mencionam-se o *Doctissimo – Dictionnaire médical*, *Le dictionnaire médical Lexilogos*, os diversos dicionários do sítio *Medisite*, contudo, o *Larousse médical* foi, certamente, uma das fontes mais utilizadas, tal como o sítio de *Vulgaris-médical* e *L'internaute Encyclopédie*, que têm muito conteúdo interessante, nomeadamente hiperligações para outros dicionários e revistas da especialidade.

Uma outra tarefa, que se revelou ser muito útil – e, pelo facto, foram-lhe dedicadas muitas horas de trabalho –, foi a construção da base de dados terminológica. Após a leitura e a escolha dos artigos a traduzir, realizou-se um levantamento seletivo da terminologia existente. Com a ajuda de todas as fontes mencionadas acima, procedeu-se a uma análise minuciosa dos termos. Na base de dados terminológica realizada, o termo é utilizado na língua de partida, seguindo-se da sua sigla, se existir, da definição, com a respetiva fonte, e por fim, do sinónimo do termo, se for esse o caso. As mesmas opções foram tomadas para a língua de chegada.

O objetivo desta base de dados terminológica é ajudar o tradutor na realização da sua tarefa, pois, sendo pesquisados antes da realização da tradução, os termos técnicos ajudam a melhor compreender o texto de partida e facilitam a tradução. Depois, a base de dados terminológica também pode ser uma ajuda para o público-alvo, facilitando quer a leitura do texto de partida quer do texto de chegada.



## **2. Breves considerações sobre o tema**



Como já o referimos, optou-se pela patologia Polineuropatia Amiloidótica Familiar, pelo facto de esta ser uma doença rara e de não haver muita informação em França, na medida em que ela é endémica de Póvoa de Varzim e de Vila do Conde.

### **2.1 – A revista *Sinapse***

Os artigos escolhidos para a realização do projeto foram retirados da revista *Sinapse – Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia*, suplemento 1, volume 6, nº1 de maio de 2006.

A *Sinapse* é uma revista médica, da propriedade da Sociedade Portuguesa de Neurologia (SPN), e é publicada em edição clássica e em suporte eletrónico.

A *Sinapse* é igualmente o órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Neurologia (SPN), incluindo as secções e os grupos de estudos da Liga Portuguesa Contra a Epilepsia (LPCE), da Sociedade Portuguesa de Cefaleias (SPC), da Sociedade Portuguesa de Estudos de Doenças Neuromusculares (SPEDNM) e da Sociedade Portuguesa de Neuropatologia (SPNp).

O objetivo da *Sinapse*, enquanto revista, é defender e promover a neurologia clínica portuguesa, a preservação da memória das instituições, a abertura e acessibilidade a pessoas e a instituições, etc. Isto tudo, é regularizado por normas estritas. (Veja-se «Sinapse-Norma». Disponível em formato PDF em: [cgmdesign.fatcow.com/spn/pdf/sinapse\\_normas\\_06.pdf](http://cgmdesign.fatcow.com/spn/pdf/sinapse_normas_06.pdf))

## 2.2 – A Polineuropatia Amiloidótica Familiar

A Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF), também conhecida por Paramiloidose, «Doença dos pezinhos» ou, ainda, «Doença de Corino de Andrade», está associada à deposição nos tecidos, em particular nos nervos, de uma substância fibrilar altamente insolúvel, designada por amiloide. As fibras de amiloide são constituídas por subunidades de uma proteína do sangue que transporta hormonas da tiróide e Vitamina A. A patologia é assim descrita pelo sítio *Grupo de amigos e portadores de Polineuropatia Amiloidótica Familiar*:

Esta doença é causada pela alteração da estrutura de uma proteína produzida essencialmente pelo fígado, a transtirretina, que é depositada particularmente no sistema nervoso periférico (SNP), dando origem a uma polineuropatia sensitivo-motora progressiva. (<http://www.gappaf.com/sobre-a-paf/informacao-geral-paramiloidose/>)

A PAF conduz à morte em poucos anos. Na *Infopédia* em linha, na enciclopédia especializada em *Ciências Naturais e Exatas*, a doença é descrita da seguinte forma:

A paramiloidose, com incidência predominante nas regiões piscatórias, sobretudo do Norte e Centro de Portugal, é uma doença de transmissão genética, crónica e progressiva que, manifestando-se normalmente por volta dos 20/40 anos (pode, no entanto, surgir em idades mais tardias), apresenta uma evolução rápida, conduzindo o paciente à morte - a sobrevivência de um doente com esta patologia é, em média, de cerca de 10 anos. ([http://www.infopedia.pt/\\$doenca-dos-pezinhos](http://www.infopedia.pt/$doenca-dos-pezinhos))

Foi em 1939 que o Prof. Dr. Mário Corino da Costa Andrade observou, pela primeira vez, uma doente com sintomas diferentes dos encontrados nas doenças neurológicas. A doente, com 37 anos, era natural de Póvoa de Varzim e as suas queixas e sintomas eram semelhantes aos dos outros habitantes da região.

Corino de Andrade e a sua equipa de investigadores foram diretamente para o lugar onde se encontrava o foco da doença, Póvoa de Varzim, para analisar os sintomas. A doença é endémica de Póvoa de Varzim e de Vila do Conde, pois tem mais de um milhar de pessoas portadoras que são provenientes de cerca de 500 famílias.

Em 1952, o Prof. Dr. Mário Corino da Costa Andrade publicou, na revista *Brain*, a primeira comunicação sobre a doença, que foi, e ainda é, um documento de referência na medicina portuguesa.

Em 1969, foi criado o centro de Estudos de Neurologia, atualmente Centro de Estudos de Paramiloidose, instituição que visa promover o rastreio da doença, proceder à sua observação e ao seu tratamento.

Sendo a PAF uma doença de transmissão genética, todos os descendentes de uma pessoa com PAF vivem na dúvida, não sabendo se podem vir, ou não, a contraí-la, já que se sabe que, destes descendentes, 50% de entre eles têm probabilidade de ficar doentes.

Inundado de pedidos de consulta, o CEP ultrapassou largamente a sua capacidade de atendimento e pediu que fosse criada uma organização que reunisse as condições necessárias para prestar o atendimento aos doentes PAF. Assim nasceu, em 1979, a Associação Portuguesa de Paramiloidose.

O transplante hepático, enquanto modalidade terapêutica, iniciou-se em 1990, na Suécia, outro foco da patologia. No final de 2005, mais de 1100 casos estavam registados para transplante hepático, sendo cerca de metade de Portugal.

Devido à falta de dadores – e pelo facto de esta ser uma doença que, depois de instalada, é de progressão rápida –, estar numa lista de espera muito longa pode levar à morte ou fazer com que a doença avance para um estado grave. Nos Hospitais de Coimbra, uma outra modalidade terapêutica, capaz de ajudar os doentes, foi levada a cabo: o Transplante Hepático Sequencial – ou Transplantação Dominó. Nesse tipo de operação, o fígado excisado do doente com PAF serve de enxerto para transplante hepático de doente com doença hepática terminal.

O artigo que aborda esta questão faz parte dos textos que escolhemos para traduzir. Este procedimento médico foi alvo de longas controvérsias, levantou questões éticas, mas fez com que Portugal se tornasse pioneiro no transplante hepático.



### **3. Tradução e critérios de qualidade**





O primeiro tradutor do Ocidente, cujo nome ficou registado, foi Lívio Andrónico, que, por volta de 240 a. C., traduziu a Odisseia em versos latinos. De Cícero vem a primeira formulação do preceito de não traduzir *verbum pro verbo*, palavra por palavra. Mas será com a *Bíblia*, e suas traduções, que a discussão sobre as bases da atividade da tradução ganhará relevância.

O Renascimento é responsável pela formação das bases tradutológicas modernas e pela produção das primeiras reflexões de maior envergadura sobre a arte de tradução.

Edmond Cary, em *Les grands traducteurs français* (1963), descreve a situação da tradução no Renascimento da seguinte forma:

Au siècle de Dolet, la bataille de la traduction faisait rage. La Réforme n'avait-elle pas été avant tout une querelle de traducteurs? La traduction était devenue une affaire d'Etat et une affaire de religion. [...] Les langues vulgaires sont alors en train de prendre corps et de se mesurer avec les langues antiques; des pensées nouvelles surgissent, et les penseurs se cherchent des cautions dans l'antiquité. Tous les sujets deviennent brûlants. Le simple fait de traduire constitue déjà un péril. La première Bible traduite par référence au grec avait été brûlée: le grec était une langue impie et le retour aux sources ne pouvait être que suspect. [...] L'humanisme de la Renaissance brisa ce carcan. Et, du coup, on vit s'épanouir une théorie de la traduction. En ce XVI<sup>e</sup> siècle, tous parlent à l'envi de l'art de traduire (Apud Furlan, 2005: 7).

Lutero considerava indispensável o conhecimento das línguas e literaturas da Antiguidade para a prática de uma verdadeira teologia (Veja-se Bocquet, 2000: 50). Numa das suas *Tischreden* (1532), Lutero define, assim, a tradução:

*Vere transfere est per aliam linguam dictum applicare suae linguae.*<sup>1</sup> (Lutero, 1532: II nº 2771 a-b)

Para Étienne Dolet, escritor, tradutor e poeta renascentista, a tradução não pode ser literal, mas livre, criativa e profunda. Não se trata apenas de traduzir o sentido de partida ou de o reconstruir de qualquer maneira, mas de harmonizar o conjunto para que cada parte ocupe o lugar que lhe corresponde, de recriar o texto de partida com correção e eloquência.

Na época do Renascimento, foram produzidos diversos livros sobre a problemática da teoria da tradução:

❖ Itália:

Gianozzo Manetti, *Apologeticus*, 1456/59

Sebastiano Fausto da Longiano, *Dialogo del modo de lo tradurre d'una in altra lingua secondo le regole mostrate de Cicerone*, 1556.

❖ Alemanha:

Martin Lutero, *Ein Sendbrief vom Dolmetschen*, 1530, e *Über die Psalmen und Ursachen des Dolmetschens*, 1531.

❖ Espanha:

Juan de Valdés, *Diálogo de la lingua*, 1533.

❖ França:

Étienne Dolet, *La manière de bien traduire d'une langue en aultre*, 1540.

Jacques Peletier Du Mans, *Des traductions*, en *Art poétique*, 1555.

---

<sup>1</sup> A verdadeira tradução é a adaptação do que foi dito numa língua estrangeira na sua própria língua.

Não existe tradução ideal, em termos absolutos, pois há muitas maneiras de se traduzir um mesmo texto. Nunca há uma só tradução certa ou correta. Normalmente, opta-se por uma solução de tradução, optando-se por uma palavra em vez de outra. A tradução é considerada por Wolff,

[...] uma «nova prosa artística», que é única na escolha das palavras e construção da frase, no emprego de todos os meios estilísticos, na fluência, ritmo e sonoridade da língua (Apud Furlan, 2004:8)

Um tradutor precisa de ser, antes de tudo, um grande leitor e de ter a capacidade de interpretar o texto original, uma vez que terá que tomar as decisões certas no momento da tradução. Mesmo não sendo possível especializar-se em todas as áreas, o tradutor tem que ter conhecimentos básicos em todas elas e, em algumas, conhecimentos avançados; também tem de ter um conhecimento perfeito da língua materna. No caso de textos de especialização, ele deve pensar no público-alvo, e, se for o caso, tem de se tornar engenheiro, político, filósofo, médico, etc.

Sobre este ponto, Albrecht Neubert, no seu livro *Competence in Language, in Languages, and in Translation* (2000),

Translators should be specialists in all areas in which they have to operate as part of their professional work. We should however note that in our modern age, where more and more experts are proud that they know more and more about less and less, their very speciality is their expertise. Translators, however, are actually supposed to have specialist knowledge about more and more. (Neubert, 2000: 3)

Segundo a norma Europeia EN 15038 (que visa certificar os serviços de tradução em conformidade), as competências do tradutor devem ser as seguintes:

- ❖ **A competência de tradução:** é a capacidade de traduzir textos a nível profissional; o tradutor deve ter a capacidade de avaliar os problemas da compreensão e da produção de texto, de entregar o texto traduzido, em conformidade com o acordo previamente estabelecido com o cliente, e de explicar as razões pelas quais determinadas opções foram tomadas.

- ❖ **A competência linguística e textual na língua de partida e de chegada:** corresponde à capacidade de compreender a língua de partida e de ter um domínio completo da língua de chegada.
- ❖ **A competência de pesquisa, aquisição e processamento de informação:** corresponde à capacidade de adquirir eficazmente os conhecimentos linguísticos e especializados adicionais, necessários à compreensão do texto de partida e à produção do texto de chegada.
- ❖ **A competência cultural:** diz respeito à capacidade de fazer uso da informação sobre o ambiente cultural, os padrões comportamentais e os sistemas de valores que caracterizam as culturas de chegada e de partida.
- ❖ **Competência técnica:** engloba as capacidades e habilidades exigidas para a preparação e produção profissional de traduções; diz também respeito à capacidade de usar as modernas ferramentas de tecnologia de informação e bases terminológicas<sup>1</sup>.

O controlo de qualidade de uma tradução percorreu um longo caminho desde o processo tradicional (que constituía em pouco mais do que a verificação gramatical e ortográfica e se apoiava em alguns critérios subjetivos definidos pela equipa interna da empresa) até ao processo formal, orientado para o cliente, em que o produto, o utilizador e a funcionalidade são os fatores-chave do controlo de qualidade (que também abrange formatação, hiperligações, referências cruzadas, paginação, cumprimento de guias de estilo, entre outros), com vista o cumprimento de prazos, a redução dos custos e a gestão de grandes equipas de recursos *freelance* externas à empresa.

O processo de controlo de qualidade tem como vantagens:

- ❖ a introdução de ações preventivas e corretivas para assegurar o nível de qualidade pretendido;

---

<sup>1</sup> Estas informações foram tiradas da sebenta criada ao longo das aulas de Teoria e Metodologia de Tradução II, leccionadas pela Prof.ª Doutora Maria Teresa Roberto.

- ❖ a execução das tarefas de modo correto e eficaz, evitando assim a repetição desnecessária do trabalho e assegurando menos custos na produção;
- ❖ a verificação pelo gestor do projeto da conclusão efetiva do trabalho;
- ❖ uma comunicação mais rápida e eficaz entre as equipas;
- ❖ entre outros<sup>2</sup>.

Num documento desta natureza, ligado a um tema que se prende com a saúde, o tradutor tem de ter sempre em mente o público-alvo, e, neste caso, sabe-se que este último é especializado; por tal facto, emprega terminologia complexa e específica. Este tipo de texto requer um conjunto de competências por parte do tradutor, nomeadamente, e antes de tudo: as da leitura e compreensão do texto de partida, a da realização de uma tradução fidedigna, que emprega a terminologia correta, a da utilização de ferramentas atuais de tecnologia, a da correção linguística (gramática, semântica, pontuação, ortografia) e, ainda, a da adaptação da cultura da língua de partida à da língua de chegada (formato da data e hora, unidades de medida, unidades monetárias).

Todas as competências e todos os cuidados a ter por parte do tradutor fazem com que a qualidade do produto final seja ainda maior. Tal foi, precisamente, o objetivo deste projeto: realizar uma tradução de especialidade que fosse fiel ao texto de partida, de forma a transmitir a ideia inicial ao público-alvo especializado.

---

<sup>2</sup> Optou-se, mais uma vez, por retirar as indicações da sebenta das aulas de Teoria e Metodologia de Tradução II.



## **4. Público-alvo**





Sendo a revista *Sinapse* uma revista médica, o público-alvo não é geral, mas específico, ou seja, ela pode interessar a comunidade estudantil da área da saúde, um público semi-especializado ou especializado. A. Freire Gonçalves, presidente da Sociedade Portuguesa de Neurologia, faz uma pequena referência ao tipo de público na introdução da revista *Sinapse*,

Pretendemos, além disso, que este conjunto de textos adquira utilidade prática para estudantes, médicos e todos os que apoiam doentes com PAF ou lidam com as suas famílias. Como Corino de Andrade gostaria. (2006: 3)

Os termos técnicos não são acompanhados de explicação, de definição, o que reforça a ideia de que estes textos são destinados a profissionais da saúde. Eles têm um carácter informativo e científico e aborda os estudos feitos no passado, no presente e o que se perspectiva, no âmbito da patologia, para o futuro.

Outro facto notório é que todos os artigos que pertencem à revista têm como autor um médico ou especialista na área da saúde, quer esteja ou não habituado a lidar com a Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF).

Com estes artigos, pretende-se fazer um balanço da doença, desde a sua descoberta por Corino de Andrade e os sucessivos estudos que se seguiram, até às pesquisas dos dias de hoje e as perspectivas futuras – fontes fornecidas no final de cada artigo vêm dar fundamento a tudo o que está a ser referido no corpo dos textos.

Os assuntos são variados, abrangem diversas temáticas, como o diagnóstico, os sintomas, o tratamento, o transplante hepático ou, ainda, o transplante hepático sequencial.

Sendo que muitas foram as polémicas e que inúmeras questões éticas continuam a ser levantadas, um profissional de saúde interessado, pode, graças à leitura destes artigos, ter uma ideia pessoal sobre a doença e decidir fazer investigação, ajudando, assim, ao avanço científico nessa área.

## **5. Análise e caracterização do documento**



Nesta parte analisar-se-ão os documentos utilizados para a tradução, de forma a respeitar a sua caracterização e o seu tipo de linguagem; em suma, a sua especialidade.

### 5.1 Tipologia Textual

É preciso, antes de mais, definir a tipologia textual, isto é, a característica que define o texto: que tipo de composição é a sua, como é que ele vai ser apresentado no seu processo de criação, por uma narração, uma descrição, uma argumentação ou por uma exposição.

Para Marcuschi, no seu livro *Géneros textuais: definição e funcionalidade* (2002), o termo tipologia textual é usado,

para designar uma espécie de sequência teoricamente definida pela natureza linguística de sua composição (aspetos lexicais, sintáticos, tempos verbais, relações lógicas). (Apud Freitas, 2009: 8)

O uso da língua, em contextos reais, dá origem aos mais diversos tipos de texto, que não devem ser confundidos. Douglas Biber, no seu livro *Variation Across Speech and Writing* (1991), diz

I distinguish “genres” from “text types”, genres characterize texts on the basis of external criteria, while text types represent groupings of texts that are similar in their linguistic form, irrespective of genre. (Biber, 1991: 170)

Os níveis estruturais de um texto, a sua macro e microestruturas, devem também ser analisados. A partir das proposições geradas na interpretação semântica – tanto aquelas originadas pelas informações explícitas como as originadas pelas inferências –, o leitor tenta constituir a coerência global do texto. Assim, a partir de proposições, formam-se as macroproposições de diversos níveis, construindo-se, assim, a macroestrutura textual. A microestrutura, segundo Sautchuk (2003), decorre da estruturação linguística do texto: um sistema de instruções textualizadoras de superfície, organizadoras da construção linear do texto, articulam palavras e frases e são os elementos responsáveis pela coesão.

No caso dos artigos selecionados para a realização deste projeto, podemos verificar que a forma como eles se encontram formatados remete para a estrutura típica de um artigo científico. O objetivo do texto científico é transmitir e divulgar conhecimentos científicos e tem como características universais a objetividade, a clareza, a impessoalidade, a formalidade, a linguagem técnica e os recursos adequados (notas de rodapé, citações, referências).

A estrutura textual de um artigo científico é praticamente sempre a mesma, e o mesmo acontece com os textos de partida escolhidos para o projeto. Esta estrutura é constituída por: o título, o nome dos autores e a instituição a que pertencem, o resumo em português e em inglês (não aparece *abstract* nos artigos «Anestesia para transplante hepático no doente com Polineuropatia Amiloidótica Familiar» e «Transplantação hepática na Polineuropatia Amiloidótica Familiar»), as palavras-chave, o conteúdo (introdução, desenvolvimento textual e conclusão) e as referências bibliográficas.

No texto de partida, cada parte é claramente separada: o título de cada artigo é bastante destacado, pelo tamanho e pela fonte da letra – negrito, seguindo-se o nome do autor e a indicação do serviço e da instituição a que pertence. A escolha do negrito permite delimitar as várias partes que constituem o texto, podendo o leitor facilmente tomar conhecimento do assunto do texto e do autor do mesmo. De seguida, aparece o resumo, com a sua tradução em inglês. Por último, as palavras-chave ajudam a perceber quais os termos mais relevantes do artigo (é preciso escolher

cuidadosamente estas palavras, pois o leitor saberá, através delas, qual o conteúdo do texto e delas dependerá se o leitor o vai ler ou não).

No que diz, agora, respeito ao texto propriamente dito, este é constituído pela introdução, pelo corpo do texto e pela conclusão, cada um dos momentos encontrando-se claramente delimitado.

Na parte pós-textual encontra-se a bibliografia, que varia de artigo para artigo, consoante a temática estudada.

No que diz respeito aos aspetos gráficos, podemos verificar que os artigos se encontram divididos em duas colunas, à exceção dos elementos textuais que servem de legenda às figuras ou tabelas, quando estas últimas são demasiado grandes para caberem, apenas, numa coluna. É importante notar que as imagens e tabelas não são frequentes, aparecem principalmente para mostrar o resultado de um teste ou de um exame que fora realizado durante a investigação. Esta disposição do texto é habitual em artigos científicos publicados em revistas de especialidade.

No que se refere, agora, à microestrutura do texto, é preciso destacar algumas características, tais como os grupos nominais, as enumerações, as relações interfrásicas, os tempos verbais, a forma passiva, as frases interrogativas, as siglas e os acrónimos.

- **Os grupos nominais**

Os grupos nominais, em contexto de linguagem científica, podem tornar-se uma tarefa complexa para o tradutor, pois as frases e os grupos nominais são, normalmente, extensos e complexos. É frequente que o nome esteja acompanhado por várias palavras que o determinam, modificando-o ou completando-o. Porventura, e neste caso preciso, tudo ainda se pode tornar mais complicado derivado à presença de terminologia técnica e complexa.

Verifica-se, igualmente, a presença de enumerações: «A enumeração é uma figura de estilo que consiste na sequencialização de várias palavras, sintagmas ou orações e que tem como propósito uma intensificação do ritmo do discurso, ou uma acumulação de argumentos, sendo muitas vezes orientada para uma gradação» (cf.

[http://www.infopedia.pt/\\$enumeracao](http://www.infopedia.pt/$enumeracao)). Esta é muito utilizada em textos de teor científico:

- ❖ «a PAF é uma doença multissistémica atingindo além do sistema nervoso periférico e autonómico, o aparelho digestivo, o rim, o coração, o vítreo, de forma progressiva, podendo assumir diferentes perfis clínicos e constituindo-se na sua história natural, uma doença consumptiva e fatal».
- ❖ «Na Unidade Clínica de Paramiloidose do Hospital Geral de Santo António tivemos a felicidade de conseguir juntar um conjunto de médicos de diversas especialidades (Neurologia, Cardiologia, Nefrologia, Fisiatria, Psiquiatria, Dermatologia e Urologia), de pessoal de enfermagem, de outros técnicos de saúde (Nutrição e Psicologia) e até assistentes administrativas que assumem esta tarefa com convicção e entusiasmo».
- ❖ «Este é um trabalho multidisciplinar: médicos, enfermeira, nutricionista e psicóloga realizam um trabalho constante de ensino e diálogo com os doentes, discutindo queixas e problemas e tentando arranjar as soluções possíveis».
- ❖ «Seguem-se, em número de transplantes realizados, a França, Suécia, EUA, Reino Unido, Espanha, Brasil e Japão e ainda outros nove países com casuísticas menores».

- **Conectores interfrásicos**

A coesão de um texto depende da interdependência semântica entre as frases que o constituem, e pode ser assegurada por diferentes tipos de conectores. Várias subclasses gramaticais de palavras podem ser usadas como conectores: as conjunções, as locuções conjuncionais, os advérbios e as locuções adverbiais. Têm a função de encadear as ideias de um discurso, conferindo-lhes uma relação de sequencialidade. Eles existem em grande número, nos textos de partida. Segundo Platão e Fiorin (2003) essas



relações de sentido são manifestadas, sobretudo, por certa categoria de palavras, chamadas de conectivos ou elementos de coesão, cuja função no texto é pôr em evidência as várias relações de sentido que existem entre os enunciados” (Platão, Fiorin, 2003: 271).

Nos textos de partida encontramos conectores que visam exprimir:

❖ A adição:

- «Para além disso, a sobreposição de uma neuropatia autonómica, com alteração da vasomotricidade periférica, torna os doentes mais sensíveis ao calor e às queimaduras. Nas fases iniciais da doença».
- «E a escolha envolve questões de ordem técnica (compatibilidade de grupo sanguíneo, compatibilidade morfológica) mas também de ordem ética (perante dois candidatos, com probabilidades de sobrevida de, por hipótese, 90 e 50%, qual deve ser transplantado?)».
- «A elevada frequência com que é necessário recorrer a estes fármacos sugere como importante tê-los sempre disponíveis, bem como o equipamento apropriado para, caso necessário, se poder realizar a sua administração em infusões contínuas».

❖ A conclusão:

- «Isto é apenas parcialmente verdade, pois durante a anestesia e suporte intra-operatório podem manifestar-se outro tipo de problemas...».
- «Desde fases muito iniciais da doença observa-se um atraso do esvaziamento gástrico, o qual produz uma sensação constante de enfartamento e contribui para a perda de apetite, pois o estômago está permanentemente cheio».

❖ A explicação ou o justificativo:

- «Os doentes com PAF são transplantados apenas porque a proteína que condiciona a doença (quer na sua forma normal, quer nas suas variantes amiloidogénicas) é produzida quase exclusivamente no fígado

e o transplante tem capacidade de terminar ou reduzir drasticamente essa produção».

- «No estadio II, o doente iria manter-se pouco tempo porque prescrevemos talas mais cedo».

- «A descrição de um quadro clínico sugestivo de PAF, mesmo que tenha um diagnóstico patológico de neuropatia amiloidótica, não permite um diagnóstico preditivo seguro, já que não sabemos com segurança qual a mutação que estamos a procurar».

❖ A finalidade:

- «Para que essas unidades sejam capazes de suprir funcionalmente as unidades motoras atingidas, embora com menor *roulement* e maior fadiga».

- «Para que tal seja possível, é importante garantir o envio para o laboratório de sangue não coagulado ou hemolisado (colhido em tubo de hemograma) para permitir a separação simultânea de soro e de leucócitos para extracção de DNA».

- «A análise morfológica e morfométrica de biópsias de nervo sural de doentes PAF em diferentes estádios de progressão da doença foram levadas a cabo com o objectivo de encontrar as lesões iniciais nesta patologia».

• **Os tempos verbais**

O propósito dos textos é abordar o passado, o presente e um pouco do futuro da Polineuropatia Amiloidótica Familiar, assim, podemos encontrar tempos verbais pertencentes ao passado, ao presente e ao futuro.

Verifica-se que também existem fórmulas linguísticas de impessoalidade, que visam suscitar o afastamento do sujeito que escreve, de forma a garantir a objetividade que é própria a artigos de esta natureza. Mas isso não acontece sempre, uma vez que cada artigo tem um autor diferente e que cada um deles tem a sua

própria forma de escrever. Assim, constata-se que em alguns artigos, o autor usa a primeira pessoa do singular.

Vejamos, então, primeiro, alguns exemplos dos tempos verbais utilizados nos textos de partida:

❖ O presente do indicativo:

- «Actualmente, temos o doente jovem, cujo exame deve traduzir numa informação de relevo para o doente: o momento de transplante; avaliação da melhoria ou estabilização; o esclarecimento de sintomas novos ou complicações».
- «Os precursores das formas localizadas de amiloidose estão representados na tabela I».
- «Este “score” tem estreita correlação com um “score” clínico, embora fosse mais sensível».

❖ O pretérito perfeito simples :

- «Esta “globalização” abriu fronteiras e enriqueceu o conhecimento da PAF».
- «A amiloidose foi provavelmente reconhecida como uma doença particular no século XVII».
- «Nicholaus Fontanus, em 1639, descreveu um doente com um baço grande, em esponja, duro e preenchido por uma substância esbranquiçada».
- «A investigação destas doenças alargou a compreensão de como as fibrilas podem adotar e manter a sua conformação específica».
- «A caracterização avançou com Alan Cohen e Evan Calkins (1959) que descreveram a estrutura fibrilar da amilóide na microscopia electrónica».

❖ Pretérito imperfeito:

- «Já Corino de Andrade e Coimbra (1971) baseados em estudos neuropatológicos acreditavam que a PNP não era devida directamente à

substância amiloide».

- «Durante este período de estado já o grupo de Edurado Coelho em Lisboa chamava a atenção para a cardiomiopatia e para o compromisso do aparelho digestivo (M Ribeiro do Rosário), também aprofundado por Gouveia Monteiro em Coimbra».

- «À data do estudo, 69% apresentavam neuropatia estadio 0 – II, 19,5% estadio III e 11.5% estadio IV».

- «Pelo contrário, a eritropoietina estava inapropriadamente baixa para o valor de hemoglobina apresentado, independentemente da existência concomitante de insuficiência renal».

Os textos também usam de uma forma de frase específica: a voz passiva.

- **A voz passiva**

Em geral, a voz passiva é muito usada em artigos científicos em português, uma vez que garante a impessoalidade. Eis alguns exemplos presentes nos textos de partida:

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

- «Um dos estudos epidemiológicos pioneiros foi realizado por PE Becker, JÁ Lobo Antunes e col».

- «Com Rokitansky, em 1842, foi detalhada a "substância lardiforme" em vários doentes com tuberculose, sífilis e intoxicação pelo mercúrio».

Para além de frases de tipo declarativo, também foram encontradas frases interrogativas.

- **As frases interrogativas**

Durante a análise do texto de partida, verificou-se que os autores usavam frequentemente de frases interrogativas. Existem claras vantagens na utilização de

este tipo de frases, pois estas permitem despertar o interesse do leitor e criar uma ligação com ele, fomentando, assim, a reflexão e o debate.

Segundo um estudo iraniano, que analisou cerca de dois mil artigos científicos, os textos mais lidos são aqueles que começam com perguntas. Eis um exemplo de um artigo em que as diferentes partes do artigo estão separadas por frases interrogativas:

- «O que foi escrito?... O que falta saber?... O que sabemos?».

Perguntas de ordem ética fazem com que o leitor mantenha o seu espírito crítico em alerta:

- «E a escolha envolve questões de ordem técnica (compatibilidade de grupo sanguíneo, compatibilidade morfológica) mas também de ordem ética (perante dois candidatos, com probabilidades de sobrevida de, por hipótese, 90 e 50%, qual deve ser transplantado?)».

- «O Tx Sequencial alarga a esperança para muitos doentes, e quiçá pode ser alargado a pacientes mais jovens, ou constitui o preâmbulo de novo pesadelo, mesmo que assumido e aceite pelos pacientes?»

Encontrámos uma frase interrogativa no título de um artigo:

- «Transplante Hepático Sequencial (Dominó) – Alargar a Esperança?»

Siglas e acrónimos também fazem parte do tipo de escrita científica.

- **As siglas e os acrónimos**

As siglas e os acrónimos são palavras formadas pelas letras ou sílabas iniciais de palavras sucessivas, no entanto, estes não devem ser confundidos. A sigla é soletrada, como C.M.T. (Carcinoma Medular da Tiróide), enquanto o acrónimo é pronunciado como uma palavra, tal como PAF (Polineuropatia Amiloidótica Familiar).

Devido à comunicação médico-científica, muito raros foram os casos em que foi necessário modificar a sigla ou o acrónimo, pois estes mantinham-se inalteráveis no texto de chegada. Grande parte das siglas ou acrónimos que apareciam no texto de

partida eram nomes de proteínas, doenças ou então exames clínicos, pelo que, grande parte deles são universais e não necessitaram de tradução.

## **6. Metodologia de tradução**





Nesta parte do trabalho, abordar-se-á o processo de tradução, a ferramenta utilizada na tradução e na revisão do documento final. A metodologia que se utiliza numa tradução depende, em grande parte, do texto de partida, da sua tipologia, das suas características, mas igualmente da competência do tradutor, no que diz respeito ao conhecimento das ferramentas de apoio à tradução. A metodologia seguida pelo tradutor, e a sua capacidade em segui-la, é que irá determinar grande parte da qualidade de tradução.

Tal como foi dito anteriormente, o texto de partida para o presente projeto é de especialização médica e, por isso, tem linguagem científica, técnica e um nível terminológico especializado. Foi necessário manter o aspeto informativo dos artigos e adequar o texto de partida, de maneira a não perder o seu conteúdo terminológico.

### **6.1 O processo de tradução**

Abordar-se-á agora a forma como o texto foi preparado para a tradução. Antes de se iniciar a tradução, foi necessário tratar o texto de partida, pois a ferramenta utilizada tem algumas limitações quanto à compatibilidade com certos ficheiros. Utilizou-se a ferramenta que pode ser encontrada nos documentos PDFs, no sentido de converter o documento em RTF, formato esse que pode ser utilizado na ferramenta de tradução. Foi também indispensável apagar o texto desnecessário, pois, tal como foi dito anteriormente, não foi possível realizar a tradução da totalidade do documento de partida. Estando o texto de partida dividido em duas colunas, foi

necessário formatar o texto de outra forma para não ter problemas com as tabulações ou para não ter frases cortadas ao meio na ferramenta de tradução, pois a segmentação é feita automaticamente, com a deteção do ponto final. Eis o documento após conversão de PDFs para RTF e após formatação para poder ser utilizado na ferramenta de tradução.

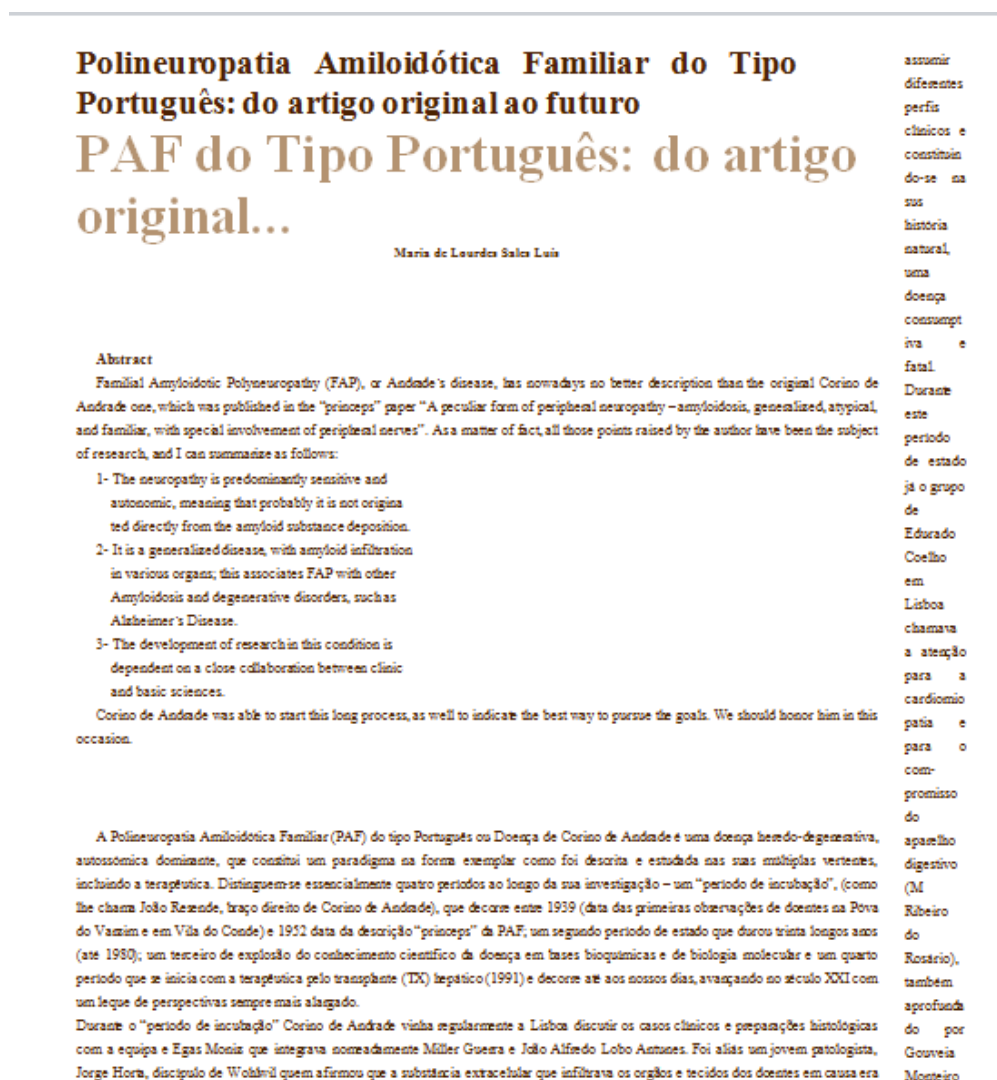


Fig. 1 – Documento de partida antes de formatação

Fonte: *Sinapse – Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia*, Suplemento 1, volume 6, nº 1 de maio de 2006.

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

### PAF do Tipo Português: do artigo original...

Maria de Lourdes Sales Luta

#### Abstract

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

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

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

A Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) do tipo Português ou Doença de Corino de Andrade é uma doença heredo-degenerativa, autossómica dominante, que constitui um paradigma na forma exemplar como foi descrita e estudada nas suas múltiplas vertentes, incluindo a terapêutica. Distinguem-se essencialmente quatro períodos ao longo da sua investigação - um "período de incubação", (como lhe chama João Resende, irmão direito de Corino de Andrade), que decorre entre 1939 (data das primeiras observações de doentes na Póvoa do Varzim e em Vila do Conde) e 1952 data da descrição "ginecops" da PAF; um segundo período de estudo que durou trinta longos anos (até 1980); um terceiro de explosão do conhecimento científico da doença em bases bioquímicas e de biologia molecular e um quarto período que se inicia com a terapêutica pelo transplante (TX) hepático (1991) e decorre até aos nossos dias, avançando no século XXI com um leque de perspectivas sempre mais alargado. Durante o "período de incubação" Corino de Andrade vinha regularmente a Lisboa discutir os casos clínicos e preparações histológicas com a equipa e Egas Moniz que integrava nomeadamente Miller Guern e João Alfredo Lobo Antunes. Foi aliás um jovem patologista, Jorge Nogueira, discípulo de Wehrli quem afirmou que a substância extracelular que infiltra os órgãos e tecidos dos doentes em causa em amiloide, com características sintomáticas particulares que lhe valeram a denominação de paramiloide. Este foi um passo importante para a identificação desta doença que Corino de Andrade trouxe à luz da publicação e do reconhecimento pela comunidade científica sob o título de "Uma forma peculiar de Neuropatia Periférica - amiloideose generalizada, atípica, familiar, com especial envolvimento dos nervos periféricos" na Revista "Brain" em 1952.

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

Fig. 2- Documento pós-formatação e pré-tradução

Fonte: *Sinapse – Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia*, Suplemento 1, volume 6, nº 1 de maio de 2006.

Este passo realizado, criou-se o projeto na ferramenta de tradução, integrando todos os componentes que foram preparados: a base de dados terminológica e o texto de partida. De seguida, abordar-se-ão a escolha da ferramenta e o processo de tradução.

## 6.2 Ferramenta utilizada na tradução

Hoje em dia, muitas são as ferramentas de apoio à tradução. A seleção de uma determinada ferramenta CAT (*ComputerAided Translation*) é grandemente determinada pela experiência do tradutor em lidar com as diversas ferramentas, o custo de cada uma delas, a qualidade, e as opções que essa ferramenta oferece ao tradutor.

The translators now needs to be familiar with different computer environments and platforms, and should be able to set up, uninstall and use any new software that happens to be required, or adapt it to specific needs and uses. (Gouadec, 2007: 91)

Devido a experiências passadas, tanto a nível académico como profissional, com o *MemoQ* e o *SDL Trados*, optou-se pelo *MemoQ*, da empresa Kilgray. Para além de ter uma plataforma intuitiva e de fácil utilização, este é de fácil contacto para os novos utilizadores e, graças às suas ferramentas, ajuda o tradutor em todo o processo da tradução e, ainda, na organização da base de dados terminológica, nas memórias de tradução e na organização dos projetos.

Graças aos descontos que a empresa faz, este programa tem um custo relativamente baixo para os estudantes, em comparação com outros programas. Por um preço inferior a 100 €, os estudantes podem ter uma licença *translator pro*. Esta aplicação, sem restrições, é grandemente vantajosa, pois não tem limites de utilização e é um programa completo.

Há uma comparação inevitável com o programa líder do mercado, o *SDL Trados Studio (SDLTS)*. No entanto, cada um tem os seus prós e contras.

## Comparing memoQ™ to SDL Trados Studio™

Benefits of memoQ™ version 3.5 translator pro over SDL Trados Studio 2009™

Feature	memoQ™	SDL Trados Studio™
<b>Translation interface and base functionality</b>		
Fully integrated, consistent translation environment	Available	Requires MultiTerm and Trados™ 2007 for full functionality
Terminology management	Included: supports simultaneous use of many term bases	Requires MultiTerm
Language Limit	None	5 for the Freelancer edition
Real-time preview ❖ enabled for Word, Excel, PowerPoint, HTML and XML files	Included (instant)	Several seconds lag in simple Word documents, not available for PowerPoint and Excel
TM-driven segmentation ❖ joining and splitting segments automatically during pre-translation for better TM leverage	Included	Not available
Automatic recognition of repetitive phrases in real-time ❖ displays frequently appearing expressions as a translation result, without interaction from the user	Included	Requires manual dictionary building, not available in the Freelance edition
Horizontal segment editor ❖ for easy editing of segments with many inline tags or long sentences	Included	Not available
Customizable auto-translatables to automatically translate any repetitive pattern based on rules	Included	Not available
Translation Memory editor	Included	Included
Term Base editor	Included	Requires MultiTerm
Quality Assurance module	Available	Available

Fig. 3. Comparação entre MemoQ e Trados

Fonte: <http://kilgray.com/memoq/memoQvsTrados09.pdf>

O MemoQ é um programa intuitivo, com um ambiente de trabalho próprio, que permite criar um projeto – formatando, logo de início, a base terminológica, o *corpus* e a memória de tradução – ou escolher uma memória de tradução ou uma base de dados terminológica antiga para um novo projeto, e dá, por isso, uma grande liberdade de atuação.

Os primeiros passos a seguir foram: dar um nome ao projeto, selecionar a língua de partida, a língua de chegada e a informação adicional útil para o projeto – tal como o nome do criador do projeto, a descrição, o domínio, o tema, entre outros (Fig. 4).

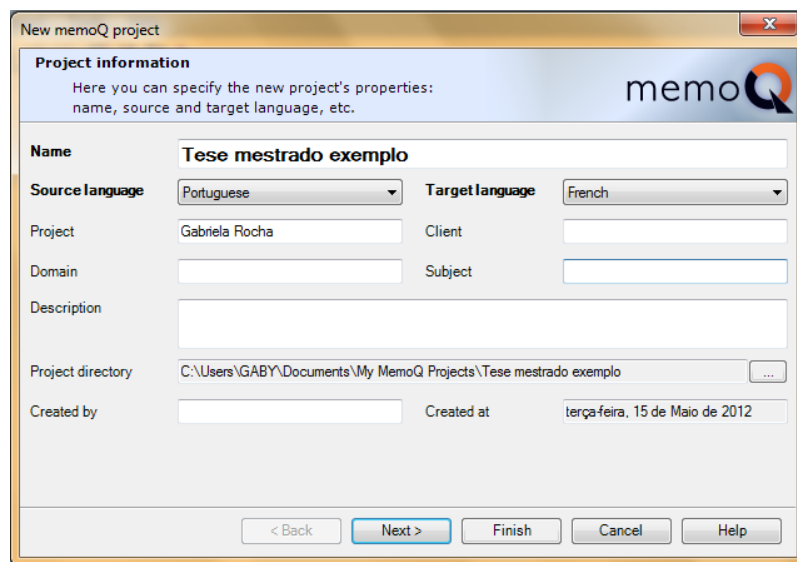


Fig. 4- Inserção dos dados do projeto

Fonte: *Printscreen* do programa *MemoQ*.

O passo seguinte consistiu em adicionar o documento a traduzir. Tal como foi referido anteriormente, o *MemoQ* não suporta o formato PDF, então o documento adicionado foi em formato *RTF* (Fig. 5). O texto foi processado e verificou-se, aquando da tradução, que cada segmento correspondia a uma frase.

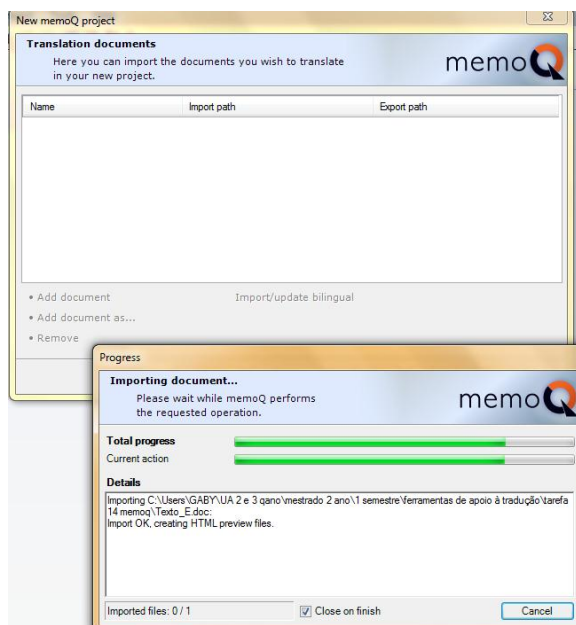


Fig. 5 – Adicionar documento no MemoQ

Fonte: *Printscreen* do programa *MemoQ*.

No passo seguinte, criou-se uma memória de tradução (TM) (Fig. 6). No *MemoQ*, a mesma memória de tradução pode ser utilizada em vários projetos. Caso necessitemos dela, esta pode ser extraída do programa. Há ainda a possibilidade de se utilizar uma memória de tradução, inicialmente criada no *MemoQ*, noutras ferramentas *Computer Aided Translation (CAT)*, graças à extração em formato *TMX*.

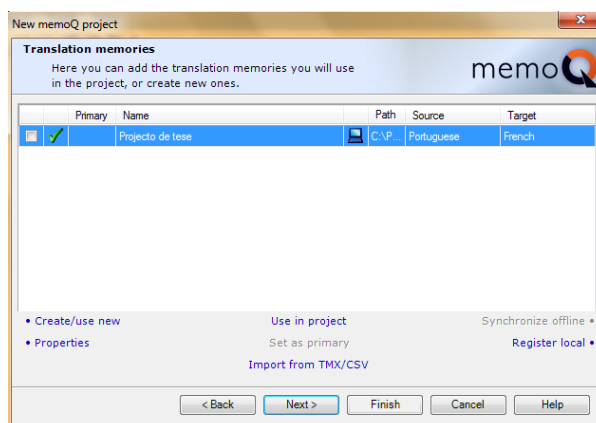


Fig. 6 – Criação da memória de tradução

Fonte: *Printscreen* do programa *MemoQ*.

Após a criação da TM, gerou-se a Base Terminológica (BT) (Fig. 7). A BT que iria ser adicionada já tinha sido criada anteriormente no processo de tradução. Foram apenas utilizados os termos na língua de partida e de chegada, eliminando as outras informações presentes na BT. Sendo que a BT se encontrava num formato *Excel*, e que este não é suportado pelo *MemoQ*, foi necessário realizar uma conversão para um formato *CSV (Comma-separated values)*, este já suportado pelo programa.

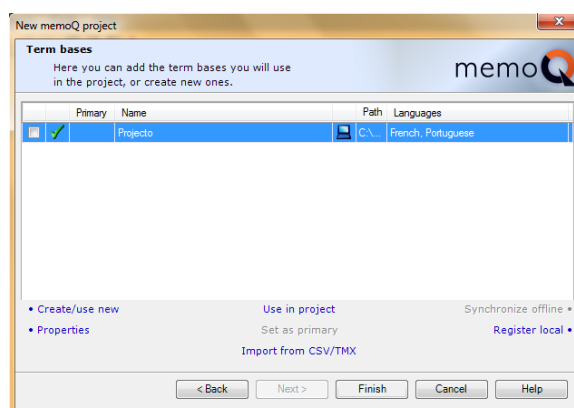


Fig.7 – Criação da base terminológica

Fonte: *Printscreen* do programa *MemoQ*.

Uma vez realizada toda a formatação, procedeu-se à tradução propriamente dita. Na fig. 6, pode observar-se o aspeto do *MemoQ* durante a tradução. Uma das vantagens do *MemoQ* é que este tem tudo na mesma janela: os textos de partida e de chegada (em duas colunas), o documento integral e a tradução em tempo real (na parte inferior); tem-se igualmente acesso à BT e MT através das janelas do lado direito, sendo que a cor vermelha indica os segmentos para traduzir, a cor azul os termos presentes na BT (Base de Dados Terminológica), e que também estão salientados no texto de partida a azul, o roxo corresponde aos segmentos presentes na TM e o laranja os segmentos semelhantes, que podem ser encontrados no documento.

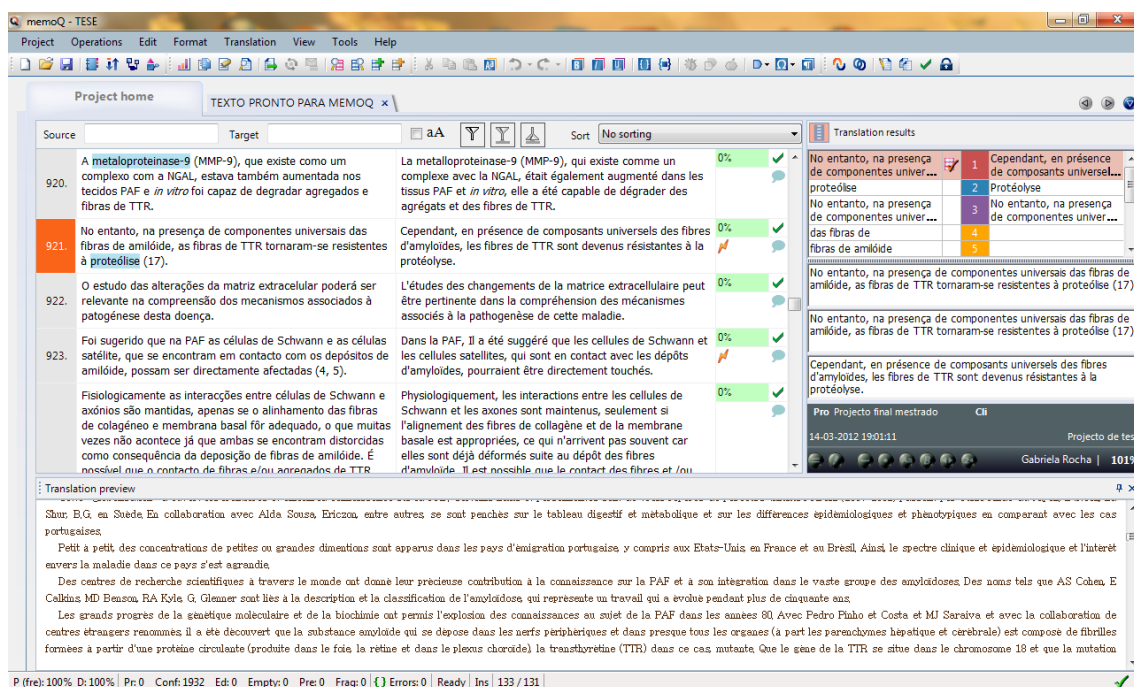


Fig. 8 – Aspeto do *MemoQ* durante a realização de uma tradução.

Fonte: *Printscreen* do programa *MemoQ*.

### 6.3 – A revisão do documento

Todos cometemos erros, pelo que um processo de revisão rigoroso é fundamental para detetar gralhas e erros, para garantir a coerência e para assegurar que a tradução foi rigorosamente elaborada e é, por isso, eficaz.



A revisão consiste, assim, na leitura e análise do texto de chegada, quando este ainda não é o produto final. A revisão é realizada no final da tradução e visa a deteção de gralhas ou de possíveis erros.

Em certas ocasiões, recorreu-se a uma ajuda externa, especializada: o estudante Filipe Rodrigues, do curso de Biotecnologia, trouxe o seu apoio na definição de alguns termos e deu a indicação de sítios em linha, o que facilitou o processo de tradução.



## **7. Dificuldades e estratégias**



Neste passo do trabalho, mencionar-se-ão os problemas que foram surgindo ao longo do nosso processo de tradução, no que diz respeito à terminologia inerente à patologia.

### 7.1 - Problemas Terminológicos

Apresentar-se-ão alguns termos que causaram problemas, devido à linguagem técnica do texto de partida, e explicar-se-á a forma como eles foram resolvidos.

- **Pé pendente - *steppage***

Este termo, em português, podia ser traduzido, de forma literal, em francês, por «*pied pendu*», mas essa solução não era a mais apropriada.

- O pé pendente:

«O pé pendente tem várias etiologias como neurológicas (uma lesão nervosa periférica, uma neuropatia, uma radiculopatia lombar, lesões cerebrais) ou musculares (uma lesão dos músculos extensores, um síndrome de compartimento). A causa mais comum de pé pendente é a lesão do nervo peroneal comum». (Veja-se «Tratamento do pé pendente pela transferência do tendão tibial posterior». 2010. Disponível em: [http://www.spot.pt/revista\\_detalle.asp?rid=205&srid=3321](http://www.spot.pt/revista_detalle.asp?rid=205&srid=3321))

Foram realizadas pesquisas sobre os sintomas desta patologia no motor de busca *Google*, a fim de se entender o significado e para saber exatamente o que

procurar na língua de chegada. Numa destas pesquisas, apareceu um sítio que foi bastante útil na descoberta do termo em francês. Este sítio tem como autoria o «medical plus», e o seu conteúdo é a apresentação de um equipamento que pode ajudar os doentes com pé pendente a deslocarem-se mais facilmente. Num dos diapositivos, encontravam-se as seguintes palavras: «Marcha em 'steppage'» (Fig. 9). Com o intuito de compreender este termo, foram realizadas pesquisas sobre a palavra *steppage* a fim de compreender se esta seria um bom equivalente para o termo «pé pendente».

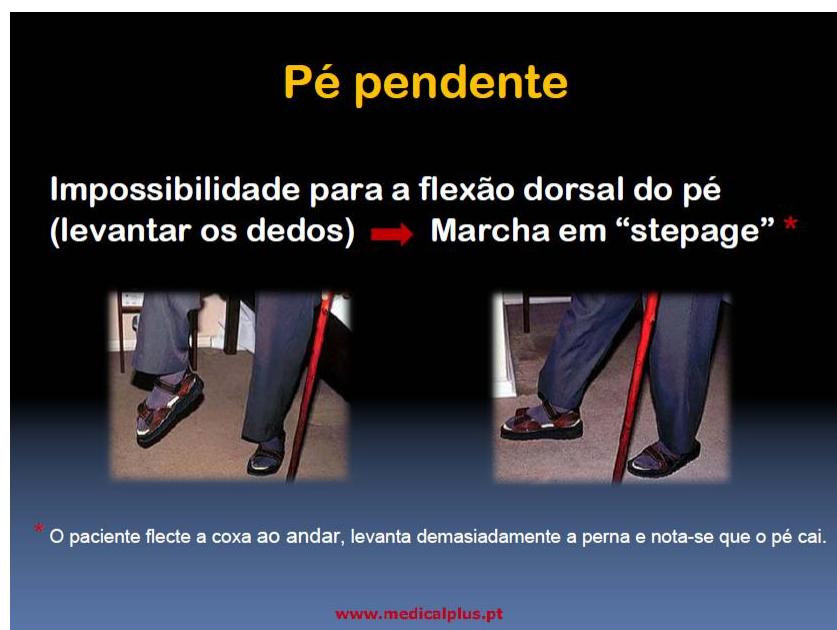


Fig. 9 – Diapositivo sobre o pé pendente

Fonte: <http://www.medicalplus-pt.com/conteudo/uploaded/videos/pdfs/WalkAide.pdf>

Assim, foram encontradas novas ocorrências da palavra «steppage», nomeadamente no sítio *Orphanet Inserm*. (Veja-se, «Doença Charcot-Marie-Tooth tipo 4». 2009. Disponível em : [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=PT&data\\_id=10853&Maladie%28s%29/groupes%20de%20maladies=Maladie-de-Charcot-Marie-Tooth-type-4&title=Maladie-de-Charcot-Marie-Tooth-type-4&search=Disease\\_Search\\_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=PT&data_id=10853&Maladie%28s%29/groupes%20de%20maladies=Maladie-de-Charcot-Marie-Tooth-type-4&title=Maladie-de-Charcot-Marie-Tooth-type-4&search=Disease_Search_Simple)).

Iniciou-se a pesquisa na língua de chegada para ver se o termo encontrado em francês seria o adequado. Encontraram-se bastantes ocorrências e, comparadas as definições numa e noutra língua, esta seria a tradução correta. Segundo o sítio

*Doctissimo*, «steppage» significa: «Anomalie de la marche obligeant le sujet à relever fortement le genou à chaque pas, du fait d'une paralysie des muscles releveurs du pied (la pointe de celui-ci étant constamment abaissée)». (Veja-se, *Doctissimo*. 2005. Disponível em: <http://dictionnaire.doctissimo.fr/definition-steppage.htm>)

Verificou-se, pois, que esta tradução seria a adequada para o termo «pé pendente».

- **$\beta$ -pregueada - feuillet plissé bêta**

Realizou-se uma pesquisa no sentido de encontrar a definição que ajudasse a descobrir qual o equivalente em francês.

- $\beta$ -pregueada:

«Estrutura tridimensional devido a pontes de hidrogénio entre aminoácidos em diferentes pontos da estrutura primária a curta distância. Estrutura em alfa-hélice ou em folha pregueada (estrutura beta ou folha beta)». (Veja-se, «Química geral, macromoléculas.» Disponível em :

<http://www.anaseca.uac.pt/pdfquimicageral/macromoleculas.pdf>)

Encontraram-se diversos sinónimos para este termo, nomeadamente, «folha beta pregueada». Não se conseguiu arranjar um sítio francês onde a palavra completa aparecesse e, por tal facto, procedeu-se a uma tradução palavra a palavra, o que resultou em: «feuillet plissé bêta». Procurou-se, então, este termo no motor de busca Google, para verificar se ele era adequado e foram encontradas várias ocorrências em diversos sítios, eis uma delas: «Le feuillet plissé bêta : les 2 chaînes sont disposées parallèlement l'une à l'autre et orientées en sens inverse (Nt->Ct/Ct->Nt). Cette disposition est dite antiparallèle. Les Chaînes sont reliées entre elles par des liaisons hydrogènes entre les CO et les NH de deux liaisons peptidiques superposées». (Veja-se, a este respeito, «Les différents niveaux d'organisation d'une structure protéique». 2005. Disponível em : [http://sti-bio.scola.ac-paris.fr/pedago/proteines/html/structure\\_prot.html](http://sti-bio.scola.ac-paris.fr/pedago/proteines/html/structure_prot.html))

Assim, este termo foi o escolhido para integrar o texto de chegada.

- **«tangles» neurofibrilares – enchevêtrements neurofibrillaires**

Quando este termo foi inserido no motor de busca *Google*, a primeira ocorrência a aparecer, não fazia referência a «tangles neurofibrilares» mas a «novelos neurofibrilares» e a «emaranhados neurofibrilares», pelo que, logo se pensou que podia haver a existência de sinónimos. Também se verificou, logo de seguida, pela aparição de sítios ingleses, que a palavra «tangles», também utilizada em língua portuguesa, era proveniente do inglês.

▫ «Tangles» neurofibrilares / Emaranhados neurofibrilares

«A tau é uma proteína presente em todas as células nervosa, onde executa o seu papel na conservação das funções normais da célula. No entanto, uma forma anómala da tau induz a formação de emaranhados proteicos no interior das células nervosas, conhecidos como *neurofibrillary tangles* (emaranhados neurofibrilares)». (Veja-se Pedro Moreira. «Proteína tau e doença de Alzheimer». 2009. Disponível em: <http://www.biotec-zone.net/?do=vernoticia&id=500>)

Graças ao *Linguee*, e à versão inglesa do termo, foi possível encontrar a tradução para o termo em questão. (Veja-se, *Linguee*. Disponível em: <http://www.linguee.fr/francais-anglais/search?source=auto&query=enchev%EAtrement+neurofibrillaire>).

Enchevêtrement neurofibrillaire: «La NFT (neurofibrillary tangle) est causée par une hyperphosphorylation de la protéine Tau, une protéine qui favorise la polymérisation et la stabilisation des microtubules». (Veja-se, Christian Lessard. «Étude de la régulation et de la voie moléculaire de la béta-sécrétase et de la préséniline». 2010. Disponível em : [http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=%22enchev%C3%AAtrement%20neurofibrillaire%22%20tau&source=web&cd=27&ved=0CFgQFjAGOBQ&url=http%3A%2F%2Fwww.theses.ulaval.ca%2F2010%2F26901%2F26901.pdf&ei=ahK0T5nrCcPB0QXy8pAL&usg=AFQjCNGj32\\_0-KbpZfbnNW5q-cAN\\_YJEaw&cad=rja](http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=%22enchev%C3%AAtrement%20neurofibrillaire%22%20tau&source=web&cd=27&ved=0CFgQFjAGOBQ&url=http%3A%2F%2Fwww.theses.ulaval.ca%2F2010%2F26901%2F26901.pdf&ei=ahK0T5nrCcPB0QXy8pAL&usg=AFQjCNGj32_0-KbpZfbnNW5q-cAN_YJEaw&cad=rja))

## 7.2 – Outros problemas

O texto de partida exigiu, por vezes, da parte da tradutora, capacidade de interpretação, pois alguns passos não estavam bem redigidos e o sentido do texto



ficava prejudicado se não se procurasse entender o que o autor pretendia transmitir. Depois, o comprimento de algumas frases também causava algum transtorno no leitor, dificultava a sua compreensão, pelo que algumas delas foram divididas, ressalvando-se, no entanto, a integralidade do seu sentido.

O quadro presente na página 70 da revista *Sinapse* (Fig. 10) também suscitou questões: dever-se-ia procurar cada um dos termos individualmente ou o quadro na sua totalidade na língua de chegada?

## Classificação

**Tabela 1.** Classificação das amiloidoses: proteínas das fibrilas amilóides e seus precursores no homem.

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

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

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

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

Fig. 10 – Tabela da página 70

Fonte: *Sinapse – Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia*, Suplemento 1, volume 6, nº1 de Maio de 2006.

A primeira escolha consistiu em procurar os termos um a um e em colocá-los na base de dados terminológica que foi realizada no início do projeto, contudo, rapidamente se concluiu que, tal como no caso das proteínas amilóides, muitos termos não sofriam modificações na passagem para outras línguas, visto pertencerem a uma tabela de classificação internacional. Começou-se, então, a procurar a tabela em sítios

franceses e encontraram-se várias ocorrências nessa mesma língua. Eis alguns exemplos:

Protéine amyloïde	Précurseur	Diffusion	Syndromes ou tissus atteints
AL	Chaîne légère d'Ig (κ, λ)	G, L	(Primitive) isolée ou associée au myélome ou à la maladie de Waldenström
AH	Chaîne lourde d'Ig (γ)	G, L	Isolée
AA	apoSAA	G, L	(Secondaire) infections, inflammations chroniques, tumeurs, TRAPS, FMF, syndrome de Muckle et Wells
ATTR	Transthyréline mutée/Transthyréline normale	G/G	Héréditaire sénile
AβM	Rénale chronique β2-Microglobuline	G	Associée à l'insuffisance terminale
AApoA1	apolipoprotéine A1	G ou L	Héréditaire aortique (intima)
AApoA2	apolipoprotéine A2	G	Héréditaire
AGel	gelsoline	G	Héréditaire
ALys	lysosyme	G	Héréditaire
AFib	fibrinogène	L	Héréditaire
ACys	Cystatine C	L	Hémorragie cérébrale héréditaire
Aβ	Précurseur de la protéine Aβ	L	Maladie d'alzheimer trisomie 21 angiopathie amyloïde cérébrale héréditaire ou sporadique
APrPsc	Précurseur de la protéine prion	L	Encéphalopathies spongiformes
ACal	procalcitonine	L	Cancer médullaire de la thyroïde
AANF	Facteur atrial natriurétique	L	Amylose auriculaire isolée
AIAPP	amyline	L	Ilots de Langerhans du diabète de type 2, insulinome
AIns*	insuline	L	Iatrogénique
APro*	prolactine	L	Prolactinome, hypophyse sénile
AKep*	kératoépithéline	L	Dystrophies cornéennes grillagées
Abri*	BRI-L	L	Démence héréditaire britannique
ALact*	lactoferrine	L	Vésicule séminale
Amed*	lactadhérine	L	Aortique (média)

FMF : fièvre méditerranéenne familiale ; TRAPS : tumor necrosis factor (TNF) receptor-associated periodic syndrome ; Ig : immunoglobuline ; G : amylose généralisée ; L : amylose localisée ; \* : nomenclature non officielle. Grateau G. Amyloses. Encyclopédie Orphanet, mai 2001, mise à jour juin 2003

Fig. 11 – Nomenclatura e classificação das amiloidoses em francês

Fonte: [http://web5.unilim.fr/cr\\_amylose\\_al/spip.php?article144](http://web5.unilim.fr/cr_amylose_al/spip.php?article144)

A mesma tabela aparece num documento do *Orphanet*. (Veja-se, Professor Gilles Grateau. «Amylose». 2005. Disponível em : <http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-amylose.pdf>)

Assim, de forma a agilizar a tradução, e comprovando-se o uso dos termos em várias tabelas de sítios franceses, utilizou-se a tradução encontrada no texto de chegada.

No texto de partida, mencionam-se várias sociedades/instituições. Realizou-se um trabalho minucioso de tradução. Procurou-se cada uma delas no motor de busca

*Google*, para tentar descobrir se já havia traduções em sítios especializados. A maioria dos nomes das instituições já se encontravam traduzidos em francês em sítios franceses, mas houve alguns casos mais complicados, tal como «Société Portugaise de Céphalées», que só aparecia uma vez, pelo que se tentou averiguar se a ocorrência era de confiança. (Veja-se, G. Mégret. «La neurologie...au Portugal». 2006. Disponível em : <http://www.edimark.fr/publications/articles/la-neurologie-hellip-au-portugal-entretien-avec-antonio-freire-goncalves-president-de-la-societe-portugaise-de-neurologie/12507>). Verificou-se que o sítio era de confiança, pois tinha sido criado por um grupo de peritos em medicina e que nele se podiam encontrar artigos especializados destinados a outros profissionais da saúde.

Um outro caso, o do «Instituto Nacional da Saúde Dr. Ricardo Jorge», também apresentou dificuldades. Na maioria dos sítios franceses, o instituto não se encontrava traduzido, no entanto, após uma pesquisa mais aprofundada, encontrou-se em sítios de confiança, tal como no do Instituto Pasteur, sob a forma: «Institut National de la Santé Dr. Ricardo Jorge (Portugal)». Assim, decidiu-se que esta tradução iria integrar o texto de chegada.



## **8. Elaboração da base de dados terminológica**



O que é a terminologia? Numa primeira aceção, é um conjunto de palavras técnicas que pertencem a uma ciência, a uma arte, a um autor ou a um grupo social. Devido à natureza deste projeto, que se insere na área da medicina, uma base de dados terminológica bilingue é indispensável para a realização da tradução: ajuda a compreender o texto de chegada, a escolher a tradução para o texto de chegada e, assim, ajuda o tradutor na sua tarefa, sobretudo se ele não for especializado nesta área. Também ajuda o leitor, no sentido em que lhe fornece a definição dos termos técnicos e, assim, ajuda-o na compreensão do texto.

La terminologie n'est pas née d'un vain désir de différenciation. Ce qui a amené le développement de la terminologie, comme discipline autonome c'est, d'une part, l'essor vertigineux des techniques et, d'autre part, les besoins accrus de communication entre communautés différentes. (Apud Cabré, 1993 : 43)

A Base de Dados terminológica encontra-se nos apêndices deste relatório. Esta base é composta por várias secções, tanto na língua de partida como na língua de chegada, e nela constam informações tais como: o termo, a sigla, o sinónimo, a definição do termo e a fonte onde a definição foi retirada.

Primeiro, realizou-se uma pesquisa na língua de partida, para, assim, obter uma definição. Depois, pesquisou-se o mesmo termo na língua de chegada, compararam-se as duas definições e escolheu-se o termo mais adequado entre os que foram pesquisados.

Criar uma base de dados terminológica é um processo bastante simples de se realizar. Pode ser criada a partir de um documento *Excel*, definindo-se logo as várias secções, a partir de um arquivo txt delimitado por tabulações ou utilizando-se a ferramenta *SDL Multiterm Extract*. Neste projeto, utilizou-se um documento *Excel*, visto que a sua importação para o programa *MemoQ* é muito simples.

Na secção dedicada à bibliografia deste relatório podem ser encontradas as fontes utilizadas na realização da base de dados terminológica.



## **9 – Reflexão crítica**



Em que é que consiste a tradução? O que é um tradutor? Estas são, pois, perguntas essenciais para quem pretende exercer esta profissão. Traduzir é transpor um texto de partida para um texto de chegada, considerando-se vários aspetos, tal como os conhecimentos gerais do tradutor, a compreensão do texto por parte do tradutor, a cultura e tipologia do texto de partida, tendo sempre em mente o público-alvo. Geir Campos define, assim, a tradução, no livro *O que é Tradução*:

Não se traduz afinal de uma língua para outra, e sim de uma cultura para outra; a tradução requer assim, do tradutor qualificado, um repositório de conhecimentos gerais, de cultura geral, que cada profissional irá aos poucos ampliando e aperfeiçoando de acordo com os interesses do setor a que se destine o seu trabalho. (CAMPOS, 1986: 27,28).

Ser tradutor implica ter inúmeras competências, não basta ter um texto de partida entre as mãos e traduzi-lo a partir do nada. Há um grande trabalho de pesquisa e de análise por trás disto tudo. Este foi, precisamente, o trabalho realizado neste projeto e, por isso, foi enriquecedor.

Realizar uma base de dados terminológica foi uma mais-valia, pois mais uma vez, adquiriu-se experiência na pesquisa em linha, conheceram-se novos sítios, que podem ser de grande ajuda no futuro. A pesquisa foi bastante árdua e longa, pois foi necessário encontrar sítios fidedignos. Esta Base de Dados Terminológica foi útil para a realização deste projeto, mas também poderá ser útil no futuro, caso se necessite dela para a realização de uma tradução em que o tema seja semelhante.

Graças a experiências passadas, a escolha de utilizar, ou não, uma CAT (Computer Aided Translation) para a realização da tradução foi logo tomada. Traduzir com uma ferramenta CAT ajuda grandemente na tradução, tornando o processo mais rápido, obtendo-se uma vista geral do trabalho mais correta, especialmente no *MemoQ*, onde tudo está integrado numa só janela, o que ajuda à coesão do texto. Segundo Wüster (1981):

De toutes les sciences dont nous avons parlé jusqu'ici, l'informatique est la plus jeune. C'est la science de la construction et de l'utilisation des ordinateurs. Les ordinateurs ne servent pas uniquement à effectuer des opérations mathématiques. Ils constituent également une aide technique capitale pour une autre science qui n'est pas beaucoup plus vieille que l'informatique, la science de la documentation et de l'information, d'où le nom informatique. (Apud Cabré, 1933 : 117)

Foi claramente uma decisão correta, o facto de se ter escolhido uma ferramenta CAT, pois é com experiência que se desenvolve ainda mais as competências e que se utiliza a ferramenta ao seu máximo potencial.

Uma vez recebidas as correções enviadas pela orientadora responsável pelo projeto, a Prof.<sup>a</sup> Doutora Maria Eugénia Tavares Pereira, e pela coorientadora, a Mestre Cláudia Maria Pinto Ferreira, analisaram-se os erros cometidos e arranjou-se forma de os corrigir. Neste processo de correção, tomou-se consciência do detalhe, da importância que este reveste no aperfeiçoamento e na qualidade da tradução. Tal facto também aconteceu na Base de Dados Terminológica, uma vez que foi necessário reformular definições para estas serem bem compreendidas pelo público-alvo, evitando tautologias e harmonizando o conteúdo.

Por exemplo, um dos detalhes prendia-se com a adaptação dos títulos dos artigos. Com efeito, na versão portuguesa, todas as palavras do título começavam com maiúsculas, ora, após se ter consultado a Mestre Cláudia Maria Pinto Ferreira, decidiu-se que, na língua de chegada, o francês, só a primeira palavra do título teria maiúscula.

Ao realizar este projeto, tomou-se consciência da dimensão do trabalho que tinha de ser realizado e da exigência que este requer. Adquiriu-se conhecimento sobre a patologia em questão e sobre a sua terminologia.

Uma vez, uma professora disse «um tradutor tem que saber de tudo um pouco e tem que ter uma lista extensa de amigos»; verificou-se o quanto esta afirmação é verdadeira, pois, em tradução, quando não se entende algo da especialidade, recorre-se a pessoas que entendam do assunto para nos ajudar.

A realização deste projeto foi muito interessante, pois, o tempo e os objetivos a cumprir deram a perceção do rigor da vida profissional de tradutor. Havia todos os dias um objetivo a cumprir e podia acontecer que, por vezes, se perdessem noites de sono.

Adquirir novos conhecimentos, novas experiências e competências, tanto a nível pessoal como profissional, foi um ponto positivo deste projeto.



## **10. Conclusão**





Este projeto representa o culminar do Mestrado em Tradução Especializada, no Departamento de Línguas e Culturas da Universidade de Aveiro. Nele foram utilizados conhecimentos que foram adquiridos ao longo da Licenciatura e do Mestrado.

Foram meses de dedicação e esforço, tornando-se, a biblioteca da Universidade de Aveiro, a segunda casa do tradutor. Tal como foi dito anteriormente, este projeto ajudou a desenvolver muitas competências, que são necessárias para a vida de tradutor. Este último tem de traduzir, mas, antes, tem de fazer pesquisa sobre a terminologia, a tipologia textual, tendo sempre em mente o público-alvo; isto faz com que o seu conhecimento cresça dia após dia, sabendo, progressivamente, onde pesquisar e como utilizar ferramentas cada vez mais específicas, que se tornam decisivas no processo de tradução.

Neste caso, foi realizada uma base de dados terminológica, que serviu de apoio à tradução. Foi necessário realizar pesquisas detalhadas. Utilizou-se, para o efeito, o programa *MemoQ*, o que fez com que se ganhasse cada vez mais experiência e um crescente à-vontade na sua utilização. Com a realização deste relatório, foram analisados detalhes do texto de partida, que nem sempre são tomados em consideração, o que revela rigor na tarefa a realizar.

Todos os dias, durante a realização deste projeto, tinha um objetivo que me tinha proposto cumprir, sob pena de atrasar a progressão do mesmo. Tinha de ser rigorosa no trabalho, característica imprescindível na vida de um tradutor profissional, onde, muitas vezes, o prazo de entrega da tradução é muito curto.

O tema que foi escolhido, a Polineuropatia Amiloidótica Familiar, é interessante e veio provar que muito falta, ainda, a saber sobre essa doença, e que o caminho a percorrer ainda é longo. Verificou-se que havia pouca informação bibliográfica e que poucos sítios em linha abordavam a patologia de forma profunda. Espera-se assim que a tradução do documento escolhido ajude o público francófono a adquirir conhecimentos e informações, uma vez que, a informação é escassa em francês.

## Referências



Referências bibliográficas**Corpus**

ANDRADE, Maria João (2006). «Alterações véscico-esfincterianas na Polineuropatia Amiloidótica Familiar». *Sinapse – Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia*, suplemento 1, volume 6, nº1. Porto: Multitema – Soluções de Impressão, S.A, 103-109.

BEIRÃO, Idalina (2006). «Anemia na Polineuropatia Amiloidótica Familiar». *Sinapse – Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia*, suplemento 1, volume 6, nº1. Porto: Multitema – Soluções de Impressão, S.A., 125-128.

COELHO, Teresa (2006). «Diagnóstico clínico na Polineuropatia Amiloidótica Familiar». *Sinapse – Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia*, suplemento 1, volume 6, nº1. Porto: Multitema – Soluções de Impressão, S.A. , 134-137.

COELHO, Teresa (2006). «Tratamento da Polineuropatia Amiloidótica Familiar: princípios gerais e tratamento sintomático». *Sinapse – Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia*, suplemento 1, volume 6, nº1. Porto: Multitema – Soluções de Impressão, S.A. , 147-150.

CONCEIÇÃO, Isabel (2006). «Clínica e história natural da Polineuropatia Amiloidótica Familiar». *Sinapse – Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia*, suplemento 1, volume 6, nº1. Porto: Multitema – Soluções de Impressão, S.A. , 86-91.

COUTINHO, Conceição (2006). «Envolvimento cardíaco na Polineuropatia Amiloidótica Familiar». *Sinapse – Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia*, suplemento 1, volume 6, nº1. Porto: Multitema – Soluções de Impressão, S.A. , 92-97.

- DE CARVALHO, Mamede (2006). «Diagnóstico neurofisiológico na Polineuropatia Amiloidótica Familiar». *Sinapse – Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia*, suplemento 1, volume 6, nº1. Porto: Multitema – Soluções de Impressão, S.A., 143-146.
- FERRÃO, José (2006). «Transplante hepático Sequencial (Dominó) – Alargar a esperança?». *Sinapse – Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia*, suplemento 1, volume 6, nº1. Porto: Multitema – Soluções de Impressão, S.A., 155-157.
- FONSECA, Isabel (2006). «Emagrecimento e desnutrição na Polineuropatia Amiloidótica Familiar». *Sinapse – Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia*, suplemento 1, volume 6, nº1. Porto: Multitema – Soluções de Impressão, S.A., 121-124.
- FURTADO, Emanuel (2006). «Transplantação Hepática na Polineuropatia Amiloidótica Familiar». *Sinapse – Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia*, suplemento 1, volume 6, nº1. Porto: Multitema – Soluções de Impressão, S.A., 151-154.
- GONÇALVES, A. Freire (2006). *Sinapse – Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia*, suplemento 1, volume 6, nº1, 3. Porto: Multitema – Soluções de Impressão, S.A., 3.
- LOBATO, Luísa (2006). «Classificação das amiloidoses». *Sinapse – Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia*, suplemento 1, volume 6, nº1. Porto: Multitema – Soluções de Impressão, S.A., 68-73.
- LOBATO, Luísa (2006). «Nefropatia na Polineuropatia Amiloidótica Familiar». *Sinapse – Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia*, suplemento 1, volume 6, nº1. Porto: Multitema – Soluções de Impressão, S.A., 99-102.

- LOPES, Alice (2006). «Aspectos psiquiátricos e psico-sociais nos doentes com PAF». *Sinapse – Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia*, suplemento 1, volume 6, nº1. Porto: Multitema – Soluções de Impressão, S.A., 129-133.
- PINHO E COSTA, Paulo (2006). «Breve história do Centro de Estudos de Paramiloidose». *Sinapse – Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia*, suplemento 1, volume 6, nº1. Porto: Multitema – Soluções de Impressão, S.A., 180-183.
- PINHO E COSTA, Paulo (2006). «Diagnóstico molecular na Polineuropatia Amiloidótica Familiar». *Sinapse – Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia*, suplemento 1, volume 6, nº1. Porto: Multitema – Soluções de Impressão, S.A., 138-142.
- RESENDE BARBOSA, Adelino (2006). «Reabilitação na Polineuropatia Amiloidótica Familiar». *Sinapse – Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia*, suplemento 1, volume 6, nº1. Porto: Multitema – Soluções de Impressão, S.A., 163-167
- SALES LUÍS, Maria de Lurdes (2006). «Polineuropatia Amiloidótica Familiar de Tipo Português: do artigo original ao futuro». *Sinapse – Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia*, suplemento 1, volume 6, nº1. Porto: Multitema – Soluções de Impressão, S.A., 40-42.
- SARAIVA, Maria João (2006). «Patologia molecular associada à Polineuropatia Amiloidótica Familiar». *Sinapse – Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia*, suplemento 1, volume 6, nº1. Porto: Multitema – Soluções de Impressão, S.A., 80-85.
- SARAIVA, Miguel Mascarenhas (2006). «Alterações digestivas na Polineuropatia Amiloidótica Familiar». *Sinapse – Publicação da Sociedade Portuguesa de*

*Neurologia*, suplemento 1, volume 6, nº1. Porto: Multitema – Soluções de Impressão, S.A., 110-120.

SEQUEIROS, Jorge (2006). «Dez anos de um programa nacional de diagnóstico pré-sintomático em doenças neurológicas de início tardio: doen<sup>ça</sup> de Machado-Joseph, doença de Huntington e Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) – ATTR V30M». *Sinapse – Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia*, suplemento 1, volume 6, nº1. Porto: Multitema – Soluções de Impressão, S.A., 174-179.

VIANA, Joaquim da Silva (2006). «A anestesia para transplante hepático no doente com Polineuropatia Amiloidótica Familiar». *Sinapse – Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia*, suplemento 1, volume 6, nº1. Porto: Multitema – Soluções de Impressão, S.A., 158-162.

### **Textos consultados**

AUSTERMÜHL, Frank (2001). *Electronic tools for translators*. Manchester: St Jerome publishing.

BASSNETT, Susan (2011). *Reflections on translation*. Bristol: Multilingual Matters.

CABRÉ, M. Teresa (1993). *La terminologia: Teoría, metodología, aplicaciones*. Barcelona: Editorial Antártida/ Empuries.

DOUGLAS, Robinson (2003). *Becoming a translator: An Introduction to the Theory and Practice of translation*. New York: Routledge.

DUBUC, R. (1979). *Manuel pratique de terminologie*. Montréal: Linguattech.

ESTRELA, Edite, SOARES, Maria Almira, LEITÃO, Maria José (2009). *Saber escrever uma tese e outros documentos*. Alfragide: D. Quixote.



FURLAN, Mauri (2005). *Brevíssima história da teoria da tradução no Ocidente: III: Final da Idade Média e o Renascimento*. Florianópolis: PGET.

GOUADEC, Daniel (2007). *Translation as a profession*. Amsterdam: John Benjamins Publishing Company.

POUPA, Carlos, PEREIRA, Alexandre (2009). *Como escrever uma tese: monografia ou livro científico*. Lisboa: Edições Silabo.

SAMUELSSON-BROWN, Geoffrey (2004). *A practice Guide for translators*. England: Multilingual Matters.

#### Referências em linha

«Amiloidose». Mednet (2010). Disponível em: [http://mednet.unic.pt/portal/server.pt/community/Doencas/Doencas\\$Detail?idDoencas=AZD0026\\_069](http://mednet.unic.pt/portal/server.pt/community/Doencas/Doencas$Detail?idDoencas=AZD0026_069) (acedido a 4 de janeiro de 2012)

BIEBER, Douglas (1988). *Variation across speech and writing*. Cambridge University press. Disponível em: [http://books.google.pt/books?id=CVTPaSSYEroC&pg=PA170&lpg=PA170&dq=I+distinguish+%E2%80%9Cgenres%E2%80%9D+from+%E2%80%9Ctext+types%E2%80%9D,+genres+characterize+texts+on+the+basis+of+external+criteria,+while+text+types+represent+groupings&source=bl&ots=gFt1fZ-4PW&sig=HdGzqFqEBWrVxmhqoiUuLcbyFXs&hl=pt-PT&sa=X&ei=uPK4T\\_VsgoXyA9no3dAK&ved=0CFEQ6AEwAQ#v=onepage&q=variation%20across%20speech%20and%20riting&f=false](http://books.google.pt/books?id=CVTPaSSYEroC&pg=PA170&lpg=PA170&dq=I+distinguish+%E2%80%9Cgenres%E2%80%9D+from+%E2%80%9Ctext+types%E2%80%9D,+genres+characterize+texts+on+the+basis+of+external+criteria,+while+text+types+represent+groupings&source=bl&ots=gFt1fZ-4PW&sig=HdGzqFqEBWrVxmhqoiUuLcbyFXs&hl=pt-PT&sa=X&ei=uPK4T_VsgoXyA9no3dAK&ved=0CFEQ6AEwAQ#v=onepage&q=variation%20across%20speech%20and%20riting&f=false) (acedido a 21 de março)

DE FREITAS, Jesuane Lucas (2009). «Questões de coesão gramatical e lexical em textos dissertativo-argumentativos de alunos do ENEM». Disponível em:

<http://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/23219/2/tesemestjesuanafreitas000093843.pdf>

(acedido a 14 de março)

FURLAN, Mauri (2004). «A teoria de tradução de Lutero. Frankfurt am Main: Domus Editoria Europaea». Disponível em:

<http://www.pget.ufsc.br/publicacoes/professores.php?idpub=7&l=en> (acedido a 7 de janeiro de 2012)

SARAIVA, Maria João. «O que é a PAF». Associação Portuguesa de Paramiloidose. Disponível em: <http://www.paramiloidose.com/sm3.15564/pag54.html> (acedido a 4 de janeiro de 2012).

SARAIVA, Maria João. «História da PAF». Associação Portuguesa de Paramiloidose. Disponível em: <http://www.paramiloidose.com/sm3.15564/pag52.html> (acedido a 4 de janeiro de 2012)

VIEIRA, Bruno Aurélio (2008). «Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) Tipo I: Uma visão actual, de um problema de saúde antigo». Covilhã. Disponível em: [http://www.fcsaude.ubi.pt/thesis/upload/118/734/paf\\_mestrado\\_brianpdf.pdf](http://www.fcsaude.ubi.pt/thesis/upload/118/734/paf_mestrado_brianpdf.pdf)

(acedido a 6 de janeiro de 2012)

### Recursos em linha

*Centre de référence Maladies Rares*

<http://asso.orpha.net/CRMRNERF/cgi-bin/>

*Dictionnaire médical*

<http://pt.scribd.com/doc/23398091/Medecine-Dictionnaire-de-Medecine-Cours-4>

*Dictionnaire médical – Lexilogos*

[http://www.lexilogos.com/medical\\_dictionnaire.htm](http://www.lexilogos.com/medical_dictionnaire.htm)

*Doctissimo*

<http://dictionnaire.doctissimo.fr/>

*Encyclopédie médicale – notre famille.com*

<http://www.notrefamille.com/>

*e.santé*

<http://www.e-sante.fr/>

*Fundo antigo – faculdade de ciências Universidade do Porto*

<http://www.fc.up.pt/fa/?item=362&p=apr>

*Google Livros*

<http://books.google.pt/>

*Grupo de amigos e portadores da Polineuropatia Amiloidótica Familiar*

<http://www.gappaf.com/>

*Infarmed*

<http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED>

*Infopédia*

[www.infopédia.com](http://www.infopédia.com)

*Larousse médical*

<http://www.larousse.fr/archives/medical>

*Le dico médical*

<http://www.hopital.fr/Hopitaux/Le-dico-medical>

*L'internaute Encyclopédie*

<http://www.linternaute.com/encyclopedie/>

*Manual Merck*

[http://www.msd.pt/content/corporate/pt\\_index.html](http://www.msd.pt/content/corporate/pt_index.html)

*Médico de Portugal*

<http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario>

*Medipédia*

<http://www.medipedia.pt/home/home.php?module=enciclopedia>

*Medisite*

<http://sante.planet.fr/>

Motores de busca:

*Google*

[www.google.pt](http://www.google.pt)

[www.google.fr](http://www.google.fr)

*Priberam*

<http://www.priberam.pt/>

*Vulgaris médica*

<http://www.vulgaris-medical.com/>

## **Apêndices**



**Anexo**

# Sinapse®

Publication de la Société Portugaise de Neurologie

**SUPPLÈMENT 1**

**Volume 6 | N°1**

**Mai 2006**

Organe officiel de :  
Société Portugaise de Neurologie  
Ligue Portugaise Contre l'Epilepsie  
Société Portugaise de Céphalées  
Société Portugaise de l'Étude des Maladies Neuromusculaires  
Société Portugaise de Neuropathologie

Version électronique : [www.spneurologia.org](http://www.spneurologia.org)

Répertorié dans les bases bibliographiques :  
EMBASE/ Excerpta Medica (Elsevier)  
SCOPUS (Elsevier)  
[www.indexrmp.com](http://www.indexrmp.com)

## Centenaire de la naissance de Corino de Andrade





# Société Portugaise de Neurologie

## Direction

### Président

António Freire Gonçalves (Coimbra)

### Vice-présidents

Maria Cristina Januário (Coimbra)

Maria José Sá (Porto)

Teresa Pinho e Melo (Lisbonne)

### Trésorier

## Assemblée Générale

### Président

Orlando Leitão (Lisbonne)

### Membres de l'Exécutif

Kosé M. Lopes Lima (Porto)

Lívia Diogo de Sousa (Coimbra)

## Conseil Fiscal

### Président

Maria Helena Coelho (Lisbonne)

### Membres

José Grilo Gonçalves (Coimbra)

José Vale dos Santos (Lisbonne)

# Sinapse<sup>®</sup>

## Publication de la Société Portugaise de Neurologie

### Organe officiel de :

Société Portugaise de Neurologie; Ligue Portugaise Contre l'Epilepsie; Société portugaise de Céphalées; Société Portugaise de l'Étude des Maladies Neuromusculaires; Société Portugaise de Neuropathologie.

Version électronique : [www.spneurologia.org](http://www.spneurologia.org)

Normes de publication: [www.spneurologia.org](http://www.spneurologia.org)

Répertorié dans les bases bibliographiques : EMBASE/ Excerpta Medica (Elsevier), SCOPUS (Elsevier), [www.indexrmp.com](http://www.indexrmp.com)

### Administration

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

Secrétariat : Lucinda Sequeira

## Fiche d'Édition

### Directeur

José Barros (Porto)

### Comité éditorial

Alexandre de Mendonça (Lisbonne)

Belina Nunes (Matosinhos)

Fernando Pita (Almada)

Luís Negrão (Coimbra)

Mamede de Carvalho (Lisbonne)

Paula Esperança (Lisbonne)

### Sinapse

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

Tel/Fax : 351-22-6001553

Courriel: [spn.edi@spneurologia.org](mailto:spn.edi@spneurologia.org)

Design: Isabel Monteiro

Production graphique: Multitema – Soluções de Impressão, S.A

Production de la version électronique: WEBlink, Lda.

### Comité scientifique

A. Bastos Lima (Porto)

A. Castro Caldas (Lisbonne)

Catarina Oliveira (Coimbra)

Celso Pontes (Porto)

José M. Ferro (Lisbonne)

J. M. Pereira Monteiro (Porto)

Luís Cunha (Coimbra)

Paula Coutinho (Feira)

Teresa Paiva (Lisbonne)

Propriété de: Société Portugaise de Neurologie

Enregistrement de la Marque: 358 268

(Institut national de la propriété industrielle, Portugal)

ISSN : 1645-281X

Dépôt Légal: 172 674/01

Tirage: 1200 exemplaires.

Edition: Publication Semestrielle;

Volume 6 – Numéro 1 – Supplément 1 – Mai 2006

Prix unitaire: €10

Abonnement annuel : 15€

### SINAPSE - Volume 6 – Numéro 1 – Supplément 1

Les articles publiés ont été écrits spécialement pour cette édition commémorative, en réponse à des invitations personnelles.

L'ensemble thématique «PAF du type Portugais: de l'article original au futur» a été publié par José Barros (Directeur de Synapse) et Mamede de Carvalho (Membre du Comité éditorial), en collaboration avec Luís Negrão (Membre du Comité éditorial).

La revue SINAPSE a obtenu une autorisation de la part d'Oxford University Press (Oxford, Royaume-Uni) pour la reproduction et la publication de l'article «Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy; familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. Brain 1952; 75: 408-427». Le fac-similé a été obtenu à partir de l'exemplaire de la Bibliothèque de l'Hôpital Général de Santo António, Porto.

La photo de couverture a été fournie par la famille du Dr. Corino de Andrade.

Les auteurs assument la responsabilité scientifique, éthique, disciplinaire et légale des documents publiés.

# Centenaire de la naissance de Corino de Andrade

<b>I</b>	<b>Éditorial</b>	3		
<b>II</b>	<b>Le Dr. Corino de Andrade et quelques informations sur son monde</b>	4		
	Isabel Leite			
<b>III</b>	<b>Corino de Andrade au Siècle de la Neurologie</b>	8		
	José Barros			
<b>IV</b>	<b>L'École des Neurosciences, de l'Hôpital Général de Santo António, créé par Corino de Andrade</b>	33		
	Luís de Carvalho			
<b>V</b>	<b>Polyneuropathie amyloïde familiale du type portugais: de l'article original au futur</b>			
	<b>1. PAF du Type Portugais: de l'article original au futur</b>	40		
	Maria de Lurdes Sales Luís			
	<b>2. La longue marche du Dr. Corino avec la PAF</b>	43		
	Paula Coutinho			
	<b>3. Fac-similé de l'article original (Brain 1952; 75: 408–427)</b>	45		
	<b>4. Classification des amyloïdoses</b>	68		
	Luísa Lobato			
	<b>5. Épidémiologie génétique de la PAF</b>	74		
	Alda Sousa			
	<b>6. Pathologie moléculaire associée à la PAF</b>	80		
	Maria João Saraiva			
	<b>7. Expressions cliniques de la PAF</b>			
	<b>Histoire naturelle et présentation clinique</b>	86		
	Isabel Conceição			
	<b>Atteinte cardiaque</b>	92		
	Conceição Coutinho			
	<b>Néphropathie</b>	99		
	Luis Lobato			
	<b>Troubles vésico-sphinctériens</b>	103		
	Maria João Andrade			
	<b>Troubles digestifs</b>	110		
	Miguel Mascarenhas Saraiva			
	<b>Perte de poids et malnutrition</b>	121		
	Isabel Fonseca			
	<b>Anémie</b>	125		
	Idalina Beirão			
	<b>Aspects psychiatriques et psycho-sociaux</b>	129		
	Alice Lopes			
	<b>8. Diagnostic de la PAF</b>			
	<b>Clinique</b>	134		
	Teresa Coelho			
	<b>Génétique et moléculaire</b>	138		
	Paulo Pinho Costa			
	<b>Neurophysiologique</b>	143		
	Mamede de Carvalho (Lisbonne)			
	<b>9. Traitement</b>			
	<b>Principes généraux et traitement symptomatique</b>	147		
	Teresa Coelho			
	<b>Transplantation hépatique</b>	151		
	Emanuel Furtado			
	<b>Transplantation hépatique séquentielle (Domino) - Élargir l'espérance?</b>	155		
	José Ferrão			
	<b>Anesthésie pour la transplantation hépatique</b>	158		
	Joaquim Viana			
	<b>Réhabilitation</b>	163		
	Resende Barbosa			
	<b>Utilisation de médicaments</b>	168		
	Maria João Saraiva			
	<b>10. Dix ans d'un programme portugais sur le diagnostic présymptomatique</b>	174		
	Jorge Sequeiros			
	<b>11. Brève histoire du CEP</b>	180		
	Paulo Pinho Costa			
	<b>Les auteurs</b>	184		

**Sinapse<sup>®</sup>**

Publication de la Société Portugaise de Neurologie

SUPPLÉMENT 1 | Volume 6 | N°1 | Mai 2006

Organe officiel de :

Société Portugaise de Neurologie  
Ligue Portugaise Contre l'Epilepsie  
Société Portugaise de Céphalées  
Société Portugaise de l'Étude des Maladies Neuromusculaires  
Société Portugaise de Neuropathologie

Version électronique : [www.spneurologia.org](http://www.spneurologia.org)

Répertorié dans les bases bibliographiques :

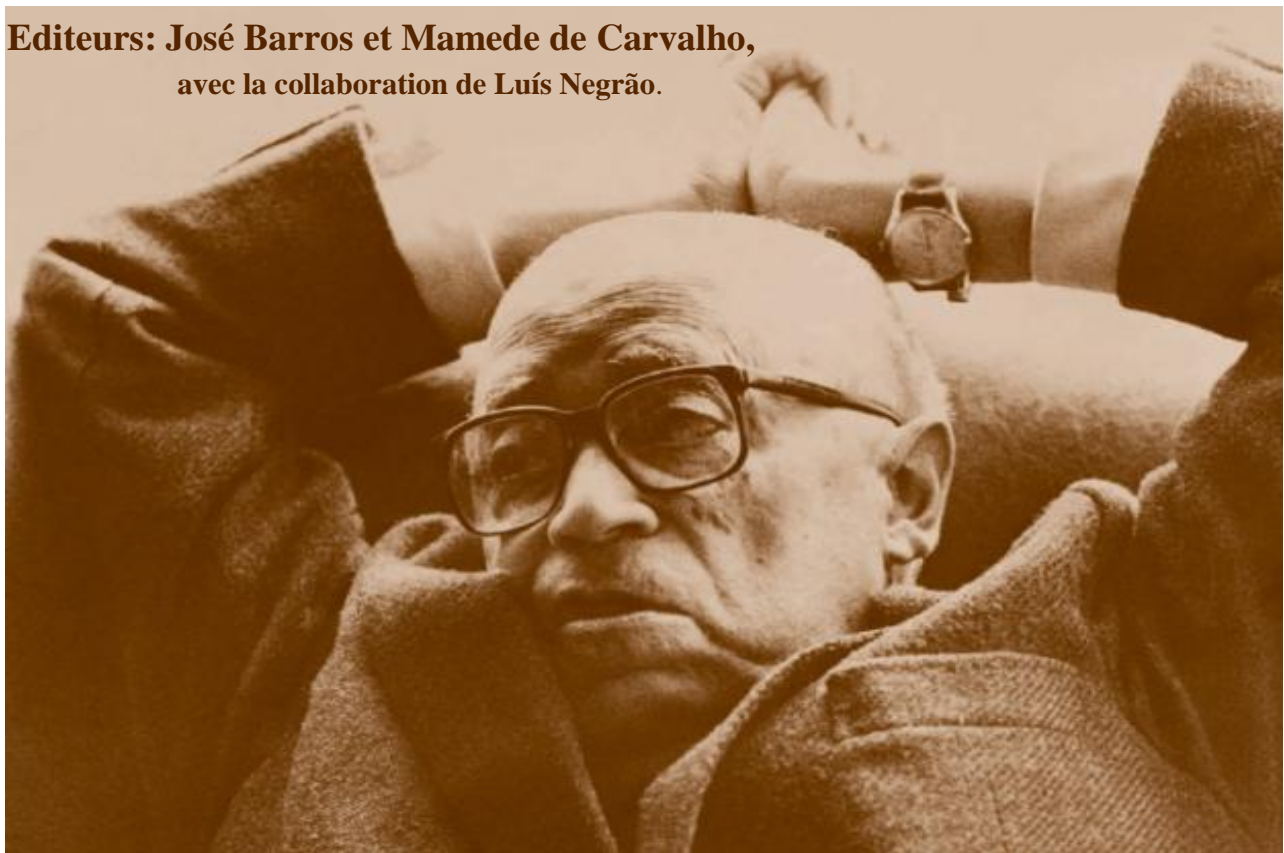
EMBASE/ Excerpta Medica (Elsevier)

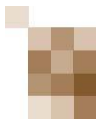
SCOPUS (Elsevier)

[www.indexrmp.com](http://www.indexrmp.com)

# **Polyneuropathie amyloïde familiale du type portugais: de l'article original au futur**

**Editeurs: José Barros et Mamede de Carvalho,  
avec la collaboration de Luís Negrão.**





# Polyneuropathie amyloïde familiale du type portugais: de l'article original au futur

Maria de Lourdes Sales Luís

## Abstract

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

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

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

La Polyneuropathie Amyloïde Familiale (PAF) du type portugais ou Maladie de Corino de Andrade est une maladie hérédodégénérative, autosomique dominante, qui constitue un paradigme dans la façon exemplaire dont elle a été décrite et étudiée dans ses multiples aspects, y compris sa thérapie. On discerne quatre grandes périodes tout au long de son investigation - une « période d'incubation » (nom donné par João Resende, bras droit de Corino de Andrade), qui se déroule entre 1939 (la date des premières observations de patients dans Povoia do Varzim et Vila do Conde) et 1952 date de la description «princeps» de la PAF; une seconde période d'état qui a duré trente longues années (jusqu'en 1980); une troisième, d'explosion des connaissances scientifiques sur la maladie dans le domaine de la biochimie et de la biologie moléculaire et une quatrième période qui commence par la thérapie par transplantation (TX) hépatique (1991) et qui arrive jusqu'à nos jours, se déplaçant dans le XXIe siècle avec un éventail de perspectives toujours plus large.

Au cours de la «période d'incubation », Corino de Andrade allait régulièrement à Lisbonne pour discuter des cas cliniques et des préparations histologiques avec son équipe et avec Egas Moniz, qui

comprenait également Miller Guerra et João Alfredo Lobo Antunes. Ce fut, en effet, un jeune pathologiste, Jorge Horta, disciple de Wohlwil, qui a affirmé que la substance extracellulaire qui infiltrait les organes et les tissus des patients était l'amyloïde, avec des caractéristiques tinctoriales qui lui ont valu le nom de paramiloïdose. Ce fut une étape importante vers l'identification de cette maladie que Corino de Andrade mettra en avant grâce à la publication et à la reconnaissance par la communauté scientifique sous le titre d' «Une forme particulière de neuropathie périphérique - amyloïdose généralisée, atypique, familiale, avec la participation spéciale des nerfs périphériques » dans la revue « Brain » en 1952.

Entre 1950 et 1980, il advient la période d'état, les études multidisciplinaires sont multipliées, beaucoup d'entre elles liées au Centre d'Études de la Paramiloïdose créé par Corino de Andrade en 1960 et dirigé par Pedro Pinho e Costa et de nos jours par Paulo Pinho et Costa et toujours soutenu par la Consultation de la Paramiloïdose de l'Hôpital de Santo António. Disciple préférée de Corino de Andrade, Paula Coutinho a été l'un des «piliers» de la PAF, car elle a mené des études cliniques et épidémiologiques pendant de nombreuses années. En plus de la concentration dans la côte nord du pays, d'autres sont apparus à Coimbra - Figueira da Foz, Unhais da Serra, Cartaxo (Ribatejo). L'une des études épidémiologiques pionnières a été effectuée par le PE Becker, JA Lobo Autunes et al.

Toute au long de cette période et de façon tout aussi pionnière, il y a eu la consolidation et la conviction que la PAF est une maladie multisystémique qui atteint, en plus du système nerveux périphérique et autonome, le système digestif, les reins, le cœur et le vitré, tout cela de façon progressive, pouvant correspondre à des profils cliniques différents et étant, selon son histoire naturelle, une maladie consomptive et mortelle. Pendant cette période, le groupe d'Eduardo Coelho, à Lisbonne, a attiré l'attention sur la cardiomyopathie et sur la participation du système digestif (M Ribeiro do Rosário), également approfondi par Gouveia Monteiro à Coimbra.

La connaissance de la PAF s'est globalisée lorsque des concentrations de la maladie sont apparus au Japon et en Suède. On pensait que cela pouvait avoir un lien avec le «Voyage d'un gène» au moment des découvertes portugaises et peut-être aussi, dans le cas de la Suède, à l'assaut des Vikings à travers la péninsule ibérique. De nombreux cas sont apparus dans l'île de Majorque (Espagne), à partir desquels un solide noyau d'étude a été formé (il est juste de citer M. Munhar Quès).

Cette «globalisation» a ouvert les frontières et enrichi la

connaissance sur la PAF. Certains noms et personnalités sont de vrais repères de parcours - au Japon, Shukuro Araki (1967-2002) passant par Yukio Ando; en Suède, L. Steen, La Shur, B.G. Ericzon, entre autres, se sont penchés sur le tableau digestif et métabolique et sur les différences épidémiologiques et phénotypiques en les comparant avec les cas portugaises, en collaboration avec Alda Sousa.

Petit à petit, des concentrations de petites ou grandes dimensions sont apparues dans les pays d'émigration portugaise, y compris aux États-Unis, en France et au Brésil. Ainsi, le spectre clinique et épidémiologique et l'intérêt envers la maladie dans ces pays ont grandis.

Des centres de recherche scientifiques à travers le monde ont donné leur précieuse contribution à la connaissance sur la PAF et à son intégration dans le vaste groupe des amyloïdoses. Des noms tels que AS Cohen, E Calkins, MD Benson, RA Kyle, G. Glenner sont liés à la description et la classification de l'amyloïdose, ce qui représente un travail de plus de cinquante ans.

Les grands progrès de la génétique moléculaire et de la biochimie ont permis l'explosion des connaissances au sujet de la PAF dans les années 80. Avec Pedro Pinho e Costa et MJ Saraiva et avec la collaboration de centres étrangers renommés, on a découvert que la substance amyloïde qui se dépose dans les nerfs périphériques et dans presque tous les organes (à part dans les parenchymes hépatique et cérébrale) est composé de fibrilles formées à partir d'une protéine circulante (produite dans le foie, la rétine et dans le plexus choroïde), la transthyréline (TTR) dans ce cas, mutante. Que le gène de la TTR se situe dans le chromosome 18 et que la mutation consiste en un échange d'acides aminés Valine - Méthionine dans le carbone 30 de la chaîne polypeptidique, ce qui donne une structure physique «plissée», responsable de la déposition fibrillaire. Depuis, plus de 80 mutations de la TTR ont été décrites, ainsi que certaines amyloses héréditaires non TTR.

Cette avalanche de connaissances a ouvert deux grandes possibilités de diagnostics: le diagnostic préclinique et le diagnostic prénatal. Ces possibilités imposent le besoin de Consultations de Génétique, où le patient et/ou les membres de la famille à risque peuvent prendre des décisions informées (je cite J. Sequeiros sur ce sujet). Des tentatives thérapeutiques surviennent dont la plasmaphérèse totale et l'immuno-élimination sélective qui ne sont pas bien déroulés.

En 1991, on assiste à une nouvelle grande découverte - la thérapie par transplantation (TX) hépatique proposée par G Holmgren. Étant donné qu'environ 90% de la TTR est produite dans le foie, le remplacement de cet organe déclencherait la circulation d'une TTR normale qui ne produirait pas d'amyloïde, ce qui provoquerait comme un arrêt de l'évolution de la maladie.

Quinze ans plus tard, malgré de nombreux problèmes, la TX hépatique est une thérapie crédible et acceptée de tous: médecins, transplantateurs, chercheurs et patients. Au Portugal, il existe plusieurs centres de TX hépatique et une déjà grande

expérience. Cette expérience nous dit que l'efficacité de la thérapie par la TX hépatique dépend de sa découverte anticipée et de l'existence d'organes suffisants pour répondre à la demande. Dans ce sens, la TX domino introduite par le groupe de L. Furtado à Coimbra a connu une large diffusion et acceptation.

... Et la médecine redevient un appui indispensable dans cette panoplie d'options. Le suivi longitudinal des patients et des membres de la famille à risques (si tel est leur désir) est très important. Ce suivi et informations exigent des équipes multidisciplinaires qui intègrent des consultations de génétique et de neurologie (T. Coelho à Porto; I. Conceição à Lisboa) d'où proviennent les contacts avec toutes les autres spécialités nécessaires. Cette confluence de connaissances mène à l'évaluation des patients, autant que possible chiffrée: scores neurologiques, neurophysiologiques et les taux d'infection des divers organes et systèmes: cœur, reins, métabolisme, système digestif, système nerveux autonome.

Je suis convaincue que ce suivi est une plus-value pour les patients et les membres de la famille, en développant une amélioration de leur qualité de vie et en anticipant leurs choix thérapeutiques, y compris la TX hépatique. C'est également ce suivi post-transplantation qui a permis de vérifier que la polyneuropathie se stabilise mais ne régresse pas et des problèmes ophtalmologiques peuvent survenir (dépôt d'amyloïde dans le vitré) tout comme des problèmes cardiaques; la fonction rénale est également devenu un point clé dans tous ce processus (L Lobato) ainsi que le SNC (hommage posthume à Falcão de Freitas de Porto; groupe de Ducla Soares à Lisbonne).

D'autre part, il reste à comprendre dans son intégralité, l'étiopathogénie de la polyneuropathie de la PAF. Déjà, Corino de Andrade et Coimbra (1971), basé sur des études neuropathologiques, ont estimé que la PNP n'était pas due directement à la substance amyloïde. Moi-même (1978) à partir d'une étude neurophysiologique j'ai conclu qu'il s'agit d'une PNP par «dying back», c'est-à-dire, par une dégénérescence axonale disto-proximale consécutive avec une dysfonction neuronale (je renvoie les aspects neurophysiologiques à l'article de M. de Carvalho). Le groupe de MJ Saraiva, à partir d'études expérimentales, biochimiques et neuropathologiques, se joignent à cette idée en démontrant que la TTR mutante pré-fibrillaire est elle-même pathogénique pour les neurones ganglionnaires. Ainsi et en résumé, la PNP de la PAF et éventuellement la dysfonction d'autres organes peut être due à l'effet pathogène de la TTR mutante et secondaire ou en concert avec les dépôts d'amyloïde.

Pour toutes ces raisons, il est nécessaire de poursuivre les recherches afin de découvrir de nouvelles thérapies. À l'Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire de Porto, l'équipe de MJ Saraiva conduit des études de génétique moléculaire en vue de possibles thérapies géniques, y compris l'étude de l'influence de l'«environnement des gènes." Il s'y développe aussi des études expérimentales sur l'effet des thérapies pharmacologiques soit vers la rupture de la substance amyloïde déjà déposée, soit vers la

stabilisation de la TTR pré-fibrillaire, pour empêcher la production et le dépôt de fibrilles. Des essais thérapeutiques chez l'homme sont en cours basés sur cette recherche.

Je cite un dernier sujet tourné vers l'avenir, en ce qui concerne la transmission aux générations suivantes de la maladie génétiquement déterminée. Toujours avec le soutien de la Consultation de Génétique, les couples disposent maintenant de quelques options au-delà de celle de ne pas procréer. Ces options sont le diagnostic prénatal avec un possible arrêt de la grossesse et le diagnostic préimplantatoire dans le cadre de la fécondation assistée "*in vitro*", bien sûr conditionnée par les limites légales et/ou d'ordre moral ou religieux.

Tous ces thèmes sont développés dans cette édition spéciale de «*Synapse*».

Je considère que cette «*manière*» et ce «*moment*» pour honorer Corino de Andrade, choisi par la Société Portugaise de Neurologie (SPN), est des plus heureux et appropriés.

Bien que ce géant de la médecine et de la citoyenneté ait dépensé énormément d'énergie dans ses diverses initiatives - formation des collaborateurs, organisation des services hospitaliers (y compris des soins intensifs) et éducation post-universitaire, le plus extraordinaire est qu'il a décrit une nouvelle maladie, la PAF et a collaboré avec Paula Coutinho afin d'en définir une autre, la maladie de Machado-Joseph.

Avec son exemple, Corino de Andrade a démontré qu'un médecin peut aussi être chercheur, que la recherche clinique dépend avant tout de l'attitude de recherche avec une attention sélective et enfin par beaucoup de travail qui passe par l'encouragement à la collaboration multidisciplinaire et à la coopération entre la science fondamentale et la science clinique. Certains artisans de la PAF sont présents sous une forme ou une autre dans les pages de cette publication. D'autres, seul Corino de Andrade pourrait les identifier. Beaucoup d'entre eux étaient et sont certainement des patients...

**Correspondance:**

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

# Classification des amyloïdoses

## Classification of Amyloidosis

**Luísa Lobato**

Service de Néphrologie et Unité Clinique de Paramiloidose, Hôpital Général Santo António, Porto.  
UNIGENE, Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Université de Porto

### Résumé

#### Introduction

Le terme amylose est utilisé pour décrire un groupe de maladies associées à la présence de molécules protéiques agrégées dans une structure ordonnée, formant des fibrilles de 75-100 Å en coupe transversale, avec une longueur indéterminée et une configuration  $\beta$ -plissée par diffraction de rayons X. Ces fibrilles s'accumulent dans l'espace extracellulaire et ont une convenue sélective pour le rouge Congo et une biréfringence vert pomme à travers la lumière polarisée. Il existe différents types d'amylose, une grande partie systémiques et avec une évolution fatale. Les formes héréditaires ont acquis une importance progressive, avec prévalence de celles associées aux variantes de la transthyréline.

#### Objectifs

Evolution de la nomenclature de l'amylose. Présentation de la classification actuelle basée sur la composition chimique des dépôts. Modifications nécessaires pour la mise au point de la participation des organes, l'hérédité et la thérapeutique.

#### Développement

L'amylose est un élément reconnu depuis le XVII<sup>e</sup> siècle, mais c'est seulement avec Rokitansky qu'en 1842, cette « substance lardiforme » a été identifiée chez plusieurs patients souffrant de tuberculose, de syphilis et d'intoxication par le mercure. Le terme amylose, comme alternative à lardiforme, a été appliqué en 1854 par Virchow pour décrire les dépôts tissulaires. Il s'est basé sur le changement de couleur de la substance par l'acide d'iode et par l'acide sulfurique, ce qui lui a suggéré l'amidon (*Amylum*). En 1922, Benhold a introduit la méthode de la coloration par le rouge Congo qui associé à la biréfringence par lumière polarisée, continue à être le moyen le plus simple d'identification.

L'amylose était liée aux maladies inflammatoires chroniques (secondaires). Toutefois, dans certains cas, on n'arrivait pas à démontrer une cause sous-jacente (primaire). En 1952, Corino de Andrade a donné des preuves irréfutables de formes héréditaires d'amylose avec une description de la polyneuropathie dans des familles portugaises. Des descriptions d'autres néphropathies et neuropathies familiales, de nouveaux syndromes cliniques ont suivi et par conséquent le besoin d'autres terminologies.

La classification actuelle d'une amylose est basée sur la composition chimique des fibrilles et non sur le tableau clinique. L'inclusion dans une liste de nomenclature signifie que la protéine est le principal composant de la fibrille et le dépôt extracellulaire. Dans le cas particulier de certaines formes héréditaires ou localisées, l'articulation de la biochimie avec la médecine demeure cruciale. Une première approche pour l'identification de la protéine associée peut se reposer sur le marquage immunohistochimique d'un morceau de tissu ou sur une biopsie.

#### Conclusions

L'organisation de la nomenclature doit être insérée dans une perspective de descriptions et de concepts. Les caractéristiques anatomopathologiques typiques de l'amyloïde dans la microscopie optique et électronique se maintiennent. Les termes associés à une amyloïdose doit être fondé sur la composition chimique des fibrilles.

**Mots-clés:** amyloïdose, protéines amyloïdes, hérédité, classification, nomenclature

### Abstract

#### Introduction

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

#### Objectives

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

#### Development

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

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

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

#### Conclusions

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

**Key words:** amyloidosis, amyloid proteins, hereditary, classification

## Introduction

L'amyloïde est une substance de nature protéique qui se dépose dans l'espace extracellulaire des divers tissus. Il s'agit d'une désignation générique pour les structures protéiques fibrillaires qui ont en commun une affinité sélective pour le rouge Congo avec une biréfringence vert pomme dans la déviation de la lumière polarisée et des caractéristiques spécifiques en microscopie électronique. Les molécules protéiques sont agrégées dans une structure ordonnée, formant des fibrilles avec 75-100 Å en coupe transversale, avec une longueur indéterminée et une configuration  $\beta$ -plissée par diffraction de rayons X. Le terme amyloïdose est attribué à des maladies qui résultent de ces dépôts.

La présentation et l'évolution de l'amylose dépendent des organes touchés, pouvant établir certains modèles cliniques en fonction de la protéine précurseur. Actuellement, cela représente un domaine de recherche qui rassemble les biochimistes, les biophysiciens, les médecins et les généticiens. Lors du *International Symposium on Primary Amyloidosis* (Symposium International sur l'Amylose Primaire) en 1969 dans la ville d'Indiana, aux États-Unis, Alan Cohen alertait pour l'expansion des connaissances dans ce domaine, car à l'époque, l'amylose était considérée par de nombreux médecins comme un exercice intellectuel d'importance clinique occasionnelle.

L'organisation de la nomenclature doit être insérée dans une perspective historique de descriptions et de concepts. La classification doit contenir des définitions claires et s'adapter au nombre croissant de protéines fibrillaires identifiées. Les sources des révisions historiques ont été les descriptions de Benson, Cohen et Kyle (3, 4, 5). La classification actuelle est basée sur les recommandations du dernier Comité de Nomenclature (6).

## Développement

### Histoire

L'amylose a probablement été reconnue comme une maladie particulière au XVIII<sup>ème</sup> siècle. En 1639, Nicholaus Fontanus a décrit un patient avec une grande rate, en éponge, dure et remplie d'une substance blanchâtre. En 1657, Thomas Bartholin a noté des observations similaires. Il s'en suivit les descriptions d'autopsie de Bonet, de Morgagni, et de Malpighi au XVIII<sup>ème</sup> siècle. En 1789, Antoine Portal a documenté la participation hépatique par une substance lardiforme (semblable à du bacon) chez deux patients atteints de tuberculose. En 1842, Rokitansky a détaillé la «substance lardiforme» chez plusieurs patients atteints de tuberculose, de syphilis et d'intoxication par le mercure. Rokitansky a attribué la stéatose hépatique à la dégénérescence graisseuse du foie, mais Budd, trois ans plus tard, affirmait qu'il s'agissait d'albumine (dégénérescence cireuse); Gairdner a documenté, plus tard, l'infiltration multiviscérale par cette substance. Les maladies infectieuses et inflammatoires chroniques étaient, jusqu'en 1876, les pathologies associées à l'amylose. Elle était perçue comme un processus dégénératif "secondaire". Ensuite, ont été décrites des formes «primaires», c'est-à-dire, sans maladie sous-jacente. En 1872,

l'association de l'amylose au myélome multiple a été démontrée par Adams et Dowse.

Le terme «amyloïde» a été inventé par le botaniste Schleiden en 1838, pour décrire un constituant amylicé des plantes (du latin *amylum* et du grec *amylon*). Cette nomenclature a été utilisée par Rudolph Virchow dans la description de la réaction des *corpora amylacea* du système nerveux avec de l'iode et de l'acide sulfurique, ce qui leur donnerait les caractéristiques de l'amidon. Avec l'iode, la substance lardiforme s'est colorée en bleu et après le traitement avec l'acide sulfurique elle a gagné des tons de violet, tout comme le *corpora amylacea*. Après avoir communiqué cette découverte à l'Académie Française des Sciences, Virchow a remplacé le terme lardiforme par amyloïde, car il pensait que cette dernière était semblable à la cellulose. Meckel (1856) a appliqué le test de l'iode dans différents organes, ce qui a contribué à la démonstration de la nature systémique de l'amylose; il choisit le terme cholestérine pour la substance ce qui a causé la contestation de Virchow. En 1859, Friedrich et Kekule ont démontré que l'amyloïde était composé par des protéines et non des hydrates de carbone, allant aussi à l'encontre de Virchow. Dickinson a interprété la présence de la substance lardiforme dans les reins comme une précipitation de fibrine du sang.

La défense des termes cireux ou lardiforme et amyloïde ou cholestérine a motivé des débats et des controverses. La *Royal Society of London*, à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle, a nommé un comité de nomenclature définitif qui a adopté le terme "lardiforme." Cependant, d'une manière non compréhensible, la désignation d'amyloïde s'est perpétuée. La technique de diagnostic mise en place par Virchow a certainement contribué à la persistance du terme jusqu'aux jours d'aujourd'hui.

La reconnaissance de l'amyloïde avec l'utilisation de méthyl violet (colorant métachromatique) a été proposée en 1875 (Cornil, Heschl, Jürgens) entant que technique supérieure de diagnostic quand comparée avec le test de l'iode et de l'acide sulfurique. Cependant, ce fut Benhold (1922) qui a introduit la coloration rouge Congo en tant que marqueur. Divry et Florkin (1927) ont décrit la biréfringence vert pomme à la lumière polarisée après la coloration par le rouge Congo dans les neurones corticaux dans la maladie d'Alzheimer. La combinaison de la technique du rouge Congo avec l'observation à la lumière polarisée continue à être la manière la plus simple et spécifique dans l'identification des dépôts d'amyloïdes dans les préparations histologiques courantes.

La caractérisation a avancé avec Alan Cohen et Evan Calkins (1959), qui ont décrit la structure fibrillaire de l'amyloïde en microscopie électronique (1). Cette compréhension a cédé place à des processus physiques et chimiques de purification et d'analyse des fibrilles d'amyloïdes qui ont abouti à des observations fondamentales dans les années suivantes. La structure  $\beta$ -plissée dans la diffraction des rayons X a été décrite par Eanes et George Glenner (7) en 1968 et trois ans plus tard, ce fût Glenner (8) qui a démontré que certaines fibrilles d'amyloïdes provenaient de la portion variable



des chaînes légères  $\kappa$  et  $\lambda$  (formes AL). L'amyloïde AA a été caractérisée par Benditt (1972, 1972) comme une protéine typique (9) dans les formes dites «secondaires» (par rapport aux maladies inflammatoires). Au fil des années, il est devenu clair que ces maladies pouvaient se produire selon un modèle familial, comme l'a décrit Ostertag (1932) dans les cas de néphropathies héréditaires (10) et Siegal (1945) dans la péritonite paroxystique bénigne familiale, mieux connue sous le nom de fièvre méditerranéenne familiale (11). En décrivant la polyneuropathie amyloïde familiale (PAF), Corino de Andrade a rendu l'hérédité dans l'amylose une caractéristique largement reconnue (12). La maladie portugaise a été désignée comme atypique (*paramiloidose* dans la nomenclature allemande) car elle s'appuyait sur l'implication du système nerveux périphérique.

Le système de classification initiale était basé sur la séparation des formes AL (associé ou non au myélome), AA et héréditaires.

En 1978, l'histoire de la PAF a évolué avec l'identification par Pedro

Costa de la préalbumine (transthyréline, TTR) comme une protéine associée aux dépôts d'amyloïdes (13). En 1983 et 1984, Tarawa et Saraiva (14, 15) ont décrit une mutation ponctuelle de la TTR, avec la substitution d'une valine par une méthionine dans la position 30, dans des familles atteintes de PAF d'origine japonaise, portugaise et suédoise. L'identification des différents types d'amyloses et des protéines associées ont suivi dans les années suivantes.

### Organisation de la classification

Depuis le 2<sup>e</sup> *International Symposium on Amyloidosis* (2<sup>e</sup>me Symposium International sur l'Amylose), en 1974, le comité tient des réunions tous les trois ans pour examiner les directives de la nomenclature.

**Tableau I.** Classification des amyloïdoses: protéines des fibrilles amyloïdes et de ses précurseurs chez l'homme.

Protéine amyloïde	Précurseur	Systémique (S) ou Localisée (L)	Maladie ou tissus impliqués
AL	Chaînes légères d'immunoglobuline	S, L	Primitive (isolée au myélome) ou associée au myélome
AH	Chaînes lourdes d'immunoglobulines	S, L	Primitive (isolée au myélome) ou associée au myélome
ATTR	Transthyréline	S	Familiale, nerf périphérique, cardiaque, rénale, oculaires ; systémique sénile
		L ?	Tenossinovite
A $\beta$ 2M	$\beta$ 2-Microglobuline	S	Insuffisance rénale chronique, hémodialyse
		L	Articulaire
AA	(Apo) sérique AA	S	Secondaire, réactive (maladies inflammatoires) Familiale (FMF, TRAPS, SMW, FCAS, HIDS)*
ApoAI	Apolipoprotéine AI	S	Familiale; rénale, cardiaque
		L	Aorte
ApoAI I	Apolipoprotéine AII	S	Familiale; rénale, cardiaque
ApoAI V	Apolipoprotéine AIV	S	Sporadique associée au vieillissement ; rénale
AGel	Gelsoline	S	Familiale; nerf périphérique, cornée
ALys	Lysozyme	S	Familiale; rénale
AFib	Chaîne A $\alpha$ du fibrinogène	S	Familiale; rénale, hépatique
ACys	Cystatine C	S	Familiale; système nerveux central
ABri	ABriPP	S	Familiale; système nerveux central, démence
ADan	ADanPP	L	Familiale ; système nerveux central, démence
A $\beta$	Précurseur de la protéine A $\beta$	L	Maladie d'Alzheimer associée au vieillissement
APrP	Précurseur de la protéine prion	L	Encéphalopathies spongiformes transmissibles
Acalc	Procalcitonine	L	Tumeurs de la tiroïde
AIAPP	Islet amyloïde polypeptide	L	Îlots de Langerhans ; diabète sucré, insulinomes
AANF	Facteur atrial natriurétique	L	Cardiaque artérielle
APro	Prolactine	L	Pituitaire, prolactinomes, associée au vieillissement
AIns	Insuline	L	Iatrogène
AMed	Lactadhérine	L	Aortique sénile
Aker	Kératoépithéline	L	Familiale; cornée
ALac	Lactoferrine	L	Cornée
A (tbm)**	tbn	L	Tumeurs odontogéniques

\***FMF**: fièvre méditerranéenne familiale; **TRAPS**: syndrome de fièvre périodique liée à un dysfonctionnement du récepteur de type IA du TNF; **SMW**: syndrome de Muckle et Wells; **FCAS**: syndrome familial auto-inflammatoire au froid; **HIDS**: syndrome d'hyperimmunoglobulinémie D avec fièvre périodique. D \*\* Attend nomenclature **Adapté de**: Westmark P, Benson MD, Buxbaum JN, Chen AS, Frangione B, Ikeda S, Masters C, Merlini G, Saraiva MJ & Sipe JD. *Amyloid: Toward terminology clarification. Report from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. Amyloid*, March 2005; 12(1): 1-4".

La classification est basée sur la nature biochimique des protéines fibrillaires, de leurs précurseurs chez l'homme et sur les syndromes cliniques associés. L'identification de nouvelles protéines associées aux formes héréditaires a contribué à la révision constante de la classification.

Les termes qui doivent être utilisés pour nommer, actuellement, (16) une amylose reposent sur la nature du composant principal de la fibrille protéique qui est désigné par la lettre A, suivie par une forme abrégée du nom de la protéine «mère» (précurseur). Au préfixe A (amyloïde), il s'en-suit un suffixe spécifique de chaque protéine. L'amylose dérivé de la TTR, par exemple, est désigné par ATTR. La nomenclature des variantes de la protéine fibrillaire, en fonction des mutations du gène codant, est basée sur l'emplacement du résidu affecté, suivi par l'abréviation de l'acide aminé normal et par l'abréviation de la variante. Dans l'abréviation de l'acide aminé, il est utilisé un code à une lettre. En prenant aussi comme exemple la polyneuropathie amyloïde du type portugais, la variante de la TTR où la valine (V) est remplacée par la méthionine (M) à la position 30 de la molécule, est appelée TTR V30M (TTR Met 30 dans la nomenclature précédente).

Dans le tableau I, sont détaillées les protéines fibrillaires et leurs précurseurs.

## **Amyloïdoses héréditaires**

### **Systémiques**

Le diagnostic différentiel des formes systémiques héréditaires avec les AA et AL peut être d'une plus grande importance, car le traitement est sensiblement différent.

Les mutations du gène TTR sont responsables de la plupart des formes autosomiques dominantes d'amylose systémique. 80 variantes pathologiques de cette protéine ont été identifiées (17). La nomenclature recommandée aujourd'hui pour les maladies associées aux dépôts de TTR ne doit pas être fondée sur l'origine géographique (Portugaise, Maryland, Indiana/Suisse...) ou sur la clinique (polyneuropathie de type I, II ...), cette dernière souvent superposable. Ce sont les substitutions d'acides aminés qui doivent guider la classification.

Les manifestations les plus courantes de l'amylose par TTR sont: la neuropathie périphérique, l'autonome, les opacités du vitré, le syndrome du canal carpien, la participation des leptoméniges, le cœur et les reins.

La mutation de la TTR la plus courante est la V30M, cependant, il existe d'autres mutations pathogéniques fréquentes telles que la V122I, la T60A et la L58H. Au Portugal, en plus de la V30M, d'autres mutations pathogéniques sont identifiées comme la S50R, la S52P et la V28M. Des mutations non pathogènes de la TTR, telles que la G6S, l'Y90N et la T119M, sont également identifiées.

Une meilleure compréhension des manifestations liées à ces mutations est possible dans le livre publié par Sriver, Beaudet, Sly et Valle (3) dans lequel Benson réexamine les amyloses transthyrétiennes et dans le MIM 176300. La page

[www.bumc.bu.edu](http://www.bumc.bu.edu) nomme des citations de la littérature concernant les mutations TTR humaine.

Les maladies qui ne sont pas liées à la transthyréline sont décrites dans le tableau I. Les plus fréquentes sont associées à l'apolipoprotéine AI (AApoAI), à la chaîne A $\alpha$  du fibrinogène (AFibA $\alpha$ ), à la gelsoline (Agel), au lysozyme (Alys) et à la cystatine C. Toutes ces maladies sont transmises de façon autosomique dominante.

Au X<sup>e</sup> *International Symposium on Amyloid and Amyloidosis* (X<sup>e</sup>me Symposium International sur l'amylose et l'amyloïdose) en 2004, Tours, France, (18) les spécificités d'organes en relation avec les amyloses héréditaires les plus fréquentes ont été considérées.

Opacités du vitré - ATTR

Neuropathie - ATTR, AApoAI (G26R)

Cardiomyopathies restrictives – ATTR, AApoAI (mutation C terminal)

Insuffisance rénale – AApoAI, AFibA $\alpha$

Amyloïde hépatique – AApoAI, ALys

Amyloïde cutanées – AApoAI (mutation C terminal)

Amyloïde du larynx – AApoAI (mutation C terminal)

Dystrophie de la cornée – AGels

La fièvre méditerranéenne familiale (FMF), le syndrome de la fièvre périodique liée à un dysfonctionnement du récepteur de type 1 du TNF (TRAPS), le syndrome de Muckle-Wells, le syndrome familial auto-inflammatoire au froid (FCAS) et l'hyperglobulinémie D sont des maladies auto-inflammatoires héréditaires associées à l'amylose AA. Elles se caractérisent par des épisodes récurrents de fièvre et par une inflammation localisée qui affecte l'abdomen, le thorax, le système musculo-squelettique et la peau (19, 20, 21, 22, 24). Ces périodes d'inflammations sont séparées par des intervalles sans symptômes. Quatre de ces maladies sont néphrotiques, trois sont transmissibles de façon autosomique dominante et deux de façon autosomique récessive (la FMF et l'hyperglobulinémie D). Les protéines associées sont impliquées dans le contrôle inflammatoire, régulant, probablement, l'apoptose leucocytaire dans les phases précoces de la cascade inflammatoire. Quand la protéine de phase aiguë amyloïde A augmente dans la réaction inflammatoire, elle se dépose dans les tissus.

### **Localisées**

Au niveau biochimique, la première à être décrite a été celle associée à la procalcitonine, par rapport au carcinome médullaire de la thyroïde et au syndrome d'endocrinopathie multiple. La maladie d'Alzheimer est, cliniquement, la plus importante. Elle se manifeste par une démence progressive avec des plaques d'amyloïde dans les tissus corticaux associées à un enchevêtrement neurofibrillaire et à des dépôts vasculaires (angiopathie congophile). Environ 10 à 20% des cas sont clairement hérités mais, en tant que maladie d'âge avancé, beaucoup d'entre eux peuvent ne pas être identifiés tant que familiales (25). Les précurseurs de formes localisées d'amylose

sont représentés dans le tableau I.

### Caractérisation histologique du type d'amyloïde

La détection de la protéine précurseur est le but de l'étude d'un patient atteint d'amylose, car c'est la seule façon d'obtenir un traitement ciblé. Une première approche peut se baser sur le marquage immunohistochimique d'un morceau de tissu ou par une biopsie (Fig. 1 et 2). Cette technique a le potentiel de révéler le type de protéine déposée, que ce soit les anticorps monoclonaux anti-AA et ou les anti-TTR très spécifiques. La difficulté d'interprétation est plus élevée dans les formes AL (faible spécificité). Il existe également des possibilités de caractérisation immunohistochimique d'autres formes héréditaires, y compris celles associées à la gelsoline, au lysozyme, au fibrinogène et aux apolipoprotéines.

### Controverses

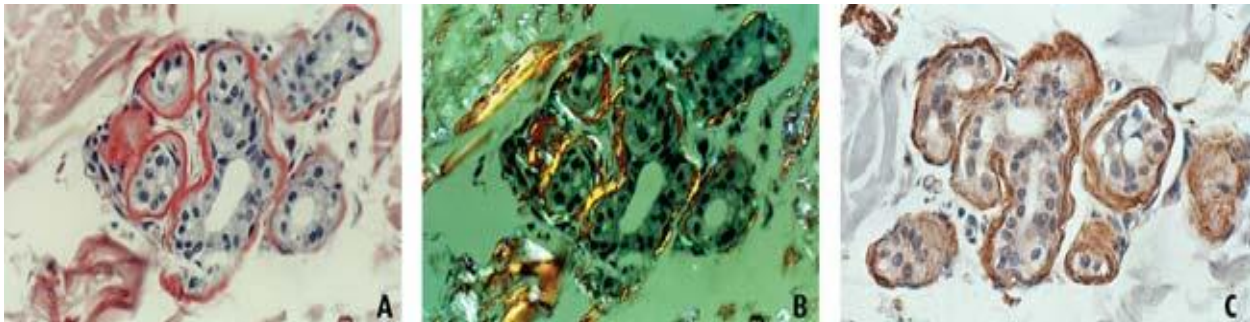
La recherche sur ces maladies a élargi l'entendement sur la façon dont les fibrilles peuvent adopter et maintenir leur conformation spécifique. Le développement de peptides synthétiques correspondant à la totalité ou à une partie des protéines fibrillaires a causé l'apparition de nouveaux problèmes. Les propriétés de ces fibrilles *in vitro* incluent la structure  $\beta$ -plissée et l'affinité pour le rouge Congo avec une biréfringence vert après cette coloration. Les peptides peuvent ne pas se produire dans la nature et les fibrilles ne

peuvent être obtenues que par des méthodes non physiologiques, telles que des températures élevées ou pH extrêmes. La nomenclature a été examinée à nouveau (6). Pouvons-nous appeler ces fibrilles, amyloïdes? Certaines protéines intracellulaires se rassemblent également et ont une structure  $\beta$ -plissée prédominante, comme les corps d'inclusion  *$\alpha$ -synuclein* dans la maladie de Parkinson. Ces inclusions n'ont pas d'affinité pour le rouge Congo, mais certains auteurs les incluent dans le groupe des amyloïdoses.

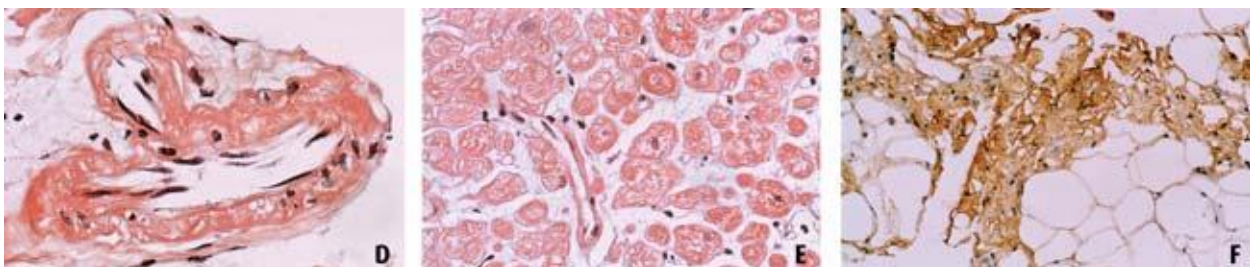
En avril 2004, le Comité de Nomenclature, réuni au *X<sup>e</sup> International Symposium on Amyloidosis* recommande que la définition de l'amyloïde doit être maintenue tout comme celle des dépôts extracellulaires de protéines fibrillaires avec le modèle typique à la microscopie optique et électronique. En règle générale, une protéine amyloïde fibrillaire peut être incluse dans la classification officielle lorsque la caractérisation n'est pas ambiguë et que sa description soit dans un article révisé.

### Conclusion

Le nombre de protéines capables d'agrégation *in vivo* a augmenté, mais cela est encore faible par rapport au nombre total de protéines humaines. Ce fait laisse ouvert l'identification d'autres précurseurs et le changement dans le tableau de classement.



**Fig. 1.** Biopsie cutanée de la polyneuropathie amyloïde familiale. A, technique du rouge Congo, x200; B, technique du rouge Congo avec la lumière polarisée, x200; C, fixation anti-TTR, technique immunoperoxydase, x200 (© Luisa Lobato, Paulo Costa P).



**Fig. 2.** Biopsie endomyocardique dans l'amylose associée à un myélome multiple de chaînes légères lambda. D, techniques du rouge Congo, x200; E, technique du rouge Congo, x200; F, fixation anti-AL $\lambda$ , technique immunoperoxydase, x200 (© Luisa Lobato, Paulo Costa P).

## Bibliographie

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

## Remerciement

L'auteure est reconnaissante de l'aide du professeur Dr. Paulo Pinho Costa pour l'histopathologie des amyloïdoses. Pour la technique, Teresa Barandela remercie le dévouement du laboratoire

## Correspondance:

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

# Pathologie moléculaire associée à la polyneuropathie amyloïde familiale

## *The Molecular Pathology of Familial Amyloid Polyneuropathy*

Mónica Mendes Sousa<sup>1</sup>, António Guimarães<sup>2</sup>, Rui Fernandes<sup>1</sup>, José Barbas do Amaral<sup>3</sup>, Maria João Saraiva<sup>1,4</sup>

1-Unité de Neurobiologie Moléculaire, Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IBMC), Université de Porto. 2-Unité de Neuropathologie, Hôpital Général de Santo António, Porto. 3-Service de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale, Hôpital Général de Santo António, Porto. 4-Institut des Sciences Biomédicales Abel Salazar, Université de Porto.

### Résumé

La polyneuropathie amyloïde familiale (PAF) est une maladie neurodégénérative associée à un dépôt systémique de fibrilles d'amyloïdes de transthyréline (TTR) mutée, en particulier dans le système nerveux périphérique (SNP). Les fibres de TTR sont distribuées de façon diffuse dans le SNP des patients PAF, impliquant également leurs troncs, plexus et ganglions nerveux. Dans les nerfs périphériques, les dépôts d'amyloïdes sont essentiellement dans l'endoneurif, en particulier près des vaisseaux sanguins, et par conséquent à proximité des cellules de Schwann qui enveloppent les axones et des fibres de collagène qui sont les composants du tissu conjonctif qui occupe l'espace endoneural et qui n'est pas occupé par les fibres nerveuses. Dans la PAF, la dégénérescence est axonale commençant dans les fibres non myélinisées et les fibres myélinisées de petit diamètre. Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer la dégénérescence axonale et la perte neuronale dans la PAF: i. Compression du tissu nerveux par les dépôts d'amyloïdes, mais avec une relation de cause à effet entre le dépôt d'amyloïde, changements structurels et dégénérescence qui n'a jamais été clairement établi; ii. Ischémie causée par le dépôt périvasculaire d'amyloïde, mais cette hypothèse est peu probable, car il n'a jamais été démontré de changements dans le flux sanguin des nerfs PAF; iii. Lésions des ganglions rachidiens et autonomes ou des cellules de Schwann. On a récemment démontré la présence d'agrégats non fibrillaires toxiques dans les premiers stades de la PAF. Cette découverte constitue l'un des premiers pas dans la compréhension de la signalisation moléculaire liée à la dégénérescence dans la PAF. La nature toxique des agrégats de TTR a été démontrée par sa capacité à induire l'expression de molécules associées au stress oxydatif, à la réponse inflammatoire et à l'apoptose. Le mécanisme par lequel ces agrégats exercent leurs effets toxiques est un sujet de débat; l'interaction avec les récepteurs cellulaires, en particulier avec le récepteur des produits de glycation avancée (RAGE) est un mécanisme probable. Les mécanismes de signalisation moléculaire responsables de la dégénérescence dans la PAF seront discutés.

**Mots-clés:** amyloïde, neuropathie, transthyréline, inflammation, dégénérescence, apoptose.

### Abstract

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

## Caractéristiques pathologiques de la neurodégénérescence dans la PAF

Dans la PAF, la dégénérescence des fibres nerveuses est axonale. Dans le système nerveux périphérique (moteur, sensitif et autonome), au-delà de l'axonopathie, la dégénérescence des neurones ganglionnaires est caractéristique des neuropathies ascendantes (1, 2). La plupart des descriptions de nerfs PAF sont en accord avec le fait que la dégénérescence axonale commence dans les fibres non myélinisées et dans les fibres myélinisées de petit diamètre, alors que les fibres myélinisées de grand diamètre ne sont affectées que dans les cas les plus avancés (3-5). La raison pour laquelle les fibres non myélinisées sont principalement touchées demeure inconnue. Le contact direct des dépôts d'amyloïdes avec les cellules de Schwann ne conduit pas à une démyélinisation, car la formation d'axones sans gaine de myéline, comme on peut l'observer dans les démyélinisations segmentaires typiques, n'est pas présentes chez les patients PAF. Chez les patients examinés au Portugal (6), la dégénérescence segmentaire, la formation du «onion bulb» et des disproportions myélineoaxonales, sont presque toujours absentes, ainsi que l'absence de remyélinisation ou de régénération.

Dans les ganglions rachidiens et autonomes, il existe une perte neuronale sévère. Les petits neurones sont principalement touchés (7). La perte de ces neurones est corrélée avec la participation préférentielle de la sensibilité thermique-analgésique, ainsi qu'avec la fonction autonome. De leur côté, les cellules satellites sont souvent entourées par des fibres d'amyloïdes et présentent des processus cytoplasmiques déformés.

Les causes de la neurodégénérescence dans la PAF ne sont pas encore bien établies et plusieurs hypothèses ont été soulevées pour expliquer les caractéristiques pathologiques de cette maladie:

### A. Lésions des neurones sensitifs et sympathiques

La perte préférentielle de petits neurones sensitifs et sympathiques peuvent être la cause de la dégénérescence préférentielle des axones non myélinisés et myélinisés de petit diamètre. Selon cette hypothèse, la dégénérescence du système nerveux périphérique serait une conséquence de lésions dans les ganglions rachidiens, par exemple, des lésions dans les fibres nerveuses des nerfs s'ajouteraient distalement de façon à produire une polyneuropathie symétrique (4). On peut également émettre l'hypothèse comme quoi les cellules satellites des ganglions dorsaux homologues aux cellules de Schwann, sont affectées principalement par contact direct avec les dépôts d'amyloïdes (8). Étant donné que la majorité des analyses pathologiques de la PAF ont été réalisées par biopsies du nerf sural, et qu'il y a relativement peu d'informations sur les nerfs plus proximaux et sur les ganglions nerveux, cela rend la validation de cette hypothèse difficile.

### B. Compression du système nerveux par dépôts d'amyloïdes

On a soupçonné que les dépôts d'amyloïdes faussent les éléments

normaux du système nerveux périphérique, entraînant la mort neuronale (3-5). Dans ce cas, la pathogenèse liée à la PAF résulterait de la compression par des dépôts d'amyloïde, par exemple, l'accumulation ponctuelle d'amyloïde aboutirait à des lésions focales. Cependant, cela expliquerait seulement les caractéristiques asymétriques observées dans certains cas de PAF et non la perte diffuse de fibres nerveuses qui se produit même lorsque les dépôts d'amyloïdes sont petits et très rares.

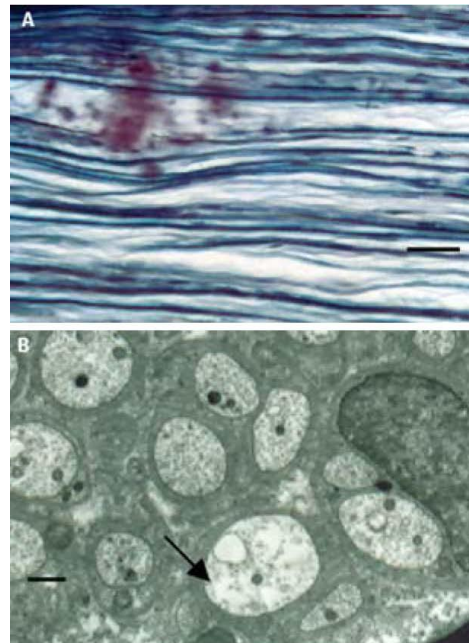


Figure 1. A - Dépôt d'amyloïde sans neurodégénérescence (Holmes-Luxol Fast Blue); B - Image en microscopie électronique de la neurodégénérescence des axones non myélinisés sans contact avec l'amyloïde (B).

L'analyse morphologique et morphométrique des biopsies du nerf sural des patients PAF, à différents stades de progression de la maladie, a été effectuée afin de trouver les lésions initiales de cette maladie (9, 10). Dans cette étude, bien que la dégénérescence et la diminution de la densité des fibres nerveuses ne soit observées qu'en présence de dépôts d'amyloïdes dans l'endoneur, une preuve claire de la dégénérescence causée par le contact des dépôts d'amyloïdes n'a pas été trouvée. Dans certains cas, on a observé des fibres myélinisées normales en contact avec des dépôts d'amyloïdes et dans d'autres, des fibres en dégénérescence sans la présence de dépôts d'amyloïdes endoneuraux (figure 1). Il est cependant important de noter que les biopsies nerveuses représentent une partie très restreinte du SNP et il est évidemment possible que le dépôt d'amyloïde dans les ganglions, comme suggéré dans l'hypothèse A, ou des dépôts plus proches, avoisinant les fibres nerveuses, soient responsables de la dégénérescence. Toutefois, ces observations indiquent clairement que la relation de cause à effet entre les dépôts d'amyloïdes, les changements structurels du nerf et la dégénérescence soit difficile à établir.

### C. Ischémie causée par dépôt périvasculaire d'amyloïde

Les dépôts d'amyloïdes sont fréquemment trouvés dans la paroi des

vaisseaux sanguins ou sous des formations globoïdes dans sa proximité. L'œdème endoneural sévère associé à ce type de dépôt a été proposé comme cause d'ischémie des fibres nerveuses amenant à une neuropathie progressive. On a observé dans le nerf sciatique et dans le plexus brachial, des lésions multifocales et un œdème interstitiel de l'endoneur dans les régions adjacentes aux dépôts d'amyloïdes, où des pertes sévères de fibres nerveuses avaient déjà eu lieu (11). Parmi plusieurs mécanismes différents qui peuvent être la cause de l'œdème endoneural, on trouve le changement de la perméabilité vasculaire. Cependant, bien que la distribution soit principalement périvasculaire dans les dépôts d'amyloïdes, les vaisseaux restent perméables au sang et l'évidence d'un flux sanguin suffisamment compromis qui puisse nuire à la fonction du nerf n'a jamais été établie, ce qui rend peu probable un mécanisme ischémique. Il faut aussi prendre en compte que la dégénérescence des fibres de petit diamètre n'est généralement pas trouvée dans les neuropathies ischémiques (12).

Compte tenu des lacunes des hypothèses précédentes afin d'expliquer la neurodégénérescence dans la PAF, de nouvelles hypothèses ont été soulevées. Serai-t-il possible que la PAF soit liée à une mauvaise communication entre les axones et les cellules de Schwann? L'axonopathie et la neurodégénérescence peuvent-elles être décelées par d'autres facteurs au-delà du dépôt de fibres d'amyloïdes? Si tel est le cas, quels sont les médiateurs et quand va commencer ce processus? Ces questions et d'autres encore seront discutées ci-dessous.

### **Agrégats non-fibrillaires toxiques présents dans les nerfs PAF**

En 1971, Coimbra et Andrade (13) ont suggéré que la différenciation des fibrilles d'amyloïdes pouvait se produire dans la matrice extracellulaire et que les fibres de collagène jouaient un rôle dans l'orientation et dans la facilitation de la formation de fibrilles d'amyloïdes. Ils ont aussi suggéré que l'association entre le collagène et les fibrilles d'amyloïdes naissantes persisteraient après que le *matériau amorphe* est totalement fibrillaire. Bien que la coexistence de fibrilles d'amyloïdes et d'agrégats amorphes d'origine inconnue ait été décrite il y a environ 35 ans, le dépôt de TTR sous la forme de petits agrégats non fibrillaires, qui se produisent avant la formation d'amyloïde, n'a été démontrée que récemment (14). Des nerfs de patients asymptomatiques de TTR Val30Met ont été testés pour le dépôt de la TTR par immunohistochimie et pour la présence de fibres d'amyloïdes par coloration au rouge Congo (14). Dans ces nerfs, la TTR était déjà déposée sous une forme agrégée non-fibrillaire, négative au rouge Congo; ces individus ont été classés comme PAF0. La nature du matériau déposé a été étudiée par immunohistochimie à la microscopie électronique, il a démontré que dans les nerfs PAF, de petits agrégats amorphes de TTR étaient présents avant que les fibres soient visibles. Ce matériau amorphe est également présent dans les étapes plus

### **B. Rôle du stress oxydatif sur la neurodégénérescence associée à la PAF**

tardives de la progression de la PAF et coexiste avec des fibres bien structurées et matures. En conséquence de cette découverte et en accord avec des données obtenues pour d'autres maladies impliquant le dépôt d'amyloïde, le rôle pathogène possible des agrégats non-fibrillaires a été déterminé.

Suite à cette découverte, il a été démontré que les fibres matures de TTR n'étaient pas capable de causer des dommages aux cellules tandis que les agrégats de TTR sont toxiques pour les cellules (14, 15) étant ainsi potentiellement capables d'induire des changements neurodégénératifs. Cette hypothèse a d'abord été soulevée car les nerfs PAF0, qui ont des dépôts d'agrégats de TTR mais où les fibres d'amyloïdes sont absentes, présentent des signes de stress oxydatif et inflammatoire, comme on le verra en détail ci-dessous (14). *In vitro*, la toxicité de différentes formes de TTR observées lors de la formation de fibres a été testée (14, 15). Des effets cytotoxiques ont été uniquement détectés dans des agrégats initiaux de TTR, alors que ni la protéine soluble ni les fibres matures n'ont produit d'effets toxiques (14, 15). L'identification de cette nouvelle entité pathogène, les agrégats de TTR, peuvent expliquer le fait qu'un mécanisme de compression n'est pas plausible tant que cause de neurodégénérescence dans la PAF. Il est également possible que les fibres matures de TTR trouvées dans les nerfs des patients PAF représentent un stade final inerte. La toxicité de ces petits agrégats de TTR est décrite ci-dessous en détail, y compris leur capacité à induire un stress oxydatif et inflammatoire, conduisant à la mort neuronale.

#### **A. Mécanismes pro-inflammatoires des nerfs PAF**

Dans la PAF, bien que les cellules de Schwann semblent activées, les macrophages n'interviennent pas dans la digestion de la myéline, le plus souvent il n'y a pas d'infiltration de cellules inflammatoires. Toutefois, l'expression des cytokines pro-inflammatoires se trouve augmentée dans les nerfs PAF (14, 16), et les personnes PAF0 présentent déjà des niveaux augmentés de ces cytokines. Ces données indiquent que le stress neuronal chez les patients PAF commence dans des stades pré-symptomatiques. *In vitro*, les agrégats de TTR, et non les fibres de cette protéine, sont capables d'induire l'expression de cytokines pro-inflammatoires dans des cultures primaires de neurones sensitifs et de cellules de Schwann (16). Il est toutefois surprenant de constater que les biopsies nerveuses PAF ne présentent pas d'infiltrés inflammatoires, malgré la production de cytokines pro-inflammatoires ce qui poussent à penser que d'autres mécanismes fonctionnent afin d'empêcher le recrutement de macrophages. Dans ce sens, l'augmentation d'une cytokine anti-inflammatoire a été vérifiée, l'interleukine-10, au cours de la progression de la PAF, ce qui suggère l'existence d'un équilibre entre les mécanismes pro et anti-inflammatoires (17).

Le tissu nerveux est particulièrement sensible au stress oxydatif et il est probable que dans le SNP ce genre de stress affecte, de préférence,

les axones non myélinisés. La participation du stress oxydatif dans la PAF a été trouvée, à l'origine, dans des biopsies du côlon où les marqueurs de peroxydation lipidique et de modification des protéines par des radicaux libres, étaient particulièrement élevés dans les zones atteintes par des dépôts de fibres d'amyloïde (18). Dans les nerfs PAF, l'augmentation de marqueurs de stress oxydatif a également été vérifiée, en particulier l'oxyde synthétase inductible nitrique (figure 2) et la 3-nitrotyrosine, en sachant que cette augmentation était déjà évidente dans les biopsies de patients PAF0 (16). *In vitro*, l'exposition de cultures primaires de neurones d'agrégats TTR conduit à la production de cette synthétase, ce qui confirme l'effet des agrégats dans l'induction du stress oxydatif. Toujours *in vitro*, on a constaté que la toxicité induite par les agrégats de TTR pouvait être bloquée par catalase, ce qui indique l'action d'un mécanisme dépendant des radicaux libres d'oxygène (15). Cette multitude de preuves suggère que le stress oxydatif est impliqué dans la pathogenèse de la PAF.

### C. Apoptose neuronale

L'apoptose est un mécanisme de mort cellulaire commun à plusieurs maladies neurodégénératives (19). L'activation de caspases, telles que la caspase-3 (caspase effectrice) est universelle aux processus apoptotiques. Des biopsies de nerfs PAF ont démontré une activation de la caspase-3 avec un début aux premiers stades de la maladie (PAF0). *In vitro*, des neurones et des cellules de Schwann exposés à des agrégats TTR, mais des cellules non exposées à la forme soluble ou fibrillaire de cette protéine, ont montré l'activation de la caspase-3 et une fragmentation de l'ADN (14-16). Comme les cascades

apoptotiques sont complexes, ces études représentent un début de compréhension sur la mort neuronale dans la PAF.

### Changements dans la matrice extracellulaire et dans la communication entre les cellules de Schwann et les axones

Dans la PAF, le dépôt extracellulaire de TTR est accompagné par des changements dans le tissu conjonctif. Compte tenu du caractère invasif et traumatisant des biopsies du nerf, les biopsies des glandes salivaires labiales (tissu aussi très affecté par le dépôt de TTR chez les patients PAF) ont été étudiés, car elles sont moins invasives et traumatisantes, pour mener des études de comparaison d'expression génique entre des patients PAF et des individus normaux. Il a été observé que des gènes associés à un remodelage de la matrice extracellulaire, en particulier le biglycane et la lipocaline associé à la gélatinase des polynucléaires neutrophiles (NGAL) étaient surexprimés dans la PAF (17). On a constaté que dans les glandes salivaires étaient présents des mécanismes semblables à ceux qui opèrent dans le nerf, car dans les nerfs PAF, ces gènes sont également surexprimés (17). La metalloprotéinase-9 (MMP-9), qui existe comme un complexe avec la NGAL, était également augmenté dans les tissus PAF et *in vitro*, elle a été capable de dégrader des agrégats et des fibres de TTR. Cependant, en présence de composants universels des fibres d'amyloïdes, les fibres de TTR sont devenues résistantes à la protéolyse. L'étude des changements de la matrice extracellulaire peut être pertinente dans la compréhension des mécanismes associés à la pathogenèse de cette maladie.

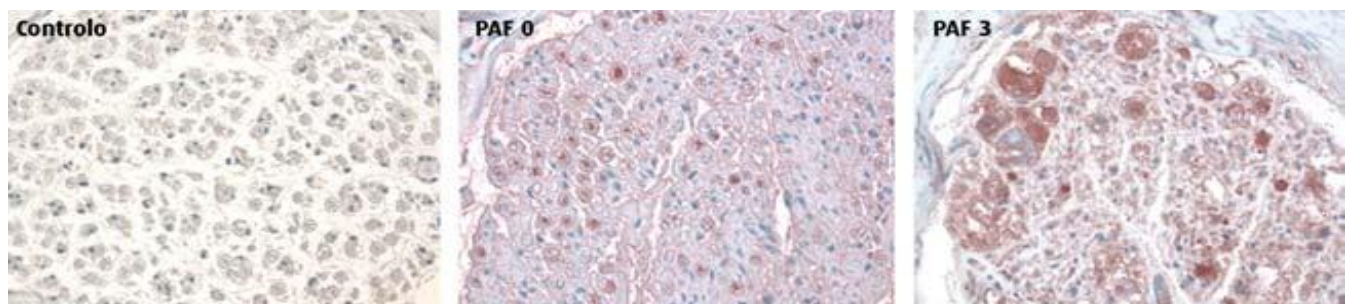


Figure 2. Stress oxydatif de la PAF. Immunohistochimie pour iNOS de nerfs d'un individu normal (gauche), PAF 0 (milieu) et malade PAF 3 (droite); grossissement 40x.

Dans la PAF, il a été suggéré que les cellules de Schwann et les cellules satellites, qui sont en contact avec les dépôts d'amyloïdes, pourraient être directement touchées. Physiologiquement, les interactions entre les cellules de Schwann et les axones sont maintenues, seulement si l'alignement des fibres de collagène et de la membrane basale est approprié, ce qui n'arrive pas souvent car elles sont déjà déformées suite au dépôt des fibres d'amyloïde. Il est possible que le contact des fibres et /ou agrégats de TTR avec les cellules de Schwann résulte à une activation cellulaire et à une altération de l'expression génique. Il est également possible que dans la PAF, les

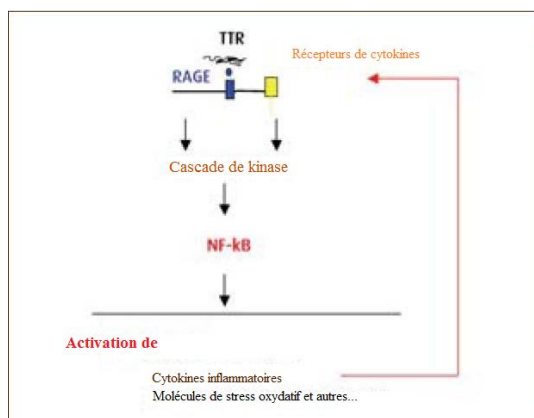
cellules de Schwann puissent avoir un impact sur les propriétés neuronales par un mécanisme indirect, tel que la diminution de l'expression des facteurs neurotrophiques. En accord avec ce concept, l'évaluation de l'expression de différentes neurotrophines n'a pas montré d'expression augmentée dans les biopsies du nerf PAF (16). L'absence consécutive de facteurs trophiques peut être pertinente en ce qui concerne le dysfonctionnement neuronal et la mort cellulaire. Des hypothèses similaires peuvent être émises en ce qui concerne les cellules satellites qui entourent les neurones sensitifs et autonomes.



## Participation des récepteurs cellulaires dans le stress neuronal dans la PAF: le récepteur des produits de glycation avancée (RAGE)

L'un des mécanismes par lesquels les molécules amyloïdogéniques peuvent perturber les propriétés cellulaires est la liaison des récepteurs cellulaires. Le RAGE est un membre de la superfamille des immunoglobulines ayant un large répertoire de ligands, parmi lesquels se trouvent plusieurs molécules précurseurs de fibres d'amyloïde (20); dans tous les cas, le récepteur recrute des mécanismes de transduction du signal qui aboutit à des réponses inflammatoires pathogéniques. Compte tenu de la possibilité d'action de différents précurseurs de fibres d'amyloïde à travers un mécanisme unificateur commun, le RAGE a été considéré comme possible récepteur candidat liés à la pathogenèse de la PAF.

Une analyse détaillée de l'expression du RAGE par des biopsies de nerfs PAF à différents stades de progression de la maladie a été réalisée, démontrant une augmentation de l'expression de ce récepteur avec l'évolution de la maladie. Dans le nerf périphérique, le glomérule rénal et le tube digestif, la distribution du récepteur est corrélée avec les dépôts de TTR (21-23). Il a été démontré qu'*in vitro*, les agrégats de TTR consolidaient le RAGE déclenchant la translocation nucléaire de NF- $\kappa$ B (21). Afin d'observer si l'interaction des agrégats de TTR récapitule le stress cellulaire observé dans des biopsies du nerf PAF, des cultures primaires de neurones et de cellules de Schwann ont été exposées à des agrégats de TTR. Ainsi, l'expression de cytokines pro-inflammatoires a été induite alors que cette activation a été bloquée par des anticorps anti-RAGE (16). Ces résultats sont cohérents avec la capacité du RAGE à lier des agrégats de TTR et à activer des cascades de signalisation cellulaire (figure 3). La connexion d'agrégats de TTR aux membranes cellulaires peut donc interférer avec des mécanismes de signalisation cytoplasmiques conduisant à un dysfonctionnement cellulaire, y compris à la neurodégénérescence. Sur ce sujet, il a été récemment vérifié que dans des tissus atteints de dépôts de TTR, apparaissait une activation d'une cascade de signalisation médiée par des kinases spécifiques, qui peut être liée à la mort cellulaire observée (24).



**Figure 3.** Hypothèse pour la signalisation moléculaire dans la neurodégénérescence de la PAF: l'interaction des agrégats non-fibrillaires de la TTR avec les récepteurs cellulaires déclenche des cascades de signalisation intercellulaire qui résultent en une neurodégénérescence axonale.

## Conclusions

Les mécanismes moléculaires de la neurodégénérescence dans la PAF ne sont pas entièrement connus. Une variété de preuves signale qu'une toxicité d'agrégats non-fibrillaires peut-être un mécanisme commun aux maladies liées à un dépôt de fibres d'amyloïde (25). L'interaction des agrégats de TTR avec les cellules de Schwann et avec les cellules satellites doit être soumise à des études complémentaires afin de connaître les causes de l'axonopathie et de la mort neuronale dans la PAF. Compte tenu des données existantes à ce jour, le mécanisme probable de la mort neuronale associée à la PAF est sûrement déclenché par l'interaction d'agrégats de TTR avec des récepteurs cellulaires, qui conduisent à une augmentation de l'expression des molécules associées au stress oxydatif et inflammatoire, ce qui à son tour aura des effets néfastes sur la cellule cible. La connaissance détaillée de cette cascade de signalisation sera, sans aucun doute, importante pour la compréhension de la pathologie associée à la PAF et aussi pour d'autres maladies neurodégénératives liées à un dépôt de fibres d'amyloïde.

## Bibliographie

- Luis M. L. (1978) Electroneurophysiological studies in familial amyloid polyneuropathy—Portuguese type. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 41: 847-850.
- Coutinho P., Martins da Silva A., Lopes Lima J. et al (1980) Forty years of experience with type I amyloid neuropathy: review of 483 cases In: Glenner G. G., Costa P. P., de Freitas F., eds. *Amyloid and Amyloidosis*. Amsterdam: Excerpta Medica pp. 88-98.
- Dick P. J. and Lambert G. H. (1969) Dissociated sensation in amyloidosis. *Archs. Neurol., Chicago* 20: 490-507.
- Thomas P. K. and King R. H. (1974) Peripheral nerve changes in amyloid neuropathy. *Brain* 97: 395-406.
- Said G., Ropert A. and Faux N. (1984) Length-dependent degeneration of fibers in Portuguese amyloid polyneuropathy: a clinicopathologic study. *Neurology* 34: 1025-1032.
- Guimarães A., Viana Pinheiro A. and Leite I. (1990) Sural nerve biopsy in familial amyloidotic polyneuropathy: a morphological and morphometric polyneuropathy. *Amyloid and Amyloidosis*. Edited by Natvig J. B., Forre O., Husby G., Husenbekk A., Skogen B., Sletten K. and Westermark P. London, Kluwer Academic Publishers pp 493-498.
- Sobue G., Nakao N., Murakami K., Yasuda T., Sahashi K., Mitsuma T. and Sasaki H. (1990) Type I familial amyloid polyneuropathy. A pathological study of the peripheral nervous system. *Brain* 113: 903919.
- Coimbra A. and Andrade C. (1971) Familial amyloid polyneuropathy: and electron microscope study of peripheral nerve in five cases. II. Nerve fibril changes. *Brain* 94: 207-212.
- Leite I., Coutinho P., Viana Pinheiro A., Guimarães A., Saraiva M. J. and Costa P. P. (1988) Familial amyloid polyneuropathy (Portuguese type): Study of asymptomatic carriers. In: *Amyloid and Amyloidosis*. Isobe T., Araki S., Uchino F., Kito S. and Tsubura E., editors. New York, Plenum pp 429-434.
- Guimarães A., Viana Pinheiro A. and Leite I. (1988) Sural nerve biopsy in familial amyloidotic polyneuropathy: a morphological and morphometric polyneuropathy. In: *Amyloid and Amyloidosis*. Isobe T., Araki S., Uchino F., Kito S. and Tsubura E., editors. New York, Plenum pp 493-498.
- Hanyu N., Ikeda S., Nakadai A., Yanagisawa N. and Powell H. C. (1989) Peripheral nerve pathological findings in familial amyloid polyneuropathy: a correlative study of proximal sciatic nerve and sural nerve lesions. *Ann. Neurol.* 25: 340-350.
- Fujimura H., Lacroix C. and Said G. (1991) Vulnerability of nerve fibers to ischaemia. A quantitative light and electron microscope study. *Brain* 114: 1929-1942.
- Coimbra A. and Andrade C. (1971) Familial amyloid polyneuropathy: and electron microscope study of peripheral nerve in five cases. I. Interstitial changes. *Brain* 94: 199-206.
- Sousa M. M., Cardoso I., Fernandes R., Guimaraes A. and Saraiva M. J. (2001) Deposition of transthyretin in early stages of familial amyloidotic polyneuropathy: evidence for toxicity of nonfibrillar aggregates. *Am. J. Pathol.* 159: 1993-2000.
- Andersson K., Olofsson A., Nielsen E. H., Svehaug S. E. and Lundgren E. (2002) Only amyloidogenic intermediates of transthyretin induce apoptosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 294: 309-314.
- Sousa M. M., Du Yan S., Fernandes R., Guimaraes A., Stern D. and Saraiva M. J. (2001) Familial amyloid polyneuropathy: receptor for advanced glycation end products-dependent triggering of neuronal inflammatory and apoptotic pathways.

- J. Neurosci. 21: 7576-7586.
17. Sousa MM, do Amaral JB, Guimaraes A, Saraiva MJ (2005). Up-regulation of the extracellular matrix remodeling genes, biglycan, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, and matrix metalloproteinase-9 in familial amyloid polyneuropathy. *FASEB J.* 19: 124-126.
  18. Ando Y., Nyhlin N., Suhr O., Holmgren G., Uchida K., el Sahly M., Yamashita T., Terasaki H., Nakamura M., Uchino M. and Ando M. (1997) Oxidative stress is found in amyloid deposits in systemic amyloidosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 232: 497-502.
  19. Yuan J. and Yankner B. A. (2000) Apoptosis in the nervous system. *Nature* 407: 802-809.
  20. Bucciarelli L. G., Wendt T., Rong L., Lalla E., Hofmann M. A., Goova M. T., Taguchi A., Yan S. F., Yan S. D., Stern D. M. and Schmidt A. M. (2002) RAGE is a multiligand receptor of the immunoglobulin superfamily: implications for homeostasis and chronic disease. *Cell Mol. Life Sci.* 59: 1117-1128.
  21. Sousa M. M., Yan S. D., Stern D. and Saraiva M. J. (2000) Interaction of the receptor for advanced glycation end products (RAGE) with transthyretin triggers nuclear transcription factor kB (NF-kB) activation. *Lab. Invest.* 80: 1101-1110.
  22. Matsunaga N., Anan I., Rosenberg P., Nagai R., Horiushi S., Ando Y. and Suhr O. B. (2002) The role of RAGE and AGE on kidney failure in patients with familial amyloid polyneuropathy. In: *The 5th International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy and Other Transthyretin Related Disorders.* 1-P-08.
  23. Matsunaga N., Anan I., Rosenberg P., Ando Y. and Suhr O. B. (2002) Advanced Glycation end products (AGE) and the receptor for AGE are present in familial amyloidotic polyneuropathy patients' gastrointestinal tract but do not induce NF-kB activation. In: *The 5th International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy and Other Transthyretin Related Disorders.* 1-P-09.
  24. Monteiro F, Sousa MM, Cardoso I, Barbas do Amaral J, Guimarães A and Saraiva MJ (2006) Activation of ERK1/2 MAP kinases in Familial Amyloidotic Polyneuropathy. *J. Neurochem* 97:151-161.
  25. Bucciantini M., Giannoni E., Chiti F., Baroni F., Formigli. L., Zurdo J., Taddei N., Ramponi G., Dobson C. M. and Stefani M. (2002): Inherent toxicity of aggregates implies a common mechanism for protein misfolding diseases. *Nature* 416: 507-

**Correspondance:**

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

# Histoire naturelle et présentation clinique de la polyneuropathie amyloïde familiale

## *Clinical Manifestations and Natural History of Familial Amyloidotic Polyneuropathy*

**Isabel Conceição**

Service de Neurologie, Hôpital Santa Maria, Lisbonne

Unité des maladies neuromusculaires de l'Institut de Médecine Moléculaire, Faculté de Médecine, Lisbonne.

### Résumé

La substitution de la valine par la méthionine à la position 30 (GTG-to-ATG) résulte en une polyneuropathie amyloïde classique décrite par Andrade en 1953, chez des individus de la côte nord du Portugal (Povoa de Varzim / Vila do Conde). Depuis lors, de nombreuses familles ont été signalées dans le monde entier. La Polyneuropathie Amyloïde Familiale (PAF) est une maladie autosomique dominante progressive, caractérisée par un dépôt systémique, extracellulaire de fibrilles d'amyloïdes, dans le tissu conjonctif, à l'exception du cerveau et du parenchyme hépatique, affectant particulièrement le système nerveux périphérique.

L'histoire naturelle de la maladie se caractérise par une neuropathie sensori-motrice et autonome, rapidement progressive, évoluant vers la cachexie et la mort 10 à 20 ans après son apparition. L'apparition des symptômes se produit généralement avant les 40 ans, avec des manifestations sensitives et autonomes comme forme de présentation de la maladie. D'autres symptômes sont la perte de poids, la dysrythmie cardiaque, l'insuffisance rénale et protéinurie et le dépôt d'amyloïde dans le vitré.

Des troubles de motricité se produisent plus tard dans l'évolution de la maladie, entraînant une atrophie et une faiblesse musculaire associée à des changements trophiques.

La neuropathie est caractérisée par une perte axonale sévère qui affecte en premier les fibres non myélinisées et les petites fibres myélinisées, avec la participation ultérieure des fibres de plus gros calibre.

Une pénétrance incomplète, un âge d'apparition variable et des caractéristiques cliniques diverses sont largement décrits. Toutefois, les corrélations génotype / phénotype reste inconnues, ainsi que les facteurs modificateurs génétiques et environnementaux.

Aujourd'hui, le seul traitement reconnu efficace pour la PAF est la transplantation hépatique, avec une amélioration de l'état général et la stabilisation de la neuropathie chez la plupart des patients.

### Abstract

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

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

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

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

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

# Participation Cardiaque dans la polyneuropathie amyloïde familiale

## Cardiac Involvement in Familial Amyloidotic Polyneuropathy

Conceição Azevedo Coutinho

Service de Cardiologie, Hôpital Santa Maria, Lisbonne

Unité des Maladies Neuromusculaires de l'Institut de Médecine Moléculaire, Faculté de Médecine, Lisbonne.

### Sommaire

La polyneuropathie amyloïde familiale (PAF) est une forme héréditaire d'amyloïdose causée par un défaut génétique de la transthyréine avec la substitution de la valine par la méthionine à la position 30. La maladie apparaît autour des 40 ans et se caractérise comme une neuropathie périphérique et autonome rapidement progressive. Les manifestations cardiovasculaires sont le résultat des dépôts d'amyloïde dans le cœur ce qui cause une cardiomyopathie et des troubles du rythme et de la conduction et un dysfonctionnement autonome qui entraînent des altérations de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque.

Chez 74 patients atteints de TTRVal30Met positif, nous avons évalué l'atteinte cardiaque à travers les examens suivants: scintigraphie avec metaiodobenzylguanidine (MIBG) - I<sup>123</sup>; mesure ambulatoire de la pression artérielle; enregistrement d'Holter et échocardiographie et nous avons corrélé les résultats avec la gravité de l'atteinte neurologique. Sur les 74 patients, 77% ont montré une diminution dans l'accumulation du MIBG, 53% une altération du rythme circadien de la pression artérielle, 44% une augmentation de l'épaisseur des parois et/ou dysfonction diastolique et 30% des troubles de la conduction ou arythmies sur l'enregistrement d'Holter. Quarante-neuf patients avaient une atteinte neurologique et 25 étaient des porteurs asymptomatiques. Les premiers étaient les plus âgés, avec une plus faible absorption de MIBG, un plus faible pourcentage de chute nocturne de la pression artérielle et une plus grande épaisseur du septum interventriculaire que le groupe asymptomatique. Nous avons conclu que les patients atteints de PAF avaient une incidence élevée de dénervation cardiaque qui précédait, souvent, le développement de manifestations cliniques.

Dans un sous-groupe de patients, nous avons déterminé les concentrations plasmatiques de NT-proBNP et nous avons corrélé avec le *strain* et le *strain rate*, qui sont de nouvelles modalités de Doppler tissulaire sensibles à la détection des dysfonctions myocardiques de façon précoce. Tous les patients avaient une dimension ventriculaire gauche et une fraction de raccourcissement normales. Le NT-proBNP s'est corrélé avec les scores électromyographiques et cliniques, ainsi qu'avec le *strain* et le *strain rate*, mais pas avec la fraction de raccourcissement ni avec le débit transvalvulaire mitral.

Étant donné que la réponse de la fréquence cardiaque à l'exercice, évaluée par l'indice chronotrope, et la récupération de la fréquence cardiaque après l'effort reflètent le tonus autonome, nous avons décidé de voir si ces paramètres changeaient dans les épreuves d'effort de patients atteints de PAF et si elles étaient liées à d'autres mesures du système nerveux autonome. Nous avons constaté que la récupération de la fréquence cardiaque s'associait à des paramètres qui reflétaient l'activité vagale tandis que l'indice chronotrope s'associait à ceux de l'activité sympathique. Ainsi, les épreuves d'effort qui permettent d'identifier des altérations dans l'équilibre autonome, dans un stade précoce de la maladie, peuvent être utiles dans la sélection des patients pour la transplantation hépatique qui est, actuellement, l'unique moyen pour contrôler la progression de la maladie.

**Mots-clés:** Amyloïdose, cardiomyopathie, système nerveux autonome, scintigraphie

### Abstract

Familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) is a rare hereditary form of amyloidosis due to a genetic defect in transthyretin with substitution of valine by methionine in position

30. In typical cases the onset of the disease is in the 40s and is characterized by rapidly progressive peripheral and autonomic neuropathy. Cardiovascular manifestations are due to amyloid deposits in the heart causing cardiomyopathy and rhythm and conduction disturbances and to autonomic dysfunction originating changes in blood pressure and heart rate.

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

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

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

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

# La néphropathie dans la polyneuropathie amyloïde familiale

## *Nephropathy in Familial Amyloidotic Polyneuropathy*

**Luísa Lobato**

Service de Néphrologie; Unité Clinique de Paramiloidose; Hôpital Général de Santo Antonio, Porto.

### Résumé

#### Introduction

L'atteinte rénale dans la plupart des amyloses se caractérise par une protéinurie et une insuffisance rénale chronique. Les amyloses associées aux mutations de la transthyrétine se manifestent généralement par une neuropathie ou par une cardiomyopathie. Dans la mutation, l'expression rénale qui caractérise la maladie portugaise (TTR V30M) représente une variation à la clinique initialement décrite.

#### Objectifs

L'anatomie-pathologie, la clinique et l'épidémiologie de la maladie rénale sont présentées.

#### Développement

Dans la polyneuropathie amyloïde familiale (PAF), le dépôt d'amyloïde dans le rein se produit chez tous les patients. Ces dépôts sont caractérisés comme étant précoces au niveau médullaire et tubulaire. Chez les patients présentant une protéinurie ou une insuffisance rénale, les dépôts glomérulaires et vasculaires sont nombreux et sont liés à la gravité de la néphropathie. Une étude prospective dans le nord du Portugal a conclu que 36% des malades avaient une néphropathie en cours et que 12% évoluaient vers une insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) nécessitant une dialyse. Les facteurs de risque pour les maladies rénales sont le sexe féminin, l'âge d'apparition de la maladie neurologique après 40 ans et des antécédents familiaux de néphropathie. Une des premières manifestations est la microalbuminurie, qui peut être présente avant la maladie neurologique. Nous avons vérifié une agrégation familiale dans le développement de la néphropathie et de l'IRCT, ce qui a un impact direct sur le suivi des patients et des porteurs asymptomatiques. L'expérience du traitement de l'IRCT dans la PAF se base sur l'hémodialyse et sur les transplantations rénales et hépatiques simultanées.

#### Conclusions

L'une des expressions de la PAF est la néphropathie. Les facteurs de risque de la maladie rénale sont les âges plus avancés, le sexe féminin et les antécédents familiaux. Son diagnostic précoce peut être établi par le dépistage de la microalbuminurie.

**Mots-clés:** amylose, transthyrétine, rein, protéinurie, insuffisance rénale chronique.

### Abstract

#### Introduction

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

#### Objectives

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

#### Development

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

#### Conclusions

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

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



# Introduction aux changements vésico-sphinctériens dans la polyneuropathie amyloïde familiale

## *An Introduction to Vesico-sphincterian Disorders Present in Familial Amyloidotic Polineuriopathy*

**Maria João Andrade**

Service de Physiatrie, Hôpital Général de Santo Antonio, Porto

### Sommaire

Depuis la première description de la polyneuropathie amyloïde familiale dans les années cinquante, beaucoup d'études se sont penchées sur cette maladie, mais très peu sur les changements vésico-sphinctériens. Dans ce travail, une rétrospective de la façon dont ces changements étaient décrits a été réalisée, suivie d'un résumé de la plus grande étude réalisée sur ce sujet à ce jour. Dans cette étude, clinique, urodynamique et échographique nous avons vérifié que les changements vésico-sphinctériens dans la PAF sont précoces et apparaissent même chez les individus asymptomatiques. En plus de l'hyposensibilité, de l'hypocontractilité et du déficit du sphincter, nous avons trouvé des données allant dans le sens d'une dyssynergie du sphincter interne et externe. Nous croyons que ces changements se produisent à cause de petites terminaisons et par un dépôt de substance amyloïde dans le détrusor, mais la surdistension qui se produit à cause de l'hyposensibilité et de l'hypocontractilité doit jouer un rôle. Il est donc essentiel que l'intervention thérapeutique chez ces patients soit précoce afin d'éviter des lésions secondaires.

**Mots-clés:** Polyneuropathie amyloïde familiale, changements vésico-sphinctériens, étude urodynamique

### Abstract

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

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

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

# Changements digestifs dans la polyneuropathie amyloïde familiale

## *Digestive Manifestations of Familial Amyloidotic Neuropathy*

Miguel Mascarenhas Saraiva

Service de gastro-entérologie, Hôpital Général de Santo António, Porto

### Sommaire

**Introduction** - Les patients atteints de PAF ont une prévalence élevée de symptômes digestifs.

**Objectifs** - ce que l'on sait aujourd'hui sur les manifestations digestives de la PAF.

**Développement** - les symptômes digestifs apparaissent au début de la maladie et peuvent être la première manifestation. La dysphagie apparaît chez 50% des patients atteints de neuropathie périphérique. L'étude radiologique montre des altérations dans la déglutition. Les vomissements et les symptômes de gastroparésie peuvent être aussi précoces. L'endoscopie révèle une muqueuse d'aspect normal.

La dysphagie et les vomissements ne sont pas les seuls facteurs responsables de la perte de poids sévère qui caractérise cette maladie. Les malades absorbent mal. La prolifération bactérienne dans l'intestin grêle semble avoir une importance particulière. Toutefois, il existe d'autres facteurs qui contribuent à la malabsorption. La malabsorption et la malnutrition ont un impact négatif sur la survie des patients après la transplantation hépatique.

Le dysfonctionnement du tube digestif inférieur est fréquent. Des changements dans l'habitude intestinale, des borborygmes et de l'incontinence fécale se produisent. La dyschésie peut aussi être présente. Ces symptômes peuvent être trouvés chez des patients porteurs de la mutation TTR Met 30 sans polyneuropathie sensitivomotrice (NSM). Les patients atteints de NSM sont plus susceptibles à développer de la diarrhée et de l'incontinence. Nous avons trouvé plusieurs altérations dans les études fonctionnelles: altérations dans la sensibilité des récepteurs ou des réflexes de la marge anale, dysfonctionnement du sphincter anal interne, dysfonctionnement du sphincter anal externe, dysfonction (dyssynergie) du plancher pelvien avec l'effort de défécation, diminution de la sensibilité rectale, retard dans le transit du côlon gauche chez les patients souffrant de constipation et augmentation de la motilité et de la réponse à la stimulation du rectum et du côlon chez les patients souffrant de diarrhée. Beaucoup de ces altérations peuvent précéder la NSM. Cependant, le développement de la NSM est accompagné par une détérioration de ce dysfonctionnement.

La dysfonction digestive ne s'améliore pas beaucoup après la transplantation hépatique. Les traitements sont palliatifs, selon les symptômes.

### Abstract

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

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

Dysphagia vomits and gastroparesia are not the only putative factors for the severe loss of weight, which is a hallmark of this disease. There are evidences that these patients develop malabsorption. Small bowel bacterial overgrowth may be of particular importance in this disease. However there must be other factors that contribute to malabsorption. Malabsorption and malnutrition have a profound impact on the outcome of liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy.

Dysfunction of the lower digestive tract is frequent. Patients present with modifications in bowel pattern, borborygmi and faecal incontinence. Dyschesia is also frequent. Symptoms can be found in patients without sensorimotor neuropathy (SMN). Patients with SMN develop lately incontinence and diarrhoea. Functional evaluation showed several findings: alteration in anal reflexes, dysfunction of internal and external anal sphincters, of pelvic floor (dyssinergia), impairment of rectal sensation, hindgut dysfunction in patients with constipation, and high reactivity to rectal and colonic stimulation in patients with diarrhoea. Even if many of these alterations can be found in patients without SMN, its appearance results in a significant impairment.

There is not a significant improvement of gastrointestinal dysfunction after liver transplantation. Palliative treatments according to the predominant symptoms should always be considered.

# **Perte de poids et malnutrition dans la polyneuropathie amyloïde familiale du type portugais**

## ***Weight Loss and Undernutrition in Familial Amyloidotic Polyneuropathy of Portuguese Type***

**Isabel Fonseca**

Unité de Nutrition et Unité Clinique de Paramiloidose, Hôpital Général Santo António, Porto.

### **Sommaire**

La polyneuropathie amyloïde familiale du type portugais (PAF) est une maladie autosomique dominante, caractérisée par un dépôt systémique d'une variante de la transthyréline. La perte de poids et la malnutrition sont des complications fréquentes dans la PAF.

Tout comme n'importe quelle autre maladie, la malnutrition apparaît à cause d'une diminution de l'ingestion alimentaire et / ou absorption nutritive et d'une augmentation des pertes et des besoins nutritionnels. Au cours de la maladie pratiquement tous les patients présentent des troubles digestifs, ce qui contribue à expliquer la perte de poids involontaire et la détérioration de l'état nutritionnel. Dans certains cas, la perte de poids se produit avant l'apparition des symptômes gastro-intestinaux, ce qui suggère une possible altération dans le métabolisme énergétique et une augmentation des besoins nutritionnels.

L'ampleur et la gravité de la malnutrition associée à la PAF justifient le besoin d'intervenir et de créer des thérapies nutritionnelles efficaces. L'intervention nutritionnelle peut prévenir et atténuer la perte de poids et diminuer le risque de malnutrition. Ainsi, il est essentiel de créer des moyens pour que cette intervention soit possible.

### **Abstract**

Familial amyloidotic polyneuropathy of Portuguese type (FAP-I) is an autosomal dominant disorder classified as systemic amyloidosis that is caused by mutated transthyretin. Weight loss and undernutrition are frequent and serious complications of FAP-1. The causes of malnutrition and nutritional deterioration in FAP-1 patients are multifactorial. Almost all patients develop gastrointestinal disturbances, which can explain the weight loss and deterioration of nutritional status. Metabolic rate may also increase in spite of decreases in energy intake, thus causing a significant increase in nutritional needs and further nutritional depletion.

Because undernutrition has been identified as a poor prognostic factor in disease outcome, prompt nutritional intervention is necessary. As nutritional support can lead to improvement in nutritional status, it is essential to have resources to make possible an appropriate nutrition intervention.



# Anémie dans la polyneuropathie amyloïde familiale

## *Anemia in Familial Amyloid Polyneuropathy*

**Idalina Beirão**

Service de Néphrologie et Unité Clinique de Paramiloidose, Hôpital Général Santo António, Porto.

### Résumé

La polyneuropathie amyloïde familiale (PAF) du type portugaise est l'amylose héréditaire la plus commune, causée par une variante amyloïdogénique de la transthyréine avec la substitution de la valine par la méthionine dans la position 30 (TTR V30M). Cette maladie héréditaire, autosomique dominante, a une prévalence élevée au Portugal, qui représente le plus grand foyer mondial de la maladie, suivie par le Japon et la Suède. La principale manifestation de la maladie est une neuropathie sensitive, motrice et autonome, mais d'autres manifestations telles que la néphropathie (protéinurie et insuffisance rénale), altérations oculaires et hématologiques peuvent survenir. Une anémie normocytaire normochrome modérée a été observée chez 39% des patients PAF suédois et chez 35% des patients PAF japonais, il a été trouvé une anémie macrocytaire hypochrome.

Au Portugal, une étude rétrospective a été réalisée chez 165 patients PAF afin de déterminer la prévalence et les caractéristiques de l'anémie (hémoglobine <11 g/dl chez les femmes et <11,5 g/dl chez les hommes). Dans cette étude, ont été évalués la cinétique du fer, les taux sériques de vitamine B12, de l'acide folique et de l'érythropoïétine. Les niveaux d'érythropoïétine observés ont été comparés aux niveaux attendus pour l'hémoglobine trouvée et ont été aussi comparés aux valeurs observées dans un groupe de 46 individus sains, dans un groupe de 16 patients porteurs asymptomatiques de TTR V30M et dans un groupe de 14 patients atteints d'insuffisance rénale chronique et d'autres étiologies. Dans cette étude, 24,8% des patients ont présenté une anémie normochrome normocytaire associée aux taux sériques d'érythropoïétine nettement inférieurs à ceux observés dans le groupe sain ( $P=0,003$ ). Les taux d'érythropoïétine étaient faibles pour le degré d'anémie et indétectable chez 17,5% des patients. Ces faibles valeurs ont été observées en l'absence d'anémie et d'insuffisance rénale et, parfois, elles précédaient la maladie clinique. La production d'érythropoïétine n'a pas été aggravée par la présence de la dysautonomie cliniquement évidente. Vingt patients ont été évalués avant et après la transplantation hépatique et il a été constaté que la production inappropriée de l'érythropoïétine se maintenait.

L'anémie est une manifestation fréquente chez les patients portugais et la faible production d'érythropoïétine joue un rôle clé dans sa genèse. La transplantation hépatique s'est avérée inefficace dans la correction des taux de l'érythropoïétine. Au contraire, il y a eu une correction de l'anémie avec l'utilisation de l'érythropoïétine humaine recombinante. L'anémie de la PAF doit être considérée comme une indication pour l'utilisation de l'érythropoïétine humaine recombinante hors du contexte de l'insuffisance rénale.

**Mots-clés:** anémie, polyneuropathie amyloïde familiale, rein, érythropoïétine, amyloïdose, transthyréine

### Abstract

Familial amyloid polyneuropathy (FAP) Portuguese-type is the most common form of hereditary amyloidosis, caused by an amyloidogenic variant of transthyretin with a substitution of methionine for valine at position 30 (TTR V30M). This hereditary disease, of autosomal dominant transmission, has a high prevalence in Portugal. In fact, Portugal represents the largest focus of disease, followed by Japan and Sweden. The main expression of this disease is a sensorimotor and autonomic neuropathy, but other manifestations such as nephropathy (proteinuria and renal failure), ocular and haematological abnormalities can occur. Moderate normocytic normochromic anemia was observed in 39% of the Swedish FAP patients and macrocytic and hypochromic anemia was reported in a group of 35 Japanese FAP patients.

In Portugal, a retrospective cross-sectional study was undertaken to determine the prevalence and characteristics of anemia in 165 FAP patients. Iron status, vitamin B12, folates and erythropoietin levels were evaluated. The erythropoietin levels were compared to the expected levels for the haemoglobin presented, and compared to the values found in one group of 46 apparently healthy subjects, one group of 16 asymptomatic carriers of FAP-trait and a group of 14 non-FAP patients with chronic renal insufficiency. In this study, normocytic and normochromic anemia was present in 24.8% of symptomatic FAP patients, associated with significantly lower serum erythropoietin levels than healthy controls ( $P=0.003$ ). Erythropoietin levels were found lower than expected for the degree of anaemia and in 17.5% were undetectable. Low erythropoietin values were observed independently of the presence of renal failure or anemia and sometimes preceded clinical disease. No significant difference was found between patients with or without clinical autonomic dysfunction. Twenty patients were evaluated before and after liver transplant, and the defective production of erythropoietin remained.

Anemia in FAP type I is a common manifestation. The results clearly suggest a defective endogenous Epo production in the genesis of the anemia. Liver transplant proved to be ineffective to correct serum levels of erythropoietin. The use of recombinant human erythropoietin proved to be efficient in the treatment of these patients and should constitute an indication for recombinant human erythropoietin use outside the setting of uraemia.

**Key words:** anaemia, familial amyloid polyneuropathy, kidney, erythropoietin, amyloidosis, transthyretin

# Aspects psychiatriques et psycho-sociaux chez les patients atteints de PAF

## Psychiatric and Psychosocial aspects in Patients with PAF

**Alice Lopes**

Unité de Psychiatrie de Liaison et Psychologie Médicale et Unité Clinique de Paramiloidose, Hôpital Général de Santo António, Porto.

### Résumé

Dans cet article, l'intention est de réaliser une révision des aspects psychologiques et psychiatriques associés à la polyneuropathie amyloïde familiale (PAF) et attirer l'attention sur son importance dans le contexte de l'évolution de la maladie et leur besoin dans l'organisation de la prise en charge de ces patients.

Les caractéristiques associées à l'évolution de la maladie, au début tardif, les éléments d'incertitude présents dans la vie de ces patients peuvent les prédisposer à une plus grande vulnérabilité émotionnelle et parfois à des décompensations psychiatriques.

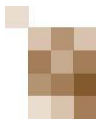
Certains de ces aspects psychologiques, liés notamment à la transplantation hépatique sont mis en évidence.

### Abstract

The aim of this article is to review psychological and psychiatric aspects in patients with Familial Amyloidotic Polineuropathy. These aspects may be very important in the evolution of disease, and they must be valued when services are organized.

The characteristics of disease evolution, the late onset, uncertainty elements always present in these patients lives may predispose them to a greater emotional vulnerability and psychiatric distress.

Some psychological aspects related to liver transplant in these patients are put in evidence.



## Diagnostic clinique dans la polyneuropathie amyloïde familiale *The Clinical Diagnosis in Familial Amyloidotic Polyneuropathy*

Teresa Coelho

Service de Neurophysiologie et Unité Clinique de Paramiloidose, Hôpital Général Santo António, Porto.

### Résumé

Dans sa publication de Brain, Andrade explique les aspects qu'il considère essentiels pour le diagnostic: une neuropathie mixte, autonome, sensitive et motrice, familiale, qui touche les jeunes adultes des deux sexes et qui est caractérisée par un dépôt de substance amyloïde dans divers tissus. La connaissance actuelle d'une plus grande diversité clinique et d'une grande hétérogénéité génétique a créé de nouvelles difficultés en ce qui concerne le diagnostic clinique.

La façon dont se présente la neuropathie et l'existence ou pas d'antécédents familiaux clairs peut causer des difficultés particulières. Dans la plupart des cas, quand les petites fibres autonomes et sensibles sont touchées, cela représente le début de la maladie. Dans ces cas, l'exubérance des plaintes digestives, génésiques ou sphinctériennes peuvent masquer les symptômes de la neuropathie sensitive. En outre, une neuropathie de petites fibres requiert un examen neurologique et une électromyographie normale, ce qui peut conduire à exclure ce diagnostic, surtout s'il n'y a pas d'antécédents familiaux. Si la neuropathie est essentiellement sensitive et motrice, avec un composant autonome peu accentué, ou si la lésion cardiaque, rénale ou oculaire prédomine, surtout dans les cas sans antécédents familiaux, ce diagnostic peut ne pas être retenu.

Au Portugal, le diagnostic de la PAF doit toujours être admis face à une neuropathie axonale chronique, surtout s'il y a une atteinte autonome et indépendamment des antécédents familiaux.

### Abstract

Andrade, in his Brain publication stated clearly the criteria for the diagnosis of this new entity: A mixed neuropathy, with sensory, motor and autonomic involvement, running in families, affecting young adults of both sexes, with extensive amyloid deposition. Nowadays we know that the clinical presentation is more variable than previously thought and we know that genetic heterogeneity is the rule.

The type of neuropathy, the predominant involvement of other organs and the presence or absence of family history can prevent or delay the diagnosis. Due to the early autonomic small nerve fibers lesion main symptoms may be digestive, sexual or urinary, obscuring the classic sensory presentation. Small nerve fiber neuropathy courses with normal neurologic exam and normal electromyography. Erroneously, these results can exclude a neuropathy diagnosis. On the other side, whenever autonomic problems are discrete and cardiac, ocular and renal involvement predominates, FAP diagnosis may be easily dismissed.

In Portugal, when we face an axonal chronic neuropathy, particularly if autonomic symptoms coexist, FAP diagnosis should always be admitted, independently of a positive family history.

## Perspective historique

### Les critères de diagnostic proposés par Andrade

Les difficultés du diagnostic clinique de la polyneuropathie amyloïde familiale (PAF) ont une histoire de plus de soixante ans, qui commence à partir des premières observations d'Andrade en 1939 et qui évolue tout au long de nombreuses avancées des connaissances sur l'histoire naturelle de la maladie et de sa variabilité, de son étiologie et de sa pathogénèse.

Avoir accès au dossier clinique et familial de l'Hôpital Général de Santo António, qui est actuellement sous la responsabilité conjointe de l'Unité Clinique de Paramiloidose et du Centre d'Études de Paramiloidose, est une occasion unique de connaître le chemin parcouru par Andrade dans sa recherche, entre les premières observations d'un patient en 1939, la principale publication dans *Brain* en 1952 et tous les travaux sous-jacents. La lecture de ces processus, écrits par la main d'Andrade, s'est avéré une tâche passionnante et presque addictive. Beaucoup de doutes et d'interrogations sont présents dans son travail.

Dans ses premières publications (1,2,3) Andrade établit les critères de diagnostic: une maladie familiale qui touche des personnes jeunes, qui se présente comme une neuropathie autonome, sensitive et motrice et qui se caractérise par la présence de substance amyloïde dans différents tissus. Cet ensemble de caractéristiques a évolué naturellement vers une liste de critères de diagnostic, ces critères qui, jusqu'à l'apparition du diagnostic biochimique et génétique, étaient le *gold standart* du diagnostic. Bien qu'Andrade ait décrit des cas de patients avec un âge avancé et sans antécédents familiaux, les patients de plus de cinquante ans, apparemment sporadiques ont fait l'objet d'un diagnostic toujours réservé. De même, dans les rares cas où la biopsie du nerf ne présentait pas de substance amyloïde, le diagnostic était clairement nié, même s'il y avait des cas confirmés chez des membres de la famille.

### La découverte de l'erreur biochimique et génétique

La découverte de l'erreur biochimique et génétique et le développement de techniques de laboratoire accessibles (4,5,6), ont transformé les critères de diagnostic et ont répondu à de nombreuses questions accumulées au fil de nombreuses années d'assistance clinique.

Nous avons appris que le spectre d'âge de début se situe entre 19 et 80 ans et que les patients apparemment sporadiques ne sont pas descendants de parents victimes d'erreurs de diagnostic ou d'une disparition précoce (7). A chaque fois qu'il était possible d'étudier les deux parents non affectés, nous trouvions un porteur asymptomatique de la mutation, qui peut soit rester sans signes de la maladie jusqu'à mourir de vieillesse, soit développer des symptômes des années après que l'enfant tombe malade (8).

Nous avons également appris que l'amyloïde n'est pas toujours présente dans la biopsie du nerf ou de la muqueuse du tube digestif. Dans notre étude, nous avons décelé une valeur de 96% pour les biopsies du nerf positives pour la substance amyloïde et 87% pour celles du tube digestif. Seul le diagnostic moléculaire a surmonté ces

problèmes. Et dans certains cas historiques, nous maintenons des doutes sur le diagnostic de ces patients.

### La reconnaissance de l'hétérogénéité génétique et de la variabilité clinique

L'identification du nombre toujours plus croissant de mutations pathogéniques de transthyréline (TTR) et sa présence dans le monde (9) a apporté de nouveaux défis au diagnostic clinique. Au Portugal, trois familles atteintes d'autres mutations de la TTR ont été identifiées et une famille avec une mutation du fibrinogène (10, 11, 12). Dans tous les cas qui sont passés par l'Hôpital Général de Santo António, tout a commencé par une erreur de diagnostic car seule l'étude moléculaire sur la mutation la plus fréquente, la TTRMet30, a été effectuée. Seule la persistance des médecins concernés a obligé à une révision des diagnostics et à leur clarification.

La découverte d'un spectre clinique plus large a lancé de nouveaux défis. La description de nombreux patients avec une nette prédominance pour la maladie rénale, tant au début comme au long de la maladie, exige d'envisager ce diagnostic dans un contexte très varié d'une consultation de neurologie. Nous connaissons, dans notre pratique tout comme dans la littérature (13), des descriptions de diagnostics d'amyloses primaires, qui se sont avérées être des amyloses héréditaires, certaines d'entre elles associées à la TTRMet30.

### Problèmes dépendant de la présentation clinique

#### Une neuropathie de petites fibres

La PAF est présentée, souvent, comme une neuropathie de petites fibres, d'où ressortent les symptômes sensitifs, accompagnés ou pas de plaintes d'autres appareils et systèmes tels que la fatigue, la perte de poids et la constipation.

Les patients ont tendance à être sélectifs dans les plaintes qu'ils présentent au médecin, les choisissant selon la spécialité de la consultation ou les ignorant, car ils ne les valorisent pas ou ils ont des difficultés à les décrire. Une des phrases que j'entends souvent en ce qui concerne les symptômes sensitifs est la suivante: «Je ne sais même pas dire ce que je ressens».

Encouragés à s'exprimer sans crainte, nous reconnaissons alors les descriptions classiques des symptômes sensitifs causés par la lésion de petites fibres, y compris des sensations de choc électrique, des picotements de courte durée, des piqûres, des démangeaisons, une sensation de brûlure et d'hypersensibilité au toucher des vêtements. Parfois, ces plaintes ne se limitent pas aux membres inférieurs, fait qu'Andrade avait déjà mis en évidence. Quand cette situation se présente, la valorisation des plaintes par le médecin devient encore plus difficile.

Dans les premiers stades, ces symptômes sont difficiles à objectiver, car il y a une absence d'anomalies à l'examen neurologique et à l'électromyographie conventionnelle. Il devient alors important de se tourner vers les techniques neurophysiologiques pour étudier les petites fibres nerveuses (14),

comme les tests de la sueur, l'évaluation quantitative de la sensibilité thermique et algique et les examens autonomes.

Si la nature particulière de cette neuropathie de petites fibres est dévalorisée, surtout dans les cas d'évolution plus lente, car cette phase peut durer des années, le diagnostic ira vers une classification de la maladie comme étant d'origine psychogène.

### **Une neuropathie axonale mixte**

Dans des stades un peu plus avancés, la neuropathie a comme habitude d'atteindre toutes sortes de fibres nerveuses, en se présentant comme une neuropathie sensitive et motrice avec une participation autonome active. Dans ces cas, même chez des patients sans antécédents familiaux, cette hypothèse de diagnostic apparaît fréquemment.

Cependant, il y a des cas, surtout chez des patients âgés, où les plaintes autonomiques ne sont pas très exubérantes, pouvant même être expliquées par le chevauchement d'autres problèmes de santé ou par l'effet de médicaments. Dans ces cas, seul le suivi du patient et l'investigation détaillée d'une neuropathie axonale chronique et progressive permettra de définir un diagnostic, souvent de manière indirecte.

### **Une maladie avec une présentation variable**

Pour les cas où il y a une prédominance des symptômes digestifs, rénaux ou cardiaques, le diagnostic clinique peut être particulièrement difficile, surtout s'il n'existe pas d'antécédent familial au préalable. Nous savons que dans les cas où il y a une prédominance pour la maladie rénale, l'âge d'apparition s'éloigne de la moyenne et le pourcentage de malades sans antécédents familiaux est plus élevé que dans la population générale de malades (15).

Par conséquent, tout dépend de la capacité d'un certain spécialiste à valoriser toutes les plaintes et à connaître cette pathologie, afin d'émettre cette hypothèse de diagnostic et avancer vers le diagnostic moléculaire. Dans le cas contraire, il intégrera difficilement toutes les plaintes et sera éventuellement surpris par le résultat d'une biopsie du rein ou du tube digestif.

### **Problèmes liés au caractère familial de la maladie**

#### **Les personnes à risque ou porteurs connus de la mutation**

On pourrait penser que dans ces cas le diagnostic clinique est facile. Les personnes à risque connaissent bien la maladie, elles savent quelle est la probabilité de la développer et ont, même, une idée de l'âge où elles peuvent développer des symptômes. C'est ainsi en effet. Mais il est nécessaire de compter sur des facteurs qui se rapportent à la manière dont ces gens vivent cette menace, ce qui peut constituer un obstacle à un diagnostic rapide.

Certains de ces individus ont tendance à développer une énorme anxiété à l'apparition des premiers symptômes. Ainsi, ils ont souvent recours au médecin, se plaignent de tout et n'importe quel petit problème et peuvent même développer des symptômes en rapport avec cette anxiété. Nous avons déjà vu des picotements persistants,

des altérations génésiques et des altérations du transit intestinal disparaître à la suite d'une conversation rassurante, surtout si cette dernière est précédée par quelques examens avec des résultats normaux. Mais comme ce comportement peut amener un médecin à une attitude de dévalorisation des plaintes, il n'est pas facile d'établir les règles pour l'observation périodique de ces porteurs.

D'autres individus à risque ont tendance à nier les premiers symptômes. Dans ces cas, les malades présentent tout et n'importe quel symptôme associé à diverses explications qui puissent expliquer leur apparition et, pire que cela, ils ont tendance à se rendre chez le médecin des mois ou même des années après l'apparition des problèmes.

Nous continuons à recevoir des patients qui viennent à la première consultation déjà atteints d'une neuropathie motrice avec une évolution évidente. Comme si cette seule preuve les avait obligés à consulter un médecin. Les conséquences de cette attitude, en ce qui concerne la possibilité d'une transplantation hépatique à temps, peuvent être terribles.

### **Patients sans antécédents familiaux connus**

Comme nous l'avons dit précédemment, le diagnostic de ces patients prend plus de temps (8). Au Portugal, il convient de garder un degré élevé de suspicion, tant dans les cas de neuropathies de petites fibres comme dans les cas de neuropathies mixtes axonales, indépendamment du degré de la réalisation autonome. L'existence d'antécédents familiaux ou l'origine géographique doit constituer un critère positif pour le diagnostic, jamais un critère négatif.

### **Individus à risque sans diagnostic moléculaire dans la famille**

Une situation particulière est celle des descendants de malades ou familles sans diagnostic moléculaire. La description d'un tableau clinique évocateur de la PAF, même s'il y a un diagnostic pathologique de neuropathie amyloïde, ne permet pas un diagnostic prédictif sûr, car nous ne savons pas avec certitude quelle est la mutation que nous recherchons. Si le résultat de la recherche de la mutation chez l'individu à risque est négatif, nous devons mettre tous nos efforts afin d'obtenir un diagnostic moléculaire d'une personne malade de la famille, même si l'on doit utiliser du matériel de biopsie. Si ce diagnostic n'est pas réalisable, un résultat négatif doit être communiqué mais toujours mitigé.

### **Conclusion**

Le diagnostic clinique de la PAF doit être fondé sur la présentation clinique, valorisant positivement la présence d'une neuropathie de petites fibres ou d'une neuropathie autonome et maintenant un degré élevé de suspicion lorsque nous sommes confrontés à une neuropathie axonale progressive. Les antécédents familiaux et l'origine géographique peut constituer un indice positif important, mais ils ne doivent pas être considérés comme un critère négatif.

La confirmation du diagnostic doit être basée sur l'analyse

moléculaire. La recherche initiale de la mutation TTRMet30 est justifiée compte tenu de sa prévalence, mais il est nécessaire d'envisager un dépistage plus complet pour d'autres mutations de la TTR, ou même d'un diagnostic pathologique permettant le marquage immunohistochimique d'une éventuelle amylose. Les études neurophysiologiques qui diagnostiquent les neuropathies de petites fibres, en collaboration avec l'électromyographie conventionnelle, peuvent être d'une grande utilité dans l'objectivation des premiers symptômes.

#### **Bibliographie**

1. Andrade C. Note préliminaire sur une forme particulière de neuropathie périphérique. *Rev Neurol* 1951; 85: 302 – 306.
2. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy. *Acta Psych Neurol Scand* 1951; 26: 3 – 4.
3. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy. *Brain* 1952; 75: 408 - 427.
4. Costa PP, Figueira A, Bravo F. Amyloid fibril protein related to prealbumin in familial amyloidotic polyneuropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75: 4499 - 4503.
5. Saraiva MJM, Costa PP, Birken S, Goodman DS. Amyloid Fibril Protein in Familial Amyloidotic Polyneuropathy, Portuguese Type Definition of Molecular Abnormality in Transthyretin (Prealbumin). *J Clin Invest* 1984; 74: 104 - 109.
6. Saraiva MJM, Costa PP, Goodman DS. Biochemical marker in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. *J Clin Invest* 1985; 76: 2171 - 2177.
7. Sequeiros J, Saraiva MJM. Onset in the seventh decade and lack of symptoms in heterozygotes for the TTRMet30 mutation in hereditary amyloid neuropathy - type I (Portuguese, Andrade). *Am J Med Genet* 1987; 27: 345 - 357.
8. 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.
9. Saraiva MJM. Transthyretin mutations in hyperthyroxinemia and amyloid diseases. *Hum Mutat* 2001; 17: 493 – 503.
10. Carvalho M, Moreira P, Evangelista T, Ducla-Soares JL, Bento M, Fernandes R, Saraiva MJ. New transthyretin mutation V28M in a Portuguese kindred with amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2000; 23: 1016 – 1021.
11. de Carvalho M, Linke RP, Domingos F, et al. Mutant fibrinogen A-alpha-chain associated with hereditary renal amyloidosis and peripheral neuropathy. *Amyloid*. 2004; 11:200-7.
12. Coelho T, Pires MM, Guimarães A, Barandela T, Moreira P, Saraiva MJM. O diagnóstico da polineuropatia amiloidótica familiar: questões levantadas pela heterogeneidade genética e clínica. *Revista Portuguesa de Neurologia*, 1997, Sup 1:13.
13. Lachmann HJ, Chir B, Booth DR et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med* 2002; 346: 1786 – 1791.
14. Santiago S, Ferrer T, Espinosa ML. Neurophysiological studies of the thin myelinated (A delta) and unmyelinated (C) fibers: application to peripheral neuropathies. *Neurophysiol Clin* 2000; 30: 27 – 42.
15. Lobato L, Beirão I, Silva M, Bravo F, Silvestre F, Guimarães S, Sousa A, Noel LH, Sequeiros J. Familial ATTR amyloidosis: microalbuminuria as a predictor of symptomatic disease and clinical nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 532 – 538.

#### **Correspondance:**

Dra. Teresa Coelho  
Unidade Clínica de Paramiloidose  
Hospital Geral de Santo António  
Rua D. Manuel II  
4050-345 PORTO, Portugal  
tcoelho@netcabo.pt

# Diagnostic moléculaire de la polyneuropathie amyloïde familiale

## *The Molecular Diagnosis in Familial Amyloidotic Polyneuropathy*

**Paulo Pinho e Costa**

Centre d'Études de Paramiloidose de l'Institut National de Santé Dr. Ricardo Jorge, Porto (Portugal);

Département de Pathologie et d'Immunologie Moléculaire de l'Institut des Sciences Biomédicales Abel Salazar de l'Université de Porto.

### Résumé

Le diagnostic moléculaire est un outil essentiel pour le suivi de la polyneuropathie amyloïde familiale et d'autres maladies amyloïdes héréditaires. Ses origines remontent à l'identification de la mutation V30M de la transthyréline dans la maladie du type portugais, en 1983. Une grande variété de techniques analytiques peut être aujourd'hui utilisée. Après une brève revue des méthodes basées sur l'étude des protéines et des méthodes de génétique moléculaire, l'acheminement des demandes d'analyse dans le Centre d'Études de Paramiloidose est donné à titre d'exemple. Comme dans d'autres domaines de la médecine, un plus grand effort de mise à jour des connaissances et de dialogue avec le laboratoire est essentiel pour maximiser les bénéfices inhérents de l'évolution technologique.

**Mots-clés:** polyneuropathie, amylose, paramiloidose, transthyréline, diagnostic de laboratoire

### Abstract

Molecular diagnosis is a fundamental tool in the management of familial amyloidotic polyneuropathy and of other hereditary amyloid diseases. Its beginnings are rooted in the discovery of the V30M mutation of transthyretin, in the Portuguese type disease, in 1983. An enormous variety of analytical procedures are at our disposal today. Following a brief review of protein-based and molecular genetics-based methods, the management of analytical requests by the Portuguese Amyloid Research Centre is discussed. As in other fields of medicine, efforts at keeping up to date and frequent consultation with the laboratory are crucial for the maximization of the benefits brought by technological progress.

**Key words:** polyneuropathy, amyloidosis, hereditary, transthyretin, laboratory diagnosis

## Introduction

La caractérisation de la base moléculaire de la PAF, avec l'identification de la préalbumine (aujourd'hui transthyréline) en tant que constituant essentiel des fibrilles d'amyloïdes (1), et par conséquent l'identification de la mutation V30M, en premier lieu dans la protéine (2), et peu de temps après dans le gène (3), s'est avérée fondamentale dans le diagnostic de la PAF, permettant la confirmation sans le moindre doute, soit de la maladie, soit de l'état du porteur asymptomatique avec un simple examen de laboratoire. Cela a ouvert une voie vers la réalisation de tests prédictifs, même sur le fœtus ou sur des embryons.

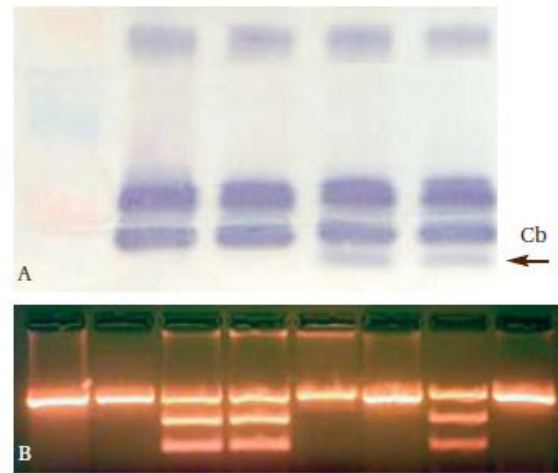
La PAF est, en réalité, l'une des premières maladies génétiques où cela a été possible, grâce à la combinaison de plusieurs facteurs: la transthyréline (TTR) est une petite protéine de 127 acides aminés, avec une concentration relativement élevée dans le sérum, et dont la séquence primaire et la structure avaient déjà été élucidées en 1974 (4, 5); la mutation associée à la maladie résulte en un «gain de fonction», qui lui donne un caractère génétiquement dominant; les dépôts d'amyloïdes visibles associés à la maladie sont principalement formés par la mutation de la TTR (6); la pénétrance élevée et l'apparition de la maladie à l'âge adulte ont favorisé l'existence d'importants foyers de concentration géographique, ce qui a facilité l'accumulation de matériel d'étude. Il n'est donc pas étonnant que tous les progrès scientifiques et technologiques dans le domaine de la biologie moléculaire aient eu une application presque immédiate dans l'étude de la PAF, souvent avec des conséquences dans le diagnostic de laboratoire.

## Méthodes analytiques basées sur l'étude de la protéine

La première approche du diagnostic moléculaire advient directement des premières études sur le fractionnement triptyque (2), qui ont permis l'identification de la substitution d'une valine par une méthionine à la position 30 de la séquence primaire de la TTR isolée des dépôts d'amyloïdes (V30M). Ayant constaté que cette mutation de TTR pouvait être identifiée dans les échantillons de sérum, même chez des enfants jeunes, son application au diagnostic a été presque immédiate.

Le fait que la mutation associée à la PAF introduise une méthionine dans la séquence polypeptidique de la TTR a permis l'introduction du bromure de cyanogène (CNBr) dans les techniques de diagnostic en laboratoire. Le CNBr attaque les résidus de méthionine, en fragmentant la chaîne polypeptidique dans les positions correspondantes. La présence d'un fragment caractéristique de la TTR, correspondant au segment 30-127, après traitement avec le CNBr, est facilement mise en évidence par fractionnement électrophorétique et par détection immunochimique (*Western blotting*), à partir d'échantillons de sérum (7). C'est une technique d'exécution relativement simple, toujours très utilisée. Une variante de cette méthode, qui utilise la détection enzymatique au lieu du marquage par isotopes radioactifs (8), est employée dans le diagnostic de routine dans notre laboratoire (figure 1A). Une autre

variante de cette méthode traite directement un premier gel de séparation électrophorétique avec du CNBr, suivie par la résolution des fragments dans un second gel d'électrophorèse, où ils sont mis en évidence par la coloration par l'argent (9).



**Figure 1.** Diagnostic des porteurs de TTR V30M. **A:** *Western blotting*. La flèche indique le fragment Cb résultant du clivage par le CNBr de la TTR, correspondant au segment de 30-127 de la chaîne polypeptidique, présents uniquement chez les porteurs. Les deux premiers échantillons sont négatifs, et les deux derniers sont de porteurs de la mutation. **B:** RFLP. PCR de l'exon 2 de la TTR. Les échantillons contenant trois bandes, dont deux résultent du clivage avec l'EcoT221 du segment amplifié, correspondent aux porteurs.

D'autres méthodes ont été développées, tel que la focalisation isoélectrique (10) ou la détection immuno-enzymatique (ELISA), utilisant des anticorps possédant une spécificité conformationnelle (11). Ces deux méthodes sont particulièrement adaptées pour l'analyse de grandes séries, à faible coût, ayant trouvé une application pour le dépistage basé sur la population (12, 13).

D'autres approches sont possibles, étant donné l'actuelle multitude de méthodes pour l'identification des variantes moléculaires, et elles peuvent être envisagées dans des situations particulières. La spectrométrie de masse, par exemple, est utilisée pour l'identification et la caractérisation de mutations, à partir d'échantillons de sérum (14-16).

## Méthodes analytiques de la génétique moléculaire

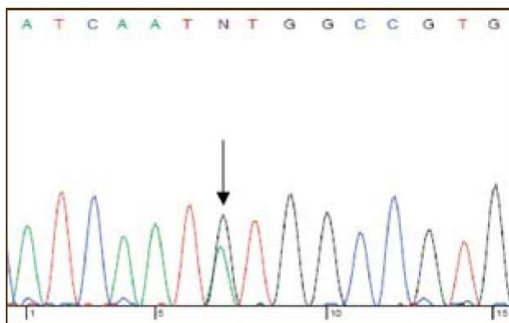
Vers la fin des années 80, avec l'introduction des techniques de PCR, l'identification de mutations directement à partir de l'ADN, qui jusque-là, dépendait de procédures compliquées d'hybridation avec des sondes marquées radioactivement (*Southern blotting*), est devenue rapidement d'exécution triviale. La mutation V30M de la TTR résulte d'une transversion G → A à la position 1679 du gène correspondant, introduisant un nouvel emplacement de restriction (coupure) pour l'enzyme NsiI, facilement détectable par RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*). La présence de deux fragments supplémentaires d'un segment de gène amplifié par PCR, et traité avec une enzyme de restriction, révélée par séparation électrophorétique (7), met clairement en évidence les porteurs de la mutation. Dans notre laboratoire, c'est l'une des méthodes utilisées pour le diagnostic de routine (8), se distinguant seulement par la



substitution de l'enzyme NsiI par l'un de ses isoschizomères, l'EcoT22I (figure 1B).

L'un des avantages des techniques de diagnostic à partir de l'ADN est sa généralisation facile à d'autres mutations de TTR, souvent impliquées dans des syndromes amyloïdes suivies d'une neuropathie ou d'une cardiomyopathie, avec ou sans antécédents familiaux. Au-delà du dépistage des porteurs de mutations pathogéniques déjà identifiés au Portugal qui sont, pour l'instant, au nombre de quatre (S23N, V28M, V30M, S52P) et où l'utilisation de différentes enzymes de restriction permet un diagnostic, des techniques plus générales basées sur les propriétés conformationnelles de l'ADN, telles que la SSCP (*single stranded conformational polymorphisms*), sont très utilisées (17).

En tenant compte de la taille modeste du gène de la TTR, on peut utiliser, avec une relative facilité et sans coût excessif, le reséquençage pour la recherche de mutations dans des cas sélectionnés. Ne possédant que quatre exons, dont le premier codifie seulement les 3 premiers résidus de la protéine circulante, on amplifie et on séquence des segments d'ADN génomique en utilisant des *primers* spécifiques pour les exons II, III et IV. Grâce aux analyseurs génétiques modernes d'électrophorèse capillaire et de détection de fluorescence, la présence de mutations se présente habituellement par le chevauchement de pics correspondant à la présence simultanée des deux allèles, le normal et le muté (figure 2).



**Figure 2.** Génotypage par séquençage: vue partielle de l'électrophorégramme d'une réaction de séquençage de l'exon 2 de la TTR. Au point signalé, on peut observer un chevauchement de la guanine (pic noir) attendu par une adénine (pic vert), révélant la présence de l'allèle qui codifie la variante V28M.

Dans les situations où une réponse particulièrement rapide est impérative, telles que le diagnostic prénatal (18) et pré-implantatoire (pour des blastocystes retirés d'un embryon au stade de la morula), de nouvelles méthodes d'amplification rapide avec une détection en temps réel par sondes d'hybridation fluorescentes ont été utilisées avec succès (19). Les méthodes de diagnostic rapides pourraient être utilisées, par exemple, dans le triage des donneurs de foie pour une transplantation, étant donné la forte prévalence de la PAF dans certaines régions du pays.

Une autre situation où une approche particulière est nécessaire est le déjà cité dépistage basé sur la population, avec des échantillons de centaines ou de milliers d'individus. Dans cette situation, des techniques de débit élevé et de faible coût unitaire, comme celles basées sur la spectrométrie de masse (20), sont clairement indiquées.

Les techniques de détection de polymorphismes génétiques ont par ailleurs bénéficié d'un énorme développement ces dernières années, étant donné leur intérêt pour la caractérisation de la base génétique de susceptibilité aux maladies dites complexes, avec une variété de méthodologies disponibles presque inépuisable (21, 22).

### **Le diagnostic de laboratoire au Centre d'Études de Paramiloidose**

A l'étude du diagnostic de laboratoire de la PAF, ou d'autres amyloses soupçonnées d'être une maladie familiale (23, 24), le Centre d'Étude de Paramiloidose suit actuellement un processus de décision que nous avons schématisé dans la figure 3.

Les observations suivantes sont importantes:

Les tests prédictifs sont toujours basés sur l'existence d'un risque défini par les antécédents familiaux, avec une confirmation biochimique chez un membre de la famille. Ils sont généralement demandés par des services de génétique médicale qui se consacrent à conseiller ces cas et qui disposent d'une structure de soutien et des protocoles spécifiques pour le conseil génétique. Sauf si pour des raisons exceptionnelles, les individus asymptomatiques à risque souhaitent procéder à un test prédictif, ces derniers doivent être orientés vers ces services.

La recherche de nouvelles mutations chez des malades est essentiellement investigationnelle, très liée aux connaissances actuelles, n'étant pas facilement réduite à un schéma prédéfini, l'approche doit être concertée entre l'équipe clinique et de laboratoire en fonction de chaque cas particulier.

La recherche de la TTR V30M est toujours effectuée selon deux méthodes orthogonales: par fragmentation de la protéine du sérum et par RFLP de l'ADN, afin de minimiser les risques d'erreur, qui ont des causes différentes selon la méthode.

Dans l'analyse de la protéine, une confusion peut se produire à cause d'un polymorphisme présent chez 0,8% de la population, qui introduit un résidu de méthionine à la position 119 de la séquence polypeptidique de la TTR, donnant origine à deux fragments de taille légèrement différente. La présence de l'allèle correspondant a, en outre, un intérêt diagnostique lorsqu'il est présent en même temps que l'allèle V30M (hétérozygotes composés V30M/L119M) car il conditionne une évolution plus bénigne de la maladie (25). Une autre source d'erreur possible est l'éventuelle disparition de la variante V30M dans la circulation lors d'épisodes d'inflammation aiguë, un phénomène qui a déjà été observé (26). Dans l'analyse génétique, la principale préoccupation est la grande susceptibilité des réactions d'amplification génétique, notamment par le PCR, la contamination exogène, parfois difficile à contrôler. Le croisement des résultats des deux méthodes donne une grande sécurité au résultat analytique. Pour ce faire, il est important d'assurer l'envoi au laboratoire de sang non coagulé ou hémolysé (recueilli dans un tube d'hémogramme) pour permettre la séparation simultanée du sérum et des leucocytes pour l'extraction de l'ADN.

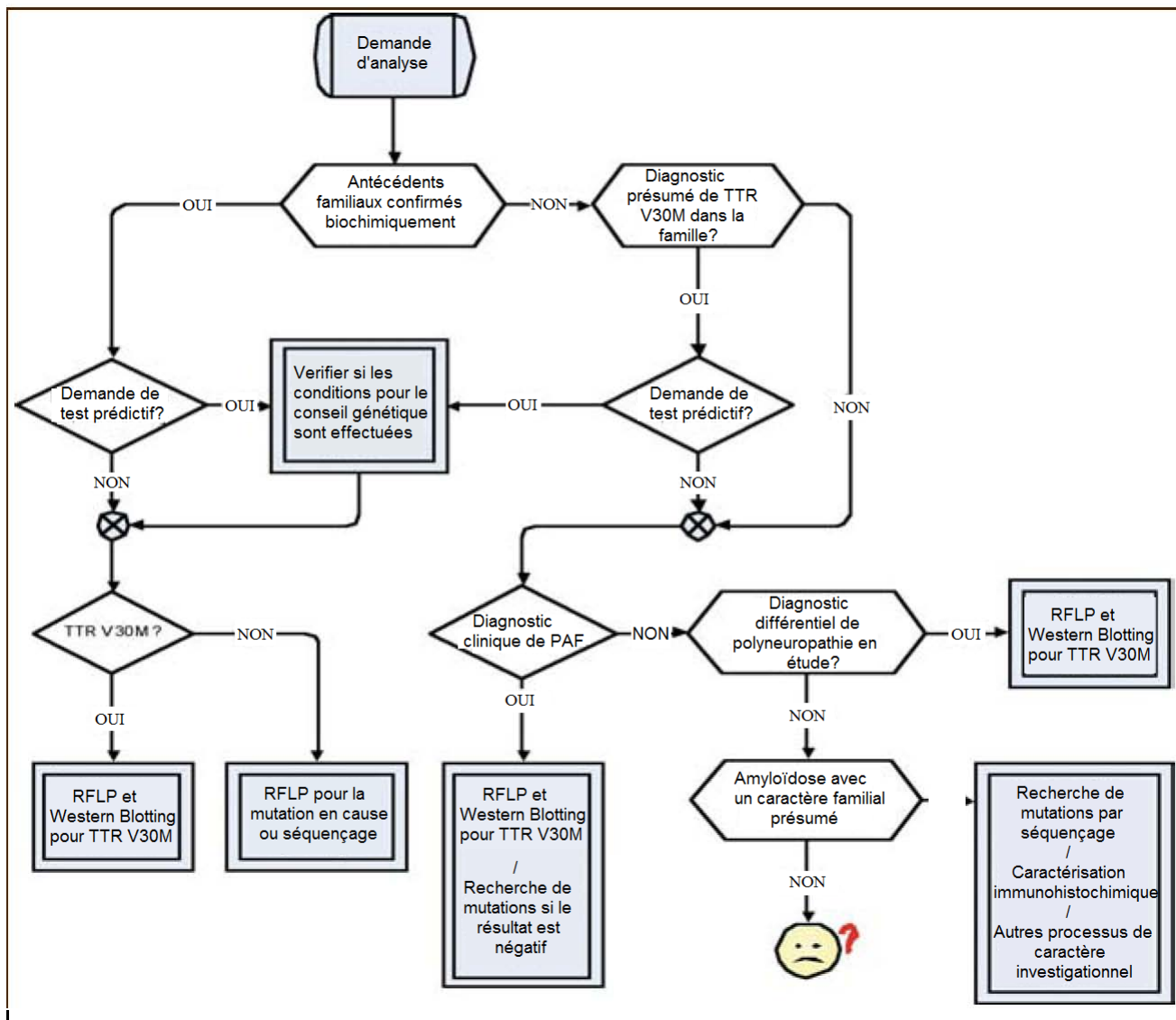


Figure 3. Acheminement des demandes d'analyse (sauf pour le diagnostic prénatal et le diagnostic génétique préimplantatoire).

Dans des cas particuliers, par exemple, pour confirmer le diagnostic de personnes décédées, d'autres sources de matériel génétique peuvent être utilisées - typiquement, des blocs ou des lames histologiques archivés.

### Conclusion

L'évolution des procédures analytiques ont mis à portée de la pratique médicale une gamme d'options qui, jusqu'à récemment, n'étaient que du domaine de la recherche, et qui recouvrent un large éventail de besoins, du simple examen de confirmation au diagnostic génétique préimplantatoire, ou à la caractérisation de nouvelles mutations. Comme dans d'autres domaines de la médecine, un plus grand effort de mise à jour des connaissances et de dialogue avec le laboratoire sont essentiels pour maximiser les bénéfices inhérents de l'évolution technologique.

### Bibliographie

- Costa PP, Figueira AS, Bravo FR. Amyloid fibril protein related to prealbumin in familial amyloidotic polyneuropathy. Proc Natl Acad Sci USA 1978; 75:4499-4503.
- Saraiva MJM, Costa PP, Birken S, Goodman DS. Presence of an abnormal transthyretin (prealbumin) in Portuguese patients with familial amyloidotic polyneuropathy. Trans Ass Amer Phys 1983; 96:261-70.
- Sasaki H, Sakaki Y, Matsuo H, Goto I, Kuroiwa Y, Sahashi I, Takahashi A, Shinoda T, Isobe T, Takagi Y. Diagnosis of familial amyloidotic polyneuropathy by recombinant DNA techniques. Biochem Biophys Res Commun. 1984; 125:636-42.
- Kanda Y, Goodman DS, Canfield RE, Morgan FJ. The aminoacid sequence of human plasma prealbumin. J Biol Chem 1974; 249:6796-805.
- Blake CCF, Geisow MJ, Swan IDA, Rérat C, Rérat B. Structure of human plasma prealbumin at 2.5 Å resolution. J Mol Biol 1974; 88:1-12.
- Saraiva MJM, Birken S, Costa PP, Goodman DS. Amyloid fibril protein in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. Definition of molecular abnormality in transthyretin (prealbumin). J Clin Invest 1984; 74:104-119.
- Saraiva MJM, Melhus H, Rego K, Costa PP, Goodman DS. Genetic studies on a human plasma transthyretin (prealbumin) variant associated with familial amyloidotic polyneuropathy. Protides of the Biological Fluids, Peeters H (ed.), Pergamon Press 1985; 33:127-130.
- Fizman ML, Di Egidio M, Ricart KC, Repetto MG, Borodinsky LN, Llesuy SF, Saizar RD, Trigo PL, Riedstra S, Costa PP, Villa AM, Katz N, Lendoiere JC, Sica RE. Evidence of oxidative stress in familial amyloidotic polyneuropathy type 1. Arch Neurol 2003; 60:593-597.
- Saraiva MJM, Alves I, Costa PP. A simplified method for screening populations at risk in transthyretin Met-30 associated familial amyloidotic polyneuropathy. Clin Chem 1989; 35:1033-1035.
- Altland K, Banzhoff A. Separation by hybrid isoelectric focusing of normal transthyretin (prealbumin) and a variant with a methionine for valine substitution associated with familial amyloidotic polyneuropathy. Electrophoresis 1986; 7:529-533.
- Costa PMP, Teixeira A, Saraiva MJM, Costa PP. Immunoassay for TTR variants associated with amyloid neuropathy. Scand J Immunol 1993; 38:177-182.
- Alves IL, Altland K, Almeida MR, Winter P, Saraiva MJM. Screening and

biochemical characterization of transthyretin variants in the Portuguese Population. *Hum Mutat* 1997; 9:226-33.

13. Holmgren G, Costa PMP, Andersson C, Asplund K, Steen L, Beckman L, Nylander PO, Teixeira A, Saraiva MJM, Costa PP. Geographical distribution of TTR Met 30 carriers in northern Sweden. *J Med Genet* 1994; 31:351-354.
14. Tachibana N, Tokuda T, Yoshida K, Taketomi T, Nakazato M, Li YF, Masuda Y, Ikeda S. Usefulness of MALDI/TOF mass spectrometry of immunoprecipitated serum variant transthyretin in the diagnosis of familial amyloid polyneuropathy. *Amyloid* 1999; 6:282-288.
15. Bergquist J, Andersen O, Westman A. Rapid method to characterize mutations in transthyretin in cerebrospinal fluid from familial amyloidotic polyneuropathy patients by use of matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Clin Chem* 2000; 46:1293-1300.
16. Lim A, Prokaeva T, McComb ME, O'Connor PB, Theberge R, Connors LH, Skinner M, Costello CE. Characterization of transthyretin variants in familial transthyretin amyloidosis by mass spectrometric peptide mapping and DNA sequence analysis. *Anal Chem* 2002;74:741-751.
17. Torres MF, Almeida MR, Saraiva MJM. TTR exon scanning by non-radioactive duplex SSCs. In: *Amyloid and Amyloidosis*. Eds: Kisilewsky R et al. New York, Parthenon Publishing, 1994; p. 453.
18. Almeida MR, Alves IL, Sakaki Y, Costa PP, Saraiva MJM. Prenatal diagnosis of familial amyloidotic polyneuropathy: evidence for an early expression of the associated transthyretin methionine-30. *Hum Genet* 1990; 85:623-626.
19. Almeida VM, Costa PM, Moreira P, Gonçalves J, Braga J. Birth of two healthy females after preimplantation genetic diagnosis for familial amyloid polyneuropathy. *Reprod BioMed Online* 2005; 10:641-644.
20. Jurinke C, Oeth P, van den Boom D. MALDI-TOF mass spectrometry: a versatile tool for high-performance DNA analysis. *Mol Biotechnol* 2004; 26:147-164.
21. Syvänen AC. Accessing genetic variation: genotyping single nucleotide polymorphisms. *Nat Rev Genet* 2001; 2:930-942.
22. Shi MM. Technologies for individual genotyping: detection of genetic polymorphisms in drug targets and disease genes. *Am J Pharmacogenomics* 2002; 2:197-205.
23. Connors LH, Lim A, Prokaeva T, Roskens VA, Costello CE. Tabulation of human transthyretin (TTR) variants. *Amyloid* 2003; 10:160-184.
24. Benson MD. Ostertag revisited: the inherited systemic amyloidoses without neuropathy. *Amyloid* 2005; 12:75-87.
25. Coelho T, Chorão R, Sousa A, Alves I, Torres M, Saraiva MJM. Compound heterozygotes of transthyretin Met 30 and transthyretin Met 119 are protected from the devastating effects of familial amyloidotic polyneuropathy (abstr.). *Neuromusc Disord* 1996; 6(Suppl.1):S20.
26. Hazenberg BPC, Marrink J, Nakazato M, Limburg PC, Sibinga CTS, Bijzet J, van Rijswijk MH. The effect of plasma exchange on serum levels of TTR Met 30 in a patient with FAP type I. In: *Familial Amyloidotic Polyneuropathy and Other Transthyretin Related Disorders*. Eds. Costa PP et al. Porto, Arquivos de Medicina 1990; 3(Spec. Issue):371-374.

**Correspondance:**

Prof. Doutor Paulo Pinho e Costa  
Centro de Estudos de Paramiloidose  
R. D. Manuel II  
4050-345 PORTO, Portugal  
Tel/ Fax: +351-226066149/  
+351-226068114  
paulopcosta@insa.min-saude.pt

# Diagnostic neurophysiologique dans la polyneuropathie amyloïde familiale

## *The Neurophysiological Diagnosis in Familial Amyloidotic Polyneuropathy*

**Mamede de Carvalho**

Service de Neurologie, Hôpital Santa Maria, Lisbonne et Unité des Maladies Neuromusculaires de l'Institut de Médecine Moléculaire, Faculté de Médecine, Lisbonne.

### **Résumé**

Tout d'abord, l'auteur passe en revue les diverses études publiées sur ce sujet depuis 1969, l'année de la première publication sur l'électromyographie dans la polyneuropathie amyloïde familiale. Puis, l'auteur parle de questions restées ouvertes dans lesquelles l'électromyographie est un domaine de recherche intéressant. Enfin, on conclut sur ce qui est consensuel sur cet élément; qu'il s'agit d'une neuropathie périphérique de progression disto-proximale, symétrique, avec une prépondérance sensorielle, de petites fibres.

**Mots-clés:** polyneuropathie amyloïde familiale; électromyographie; neuropathie axonale; neuropathie de petites fibres

### **Abstract**

Firstly, the author review all papers published on electromyography in familial amyloid polyneuropathy, since the inaugural one in 1969. In the second part, a number of open questions are expressed, in which the neurophysiological studies would be important to apply. Finally, the author concludes for the consensual definition of this disorder, a symmetric, peripheral neuropathy, with a disto-proximal progression and more severely affecting the sensory fibres, a small.fibre neuropathy.

## Ce qui a été écrit

Naturellement, il n'existe pas de référence aux études neurophysiologiques de la polyneuropathie amyloïde familiale (PAF) dans le fameux article publié dans la revue *Brain*, en 1952, par le Dr. Corino de Andrade (1). L'auteur met en relief les aspects neuropathologiques de la destruction de la myéline et, par la suite, des axones, en général à proximité des dépôts d'amyloïdes.

Le premier travail sur l'électromyographie dans la PAF est publié en 1969 (2). Les auteurs ont noté la perte d'unités motrices et les potentiels de réinnervation, ainsi que la fréquence des altérations de la vitesse de conduction dans les nerfs touchés, ce qui suggère un engagement secondaire de la myéline, bien que des malades clairement atteints par la maladie puissent avoir des vitesses de conduction relativement normales. Il se rapporte à l'étude des porteurs asymptomatiques indiquant une plus grande sensibilité de l'EMG par rapport à l'examen clinique dans leur identification.

Sales Luis publie plus tard, en 1978, un article sur le sujet. Entre ces deux articles, apparaît un autre article publié en Suède en 1972, une étude de patients suédois atteints par la même mutation (4). Dans l'article suédois, Andersson et Blom n'étudient pas les potentiels sensitifs, mais néanmoins, ils découvrent chez quelques patients une réduction significative de la vitesse de conduction des nerfs cubitiaux, avec des valeurs qui suggèrent la présence d'une démyélinisation associée. Ils relatent l'existence d'une relation entre la gravité des engagements cliniques et les altérations neurophysiologiques et ils soulignent la précocité de la dénervation musculaire de la plante des pieds. D'autre part, ils décrivent que des malades dans une phase initiale de l'engagement clinique peuvent avoir une étude électromyographique normale. Sales Luis, dans son travail de 1978 (3), réalise l'étude des vitesses de conduction des fibres motrices et sensitives et l'électromyographie de détection des muscles distaux. Sa conclusion va vers une neuropathie à prédominance axonale et sensitive, de progression disto-proximale («dying-back»), ce qui indique une origine métabolique, en opposition à une dégénérescence conditionnée par de multiples foyers de compression par des dépôts d'amyloïdes. Cette idée soutient le point de vue exprimé plus tôt par Coimbra et Andrade, en 1971, à partir d'observations en microscopie électronique (5). Dans ce travail, Sales Luis met également l'accent sur la capacité de l'électromyographie de détecter les porteurs asymptomatiques.

Bloom et ses collaborateurs publient une seconde étude sur des patients suédois (6), cette fois en utilisant l'électromyographie de fibre unique pour caractériser les altérations. En utilisant cette méthode, ils ont trouvé une augmentation de la densité de la fibre, en relation avec le processus de réinnervation, ainsi que des signes d'instabilité de la plaque, selon la nature progressive de la maladie. Ils concluent en définissant la PAF comme une polyneuropathie axonale, symétrique, de début et de prédominance distale et sensitive.

Said et ses collaborateurs ont effectué une étude clinico-pathologique (7), qui confirme la prédominance axonale, de petites

fibres, de cette polyneuropathie, ainsi que la dégénérescence dépendante de la longueur des nerfs périphériques. Cependant, la discussion du mécanisme de lésion axonale ne semble pas convaincante.

En 1986, à l'intention d'un symposium sur le nerf périphérique, qui a eu lieu à Lisbonne, plusieurs communications sur la neurophysiologie dans la PAF ont été présentées. Pinheiro et Guimarães (8) écrivent leur expérience et mettent brièvement en évidence la possibilité d'études normales chez des patients symptomatiques, en raison des caractéristiques de la polyneuropathie de petites fibres dans cette entité. Sales Luis et ses collaborateurs (9) appliquent, pour la première fois, les potentiels évoqués somato-sensitifs chez ce groupe de patients. Les résultats des potentiels évoqués ont été consistants, démontrant un retard dans la conduction périphérique chez certains patients, mais avec une conduction centrale normale. Au contraire, les résultats de l'étude de la densité de fibre n'ont pas coïncidé, certainement pour des raisons d'exécution technique. Les auteurs soulignent la corrélation entre la sévérité des altérations trouvées et le temps d'évolution de la maladie. Pour la première fois, la neurophysiologie est utilisée, de manière timide, dans l'évaluation des patients soumis à une plasmaphérèse non sélective, dans une tentative de trouver quelque chose qui permettrait de minimiser l'évolution naturelle de la maladie (10).

L'équipe de Lisbonne garde un grand intérêt sur les études neurophysiologiques dans cette entité, et en 1988, ils ont publié en portugais un autre travail (11). Dans ce dernier travail, les résultats sont très proches des autres déjà présentés antérieurement (10). Toutefois, les auteurs constatent que chez près de 50% des porteurs asymptomatiques, des altérations ont été détectées dans l'étude des vitesses de conduction. Ils démontrent une plus grande expérience dans l'utilisation de l'électromyographie dans l'évaluation des patients soumis à la plasmaphérèse (12). L'idée d'un «score» électromyographique pour mesurer la progression de la PAF était en lente maturation. Dans deux publications ultérieures, il était décrit comme un outil essentiel pour évaluer le potentiel de la plasmaphérèse non sélective chez ces patients (13,14). Ce "score" a une étroite corrélation avec un «score» clinique, bien qu'il ne soit plus sensible (15,16). La démonstration de l'étroite corrélation entre ces deux «scores» mentionnés ci-dessus et les altérations dans le système nerveux autonome culmine cette ligne de recherche (17).

Sobue et ses collaborateurs ont publié un travail neuropathologique remarquable, dans la population japonaise, confirmant la nette perte axonale distale des nerfs périphériques, avec la présence de branches collatérales de réinnervation (18). Cependant, des aspects suggestifs de démyélinisation-remyélinisation ont été trouvés, de manière plus proximale. Il advient, au Japon, la reconnaissance de la prédominance de la lésion des fibres motrices chez certains patients atteints de PAF, avec la description originale de deux cas (19). Il se peut qu'il n'y ait pas de relation directe entre la prévalence des plaintes motrices et la

participation proximale chez ces patients, mais l'existence d'un dépôt accentué de substance amyloïde dans la partie proximale du plexus et des racines avait déjà été décrite précédemment (20).

Une nouvelle ère dans le monde de la PAF apparaît avec la découverte de l'effet bénéfique de la transplantation hépatique chez ces patients (21). De nombreux articles ont démontré l'efficacité de cette procédure. En règle générale, l'équipe de Lisbonne a été celle qui a utilisé de façon plus systématique l'évaluation neurophysiologique dans l'étude de ces patients (22), confirmant le ralentissement de la neuropathie après la transplantation.

En 1996, l'équipe de Bologne a écrit un article sur la neurophysiologie dans la PAF, y compris différents types de mutations (23). Les auteurs utilisent des techniques différentes. L'électromyographie de détection avec la quantification de la morphologie des unités motrices ont confirmés les signes, déjà connus, de réinnervation; cependant, les auteurs ont trouvé une fréquence appréciable de changements dans le muscle vaste interne. Chez trois patients, ils décrivent des signes d'une importante perte d'unités motrices dans les muscles du visage. La réduction des amplitudes de réponse et des vitesses de conduction motrices et sensitives avaient une corrélation avec la sévérité de l'atteinte clinique. La diminution de l'amplitude du potentiel cutané sympathique dans la paume de la main était également liée aux manifestations cliniques, mais elle n'a pas démontré une sensibilité supérieure comparée aux altérations observées à l'électromyographie conventionnelle. Compte tenu des trouvailles dans les muscles du visage et le muscle vaste interne, les auteurs ont conclu une implication probable et préférentiellement proximale des nerfs périphériques. Nous croyons qu'un matériau déficient normatif a conditionné la valorisation des altérations trouvées dans le muscle vaste interne. L'engagement du nerf facial était déjà connu, bien que pas assez étudié par l'électromyographie.

La réponse cutanée sympathique était, au départ, un paramètre prometteur pour identifier une neuropathie avec ces caractéristiques, en dépit des résultats du travail cité ci-dessus (23). En vérité, la même équipe (24) avait mentionné, auparavant, que ce paramètre était sensible pour détecter la polyneuropathie quand les vitesses de conduction étaient encore normales. Ce thème a ensuite été revu par l'équipe de Lisbonne (25), qui a confirmé la sensibilité de la réponse cutanée sympathique enregistrée dans la plante du pied. Dans ce même travail, les auteurs étudient le réflexe du bulbe caverneux et les potentiels du nerf pudendal pour étudier la dysfonction érectile chez ces patients. Les altérations sont fréquentes chez des patients atteints de dysfonction érectile. La gravité de ces altérations est statistiquement corrélée avec les perturbations trouvées dans les paramètres neurophysiologiques conventionnels.

Depuis ce dernier manuscrit en 1997, nous méconnaissions d'autres études publiées dans ce domaine. Cependant, le potentiel de l'électromyographie est démontré dans d'autres applications, comme dans le suivi des récepteurs de foies de malades atteints par la PAF (26).

## Que faut-il encore savoir?

Ce thème n'est pas épuisé. Il est surprenant, d'une certaine manière, que la technique classique du « near-nerve technique » n'ait pas été utilisée dans l'étude des petites fibres, en particulier à la période dans le temps historique où cette technique était plus populaire et où les autres méthodes n'étaient pas identifiées, comme ce qui a été réalisé pour les autres neuropathies (27).

La conduction radriculaire, plus proximale, n'a jamais été étudiée de manière systématique. Ainsi, nous pourrions valoriser les descriptions de dépôts proximaux d'amyloïdes dans le nerf périphérique.

L'identification d'aspects de démyélinisation du nerf périphérique dans la PAF aurait dû être pris plus en compte, même si ce sujet a déjà été légèrement abordé auparavant (Conceição et de Carvalho, non publié). D'autre part, la recherche de l'éventuelle tendance de compression (« entrapment ») des nerfs périphériques dans la PAF serait un autre sujet d'intérêt.

Une étude attentive des altérations du processus de réinnervation après la transplantation semble être encore opportune.

D'autres idées, certainement meilleures, seront explorées dans l'avenir. La transplantation hépatique a changé le patient atteint de PAF. Le patient très inapte a presque disparu, avec lui l'examen le plus invasif était toujours réalisé sans douleur, passible d'être répété sans inconfort. Actuellement, nous avons le patient jeune, dont l'examen doit se traduire en informations pertinentes pour le patient: le moment de la transplantation; l'évaluation de l'amélioration ou de la stabilisation; l'éclaircissement de nouveaux symptômes ou des complications. Le neurophysiologiste doit adapter sa créativité à ce nouveau monde.

## Que savons-nous?

A partir des données déjà publiées et confirmées par différents auteurs, nous pouvons conclure par une neuropathie périphérique de progression disto-proximale, symétrique, à prédominance sensitive. Sans aucun doute qu'il s'agit d'une neuropathie de petites fibres. Ainsi, il est encore plus fréquent de rencontrer des malades récemment symptomatiques avec un électromyogramme normal que d'identifier des porteurs asymptomatiques avec des altérations. C'est pourquoi ces examens sensibles et reproductibles sont pertinents dans la PAF.

### Bibliographie

1. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy. *Brain* 1952; 75: 408-427.
2. Canijo M, Andrade C. Familial amyloidotic polyneuropathy. Electromyographic study. *J Genet Hum* 1969; 17:281-288.
3. Sales Luis ML. Electroneurophysiological studies in familial amyloid polyneuropathy - Portuguese type 1978; 41:847-850.
4. Andersson R, Blom S. Neurophysiological studies in hereditary amyloidosis with polyneuropathy. *Acta Med Scand* 1972; 191: 233-239.
5. Coimbra A, Corino C. Familial amyloid polyneuropathy: an electron microscope study of the peripheral nerve in five cases. *Brain* 1971; 94: 199-212.
6. Blom S, Steen I, Zetterlund B. Familial amyloidosis with polyneuropathy – type 1. A neurophysiological study of peripheral nerve function. *Acta Neurol Scand* 1981; 63: 99-110.
7. Said G, Ropert A, Faux N. Length-dependent degeneration of fibers in Portuguese amyloid polyneuropathy: a clinicopathologic study. *Neurology*

- 1984; 34: 1025-1032.
8. Pinheiro V, Guimarães A. Neurophysiological and pathological studies in familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) In Sales Luis ML, de Almeida B, Costa P (Ed) Symposium on Peripheral Neuropathies 1986. Lisbon pp 225- 232.
  9. Sales Luís ML, Serrão R, Alves M, Basílio C, Saraiva MJ, Costa PP. Neurophysiological studies in familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) patients and relatives. In Sales Luis ML, de Almeida B, Costa P (Ed) Symposium on Peripheral Neuropathies 1986. Lisbon. pp 233-239.
  10. Sales Luis ML, Serrão R, Galvão M, Sousa G, Quintas I, Espírito Santo C. Therapeutic trials on familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) Patients: plasma exchange; gangliosides. In Sales Luis ML, de Almeida B, Costa P (Ed) Symposium on Peripheral Neuropathies 1986. Lisbon. Pp 245-250.
  11. Sales Luis ML, Alves M, Serrão R, Saraiva MJ, Pinho e Costa P, Coutinho P. Estudos electroneurofisiológicos em doente familiares de doentes com polineuropatia amiloide familiar (PAF) – correlação com a presença de transtirretina anormal. Boletim do Hospital de Santo António 1988; 3: 103-107.
  12. Galvão M, Sousa G, Sales Luís ML et al. Plasmaferese terapêutica na polineuropatia amiloídica familiar (PAF) tipo Português. Boletim do Hospital de Santo António 1988; 3: 147-151
  13. Sales Luís ML, Galvão M, de Carvalho M, Sousa G, Alves M, Serrão R. Plasma Exchange on the treatment of familial amyloidotic polyneuropathy – portuguese type. In Proceedings of the international symposium on familial amyloidotic polyneuropathy and others transthyretin related disorders. Ed. Costa PP. Arquivos de Medicina 1990, pp 361-369.
  14. Sales Luís ML, Galvão M, de Carvalho M, Sousa G, Alves M, Serrão R. Treatment of Familial Amyloidotic Polyneuropathy (Portuguese Type) by Plasma Exchange. Muscle Nerve 1990; 14: 377-378.
  15. Sales Luís ML, de Carvalho M, Alves M, Serrão R, Afonso L. Comparação entre “scores” electromiográfico e clínico na avaliação da polineuropatia amiloídica familiar – tipo português. Rev Port Hemorreol 1991; 5 (Supl.1) 99-104.
  16. Conceição I, de Carvalho M, Alves M, Sales Luís ML. Polineuropatia amiloídica familiar (PAF) – tipo português – evolução clínica e neurofisiológica. Acta Med Port 1993; 6: 15--17.
  17. Ducla-Soares JL, Alves M, de Carvalho M, Póvoa P, Conceição I, Sales Luís ML. Correlation between clinical, electromyographic and disautonomic evolution of familial amyloidotic polyneuropathy of the portuguese type. Acta Neurol Scand 1994; 90: 266-269.
  18. Sobue G, Nakao N, Murakami K et al. Type I Familial amyloid polyneuropathy. Brain 1990; 113: 903-919.
  19. Ando Y, Ueyama H, Watanabe S. Early involvement of motor nerve dysfunction in atypical cases with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) type I. Muscle Nerve 1993; 16: 978-979.
  20. Hanyu N, Ikeda S, Nakadaí A, Yanagisawa N, Powell HC. Peripheral nerve pathological findings in familial amyloid polyneuropathy: a correlative study of proximal sciatic nerve and sural nerve lesions. Ann Neurol 1989; 25: 340-350.
  21. Holmgren G, Steen L, Ekstedt J et al. Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met30). Clin Genet 1991; 40: 242-246.
  22. de Carvalho M, Conceição I, Bentes C, Luís ML. Long-term quantitative evaluation of liver transplantation in familial amyloid polyneuropathy (Portuguese V30M). Amyloid 2002; 9:126-33.
  23. Montagna P, Marchello L, Plasmati R, Ferlini A, Patrosso MC, Salvi F. Electromyographic findings in transthyretin (TTR)-related familial amyloid polyneuropathy (FAP). Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1996; 101: 423-430.
  24. Montagna P, Salvo F, Liguori R. Sympathetic skin response in familial amyloid polyneuropathy. Muscle Nerve 1998; 11: 183-184.
  25. Alves M, Coneição I, Luís ML. Neurophysiological evaluation of sexual dysfunction in familial amyloidotic polyneuropathy-Portuguese type. Acta Neurol Scand 1997; 96: 163-166.
  26. Sousa MM, Ferrao J, Fernandes R et al. Deposition and passage of transthyretin through the blood-nerve barrier in recipients of familial amyloid polyneuropathy livers. Lab Invest 2004; 84: 865-873.
  27. Marques W Jr, Foss NT, Arruda AP, Barreira AA. Near-nerve potential in lepromatous leprosy. Muscle Nerve 2003; 28: 460-463.

**Correspondance:**

Prof. Doutor Mamede de Carvalho  
 Unidade de Doenças Neuromusculares  
 Instituto de Medicina Molecular  
 Faculdade de Medicina  
 Av. Professor Egas Moniz  
 1649-028 Lisboa  
 Phone/Fax: +351 21 7805219  
 mamedemg@mail.telepac.pt

# Traitement de la polyneuropathie amyloïde familiale: principes généraux et traitement symptomatique

## *Medical Management of Familial Amyloid Polyneuropathy and symptomatic treatment*

**Teresa Coelho**

Service de Neurophysiologie et Unité Clinique de Paramyloidose, Hôpital Général de Santo António, Porto.

### **Résumé**

Même à l'ère de la transplantation hépatique, les malades atteints de PAF, avant ou après la chirurgie, présentent un ensemble de problèmes liés à la maladie et qui nécessitent une approche particulière. Face à ces patients et d'une manière adaptée à leurs niveaux de déficits, défendre et encourager une attitude positive pour surmonter les problèmes, prévoir les complications et parier sur une vie active et participative, est fondamental.

Une telle approche nécessite l'intervention d'une équipe multidisciplinaire pour écouter les patients, expliquer les mécanismes de symptômes et les déficits, et avec la participation active des patients, essayer de trouver des réponses appropriées.

En plus de l'enseignement et des adaptations nécessaires, il existe de nombreux médicaments qui arrivent à contrôler efficacement un grand nombre de symptômes plus inquiétants et prévenir ainsi les complications. La dompéridone, le métoclopramide et le loperamide améliorent la gastroparésie, les vomissements et la diarrhée; la midodrine est utile pour traiter l'hypotension orthostatique; la gabapentine contrôle les douleurs névralgiques; les larmes artificielles aident à prévenir les ulcères de la cornée. Lorsque c'est nécessaire, le traitement médicamenteux de l'anxiété et de la dépression est efficace pour contrôler ces symptômes et, en même temps, a un effet bénéfique sur d'autres symptômes.

### **Abstract**

Nowadays, at liver transplantation era, FAP patients, before or after surgery, continue to present several problems related to their disease, which need a particular management. It is fundamental to promote a positive attitude facing the symptoms and neurologic deficits, to find solutions to each problem and to stimulate an active life, as far as possible.

A multidisciplinary team is necessary to make such type of intervention. It's important to listen to the patient and to explain and discuss mechanisms of symptoms and complications. Doctors and patients should look together for the adequate answers and adaptations.

Several drugs can also be useful in order to control different symptoms and to prevent complications. Domperidone, metoclopramide and loperamide ameliorate gastroparesis, vomiting and diarrhea. Midodrine can be useful for orthostatic hypotension. Gabapentine has a good response in neuralgic pain. Artificial tears can prevent corneal ulcers. Whenever necessary drug treatment of anxiety and depression improves these symptoms and has beneficial effects on other problems.



## Introduction

À l'avènement de l'ère de la transplantation hépatique comme traitement des patients atteints de polyneuropathie amyloïde familiale, on a souvent entendue souvent, les patients, et même certains médecins, dire que la maladie était guérie et que la nécessité d'autres traitements avaient cessé d'exister. Curieusement, seize ans après la première transplantation hépatique, je pense pouvoir dire que ce sujet est toujours d'actualité et que cela continuera pendant de nombreuses années, même si le développement de nouveaux médicaments se révèle aussi prometteur qu'il ne l'a été annoncé.

En vérité, nous devons considérer que la transplantation hépatique est souvent proposée à un stade symptomatique de la maladie et que nous devons nous attendre à ce qu'à ce stade la dégénérescence des nerfs périphériques soit déjà considérable. Si à ce moment de présentation des symptômes on ajoute le temps de préparation pour la transplantation et la liste d'attente plus au moins longue, nous pouvons facilement vérifier que les patients transplantés présentent un ensemble de déficits neurologiques et de problèmes autonomes, déficits qui resteront après la transplantation.

En dehors de ce problème, nous devons prendre en compte qu'un pourcentage significatif de patients ne veulent pas ou ne peuvent pas être transplantés. Ainsi, pour diverses raisons, nous avons des patients à traiter systématiquement et des problèmes à résoudre. Il est vrai que le contexte de l'assistance clinique de ces patients a beaucoup changé depuis l'introduction de la transplantation hépatique comme traitement étiologique. Les patients voient, à présent, une lumière au bout du tunnel, ce qui signifie une nouvelle perspective d'une plus longue vie et d'une meilleure qualité de vie. Mais ils sont toujours des malades chroniques, souvent handicapés, et ils doivent être traités en tant que tels.

À notre avis, l'énorme investissement qui est fait dans la transplantation hépatique, est bénéfique et pourrait l'être encore plus, avec un suivi régulier par une équipe multidisciplinaire, pour tenter de répondre aux nombreux problèmes causés par la PAF.

Il est vrai qu'il n'y a pas d'études systématiques sur l'importance du traitement symptomatique et sur la prévention des complications propres à cette maladie. Il nous semble toutefois clair que ce type de soins ne change pas de manière significative la survie des patients (1), mais cela permettra une meilleure qualité de vie et évitera beaucoup de souffrances inutiles.

## Principes généraux d'approche de ces patients

Globalement, nous devons considérer que cette maladie est toujours une maladie chronique et incapacitante, avec des problèmes et des besoins semblables à d'autres maladies neurologiques chroniques (2). La transplantation hépatique est venu retirer de cette définition la nature progressive et nécessairement fatale de la maladie, mais en vérité, d'autres problèmes et risques entrent en jeu.

Ainsi, il reste vrai que face à un patient atteint de PAF, même transplanté, défendre et encourager une attitude positive, surmonter les problèmes et parier sur de petites victoires de la vie quotidienne

est fondamentale. Il est nécessaire d'aider les malades à avoir une vie active et participative, du point de vue familial, professionnel et social, en contournant si possible les incapacités existantes et en essayant de résoudre les problèmes à mesure qu'ils surviennent.

Une approche thérapeutique de cette nature nécessite l'intervention d'une équipe multidisciplinaire préparée et motivée à résoudre les plus diverses problèmes. A l'Unité Clinique de Paramiloidose de l'Hôpital Général de Santo António, nous avons eu la joie de réunir un groupe de médecins de différentes spécialités (Neurologie, Cardiologie, Néphrologie, Physiothérapie, Psychiatrie, Dermatologie et Urologie), du personnel infirmier et d'autres professionnels de santé (Nutrition et Psychologie) et même des assistants administratifs qui assument cette tâche avec conviction et enthousiasme.

En plus de répondre à tous les patients qui viennent nous voir, nous essayons d'être disponibles pour les familles et nous proposons un suivi régulier des porteurs asymptomatiques. Il nous semble que ce soit la manière adéquate de traiter une maladie qui est familiale, non seulement à cause du risque que certains descendants souffrent de la même maladie, mais aussi à cause des conséquences qu'elle déclenche entre tous les membres de la famille.

## Apprendre à vivre avec les problèmes

Tous les problèmes et les déficits que le patient va développer au long de la maladie doivent être analysés et expliqués dans leurs mécanismes, permettant au patient de poser des questions et lui proposant d'adapter son comportement afin d'atténuer certains problèmes et, surtout, de prévenir des complications.

C'est un travail multidisciplinaire: médecins, infirmière, nutritionniste et psychologue effectuent un travail constant d'éducation et de dialogue avec les patients, discutant des plaintes et des problèmes et essayant de trouver des solutions possibles. D'une certaine manière, cet engagement des professionnels de santé, donne une certaine cohérence au défi que nous lançons aux patients de ne jamais abandonner, de continuer à surmonter les déficits et les difficultés.

Quelques exemples fréquents:

### Promouvoir une alimentation adaptée à la perte de poids et aux troubles digestifs

L'adaptation du régime alimentaire peut avoir des effets bénéfiques sur l'anorexie, les ballonnements, la constipation et même la diarrhée. La rupture de l'état général peut être contrariée, avec des résultats qui semblent minces mais qui, chez ces patients, peuvent être cruciaux. Éviter la malnutrition et la perte de poids excessive est particulièrement important pour les candidats à la transplantation hépatique puisque, comme nous le savons, ces aspects sont un indicateur de mauvais pronostic pour la chirurgie (3).

## **Éviter les blessures et les brûlures**

Souvent, les patients apprennent à leurs dépens qu'il existe plusieurs types de sensibilité. Sentir le contact ne veut pas dire qu'il y ait une anesthésie à la douleur et la chaleur, ce qui peut conduire à l'apparition de plaies et de brûlures graves, sans que le malade s'en rende compte. De plus, la superposition d'une neuropathie autonome, avec un changement de la vasomotricité périphérique, rend le patient plus sensible à la chaleur et aux brûlures. Aux premiers stades de la maladie, l'enseignement de ces questions doit occuper un certain espace durant la consultation ou ils doivent être mis sous la responsabilité d'une infirmière expérimentée. Des recommandations de la façon d'éviter toute source de chaleur, même si elle est tolérée par les membres de la famille, porter des chaussures larges et confortables et jamais pieds nus, peuvent éviter de mauvaises surprises et prévenir de graves problèmes.

## **Prévenir l'aggravation de la vessie neurogène et les infections urinaires**

Le premier problème au niveau de la vessie est la perte de la sensibilité de distension. Les patients ne ressentent plus le besoin de vider leur vessie fréquemment et ont tendance à accumuler un volume excessif. Nous devons les encourager à maintenir un programme régulier pour uriner et faire attention au fait qu'ils doivent vider complètement leur vessie.

## **Maintenir une activité physique**

Souvent, les malades se sentent fatigués et ils remarquent que l'exercice aggrave leurs douleurs névralgiques. Il est donc nécessaire de les défier à pratiquer de l'exercice, un peu tous les jours. Une vie trop sédentaire, marquée par des périodes de congé maladie ou de retraite anticipée, aggrave la perte de force et peut créer des problèmes associés à la sédentarité.

## **Combattre l'hypotension orthostatique**

Les patients doivent apprendre à se lever lentement, surtout pendant la nuit et le matin et éviter les repas lourds. Le remplacement des pertes excessives de fluides, l'élévation de la tête de lit et l'utilisation de chaussettes élastiques sont d'autres mesures qui peuvent aider à lutter contre le vertige décrit par tous les malades à un moment ou à un autre.

## **Protéger les yeux**

Le manque de larmes peut avoir des conséquences graves au niveau des yeux et de la propre vision. Certains de nos patients sont devenus aveugles à la suite d'ulcères cornéens. L'utilisation régulière de larmes artificielles et la protection des yeux, surtout à l'extérieur, peuvent avoir un effet très bénéfique sur ce problème.

## **Traitement médicamenteux**

### **Introduction**

La multiplicité de dispositifs et de systèmes atteints dans cette

maladie pose des problèmes spécifiques liés à l'approche médicamenteuse. Chez ces patients, le choix d'un médicament doit être précédé d'une analyse rigoureuse des effets secondaires, surtout à cause des effets sur le système nerveux autonome. Des exemples courants sont la difficulté à choisir un antidépresseur et le souci à avoir avec les médicaments qui peuvent interférer avec la conduction cardiaque. Traiter la gastroparésie aggrave souvent la diarrhée, tenter de contrer la vasoconstriction périphérique accentue d'une façon inacceptable l'hypotension. Dans ces situations, entre les deux maux, il faut choisir le moindre, en demandant de l'aide au patient dans cette analyse.

Les propositions pour le traitement médicamenteux de ces patients suivent les directives générales de traitement de ces types de problèmes. Les jugements que nous portons sont empiriques mais ils reflètent une expérience accumulée depuis de nombreuses années.

### **Traitement de la douleur névralgique**

L'utilisation de la gabapentine en doses croissantes allant jusqu'à 2g/jour résulte, la plupart du temps, en un soulagement significatif de la douleur. La récente arrivée de la prégabaline sera certainement indiquée dans les cas d'intolérance à la gabapentine, car elle a une plus grande posologie, surtout dans les premiers stades du traitement et elle a une faible incidence d'effets secondaires (4).

Les opiacés et les antidépresseurs tricycliques doivent être évités à cause de la dysautonomie et des troubles digestifs. Toutefois, lorsque l'anxiété et la dépression semblent contrarier l'effet des anti-épileptiques, ajouter un antidépresseur sans effet anticholinergique ou un anxiolytique contre la douleur, comme le clonazépan diminue les plaintes et permet un sommeil plus tranquille.

### **Troubles de la motilité gastro-intestinale**

La gastroparésie répond, au moins partiellement, à la dompéridone avant les trois repas principaux. Parfois, les plaintes gastriques suggèrent la présence d'un reflux gastro-œsophagien et d'une œsophagite. Dans ces cas, les inhibiteurs de la pompe à protons sont indiqués et inversent, normalement, les plaintes.

Souvent, il y a des périodes d'exacerbation des symptômes gastro-intestinaux qui se manifestent par des épisodes de vomissements incontrôlables, qui aggravent la malnutrition et provoquent une déshydratation. À ce moment, il faut introduire la métoclopramide trois fois par jour pendant une période plus ou moins longue. Cesser l'ingestion d'aliments pendant quelques heures et utiliser l'hydratation parentérale peut aider à résoudre la crise.

Dans notre expérience, ces crises sont souvent associées à une aggravation des problèmes psychologiques comme l'anxiété et la dépression. L'approche thérapeutique de ces aspects, en simultané, contribue d'une façon indirecte à la réussite du traitement.

La diarrhée répond, partiellement ou totalement, à la lopéramide. Les doses doivent être adaptées aux symptômes, pouvant aller jusqu'à huit comprimés par jour, distribués par les moments de plus grande déjection. La plupart des patients estime

que trois ou quatre comprimés par jour sont suffisants pour contrôler les symptômes, mais il y a certains cas difficiles à contrôler.

Lorsqu'il existe des soupçons de prolifération bactérienne, l'utilisation régulière, une fois par mois, ou selon les plaintes, d'un antibiotique à large spectre, contribue à résoudre ce problème. Dans des cas difficiles, nous utilisons également la codéine, avec une certaine satisfaction de la part des patients. Compte tenu de la gravité de ces tableaux, il est difficile d'évaluer l'effet réel du médicament.

L'utilisation de l'octréotide dans la diarrhée persistante par voie orale s'est révélée efficace (5), mais la voie d'administration a rendu difficile la généralisation de ce traitement.

### **Plaies et brûlures, infections des tissus mous**

Les plaies et les brûlures s'infectent très facilement. Cette situation tend à être négligée à cause de l'absence de douleur et à une exubérance amoindrie des signes inflammatoires. Notre expérience nous mène à utiliser des antibiotiques à large spectre par voie orale au moindre soupçon, selon des protocoles similaires à ceux proposés pour le pied diabétique.

### **Hypotension orthostatique**

L'hypotension orthostatique répond habituellement à la midodrine en doses croissantes, pouvant aller jusqu'à 3 ou 4 comprimés par jour. L'ajout de fludrocortisone, chez les patients qui la tolère, peut accroître l'effet de ce médicament et améliorer la réponse (6,7).

Récemment, on a décrit l'efficacité de la combinaison de midodrine avec la pyridostigmine à une dose de 60 mg par jour (8).

### **Conclusion**

Traiter les symptômes de ces patients est avant tout un exercice de patience et de persévérance, largement récompensé par les effets physiques et psychologiques provoqués chez les patients. Cette stratégie consistant à lutter contre l'abandon et de parier sur de petites étapes est semblable à tout ce qui est proposé aujourd'hui pour les différentes maladies chroniques. Notre expérience indique clairement son importance.

#### **Bibliographie**

1. Sousa A, Coelho T, Morgado R e Coutinho P. Statistical analysis of factors which may influence the duration of FAP type I. In: Familial Amyloidotic Polyneuropathy and other Transthyretin Related Disorders 1990: 351 - 355. Costa PP, Freitas AF, Saraiva MJM (eds.). Arquivos de Medicina, Porto.
2. Burks J. Multiple sclerosis care: an integrated disease-management model. J Spinal Cord Med. 1998; 21: 113-6.
3. Suhr O, Danielsson A, Holmgren G, Steen L. Malnutrition and gastrointestinal dysfunction as prognostic factors for survival in familial amyloidotic polyneuropathy. J Intern Med. 1994; 235: 479-85.
4. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. Pain. 2005; 118: 289-305.
5. Carvalho M, Alves M, Luis ML. Octreotide--a new treatment for diarrhoea in familial amyloidotic polyneuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992; 55: 860-1.
6. Oldenburg O, Kribben A, Baumgart D, Philipp T, Erbel R, Cohen MV. Treatment of orthostatic hypotension. Curr Opin Pharmacol. 2002; 2: 740-7.

7. Wright RA, Kaufmann HC, Perera R, Opfer-Gehrking TL, McElligott MA, Sheng KN, Low PA. A double-blind, dose-response study of midodrine in neurogenic orthostatic hypotension. Neurology. 1998; 51: 120-4.
8. Singer W, Sandroni P, Opfer-Gehrking TL, Suarez GA, Klein CM, Hines S, O'Brien PC, Slezak J, Low PA. Pyridostigmine treatment trial in neurogenic orthostatic hypotension. Arch Neurol 2006; 63: 513-8.

#### **Correspondance:**

Dr. Teresa Coelho Unidade  
Clínica de Paramiloidose  
Hospital Geral de Santo António  
Rua D. Manuel II  
4050-345 PORTO, Portugal  
tcoelho@netcabo.pt

# Transplantation hépatique dans la polyneuropathie amyloïde familiale

## *Liver Transplantation in Familial Amyloid Polyneuropathy*

**Emanuel Furtado**

Service de Chirurgie II et Centre de Transplantation Hépatique; Hôpitaux Universitaires de Coimbra, Coimbra.

### **Introduction**

L'utilisation de la transplantation hépatique comme une modalité thérapeutique pour la polyneuropathie amyloïde familiale (P.A.F.) a débuté en 1990 en Suède, à l'Hôpital d'Hudding, Institut Karolinska de Stockholm. L'idée de remplacer le foie producteur de substance anormale qui provoque la maladie par un autre foie "sain", avait déjà été appliquée avec succès pour des maladies métaboliques comme l'hypercholestérolémie familiale et l'hyperoxalurie primaire. Dans les années suivantes, poussés par la publication de résultats prometteurs, patients et médecins ont adhéré à cette nouvelle modalité thérapeutique et à la fin de l'année 2005 plus de 1100 cas ont été enregistrés dans le *Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Register* (FAPWTR), dont environ la moitié ont été réalisés au Portugal. Les résultats, en termes de survie, sont aujourd'hui aux alentours de 90% sur 5 ans. Malgré l'étude de chaque cas et le temps de «follow up» de 16 ans pour les premiers cas, de nombreuses questions demeurent, notamment en ce qui concerne l'établissement de critères pour une sélection adéquate des patients qui pourraient vraiment bénéficier de la procédure, et en ce qui concerne le «timing» le plus approprié à sa réalisation.

### **Aspects historiques et fondement**

La PAF, décrite pour la première fois par Corino de Andrade (1,2), est une amylose héréditaire mortelle dans laquelle la transthyrétine, l'apolipoprotéine AI et d'autres protéines amyloïdogéniques mutantes ont un rôle crucial. L'une des plus communes, la variante anormale de la transthyrétine où la valine est remplacée à la position 30 par la méthionine (ATTR Val30Met) (3,4,5,6). C'est la variante qui apparaît dans presque tous les cas au Portugal et c'est la seule associée à de grands «clusters» endémiques de la maladie que l'on sait être, grâce aux progrès des méthodes d'analyse biochimique et de génétique moléculaire, plus répandue qu'on ne le pensait (7). La transthyrétine est produite, presque dans sa totalité, dans le foie avec une petite fraction produite dans l'épithélium pigmentaire rétinien et dans le système nerveux central (8,9).

La transplantation hépatique, lancée par Starzl en 1963 (10), est devenue, à partir des années 80, une modalité thérapeutique reconnue. Elle est pratiquée dans des milliers de cas chaque année dans le monde entier, avec des résultats remarquables tant en termes de survie, tant en qualité de vie, en dépit du besoin quasi-universel de maintenir la thérapie d'immunosuppression chez les receveurs

(11,12).

Son application en tant que traitement pour la PAF, qui n'a pas été précédée de travail expérimental vu l'absence totale de modèle animal, a rempli toutes les exigences d'ordre éthique et a débuté en 1990 à l'hôpital d'Huddinge, Institut Karolinska, Stockholm (13,14). La substitution d'un foie producteur de substance nuisible ou, au contraire, incapable de générer une quantité suffisante d'une substance nécessaire au bon fonctionnement du corps humain était déjà un traitement efficace pour les diverses maladies métaboliques. Il semblait logique d'extraire le foie des malades atteints de PAF et de le remplacer par un foie producteur de transthyrétine normale, dans l'espoir de stopper la progression de la maladie ou même la régression des lésions formées. Dans ce contexte, la substitution peut être partielle ou totale (communément appelée «transplantation hépatique auxiliaire»). La substitution a naturellement beaucoup plus de chances de réussir plus le rapport masse «productrice saine» / masse «productrice malade» est grand. Cette transplantation auxiliaire n'a été que très peu utilisée dans la PAF car elle représentait un stade intermédiaire complété plus tard par une excision du fragment hépatique malade restant (15).

La publication des premiers cas en 1991 (13), où l'on réalisait la disparition de l'ATTR Val30Met après la transplantation chez deux patients, a précédé d'environ un an et demi le début de l'activité régulière de la transplantation au Portugal. Cette activité régulière de transplantation hépatique a débuté en 1992 à l'Hôpital de l'Université de Coimbra (H.U.C.) et à l'Hôpital Curry Cabral à Lisbonne, et plus tard à l'Hôpital Général de Santo António à Porto. La combinaison de circonstances particulières au Portugal a déterminé qu'on s'y produise près de la moitié des transplantations hépatiques pour la PAF au niveau mondial: le Portugal est le pays avec la plus forte incidence de PAF et il a une législation concernant le don d'organes (Loi n° 12/93), ce qui le place systématiquement à la 3ème ou 4ème place en ce qui concerne la récolte d'organes/million d'habitants dans le monde. C'est aussi au Portugal, dans les Hôpitaux de l'Université de Coimbra, qu'à eu lieu la première transplantation «en domino», procédure dans laquelle le foie excisé du malade atteint de PAF, anatomiquement normal et fonctionnellement anormal à cause de la production d'ATTR Val30Met, sert de greffon pour la transplantation hépatique d'un patient atteint d'une maladie hépatique en phase terminale (16).

La publication, dans les années suivantes, de plusieurs articles confirmant l'observation initiale et en ajoutant des preuves, dans

certain cas, de réduction des dépôts viscéraux et péri-nerveux et la référence répétée d'amélioration, bien que presque toujours subjective, du tableau clinique, et l'absence de thérapeutique alternative efficace, sont à la base de la motivation pour l'application continue et croissante de la transplantation hépatique dans la PAF.

## **Les problèmes de la transplantation hépatique dans la PAF**

### **Liste d'attente**

La transplantation hépatique est une procédure thérapeutique limitée par la disponibilité d'organes, qui est insuffisante pour tous les malades qui en ont besoin, ainsi, il y a un nombre croissant de décès chez les patients sur liste d'attente ce qui signifie que le choix d'un patient dû à la disponibilité d'un organe se fait au détriment d'un autre. Et le choix engage des questions techniques (compatibilité du groupe sanguin, compatibilité de la morphologie), mais aussi d'ordre éthique (entre deux candidats ayant des chances de survie de, par exemple, 90 et 50%, lequel doit être transplanté?) (17). Ainsi, son utilisation dans la P.A.F. a généré un conflit, en particulier au Portugal, étant donné la forte incidence de la maladie, avec des groupes de pathologie qui nécessitent une transplantation. Ce conflit persiste, quoique atténué par l'introduction de la technique de transplantation hépatique domino. L'évolution de la P.A.F. est relativement lente par rapport à l'évolution habituelle de la maladie hépatique terminale. Cela crée un autre problème: dans la maladie hépatique terminale, sortir de la liste signifie la transplantation ou la mort. Dans la P.A.F., la certitude croissante de l'inutilité de la transplantation à un stade avancé de la maladie, obligera sans doute au retrait des patients de la liste, des années avant l'issue fatale. Cette situation crée un conflit d'éthique très difficile à résoudre et très difficile à accepter de la part du patient.

### **Indication et sélection des candidats**

Le patient avec la maladie avancée est un candidat préférentiel les premières années. L'incertitude des résultats et la mortalité de la transplantation hépatique à l'époque (en Europe, toutes les pathologies, 65% sur 5 ans (18)) l'imposaient de cette manière. De plus, les modèles d'évaluation de pronostic existants à l'époque (et encore aujourd'hui), qui constituent une base objective et validée d'acceptation et d'attribution du niveau de priorité des candidats, n'étaient pas applicables à la P.A.F. (les modèles existants sont applicables à la maladie hépatique avec cirrhose ou insuffisance hépatique aiguë). Au cours des années, la tendance a changé, la transplantation est réalisée de plus de plus tôt (19, 20, 21, 22). Cette tendance suit l'évolution des résultats globaux de la transplantation hépatique, avec des résultats de survie aujourd'hui d'environ 75% sur 5 ans. Il a également été constaté, dès les premières années, que les malades P.A.F. à un stade avancé ont un taux de mortalité très élevé (23) et il y a une évidence croissante que la transplantation hépatique est capable d'arrêter ou de ralentir fortement la progression de la maladie, mais pas de la faire régresser. Cependant, aucune des différentes classifications cliniques

existantes ne démontre une corrélation sûre avec les résultats de la transplantation. Ainsi, la recherche d'un système de classification des candidats P.A.F. pour la transplantation hépatique, qui permet d'établir objectivement qui ira bénéficier de cette procédure et quand son exécution sera le plus utile constitue la question centrale de la plus haute importance. Des travaux publiés et en cours semblent indiquer comme facteurs de pronostics plus importants l'âge, le stade d'évolution de la maladie, le score clinique neurologique (échelle d'évaluation d'E. Macedo, P. Coutinho et al.)(24), la présence d'altération grave de la marche, la malnutrition et l'insuffisance rénale. Il faut maintenant, à travers une analyse statistique plus approfondie, construire un modèle objectif et trouver des critères d'exclusion. Ce travail est en cours au Portugal et les résultats attendus seront bientôt connus, ce qui permettra, d'une part, d'exclure les patients que la progression de la maladie empêchent de bénéficier de la transplantation et, d'autre part, d'éviter le risque réel de transplanter des patients trop tôt en les soumettant à un risque non négligeable de mort à court terme. Cet effort de sélection, déjà utilisé par plusieurs centres est, sans doute, la raison pour laquelle aujourd'hui les résultats de la transplantation hépatique chez les patients atteints de P.A.F. sont supérieurs aux résultats globaux d'autres pathologies.

### **Résultats et considérations finales**

Depuis 1992, dans les Hôpitaux de L'Université de Coimbra, 193 patients atteints de P.A.F. ont subi une transplantation hépatique. La survie à l'année est passée de 75% les premières années (premiers 34 patients) à près de 90% dans les cas traités depuis 2000, accompagnant la tendance générale que l'on constate pour toutes les pathologies dans le monde entier. Les sources les plus significatives pour évaluer les résultats de la transplantation hépatique sont le «*European Liver Transplant Registry*» et le déjà cité «*Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Register*», accessibles respectivement aux adresses [www.eltr.org](http://www.eltr.org) et [www.fapwtr.org](http://www.fapwtr.org). Ils y sont comptabilisés, jusqu'en novembre 2005, 1147 transplantations hépatiques pour la P.A.F., dont 499 réalisées au Portugal. En ce qui concerne le nombre de transplantations réalisées, les pays suivants sont la France, la Suède, les États-Unis, le Royaume-Uni, l'Espagne, le Brésil et le Japon et encore neuf autres pays avec moins de cas.

La dernière analyse effectuée sur les données de ce registre a été notifiée à Kyoto en mai 2004 et elle fait référence aux données recueillies jusqu'à la fin de l'année 2003. De cette analyse, il est important de noter les résultats suivants:

1. La survie sur 5 ans après la transplantation hépatique pour la PAF est passée de 60% en 1990-1994 à 90% dans la période 1999-2003. Cette tendance a été significativement différente de celle vérifiée en Europe aux mêmes périodes pour les résultats qui englobent toutes les maladies: de 65% pour la première période à 77% pour la seconde (18).

2. 80% des transplantations ont été réalisées chez des porteurs d'ATTR Val30Met et la survie dans ce groupe est d'environ 20% plus élevé que le groupe de maladie causée par les 30 variantes restantes enregistrées.
3. Trois facteurs de pronostics assument une importance statistique en ce qui concerne la mortalité après la transplantation: a) Symptomatologie initiale - neuropathie périphérique versus autonome, pire dans la seconde. b) Durée des symptômes - inférieur versus supérieur à 7 ans. c) État nutritionnel évalué par l'indice de masse corporelle modifiée (IMCmod = poids/taille<sup>2</sup> \* alb).
4. Il y a très peu de transplantations doubles foie + reins ou foie + cœur. A en juger par l'expérience de l'H.U.C., les patients atteints d'insuffisance rénale sont souvent exclus car ils sont atteints de la maladie à un stade avancé lors de l'évaluation des autres paramètres. De plus, l'insuffisance rénale est un facteur indépendant du pronostic dans la transplantation hépatique par quelque pathologie et le résultat d'une transplantation combinée est toujours pire que celle de chaque organe isolé.
5. Il y a une amélioration clinique des symptômes sensoriels, moteurs, gastro-intestinaux et de l'état nutritionnel dans environ 35% des cas.

En bref, on peut affirmer que la transplantation hépatique dans la PAF offre actuellement la seule possibilité d'arrêter l'évolution de cette maladie mortelle avec une bonne qualité de vie. La question de savoir si la survie à long terme est plus grande chez les patients transplantés n'est pas encore résolue (20,25). Le doute est toujours présent vu la mortalité précoce après la transplantation, le recul de «seulement» 16 ans depuis le début de son application, le taux de mortalité élevé et le faible nombre de cas qui constituent l'expérience initiale (80% des malades ont été transplantés après 1996). Cependant, elle est acceptée par la communauté médicale internationale comme la seule thérapeutique non expérimentale valide pour le traitement de la P.A.F. avec la présomption selon laquelle, si l'on peut ralentir l'évolution de la maladie, cela se traduira par une plus grande espérance de vie. Donc, elle continuera à être appliquée jusqu'à ce qu'apparaisse un nouveau traitement efficace et moins agressif et tant qu'il y aura apparition de nouveaux cas, presque réductible à zéro au cours des prochaines années grâce au conseil génétique prénatal et même préimplantatoire.

#### Bibliographie

1. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy. *Acta Psychiatr Scand* 1951; 26: 251-257.
2. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy; familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of peripheral nerves. *Brain* 1952; 75: 408-427
3. Andersson R. Familial amyloidosis with polyneuropathy: a clinical study based on patients living in northern Sweden. *Acta Med Scand Suppl*. 1976;590:1-64.
4. Benson MD, Uemichi T. Transthyretin amyloidosis. *Amyloid*. 1996;3:44-56.
5. Araki S, Mawatari S, Ohta M, Nakajima A, Kuroiwa Y. Polyneurotic amyloidosis in a Japanese family. *Arch Neurol*. 1968;18:593-602.
6. Ando Y, Araki S, Ando M. Transthyretin and familial amyloidotic

- polyneuropathy. *Intern Med*. 1993;32:920-922.
7. Ando Y, Nakamura M, Araki S. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. *Arch Neurol*. 2005;62(7):1057-62.
8. Herbert J, Wilcox JN, Pham KT, et al. Transthyretin: a choroid plexus-specific transport protein in human brain: the 1986 S. Weir Mitchell Award. *Neurology*. 1986;36:900-911.
9. Ingenbleek Y, Young V. Transthyretin (prealbumin) in health and disease: nutritional implications. *Annu Rev Nutr* 1994. 14: 495-533
10. Starzl T. The puzzle people – memoirs of a transplant surgeon. University of Pittsburgh Press. Pittsburgh 1992.
11. Jonsen E, Suhr OB, Tashima K, Athlin E. Early liver transplantation is essential for familial amyloidotic polyneuropathy patients' quality of life. *Amyloid*. 2001; 8(1):52-7.
12. Perdigoto R, Ferrão J, Mota O., et al. Liver Transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: the Coimbra University Hospital experience. In: Ericzon BG, Holmgren G, Lundgren E, et al. Abstracts of the 4th International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy and other transthyretin related disorders and 3rd International workshop on liver transplantation in FAP. Umea 1999: 70.
13. Holmgren G, Steen L, Ekstedt J, et al. Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met30). *Clin Genet*. 1991 Sep;40(3):242-6.
14. Holmgren G, Ericzon BG, Groth CG, et al. Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. *Lancet*. 1993 May 1;341(8853):1113-6.
15. Takei Y, Ikeda S, Ikegami T, et al. Ten years of experience with liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy in Japan: outcomes of living donor liver transplantations. *Intern Med*. 2005 Nov;44(11):1151-6.
16. Furtado A, Tomé L, Oliveira FJ, Furtado E, Viana J, Perdigoto R: Sequential liver transplantation. *Transplantation Proceedings* 1997, 467-468
17. Adam R, Lucidi V, Karam V. Liver transplantation in Europe: is there a room for improvement? *J Hepatol*. 2005 Jan; 42(1):33-40.
18. Adam R, McMaster P, O'Grady JG, et al. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl*. 2003 Dec;9(12):1231-43.
19. Suhr OB, Svendsen IH, Andersson R, Danielsson A, Holmgren G, Ranlov PJ. Hereditary transthyretin amyloidosis from a Scandinavian perspective. *J Intern Med*. 2003 Sep;254(3):225-35.
20. Suhr OB, Friman S, Ericzon BG. Early liver transplantation improves familial amyloidotic polyneuropathy patients' survival. *Amyloid*. 2005 Dec;12(4):233-8.
21. Jonsen E, Suhr OB, Tashima K, Athlin E. Early liver transplantation is essential for familial amyloidotic polyneuropathy patients' quality of life. *Amyloid*. 2001 Mar;8(1):52-7.
22. Monteiro E, Freire A, Barroso E. Familial amyloid polyneuropathy and liver transplantation. *J Hepatol*. 2004 Aug;41(2):188-94.
23. Suhr OB, Holmgren G, Steen L, et al. Liver transplantation in familial amyloidotic polyneuropathy. Follow-up of the first 20 Swedish patients. *Transplantation*. 1995 Nov 15;60(9):933-8.
24. Macedo E, Coutinho P, Morais R, Matos E. Familial Amyloid Polyneuropathy: a clinical scale for the evaluation of the peripheral neuropathy. In: Isobe T, Araki S, Uchino F, Kito S, Tsubura E, eds. *Amyloid and Amyloidosis*. New York: Plenum Publishing Corporation 1988: 419-422.
25. Stangou AJ, Hawkins PN. Liver transplantation in transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2004 Oct;17(5):615-20.

#### Correspondance:

Dr. Emanuel Furtado  
 Centro de Responsabilidade de Transplantação Hepática  
 Hospitais da Universidade de Coimbra  
 Praceta Mota Pinto  
 3004-561 COIMBRA  
 esbf@netcabo.pt

# Transplantation hépatique séquentielle (domino) - Élargir l'espérance? *Domino Liver Transplantation: enlarged the hope?*

José Ferrão

Centre de Transplantation Hépatique et Service de Médecine 1; Hôpitaux de l'Université de Coimbra, Coimbra.

## Résumé

La transplantation hépatique séquentielle (Tx Domino), utilisant des organes de donneurs PAF, obtient de meilleurs résultats chez les patients âgés et avec des maladies récurrentes, mais elle soulève des questions d'éthique en raison du mystère encore présent autour de la transmission de la maladie et autour du délai. Les études effectuées dans les hôpitaux de l'Université de Coimbra (HUC), utilisant des méthodes de détection précoce d'amyloïde, n'ont toujours pas réussi à répondre à cette question au bout de 10 ans après la première Tx Domino.

## Abstract

The Domino Liver Transplantation, placing grafts from FAP patients in older and Viral or Tumoral patients, has achieved good results and apparently doesn't risk donors lives but, ten years after the first domino transplant, the important ethic problem raised around the potential acquisition of amyloid disease by the receptors has not yet been cleared. Receptor follow-up studies on that important issue using bio-molecular methods. proceed in the Coimbra University Hospital.

## Introduction

La Transplantation (Tx) Hépatique Séquentielle, aussi connue sous le nom de Domino, est un pari sur des limites éthiques délicates, étant donné qu'elle se base sur la substitution d'un organe de patients atteints de polyneuropathie amyloïde familiale (PAF) chez des patients hépatique sévères, en explorant l'hypothèse selon laquelle la maladie autosomique dominante puisse interrompre son parcours quand elle est transposée chez un patient non PAF, ou au moins qu'elle reproduit chez ces patients son cours d'évolution identique, en d'autres termes, que la maladie se manifeste que dans environ deux décennies. Dans cet intervalle, dans de nombreux cas supérieurs à la propre espérance de vie normale du patient, le bref chemin vers le décès est interrompu et une certaine qualité de vie est restaurée chez les receveurs, grâce à un organe en tout parfait, au détail près qu'il est nocif car il produit une protéine mutante précurseur de la genèse de la substance amyloïde.

## Histoire

C'est cette dualité, maladie de profil temporelle pré-clinique lente, en partant d'une anomalie dans un organe structurellement et fonctionnellement intact, qui définit la raison pour laquelle cette méthode a attiré de plus en plus l'attention de nombreux centres de transplantation.

C'est l'Unité de Transplantation des H.U.C., à travers son directeur, le professeur Alexandre Linhares Furtado, qui a eu la lourde tâche, de prendre les commandes dans ce domaine. Après la formulation de cette hypothèse soit formulée, probablement d'une manière informelle, lors de l'une des rencontres internationales sur la transplantation dans la PAF, rencontres qui se réalisent déjà depuis 1990, le professeur fut le premier à non seulement concrétiser l'idée de ne pas gaspiller les foies PAF, lesquels, à ce moment-là, étaient près de trois dizaines dans les H.U.C., mais aussi de défendre avec un courage éthique et un esprit compatissant, l'idée de réutiliser ces organes chez des patients atteints de tumeurs ou de maladies récurrentes, avec peu chance d'être transplantés, même face aux risques possibles (présumés) de pouvoir développer la maladie.

C'est cet esprit qui a conduit à la réalisation pionnière, en octobre 1996 dans les H.U.C., de la première transplantation séquentielle, puis connu internationalement sous le nom de «domino». Durant l'intervention, l'organe explanté d'une patiente PAF de carrure mince, a été placé chez un patient souffrant de métastases hépatiques isolées d'une tumeur du côlon.

Dix ans après, le donneur vit presque normalement à Pombal, à part la persistance des lésions motrices acquises de manière irréversible avant la transplantation. Le receveur a survécu pendant près d'un an, profil temporel qui n'a pas correspondu à l'immense espoir du patient.

Après cette première intervention, d'autres se sont suivies au long des années, 73 transplantations séquentielles ont été réalisées aux H.U.C., le plus grand nombre obtenu dans un seul centre. Des organes récoltés dans les H.U.C. mêmes ont été utilisés dans 51

transplantations.

La survie actuarielle est de 80% sur 12 mois et de 75% sur 60 mois pour les patients atteints de cirrhose, de 80 et 65% pour les patients atteints de diverses tumeurs.

La Tx Hépatique Domino est effectuée dans le monde entier, spécialement en Espagne, au Royaume-Uni, en France, au Brésil, aux Etats-Unis et d'autres, mais toujours chez des patients sélectionnés et dans les limites éthiques d'indication.

## Caractéristiques techniques de la Transplantation Domino

De 157 patients PAF transplantés aux H.U.C. (total 187), dès le début du programme, 82 ont été donneurs (52%). Les organes ont été partagés avec d'autres unités nationales.

Tous les malades atteints de paramyloidose peuvent être donneurs, à condition de ne pas être transmetteur d'une maladie virale active. L'hépatomie est réalisée selon la technique classique, avec un by-pass veineux préalable. C'est une technique qui exige davantage de ressources techniques et humaines, avec une consommation un peu plus importante de sang et de dérivés, mais il n'y a aucune différence dans les temps chirurgicaux, l'instabilité hémodynamique, l'épanchement pleural ou la réintervention à cause de complications chirurgicales dans les deux groupes.

Selon nos observations, la sécurité des donneurs n'est pas mise en cause, il n'y a aucune différence de survie entre les donneurs et les non donneurs (non publié).

Les receveurs ont généralement plus de 50 ans (49 contre 39 ans) et sont atteints de maladies très graves ou plus récurrentes, telles que la cirrhose alcoolique ou virale C ou B, les tumeurs du foie primitives ou les tumeurs neuro-endocrines.

L'apparition de cette seconde liste permet de diminuer le temps d'attente pour la transplantation de ces patients (109 contre 225 jours pour la liste normale,  $P < 0,001$ ), dont l'aggravement du MELD score (Model of End-stage Liver Disease) est plus rapide.

## Évolution post-transplantation

En ce qui concerne le suivi de ces patients, aux préoccupations habituelles de l'état de la greffe/immunosuppression, l'infection, la récurrence de la maladie de base ou les complications cardio-vasculaires, viennent se joindre l'acquisition de l'amyloïde.

Des règles de base sont suivies pour l'immunosuppression, il est intéressant d'observer la plus faible incidence de rejet cellulaire aigu (35 versus 65%).

La récurrence de la maladie de base (tumeur, infection virale, auto-immunité) est survenue chez environ 40% des patients, ce qui reflète une certaine libéralité d'indications dans la première phase et une rigueur croissante dans la sélection pour la transplantation.

Les complications cardiovasculaires sont plus fréquentes, vu l'âge avancé, avec une plus grande sensibilité aux effets métaboliques des médicaments immunosuppresseurs et d'autres, observant un excès pondéral, une intolérance à la glucose/diabète,



une dyslipidémie et une hypertension chez 30-50%, contre 10-20% chez les receveurs de Tx cadavérique (<0,05).

### Acquisition de la Maladie Amyloïde

Comme il a été dit, la raison de la procédure est fondée sur l'expectative que la maladie se développe avec un profil temporel similaire à celui de la PAF, qui apparaît, sur le plan clinique, dans la seconde moitié de la vingtaine, près des trente ans ou plus chez des patients soumis à une immunosuppression permanente.

Après avoir constaté que le TTR Met 30 était détecté dans le sang des receveurs dès les premiers mois après la transplantation, les conséquences sur les tissus et les organes, en particulier le système nerveux des receveurs, sont immédiatement devenus l'objet d'attention.

Dans les trois premières années, aucun signe clinique d'infection n'a été noté, bien qu'on ait immédiatement reconnu l'incapacité des examens actuels à détecter les manifestations pré-cliniques de la maladie. Les questions posées à ces patients sont les mêmes que celles posées aux patients PAF, notamment de quelle façon la protéine soluble forme des fibrilles et quel est l'effet de la protéine ou des fibrilles au contact des tissus du receveur, ce sont des données qui nécessitent une étude tissulaire.

De la recherche fondamentale sur la PAF, on sait que la TTR se rassemble, à un stade précoce, en un matériau non fibrillaire sous la forme de tétramères, qui à leur tour subissent une scission en monomères, et ces derniers sont soumis à un réarrangement sous forme fibrillaire (1).

A partir du travail d'Ando et Al., on sait qu'il est possible de détecter dans le sang des récepteurs «domino», des auto-anticorps contre la TTR mutante. En revanche, les effets de la TTR sur les tissus peuvent être certifiés par la présence de marqueurs de stress oxydatif, comme la caspase.

Ces méthodes beaucoup plus précoces et plus sensibles dans la phase pré-clinique ont pu être appliquées en temps utile dans le suivi de nos receveurs, grâce à la collaboration de l'IBMC de Porto (Prof. MJ Saraiva), où sont poursuivies, depuis longtemps, ces études sur la PAF. Des examens du sang, de la peau et des nerfs ont été réalisés dans un groupe de 20 patients, dont 7 ont plus de 5 années de transplantation séquentielle, afin de détecter des auto-anticorps, l'activité de la caspase et la substance amyloïde.

Les résultats des premières recherches ont été publiés par M. M. Sousa en 2004 (2). Les résultats indiquent que trois ans après la Tx, les dépôts d'amyloïde dans la peau des receveurs sont déjà détectables. Chez un des receveurs, des fibrilles d'amyloïdes ont été trouvées dans un nerf, mais il n'y avait pas d'altérations cliniques ni électromyographiques de la maladie. Les dépôts trouvés sont rares, et il n'y a pas de signes de stress oxydatif, mais la formation de la substance amyloïde est plus rapide que prévu. Le plus important est la constatation que la TTR traverse la barrière hémato-encéphalique, une trouvaille qui est de mauvais augure.

Chez deux patients, il y a eu des altérations électromyographiques, mais la présence d'alcoolisme chez l'un d'entre eux et une infection chronique par le VHC chez l'autre, n'autorisent pas à incriminer les dépôts d'amyloïdes trouvés, en tant que cause clinique.

Les études se poursuivent, basées sur la biopsie cutanée, avec une rentabilité identique à celles des études du nerf selon des travaux récents (3) et en parallèle avec le suivi clinique, électromyographique et cardio-circulatoire, afin de répondre, dans les cinq prochaines années, à cette question fondamentale qui n'a pas trouvé encore de réponse: Est-ce que la Tx séquentielle étend l'espérance chez de nombreux patients, et qui sait, peut être utilisée chez des patients plus jeunes, ou est-elle le prélude d'un nouveau cauchemar, même si assumé et accepté par les patients?

### Bibliographie

1. Sousa M. M., Cardoso I., Fernandes R., Guimaraes A. and Saraiva M. J. () Deposition of transthyretin in early stages of familial amyloidotic polyneuropathy: evidence for toxicity of nonfibrillar aggregates. *Am. J. Pathol.* 200; 159: 1993-2000.
2. Sousa MM, Ferrão J, Fernandes R, Guimaraes A, Geraldès JB, Perdigoto R, Tome L, Mota O, Negrao L, Furtado AL, Saraiva MJ. Deposition and passage of transthyretin through the blood-nerve barrier in recipients of familial amyloid polyneuropathy livers. *Lab Invest.* 2004; 84(7):865-73.
3. Lauria G, Cornblath DR, Johansson O, McArthur JC, Mellgren SI, Nolano M, Rosenberg N, Sommer C; European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy. *Eur J Neurol.* 2005;12 (10):747-58.

### Correspondance:

Dr. José Ferrão  
Serviço de Medicina I  
Hospitais da Universidade de Coimbra  
Praceta Dr. Mota Pinto  
3000-075 COIMBRA  
jfferrao@huc.min-saude.pt

# **Anesthésie pour la transplantation hépatique chez des patients atteints de polyneuropathie amyloïde familiale**

## ***Anaesthesia for Liver Transplantation in patient with Familial Amyloidotic Polyneuropathy***

**Joaquim da Silva Viana**

Service d'Anesthésiologie et Centre de rTransplantation Hépatique; Hôpitaux Universitaires de Coimbra, Coimbra.

### **Résumé**

Les patients atteints de polyneuropathie amyloïde familiale (PAF), contrairement à la grande majorité des patients transplantés du foie, n'ont pas d'hypertension portale ni d'altérations de la coagulation. Pour ces raisons, la transplantation devrait être plus simple et on espérait de meilleurs résultats en termes de survie après la transplantation.

Cependant, il y a des problèmes particuliers liés à la transplantation de cette pathologie qui conditionnent une propre morbidité et mortalité. La manipulation anesthésique post-opératoire pose des problèmes particuliers, dérivés de l'atteinte autonome et encore de l'infiltration d'amyloïde dans le cœur et dans les reins.

Une incidence élevée d'hypotension peropératoire (parfois d'une ampleur inattendue), des problèmes de rythme et de conduction cardiaque, une réponse anormale ou absente aux médicaments circulatoires, une malnutrition sévère (résultant des altérations digestives) et une insuffisance rénale (le plus souvent du à des perturbations de la vessie) sont les principaux problèmes périopératoires de la transplantation hépatique chez ces patients.

Néanmoins, comme les patients atteints de PAF sont transplantés au bon moment de l'évolution de leur maladie et comme il y a la capacité d'anticiper et d'intervenir dans ses complications spécifiques, les résultats tendent à être supérieurs à ceux observés dans d'autres pathologies soumises à une transplantation hépatique.

**Mots-clés:** Amylose: familial; Polyneuropathie: familial; Anesthésie: technique, complications; Circulation: complications

## Introduction

La première transplantation hépatique chez un patient atteint de polyneuropathie amyloïde familiale (PAF) a eu lieu en Suède en 1990 (1). En ce qui concerne les hôpitaux portugais, la première transplantation de cette pathologie a été réalisée en 1992 (2).

Durant ces années, les centres qui avaient plus d'expérience avec les malades atteints de PAF savaient que ces derniers présentaient une incidence élevée de complications cardiovasculaires graves au cours du peropératoire, même si anesthésié pour des chirurgies mineures (2). Toutefois, les références bibliographiques étaient rares et donnaient une importance particulière à l'aspect des arythmies, qui étaient connues dans la littérature comme le grand (et presque unique) problème de l'anesthésie chez ces patients (3,4).

La transplantation du foie est une chirurgie complexe avec de grands défis peropératoires ce qui oblige les anesthésistes à étudier les problèmes anesthésiques des patients atteints de PAF. Réalisée avec plus de surveillance que d'habitude, les conditions étaient réunies pour approfondir ces connaissances. Aujourd'hui, avec plus de 1100 patients atteints de PAF transplantés dans le monde entier, dont une moyenne de 500 au Portugal, nous en savons assez sur les problèmes anesthésiques et la façon de les gérer de sorte que les résultats périopératoires soient supérieurs à ceux des transplantations hépatiques dans les autres pathologies.

## Problèmes généraux de l'anesthésie dans la Transplantation du Foie

La transplantation hépatique est une chirurgie qui pose des problèmes anesthésiques de complexité raisonnable. En résumé, nous insistons sur le fait que l'hémorragie est nettement plus élevée que la normale dans n'importe quelle intervention chirurgicale, les déséquilibres inhérents à la transfusion massive, la difficulté à gérer la dysfonction respiratoire, circulatoire et rénale inhérente à la faillite hépatique sévère et aussi les problèmes liés à l'encéphalopathie métabolique compliquent, fréquemment, ce tableau.

Pour ces raisons, l'anesthésie de la transplantation hépatique est réservée à des équipes spécifiques, dont les éléments, en plus de leur formation en tant qu'anesthésiologistes, ont une formation relativement longue dans ce domaine particulier.

## Anesthésie dans la transplantation dans le PAF

Les patients atteints de PAF sont transplantés car la protéine qui conditionne la maladie (que ce soit sous sa forme normale ou ses variantes amyloïdogéniques) est produite presque exclusivement dans le foie et la transplantation à la capacité de mettre fin ou réduire de façon draconienne cette production (1). Sa fonction hépatique est parfaitement normale, ce qui signifie qu'il n'y a aucune altération de coagulation ni d'hypertension portale (5). Normalement, tout devrait être plus simple et la survie beaucoup

plus longue.

Ce n'est que partiellement vrai, car pendant l'anesthésie et le soutien peropératoire, d'autres problèmes peuvent se manifester - spécifiques à cette maladie et relativement différents de ceux communs dans des transplantations hépatiques - et qui peuvent entraîner de graves complications et une mortalité significative (5,6).

Il est connu que la PAF est une polyneuropathie qui présente des altérations du domaine sensitif, moteur et neurovégétatif. De plus, c'est une maladie systémique, puisque l'infiltration amyloïde n'épargne aucun organe ou tissu de l'organisme, à l'exception du cerveau et du parenchyme hépatique.

En ce qui concerne le maniement périopératoire, les patients atteints de PAF posent des problèmes dans trois domaines distincts: l'appareil cardiocirculatoire, les altérations digestives du à la malnutrition et la fonction rénale.

## Appareil circulatoire

Les problèmes cardio-vasculaires sont la principale préoccupation au cours de la chirurgie. Du tableau clinique de la PAF font partie les altérations du rythme et de la conduction cardiaques et l'intolérance orthostatique - symptômes qui sont souvent observés lors de l'examen préopératoire (2). Subjacentes à ces altérations peuvent être, avec un poids différent de patient à patient, l'infiltration d'amyloïde dans le cœur et dans les structures vasculaires ou des altérations du contrôle neuro-végétatif de l'appareil circulatoire, où, d'un stade très précoce, prédominent les altérations parasympathiques. Les altérations sympathiques apparaissent postérieurement (7,8).

Il est connu que le système nerveux autonome joue un rôle clé dans la réadaptation du système circulatoire à tout changement qui s'y manifeste, tâche qu'il remplit, dans des conditions normales, quasi-instantanément. C'est grâce à son activité que les changements de la position corporelle, les petites hémorragies ou d'autres altérations légères à modérées de précharge ou de post-charge ne se traduisent pas en une hypotension (9).

En termes d'anesthésie, il a été prouvé que l'atteinte du système nerveux autonome se traduisait par une incidence plus élevée d'hypotension pendant la chirurgie (10,11).

C'est cet aspect qui caractérise la transplantation hépatique dans la PAF: - l'hypotension artérielle est très fréquente, elle se manifeste de façon disproportionnée à des stimulus déclencheurs et les pressions artérielles atteignent facilement des valeurs extrêmement faibles (5,6). Ainsi, une étroite surveillance de leurs valeurs et une action rapide sont deux aspects essentiels pour prévenir de graves complications.

La réduction de la précharge est un facteur particulièrement sensible pour ces patients et une grande partie souffrira d'une diminution de la pression artérielle bien plus importante que celle que l'on peut observer chez un individu normal. À ajouter à cet aspect, il est probable que le médicament vasodilatateur entraînent

une réduction de la précharge beaucoup plus importante que celle observée chez des sujets sains. Ainsi, une surveillance attentive de ce paramètre et un remplissage vasculaire rapide et adéquat sont essentiels pour leur sécurité.

Cependant, même lorsque un remplissage vasculaire adéquat est maintenu, les patients atteints de PAF continuent à présenter une grande incidence d'épisodes d'hypotension. En l'absence d'altérations du rythme, ces épisodes sont le résultat de chutes, parfois brusques, de la résistance vasculaire systémique à des valeurs qui peuvent atteindre un quart ou un tiers des valeurs normales (5,6).

### **Assistance circulatoire: - médicaments**

Étant donné que c'est par vasodilatation que les patients atteints de PAF présentent une pression artérielle basse, les surnommés agonistes «purs» des récepteurs alpha-adrénergiques (noradrénaline et phényléphrine) sont les médicaments de choix pour le traitement des épisodes d'hypotension (à condition, bien sûr, que le remplissage vasculaire soit approprié). Comme l'utilisation de ces médicaments est fréquente, il est nécessaire de les avoir toujours à disposition, tout comme l'équipement adéquat pour pouvoir, si nécessaire, réaliser leur administration par infusion continue (5).

De plus, il convient de noter que ces patients ont des réponses différentes aux divers médicaments circulatoires.

1. Comme le contrôle parasympathique du cœur est absent dès le début précoce de la maladie, l'atropine (un parasympatholytique) n'a pas la capacité d'augmenter la fréquence cardiaque chez la plupart des patients, même lorsqu'elle est administrée à des doses élevées, comme 0,04 mg par kg de poids corporel (2).
2. Il est documenté que l'isoprénaline possède une action hypotensive chez les patients atteints de PAF (à des amplitudes beaucoup plus élevées que celles observées chez la population normale), sans doute à cause de l'association de son effet sur les récepteurs adrénergiques bêta 2 avec la dénervation des barorécepteurs (12). Des rapports ponctuels mènent à supposer que la même chose se produit avec la dobutamine ou de petites doses de l'épinéphrine (2,6).
3. Une étude préliminaire suggère que la propre dopamine peut ne pas avoir la capacité vasoconstrictrice chez les patients atteints de PAF et peut présenter une action vasodilatatrice à une dose aussi élevée que 20 ug/kg/min (13). Quand ce médicament est capable d'augmenter la pression artérielle chez les patients atteints de PAF, il le fait surtout au détriment de la tachycardie et d'une augmentation du débit cardiaque parallèle à la fréquence cardiaque. Ainsi, il ne doit pas être un médicament de première ligne pour le traitement des situations d'hypotension intra-opératoire chez des patients atteints de PAF, où le plus gros problème est la vasodilatation (14).
4. Quant à l'éphédrine et bien que l'expérience ne soit que

ponctuelle, elle pourrait avoir une action réduite chez les malades avec un engagement autonome, car une grande partie de ses effets sont indirects. Ainsi, elle n'est pas recommandée en tant que médicament de première ligne lorsque une action rapide est nécessaire (2).

### **Pacemaker préalable - oui ou non?**

Les arythmies sont un aspect qui mérite aussi de l'attention. Le fait est que le système nerveux autonome a un rôle important dans sa genèse et donne aux arythmies, dans de nombreux cas, un caractère intermittent, c'est pour cela que l'enregistrement ECG par la méthode Holter fait toujours partie de l'évaluation pré-transplantation des patients atteints de PAF.

Le caractère intermittent et progressif de ses altérations de rythme recommande que les indications pour le *pacemaker* cardiaque soient plus larges chez les patients atteints de PAF sur liste d'attente pour transplantation que celles indiquées dans les lignes directrices applicables à la population en générale.

Ainsi, le Centre où l'on travaille, estime qu'il doit être insérer un *pacemaker* permanent, avant la transplantation du foie, à tout patient atteints de PAF qui présentent (15):

- tout changement de conduction, même si intermittent ou d'une magnitude qui, dans la population générale, serait considérée comme insignifiante en termes d'indication pour un *pacemaker* (par exemple AVB de 1er degré);
- toute histoire de syncope pour laquelle il n'a pas été possible de prouver une autre cause, même si aucune altération dans l'électrocardiogramme conventionnel ou dans l'enregistrement d'Holter de 24 heures ne soit observé.

Si, sur base de ces critères, le besoin d'un *pacemaker* permanent se fait sentir, celui-ci doit être obligatoirement implanté avant la chirurgie. Si cela est fait, 15-20% des patients atteints de PAF se présenteront avec cet équipement au moment de la transplantation et dans ce cas, aucune donnée ne suggère que les arythmies soient un problème plus grave dans cette maladie que dans la population en générale (5).

Il convient de noter que, dans notre expérience, les patients atteints de PAF qui nécessitent d'un *pacemaker* ont une survie à l'année significativement plus faible (77,3% vs. 92,6% chez les patients atteints de PAF sans *pacemaker*), ce qui suggère que les altérations du rythme et de la conduction, même peu importantes, doivent être considérées comme un facteur de risque qui aggrave le pronostic de la transplantation (15).

### **Troubles digestifs et malnutrition**

Les troubles digestifs, dépendants de la dysfonction autonome, font également partie du tableau typique de la PAF.

Dès les stades très précoces de la maladie, on observe un retard de la vidange gastrique, ce qui produit un sentiment constant de

satiété et qui contribue à une perte d'appétit, car l'estomac est toujours plein (15).

En ce qui concerne l'anesthésie, cela conditionne deux choses complètement différentes (2,5):

La première est que ces patients présentent un risque particulier d'aspiration pulmonaire lors de l'induction et de la récupération anesthésique, devant être manipulés selon les «normes pour les patients avec l'estomac plein.»

La seconde est que, vu la précocité des altérations digestives (qui peuvent précéder les symptômes de la neuropathie périphérique) et puisqu'elles incluent également la diarrhée et la constipation (dans un stade ultérieur), ces patients souffrent souvent de malnutrition, qui, comme on le sait, est un facteur général de risque pour la chirurgie.

Cet aspect exige une approche prudente dans la période postopératoire, car elle n'est pas corrigée par la transplantation et il peut y avoir le besoin d'un traitement pharmacologique avec, en fonction des situations, des antiémétiques, des prokinétiques, des laxatifs ou des anti diarrhéiques.

### Altérations du système urinaire

En ce qui concerne la dysfonction rénale pour les transplantations hépatiques dans la PAF, il y a une certaine controverse sur le sujet. Classiquement, la PAF était considérée comme une amylose qui épargnait le rein, au contraire amyloses primaires, comme on les appelait alors. Néanmoins, une proportion des patients, qui n'est pas très élevée mais qui a une certaine signification, présente un degré variable de dysfonction rénale (17,18). D'autre part, le rein des patients atteints de PAF présente un certain degré d'infiltration amyloïde, mais cela ne semble pas être la principale cause du dysfonctionnement.

Des changements qui dépendent de la dysfonction autonome, comme les altérations de motilité vésicale et du fonctionnement sphinctérien et les infections qui en découlent ont probablement un rôle plus important en ce qui concerne les lésions rénales que l'infiltration d'amyloïde.

Dans les premières années de transplantation hépatique, plusieurs centres ont communiqué des rapports suggérant que les patients atteints de PAF avaient une plus grande incidence d'insuffisance rénale après la transplantation hépatique que le reste des autres patients, mais les résultats du service où nous travaillons va clairement dans le sens opposé (2).

Néanmoins, il est recommandable que les patients atteints de PAF soient traités comme des patients à risque à cause des problèmes rénaux, à travers une surveillance étroite de la diurèse et d'une intervention rapide en cas d'oligurie. Si cela est fait soigneusement, nous pensons qu'il n'y a pas de raisons que l'on puisse observer une plus grande incidence de complications dans ce domaine que celle enregistrée chez les autres patients.

### PAF non-Met30

Il est connu que la PAF est une maladie qui peut être sous-jacente de différentes anomalies biochimiques.

La plupart des transplantations de PAF effectuées dans le monde et presque tous les cas portugais sont Valine-Méthionine 30. La quasi-totalité de ce qui est publié sur les problèmes périopératoires de ces patients et, par conséquent, ce qui a été écrit ci-dessus se réfère à des patients atteints de cette mutation (ATTR Met30).

Dans de nombreux cas, les patients atteints d'autres anomalies biochimiques ont des tableaux cliniques relativement similaires à ceux décrits pour la PAF Met30. En l'absence d'études spécifiques ou d'expériences avec d'autres mutations, les stratégies périopératoires de patients non-Met30 ne devraient pas, en principe, être très différentes de celles utilisées chez les patients Met30 (2).

Toutefois, il convient de noter que, en termes de risque opératoire, le tableau clinique de certaines mutations plus rares peut inclure une insuffisance cardiaque ou une dysfonction rénale à un stade relativement précoce de la maladie, ainsi, dans ces cas, une attention particulière doit être accordée à ces aspects.

### Bibliographie

1. Holmgren G, Ericzon BG, Groth CG, Steen L, Suhr O, Andersen O, Wallin BG, Seymour A, Richardson S, Hawkins PN, et al. Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. *Lancet* 1993; 341: 1113-6.
2. Viana JS. Alterações cardio-circulatórias nos doentes com Polineuropatia Amiloidótica Familiar durante o Transplante Hepático estudo da sua incidência, fisiopatologia, resposta à terapêutica e modo de prevenção (Tese). Edição do Autor, Coimbra 2001.
3. Eriksson P, Boman K, Jacobsson B, Olofsson B-O. Cardiac arrhythmias in familial amyloid polyneuropathy during anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1986; 30: 317-20.
4. Maciel L. Anaesthetic management of a patient with familial amyloid polyneuropathy of the portuguese type. *Can J Anaesth* 1989; 36: 209-11.
5. Viana JS, Vieira H, Bento C, Neves S, Seco C, Furtado AL. Intraoperative management of liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy Met30: what has changed in the last 10 years? *Transplant Proc* 2003; 35: 1121-2.
6. Viana JS, Bento C, Vieira H, Neves S, Seco C, Elvas L, Coelho L, Ferrão J, Tomé L, Perdigo R, Craveiro AL, Providência LA, Furtado AL. Haemodynamics during liver transplantation in familial amyloidotic polyneuropathy: study of the intraoperative cardiocirculatory data of 50 patients. *Rev Port Cardiol* 1999; 18: 689-97.
7. Freitas AF, Azevedo S, Maciel L. Defective cardiovascular autonomic responses in familial amyloidotic polyneuropathy. In: Glenner GG, Costa PP, Freitas AF, eds. *Amyloid and amyloidosis*. Amsterdam/Oxford-Princeton: Excerpta Medica 1980: 106-12.
8. Freitas AF. The heart in portuguese amyloidosis. *Postgrad Med J* 1986; 62: 601-5.
9. Freitas AF. Sistema Nervoso Autônomo e aparelho cardiovascular: um paradigma de auto-organização, complexidade e caos. *Rev Port Cardiol* 2000; 19: 161-91.
10. Latson TW, Ashmore TH, Reinhart DJ, Klein KW, Giesecke AH. Autonomic reflex dysfunction in patients presenting for elective surgery is associated with hypotension after anesthesia induction. *Anesthesiology* 1994; 80: 326-37.
11. Burgos LG, Ebert TJ, Asiddao C, Turner LA, Pattison CZ, Wang Cheng R, Kampine JP. Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy. *Anesthesiology* 1989; 70: 591-7.
12. Carvalho MJ, Van den Meiracker AH, Boomsma F, Man in't Veld AJ, Freitas J, Costa O, Freitas AF. Improved orthostatic tolerance in familial amyloidotic polyneuropathy with unnatural noradrenaline precursor L-threo-

- 3,4-dihydroxyphenylserine. *J Auton Nerv Syst* 1997; 62: 63-71.
13. Viana JS, Seco C, Coelho L, Martins R, Elvas L, Providência LA, Furtado AL. Dopamine does not increase Systemic Vascular Resistances in dysautonomic patients with Familial Amyloidosis Met30 - preliminary report of an evaluation in patients waiting for liver transplantation. *Eur J Anaesth* 2003; 90 (Suppl): 161-2.
  14. Viana JS, Bento C, Vieira H, Neves S, Seco C, Perdigoto R, Craveiro AL, Furtado AL. Requirements of circulatory support during liver transplantation: are the patients with familial amyloidosis different from the other patients? *Transplant Proc* 2000; 32: 1652-3.
  15. Viana JS, Romero A, Vieira H, Neves S, Bento C, Seco C, Perdigoto R, Ferrão J, Elvas L, Providência LA, Furtado AL. Cardiac pacing in patients subjected to Liver Transplant for Familial Amyloidosis Met30 - evaluation of a 10-year experience with 143 patients. *Eur J Anaesth* 2003; 90 (Suppl): 49.
  16. Monteiro JG. The digestive system in familial amyloidotic polyneuropathy. *Am J Gastroenterol* 1973; 60: 47-59.
  17. Lobato L, Beirão I, Guimarães SM, Droz D, Guimarães S, Grünfeld JP, Noël LH. Familial amyloid polyneuropathy type I (Portuguese): distribution and characterization of renal amyloid deposits. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 940-6.
  18. Lobato L, Beirão I, Silva M, Fonseca I, Queiros J, Rocha G, Sarmiento AM, Sousa A, Sequeiros J. End-stage renal disease and dialysis in hereditary amyloidosis TTR V30M: presentation, survival and prognostic factors. *Amyloid* 2004; 11: 27-37.

**Correspondance:**

Prof. Doutor Joaquim da Silva Viana  
Serviço de Anestesiologia  
Hospitais da Universidade de Coimbra  
Praceta Dr. Mota Pinto  
3000-075 COIMBRA  
jvviana@huc.min-saude.pt

# Réhabilitation dans la polyneuropathie amyloïde familiale

## *Rehabilitation in Familial Amyloidotic Polyneuropathy*

**Adelino Resende Barbosa**

Service de Physiatrie et Unité Clinique de Paramiloidose, Hôpital Général de Santo Antonio, Porto.

### Résumé

Il s'agit d'un article sur la réhabilitation de la PAF depuis Corino de Andrade jusqu'à aujourd'hui. Il commence par une note historique et aborde ensuite trois aspects: les ulcères trophiques, les fractures pathologiques et le programme d'exercices. Dans les deux premiers, l'importance d'une bonne confection d'orthèses dans sa prévention est mise en évidence. Pour les programmes, ils sont focalisés, en premier lieu, sur l'entraînement de force avec des exercices dynamiques et une stimulation électrique et les problèmes posés par la présence de *pacemaker* chez la plupart des patients sont évoqués. Puis, on décrit l'entraînement aérobique et l'influence que la neuropathie autonome dans l'évaluation, et dans le traitement. Les résultats d'une étude sur des malades avant et après la transplantation hépatique sont présentés.

**Mots-clés:** exercice, réhabilitation, polyneuropathie amyloïde familiale, transplantation hépatique

### Abstract

This article refers to Familial Amyloidotic Polyneuropathy (FAP) rehabilitation since Andrade's time until today.

It has a historical introduction, followed by three important issues: trophic ulcers, pathologic fractures and exercise program. A good orthosis confection is one of the main points for trophic ulcers and pathologic fractures prevention. The exercise program usually used in our patients is based in strength training with dynamic exercises and electrical stimulation. The great majority of them used pacemaker devices, so the inherent problems associated with these stimulators are also referred.

Description of the aerobic training used, as well as autonomic neuropathy influence on the evaluation and treatment of this patients are also reviewed.

Some preliminary results about exercise influence in before and post-hepatic transplant patients with FAP are presented.

**Key words:** Exercise, rehabilitation, familial amyloidotic polyneuropathy, hepatic transplantation.

## Histoire

Dans les années 70, j'ai commencé à travailler au Centre d'études de Paramiloidose. Les deux premières infirmières de réhabilitation venaient d'arriver au Service de Neurologie et pour Corino de Andrade la collaboration d'un médecin avec une inclination vers ce domaine avait tout son sens. Il m'a chargé de certains patients de l'hôpital et de la PAF, même s'il disait que "tous en ont besoin". Je pensais que, comme pour toute maladie chronique, l'objectif de la réadaptation était la manutention fonctionnelle du patient et que pour la PAF, sans atteinte directe de la fibre musculaire, l'exercice était bénéfique. Je voulais de la mobilisation et du renforcement musculaire. Je n'étais pas apologiste de l'électrostimulation, bien que je connaisse les résultats de son utilisation directe par Egas Moniz (1). Comme objectif supplémentaire, le traitement des ulcères trophiques, fréquents et de mauvais pronostic, a été recommandé. Ainsi, laissant aux infirmières la mobilisation, j'ai commencé à appliquer directement l'exercice ; en ce temps-là, il servait à améliorer la force musculaire des segments atteints par la maladie. Sacrifiant l'efficacité à la sécurité, je réalisais un travail dynamique avec des charges très faibles, ce qui peut expliquer l'absence de gains de force et de résistance mais pas la fatigue démontrée par les patients. Que ce soit pendant les intervalles entre deux séries ou après 24 heures, la fatigue apparaissait et la récupération était lente et tardive. Même Corino de Andrade s'interrogeait sur la fatigue et a voulu démarrer certains projets pour l'étudier. L'aspect positif, en ce temps-là, a été le début de l'utilisation d'attelles pour corriger le steppage, faites à partir d'un moulage qui offrait une sécurité et permettait aux patients une autonomie pendant plus de temps. Pour le traitement des ulcères, nous cherchions une décharge possible et la prévention des infections. Mais avec les attelles, de nouveaux endroits d'ulcération apparaissaient, en particulier malléolaire, ce qui démontrait un besoin de précision dans leur fabrication et leur ajustement.

## Ulcères trophiques - un problème à éviter

En 1999, j'ai décidé de reprendre les consultations. Beaucoup de choses avaient changé et un nouveau regard sur la PAF et la réhabilitation était peut-être possible. Le premier patient datait le

début des symptômes à trois ans plus tôt: ses pieds lui brûlait la nuit, il ne sentait pas bien ses jambes et il n'était pas très sûr dans la marche. Debout, on pouvait voir une zone violette et la griffe dorsale de l'hallux (hyperextension de l'articulation métatarsophalangienne). En vue postéro-antérieure, léger valgus unilatéral calcanéen. Couché, la zone violette disparaissait, il y avait une sécheresse de la peau et un amincissement du coussinet graisseux plantaire avec une luxation antérieure de la partie qui couvre la tête des premiers métatarses (Fig. 1). Tout comme des zones de pression à ces endroits. Les sensibilités superficielles étaient réduites au-dessous des genoux, la griffe était réductible et la marche possible sur les talons et sur la pointe des pieds. La neuropathie sensitive et la neuropathie autonome étaient installées. Cette dernière est la cause de la sécheresse de la peau et de l'amincissement du coussinet graisseux qui constitue généralement l'appui plantaire physiologique. Tout comme la thermorégulation, qui résulte de l'équilibre entre la vasorégulation sympathique et le métabolisme local. La neuropathie motrice débutait à peine, elle est à l'origine de la griffe et du valgus calcanéen. J'ai prescrit des appuis plantaires (semelles) sur tout le long du pied, doigts inclus, pour maintenir l'extension des phalanges, éviter l'aggravation de la griffe et l'installation de nouvelles zones de pression tant sur la face dorsale que la face palmaire des doigts (Fig. 2). En utilisant un matériau capable d'absorber les charges et ayant une bonne mémoire élastique, tel que le sorbothane. Avec un renforcement de l'arc interne pour éviter la rétraction du fascia plantaire. Ainsi qu'une barre rétrocapitale pour soulever la tête des métatarses afin d'éviter le développement de la seconde phase de la griffe (flexion de l'interphalangienne) et la subluxation de l'articulation métatarsophalangienne du premier rayon, facteur mécanique endogène d'ulcération. Et aussi un coin pronateur du côté déformé à cause de problèmes des péroniers, de façon à équilibrer le pied. En garantissant que les chaussures disposent d'un espace suffisant pour contenir les pieds et les semelles dans une posture convenable et qu'ils soient construits dans un matériau disperseur de chaleur.



Figure 1. Luxation du coussinet graisseux



Figure 2. Griffe d'Hallux



Figure 3. Fracture pathologique

En d'autres termes, en anticipant des mesures qui s'opposeraient au cours pathomécanique habituel de la PAF et qui empêcheraient



l'installation d'ulcères trophiques. Il était temps d'élaborer un tableau des différents stades et inclure dans le stade II le patient décrit (Tableau 1).

**Tableau I - Différents stades**

Stade I	Altération sensibles et autonomes
Stade II	Atteinte motrice, sans attelles
Stade III	Atteinte motrice, avec attelles
Stade IV	Fauteuil roulant

### Fractures pathologiques - autre problème à prévenir

Dans le stade II, le patient y restera peu de temps car nous avons prescrit des attelles plus tôt. Pour plusieurs raisons: démarche plus physiologique; amélioration de la proprioceptivité; prévention des altérations biomécaniques; prévention des ulcères et des fractures pathologiques; moins de fatigue. Le patient a eu besoin d'elles en moins d'un an. Ce sont des attelles AFO (anklefoot-orthèses) et elles doivent être prescrites avec prudence, bien confectionnées et souvent ajustées à une jambe progressivement atrophiée. Elles doivent s'étendre de la tête du péroné jusqu'à la tête des métatarses, se terminant en biseau pour éviter une hauteur qui pourrait être favorable au développement de la griffe. Dans un matériau thermomaléable, résistant mais souple comme le polypropylène. Ainsi que résistante pour assurer une stabilité antéro-postérieure et flexible pour permettre des angulations compatibles avec la marche. C'est d'ailleurs le dessin de l'attelle et les bords du pied qui permettent de donner une stabilité médio-latérale, compromise par le défaut des chaînes latérales. Les attelles seront recouvertes d'une doublure monobloc, sans coutures, munie d'un rembourrage protecteur de la crête du tibia uni au velcro. Lorsqu'il faut utiliser en simultané des semelles et des attelles, nous utilisons des chaussures modelées, aussi esthétiques que possible, pour assurer un espace intérieur suffisant pour permettre un bon alignement des différents segments et éviter la latéralisation du centre de gravité. Tous ces détails pour obtenir une marche fonctionnelle et pour empêcher l'apparition de fractures pathologiques du pied, du genou et même de la hanche. Surtout du genou - condyles fémoraux, plateau tibial, rotule (Fig. 3). Mélange de neuropathie sensitive (absence de douleur entant qu'alerte, proprioceptivité modifiée), de neuropathie autonome (mauvaise irrigation, altération du métabolisme du calcium) et de neuropathie motrice (déficit de la force, réponse motrice ralentie), la fracture pathologique, qui évolue souvent en une arthropathie de Charcot, représente un problème. Le traitement conservateur est impossible et une solution chirurgicale est difficile étant donné la faible résistance de l'os et de sa mauvaise consolidation. A cette époque de transplantations, les fractures pathologiques et les ulcères trophiques ont retiré des respectives listes des patients qui, autrement, auraient déjà réalisé l'intervention. La solution est de prévenir, avec l'adéquation des alignements et des matériaux, avec des ajustements opportuns et aussi des exercices réalisés le plus tôt possible, exercices que je vais aborder ci-dessous.

### Programmes d'exercices

Au cours des quatre dernières années, j'ai traité 67 patients. Douze étaient au stade I, 21 au II, 31 au III et deux au IV. Vingt-quatre étaient en attente d'une transplantation hépatique, 22 l'avaient déjà subie et 21 ont terminé le programme avant et après la transplantation. L'objectif n'est pas seulement le maintien mais aussi l'amélioration fonctionnelle du patient. Pour atteindre cet objectif, il faut viser l'amélioration de trois aspects: la force maximale, qui est nécessaire, par exemple, pour soulever un objet lourd du sol, l'endurance, qui permet de marcher avec un sac de courses dans la main pendant plus de 15 minutes, et la résistance qui permet au patient de supporter une matinée à l'hôpital - les ascenseurs, les secrétariats, les attentes, les couloirs et éventuellement quelques escaliers. Les deux premiers sont des aspects principalement périphériques, musculaires, la résistance est surtout centrale, cardio-respiratoire. Les programmes sont le cœur de la réhabilitation, ils sont basés sur l'exercice et l'électrostimulation. Les orthèses que j'ai mentionnées plutôt sont complémentaires et visent, en premier lieu, à prévenir puis à éviter que l'*impairment* se transforme en *disability*. Ce sont de programmes courts de huit semaines, le temps minimum pour obtenir des gains soit centraux soit périphériques. Trois séances, une heure et demie par semaine. Elles sont composées par la concentration, un entraînement aérobique, un entraînement en force, la détente et le retour au calme. On commence par une observation clinique avec une évaluation de la condition physique, à partir d'elle, nous réalisons un programme qui sera exécuté pendant huit semaines, après quoi il y a une nouvelle évaluation.

### Entraînement de force

La force est évaluée grâce aux dynamomètres, plus simples ou plus complexes, en Kg, en Newton ou en Couple. J'utilise le *handgrip*, plusieurs appareils de musculation et un isocinétique. Je détermine la capacité maximale de chaque groupe musculaire et en partant de ce chiffre, j'établis la charge d'entraînement soit par rapport à la force-maximale soit par rapport à la force-endurance. Je décide également le nombre de séries à réaliser, le nombre de répétitions dans chaque série et les temps de pause. J'utilise presque toujours le travail dynamique pour créer des modifications de la longueur de la fibre sans augmenter significativement sa tension et permettre la contraction / relaxation, bénéfique à la circulation du sang (2). Comme l'isométrie est présente à de nombreuses occasions, comme dans l'activité des muscles posturaux ou dans les groupes extenseurs des membres supérieurs, lorsque le patient doit utiliser des béquilles, il doit s'entraîner. D'autant plus que ce type de travail crée une grande tension dans la fibre sans déplacement (l'actine ne glisse pas sur la myosine) ce qui produit une compression des petites artères et une restriction de la circulation sanguine, avec une grande surcharge hémodynamique (3). J'entraîne de petits groupes à chaque fois, moins d'1/7 de la masse musculaire totale, et en dehors des séries, de façon à éviter l'effet systémique et

l'hypertension systolique. J'enseigne au patient à respirer et à éviter les blocages musculaires avec l'utilisation fréquente de Valsalva, augmentation de la pression intrathoracique, et l'hypertension. La fatigue des muscles respiratoires est, par ailleurs, l'une des causes les plus fréquentes de la fatigue générale.

Pour travailler les muscles dénervés (cotation 3 du *Medical Research Council*), j'utilise régulièrement l'exercice actif, mais il y a des situations où j'utilise la stimulation électrique. Je choisis le courant en fonction de la courbe d'intensité / durée préalablement effectuée, c'est la meilleure façon d'optimiser ses effets (4) - c'est ce que je fais dans la faiblesse des péronés et du vaste interne, dans ce cas pour recentrer la rotule et permettre l'efficacité du quadriceps fémoral dans son ensemble. Je l'utilise aussi pour éveiller certaines unités motrices peu accessibles à la contraction active, dans le cas des intrinsèques de la main. Et, dernièrement, dans les muscles totalement dénervés dans la pré-transplantation, en prévoyant une réinnervation possible après la transplantation.

La possible interférence de la stimulation électrique avec les *pacemakers* que pratiquement tous les patients utilisent a été controversée. Les auteurs sont en désaccord, même quand les électrostimulateurs sont bipolaires et qu'ils sont placés dans des zones éloignées du *pacemaker*. J'utilise la stimulation électrique quand les *pacemakers* sont bipolaires DDDR, heureusement ils le sont presque tous aujourd'hui, avec une sécurité apportée par des études qui considèrent qu'il y a un blindage suffisant dans ces *pacemakers* (5).

Le programme de gain de force vise en premier lieu l'hypertrophie des fibres musculaires des unités motrices non touchées par la neuropathie, avec une augmentation du nombre et de la taille des myofibrilles, de l'augmentation de la myosine et du réseau capillaire. L'objectif est aussi l'amélioration métabolique grâce à l'augmentation des enzymes mitochondriales et glycolytiques dans les fibres. Afin que ces unités soient capables de fournir fonctionnellement les unités motrices affectées, bien qu'avec moins de *roulement* et une plus grande fatigue. Même pour de faibles charges de travail isométrique, la restauration enzymatique glycolytique est nécessaire, elle est obtenue par l'ingestion et l'absorption de protéines à travers un régime. Dans les dysfonctions autonomiques où il y a une absorption élevée, il faut réduire au minimum ce type de travail et alerter le patient de ce fait. Le fait qu'une des manières d'évaluation de la dysfonction autonome soit l'utilisation de l'*handgrip* dans un travail isométrique, démontre la relation entre eux et le besoin des soins que j'ai mentionné (6).

Les gains de force obtenus chez 44 patients, compte tenu de tous les groupes musculaires travaillés, a été de 8%. Je mets en avant la surprenante faiblesse trouvée dans les muscles paravertébraux et stabilisateurs du bassin où les gains ont été plus de 20%. En ce qui concerne les nouvelles zones d'atrophie après la transplantation, notamment les muscles des mains, les gains ont été faibles.

## Entraînement aérobique

J'ai mentionné précédemment que l'endurance permet au patient de rester toute une matinée à l'hôpital sans grande fatigue. Au fur et à mesure qu'il se déplace par les accès et les couloirs, il aura besoin de plus d'ATP. Et comme l'activité développée est de faible intensité et de longue durée, on utilise la voie aérobique, qui demande plus d'oxygène pour oxyder les hydrates de carbone et les lipides stockés, principales sources d'énergie. S'il n'en a pas en quantités suffisantes ou s'il est inconditionné, il devra probablement prendre des protéines musculaires. Puis, il aura besoin d'ingérer des aliments afin de restituer les substrats consommés et un certain temps pour le faire. Il aura certainement un avantage à faire un entraînement aérobique, il marchera mieux et se fatiguera moins. Les avantages découlent des adaptations induites dans le muscle squelettique - élargissement du réseau capillaire et hypertrophie des fibres avec une augmentation conséquente de la surface d'échange; augmentation du nombre et de la taille des mitochondries avec une amélioration de leur capacité enzymatique. Cela permettra au patient d'utiliser, pour effectuer la même activité, un apport plus faible de sang vers le muscle en raison de l'amélioration de l'extraction, avec un rythme cardiaque et une consommation d'oxygène plus faible. Le problème est que la neuropathie autonome peut limiter cette amélioration car le système nerveux autonome contrôle le rythme cardiaque et la redistribution du sang périphérique entre les groupes musculaires en activité et les zones moins défavorisées de l'organisme à ce moment-là (7).

Dans la première session du programme, le patient prend contact avec les ergomètres - tapis roulant, vélo ergomètre et cycloergomètre à bras, pendant plusieurs minutes, à faible intensité d'effort. Il prend aussi contact avec le pulsomètre et l'analyseur de gaz expirés, à travers lesquels il sera évalué. On lui recommande de se détendre sur le vélo et de, dès que possible, lâcher les barres latérales du tapis. Car le travail sur le vélo comprend un composant isométrique important (8) et le soutien des mains réduit la consommation d'énergie sur le tapis, ce qui fait perdre de la valeur à l'épreuve et à l'entraînement. C'est ainsi dans les stades I et II et chez de nombreux patients au stade III. Dans des stades plus avancés, lorsque la parésie oblige à l'utilisation de béquilles, l'évaluation et l'entraînement seront réalisés au cycloergomètre à bras. La première semaine est consacrée au patient pour qu'il puisse se familiariser à l'équipement, le programme et le besoin de trouver un rythme d'effort qui lui permet des niveaux stables de consommation. C'est la semaine d'adaptation. Durant la deuxième semaine, je réalise les examens de force déjà cités et l'épreuve d'aérobique de l'adaptation à l'effort. Je donne comme exemple le protocole du tapis car il est l'ergomètre le plus physiologique et il implique le plus grand volume de masse musculaire, pouvant apporter des améliorations proprioceptives. Trois minutes à 2,2 km/h; trois minutes à 2,9 km/h; trois minutes à 3,6 km/h; trois minutes à 4,8 km/h; trois minutes après repos actif. C'est un protocole de vitesse incrémental (car je n'utilise pas l'inclinaison du tapis) avec la mesure du rythme

cardiaque après chaque niveau trois minutes d'effort et après trois minutes de repos. L'épreuve est relativement facile à réaliser et permet de définir un maximum, qui est la fréquence cardiaque à 4,8 km/h ou au moment de l'interruption de l'épreuve à cause de la fatigue (échelle de Borg). C'est en fonction de ce maximum que l'on détermine la charge de l'entraînement.

La plupart des patients ont un *pacemaker* de fréquence cardiaque autorisée assez ample. Ainsi, et parce que les niveaux d'effort utilisés dans le programme sont loin de la fréquence cardiaque maximale théorique, ils ne constituent pas un grand problème.

Le problème se pose chez les patients présentant une dysfonction autonome très marquée et dont la réponse à l'exercice incrémental est ou paradoxal (alors que la charge augmente, la fréquence cardiaque diminue), ou peu prévisible (la fréquence cardiaque ne se comporte pas toujours de la même manière par rapport à l'augmentation de la charge). Ces patients ne peuvent pas être testés par l'épreuve de l'adaptation à l'effort. La solution est de réaliser un entraînement avec de faibles charges essayant de stabiliser la consommation. Chez sept patients, sur l'ensemble de 15 patients dans ces conditions, il a été possible d'atteindre, après huit semaines, un certain ajustement de la réponse à l'exercice incrémental, en d'autres termes, l'augmentation de la fréquence cardiaque à chaque niveau d'effort. Et ils ont même signalé des améliorations dans d'autres domaines de la dysfonction autonome.

En ce qui concerne le total des 44 patients étudiés, il y a eu des gains de résistance de 29%. Chez 24%, la fréquence cardiaque est devenue inférieure au dernier niveau d'effort et chez 7%, il y a même eu un changement du niveau maximal vers le niveau suivant.

Le score de qualité de vie évalué par le questionnaire SF36 s'est amélioré de 4% dans l'ensemble et de 6% dans la dimension physique, à la huitième semaine. La poursuite de l'étude jusqu'à présent centrée sur ces 44 patients peut contribuer à dissiper certains doutes, y compris l'évolution de la maladie après la transplantation.

#### **Bibliographie**

1. Lobo Antunes J. Numa Cidade Feliz. Lisboa. Gradiva, 1999
2. Serra Guíma J R. Cardiologia en el Deporte. Barcelona Springer, 1998; 4.
3. Seal DR, Whosburn RA, Hyanson PG et al. Increased Cardiovascular Response to Static Contraction of Larger Muscle Grup. J Apl Physiology, 1993; 54: 434-437
4. Toro JR. Electroterapia y Electrodiagnostico. Seleprinter. 1996; 2<sup>e</sup> Ed
5. Wiesinger G F et al. Neuromuscular Electric Stimulation in Herat Transplantation Candidates with Cardiac Pacemakers. Arch Phys Med Rehab. Vol 82. Oct 2001; 1476-1477.
6. Cory Talh et al. Autonomic Neuropathy. Department of Clinical Neurosciences, University of Calgary. 2005; 1-17.
7. Chiharro J L et al. Fisiología del ejercicio. Ed Panamericana. Madrid 1998; 7: 85-96.
8. Fajard R et al. Cardiac Structure and Function in Cyclist and Runners – Comparative Ecocardiograph Study. Br Heat 1984; 52: 124-129.

#### **Correspondance:**

Dr. Adelino Resende Barbosa  
Serviço de Fisiatria Hospital  
Geral de Santo António  
Largo Abel Salazar  
4099-001 PORTO, Portugal

# Dix ans d'un programme portugais sur le diagnostic présymptomatique dans des maladies neurologiques à début tardif:

Maladie de Machado-Joseph, maladie de Huntington et polyneuropathie amyloïde familiale (PAF) - ATTR V30M

## Ten Years of a National Programme for Presymptomatic Diagnosis in Late-Onset Neurological Disorders:

Machado-Joseph disease, Huntington disease and familial amyloid neuropathy type I – ATTR V30M

Jorge Sequeiros

Centre de Génétique Prédictive et Préventive, Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire et Institut des Sciences Biomédicales Abel Salazar, Université de Porto de l'Université de Porto.



*«Nous sommes de brèves feuilles où dorment  
des oiseaux d'ombre et de solitude.  
Nous sommes uniquement des feuilles et leurs rumeurs.  
Incertains, incapables d'être une fleur,  
même la brise nous perturbent et nous fais trembler.  
C'est pourquoi, à chaque geste que nous faisons  
chaque oiseau se transforme en un autre être ».*  
(Version française de l'auteur)

*Eugénio de Andrade*  
(*As Mãos e os Frutos* (Les mains et les fruits), 1948)

### Résumé

Le protocole de conseil génétique et d'évaluation psychosociale pour le test présymptomatique (TPS), élaboré pour la maladie de Machado-Joseph (MMJ) en 1995, a été élargi à la PAF en 1999. Pendant 10 ans, nous avons reçu plus de mille demandes de TPS pour des maladies neurologiques d'apparition tardive, dont 62 pour le MMJ, 141 pour la maladie de Huntington et 685 pour la PAF. 85% des demandeurs sont arrivés à la session de résultats: 49% étaient porteurs et 51% non-porteurs. Les femmes étaient prédominantes (59%). La plupart avait déjà une famille. La principale motivation a été le désir de savoir (48%), suivie par la préoccupation des enfants qu'ils avaient déjà (15%); et seulement après, le désir d'avoir des enfants sans leur passer le gène de la maladie (13%).

83 questionnaires ou demandes de diagnostic prénatal ont été réalisés, mais seulement 38 procédures (23 biopsies des villosités chorioniques et 15 amniocentèses). Relativement aux gestations de 20 fœtus porteurs, 19 ont été interrompues. Dans 1/3 des cas de DPN, le membre du couple à risque d'être le porteur n'avait pas encore été testé, ce qui a été une situation très difficile en termes de conseil génétique, étant donné les limitations de temps et la possibilité de plusieurs événements adverses dans une courte période.

Notre expérience a démontré qu'avec un conseil génétique approprié et une évaluation et un suivi psycho-social, il était possible d'éviter, en grande partie, les effets adverses des mauvaises nouvelles, obtenir une bonne adaptation au nouveau statut génétique et un bien-être psychologique, au bout de six mois. Bien qu'ils adhèrent plus et aient une meilleure réponse au TPS, les personnes à risque pour la PAF devront continuer à recevoir le même protocole de consultations.

Les données disponibles de ces évaluations, nous ont également permis de démontrer que 196 porteurs asymptomatiques de la PAF n'avaient pas de niveaux psychopathologiques pré-test différents des non-porteurs testés: anxiété, dépression et somatisation ne semblent pas être des biomarqueurs de la PAF ATTR V30M.

**Mots-clés:** Tests prédictifs, diagnostic prénatal, biomarqueurs, anxiété, dépression, somatisation.

### Abstract

Our protocol of genetic counselling and psychosocial evaluation for presymptomatic testing (PST) of Machado-Joseph disease (MJD), created in 1995, has been applied to familial amyloid neuropathy (FAP) ATTR V30M, since 1999. After 10 years, we received almost one-thousand requests for PST in late-onset neurological disorders, including 62 for MJD, 141 for Huntington disease, and 685 for FAP. 85% of all consultands reached the results session: 49% were carriers, and 51% non-carriers. Women predominated (59%). Most already had a family. The main motivation for testing was their willing to know (48%), followed by their concern with children they already had (15%); only then, came the wish to have children and not to pass them the disease gene (13%).

We received 83 inquiries about or actual request of prenatal diagnosis (PND), but only 38 invasive procedures were performed (23 chorionic villous sampling and 15 amniocenteses). Out of 20 gestations of carrier foetuses, only 19 were terminated. Among all, 1/3 were simultaneous requests for PST and PND, i.e., the partner at risk had not yet been tested; this poses a very difficult situation in counselling, given time constraints and the potential for several adverse events in a very short period.

Our experience showed that with appropriate genetic counselling and psychosocial evaluation and follow-up, the adverse effects of receiving the bad news can be avoided almost to a full extent, and a healthy adaptation to the new genetic status and psychological well-being achieved, by six months after results delivery. Although test adhesion is larger and their psychosocial response is usually better, persons at risk for FAP must still receive the same protocol of counselling.

Data from pre-test evaluations showed that psychopathological variables in 196 carriers were not different from non-carriers: anxiety, depression and somatisation do not seem to be biomarkers for FAP ATTR V30M.

**Key words:** Predictive testing, prenatal diagnosis, biomarkers, anxiety, depression, somatisation.

# Brève histoire du Centre d'Études de Paramiloidose

## *A Brief History of the Portuguese Amyloid Research Centre*

**Paulo Pinho e Costa**

Centre d'Études de Paramiloidose de l'Institut National de Santé Dr. Ricardo Jorge, Porto (Portugal);  
Département de Pathologie et d'Immunologie Moléculaire de l'Institut des Sciences Biomédicales Abel Salazar de l'Université de Porto.

### **Résumé**

Le Centre d'Études de Paramiloidose a été intégré dans l'Institut de Neurologie de l'Hôpital Général de Santo António, en 1972, et a été dirigé par Corino de Andrade jusqu'à sa retraite à 82 ans, en 1988 ; lui a succédé Pedro Pinho e Costa, de 1988 à 1998. Tout au long de son histoire, le Centre d'Études de Paramiloidose a réuni une grande partie de tous ceux qui ont consacré, à l'étude et au suivi de la polyneuropathie amyloïde familiale beaucoup de leur temps et engagement, réunissant des intérêts différents et des personnalités parfois contradictoires autour d'un objectif commun, qui s'est manifesté en une centaine de publications et une dizaine de thèses de doctorat. Quelques-uns des événements les plus marquants de ce développement sont rappelés ici.

**Mots-clés:** polyneuropathie, amylose, paramiloidose, Corino de Andrade

### **Abstract**

The present day Amyloid Research Centre was created next to the Institute of Neurology of the Hospital Geral de Santo António in 1972, under the leadership of Corino de Andrade, until his retirement, in 1988, at the age of 82. His successor, Pedro Pinho e Costa, directed the Centre from 1988 to 1998. In the course of its history, the Amyloid Research Centre congregated a large proportion of those that, in Portugal, dedicated their time to the study and care of familial amyloid polyneuropathy, bringing together diverging interests and sometimes antagonistic personalities around a common purpose that expressed itself in hundreds of publications and nearly a dozen doctoral theses. Some of the most relevant steps in its development are here recalled.

**Key words:** polyneuropathy, amyloidosis, hereditary, Corino de Andrade

Corino Andrade, après la publication dans la revue *Brain*, en 1952 (1), de son travail pionnier sur la polyneuropathie amyloïde familiale (PAF), et faisant partie de la consolidation du service de Neurologie qu'il a fondé en 1940 avec l'Hôpital Général de Santo António, a vu étendre son prestige et son influence dans le milieu médical et institutionnel, ce qui lui a permis de donner corps à ses idées sur le développement de la recherche, dans lequel, comme dans presque tout, il a été visionnaire. Il promeut ainsi la création de l'Institut de Neurologie (IN) de l'Hôpital Général de Santo António, en janvier 1969 pour le développement de la recherche dans le domaine de la neurologie, institut qui absorbera en 1972, par ordonnance ministérielle, l'inopérant Centre d'Études de Paramiloidose (CEP), créé par le Décret-Loi portugais n° 43074, du 13 juillet 1960. Ce premier "centre d'étude" était un organisme dépendant de la Direction Générale de la Santé (je rappelle qu'il n'existait pas encore de Ministère de la Santé), qui fonctionnait avec l'Institut d'Assistance aux Lépreux, et dont les compétences étaient définies ainsi par le décret-loi portugais:

*Article n°2 - Il est de la responsabilité du Centre de réaliser des travaux nécessaires pour individualiser et caractériser les différents aspects relatifs à l'étiopathogénie de la maladie en question et d'étudier les moyens les plus appropriés pour son traitement.*

*Il est aussi de sa responsabilité de:*

- a) Coordonner les études en cours, en maintenant les chercheurs mutuellement informés;*
- b) Promouvoir le dépistage des malades, leur observation et leur internement.*

Perçu comme une structure de coordination avec un grand penchant assistentiel, il était doté de départements Nord, Centre et Sud, et d'une commission directive comptant jusqu'à sept (!) éléments. Le Prof. Silva Horta présidait et le Dr. Corino Andrade dirigeait le département Nord. Malgré les désaccords et les faiblesses structurelles compréhensibles, compte tenu de la réalité sociale de l'époque, il est resté opérationnel pendant qu'il recevait le généreux soutien des NIH nord-américaines, de 1961 à 1968, en plus du soutien plus ponctuel de la FCG. Avec la fin des subventions des États-Unis, il y a eu une période de crise, qui a été surmontée avec l'aide du Dr. Aloíso Coelho, qui a suggéré l'intégration du CEP à l'Institut National de Santé Dr. Ricardo Jorge (Portugal), dont la délégation à Porto était dirigée par lui à l'époque. Cela s'est réalisé en 1972, comme mentionné ci-avant, le CEP était un centre de recherche en dehors des murs de l'Institut National de Santé Dr. Ricardo Jorge (Portugal), opérant dans l'Hôpital Général de Santo António, en liaison avec l'Institut de Neurologie. Le modèle trouvé lui permettait de recevoir une subvention régulière, qui était gérée avec une grande indépendance et qui a permis beaucoup de développements futurs. Le CEP a une commission directive de trois éléments, présidé par le Dr. Corino, ayant comme membre de la commission João Resende et António Falcão de Freitas. En 1980, le Dr. João Resende est remplacé par Pedro Pinho e Costa, chercheur qui dirigeait le Laboratoire de Neurochimie de l'IN.

Bien qu'ayant atteint la limite d'âge en 1976, Corino de Andrade reste à la barre du CEP (et de l'IN) jusqu'en 1988, au moment où il prend sa retraite définitive à 82 ans. Il est remplacé à la direction du CEP par Pedro Pinho e Costa. En 1990, Maria João Saraiva rejoint la direction.

Tout au long de cette première période, il y a eu une augmentation substantielle de l'activité du CEP/IN, en particulier dans le domaine de la recherche biochimique, centrée sur le laboratoire de Neurochimie. A la fin de 1976, son responsable, à la recherche de meilleures conditions, décrivait ainsi la situation présente:

*"Le minuscule laboratoire de neurochimie du Département des Maladies Neurologiques occupe actuellement le même espace qu'il occupait il y a 15 ans lors de son inauguration. Si, en cette année de 1961, rien ne se passait dans ce laboratoire et dont l'espace servait à organiser des fêtes et des célébrations, le panorama est, aujourd'hui, très différent. Au fil des années, un travail de recherche s'est développé, ce qui a exigé l'introduction de techniques spécialisées et d'équipement qui s'est empilé sur les tables, les murs et le sol. Toutefois, le laboratoire a été doté de son propre personnel, avec quatre personnes qui y travaillent à temps plein. Simultanément, il y passe des stagiaires de diverses catégories et origines (...) Ces gens qui se rassemblent ici (heureusement à des moments différents) se dispute les bancs, les gobelets et les 40 m2 avec plus ou moins de courage. Mais une chose est certaine - le manque d'espace est telle qu'il empêche un travail organisé et son développement naturel ».*

À cette période, se produisent les événements les plus importants de l'histoire de la recherche de la PAF au Portugal: en 1978 Pedro Pinho e Costa et son équipe - Arlinda Figueira et Fernanda Bravo - lient la protéine amyloïde de la PAF avec la pré-albumine/transthyréline (2); en 1979, est organisé à Povoia de Varzim, avec beaucoup de succès, le III Symposium International sur l'Amylose; et en 1983, Maria João Saraiva identifie la mutation V30M chez les malades portugais (3). Avec un curriculum aussi prestigieux, en 1984, l'Hôpital Général de Santo António cède enfin les actuelles installations, dans l'ancien siège du CICAP, bien que transitoirement et à titre temporaire. Le CEP, pleinement assumé en tant que pôle de recherche sur la PAF, a maintenant une bibliothèque, des cabinets de consultation et des laboratoires de radio-isotopes et de culture cellulaire, réunissant de nombreux collaborateurs de différentes institutions. Je me souviens que de quelques-uns des collaborateurs de longue date qui s'y joignirent: de l'Hôpital Général de Santo António, Paula Coutinho, Resende Barbosa et Antonio Guimarães; de la Faculté de Médecine de Porto, les collaborateurs du Prof. Falcão de Freitas, Luis Maciel et Mario Jorge Carvalho; du tout récent Institut des Sciences Biomédicales Abel Salazar, dont la commission installatrice appartenait au Dr. Corino, et avec lequel un protocole de collaboration a été établi, Maria João Saraiva, Alda Sousa et Ana Margarida Damas. Beaucoup d'autres pourraient être cités, comme on peut le constater

par les nombreuses communications dans des congrès et par les publications dans des revues nationales et internationales dans lesquelles le CEP est désigné comme l'institution d'accueil des différents auteurs. Un exemple de cela est le premier symposium international sur la PAF et d'autres maladies liées à la transthyréline, qui a eu lieu à Granja en septembre 1989, et plus tard, en octobre 1995 à Lisbonne, le symposium Ciba «the nature and origin of amyloid», associé au troisième symposium international sur la PAF et d'autres maladies liées, et au deuxième *workshop* sur la transplantation hépatique dans la PAF, les derniers grands événements dans l'organisation desquels le CEP a joué un rôle majeur dans l'organisation.

Dans les années 90, il se produit une série d'événements qui vont influencer de manière décisive le développement du CEP. Après l'adhésion du Portugal à la Communauté Européenne, une ambitieuse restructuration du système scientifique national a été lancée, incorporée dans les programmes SCIENCE et PRAXIS XXI, qui crée de nouveaux centres de recherche principalement centrés dans les universités, y compris dans l'Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire, auquel le CEP (et l'Institut National de Santé Dr. Ricardo Jorge (Portugal)) s'est associé dès le début. Il était prévu de transférer l'intégralité du CEP vers le nouveau bâtiment de l'IBMC, mais l'évolution naturelle des institutions et la réalité des liens étroits du CEP avec l'activité clinique, a conduit à la séparation définitive du groupe de recherche dirigé par Maria João Saraiva, donnant lieu à l'Unité d'Amyloïde de l'IBMC en 1997.

À la même époque, vu le partenariat entre le CEP et l'Hôpital Général de Santo António, un ambitieux programme d'essais cliniques a débuté, menant développement d'immunofiltres pour l'aphérèse sélective de la transthyréline (4). Pour cet effet, l'Hôpital Général de Santo António, en 1991-92, sur les terrains de l'ancienne CICAP, a fait construire de toutes pièces, une unité d'immuno-épuración qui dispose de propres laboratoires et de deux salles de traitement. Les essais cliniques ont débuté en 1993, mais il n'a jamais été possible de réunir les conditions techniques et économiques pour dépasser le stade exploratoire. La dernière session d'aphérèse a eu lieu en 1999.

La reformulation de la Loi Organique de l'Institut National de Santé Dr. Ricardo Jorge (Portugal) en 1993 (DL 307/93), comprend encore le CEP. Je cite l'article portugais pertinent:

*Article n°23 - Centre d'Études de Paramiloidose.*

*Il est de la responsabilité du Centre d'Études de Paramiloidose de:*

- a) *Promouvoir la recherche sur la polyneuropathie amyloïde familiale et d'autres maladies liées, dans leurs aspects étiopathogéniques, cliniques, thérapeutiques et de récupération;*
- b) *Promouvoir l'étude épidémiologique des maladies mentionnées dans le paragraphe précédent, en particulier en ce qui concerne la perspective des familles, des patients et des porteurs des mutations subjacentes;*

- c) *Promouvoir des actions de prévention des maladies mentionnées grâce à un diagnostic précoce des porteurs de la mutation et grâce au conseil génétique;*
- d) *Collaborer, dans son domaine d'action, à l'assistance clinique prodiguée aux patients par les différentes institutions dépendantes du Ministère de la Santé, ainsi qu'à l'enseignement médical pré et post-universitaire.*

Bien que superficiellement, cela n'a pas introduit de grands changements, à part une plus grande importance donnée au dépistage et aux actions de prévention, et la réduction de la direction du CEP pour un unique directeur, cette restructuration coïncide avec un processus graduel d'absorption administrative par l'Institut National de Santé Dr. Ricardo Jorge (Portugal), qui a abouti à une perte de subvention de fonctionnement régulier, partiellement compensée par l'intégration, en 1999, en personnel de l'institution, des éléments qui y travaillaient dans des conditions précaires.

En vertu d'une législation distincte qui a émergé au fil des années, le CEP s'est vu attribuer des responsabilités dans la certification de la maladie afin d'obtenir des avantages sociaux pour les malades et l'attribution d'aides techniques. Cela a été possible avec la collaboration de l'Hôpital Général de Santo António, qui réalise la coordination des consultations à travers une propre unité - l'Unité Clinique de Paramiloidose - ces consultations se déroulent en grande partie dans les locaux cédés au CEP par l'Hôpital Général de Santo António.

Pedro Pinho e Costa, dont la personnalité a marqué la dernière phase de développement du CEP, et qui assurait encore la direction de la Délégation de Porto à l'Institut National de Santé Dr. Ricardo Jorge (Portugal), prend sa retraite en 1998. Il n'a toujours pas été remplacé. Le CEP a été placé à la dépendance fonctionnelle de la Délégation de Porto de l'Institut National de Santé Dr. Ricardo Jorge (Portugal), dans le cadre du nouveau Centre de Biopathologie, gardant comme mission fondamentale de maintenir opérant le Registre Portugais de Paramiloidose, déjà expérimenté dans ce domaine, car il a à sa garde le registre clinique historique, depuis le premier effectué par Corino de Andrade en 1939.

Tout au long de son histoire, le CEP a rassemblé la plupart de ceux qui ont consacré beaucoup de leur temps et de leur engagement à l'étude et au suivi de la PAF, réunissant des intérêts différents et des personnalités parfois antagoniques autour d'un objectif commun, qui s'est manifesté en de centaines de publications et une douzaine de thèses de doctorat, raison suffisante pour que cela soit mentionné ici.

#### **Bibliographie**

1. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy. Familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain* 1952; 75:408-427.
2. Costa PP, Figueira AS, Bravo FR. Amyloid fibril protein related to prealbumin in familial amyloidotic polyneuropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75:4499-4503.
3. Saraiva MJM, Birken S, Costa PP, Goodman DS. Amyloid fibril protein in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. Definition of molecular abnormality in transthyretin (prealbumin). *J Clin Invest* 1984; 74:104-119.
4. Regnault V, Costa PMP, Teixeira A, Saraiva MJM, Stoltz JF, Costa PP, Rivat C. Specific removal of transthyretin from plasma of patients with familial amyloidotic polyneuropathy. Optimization of an immunoadsorption procedure. *Intern J Artif Organs* 1992; 15:153-159.

#### **Correspondance:**

Prof. Doutor Paulo Pinho e Costa  
Centro de Estudos de Paramiloidose  
R. D. Manuel II  
4050-345 PORTO, Portugal  
Tel/ Fax: +351-226066149/ +351-226068114  
paulocosta@insa.min-saude.pt



## Base de dados terminológica

Com o intuito de facilitar a consulta da base de dados terminológica, esta última será entregue em versão CD e encontrar-se-á anexada ao relatório. Desta forma, com um simples gesto, é possível pesquisar o termo graças à opção de procura do programa Excel, aceder aos sítios presentes com um só clique e, ainda, visualizar na totalidade, ou de forma mais pormenorizada, os termos presentes na base de dados terminológica.

Na tabela seguinte, encontrar-se-á toda a terminologia retirada do texto de partida e que foi alvo de pesquisas, com o intuito de encontrar o termo equivalente e, assim, criar uma base de dados terminológica extensa que cumpra com a sua função inicial, isto é ajudar o tradutor a manter uma consistência terminológica e, ainda, ajudar os leitores, caso eles tenham dúvidas ou que lhe surjam questões quanto ao tipo de vocabulário usado.

A base de dados terminológica digital (CD) é composta por várias secções, tanto na língua de partida como na língua de chegada, e nela constam informações tais como o termo, a sigla, o sinónimo, a definição do termo e a fonte onde a definição foi retirada.

<b>Termo em português</b>	<b>Termo em francês</b>
"tangles" neurofibrilares	enchevêtrement neurofibrillaire
3-nitrotirosina	3- nitrotyrosine
Å	angström
actina	actine
albumina	albumine
amilóide	amyloïde (substance)

amilóide cutânea	amyloïde cutané
amilóide laríngea	amyloïde du larynx
amiloidose	amyloïdose
aminoácido	acide aminé
amniocentese	amniocentèse
eletroforese capilar	électrophorèse capillaire
anatomopatológica	anatomopathologique
anemia macrocítica hipocrómica	anémie macrocytaire hypochrome
anemia normocítica normocrómica moderada	anémie normocytaire normochrome modérée
angiopatia congófila	angiopathie congophile
antieméticos	antiémétique
Apolipoproteína	apolipoprotéine
apoptose	apoptose
artropatia de Charcot	arthropathie de Charcot
atropina	atropine
autossómica dominante	autosomique dominante
axonopatia	dégénérescence axonal
biglicano	biglycane

biópsia	biopsie
birrefringência	biréfringence
blástócito	blastocyste
borborigmo	borborygme
cadeia polipeptídica	chaîne polypeptidique
cadeias leves $\kappa$ ou $\lambda$ (formas AL)	chaînes légères $\kappa$ et $\lambda$ (formes AL)
carcinoma medular da tiróide	carcinome medullaire de la thyroïde
cardiomiopatia	cardiomyopathie
cardiomiopatia restritiva	cardiomyopathie restrictive
caspase efectora / efetora	caspase effectrice
catalase	catalase
cintigrafia com metaiodobenzilguanidina (MIBG) - I123	scintigraphie à la métaiodobenzylguanidine
cirrose	cirrhose
citotósicos	cytotoxique
codeína	codéine
colesterina	cholestérine
degenerescência lardácea do fígado	dégénérescence graisseuse du foie
denina	adénine

detecção / deteção imunoenzimática (ELISA)	détection immuno-enzymatique
detecção / deteção imunoquímica (western Blotting)	détection immunochimique (Western blot)
disautonomia	dystonie neurovégétative
disfagia	dysphagie
disfunção neuronal	dysfonctionnement neuronal
dislipidemia	dyslipidémie
disquesia	dyschésie
distrofia	dystrophie
diurese	diurèse
dobutamina	dobutamine
domperidona	dompéridone
dor nevrálgica	douleur névralgique
ecocardiografia	échocardiographie
efedrina	éphédrine
electromiografia / eletromiografia	electromyographie
encefalopatia metabólica	encéphalopathie métabolique
endocrinopatia	endocrinopathie
endoneural	endoneural

enzimas glicolíticas	enzymes de la glycolyse
enzimas mitocondriais	enzymes mitochondriales
epidemiológico	épidémiologique
epitélio retiniano pigmentado	épithélium pigmentaire rétinien
eritropoietina	érythropoïétine
esofagite	oesophagite
espectrometria / espetrometria de massa	spectométrie de masse
esteatose	stéatose hépatique
estudo urodinâmico	étude urodynamique
etiopatogenia	etiopathogénie
febre mediterrânica familiar	fièvre méditerranéenne familiale
fenilefrina	phényléphrine
fenotípico	phénotypique
fibrilha	fibrille
fibrilogénese	fibrillogénèse
fibrinogénio	fibrinogène
fludrocortisona	fludrocortisone
focagem isoelétrica	focalisation isoélectrique

fraccionamento electroforético / fracionamento eletroforético	fractionnement électrophorétique
gabapentina	gabapentine
gânglios autonómicos	ganglions autonomes
gânglios raquidianos	ganglions rachidiens
gastroparesia	gastroparésie
gel de electroforese / eletroforese	électrophorèse sur gel
Receptor dos produtos finais de glicosilação avançada RAGE	glycation avancée
glomérulo renal	glomérule rénal
guanina	guanine
hemodiálise	hémodialyse
hepatectomia	hépatectomie
hipercolesterolemia familiar	hypercholestérolémie familiale
metatarsofalângica	métatarso-phalangienne
hiperextensão	hyperextension
hiperimmunoglobulinemia	syndrome d'hyperimmunoglobulinémie avec fièvre périodique
hipotensão ortostática	hypotension orthostatique
HTA (hipertensão arterial)	hypertension artérielle
imunoglobulina	immunoglobuline

imunohistoquímica	immunohistochimie
incubação	incubation
inibidores da bomba de prótons	inhibiteurs de la pompe à protons
insulina	insuline
isoprenalina	isoprénaline
isosquísómero	isoschizomère
isótopos radioactivos / radioativos	isotope radioactif
lardiforme	lardiforme
leptomeninge	leptoméninge
lipocalina associada à gelatinase neutrofilica (NGAL)	(NGAL) lipocaline associée à la gélatinase des polynucléaires neutrophiles
loperamida	lopéramide
macrófago	macrophage
metaloproteinase-9	métalloprotéinase-9
corante metacromático	colorant métachromatique
metionina	méthionine
metoclopramida	métoclopramide
microalbuminúria	microalbuminurie
midodrine	midodrine

mieloma múltiplo	myélome multiple
miosina	myosine
monitorização ambulatória da pressão arterial	mesure ambulatoire de la pression artérielle
monómero	monomère
mórula	morula
multissistémica	multisystémique
nefropatia	néphropathie
nervo ciático	nerf sciatique
nervo sural	nerf sural
assintomático	asymptomatique
neurofisiológico	neurophysiologique
nerológico	neurologique
neurónios ganglionares	neurone ganglionnaire
neurotrofinas	neurotrophine
noradrenalina	noradrénaline
octreotide	octréotide
oligúria	oligurie
parassimpaticolítico	parasympatholytique



parenquima hepático	parenchyme hépatique
parenquima cerebral	parenchyme cérébral
pé pendente	steppage
perivascular	périvasculaire
peroxidação lipídica	peroxydation lipidique
piridostigmina	pyridostigmine
plasmaferese	plasmaphérèse
plexo braquial	plexus brachial
plexos coroideus	plexus choroïde
polineuropatia amiloidótica familiar	polyneuropathie amyloïde familiale
polipropileno	polypropylène
pré-albumina	préalbumine
prégabalina	prégabaline
procalcitonina	procalcitonine
procinético	prokinétique
prolactina	prolactine
proteinuria	protéinurie
proteólise	protéolyse

quadricípede femoral	quadriceps / quadriceps crural
receptores / recetores beta adrenérgicos	récepteurs bêta-adrénergiques
reflexo bulbocavernoso	réflexe bulbo-caverneux
refluxo gastroesofágico	reflux gastro-oesophagien
registro electrocardiográfico / electrocardiográfico de 24 horas (Holter)	enregistrement ECG par la méthode Holter
síndrome do túnel (ou canal) do carpico	syndrome du canal carpien
sistema nervoso autonómico	système nerveux autonome
sistema nervoso periférico	système nerveux périphérique
single stranded conformational polymorphisms	technique de SSCP (single strand conformation polymorphism ou polymorphisme de conformation des acides nucléiques simple brin)
transplantação hepática auxiliar	transplantation hépatique auxiliaire
transplantação hepático sequencial dito em "dominó"	transplantation Hépatique "Domino"
transtirretina	transthyréline
síndrome de febre periódica associada ao receptor do factor de necrose tumoral	TRAPS ou syndrome de fièvre périodique liée à un dysfonctionnement du récepteur de type 1A du TNF
TTR mutante pré-fibrilar	mutant TTR
tumor hepático primitivo	tumeur de foie primitive
tumores neuroendócrinos	tumeurs neuro-endocrines

valina	valine
valsalva	manœuvre de Valsalva
vasomotricidade periférica	vasomotricité périphérique
vítreo	vitré
$\beta$ -pregueada	feuillet bêta plissée

# Sinapse<sup>®</sup>

Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia

**Orgão oficial de:**

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

Versão electrónica: [www.spneurologia.org](http://www.spneurologia.org)

Indexada nas bases bibliográficas:  
EMBASE/ Excerpta Medica (Elsevier)  
SCOPUS (Elsevier)  
[www.Indxmp.com](http://www.Indxmp.com)

SUPLEMENTO 1

Volume 6 | Nº1

Maio de 2006

## Centenário do nascimento de Corino de Andrade



# Sociedade Portuguesa de Neurologia

## Direcção

### Presidente

António Freire Gonçalves (Coimbra)

### Vice-Presidentes

Maria Cristina Januário (Coimbra)

Maria José Sá (Porto)

Teresa Pinho e Melo (Lisboa)

### Tesoureiro

Dílio Alves (Matosinhos)

## Mesa da Assembleia Geral

### Presidente

Orlando Leitão (Lisboa)

### Secretários

José M. Lopes Lima (Porto)

Lívia Diogo de Sousa (Coimbra)

## Conselho Fiscal

### Presidente

Maria Helena Coelho (Lisboa)

### Voais

José Grilo Gonçalves (Coimbra)

José Vale dos Santos (Lisboa)

# Sinapse<sup>®</sup>

## Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia

### Órgão Oficial de:

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

Versão electrónica: [www.spneurologia.org](http://www.spneurologia.org)

Normas de publicação em [www.spneurologia.org](http://www.spneurologia.org)

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

### Administração

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

Secretariado: Lucinda Sequeira

## Ficha Editorial

### Director

José Barros (Porto)

### Conselho Editorial

Alexandre de Mendonça (Lisboa)

Belina Nunes (Matosinhos)

Fernando Pita (Almada)

Luís Negrão (Coimbra)

Mamede de Carvalho (Lisboa)

Paula Esperança (Lisboa)

### Conselho Científico

A. Bastos Lima (Porto)

A. Castro Caldas (Lisboa)

Catarina Oliveira (Coimbra)

Celso Pontes (Porto)

José M. Ferro (Lisboa)

J. M. Pereira Monteiro (Porto)

Luís Cunha (Coimbra)

Paula Coutinho (Feira)

Teresa Paiva (Lisboa)

### Sinapse<sup>®</sup>

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

Tel/Fax: 351-22-6001553

Correio electrónico: [spn.edi@spneurologia.org](mailto:spn.edi@spneurologia.org)

**Propriedade:** Sociedade Portuguesa de Neurologia

**Registo de Marca:** 358 268

(Instituto Nacional de Propriedade Industrial)

**ISSN:** 1645-281X

**Depósito Legal:** 172 674/01

**Tiragem:** 1200 exemplares

**Edição:** Publicação semestral;

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

**Preço unitário:** €10

**Assinatura anual:** €15

**Design:** Isabel Monteiro

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

**Produção da versão electrónica:** WEBlink, Lda.

### SINAPSE - Volume 6 - Número 1 - Suplemento 1

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

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

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

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

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

# Centenário do nascimento de Corino de Andrade

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

**Sinapse<sup>®</sup>**

Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia

SUPLEMENTO 1 | Volume 6 | Nº1 | Maio de 2006

Órgão oficial de:

Sociedade Portuguesa de Neurologia

Liga Portuguesa Contra a Epilepsia

Sociedade Portuguesa de Cefaleias

Sociedade Portuguesa de Estudos de Doenças Neuromusculares

Sociedade Portuguesa de Neuropatologia

Versão electrónica: [www.sneurologia.org](http://www.sneurologia.org)

Indexada nas bases bibliográficas:

EMBASE/ Excerpta Medica (Elsevier)

SCOPUS (Elsevier)

[www.indexmp.com](http://www.indexmp.com)



# Polineuropatia Amiloidótica Familiar de Tipo Português:

## do artigo original ao futuro

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



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

Maria de Lourdes Sales Luís

## Abstract

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Todos estes temas estão desenvolvidos nesta edição especial da "Sinapse".

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

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

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

#### Correspondência:

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

# Classificação das Amiloidoses

## Classification of Amyloidosis

Lúcia Lobato

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

### Resumo

#### Introdução

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

#### Objectivos

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

#### Desenvolvimento

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

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

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

#### Conclusões

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

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

### Abstract

#### Introduction

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

#### Objectives

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

#### Development

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

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

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

#### Conclusions

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

**Key words:** amyloidosis, amyloid proteins, hereditary, classification

## Introdução

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

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

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

## Desenvolvimento

### História

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Organização da classificação

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

**Tabela 1.** Classificação das amiloidoses: proteínas das fibrilas amilóides e seus precursores no homem.

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

\* 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-inflamatória pelo frio; HIDS: hiperimmunoglobulinemia D com febre periódica.  
D com febre periódica. \*\* Aguarda nomenclatura.

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

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

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

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

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

#### Amiloidoses hereditárias

##### Sistémicas

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

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

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

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

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

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

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

Opacidades vítreas – ATTR

Neuropatia – ATTR, AApoAI (G26R)

Cardiomiopatia restritiva – ATTR, AApoAI (mutação C terminal)

Insuficiência renal – AApoAI, AFibA $\alpha$

Amilóide hepática – AApoAI, ALys

Amilóide cutânea – AApoAI (mutação C terminal)

Amilóide laríngea – AApoAI (mutação C terminal)

Distrofia da córnea – AGels

A febre mediterrânica familiar (FMF), a síndrome periódica associada ao receptor do factor de necrose tumoral (TRAPS), a síndrome de Muckle-Wells, a síndrome familiar autoinflamatória pelo frio (FCAS) e a hiperglobulinemia D são doenças auto-inflamatórias hereditárias associadas a amiloidose AA. Caracterizam-se por episódios recorrentes de febre e inflamação localizada que afecta o abdómen, o tórax, o sistema musculo-esquelético e a pele (19, 20, 21, 22, 24). Estes períodos de inflamação são separados por intervalos livres de sintomas. Quatro destas doenças são nefropáticas, três são transmitidas de modo autossómico dominante e duas de modo autossómico recessivo (a FMF e a hiperglobulinemia D).

As proteínas associadas estão envolvidas no controle inflamatório, provavelmente regulando a apoptose leucocitária nos estádios precoces da cascata inflamatória. A proteína de fase aguda amilóide A sérica, quando aumenta na reacção inflamatória, deposita-se nos tecidos.

##### Localizadas

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

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

## Caracterização histológica do tipo de amilóide

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

## Controvérsias

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

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

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

## Conclusão

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

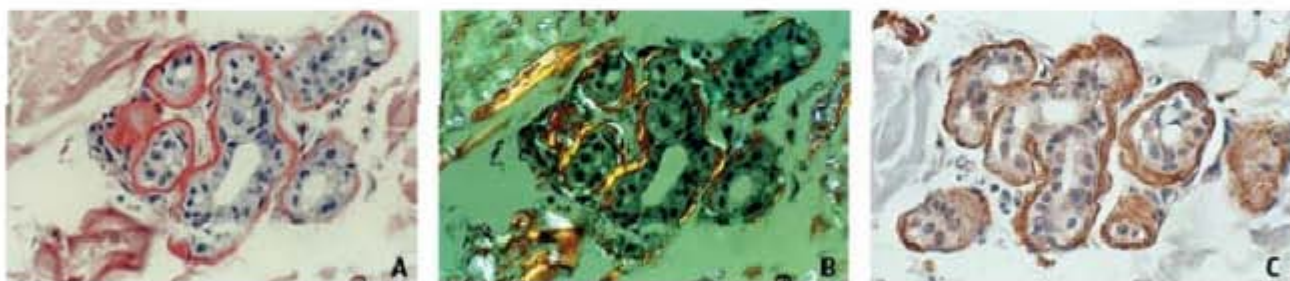


Fig. 1. Biópsia cutânea na polineuropatia amiloidótica familiar. A, técnica do vermelho do Congo, x200; B, técnica do vermelho do Congo com luz polarizada, x200; C, fixação anti-TTR, técnica imunoperoxidase, x200 (© Luísa Lobato, Paulo P Costa).

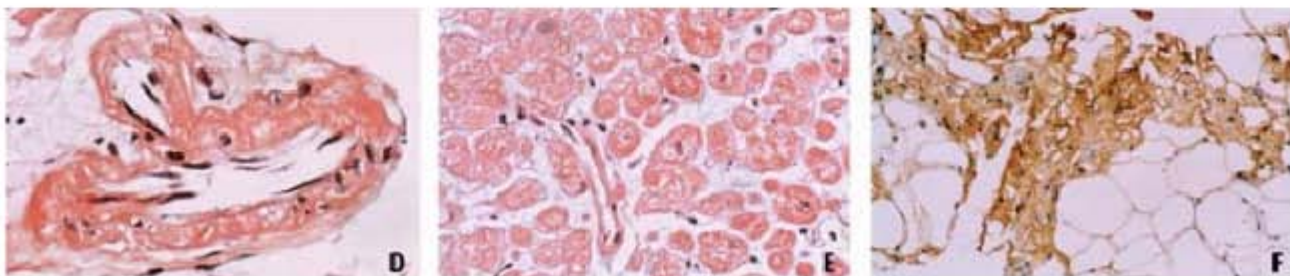


Fig. 2. Biópsia endomiocárdica em amiloidose associada a mieloma múltiplo de cadeias leves lambda. D, técnica do vermelho do Congo, x200; E, técnica do vermelho do Congo, x200; F, fixação anti-AL, técnica imunoperoxidase, x200 (© Luísa Lobato, Paulo P Costa).

## Bibliografia

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

## Agradecimentos

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

## Correspondência

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



# Patologia Molecular Associada à Polineuropatia Amiloidótica Familiar

## The Molecular Pathology of Familial Amyloid Polyneuropathy

Mónica Mendes Sousa<sup>1</sup>, António Guimarães<sup>2</sup>, Rui Fernandes<sup>1</sup>, José Barbas do Amaral<sup>3</sup>, Maria João Saraiva<sup>4</sup>

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

### Resumo

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

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

### Abstract

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

## Características patológicas da neurodegenerescência na PAF

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

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

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

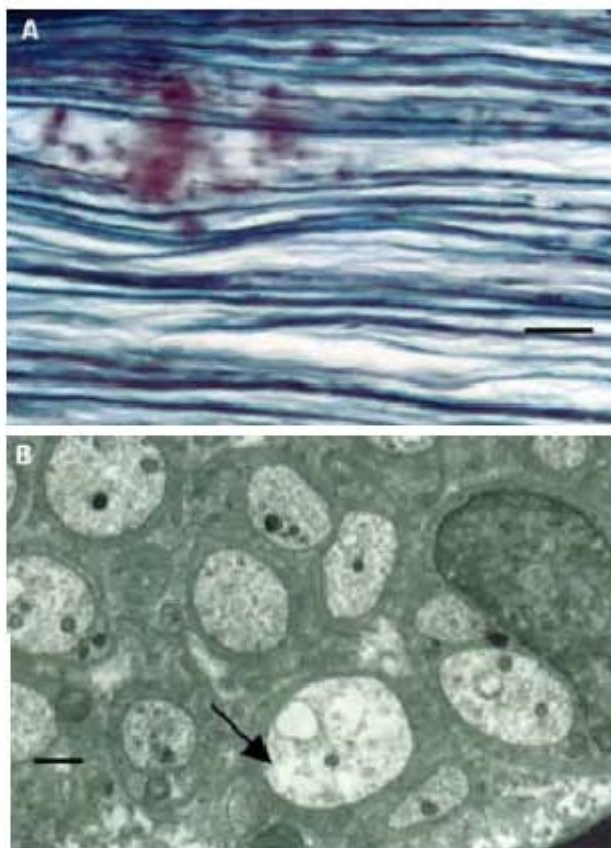
### A. Lesões de neurónios sensitivos e simpáticos

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

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

### B. Compressão do sistema nervoso por depósitos de amilóide

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



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

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

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

### C. Isquémia causada por deposição perivascular de amiloide

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

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

### Agregados não fibrilares tóxicos estão presentes nos nervos PAF

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

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

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

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

### A. Mecanismos pró-inflamatórios nos nervos PAF

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

### B. Papel do stress oxidativo na neurodegeneração associada à PAF

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

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

### C. Apoptose neuronal

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

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

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

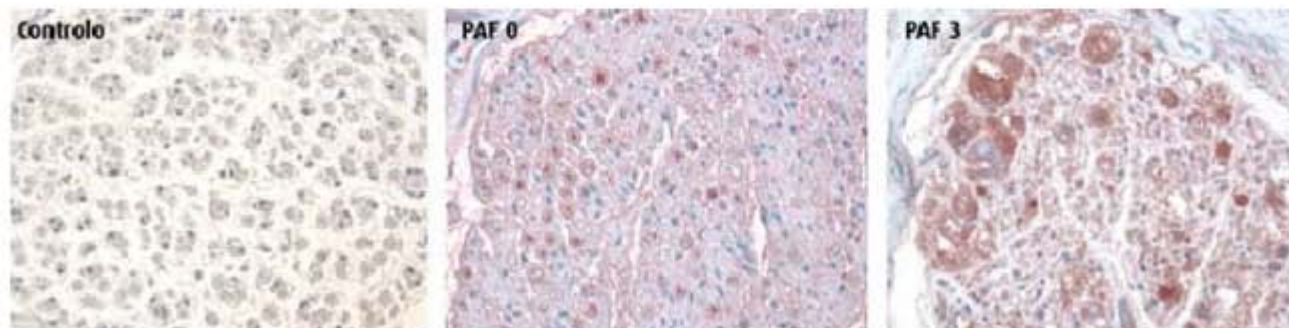


Figura 2. Stress oxidativo na PAF. Imunohistoquímica para iNOS de nervos de um indivíduo normal (esquerda), PAF0 (meio) e doente PAF3 (direita); ampliação de 40x.

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

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

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

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

com a patogénese na PAF.

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

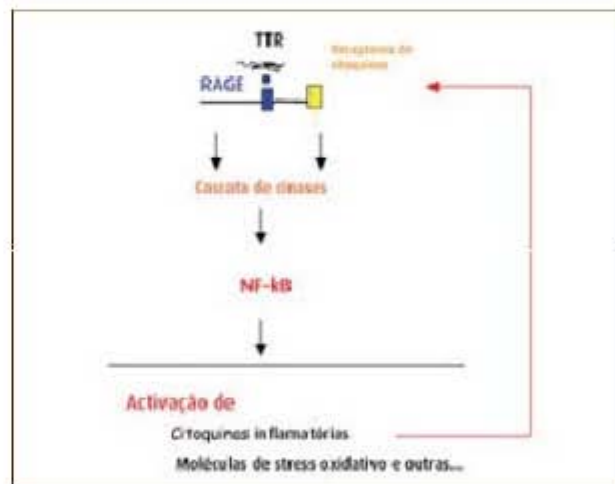


Figura 3. Hipótese para a sinalização molecular na neurodegenerescência na PAF: a interacção de agregados não fibrilares de TTR com receptores celulares despoleta cascatas de sinalização intracelular que resultam na neurodegenerescência axonal.

cionada com a morte celular observada (24).

### Conclusões

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

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

#### Bibliografia

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

#### Correspondência:

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

# Clínica e História Natural da Polineuropatia Amiloidótica Familiar

## *Clinical Manifestations and Natural History of Familial Amyloidotic Polyneuropathy*

Isabel Conceição

Serviço de Neurologia, Hospital Santa Maria, Lisboa

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

### Resumo

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

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

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

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

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

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

### Abstract

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

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

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

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

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

# Envolvimento Cardíaco na Polineuropatia Amiloidótica Familiar

## Cardiac Involvement in Familial Amyloidotic Polyneuropathy

Conceição Azevedo Coutinho

Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa

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

### Sumário

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

Em 74 doentes com TTRVal30Met positivo avaliámos o envolvimento cardíaco através dos seguintes exames: cintigrafias com metaiodobenzilguanidina (MIBG) -  $^{123}\text{I}$ ; monitorização ambulatória da pressão arterial; registos de Holter e ecocardiografia, e correlacionámos os resultados com a gravidade do envolvimento neurológico. Dos 74 patients, 77% mostraram diminuição da acumulação de MIBG, 53% alteração do padrão circadiano da pressão arterial, 44% aumento da espessura das paredes e/ou disfunção diastólica e 30% distúrbios da condução ou arritmias no Holter. Quarenta e nove doentes tinham envolvimento neurológico e 25 eram portadores assintomáticos. Os primeiros eram mais velhos, tinham menor captação de MIBG, menor percentagem de descida nocturna da pressão arterial e maior espessura do septo interventricular que o grupo assintomático. Concluímos que doentes com PAF tinham elevada incidência de desinervação cardíaca que antecedia, muitas vezes, o desenvolvimento das manifestações clínicas.

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

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

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

### Abstract

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

In 74 patients with TTRVal30Met mutation we assessed the cardiac involvement by means of  $^{123}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine (MIBG) myocardial scintigraphy, ambulatory blood pressure monitoring, 24-hour Holter recording and echocardiography and correlated the findings with the severity of the neurological status. Of the 74 patients, 77% showed decreased MIBG accumulation, 53% revealed altered circadian blood pressure pattern, 44% had either increase in wall thickness and/or diastolic dysfunction and 30% had conduction disturbances or arrhythmias in the Holter. Forty-nine patients had neurological involvement and 25 were asymptomatic carriers. Patients in the former group were older, had lower MIBG uptake, lower percentage of blood pressure decrease at night and higher septal thickness than the asymptomatic group. We concluded that FAP patients have a high incidence of cardiac denervation antedating, in most cases, the development of clinical manifestations.

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

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

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



## Nefropatia na Polineuropatia Amiloidótica Familiar *Nephropathy in Familial Amyloidotic Polyneuropathy*

Luísa Lobato

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

### Resumo

#### Introdução

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

#### Objectivos

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

#### Desenvolvimento

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

#### Conclusões

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

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

### Abstract

#### Introduction

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

#### Objectives

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

#### Development

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

#### Conclusions

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

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

# Introdução às Alterações Vésico-esfincterianas na Polineuropatia Amiloidótica Familiar

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

María João Andrade

Serviço de Fisiatria, Hospital Geral de Santo António, Porto

### Sumário

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

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

### Abstract

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

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

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

Miguel Mascarenhas Saraiva

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

**Sumário**

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

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

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

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

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

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

**Abstract**

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

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

Dysphagia vomits and gastroparesia are not the only putative factors for the severe loss of weight, which is a hallmark of this disease. There are evidences that these patients develop malabsorption. Small bowel bacterial overgrowth may be of particular importance in this disease. However there must be other factors that contribute to malabsorption. Malabsorption and malnutrition have a profound impact on the outcome of liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy.

Dysfunction of the lower digestive tract is frequent. Patients present with modifications in bowel pattern, borborigmi and faecal incontinence. Dyschesia is also frequent. Symptoms can be found in patients without sensorimotor neuropathy (SMN). Patients with SMN develop lately incontinence and diarrhoea. Functional evaluation showed several findings: alteration in anal reflexes, dysfunction of internal and external anal sphincters, of pelvic floor (dyssinergia), impairment of rectal sensation, hindgut dysfunction in patients with constipation, and high reactivity to rectal and colonic stimulation in patients with diarrhoea. Even if many of these alterations can be found in patients without SMN, its appearance results in a significant impairment.

There is not a significant improvement of gastrointestinal dysfunction after liver transplantation. Palliative treatments according to the predominant symptoms should always be considered.

# Emagrecimento e Desnutrição na Polineuropatia Amiloidótica Familiar de Tipo Português

## *Weight Loss and Undernutrition in Familial Amyloidotic Polyneuropathy of Portuguese Type*

Isabel Fonseca

Unidade de Nutrição e Unidade Clínica de Paramiloidose; Hospital Geral de Santo António, Porto.

### Sumário

A polineuropatia amiloidótica familiar de tipo português (PAF) é uma doença autossómica dominante, caracterizada pela deposição sistémica de uma variante da transtirretina. A perda de peso e a desnutrição são complicações frequentes da PAF.

Tal como em qualquer outra patologia, a desnutrição ocorre por diminuição da ingestão alimentar e/ou absorção nutricional e por aumento das perdas e necessidades nutricionais. No decurso da doença praticamente todos os doentes apresentam perturbações digestivas, o que contribui para explicar a perda de peso não intencional e a deterioração do estado nutricional. Nalguns casos o emagrecimento ocorre antes do aparecimento da sintomatologia gastrointestinal o que sugere uma possível alteração no metabolismo energético e aumento das necessidades nutricionais.

A amplitude e gravidade da desnutrição associada à PAF justificam a necessidade de intervir no seu curso e criar terapêuticas nutricionais eficazes. A intervenção nutricional pode prevenir e atenuar a perda de peso e diminuir o risco de desnutrição. Para isso é fundamental criar meios para que essa intervenção seja possível.

### Abstract

Familial amyloidotic polyneuropathy of Portuguese type (FAP-I) is an autosomal dominant disorder classified as systemic amyloidosis that is caused by mutated transthyretin. Weight loss and undernutrition are frequent and serious complications of FAP-1. The causes of malnutrition and nutritional deterioration in FAP-1 patients are multifactorial. Almost all patients develop gastrointestinal disturbances, which can explain the weight loss and deterioration of nutritional status. Metabolic rate may also increase in spite of decreases in energy intake, thus causing a significant increase in nutritional needs and further nutritional depletion.

Because undernutrition has been identified as a poor prognostic factor in disease outcome, prompt nutritional intervention is necessary. As nutritional support can lead to improvement in nutritional status, it is essential to have resources to make possible an appropriate nutrition intervention.

# Anemia na Polineuropatia Amiloidótica Familiar

## Anemia in Familial Amyloid Polyneuropathy

Idalina Beirão

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

### Resumo

A polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) de tipo português é a amiloidose hereditária mais frequente, causada por uma variante amiloidogénica da transtiretina com a substituição de metionina por valina na posição 30 (TTR V30M). Esta doença hereditária, autossómica dominante, tem uma grande prevalência em Portugal, que representa o maior foco mundial da doença, seguido pelo Japão e pela Suécia. A principal manifestação da doença é uma neuropatia sensitiva, motora e autonómica, mas outras manifestações como nefropatia (proteinúria e insuficiência renal), alterações oculares e hematológicas podem ocorrer. Anemia normocítica normocrômica moderada foi observada em 39% dos doentes PAF suecos e em 35 doentes PAF japoneses foi encontrada anemia macrocítica hipocrômica.

Em Portugal, foi realizado um estudo retrospectivo em 165 doentes PAF para determinar a prevalência e as características da anemia (hemoglobina <11 g/dl nas mulheres e <11,5 g/dl nos homens). Neste estudo foram avaliados a cinética do ferro, os níveis séricos de vitamina B12, de ácido fólico e de eritropoietina. Os níveis de eritropoietina observados foram comparados com os níveis esperados para a hemoglobina encontrada, e comparados com os valores observados num grupo de 46 indivíduos saudáveis, num grupo de 16 portadores assintomáticos de TTR V30M e num grupo de 14 doentes com insuficiência renal crónica de outras etiologias. Neste estudo, 24,8% dos doentes apresentaram anemia normocítica normocrômica, associada com níveis séricos de eritropoietina significativamente mais baixos que os observados no grupo controle saudável ( $P=0,003$ ). Os níveis de eritropoietina eram baixos para o grau de anemia e indetectáveis em 17,5% dos doentes. Estes baixos valores foram observados na ausência de anemia e de insuficiência renal e, por vezes, precediam a doença clínica. A produção de eritropoietina não foi agravada pela presença de disautonomia clinicamente evidente. Vinte doentes foram avaliados antes e após o transplante hepático e verificou-se que a produção inapropriada de eritropoietina se mantinha.

A anemia é uma manifestação comum nos doentes portugueses, e a baixa produção de eritropoietina assume um papel fulcral na sua génese. O transplante hepático mostrou ser ineficaz na correcção dos níveis de eritropoietina. Pelo contrário, observou-se uma correcção da anemia com a utilização da eritropoietina humana recombinante. A anemia da PAF deve ser considerada uma indicação para a utilização de eritropoietina humana recombinante fora do contexto de insuficiência renal.

**Palavras chave:** anemia, polineuropatia amiloidótica familiar, rim, eritropoietina, amiloidose, transtiretina

### Abstract

Familial amyloid polyneuropathy (FAP) Portuguese-type is the most common form of hereditary amyloidosis, caused by an amyloidogenic variant of transthyretin with a substitution of methionine for valine at position 30 (TTR V30M). This hereditary disease, of autosomal dominant transmission, has a high prevalence in Portugal. In fact, Portugal represents the largest focus of disease, followed by Japan and Sweden. The main expression of this disease is a sensorimotor and autonomic neuropathy, but other manifestations such as nephropathy (proteinuria and renal failure), ocular and haematological abnormalities can occur. Moderate normocytic normochromic anemia was observed in 39% of the Swedish FAP patients and macrocytic and hypochromic anemia was reported in a group of 35 Japanese FAP patients.

In Portugal, a retrospective cross-sectional study was undertaken to determine the prevalence and characteristics of anemia in 165 FAP patients. Iron status, vitamin B12, folates and erythropoietin levels were evaluated. The erythropoietin levels were compared to the expected levels for the haemoglobin presented, and compared to the values found in one group of 46 apparently healthy subjects, one group of 16 asymptomatic carriers of FAP-trait and a group of 14 non-FAP patients with chronic renal insufficiency. In this study, normocytic and normochromic anemia was present in 24.8% of symptomatic FAP patients, associated with significantly lower serum erythropoietin levels than healthy controls ( $P=0.003$ ). Erythropoietin levels were found lower than expected for the degree of anaemia and in 17.5% were undetectable. Low erythropoietin values were observed independently of the presence of renal failure or anemia and sometimes preceded clinical disease. No significant difference was found between patients with or without clinical autonomic dysfunction. Twenty patients were evaluated before and after liver transplant, and the defective production of erythropoietin remained.

Anemia in FAP type I is a common manifestation. The results clearly suggest a defective endogenous Epo production in the genesis of the anemia. Liver transplant proved to be ineffective to correct serum levels of erythropoietin. The use of recombinant human erythropoietin proved to be efficient in the treatment of these patients and should constitute an indication for recombinant human erythropoietin use outside the setting of uraemia.

**Key words:** anaemia, familial amyloid polyneuropathy, kidney, erythropoietin, amyloidosis, transthyretin

## Aspectos Psiquiátricos e Psico-Sociais nos Doentes com PAF

### *Aspectos Psiquiátricos e Psico-Sociais nos Doentes com PAF*

Alice Lopes

Unidade de Psiquiatria de Ligação e Psicologia da Saúde e Unidade Clínica de Paramiloidose; Hospital Geral de Santo António, Porto.

#### Resumo

Neste artigo pretende-se fazer uma revisão sobre os aspectos psicológicos e psiquiátricos ligados à polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) e chamar a atenção para a sua importância no contexto da evolução da doença e da necessidade de serem tomados em conta na organização dos cuidados a prestar a estes pacientes.

As características associadas à evolução da doença, ao início tardio, os elementos de incerteza presentes na vida destes pacientes podem predispor-los a uma maior vulnerabilidade emocional e por vezes a descompensações psiquiátricas.

São evidenciados alguns destes aspectos psicológicos, ligados nomeadamente ao transplante hepático.

#### Abstract

The aim of this article is to review psychological and psychiatric aspects in patients with Familial Amyloidotic Polineuropathy. These aspects may be very important in the evolution of disease, and they must be valued when services are organized.

The characteristics of disease evolution, the late onset, uncertainty elements always present in these patients lives may predispose them to a greater emotional vulnerability and psychiatric distress.

Some psychological aspects related to liver transplant in these patients are put in evidence.

## Diagnóstico Clínico da Polineuropatia Amiloidótica Familiar *The Clinical Diagnosis in Familial Amyloidotic Polyneuropathy*

Teresa Coelho

Serviço de Neurofisiologia e Unidade Clínica de Paramiloidose; Hospital Geral de Santo António, Porto

### Resumo

Na sua publicação do Brain, Andrade explicita os aspectos que considera fundamentais para o diagnóstico: uma neuropatia mista, autonómica, sensitiva e motora, familiar, que afecta adultos jovens dos dois sexos e que é caracterizada pela deposição de substância amilóide nos mais diversos tecidos. O conhecimento actual de uma maior diversidade clínica e de uma grande heterogeneidade genética veio criar novas dificuldades ao diagnóstico clínico.

A forma de apresentação da neuropatia e a existência ou não de uma história familiar clara podem provocar dificuldades particulares. Na maior parte dos casos o início da doença caracteriza-se pelo atingimento das pequenas fibras autonómicas e sensitivas. Nestes casos, a exuberância das queixas digestivas, genésicas ou esfinterianas pode mascarar os sintomas da neuropatia sensitiva. Por outro lado uma neuropatia de pequenas fibras cursa com um exame neurológico e uma electromiografia normal, o que pode levar a excluir este diagnóstico, sobretudo se não houver história familiar. Se a neuropatia for predominantemente sensitiva e motora, com um componente autonómico pouco marcado, ou se predominar a lesão cardíaca, renal ou ocular, sobretudo nos casos sem história familiar, este diagnóstico pode nem sequer ser lembrado.

Em Portugal o diagnóstico de PAF deve ser admitido sempre que estejamos perante uma neuropatia axonal crónica, sobretudo se houver envolvimento autonómico, e independentemente de haver história familiar.

### Abstract

Andrade, in his Brain publication stated clearly the criteria for the diagnosis of this new entity: A mixed neuropathy, with sensory, motor and autonomic involvement, running in families, affecting young adults of both sexes, with extensive amyloid deposition. Nowadays we know that the clinical presentation is more variable than previously thought and we know that genetic heterogeneity is the rule.

The type of neuropathy, the predominant involvement of other organs and the presence or absence of family history can prevent or delay the diagnosis. Due to the early autonomic small nerve fibers lesion main symptoms may be digestive, sexual or urinary, obscuring the classic sensory presentation. Small nerve fiber neuropathy courses with normal neurologic exam and normal electromyography. Erroneously, these results can exclude a neuropathy diagnosis. On the other side, whenever autonomic problems are discrete and cardiac, ocular and renal involvement predominates, FAP diagnosis may be easily dismissed.

In Portugal, when we face an axonal chronic neuropathy, particularly if autonomic symptoms coexist, FAP diagnosis should always be admitted, independently of a positive family history.

## Perspectiva histórica

### Os critérios de diagnóstico propostos por Andrade

As dificuldades do diagnóstico clínico da polineuropatia amiloidótica familiar (PAF), têm uma história de mais de sessenta anos, que começa nas primeiras observações de Andrade, em 1939, e se desenvolve ao longo dos numerosos avanços do conhecimento sobre a história natural da doença e a sua variabilidade, a sua etiologia e a sua patogénese.

Ter acesso ao ficheiro clínico e familiar do Hospital Geral de Santo António, actualmente sob a responsabilidade conjunta da Unidade Clínica de Paramiloidose e do Centro de Estudos de Paramiloidose, constitui uma oportunidade única de conhecer o percurso percorrido por Andrade na sua investigação, entre a primeira observação de uma doente, em 1939, a publicação principal na *Brain*, em 1952, e todo o trabalho subsequente. A leitura destes processos, escritos pelo punho de Andrade, revelou-se uma tarefa apaixonante e quase viciante. Por ali perpassam muitas das dúvidas e interrogações do seu trabalho.

Nas suas publicações iniciais (1,2,3) Andrade estabelece os critérios de diagnóstico: uma doença familiar, que afecta indivíduos jovens, que se apresenta como uma neuropatia autonómica, sensitiva e motora e que se caracteriza pela presença de substância amilóide nos mais variados tecidos. Este conjunto de características evoluiu naturalmente para uma lista de critérios de diagnóstico, critérios esses que até ao aparecimento do diagnóstico bioquímico e genético constituíram o *gold standard* do diagnóstico. Apesar de Andrade descrever casos de idade avançada e doentes sem história familiar, os doentes de mais de cinquenta anos e aparentemente esporádicos tiveram sempre um diagnóstico mantido sob reserva. Da mesma forma, nos raros casos em que a biópsia de nervo não apresentava substância amilóide, o diagnóstico era claramente negado, mesmo que existissem outros casos familiares confirmados.

### A descoberta do erro bioquímico e genético

A descoberta do erro bioquímico e genético e o desenvolvimento de técnicas laboratoriais acessíveis (4,5,6), vieram transformar os critérios de diagnóstico e permitiram responder a muitas dúvidas acumuladas ao longo de muitos anos de assistência clínica.

Aprendemos que o espectro das idades de início se estende entre os 19 e os 80 anos e que os doentes aparentemente esporádicos não são descendentes de progenitores vítimas de erros de diagnóstico ou de um desaparecimento precoce (7). Sempre que foi possível estudar os dois progenitores não afectados encontramos um portador

assintomático da mutação, que tanto pode permanecer sem sinais de doença até à morte em idade avançada como desenvolver sintomas anos depois do filho adoecer (8).

Aprendemos também que a substância amilóide não está sempre presente na biópsia de nervo ou da mucosa do tubo digestivo. Na nossa casuística encontramos um valor de 96% para as biópsias de nervo positivas para substância amilóide e 87% para as do tubo digestivo. Só o diagnóstico molecular permitiu ultrapassar estes problemas. E nalguns casos históricos mantemos dúvidas sobre o diagnóstico destes doentes.

### O reconhecimento da heterogeneidade genética e da variabilidade clínica

A identificação de um número sempre crescente de mutações patogénicas da transtirretina (TTR) e da sua ocorrência em todo o mundo (9) veio colocar novos desafios ao diagnóstico clínico. Em Portugal já foram identificadas três famílias com outras mutações da TTR e uma família com uma mutação do fibrinogénio (10, 11, 12). Em todos os casos que passaram pelo Hospital Geral de Santo António começou por haver um erro diagnóstico porque apenas foi realizado o estudo molecular dirigido à mutação mais comum, a TTRMet30. Só a persistência dos clínicos envolvidos obrigou depois a uma revisão dos diagnósticos e ao seu esclarecimento.

Também o reconhecimento de um espectro clínico mais amplo veio colocar novos desafios. A descrição de numerosos doentes com um claro predomínio da doença renal, tanto no início como ao longo da doença, obriga a considerar este diagnóstico em contexto muito diverso de uma consulta de Neurologia. Conhecemos, tanto da nossa prática, como da literatura (13), descrições de diagnósticos de amiloidoses primárias que se vieram a revelar amiloidoses hereditárias, algumas delas associadas à TTRMet30.

### Problemas dependentes da forma de apresentação clínica

#### Uma neuropatia de pequenas fibras

A PAF apresenta-se, com frequência, como uma neuropatia de pequenas fibras, onde sobressaem os sintomas sensitivos, acompanhados ou não de queixas de outros aparelhos e sistemas como cansaço, emagrecimento e obstipação.

Os doentes tendem a ser selectivos nas queixas que apresentam ao médico, escolhendo-os de acordo com a especialidade que consultam ou ignorando-os, por não os valorizarem ou até por terem dificuldade de os descrever. Uma das frases que oiço com frequência em relação aos sintomas sensitivos é: “nem sei dizer o que sinto”.



Estimulados a expressarem-se sem medo, reconhecemos então as descrições clássicas dos sintomas sensitivos provocados pela lesão das pequenas fibras, nomeadamente sensações de choque eléctrico, fisgadas de curta duração, picadelas, formigueiros, sensação de queimadura e hipersensibilidade ao toque da roupa. Ocasionalmente, estas queixas não se restringem às extremidades dos membros inferiores, tal como Andrade já tinha sublinhado. Quando assim é, a valorização das queixas pelo médico torna-se ainda mais difícil.

Nas fases iniciais estes sintomas são difíceis de objectivar, por ausência de anomalias no exame neurológico e na electromiografia convencional. Torna-se então importante recorrer a técnicas neurofisiológicas para estudo das pequenas fibras nervosas (14), como os testes de suor, a avaliação quantitativa da sensibilidade térmica e algica e os testes autonómicos.

Se a natureza peculiar desta neuropatia de pequenas fibras for desvalorizada, sobretudo nos casos de evolução mais lenta, em que esta fase se pode prolongar durante anos, avançar-se-á rapidamente para uma classificação da doença como tendo origem psicogénea.

### **Uma neuropatia axonal mista**

Em fases um pouco mais avançadas a neuropatia tende a lesar todo o tipo de fibras nervosas, apresentando-se como uma neuropatia sensitiva e motora com extenso envolvimento autonómico. Nestes casos, mesmo em doentes sem história familiar, esta hipótese de diagnóstico ocorre facilmente.

Casos há, no entanto, sobretudo em doentes mais idosos, em que as queixas autonómicas não são muito exuberantes, podendo até ser explicadas pela sobreposição de outros problemas de saúde ou pelo efeito de medicamentos. Nestes casos, só o seguimento do doente e a investigação detalhada de uma neuropatia axonal crónica e progressiva, permitirá chegar ao diagnóstico, muitas vezes por via indirecta.

### **Uma doença de apresentação variável**

Nos casos em que predominam sintomas digestivos, renais ou cardíacos, o diagnóstico clínico pode ser particularmente difícil, sobretudo se não existir história familiar prévia. Sabemos que nos casos em que predomina a doença renal, a idade de início se afasta da média e a percentagem de doentes sem história familiar é maior do que na população geral de doentes (15).

Assim sendo, tudo depende da capacidade de um determinado especialista valorizar o conjunto das queixas e conhecer esta patologia, para poder colocar esta hipótese

de diagnóstico e avançar para o diagnóstico molecular. Caso contrário dificilmente integrará o conjunto das queixas e poderá eventualmente ser surpreendido pelo resultado de uma biópsia de rim ou mesmo do tubo digestivo.

### **Problemas relacionados com o carácter familiar da doença**

#### **Os indivíduos em risco ou portadores conhecidos da mutação**

Poderíamos pensar que nestes casos o diagnóstico clínico é fácil. Os indivíduos em risco conhecem bem a doença, sabem qual a probabilidade de a desenvolver e têm, até, uma ideia sobre a idade em poderão desenvolver sintomas. De facto assim é. Mas é necessário contar com factores que se relacionam com a forma como estas pessoas vivenciam esta ameaça, que podem constituir um obstáculo ao diagnóstico a tempo.

Alguns destes indivíduos tendem a desenvolver uma enorme ansiedade em relação aos primeiros sintomas. Assim sendo, recorrem com frequência ao médico, queixam-se de todo e qualquer pequeno problema e podem até desenvolver sintomas em relação com esta ansiedade. Já vimos formigueiros persistentes, alterações genésicas e alterações do trânsito intestinal desaparecerem por efeito de uma conversa tranquilizadora, sobretudo se esta for precedida de alguns exames com resultados normais. Mas como este comportamento pode induzir no médico uma atitude de desvalorização das queixas, não é fácil estabelecer as regras para a observação periódica destes portadores.

Outros indivíduos em risco tendem a negar os primeiros sintomas. Nestes casos apresentam todo e qualquer sintoma associado a inúmeras explicações sobre a sua ocorrência e, pior do que isso, tendem a chegar ao médico meses ou até anos depois do início dos problemas.

Continuamos a ver doentes que vêm à primeira consulta já com a neuropatia motora a progredir de forma evidente. Como se só essa evidência os tivesse obrigado a procurar o médico. As consequências desta atitude sobre a possibilidade de realização a tempo de um transplante hepático podem ser terríveis.

### **Doentes sem história familiar conhecida**

Como já dissemos o diagnóstico destes doentes é mais demorado (8). Em Portugal, importa manter um elevado nível de suspeição, tanto no caso de neuropatias de pequenas fibras como no caso de neuropatias mistas axonais, independentemente do grau de atingimento autonómico. A existência de história familiar ou a origem geográfica devem constituir um critério positivo para o diagnóstico, nunca um critério negativo.

## Indivíduos em risco sem diagnóstico molecular na família

Uma situação particular é a dos descendentes de doentes e famílias sem diagnóstico molecular. A descrição de um quadro clínico sugestivo de PAF mesmo que tenha um diagnóstico patológico de neuropatia amiloidótica, não permite um diagnóstico preditivo seguro, já que não sabemos com segurança qual a mutação que estamos a procurar. Se o resultado da pesquisa da mutação no indivíduo em risco for negativo, devemos fazer todos os esforços para obter um diagnóstico molecular de um doente da família, nem que seja por recurso a material de biópsia. Se este diagnóstico não for possível, um resultado negativo tem de ser comunicado sob reserva.

## Conclusão

O diagnóstico clínico de PAF deve basear-se na apresentação clínica, valorizando pela positiva a presença de uma neuropatia de pequenas fibras ou de uma neuropatia autonómica e mantendo um elevado grau de suspeição sempre que estivermos perante uma neuropatia axonal progressiva. A história familiar e a origem geográfica podem constituir um indício positivo importante mas não devem ser tomados como um critério negativo.

A confirmação do diagnóstico deve ser feita com base no estudo molecular. Justifica-se a pesquisa inicial da mutação TRMet30, dada a sua prevalência mas é necessário ponderar um rastreio mais completo de outras mutações da TTR ou mesmo de um diagnóstico patológico que permita a marcação imunohistoquímica de uma eventual amiloidose.

Os estudos neurofisiológicos que diagnosticam as neuropatias de pequenas fibras, a par da electromiografia convencional podem ser de grande utilidade na objectivação dos primeiros sintomas. ■

## Bibliografia

1. Andrade C. Note préliminaire sur une forme particulière de neuropathie périphérique. *Rev Neurol* 1951; 85: 302 - 306.
2. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy. *Acta Psych Neurol Scand* 1951; 26: 3 - 4.
3. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy. *Brain* 1952; 75: 408 - 427.
4. Costa PP, Figueira A, Bravo F. Amyloid fibril protein related to prealbumin in familial amyloidotic polyneuropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75: 4499 - 4503.
5. Saraiva MJM, Costa PP, Birken S, Goodman DS. Amyloid Fibril Protein in Familial Amyloidotic Polyneuropathy, Portuguese Type - Definition of Molecular Abnormality in Transferrin (Prealbumin). *J Clin Invest* 1984; 74: 104 - 109.
6. Saraiva MJM, Costa PP, Goodman DS. Biochemical marker in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. *J Clin Invest* 1985; 76: 2171 - 2177.
7. Sequeiros J, Saraiva MJM. Onset in the seventh decade and lack of symptoms in heterozygotes for the TTRMet30 mutation in hereditary amyloid neuropathy - type I (Portuguese, Andrade). *Am J Med Genet* 1987; 27: 345 - 357.

8. 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.
9. Saraiva MJM. Transferrin mutations in hyperthyroxinemia and amyloid diseases. *Hum Mutat* 2001; 17: 493 - 503.
10. Carvalho M, Moreira P, Evangelista T, Ducla-Soares JL, Bento M, Fernandes R, Saraiva MJ. New transferrin mutation V28M in a Portuguese kindred with amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2000; 23: 1016 - 1021.
11. de Carvalho M, Linke RP, Domingos F, et al. Mutant fibrinogen A-alpha-chain associated with hereditary renal amyloidosis and peripheral neuropathy. *Amyloid*. 2004; 11:200-7.
12. Coelho T, Pires MM, Guimarães A, Barandela T, Moreira P, Saraiva MJM. O diagnóstico da polineuropatia amiloidótica familiar: questões levantadas pela heterogeneidade genética e clínica. *Revista Portuguesa de Neurologia*, 1997, Sup 1: 13.
13. Lachmann HJ, Chir B, Booth DR et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med* 2002; 346: 1786 - 1791.
14. Santiago S, Ferrer T, Espinosa ML. Neurophysiological studies of the thin myelinated (A delta) and unmyelinated (C) fibers: application to peripheral neuropathies. *Neurophysiol Clin* 2000;30: 27 - 42.
15. Lobato L, Beirão I, Silva M, Bravo F, Silvestre F, Guimarães S, Sousa A, Noel LH, Sequeiros J. Familial ATTR amyloidosis: microalbuminuria as a predictor of symptomatic disease and clinical nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 532 - 538.

## Correspondência

Dra. Teresa Coelho  
Unidade Clínica de Paramiloidose  
Hospital Geral de Santo António  
Rua D. Manuel II  
4050-345 PORTO, Portugal  
tcoelho@netcabo.pt

## Diagnóstico Molecular da Polineuropatia Amiloidótica Familiar *The Molecular Diagnosis in Familial Amyloidotic Polyneuropathy*

Paulo Pinho e Costa

Centro de Estudos de Paramiloidose do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, Porto;

Departamento de Patologia e Imunologia Molecular do Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto.

### Resumo

O diagnóstico molecular é um instrumento fundamental no seguimento da polineuropatia amiloidótica familiar e de outras doenças amiloidóticas hereditárias. Os seus primórdios remontam à identificação da mutação V30M da transtirretina na doença de tipo Português, em 1983. Uma grande diversidade de técnicas analíticas pode hoje ser utilizada. Após uma revisão sucinta dos métodos baseados no estudo da proteína e dos métodos de genética molecular, o encaminhamento dos pedidos de análise no Centro de Estudos de Paramiloidose é dado como exemplo. Tal como noutras áreas da medicina, um esforço acrescido de actualização dos conhecimentos e o diálogo com o laboratório são fundamentais para se maximizarem os benefícios inerentes à evolução tecnológica.

**Palavras chave:** polineuropatia, amiloidose, paramiloidose, transtirretina, diagnóstico laboratorial

### Abstract

Molecular diagnosis is a fundamental tool in the management of familial amyloidotic polyneuropathy and of other hereditary amyloid diseases. Its beginnings are rooted in the discovery of the V30M mutation of transthyretin, in the Portuguese type disease, in 1983. An enormous variety of analytical procedures are at our disposal today. Following a brief review of protein-based and molecular genetics-based methods, the management of analytical requests by the Portuguese Amyloid Research Centre is discussed. As in other fields of medicine, efforts at keeping up to date and frequent consultation with the laboratory are crucial for the maximization of the benefits brought by technological progress.

**Key words:** polyneuropathy, amyloidosis, hereditary, transthyretin, laboratory diagnosis

## Introdução

A caracterização da base molecular da PAF, com a identificação da pré-albumina (hoje transtirretina) como constituinte fundamental das fibrilhas de amilóide (1), e subsequentemente a identificação da mutação V30M, primeiro na proteína (2), e pouco depois no gene (3) revelou-se fundamental para o diagnóstico da PAF, permitindo a confirmação, quer da doença, quer do estado de portador assintomático, para lá de qualquer dúvida, com um simples teste laboratorial. Abriu o caminho à realização de testes preditivos, mesmo no feto ou em embriões.

A PAF foi, de facto, uma das primeiras doenças genéticas em que tal foi possível, fruto da conjugação de diversos factores: a transtirretina (TTR) é uma pequena proteína de 127 aminoácidos, com uma concentração relativamente elevada no soro, e cuja sequência primária e estrutura já tinham sido elucidadas em 1974 (4, 5); a mutação associada à doença resulta num “ganho de função”, que lhe dá o carácter geneticamente dominante; os conspícuos depósitos de amilóide associados à doença são fundamentalmente constituídos pela TTR mutada (6); a elevada penetrância e o início da doença na idade adulta propiciaram a existência de importantes focos de concentração geográfica, que facilitaram a acumulação de material de estudo. Não será pois de admirar que todo e qualquer progresso científico e tecnológico no campo da biologia molecular tenha tido aplicação quase imediata no estudo da PAF, frequentemente com reflexos no diagnóstico laboratorial.

### Métodos analíticos baseados no estudo da proteína

A primeira abordagem ao diagnóstico molecular resultou directamente dos primeiros estudos de fraccionamento triptico (2), que permitiram a identificação da substituição de uma valina por metionina na posição 30 da sequência primária da TTR isolada dos depósitos de amilóide (V30M). Tendo-se verificado que essa mutação da TTR se podia identificar em amostras de soro, mesmo em crianças de tenra idade, a sua aplicação ao diagnóstico foi praticamente imediata.

A circunstância de a mutação associada à PAF introduzir uma metionina na sequência polipeptídica da TTR possibilitou a introdução do brometo de cianogénio (CNBr) nas técnicas de diagnóstico laboratorial. O CNBr ataca os resíduos de metionina, fragmentando a cadeia polipeptídica nas posições correspondentes. A presença de um fragmento característico da TTR, correspondente ao segmento 30-127, após tratamento com CNBr, é facilmente posta em evidência por fraccionamento electroforético e detecção imunológica (*Western Blotting*), a

partir de amostras de soro (7). É uma técnica de execução relativamente simples, ainda muito utilizada. Uma variante deste método, utilizando detecção enzimática em substituição da marcação por isótopos radioactivos (8), é empregue no diagnóstico de rotina no nosso laboratório (figura 1A). Outra variante deste método trata directamente um primeiro gel de separação electroforética com CNBr, seguindo-se a resolução dos fragmentos num segundo gel de electroforese, onde se evidenciam por coloração pela prata (9).

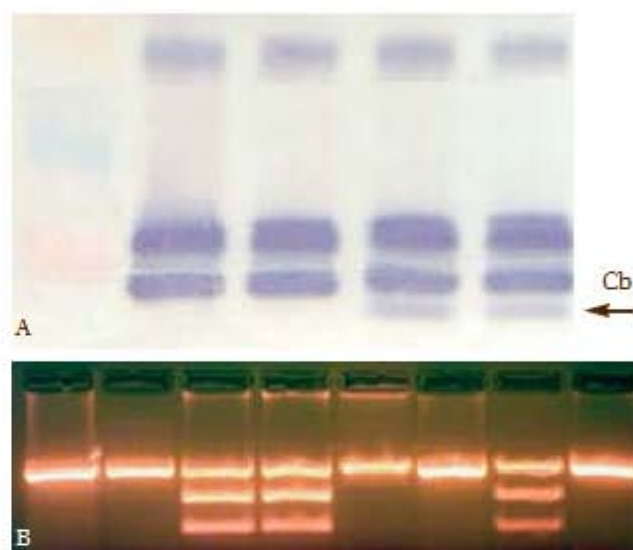


Figura 1. Diagnóstico dos portadores de TTR V30M. A: *Western blotting*. A seta indica o fragmento Cb resultante da divagem pelo CNBr da TTR, correspondendo ao segmento 30-127 da cadeia polipeptídica, apenas presente nos portadores. As duas primeiras amostras são negativas, e as duas últimas de portadores da mutação. B: RFLP. PCR do exão 2 da TTR. As amostras com três bandas, duas das quais resultantes da divagem com EcoT221 do segmento amplificado, correspondem aos portadores.

Outros métodos têm sido desenvolvidos, como por exemplo a focagem isoeléctrica (10), ou a detecção imunoenzimática (ELISA) utilizando anticorpos com especificidade conformacional (11). Estes dois métodos são particularmente apropriados para a análise de grandes séries, a baixo custo, tendo encontrado aplicação em rastreios de base populacional (12, 13).

Outras abordagens são possíveis, dada a profusão actual de métodos para a identificação de variantes moleculares, e podem ser consideradas em situações especiais. A espectrometria de massa, por exemplo, tem sido utilizada para a identificação e caracterização de mutações, a partir de amostras de soro (14-16).

### Métodos analíticos de genética molecular

Com a introdução das técnicas de PCR, nos finais dos anos 80, a identificação de mutações directamente a partir de DNA, que até aí dependia de complicados processos de hibridação com sondas marcadas radioactivamente (*Southern blotting*), tornou-se rapidamente de execução

trivial. A mutação V30M da TTR resulta de uma transversoção G → A na posição 1679 do respectivo gene, introduzindo um novo local de restrição (corte) para a enzima NsiI, facilmente detectável por RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*). A presença de dois fragmentos adicionais de um segmento do gene amplificado por PCR, e tratado com enzima de restrição, revelada por separação electroforética (7), demonstra claramente os portadores da mutação. No nosso laboratório, é este um dos métodos utilizados para diagnóstico de rotina (8), apenas se diferenciando pela substituição da enzima NsiI por um isosquisómero desta, a EcoT22I (figura 1B).

Uma das vantagens das técnicas de diagnóstico a partir de DNA é a sua fácil generalização a outras mutações da TTR, frequentemente implicadas em síndromes amiloidóticas que cursam com neuropatia ou cardiomiopatia, com ou sem história familiar. Para lá do rastreio de portadores das mutações patogénicas já identificadas em Portugal, de momento quatro (S23N, V28M, V30M, S52P), em que a utilização de diferentes enzimas de restrição permitem o diagnóstico, técnicas mais genéricas baseadas nas propriedades conformacionais do DNA, como o SSCP (*single stranded conformational polymorphisms*), são muito utilizadas (17).

Tendo em conta o modesto tamanho do gene da TTR, pode-se ainda com relativa facilidade e sem custo excessivo utilizar a sequenciação *de novo* para pesquisa de mutações em casos seleccionados. Possuindo esta apenas 4 exões, o primeiro dos quais só codifica os primeiros 3 resíduos da proteína circulante, amplificam-se e sequenciam-se segmentos do DNA genómico utilizando *primers* específicos para os exões II, III e IV. Com os modernos analisadores genéticos de electroforese capilar e detecção por fluorescência, a presença de mutações manifesta-se geralmente pela sobreposição de picos correspondendo à presença simultânea dos dois alelos, normal e mutado (figura 2).

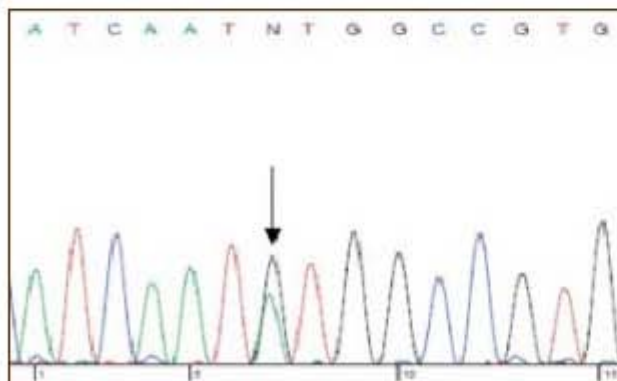


Figura 2. Genotipagem por sequenciação: vista parcial do electroferograma de uma reação de sequenciação do exão 2 da TTR. No ponto assinalado, observa-se uma sobreposição da guanina (pico preto) esperada por uma adenina (pico verde), revelando a presença do alelo que codifica a variante V28M.

Em situações em que uma resposta particularmente rápida é imperiosa, como o diagnóstico pré-natal (18) e pré-implantação (em blastócitos retirados de um embrião na fase de mórula), novos métodos de amplificação rápida com detecção em tempo real por sondas de hibridação fluorescentes têm sido utilizados com sucesso (19). Os métodos de diagnóstico rápido poderiam ser utilizados, por exemplo, na triagem de dadores de fígado para transplantação, dada a elevada prevalência da PAF em algumas zonas do país.

Outra situação em que uma abordagem especial é necessária é o já referido rastreio de base populacional, com amostras de centenas ou milhares de indivíduos. Nesta situação técnicas de elevado débito e baixo custo unitário, como sejam as baseadas na espectrometria de massa (20), estão claramente indicadas. As técnicas de detecção de polimorfismos genéticos têm de resto beneficiado de um enorme desenvolvimento nos últimos anos, dado o seu interesse para a caracterização da base genética da susceptibilidade às doenças ditas complexas, sendo a variedade de metodologias disponíveis quase inesgotável (21, 22).

#### O diagnóstico laboratorial no Centro de Estudos de Paramiloidose

Na abordagem do diagnóstico laboratorial da PAF, ou de outras amiloidoses em que se suspeite de uma doença familiar (23, 24), o Centro de Estudos de Paramiloidose segue actualmente um processo de decisão que esquematizamos na figura 3.

As seguintes observações são importantes:

Os testes preditivos assentam sempre na existência de risco definido pela história familiar, com confirmação bioquímica em indivíduo aparentado. São habitualmente pedidos por serviços de genética médica vocacionados para o aconselhamento destes casos, e que dispõem de uma estrutura de apoio e protocolos específicos de aconselhamento genético. Salvo razões excepcionais, os indivíduos assintomáticos, em risco, que desejem realizar um teste preditivo, devem ser encaminhados para estes serviços.

A pesquisa de novas mutações em doentes é de carácter essencialmente investigacional, muito sujeita ao estado do conhecimento no momento, não sendo facilmente reduzida a um esquema predefinido, devendo a abordagem ser concertada entre a equipa clínica e laboratorial em função de cada caso particular.

A pesquisa de TTR V30M é sempre efectuada por recurso a dois métodos ortogonais: a fragmentação da proteína do soro e por RFLP do DNA, para reduzir ao mínimo as hipóteses de erro, que têm causas distintas

## Bibliografia

1. Costa PP, Figueira AS, Bravo FR. Amyloid fibril protein related to prealbumin in familial amyloidotic polyneuropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75:4499-4503.
2. Saraiva MJM, Costa PP, Birken S, Goodman DS. Presence of an abnormal transthyretin (prealbumin) in Portuguese patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Trans Ass Amer Phys* 1983; 96:261-70.
3. Sasaki H, Sakaki Y, Matsuo H, Goto I, Kurotwa Y, Sahashi I, Takahashi A, Shinoda T, Isobe T, Takagi Y. Diagnosis of familial amyloidotic polyneuropathy by recombinant DNA techniques. *Biochem Biophys Res Commun*. 1984; 125:636-42.
4. Kanda Y, Goodman DS, Canfield RE, Morgan FJ. The amino acid sequence of human plasma prealbumin. *J Biol Chem* 1974; 249:6796-6805.
5. Blake CCF, Gelsow MJ, Swan IDA, Rérat C, Rérat B. Structure of human plasma prealbumin at 2.5 Å resolution. *J Mol Biol* 1974; 88:1-12.
6. Saraiva MJM, Birken S, Costa PP, Goodman DS. Amyloid fibril protein in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. Definition of molecular abnormality in transthyretin (prealbumin). *J Clin Invest* 1984; 74:104-119.
7. Saraiva MJM, Melhus H, Rego K, Costa PP, Goodman DS. Genetic studies on a human plasma transthyretin (prealbumin) variant associated with familial amyloidotic polyneuropathy. *Protides of the Biological Fluids*, Peeters H (ed.), Pergamon Press 1985; 33:127-130.
8. Fiszman ML, Di Egidio M, Ricart KC, Repetto MG, Borodinsky LN, Llesuy SE, Sotzar RD, Trigo PL, Riedstra S, Costa PP, Villa AM, Katz N, Lendoire JC, Sica RE. Evidence of oxidative stress in familial amyloidotic polyneuropathy type I. *Arch Neurol* 2003; 60:593-597.
9. Saraiva MJM, Alves I, Costa PP. A simplified method for screening populations at risk in transthyretin Met-30 associated familial amyloidotic polyneuropathy. *Clin Chem* 1989; 35:1033-1035.
10. Altland K, Banzhoff A. Separation by hybrid isoelectric focusing of normal transthyretin (prealbumin) and a variant with a methionine for valine substitution associated with familial amyloidotic polyneuropathy. *Electrophoresis* 1986; 7:529-533.
11. Costa PMP, Tetzela A, Saraiva MJM, Costa PP. Immunoassay for TTR variants associated with amyloid neuropathy. *Scand J Immunol* 1993; 38:177-182.
12. Alves IL, Altland K, Almeida MR, Winter P, Saraiva MJM. Screening and biochemical characterization of transthyretin variants in the Portuguese Population. *Hum Mutat* 1997; 9:226-33.
13. Holmgren G, Costa PMP, Andersson C, Asplund K, Steen L, Beckman L, Nylander PO, Tetzela A, Saraiva MJM, Costa PP. Geographical distribution of TTR Met 30 carriers in northern Sweden. *J Med Genet* 1994; 31:351-354.
14. Tachibana N, Tokuda T, Yoshida K, Taketomi T, Nakazato M, Li YE, Masuda Y, Ikeda S. Usefulness of MALDI/TOF mass spectrometry of immunoprecipitated serum variant transthyretin in the diagnosis of familial amyloid polyneuropathy. *Amyloid* 1999; 6:282-288.
15. Bergquist J, Andersen O, Westman A. Rapid method to characterize mutations in transthyretin in cerebrospinal fluid from familial amyloidotic polyneuropathy patients by use of matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Clin Chem* 2000; 46:1293-1300.
16. Lim A, Prokhaeva T, McComb ME, O'Connor PB, Theberge R, Connors LH, Skinner M, Costello CE. Characterization of transthyretin variants in familial transthyretin amyloidosis by mass spectrometric peptide mapping and DNA sequence analysis. *Anal Chem* 2002; 74:741-751.
17. Torres MF, Almeida MR, Saraiva MJM. TTR exon scanning by non-radioactive duplex SSCPs. In: *Amyloid and Amyloidosis*. Eds: Kisilewsky R et al. New York, Parthenon Publishing, 1994; p. 453.
18. Almeida MR, Alves IL, Sakaki Y, Costa PP, Saraiva MJM. Prenatal diagnosis of familial amyloidotic polyneuropathy: evidence for an early expression of the associated transthyretin methionine-30. *Hum Genet* 1990; 85:623-626.
19. Almeida VM, Costa PM, Moreira P, Gonçalves J, Braga J. Birth of two healthy females after preimplantation genetic diagnosis for familial amyloid polyneuropathy. *Reprod BioMed Online* 2005; 10:641-644.
20. Jurinke C, Oeth P, van den Boom D. MALDI-TOF mass spectrometry: a versatile tool for high-performance DNA analysis. *Mol Biotechnol* 2004; 26:147-164.
21. Syvänen AC. Accessing genetic variation: genotyping single nucleotide polymorphisms. *Nat Rev Genet* 2001; 2:930-942.
22. Shi MM. Technologies for individual genotyping: detection of genetic polymorphisms in drug targets and disease genes. *Am J Pharmacogenomics* 2002; 2:197-205.
23. Connors LH, Lim A, Prokhaeva T, Roskens VA, Costello CE. Tabulation of human transthyretin (TTR) variants. *Amyloid* 2003; 10:160-184.
24. Benson MD. Ostertag revisited: the inherited systemic amyloidosis without neuropathy. *Amyloid* 2005; 12:75-87.
25. Coelho T, Chorão R, Sousa A, Alves I, Torres M, Saraiva MJM. Compound heterozygotes of transthyretin Met 30 and transthyretin Met 119 are protected from the devastating effects of familial amyloidotic polyneuropathy (abstr.). *Neuromusc Disord* 1996; 6(Suppl.1):S20.
26. Hazenberg BPC, Marrink J, Nakazato M, Limburg PC, Sibinga CTS, Bijzet J, van Ritswijk MH. The effect of plasma exchange on serum levels of TTR Met 30 in a patient with FAP type I. In: *Familial Amyloidotic Polyneuropathy and Other Transthyretin Related Disorders*. Eds. Costa PP et al. Porto, Arquivos de Medicina 1990; 3(Spec. Issue):371-374.

## Correspondência

Prof. Doutor Paulo Pinho e Costa  
Centro de Estudos de Paramiloidose  
R. D. Manuel II

4050-345 PORTO, Portugal  
Tel/ Fax: +351-226066149/ +351-226068114  
paulopcosta@insa.min-saude.pt

# Diagnóstico Neurofisiológico na Polineuropatia Amiloidótica Familiar

## *The Neurophysiological Diagnosis in Familial Amyloidotic Polyneuropathy*

Mamede de Carvalho

Serviço de Neurologia, Hospital Santa Maria, Lisboa e Unidade de Doenças Neuromusculares do Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina, Lisboa.

### Resumo

Primeiramente, o autor revê os vários trabalhos publicados sobre este tema, desde 1969, ano da primeira publicação sobre a electromiografia na polineuropatia amilóide familiar. Depois o autor aponta questões em aberto nas quais a electromiografia tem uma interessante área de investigação. Finalmente, conclui-se pelo que é consensual nesta entidade; tratar-se de uma neuropatia periférica de progressão disto-proximal, simétrica, de predomínio sensitivo, de pequenas fibras.

**Palavras chave:** polineuropatia amilóide familiar; electromiografia; neuropatia axonal; neuropatia de pequenas fibras

### Abstract

Firstly, the author reviews all papers published on electromyography in familial amyloid polyneuropathy, since the inaugural one in 1969. In the second part, a number of open questions are expressed, in which the neurophysiological studies would be important to apply. Finally, the author concludes for the consensual definition of this disorder, a symmetric, peripheral neuropathy, with a disto-proximal progression and more severely affecting the sensory fibres, a small fibre neuropathy.

## O que foi escrito

Compreensivelmente não existe referência aos estudos neurofisiológicos na polineuropatia amilóide familiar (PAF) no célebre artigo publicado na revista *Brain*, em 1952, pelo Dr. Corino de Andrade (1). O autor salienta os aspectos neuropatológicos da destruição da mielina e, mais tarde, dos axónios, em geral em proximidade espacial com os depósitos de amilóide.

O primeiro trabalho sobre electromiografia na PAF é publicado em 1969 (2). Os autores notam a perda de unidades motoras e os potenciais de reinervação, assim como a frequência das alterações das velocidades de condução nos nervos afectados, sugerindo compromisso secundário da mielina, embora doentes claramente afectados pela doença pudessem ter velocidades de condução dentro da normalidade. Referem-se ao estudo dos portadores assintomáticos indicando a maior sensibilidade do EMG em relação ao exame clínico na identificação destes.

Sales Luís publica mais tarde, em 1978, um artigo sobre o tema (3). Entre aqueles dois artigos, surge um outro trabalho publicado na Suécia em 1972, estudando os doentes suecos com a mesma mutação (4). No artigo sueco Andersson e Blom não estudam os potenciais sensitivos, no entanto encontram em alguns doentes uma importante redução das velocidades de condução dos nervos cubitais, com valores que sugerem a presença de desmielinização associada. Relatam existir uma relação entre a gravidade do compromisso clínico e as alterações neurofisiológicas e sublinham a precocidade da desinervação do músculo pedioso. Por outro lado descrevem que doentes numa fase inicial do compromisso clínico podem ter um estudo electromiográfico normal. Sales Luís no seu trabalho de 1978 (3) efectua o estudo das velocidades de condução das fibras motoras e sensitivas e a electromiografia de detecção de músculos distais. Conclui por uma neuropatia de predomínio axonal e sensitivo, de progressão disto-proximal ("dying-back") o que indica uma origem metabólica para a mesma, em oposição a uma degenerescência condicionada por múltiplos focos de compressão, pelo amilóide depositado. Esta ideia suporta a opinião antes expressa por Coimbra e Andrade, em 1971, a partir de observações em microscopia electrónica (5). Neste trabalho, Sales Luís também foca a capacidade da electromiografia em detectar portadores assintomáticos.

Bloom e colaboradores publicam um segundo estudo em doentes suecos (6), desta vez utilizando a electromiografia de fibra única para caracterizar as alterações. Com este método eles encontram um aumento da densidade de fibra, em relação com o processo de reinervação, assim como sinais de instabilidade da placa, de acordo com a

natureza progressiva da doença. Conduem definindo a PAF como uma polineuropatia axonal, simétrica, de início e predomínio distal e sensitivo.

Said e colaboradores realizam um estudo clinico-patológico (7), no qual confirmam o predomínio axonal, de pequenas fibras, desta polineuropatia, assim como a degenerescência dependente do comprimento dos nervos periféricos. A discussão do mecanismo da lesão axonal não parece, contudo, convincente.

Em 1986, a propósito de uma Simpósio sobre o nervo periférico, que decorreu em Lisboa, sucedem várias comunicações sobre a neurofisiologia na PAF. Pinheiro e Guimarães (8) escrevem a sua experiência e salientam, brevemente, a possibilidade de existir estudos normais em doentes sintomáticos, devidos às características da polineuropatia de pequenas fibras nesta entidade. Sales Luís e colaboradores (9) aplicam, pela primeira vez, os potenciais evocados somatosensitivos neste grupo de doentes. Os resultados dos potenciais evocados foram consistentes ao evidenciar um atraso na condução periférica em alguns doentes, mas com normalidade da condução central. Pelo contrário os resultados do estudo da densidade de fibra não foi congruente, certamente por razões de execução técnica. Os autores sublinham a correlação entre a severidade das alterações encontradas e o tempo de evolução da doença. Pela primeira vez a neurofisiologia é utilizada, de forma tímida, na avaliação dos doentes submetidos à plasmaferese não-selectiva, na tentativa de encontrar algo que minimizasse a evolução natural da doença (10).

O grupo de Lisboa mantém um interesse relevante nos estudos neurofisiológicos nesta entidade, e em 1988 publicam em língua Portuguesa um outro trabalho (11). Neste último os resultados são muito próximos de outros já apresentados anteriormente (10). No entanto, os autores verificam, que em cerca de 50% dos portadores assintomáticos foram detectadas alterações no estudo das velocidades de condução. Mostram mais experiência no uso da electromiografia na avaliação dos doentes submetidos a plasmaferese (12). A ideia de um "score" electromiográfico para quantificar a progressão na PAF vinha tendo lenta maturação, em duas publicações posteriores vem descrito como instrumento essencial para a avaliação das potencialidades da plasmaferese não-selectiva nestes doentes (13,14). Este "score" tem estreita correlação com um "score" clínico, embora fosse mais sensível (15,16). A demonstração da estreita correlação entre aqueles dois "scores" citados acima e as alterações do sistema nervoso autónomo culmina esta linha de investigação (17).

Sobue e colaboradores publicam um notável trabalho neuropatológico, na população japonesa, confirmando a



marcada perda axonal distal dos nervos periféricos, com a presença de ramos colaterais de reinervação (18). No entanto mais proximalmente foram encontrados aspectos sugestivos de desmielinização-remielinização. Também no Japão ocorre o reconhecimento do predomínio da lesão das fibras motoras em alguns doentes com PAF, com a descrição original de dois casos (19). Poderá não haver uma relação directa entre o predomínio das queixas motoras e o envolvimento proximal naqueles doentes, mas a existência de um marcado depósito proximal de amiloide nos plexos e raízes tinha sido descrito anteriormente (20).

Uma nova era no mundo da PAF surge com a descoberta do efeito benéfico do transplante hepático nestes doentes (21). Muitos artigos vieram a demonstrar a eficácia deste procedimento. Normalmente, o grupo de Lisboa foi aquele que utilizou de forma mais sistemática a avaliação neurofisiológica no estudo destes doentes (22), confirmando a redução da progressão da neuropatia após o transplante.

Em 1996, o grupo de Bolonha escreve um artigo sobre a neurofisiologia na PAF incluindo diversos tipos diferentes de mutações (23). Os autores utilizam técnicas diferentes. A electromiografia de detecção com a quantificação da morfologia das unidades motoras confirmou os sinais, já conhecidos, de reinervação; contudo, os autores encontraram uma frequência apreciável de alterações no músculo vasto interno. Em três doentes descrevem sinais de importante perda de unidades motoras nos músculos faciais. As redução das amplitudes de resposta e das velocidades de condução motoras e sensitivas tinham uma correlação com a gravidade do envolvimento clínico. A diminuição da amplitude do potencial simpático cutâneo na palma da mão também se relacionava com as manifestações clínicas, mas não mostrou uma sensibilidade superior quando comparado com às alterações observadas na electromiografia convencional. Tendo em conta os achados nos músculos faciais e no músculo vasto interno os autores conduem por um provável preferencial envolvimento proximal dos nervos periféricos. Pensamos que deficiente material normativo condicionou a valorização das alterações encontradas no músculo vasto interno. O compromisso do nervo facial era anteriormente conhecido, embora não devidamente estudado pela electromiografia.

A resposta simpática cutânea era à partida um parâmetro prometedora para identificar uma neuropatia com estas características, apesar dos resultados do trabalho acima citado (23). Na verdade o mesmo grupo (24), tinha referido, anteriormente, que este parâmetro era sensível

para detectar a polineuropatia quando, ainda, as velocidades de condução eram normais. Este tema foi revisitado mais tarde pelo Grupo de Lisboa (25) que confirmou a sensibilidade da resposta simpática cutânea registada na planta do pé. Neste mesmo trabalho, os autores estudam o reflexo bulbo-cavernoso e os potenciais do nervo pudendo para investigar a disfunção eréctil nestes doentes. Encontram alterações frequentes em doentes com disfunção eréctil, sendo que a severidade daquelas alterações se correlacionava estatisticamente com as perturbações encontradas nos parâmetros neurofisiológicos convencionais.

Desde daquele último manuscrito, em 1997, desconhecemos outros trabalhos publicados nesta área. No entanto, as potencialidades da electromiografia são demonstradas noutras aplicações, como por exemplo no seguimento de receptores de fígados de doentes com PAF (26).

### O que falta saber?

Este tema não está esgotado. É mesmo surpreendente, de certa maneira, como a clássica técnica da "near-nerve technique" não foi aplicada nesta entidade para estudo das pequenas fibras, sobretudo na altura histórica em que esta técnica era mais popular e outros métodos não estavam identificados, à semelhança do que foi realizado noutras neuropatias (27).

A condução mais proximal, radicular, nunca foi investigada de forma sistemática. Desta forma poderíamos valorizar as descrições de depósitos proximais de amiloide no nervo periférico.

A identificação de aspectos de desmielinização do nervo periférico na PAF também deveria ter tido mais atenção, apesar deste ponto ter sido já tocado anteriormente (Conceição e de Carvalho, não publicado). Por outro lado a pesquisa da eventual tendência de compressão ("entrapment") dos nervos periféricos na PAF seria outro assunto de interesse.

Um estudo cuidadoso das alterações do processo de reinervação após transplante parece, ainda, ser oportuno.

Outras ideias, certamente melhores, serão exploradas no futuro. O transplante hepático mudou o doente com PAF. Quase que desapareceu o doente muito incapacitado, em que o exame mais invasivo era sempre efectuado sem dor, passível de ser repetido sem desconforto. Actualmente, temos o doente jovem, cujo exame deve traduzir numa informação de relevo para o doente: o momento de transplante; avaliação da melhoria ou estabilização; o esclarecimento de sintomas novos ou complicações. O neurofisiologista deve adaptar a sua criatividade a este novo Mundo.

## O que sabemos?

Dos dados já publicados e confirmados por diferentes autores, podemos concluir por uma neuropatia periférica de progressão disto-proximal, simétrica, de predomínio sensitivo. Sem dúvida, trata-se de uma neuropatia de pequenas fibras. Desta forma, mais frequente do que identificarmos portadores assintomáticos com alterações é cruzarmo-mo-nos com doentes recentemente sintomáticos com um electromiograma normal. É por isso que testes sensíveis e reprodutíveis são relevantes na PAE. ■

### Bibliografia

- Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy. *Brain* 1952; 75: 408-427.
- Canljo M, Andrade C. Familial amyloidotic polyneuropathy. Electromyographic study. *J Genet Hum* 1969; 17:281-288.
- Sales Luis ML. Electroneurophysiological studies in familial amyloid polyneuropathy - Portuguese type 1978; 41:847-850.
- Andersson R, Blom S. Neurophysiological studies in hereditary amyloidosis with polyneuropathy. *Acta Med Scand* 1972; 191: 233-239.
- Colmbra A, Corino C. Familial amyloid polyneuropathy: an electron microscope study of the peripheral nerve in five cases. *Brain* 1971; 94: 199-212.
- Blom S, Steen I, Zetterlund B. Familial amyloidosis with polyneuropathy - type 1. A neurophysiological study of peripheral nerve function. *Acta Neurol Scand* 1981; 63: 99-110.
- Said G, Ropert A, Faux N. Length-dependent degeneration of fibers in Portuguese amyloid polyneuropathy: a clinicopathologic study. *Neurology* 1984; 34: 1025-1032.
- Pinheiro V, Guimarães A. Neurophysiological and pathological studies in familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) In Sales Luis ML, de Almeida B, Costa P (Ed) Symposium on Peripheral Neuropathies 1986. Lisbon pp 225- 232.
- Sales Luis ML, Serrão R, Alves M, Basilio C, Saraiva MJ, Costa PP. Neurophysiological studies in familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) patients and relatives. In Sales Luis ML, de Almeida B, Costa P (Ed) Symposium on Peripheral Neuropathies 1986. Lisbon. pp 233-239.
- Sales Luis ML, Serrão R, Galvão M, Sousa G, Quintas I, Espírito Santo C Therapeutic trials on familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) Patients: plasma exchange; gangliosides. In Sales Luis ML, de Almeida B, Costa P (Ed) Symposium on Peripheral Neuropathies 1986. Lisbon. Pp 245-250.
- Sales Luis ML, Alves M, Serrão R, Saraiva M, Pinho e Costa P, Coutinho P. Estudos electroneurofisiológicos em doente familiares de doentes com polineuropatia amiloide familiar (PAF) - correlação com a presença de transtirretina anormal. *Boletim do Hospital de Santo António* 1988; 3: 103-107.
- Galvão M, Sousa G, Sales Luis ML et al. Plasmaferese terapêutica na polineuropatia amiloide familiar (PAF) tipo Português. *Boletim do Hospital de Santo António* 1988; 3: 147-151
- Sales Luis ML, Galvão M, de Carvalho M, Sousa G, Alves M, Serrão R Plasma Exchange on the treatment of familial amyloidotic polyneuropathy - portuguese type. In Proceedings of the International symposium on familial amyloidotic polyneuropathy and others transthyretin related disorders. Ed. Costa PP. *Arquivos de Medicina* 1990, pp 361-369.
- Sales Luis ML, Galvão M, de Carvalho M, Sousa G, Alves M, Serrão R Treatment of Familial Amyloidotic Polyneuropathy (Portuguese Type) by Plasma Exchange. *Muscle Nerve* 1990; 14: 377-378.
- Sales Luis ML, de Carvalho M, Alves M, Serrão R, Afonso L. Comparação entre "scores" electromiográfico e clínico na avaliação da polineuropatia amiloide familiar - tipo português. *Rev Port Hemorreal* 1991; 5 (Supl.1) 99-104.
- Concelção I, de Carvalho M, Alves M, Sales Luis ML. Polineuropatia amiloide familiar (PAF) - tipo português - evolução clínica e neurofisiológica. *Acta Med Port* 1993; 6: 15-17.
- Ducla-Soares JL, Alves M, de Carvalho M, Póvoa P, Concelção I, Sales Luis ML. Correlation between clinical, electromyographic and disautonomic evolution of familial amyloidotic polyneuropathy of the portuguese type. *Acta Neurol Scand* 1994; 90: 266-269.
- Sobue G, Nakao N, Murakami K et al. Type I Familial amyloid polyneuropathy. *Brain* 1990; 113: 903-919.
- Ando Y, Ueyama H, Watanabe S. Early involvement of motor nerve dysfunction in atypical cases with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) type I. *Muscle Nerve* 1993; 16: 978-979.
- Hanyu N, Ikeda S, Nakada A, Yanagisawa N, Powell HC. Peripheral nerve pathological findings in familial amyloid polyneuropathy: a correlative study of proximal sciatic nerve and sural nerve lesions. *Ann Neurol* 1989; 25: 340-350.
- Holmgren G, Steen L, Ekstedt J et al. Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met30). *Clin Genet* 1991; 40: 242-246.
- de Carvalho M, Concelção I, Bentes C, Luis ML. Long-term quantitative evaluation of liver transplantation in familial amyloid polyneuropathy (Portuguese V30M). *Amyloid* 2002; 9:126-33.
- Montagna P, Marchello L, Plasmatti R, Ferlini A, Patrosso MC, Salvi E. Electromyographic findings in transthyretin (TTR)-related familial amyloid polyneuropathy (FAP). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 101: 423-430.
- Montagna P, Salvo F, Liguori R. Sympathetic skin response in familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1998; 11: 183-184.
- Alves M, Concelção I, Luis ML. Neurophysiological evaluation of sexual dysfunction in familial amyloidotic polyneuropathy--Portuguese type. *Acta Neurol Scand* 1997; 96: 163-166.
- Sousa MM, Ferrao J, Fernandes R et al. Deposition and passage of transthyretin through the blood-nerve barrier in recipients of familial amyloid polyneuropathy livers. *Lab Invest* 2004; 84: 865-873.
- Marques W Jr, Foss NT, Arruda AP, Barreira AA. Near-nerve potential in lepromatous leprosy. *Muscle Nerve* 2003; 28: 460-463.

### Correspondência

Prof. Doutor Mamede de Carvalho  
 Unidade de Doenças Neuromusculares  
 Instituto de Medicina Molecular  
 Faculdade de Medicina  
 Av. Professor Egas Moniz  
 1649-028 Lisboa  
 Phone/Fax: +351 21 7805219  
 mamedem@mail.telepac.pt

## Tratamento da Polineuropatia Amiloidótica Familiar: princípios gerais e tratamento sintomático

### *Medical Management of Familial Amyloid Polyneuropathy: general rules and symptomatic treatment*

Teresa Coelho

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

#### Resumo

Mesmo na era do transplante hepático os doentes com PAF, antes ou depois da cirurgia, apresentam um conjunto de problemas relacionados com a doença que necessitam de uma abordagem particular. Face a estes doentes e de uma forma adaptada aos seus défices menores ou maiores, continua a ser fundamental defender e estimular uma atitude positiva de ultrapassagem dos problemas, de prevenção de complicações e de aposta numa vida activa e participativa.

Uma abordagem deste tipo necessita da intervenção de uma equipa multidisciplinar que ouça os doentes, explique os mecanismos dos sintomas e dos défices e, com a participação activa dos doentes, tente encontrar respostas adequadas.

Para além do ensino e das adaptações necessárias existem numerosos medicamentos que conseguem controlar eficazmente muitos dos sintomas mais perturbadores e prevenir complicações. A domperidona, a metoclopramida e a loperamida melhoram a gastroparesia, os vómitos e a diarreia; o midodrine é útil para tratar a hipotensão ortostática; a gabapentina controla as dores nevrálgicas; as lágrimas artificiais ajudam a prevenir as úlceras de córnea. Quando necessário o tratamento medicamentoso da ansiedade e da depressão é eficaz a controlar estes sintomas e, ao mesmo tempo, tem um efeito benéfico sobre outros sintomas.

#### Abstract

Nowadays, at liver transplantation era, FAP patients, before or after surgery, continue to present several problems related to their disease, which need a particular management. It is fundamental to promote a positive attitude facing the symptoms and neurologic deficits, to find solutions to each problem and to stimulate an active life, as far as possible.

A multidisciplinary team is necessary to make such type of intervention. It's important to listen to the patient and to explain and discuss mechanisms of symptoms and complications. Doctors and patients should look together for the adequate answers and adaptations.

Several drugs can also be useful in order to control different symptoms and to prevent complications. Domperidone, metoclopramide and loperamide ameliorate gastroparesis, vomiting and diarrhea. Midodrine can be useful for orthostatic hypotension. Gabapentine has a good response in neuralgic pain. Artificial tears can prevent corneal ulcers. Whenever necessary drug treatment of anxiety and depression improves these symptoms and has beneficial effects on other problems.

**Introdução**

No advento da era do transplante hepático como tratamento dos doentes com polineuropatia amiloidótica familiar ouvia-se, com frequência, os doentes, e até alguns médicos, dizerem que a doença estava curada e que a necessidade de outros tratamentos tinha deixado de existir. Curiosamente, passados dezasseis anos sobre o primeiro transplante hepático, penso poder dizer que este tema continua a ser relevante e que tudo indica que assim irá continuar por muitos anos, mesmo que o desenvolvimento de novos medicamentos se revele tão promissor como tem sido anunciado.

Na verdade, temos de considerar que sendo o transplante hepático quase sempre proposto numa fase já sintomática da doença, devemos esperar que nesta altura a degenerescência dos nervos periféricos seja já considerável. Se a este momento de apresentação sintomática acrescentarmos o tempo de preparação para o transplante e a permanência mais ou menos longa em lista de espera, poderemos facilmente verificar que os doentes transplantados apresentam já um conjunto considerável de défices neurológicos e de problemas autonómicos, défices que permanecerão após o transplante.

Para além deste problema, deveremos ter em conta que uma percentagem significativa de doentes não quer, ou não pode, ser transplantada. Ou seja, por diversas razões, continuamos a ter doentes para tratar sintomaticamente e problemas para resolver. É certo que o contexto da assistência clínica a estes doentes se modificou muito com a introdução do transplante hepático como tratamento etiológico. Os doentes vêem agora uma luz brilhante ao fundo do túnel, que significa uma nova perspectiva de vida mais longa e uma melhor qualidade de vida. Mas continuam a ser doentes crónicos, muitas vezes incapacitados, e como tal devem ser tratados.

A nosso ver, o enorme investimento que é feito no transplante hepático, beneficia e poderia beneficiar ainda mais, com o acompanhamento regular por uma equipa multidisciplinar, habituada a tentar dar resposta aos múltiplos problemas que a PAF provoca.

É certo que não existem estudos sistemáticos sobre a importância do tratamento sintomático e da prevenção das complicações próprias desta doença. Parece-nos contudo evidente que, mesmo que este tipo de cuidados não altere de forma significativa a sobrevivência dos doentes (1), permitirá uma melhor qualidade de vida e evitará muito sofrimento desnecessário.

**Princípios gerais da abordagem destes doentes**

De uma forma geral devemos considerar que esta doença é sempre uma doença crónica e incapacitante,

com problemas e necessidades semelhantes a muitas outras doenças neurológicas crónicas (2). O transplante hepático veio retirar deste enunciado o carácter progressivo e necessariamente fatal da doença mas a verdade é que acaba por acrescentar outros problemas e riscos.

Assim sendo, continua a ser verdade que, face a um doente com PAF, mesmo que transplantado, continua a ser fundamental defender e estimular uma atitude positiva, de ultrapassagem dos problemas e de aposta nas pequenas conquistas do dia a dia. É necessário ajudar os doentes a manter uma vida activa e participativa, tanto do ponto de vista familiar, como profissional e social, contornando sempre que possível as incapacidades existentes e tentando resolver os problemas à medida que vão surgindo.

Uma abordagem terapêutica deste tipo necessita da intervenção de uma equipa multidisciplinar, preparada e motivada para resolver os mais diversos problemas. Na Unidade Clínica de Paramiloidose do Hospital Geral de Santo António tivemos a felicidade de conseguir juntar um conjunto de médicos de diversas especialidades (Neurologia, Cardiologia, Nefrologia, Fisiatria, Psiquiatria, Dermatologia e Urologia), de pessoal de enfermagem, de outros técnicos de saúde (Nutrição e Psicologia) e até assistentes administrativas que assumem esta tarefa com convicção e entusiasmo.

Para além da resposta a todos os doentes que nos procuram, tentamos estar disponíveis para as famílias no conjunto e propomos um seguimento regular dos portadores assintomáticos. Parece-nos que esta é a forma adequada de abordar uma doença que é familiar, não só pelo risco de alguns descendentes virem a sofrer da mesma doença, mas pelas consequências que desencadeia entre todos os elementos do agregado.

**Ensinar a viver com os problemas**

Todos os problemas e défices que o doente vai desenvolvendo ao longo da doença devem ser analisados e explicados nos seus mecanismos, permitindo ao doente fazer perguntas e propondo-lhe a adaptação do seu comportamento, de forma a minorar alguns problemas e, sobretudo, prevenir complicações.

Este é um trabalho multidisciplinar: médicos, enfermeira, nutricionista e psicóloga realizam um trabalho constante de ensino e diálogo com os doentes, discutindo queixas e problemas e tentando arranjar as soluções possíveis. De certo modo, este empenho dos profissionais de saúde, dá alguma coerência ao desafio que fazemos aos doentes de não desistirem, de continuarem a tentar ultrapassar os défices e as dificuldades.

Alguns exemplos mais comuns:

### **Promover uma alimentação adaptada ao emagrecimento e às queixas digestivas**

A adaptação do regime alimentar pode ter efeitos benéficos sobre a anorexia, o enfartamento, a obstipação e até a diarreia. A quebra do estado geral pode ser contrariada, com resultados que parecem diminutos mas que, nestes doentes, podem ser cruciais. Evitar a desnutrição e a perda excessiva de peso é particularmente importante nos candidatos a transplante hepático, já que, como se sabe, estes aspectos constituem um indicador de mau prognóstico para a cirurgia (3).

### **Evitar as feridas e as queimaduras**

Com frequência os doentes aprendem a sua própria custa que existem diversos tipos de sensibilidade. Sentir o toque não significa que não haja uma anestesia à dor e ao calor, que pode levar ao aparecimento de feridas e queimaduras graves, sem que o doente se aperceba. Para além disso a sobreposição de uma neuropatia autonómica, com alteração da vasomotricidade periférica, torna os doentes mais sensíveis ao calor e às queimaduras. Nas fases iniciais da doença o ensino destas questões deve ocupar algum do tempo da consulta ou ser entregue a uma enfermeira experimentada. Recomendações como evitar fontes de calor, mesmo que toleradas por familiares sem problemas, utilizar calçado largo e confortável e não andar descalço, podem poupar surpresas desagradáveis e prevenir problemas graves.

### **Prevenir o agravamento da bexiga neurogénea e as infecções urinárias**

O primeiro problema ao nível da bexiga é a perda de sensibilidade à distensão. Os doentes deixam de sentir necessidade de esvaziar a bexiga com frequência e tendem a acumular um volume excessivo. É preciso estimulá-los a manter um horário regular para urinar e a ter cuidados que promovam o esvaziamento completo da bexiga.

### **Manter a actividade física**

Com frequência os doentes sentem-se cansados e notam que o exercício físico agrava as dores nevrálgicas. É pois necessário desafiá-los a manter algum exercício físico, mesmo que por períodos curtos mas frequentes. Uma vida excessivamente sedentária, acentuada pelos períodos de baixa ou pela reforma precoce, agrava a perda de força e potencia os problemas relacionados com o sedentarismo.

### **Combater a hipotensão ortostática**

Os doentes devem ser ensinados a levantar-se devagar, sobretudo durante a noite e de manhã, e a evitar refeições

pesadas. A reposição das perdas excessivas de líquidos, a elevação da cabeceira da cama e o uso de meias elásticas são outras medidas que podem ajudar a combater as tonturas que quase todos os doentes referem numa altura ou outra.

### **Proteger os olhos**

A falta de lágrimas pode ter consequências graves ao nível dos olhos e da própria visão. Alguns dos nossos doentes cegaram em resultado de úlceras de córnea. A utilização regular de lágrimas artificiais e a protecção dos olhos, sobretudo ao ar livre, podem ter um efeito altamente benéfico sobre este problema.

## **Tratamento medicamentoso**

### **Introdução**

A multiplicidade de aparelhos e sistemas atingidos nesta doença coloca problemas específicos na abordagem medicamentosa. Nestes doentes, a escolha de qualquer medicamento tem de ser precedida de uma análise cuidadosa dos efeitos colaterais, sobretudo por causa dos efeitos sobre o sistema nervoso autónomo. Exemplos habituais são a dificuldade de escolher um anti-depressivo e o cuidado a ter com medicamentos que possam interferir com a condução cardíaca. Tratar a gastroparesia agrava muitas vezes a diarreia, tentar contrariar a vasoconstrição periférica acentua de forma inaceitável a hipotensão. Nestas situações é necessário escolher, de entre dois males, o menor, pedindo a ajuda do doente nesta análise.

As propostas para o tratamento medicamentoso destes doentes seguem as indicações gerais do tratamento deste tipo de problemas. As apreciações que fazemos são empíricas mas reflectem uma experiência acumulada de muitos anos.

### **O tratamento da dor nevrálgica**

A utilização da gabapentina em doses crescentes que podem chegar aos 2g/dia resulta quase sempre num alívio significativo das dores. A recém introduzida prégabalina terá certamente indicação nos casos de intolerância à gabapentina, já que tem uma maior comodidade posológica, nomeadamente nas fases iniciais de tratamento e tem menor incidência de efeitos colaterais (4).

Opiáceos e antidepressivos tricíclicos devem ser evitados por causa da disautonomia e dos problemas digestivos. No entanto, nos casos em que a ansiedade e a depressão parecem dificultar o efeito dos anti-epilépticos, a adição de um anti-depressivo sem efeitos anticolinérgicos ou de um ansiolítico com acção sobre a dor, como o donazepan

melhoram as queixas e permitem um sono mais tranquilo.

## Dismotilidade digestiva

A gastroparesia responde, pelo menos parcialmente, à domperidona antes das três refeições principais. Por vezes as queixas gástricas sugerem a presença de um refluxo gastroesofágico e de uma esofagite. Nestes casos, os inibidores da bomba de prótons têm indicação e costumam reverter as queixas.

Com frequência existem períodos de agravamento das queixas digestivas que se manifestam como crises de vômitos incoercíveis, que agravam a desnutrição e provocam desidratação. Nestas alturas deve ser introduzida a metoclopramida três vezes ao dia, por períodos mais ou menos longos. A paragem da ingestão de alimentos por algumas horas e o recurso à hidratação parentérica podem ajudar a resolver a crise.

Na nossa experiência estas crises estão muitas vezes associadas a um agravamento dos problemas psicológicos como a ansiedade e a depressão. A abordagem terapêutica destes aspectos, em simultâneo, contribui de forma indirecta para o sucesso do tratamento.

A diarreia responde, parcial ou totalmente, à loperamida. As doses devem ser adaptadas à sintomatologia, podendo ir até aos oito comprimidos por dia, distribuídos pelos momentos de maior número de dejectões. A maior parte dos doentes considera que três ou quatro comprimidos diários são suficientes para controlar a sintomatologia mas existem alguns casos de difícil controlo.

Quando existe suspeita de proliferação bacteriana, a utilização periódica, uma vez por mês, ou consoante as queixas, de um antibiótico de largo espectro, contribui para o tratamento deste problema. Em casos difíceis utilizamos também a codeína, com alguma satisfação dos doentes. Dada a gravidade destes quadros, é difícil avaliar o efeito real do medicamento.

A utilização de octreotide na diarreia resistente ao tratamento oral revelou-se eficaz (5) mas a via de administração dificultou a generalização deste tratamento.

## Feridas e queimaduras, infecções dos tecidos moles

As feridas e as queimaduras infectam com muita facilidade. Esta situação tende a ser negligenciada dada a ausência de dor e a menor exuberância dos sinais inflamatórios. A nossa experiência leva-nos a utilizar antibióticos de largo espectro, por via oral, à menor suspeita, segundo protocolos semelhantes aos propostos para o pé diabético.

## Hipotensão ortostática

A hipotensão ortostática responde quase sempre ao midodrine em doses crescentes, até 3 ou 4 comprimidos

diários. A adição da fludrocortisona, nos doentes que a toleram, pode potenciar o efeito desse fármaco e melhorar a resposta (6,7).

Recentemente foi descrita a eficácia da associação do midodrine com a piridostigmina em doses de 60mg diários (8).

## Conclusão

Tratar sintomaticamente estes doentes é sobretudo um exercício de paciência e persistência, recompensado largamente pelos efeitos físicos e psicológicos que provoca nos doentes. Esta estratégia de combate à desistência e de aposta nos pequenos passos é semelhante a tudo o que se propõe hoje para a abordagem das diferentes doenças crónicas. A nossa experiência aponta claramente para a sua relevância. ■

## Bibliografia

1. Sousa A, Coelho T, Morgado R e Coutinho P. Statistical analysis of factors which may influence the duration of FAP type I. In: *Familial Amyloidotic Polyneuropathy and other Transthyretin Related Disorders 1990*: 351 - 355. Costa PP, Freitas AF, Saraiva MJM (eds.). Arquivos de Medicina, Porto.
2. Burks J. Multiple sclerosis care: an integrated disease-management model. *J Spinal Cord Med.* 1998; 21: 113-6.
3. Suhr O, Danielsson A, Holmgren G, Steen L. Malnutrition and gastrointestinal dysfunction as prognostic factors for survival in familial amyloidotic polyneuropathy. *J Intern Med.* 1994; 235: 479-85.
4. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain.* 2005; 118: 289-305.
5. Carvalho M, Alves M, Luis ML. Octreotide--a new treatment for diarrhoea in familial amyloidotic polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 860-1.
6. Oldenburg O, Kribben A, Baumgart D, Philipp T, Erbel R, Cohen MV. Treatment of orthostatic hypotension. *Curr Opin Pharmacol.* 2002; 2: 740-7.
7. Wright RA, Kaufmann HC, Perera R, Opfer-Gehrking TL, McElligott MA, Sheng KN, Low PA. A double-blind, dose-response study of midodrine in neurogenic orthostatic hypotension. *Neurology.* 1998; 51: 120-4.
8. Singer W, Sandroni P, Opfer-Gehrking TL, Suarez GA, Klein CM, Hines S, O'Brien PC, Slezak J, Low PA. Pyridostigmine treatment trial in neurogenic orthostatic hypotension. *Arch Neurol* 2006; 63: 513-8.

## Correspondência

Dra Teresa Coelho  
Unidade Clínica de Paramiloidose  
Hospital Geral de Santo António  
Rua D. Manuel II  
4050-345 PORTO, Portugal  
tcoelho@netcabo.pt

# Transplantação Hepática na Polineuropatia Amiloidótica Familiar

## Liver Transplantation in Familial Amyloid Polyneuropathy

Emanuel Furtado

Serviço de Cirurgia II e Centro de Responsabilidade de Transplantação Hepática; Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra.

### Introdução

O uso da transplantação hepática como modalidade terapêutica para a polineuropatia amiloidótica familiar (P.A.F.) iniciou-se em 1990 na Suécia, no Hospital de Huddinge, Instituto Karolinska de Estocolmo. A ideia de substituir o fígado produtor de substância anómala causadora de doença por outro "saudável", tinha já sido aplicada com sucesso em doenças do foro metabólico como a hipercolesterolemia familiar e a hiperoxalose primária. Nos anos seguintes, estimulados pela publicação de resultados promissores, doentes e médicos aderiram a esta nova modalidade terapêutica, estando listados, no final de 2005, mais de 1100 casos no Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Register (FAPWTR), dos quais cerca de metade foram realizados em Portugal. Os resultados, no que concerne à sobrevida, rondam hoje os 90% aos 5 anos. Apesar da casuística significativa e do tempo de "follow up" de 16 anos para os primeiros casos, muitas questões persistem nomeadamente no que diz respeito ao estabelecimento de critérios que permitam uma adequada selecção dos pacientes que realmente poderão beneficiar do procedimento e qual o "timing" mais adequado para a sua realização.

### Aspectos históricos e fundamentação

A P.A.F., descrita pela primeira vez por Corino de Andrade (1,2), é uma amiloidose hereditária fatal na qual transtirretina, apolipoproteína A-I e outras proteínas amiloidogénicas mutantes têm papel determinante. Delas a mais comum é a variante anormal da transtirretina em que a valina é substituída na posição 30 pela metionina (ATTR Val30Met) (3,4,5,6). Esta é aliás a variante que ocorre na quase totalidade dos casos no nosso país e é a única associada a grandes "clusters" endémicos da doença que hoje se sabe, graças ao progresso dos métodos de análise bioquímica e de genética molecular, ser de facto mais generalizada do que se supunha (7). A transtirretina é produzida na quase totalidade pelo fígado com uma pequena fracção produzida no epitélio retiniano pigmentado e sistema nervoso central (8,9).

A transplantação hepática, iniciada por Starzl em 1963 (10), tornou-se, a partir dos anos 80, uma modalidade

terapêutica de mérito estabelecido, praticada em milhares de casos anualmente em todo o mundo, com resultados notáveis tanto em termos de sobrevida como de qualidade de vida, pese embora a necessidade quase universal de manutenção de terapêutica imunossupressora nos receptores (11,12).

A sua aplicação como tratamento para a P.A.F., não precedida de qualquer trabalho experimental por ausência total de modelo animal, cumpridas todas as exigências de ordem ética, foi iniciada em 1990 no Hospital de Huddinge, Instituto Karolinska de Estocolmo (13,14). A substituição de um fígado produtor de substância prejudicial ou, ao contrário, incapaz de gerar quantidade suficiente de algo necessário ao regular funcionamento do corpo humano, era já à altura, tratamento eficaz para diversas doenças do foro metabólico. Parecia assim lógico extrair o fígado de doentes com P.A.F. e substituí-lo por fígado produtor de transtirretina normal, na esperança de conseguir paragem na progressão da doença quando não mesmo a regressão das lesões constituídas. Neste contexto a substituição pode ser total ou parcial (esta designada por "transplantação hepática auxiliar"). A substituição tem naturalmente tanto mais probabilidade de sucesso quanto maior for a relação entre massa "produtora sã"/massa "produtora doente" pelo que a transplantação auxiliar tem sido muito pouco utilizada na P.A.F. e nestes casos apenas como estádio intermediário completado mais tarde com a excisão do fragmento hepático doente restante (15).

A publicação dos primeiros casos em 1991 (13), em que se dava conta do desaparecimento da ATTR Val30Met após transplante em dois doentes, antecedeu em cerca de ano e meio o início da actividade regular de transplantação em Portugal. Esta actividade regular de transplantação hepática teve início em 1992 nos Hospitais da Universidade de Coimbra (H.U.C.) e no Hospital de Curry Cabral de Lisboa, aos quais se juntou mais tarde o Hospital Geral de Santo António do Porto. A conjugação de circunstâncias particulares ao nosso país determinou que ocorram aqui cerca de metade dos transplantes hepáticos por P.A.F. realizados em todo o mundo: de ser Portugal o país com maior incidência de P.A.F. e ter legislação respeitante à

doação de órgãos (Lei nº 12/93) que o coloca sistematicamente na 3ª ou 4ª posição mundial na relação colheitas de órgãos/milhão de habitantes. Foi também em Portugal, nos Hospitais da Universidade de Coimbra, que se iniciou a transplantação "em dominó", procedimento em que o fígado excisado do doente com P.A.F., anatomicamente normal e funcionalmente anómalo apenas pela produção da ATTR Val30Met, serve de enxerto para transplante hepático de doente com doença hepática terminal (16).

A publicação, nos anos seguintes, de diversos artigos confirmando a observação inicial e acrescentando evidência, em alguns casos, de diminuição dos depósitos viscerais e peri neurais e a repetida referência a melhoria, embora quase sempre subjectiva, do quadro clínico, e a ausência de terapêutica eficaz alternativa, constituíram a motivação para a continuada e crescente aplicação da transplantação hepática à P.A.F.

## Os problemas da transplantação hepática na PAF

### Lista de espera

A transplantação hepática é uma modalidade terapêutica limitada pela disponibilidade de órgãos, que é insuficiente para todos os pacientes que dela necessitam, sendo crescente o número de mortes nos doentes em lista de espera o que significa que ao escolher um paciente perante a disponibilidade de um órgão, o fazemos preterindo outro. E a escolha envolve questões de ordem técnica (compatibilidade de grupo sanguíneo, compatibilidade morfológica) mas também de ordem ética (perante dois candidatos, com probabilidades de sobrevida de, por hipótese, 90 e 50%, qual deve ser transplantado?) (17). Assim a sua aplicação na P.A.F. veio gerar um conflito, particularmente em Portugal, dada a elevada incidência da doença, com os grupos de patologia tradicionalmente necessitados de transplantação. Este conflito persiste, ainda que mitigado com a introdução da técnica de transplante hepático em dominó. A evolução da P.A.F. é relativamente lenta em relação à evolução habitual da doença hepática terminal. Tal facto cria um outro problema: na doença hepática terminal a saída de lista ocorre por transplante ou morte. Na P.A.F., a evidência crescente de inutilidade da transplantação em estágio avançado da doença, obrigará seguramente à retirada de doentes de lista, a anos do desfecho fatal. Esta situação conforma um conflito ético de muito difícil resolução e de muito difícil aceitação por parte do paciente.

### Indicação e selecção de candidatos

O doente com doença avançada constituiu o candidato preferencial nos primeiros anos. A incerteza dos resultados

e a mortalidade da transplantação hepática à época (na Europa, todas as patologias, 65% aos 5 anos (18)) assim o impunham. Acresce que os modelos de avaliação de prognóstico existentes à data (e ainda hoje), que constituem base objectiva e validada de aceitação e atribuição de grau de prioridade de candidatos não eram aplicáveis à P.A.F. (os modelos existentes são aplicáveis a doença hepática com cirrose ou insuficiência hepática aguda). Ao longo dos anos a tendência tem vindo a alterar-se no sentido de transplantar cada vez mais precocemente (19,20,21,22). Esta tendência acompanha a evolução dos resultados globais da transplantação hepática, hoje com resultados de sobrevida a rondar os 75% aos 5 anos. Foi ainda determinada pela constatação, logo nos primeiros anos, de que os doentes P.A.F. com doença avançada tinham uma mortalidade muito elevada (23) e pela evidência crescente de que o transplante hepático é capaz de parar ou atrasar fortemente a progressão da doença, mas não de a fazer regredir. Contudo nenhuma das várias classificações clínicas existentes mostra uma correlação segura com os resultados da transplantação. Assim a procura de um sistema de classificação de candidatos P.A.F. a transplante hepático que permita estabelecer objectivamente quais irão efectivamente beneficiar do procedimento e quando será mais útil a sua execução constitui a questão central e de maior importância. Trabalhos publicados e em curso parecem apontar como factores de prognóstico mais importantes a idade, o tempo de evolução da doença, o score clínico neurológico (escala de avaliação de E. Macedo, P. Coutinho e col.) (24), a presença de alterações graves da marcha, a desnutrição e a insuficiência renal. Impõe-se agora, por análise estatística mais aprofundada, construir um modelo objectivo e encontrar critérios de exclusão, trabalho que está em curso no nosso país e cujos resultados se espera, sejam brevemente conhecidos e venham permitir, por um lado, excluir os doentes que pelo avanço da doença já não poderão beneficiar do transplante e, por outro, evitar o risco real de se transplantarem doentes demasiado precocemente, submetendo-os a um risco não negligenciável de morte a curto prazo. Este esforço de selecção, praticado já pelos vários centros é provavelmente a razão pela qual hoje os resultados da transplantação hepática em doentes com P.A.F. são superiores aos resultados globais por outras patologias.

## Resultados e considerações finais

Nos Hospitais da Universidade de Coimbra foram submetidos a transplante hepático desde 1992, 193 pacientes P.A.F.. A sobrevida ao ano passou de 75% nos primeiros anos (primeiros 34 pacientes) para quase 90% nos casos tratados



desde 2000, acompanhando a tendência geral que se verifica para todas as patologias e em todo o mundo. As fontes mais significativas para apreciação dos resultados da transplantação hepática são o "European Liver Transplant Registry" e o já citado "Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Register", acessíveis respectivamente nos endereços [www.eltr.org](http://www.eltr.org) e [www.fapwtr.org](http://www.fapwtr.org). Aí estão contabilizados, até Novembro de 2005, 1147 transplantes hepáticos por P.A.F., dos 499 realizados em Portugal. Seguem-se, em número de transplantes realizados, a França, Suécia, EUA, Reino Unido, Espanha, Brasil e Japão e ainda outros nove países com casuísticas menores.

A última análise efectuada sobre os dados deste registo foi objecto de comunicação em Kyoto em Maio de 2004 e refere-se aos dados coligidos até final de 2003. Desta análise importa salientar os seguintes resultados:

1. A sobrevida aos 5 anos após transplante hepático por P.A.F. subiu de 60% no período de 1990-1994 para 90% no período de 1999-2003. Esta evolução foi significativamente diferente da que se verificou na Europa nos mesmos períodos para os resultados englobando todas as patologias: de 65% primeiro período para 77% no segundo (18).
2. 80% dos transplantes foram realizados em portadores da ATTR Val30Met e a sobrevida neste grupo é cerca de 20% superior ao grupo de doença causada pelas restantes 30 variantes registadas.
3. Três factores de prognóstico assumem significado estatístico em relação à mortalidade pós transplante:
  - a) Sintomatologia inicial – neuropatia periférica versus autonómica, pior na segunda.
  - b) Duração da sintomatologia – inferior versus superior a 7 anos.
  - c) Estado nutricional avaliado pelo índice de massa corporal modificado ( $IMC_{mod} = \text{peso}/\text{altura}^2 * \text{alb}$ ).
4. São em muito pequeno número os transplantes duplos fígado + rim ou fígado + coração. A julgar pela experiência dos H.U.C., os pacientes com insuficiência renal serão quase sempre excluídos por terem de facto doença avançada quando avaliados pelos restantes parâmetros. Acresce que a insuficiência renal é factor independente de prognóstico em transplantação hepática por qualquer patologia e o resultado da transplantação combinada é sempre pior do que o de cada órgão isolado.
5. Regista-se melhoria clínica dos sintomas sensoriais, motores, gastrointestinais e do estado nutricional em cerca de 35 % dos casos.

Em suma pode afirmar-se que a transplantação hepática na P.A.F. oferece actualmente a única possibilidade de

parar a evolução desta doença fatal com boa qualidade de vida. A questão de saber se a sobrevivência a longo prazo é de facto maior nos transplantados não está ainda resolvida (20,25). A mortalidade precoce pós transplante, o recuo de "apenas" 16 anos desde o início da sua aplicação, a elevada mortalidade e o pequeno número de casos que constituem a experiência inicial (80% dos doentes transplantados foram-no depois de 1996), são as razões para a persistência da dúvida. É contudo aceite pela comunidade médica internacional como a única terapêutica não experimental válida para o tratamento da P.A.F. na presunção de que, se consegue travar a evolução da doença isso se traduzirá em aumento da esperança de vida. Continuará portanto a ser aplicada até que surja nova modalidade terapêutica eficaz e menos agressiva e enquanto a ocorrência de novos casos, quase redutível a zero ao longo dos próximos anos com recurso ao aconselhamento genético pré natal e até pré implantatório, se mantiver. ■

#### Bibliografia

1. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy. *Acta Psychiatr Scand* 1951; 26: 251-257.
2. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy; familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of peripheral nerves. *Brain* 1952; 75: 408-427
3. Andersson R. Familial amyloidosis with polyneuropathy: a clinical study based on patients living in northern Sweden. *Acta Med Scand Suppl.* 1976;590:1-64.
4. Benson MD, Uemichi T. Transthyretin amyloidosis. *Amyloid.* 1996;3:44-56.
5. Araki S, Mawatari S, Ohta M, Nakajima A, Kuroiwa Y. Polyneurotic amyloidosis in a Japanese family. *Arch Neurol.* 1968;18:593-602.
6. Ando Y, Araki S, Ando M. Transthyretin and familial amyloidotic polyneuropathy. *Intern Med.* 1993;32:920-922.
7. Ando Y, Nakamura M, Araki S. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. *Arch Neurol.* 2005;62(7):1057-62.
8. Herbert J, Wilcox JN, Pham KT, et al. Transthyretin: a choroid plexus-specific transport protein in human brain: the 1986 S. Weir Mitchell Award. *Neurology.* 1986;36:900-911.
9. Ingenbleek Y, Young V. Transthyretin (prealbumin) in health and disease: nutritional implications. *Annu Rev Nutr.* 1994; 14: 495-533
10. Starzl T. The puzzle people – memoirs of a transplant surgeon. University of Pittsburgh Press. Pittsburgh 1992.
11. Jonsen E, Suhr OB, Tashima K, Athlin E. Early liver transplantation is essential for familial amyloidotic polyneuropathy patients' quality of life. *Amyloid.* 2001;8(1):52-7.
12. Perdigoto R, Ferrão J, Mora O., et al. Liver Transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: the Coimbra University Hospital experience. In: Ericzon BG, Holmgren G, Lundgren E, et al. Abstracts of the 4th International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy and other transthyretin related disorders and 3rd International workshop on liver transplantation in FAP. Umea 1999: 70.
13. Holmgren G, Steen L, Ekstedt J, et al. Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met30). *Clin Genet.* 1991 Sep;40(3):242-6.
14. Holmgren G, Ericzon BG, Groth CG, et al. Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. *Lancet.* 1993 May 1;341(8853):1113-6.
15. Takei Y, Ikeda S, Ikegami T, et al. Ten years of experience with liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy in Japan: outcomes of living donor liver transplantations. *Intern Med.* 2005 Nov;44(11):1151-6.
16. Furtado A, Tomé L, Oliveira FJ, Furtado E, Viana J, Perdigoto R. Sequential liver transplantation. *Transplantation Proceedings* 1997, 29: 467-468
17. Adam R, Lucidi V, Karam V. Liver transplantation in Europe: is there a room for improvement? *J Hepatol.* 2005 Jan; 42(1):33-40.

# Transplante Hepático Sequencial (Dominó) - Alargar a Esperança? *Domino Liver Transplantation: enlarged the hope?*

José Ferrão

Centro de Responsabilidade de Transplantação Hepática e Serviço de Medicina I; Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra.

## Resumo

O Transplante Hepático Sequencial (Tx Dominó), utilizando órgãos de dadores PAF, obtém resultados favoráveis em doentes mais idosos e com doenças recidivantes, mas levanta problemas éticos devido à incógnita que persiste sobre a transmissão da doença e em que prazo. Os estudos nos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC) utilizando métodos de detecção precoce de amilóide, ao fim de 10 anos sobre o primeiro Tx Dominó, ainda não conseguiram responder à questão.

## Abstract

The Domino Liver Transplantation, placing grafts from FAP patients in older and Viral or Tumoral patients, has achieved good results and apparently doesn't risk donors lives but, ten years after the first domino transplant, the important ethic problem raised around the potential acquisition of amyloid disease by the receptors has not yet been cleared. Receptor follow-up studies on that important issue using bio-molecular methods, proceed in the Coimbra University Hospital.

## Introdução

O Transplante (Tx) Hepático Sequencial, dito Dominó, constitui uma aposta de contornos éticos delicados, dado que assenta na colocação do órgão explantado de pacientes com Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) em doentes hepáticos graves, explorando a hipótese de que uma doença autossómica dominante como esta possa interromper o seu caminho quando transposta para um doente não PAF, ou que pelo menos reproduza nestes pacientes o seu curso em expressão temporal idêntica, o que equivale a esperar que se manifeste apenas em cerca de duas décadas. Neste intervalo, em muitos casos superior à própria esperança de vida normal do paciente, o curso breve para a morte é interrompido e alguma qualidade de vida devolvida nos receptores, graças a um órgão em tudo perfeito não fora esse por menor deletério de produzir uma proteína mutante precursora da génese da substância amilóide.

## História

Foi esta dualidade, doença de perfil temporal pré clínico lento, partindo de uma anomalia num órgão estrutural e funcionalmente íntegro, que constituiu o racional que atraiu de modo crescente a atenção de diversos centros de transplantação.

Coube no entanto à Unidade de Transplantação do HUC pela mão do seu Director, Professor Alexandre Linhares Furtado, a liderança neste campo dado que após a hipótese ter sido formulada provavelmente de um modo informal num dos encontros internacionais sobre a transplantação na PAF que já era realizada desde 1990, foi aquele que primeiro se dispôs não só a concretizar a ideia de não desperdiçar os fígados PAF, nessa altura já quase 3 dezenas no HUC, mas a tomar a defesa com coragem ética e espírito compassivo, da ideia de utilizar estes órgãos em pacientes com tumores ou doenças recidivantes, com pouca esperança de vir a ser transplantados, mesmo enfrentando o eventual risco (assumido) de poder vir a adquirir a doença.

Foi este espírito que presidiu à realização pioneira em Outubro de 1996 no HUC do primeiro transplante sequencial, denominado depois internacionalmente como “dominó”. Na intervenção o órgão explantado de uma paciente PAF de compleição franzina, foi colocado num paciente com metástase hepática isolada de Tumor do Cólon.

Dez anos depois a dadora vive em Pombal a sua vida em quase normalidade, não fora a persistência das lesões motoras adquiridas irreversivelmente antes do transplante. O receptor sobreviveu apenas perto de um ano, perfil temporal que não conseguiu corresponder à imensa esperança que criou no paciente.

Após esta primeira intervenção outras se seguiram ao longo dos anos, tendo sido já realizados 73 transplantes sequenciais no HUC, o maior número obtido num único centro, 51 dos quais utilizando órgãos colhidos no próprio HUC.

A sobrevida actuarial é de 80 % aos 12 meses e de 75% aos 60 meses para os doentes com Cirrose, 80 e 65% para os portadores de diversos Tumores.

O Tx Hepático Dominó é neste momento realizado em todo o Mundo, com relevância para países como a Espanha, Reino Unido, França, Brasil, Estados Unidos e outros, embora sempre em pacientes seleccionados e nos limites éticos da indicação.

## Características Técnicas do Transplante em Dominó

De 157 dos pacientes PAF transplantados no HUC (total 187) desde que se deu origem ao programa 82 foram dadores (52%), tendo os órgãos sido partilhados com outras unidades nacionais.

Qualquer paramiloidótico pode ser dador, na condição de não ser transmissor de doença viral activa. A hepatectomia é realizada segundo técnica clássica, com by-pass venovenoso prévio, técnica que requer mais meios técnicos e humanos, com um pouco mais consumo de sangue e derivados, mas não havendo diferenças nos tempos cirúrgicos, instabilidade hemodinâmica, derrame pleural ou reintervenção por complicações cirúrgicas nos dois grupos.

De acordo com as nossas observações a segurança dos dadores não é posta em causa, não havendo qualquer diferença na sobrevida entre dadores e não dadores PAF (não publicado).

Os receptores tem habitualmente mais de 50 anos de idade (49 versus 39 anos), e possuem doenças de pior prognóstico ou mais recidivantes, como as Cirroses Alcoólica ou Viral C ou B, os Tumores Hepáticos Primitivos ou Tumores Neuro-Endócrinos.

O surgimento desta segunda Lista permite que os tempos de espera para transplante diminuam para estes pacientes (109 versus 225 dias para a lista normal,  $P < 0,001$ ), cujo agravamento do MELD score (Model of End-stage Liver Disease) é mais rápido.

## Evolução pós transplante

No seguimento destes pacientes, às preocupações habituais com o estado do enxerto/munosupressão, a infecção, a recidiva da doença de base ou as complicações cardio-vasculares, vem juntar-se a aquisição de doença amiloidótica.

Na imunossupressão são seguidas as regras básicas, sendo interessante a menor incidência de rejeição celular aguda (35 contra 65%) que temos observado.

A recidiva de doença de base (tumor, infecção viral, auto-imunidade) ocorreu em cerca de 40% dos pacientes, o que reflecte alguma liberalidade de indicações na primeira fase e aponta para rigor crescente na selecção para transplante.

As complicações cardio-vasculares são mais frequentes, devido à idade mais elevada, com maior susceptibilidade ao efeito dismetabólico de fármacos imunossuppressores e outros, observando-se excesso ponderal, intolerância à glicose/diabetes, dislipidemia e HTA em 30-50%, contra 10-20% nos receptores de Tx cadavérico (< 0.05).

## Aquisição de Doença Amilóide

Como se disse o racional do procedimento assenta na expectativa de que a doença a desenvolver-se o fará com um perfil temporal idêntico ao da PAF, que surge clinicamente na segunda metade da vintena, perto dos trinta anos, para mais em pacientes sujeitos a imunossupressão permanente.

Após a constatação de que a TTR Met 30 era detectada no sangue dos receptores desde os primeiros meses após o transplante, as consequências sobre os tecidos e órgãos sobretudo o sistema nervoso dos receptores tornaram-se desde logo objecto de atenção.

Nos primeiros 3 anos nenhum sinal clínico da afecção foi notado, sendo no entanto reconhecida desde logo a incapacidade dos exames correntes para detectar manifestações pré-clínicas da doença, uma vez que para estes pacientes se levantam as questões colocadas para os doentes PAF, nomeadamente como é que os tecidos captam a proteína, como é que a proteína solúvel forma fibrilhas, e qual o efeito da proteína ou das fibrilhas em contacto com os tecidos dos receptores, dados que requerem investigação tissular.

Da investigação fundamental na PAF sabe-se que a TTR agrega em fase precoce como material não fibrillar sob a forma de tetrameros, que sofrem por sua vez cisão em monómeros, e que estes são sujeitos a um rearranjo sob a forma fibrillar (1).

A partir dos trabalhos de Ando e Al sabe-se que é possível detectar no sangue de receptores "dominó" auto-anticorpos contra a TTR mutante. Por outro lado, os efeitos da TTR nos tecidos podem ser testemunhados pela presença de marcadores de stress oxidativo, como a Caspase.

Estes métodos muito mais precoces e mais sensíveis na fase pré clínica puderam em boa hora ser aplicados no seguimento dos nossos receptores, graças à colaboração do IBMC do Porto (Prof MJ Saraiva), onde prosseguem de há muito estes estudos na PAF. Num grupo de 20 pacientes, 7 dos quais com mais de 5 anos de transplante

sequencial, vem sendo realizados estudos em sangue, pele e nervo, para detecção de auto-anticorpos, actividade da caspase e substância amilóide.

Os resultados das primeiras investigações foram publicadas por M. M. Sousa em 2004 (2). As conclusões apontam para que 3 anos depois do Tx já são detectáveis depósitos de amilóide na pele dos receptores. Num dos receptores foram encontradas num nervo fibrilhas de amilóide, mas não havia alterações clínicas nem electromiográficas da doença. Os depósitos encontrados são escassos, e não há sinais de stress oxidativo, mas a formação de substância amilóide é mais rápida que o previsto. Mais importante é a constatação de que a TTR atravessa a barreira hemato-encefálica, achado de significado potencialmente ominoso.

Em 2 doentes houve alterações electromiográficas, mas a presença de alcoolismo em um e de infecção crónica pelo HCV no outro, não autoriza a incriminar os depósitos amilóides incipientes encontrados, como causa clínica.

Os estudos prosseguem com base na biópsia cutânea, de rentabilidade idêntica aos estudos em nervo segundo trabalhos recentes (3) em paralelo com seguimento clínico, electromiográfico e cardio-circulatório, de modo a que num prazo de 5 anos se possa responder cabalmente a esta questão fundamental, a que não foi possível dar até ao momento resposta: O Tx Sequencial alarga a esperança para muitos doentes, e quiçá pode ser alargado a pacientes mais jovens, ou constitui o preâmbulo de novo pesadelo, mesmo que assumido e aceite pelos pacientes? ■

## Bibliografia

1. Sousa M. M., Cardoso I., Fernandes R., Guimaraes A. and Saraiva M. J. ( ) Deposition of transthyretin in early stages of familial amyloidotic polyneuropathy: evidence for toxicity of nonfibrillar aggregates. *Am. J. Pathol.* 200; 159: 1993-2000.
2. Sousa MM, Ferrão J, Fernandes R, Guimaraes A, Gerales JB, Perdigoto R, Tome L, Mota O, Negrão L, Furtado AL, Saraiva MJ. Deposition and passage of transthyretin through the blood-nerve barrier in recipients of familial amyloid polyneuropathy livers. *Lab Invest.* 2004; 84(7):865-73.
3. Lauria G, Comblath DR, Johansson O, McArthur JC, Mellgren SI, Nolano M, Rosenberg N, Sommer C; European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy. *Eur J Neurol.* 2005;12 (10):747-58.

## Correspondência

Dr. José Ferrão  
 Serviço de Medicina 1  
 Hospitais da Universidade de Coimbra  
 Praceta Dr. Mota Pinto  
 30 00-075 COIMBRA  
 jfferrao@huc.min-saude.pt

## A Anestesia para Transplante Hepático no Doente com Polineuropatia Amiloidótica Familiar

### *Anaesthesia for Liver Transplantation in patients with Familial Amyloidotic Polyneuropathy*

Joaquim da Silva Viana

Serviço de Anestesiologia e Centro de Responsabilidade de Transplantação Hepática; Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra.

#### Resumo

Os doentes com polineuropatia amiloidótica familiar (PAF), ao contrário da grande maioria dos doentes transplantados ao fígado, não têm hipertensão portal nem alterações da coagulação. Por estas razões, o transplante deveria ser mais simples e esperar-se-iam melhores resultados em termos de sobrevivência pós-transplante.

Contudo, existem problemas particulares no transplante desta patologia que condicionam uma morbilidade e mortalidade próprias. O manuseamento anestésico e pós-operatório coloca problemas específicos, derivados do compromisso autonómico e ainda da infiltração amiloide do coração e do rim.

Uma elevada incidência de hipotensão intra-operatória (por vezes de uma inesperada magnitude), problemas do ritmo e da condução cardíaca, uma resposta anormal ou ausente aos fármacos circulatórios, desnutrição acentuada (resultante das alterações digestivas) e insuficiência renal (mais frequentemente devido a perturbações vesicais) são os principais problemas do peri-operatório do Transplante de Fígado nestes doentes.

Apesar disso, sendo os doentes com PAF transplantados no momento adequado da evolução da sua doença e havendo capacidade de antecipar e intervir nas suas complicações específicas, os resultados tendem a ser superiores aos observados nas restantes patologias submetidas a Transplante Hepático.

**Palavras chave:** Amiloidose: familiar; Polineuropatia: familiar; Anestesia: técnica, complicações; Circulação: complicações

## Introdução

O primeiro transplante hepático num doente com polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) foi realizado na Suécia em 1990 (1). No que respeita aos hospitais portugueses, o primeiro transplante nesta patologia foi realizado em 1992 (2).

Os Centros que, naqueles anos, tinham maior experiência em doentes com PAF sabiam que estes apresentavam uma elevada incidência de complicações cardiocirculatórias graves durante o intra-operatório, mesmo quando anestesiados para pequenas cirurgias (2). Contudo, as referências bibliográficas eram escassas e davam particular ênfase ao aspecto das arritmias, que eram indicadas na literatura de então como o grande (e quase único) problema da anestesia destes doentes (3,4).

O Transplante de Fígado, sendo uma cirurgia complexa e com elevados desafios intra-operatórios, obrigou os anestesistas a estudar os problemas anestésicos dos doentes com PAF. Sendo realizado com mais monitorização do que o usual nas restantes cirurgias, deu igualmente condições para que se aprofundasse este conhecimento. Hoje, com mais de 1 100 doentes com PAF transplantados em todo o mundo, dos quais cerca de 500 em Portugal, sabe-se o suficiente sobre os seus problemas anestésicos e a forma de os manusear para que os resultados peri-operatórios sejam francamente superiores aos dos Transplantes de Fígado nas restantes patologias.

## Problemas gerais da anestesia para Transplante de Fígado

O transplante hepático é uma cirurgia que coloca problemas anestésicos de razoável complexidade. Numa breve síntese, salientam-se o facto da hemorragia ser significativamente maior do que é normal em qualquer outra cirurgia, os desequilíbrios inerentes à transfusão maciça, a dificuldade de manusear a disfunção respiratória, circulatória e renal inerente à falência hepática grave e ainda os problemas relacionados com a encefalopatia metabólica que complica este quadro com alguma frequência.

Por estas razões, a anestesia do Transplante Hepático é reservada para equipas específicas, cujos elementos, para além da sua formação como anestesistas, têm um treino relativamente demorado nesta área particular.

## Anestesia no Transplante na PAF

Os doentes com PAF são transplantados apenas porque a proteína que condiciona a doença (quer na sua forma normal, quer nas suas variantes amiloidogénicas) é produzida quase exclusivamente no fígado e o transplante tem capacidade de terminar ou reduzir drasticamente

essa produção (1). A sua função hepática é, no restante, perfeitamente normal, o que significa que não apresentam nem alterações de coagulação nem hipertensão portal (5). À partida, tudo deveria ser mais simples e a sobrevivência significativamente maior.

Isto é apenas parcialmente verdade, pois durante a anestesia e suporte intra-operatório podem manifestar-se outro tipo de problemas – específicos desta patologia e relativamente distintos dos que são comuns em Transplante Hepático – e que podem conduzir a complicações graves e a uma mortalidade significativa (5,6).

É sabido que a PAF é uma polineuropatia que apresenta alterações do foro sensitivo, motor e neurovegetativo. Para além disso, é uma doença sistémica, já que a infiltração amiloide não poupa qualquer órgão ou tecido do organismo, com excepção relativa para o cérebro e o parênquima hepático.

Quanto ao manuseamento peri-operatório, os doentes com PAF colocam problemas em três áreas distintas: - aparelho cardiocirculatório, alterações digestivas com consequente desnutrição e função renal.

## Aparelho circulatório

Os problemas cardiocirculatórias constituem a principal fonte de preocupação intra-operatória. Do quadro clínico da PAF fazem parte as alterações do ritmo e da condução cardíacas e a intolerância ortostática - sintomas que são frequentemente observados no exame pré-operatório (2). Subjacentes a estas alterações podem estar, com um peso relativamente distinto de doente para doente, a infiltração amiloide do coração e das estruturas vasculares ou as alterações do controlo neuro-vegetativo do aparelho circulatório onde, de forma típica, predominam desde fases muito precoces as alterações parassimpáticas, sendo as alterações simpáticas de aparecimento posterior (7,8).

É sabido que o sistema nervoso autónomo tem um papel fundamental para readaptar o aparelho circulatório a qualquer alteração que nele se manifeste, tarefa que cumpre, em condições normais, de uma forma quase instantânea. É devido à sua actividade que as mudanças da posição corporal, as pequenas hemorragias ou quaisquer outras alterações ligeiras a moderadas da pré-carga ou da pós-carga cardíaca não se traduzem por hipotensão (9).

Em termos de anestesia, encontra-se provado que o compromisso do sistema nervoso autónomo se traduz por uma incidência mais elevada de hipotensão durante o período intra-operatório (10,11).

É este aspecto que caracteriza os transplantes hepáticos na PAF: - a hipotensão arterial é muito frequente,

manifesta-se de forma desproporcionada para os estímulos desencadeantes e as pressões arteriais atingem facilmente valores extremamente baixos (5,6). Por estes motivos, uma vigilância apertada dos seus valores e uma actuação rápida são dois aspectos essenciais para prevenir complicações graves.

A redução da pré-carga é um factor em relação ao qual estes doentes são particularmente sensíveis e a maioria responderá com uma baixa das pressões arteriais bem mais importante do que aquela que se observaria num indivíduo normal. A adicionar a este aspecto, é provável os fármacos com acção venodilatadora provoquem uma redução na pré-carga muito maior do que a observada em indivíduos saudáveis. Deste modo, uma monitorização cuidada deste parâmetro e um adequado e rápido preenchimento vascular são fundamentais para a sua segurança.

Contudo, mesmo quando é mantido um adequado preenchimento vascular, os doentes com PAF continuam a apresentar uma enorme incidência de episódios hipotensivos. Na ausência de alterações do ritmo, estes episódios são o resultado de quedas, por vezes súbitas, das resistências vasculares sistémicas para valores que podem ser tão baixos como um terço ou um quarto dos valores normais (5,6).

#### Suporte circulatório: - fármacos

Sendo por vasodilatação que os doentes com PAF apresentam mais frequentemente pressões arteriais baixas, os chamados agonistas "puros" dos receptores alfa-adrenérgicos (noradrenalina e fenilefrina) tomam-se os fármacos de eleição para a terapêutica dos episódios hipotensivos (desde que, naturalmente, o preenchimento vascular seja adequado). A elevada frequência com que é necessário recorrer a estes fármacos sugere como importante tê-los sempre disponíveis, bem como o equipamento apropriado para, caso necessário, se poder realizar a sua administração em infusões contínuas (5).

Para além disso, importa referir que estes doentes têm respostas alteradas a diversos fármacos circulatórios.

1. Estando o controlo parassimpático do coração ausente desde fases muito precoces da doença, a atropina (um parassimpaticolítico) não tem capacidade de aumentar a frequência cardíaca na maioria dos doentes, mesmo quando administrada em doses altas, como 0.04 mg por kg de peso corporal (2).
2. Encontra-se documentado que a isoprenalina tem uma franca acção hipotensora nos doentes com PAF (de amplitude muito superior à que se observa na população normal) provavelmente pela associação do seu efeito nos receptores Beta2 adrenérgicos com

a desenservação dos baroreceptores (12). Relatos pontuais levam a pressupor que o mesmo aconteça com a dobutamina ou doses baixas de adrenalina (2,6).

3. Um estudo preliminar sugere que a própria dopamina pode não ter capacidade vasoconstrictora nos doentes com PAF e apresentar uma acção vasodilatadora numa dose tão alta como 20 µg/kg/min (13). Quando este fármaco tem capacidade de aumentar as pressões arteriais nos doentes com PAF, fá-lo sobretudo à custa de taquicardia e de um aumento do débito cardíaco paralelo à frequência cardíaca. Deste modo, não deve ser um fármaco de primeira linha para a terapêutica das situações de hipotensão intra-operatória nos doentes com PAF, onde o problema maior é a vasodilatação (14).
4. Quanto à efedrina e embora a experiência seja apenas pontual, poderá ter uma acção reduzida em doentes com compromisso autonómico, pois uma parte significativa dos seus efeitos são indirectos. Deste modo também não se recomenda como fármaco de primeira linha quando é necessária uma actuação rápida (2).

#### Pacemaker prévio - sim ou não?

As arritmias são um aspecto que merece igualmente atenção. O facto do Sistema Nervoso Autónomo ter um papel importante na sua génese dá-lhes, em muitos casos, um carácter intermitente, pelo que o registo electrocardiográfico de 24 horas (Holter) faz sempre parte da avaliação pré-transplante dos doentes com PAF.

O carácter intermitente e progressivo das suas alterações do ritmo recomenda que, as indicações para *pacemaker* cardíaco sejam mais amplas nos doentes com PAF em lista de espera para transplante do que as indicadas nos *guidelines* aplicáveis à população em geral.

Assim, o Centro onde trabalhamos considera que deve que inserido *pacemaker* permanente, antes do transplante de fígado, a qualquer doente com PAF que apresente (15):

- qualquer tipo de alteração da condução, mesmo que intermitente ou de uma magnitude que, na população em geral, seria considerada irrelevante em termos de indicação para *pacemaker* (por exemplo BAV do 1º grau);
- qualquer história de síncope para a qual não seja possível comprovar uma outra causa, mesmo que não se observe qualquer alteração no electrocardiograma convencional ou no registo de Holter de 24 horas.

No caso de, com base nestes critérios, se observar indicação para *pacemaker* permanente, este deve ser obrigatoriamente implantado antes da cirurgia. Se isso for feito, 15

a 20% dos doentes com PAF apresentar-se-ão com este equipamento na altura do transplante e, nesse caso, nenhum dado sugere que as arritmias sejam um problema mais grave nesta patologia do que na população em geral (5).

Importa salientar que, na nossa experiência, os doentes com PAF que necessitam de *pacemaker* têm uma sobrevivência ao ano significativamente menor (77.3% vs. 92.6% nos doentes com PAF sem *pacemaker*) sugerindo que as alterações do ritmo e da condução, mesmo quando pouco importantes, devem ser considerados um factor de risco que agrava o prognóstico do transplante (15).

### Alterações digestivas e desnutrição

As alterações digestivas, dependentes da disfunção autonómica, fazem igualmente parte do quadro típico da PAF.

Desde fases muito iniciais da doença observa-se um atraso do esvaziamento gástrico, o qual produz uma sensação constante de enfiamento e contribui para a perda de apetite, pois o estômago está permanentemente cheio (15).

Em termos de anestesia, isto condiciona duas coisas completamente diferentes (2,5):

A primeira é que estes doentes têm um particular risco de aspiração pulmonar durante a indução e recuperação anestésica, devendo ser manuseados de acordo com as chamadas “normas para doentes com estômago cheio”.

A segunda é que devido à precocidade das alterações digestivas (que podem anteceder os sintomas da polineuropatia periférica) e ao facto destas também incluírem diarreia e obstipação (numa fase posterior), estes doentes apresentam-se frequentemente desnutridos, o que, como se sabe, constitui um factor geral de risco cirúrgico.

Este aspecto exige uma abordagem cuidadosa no pós-operatório, pois não é corrigido pelo transplante e pode ser necessária terapêutica farmacológica incluindo, consoante as situações, antieméticos, procinéticos, laxantes ou antidiarreicos.

### Alterações do sistema urinário

Quanto à importância da disfunção renal para os transplantes hepáticos na PAF, existe alguma controvérsia sobre o assunto. Classicamente, a PAF foi considerada como uma amiloidose que poupava o rim, ao contrário das então denominadas amiloidoses primárias. Apesar disso, uma percentagem de doentes, que não é muito elevada mas tem algum significado, apresenta um grau variável de disfunção renal (17,18). Por outro lado, o rim dos doentes com PAF apresenta certo grau de infiltração amiloide, mas esta não parece ser a principal causa de disfunção.

Provavelmente, alterações dependentes da disfunção autonómica, como as alterações da motilidade vesical e do

funcionamento esfinteriano, e as infecções que daí advêm terão um papel mais importante para as lesões renais do que a infiltração amiloide só por si.

Nos primeiros anos de transplante hepático, vários centros comunicaram relatos sugerindo que os doentes com PAF tinham uma maior incidência de insuficiência renal após transplante hepático do que o comum dos restantes doentes, mas os resultados do Serviço onde trabalhamos apontam exactamente em sentido contrário (2).

Apesar disso, será aconselhável que os doentes com PAF sejam manuseados como doentes de risco para problemas renais, nomeadamente através de uma vigilância apertada da diurese e de uma intervenção pronta nas situações de oligúria. Se isso for feito cuidadosamente, pensamos que não existem razões para que se observe uma incidência de complicações deste foro maior do que a registada nos restantes doentes.

### PAF não-Met30

É sabido que a PAF é uma doença que pode ter subjacente diferentes anomalias bioquímicas.

A maioria dos transplantes na PAF realizados em todo o mundo e a quase totalidade dos casos portugueses são Valina-Metionina 30. A quase totalidade do que se encontra publicado sobre os problemas peri-operatórios destes doentes e, conseqüentemente, o que se foi atrás escrito refere-se a doentes com esta mutação (ATTR Met30).

Em muitos casos, os doentes com outras anomalias bioquímicas têm quadros clínicos relativamente semelhantes aos descritos para a PAF Met30. À falta de estudos específicos ou experiências numerosas com outras mutações, as estratégias peri-operatórias dos doentes não-Met30 não deverão, à partida, ser muito diferentes das utilizadas nos doentes Met30 (2).

Contudo, importa referir que, em termos de risco operatório, o quadro clínico de algumas mutações mais raras pode englobar insuficiência cardíaca ou disfunção renal em fases relativamente precoces da doença pelo que, nesses casos, uma particular atenção tem que ser dada a estes aspectos. ■

### Bibliografia

1. Holmgren G, Ericzon BG, Groth CG, Steen L, Suhr O, Andersen O, Wallin BG, Seymour A, Richardson S, Hawkins PN, et al. Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. *Lancet* 1993; 341: 1113-5.
2. Viana JS. Alterações cardio-circulatórias nos doentes com Polineuropatia Amiloidótica Familiar durante o Transplante Hepático - estudo da sua incidência, fisiopatologia, resposta à terapêutica e modo de prevenção (Tese). Edição do Autor, Coimbra 2001.
3. Eriksson P, Boman K, Jacobsson B, Olofsson B-O. Cardiac arrhythmias in familial amyloid polyneuropathy during anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1986; 30: 317-20.



4. Tavares JC, Maciél L. Anaesthetic management of a patient with familial amyloid polyneuropathy of the portuguese type. *Can J Anaesth* 1989; 36: 209-11.
5. Viana JS, Vieira H, Bento C, Neves S, Seco C, Furtado AL. Intraoperative management of liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy Met30: what has changed in the last 10 years? *Transplant Proc* 2003; 35: 1121-2.
6. Viana JS, Bento C, Vieira H, Neves S, Seco C, Elvas L, Coelho L, Ferrão J, Tomé L, Perdigoto R, Craveiro AL, Providência LA, Furtado AL. Haemodynamics during liver transplantation in familial amyloidotic polyneuropathy: study of the Intraoperative cardiocirculatory data of 50 patients. *Rev Port Cardiol* 1999; 18: 689-97.
7. Freitas AF, Azevedo S, Maciél L. Defective cardiovascular autonomic responses in familial amyloidotic polyneuropathy. In: Glenner GG, Costa PP, Freitas AF, eds. *Amyloid and amyloidosis*. Amsterdam-Oxford-Princeton: Excerpta Medica 1980: 106-12.
8. Freitas AF. The heart in portuguese amyloidosis. *Postgrad Med J* 1986; 62: 601-5.
9. Freitas AF. Sistema Nervoso Autónomo e aparelho cardiovascular: um paradigma de auto-organização, complexidade e caos. *Rev Port Cardiol* 2000; 19: 161-91.
10. Latson TW, Ashmore TH, Reinhart DJ, Klein KW, Giesecke AH. Autonomic reflex dysfunction in patients presenting for elective surgery is associated with hypotension after anesthesia induction. *Anesthesiology* 1994; 80: 326-37.
11. Burgos LG, Ebert TJ, Asiddao C, Turner LA, Pattison CZ, Wang Cheng R, Kamplne JP. Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy. *Anesthesiology* 1989; 70: 591-7.
12. Carvalho MJ, Van den Meiracker AH, Boomsma F, Man In't Veld AJ, Freitas J, Costa O, Freitas AF. Improved orthostatic tolerance in familial amyloidotic polyneuropathy with unnatural noradrenaline precursor L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine. *J Auton Nerv Syst* 1997; 62: 63-71.
13. Viana JS, Seco C, Coelho L, Martins R, Elvas L, Providência LA, Furtado AL. Dopamine does not increase Systemic Vascular Resistances in dysautonomic patients with Familial Amyloidosis Met30 - preliminary report of an evaluation in patients waiting for liver transplantation. *Eur J Anaesth* 2003; 90 (Suppl): 161-2.
14. Viana JS, Bento C, Vieira H, Neves S, Seco C, Perdigoto R, Craveiro AL, Furtado AL. Requirements of circulatory support during liver transplantation: are the patients with familial amyloidosis different from the other patients? *Transplant Proc* 2000; 32: 1652-3.
15. Viana JS, Romero A, Vieira H, Neves S, Bento C, Seco C, Perdigoto R, Ferrão J, Elvas L, Providência LA, Furtado AL. Cardiac pacing in patients subjected to Liver Transplant for Familial Amyloidosis Met30 - evaluation of a 10-year experience with 143 patients. *Eur J Anaesth* 2003; 90 (Suppl): 49.
16. Montero JG. The digestive system in familial amyloidotic polyneuropathy. *Am J Gastroenterol* 1973; 60: 47-59.
17. Lobato L, Betão I, Guimarães SM, Droz D, Guimarães S, Grünfeld JP, Noël LH. Familial amyloid polyneuropathy type I (Portuguese): distribution and characterization of renal amyloid deposits. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 940-6.
18. Lobato L, Betão I, Silva M, Fonseca I, Quetros J, Rocha G, Sarmiento AM, Sousa A, Sequetros J. End-stage renal disease and dialysis in hereditary amyloidosis TTR V30M: presentation, survival and prognostic factors. *Amyloid* 2004; 11: 27-37.

#### Correspondência

Prof. Doutor Joaquim da Silva Viana  
Serviço de Anestesiologia  
Hospitais da Universidade de Coimbra  
Praceta Dr. Mota Pinto  
3000-075 COIMBRA  
jvviana@huc.mfn-saude.pt

## Reabilitação na Polineuropatia Amiloidótica Familiar *Rehabilitation in Familial Amyloidotic Polyneuropathy*

Adelino Resende Barbosa

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

### Resumo

Trata-se de um artigo sobre a reabilitação na PAF desde Corino de Andrade até hoje. Começa com uma nota histórica e seguidamente aborda três aspectos: úlceras tróficas, fracturas patológicas e programa de exercício. Nos dois primeiros é realçada a importância que a boa confecção das ortóteses desempenha na sua prevenção. Relativamente aos programas é focado em primeiro lugar o treino de força com exercícios dinâmicos e de estimulação eléctrica e referidos os problemas postos pela presença do *pacemaker* na maioria dos doentes. Seguidamente é descrito o treino aeróbico e a influência que a neuropatia autonómica tem quer na avaliação, quer no tratamento. São apresentados resultados de um estudo em curso em doentes antes e depois do transplante hepático.

**Palavras chave:** exercício, reabilitação, polineuropatia amiloidótica familiar, transplante hepático

### Abstract

This article refers to Familial Amyloidotic Polyneuropathy (FAP) rehabilitation since Andrade's time until today.

It has a historical introduction, followed by three important issues: trophic ulcers, pathologic fractures and exercise program. A good orthosis confection is one of the main points for trophic ulcers and pathologic fractures prevention. The exercise program usually used in our patients is based in strength training with dynamic exercises and electrical stimulation. The great majority of them used pacemaker devices, so the inherent problems associated with these stimulators are also referred.

Description of the aerobic training used, as well as autonomic neuropathy influence on the evaluation and treatment of this patients are also reviewed.

Some preliminary results about exercise influence in before and post-hepatic transplant patients with FAP are presented.

## História

Na década de 70 comecei a trabalhar no Centro de Estudos de Paramiloidose. Tinham chegado ao Serviço de Neurologia as duas primeiras enfermeiras de reabilitação e para Corino de Andrade fazia sentido a colaboração de um médico com inclinação para aquela área. Encarregou-me de alguns doentes internados e da PAF, embora “todos precisem”, dizia. Achava que, como em qualquer doença crónica, o objectivo da reabilitação era a manutenção funcional do doente e que na PAF, não havendo envolvimento directo da fibra muscular, o exercício era benéfico. Queria mobilização e reforço muscular. Da electroestimulação não era apologeta embora conhecesse os resultados da sua utilização directa por Egas Moniz (1). Como objectivo adicional recomendou-me o tratamento das úlceras tróficas, frequentes e de mau prognóstico. Foi assim que, deixando para as enfermeiras a mobilização, passei a aplicar directamente o exercício, na altura destinado a melhorar a força muscular nos segmentos atingidos pela doença. Sacrificando a eficácia à segurança, utilizava trabalho dinâmico com cargas muito baixas, o que poderá explicar a falta de ganhos de força e de resistência mas não a fadiga que os doentes apresentavam. Quer nos intervalos entre as séries quer passadas 24 horas, a fadiga aparecia e a recuperação era lenta e tardia. O próprio Corino de Andrade se interrogava sobre a fadiga e quis mesmo encetar alguns projectos para o seu estudo. Positivo na altura, foi o começo da utilização de talas para correcção do pé pendente, feitas por molde que davam segurança e permitiam aos doentes autonomia durante mais tempo. Relativamente ao tratamento das úlceras, procurávamos a descarga possível e a prevenção de infecções. Mas com as talas apareceram novos locais da ulceração, sobretudo maleolares que chamavam a atenção para a necessidade de rigor na sua confecção e ajuste.

## Úlceras tróficas - um problema a prevenir

Em 1999 resolvi voltar à consulta. Muita coisa havia mudado e era talvez possível um novo olhar sobre a PAF e

a reabilitação. O primeiro doente datava o aparecimento dos sintomas a três anos antes: queimavam-lhe os pés de noite, sentia mal as pernas e tinha insegurança a andar. Em pé, era visível uma zona violácea em peúga e garra dorsal dos hálux (hiperextensão da metatarsofalângica). Em visão postero-anterior, ligeiro valgo unilateral do calcâneo. Deitado, a zona violácea desaparecia, havia secura da pele e diminuição da espessura da almofada gorda plantar com luxação anterior da parte que cobre a cabeça dos primeiros meta (Fig.1). E zonas de pressão nesses locais. As sensibilidades superficiais estavam diminuídas abaixo dos joelhos, a garra era redutível e a marcha possível em calcanhares e em pontas. Estavam instaladas portanto a neuropatia sensitiva e a neuropatia autonómica. Desta última dependiam a secura da pele e o adelgaçamento da almofada gorda que habitualmente constitui o suporte plantar fisiológico. E também a termoregulação, que resulta do equilíbrio entre a vasoregulação simpática e o metabolismo local. Encontrava-se quase no início a neuropatia motora que originara a garra e o valgo do calcâneo. Prescrevi suportes plantares (palmilhas) extensivos a todo o pé, dedos incluídos, para manter a extensão das falanges, impedir o agravamento da garra e a instalação de novas zonas de pressão quer da face dorsal quer da ventral dos dedos (Fig. 2). Em material com capacidade de absorção de cargas e boa memória elástica, tipo sorbotane. Com reforço do arco interno para impedir a retracção da fásia plantar. E barra retrocapital para levantar a cabeça dos meta não permitindo que se instalasse a segunda fase da garra (flexão da interfalângica) e a sub-luxação da metatarsofalângica do primeiro raio, factor mecânico endógeno de ulceração. E também uma cunha pronadora do lado valgizado pela falência dos peroneais, para equilibrar o pé. Garantindo que os sapatos dispusessem de suficiente caixa para albergar pés e palmilhas em postura conveniente e fossem confeccionados em material termodispersor. Ou seja, antecipando medidas que se opusessem ao curso patomecânico habitual



Figura 1. Luxação da almofada gorda



Figura 2. Garra do halux



Figura 3. Fractura patológica

da PAF e impedissem a instalação de úlceras tróficas. Foi altura de elaborar um quadro de estadiamento e incluir no estágio II o doente descrito (quadro 1).

**Quadro 1. Estadiamento**

Estadio I	Alterações sensitivas e autonómicas
Estadio II	Atingimento motor, sem talas
Estadio III	Atingimento motor, com talas
Estadio IV	Cadeira de rodas

### Fracturas patológicas - outro problema a prevenir

No estadio II, o doente iria manter-se pouco tempo porque prescrevemos talas mais cedo. Por várias razões: marcha mais fisiológica; melhoria da propriocetividade; prevenção de alterações biomecânicas; prevenção das úlceras e fracturas patológicas; menor fadiga. O doente precisou delas em menos de um ano. São talas AFO (ankle-foot-orthoses) e têm de ser prescritas com cuidado, bem confeccionadas e frequentemente ajustadas a uma perna progressivamente atrofiada. Devem estender-se desde a cabeça do perónio até à cabeça dos meta, terminando em bisel para não criar altura favorecedora de garra. Em material termomoldável, resistente mas flexível como o poli-propileno. Resistente para conferir estabilidade antero-posterior e flexível para permitir angulações compatíveis com a marcha. É aliás o desenho da tala e o acompanhamento que faça dos bordos do pé que dará a estabilidade médio-lateral, comprometida pela falência das cadeias laterais. As talas serão revestidas por forro inteiriço, sem costuras e providas de almofadamento protector da crista da tibia junto ao velcro. Quando é necessário o uso simultâneo de palmilhas e talas recorreremos a sapatos moldados, tão estéticos quanto possível, para assegurar suficiente espaço interior que permita bom alinhamento dos diferentes segmentos e impeça a lateralização do centro de gravidade. Todo este detalhe para obter marcha funcional e para impedir a ocorrência de fracturas patológicas do pé, do joelho, mesmo da anca. Sobre tudo do joelho - côndilos femurais, pratos tibiais, rótula (Fig. 3). Misto da neuropatia sensitiva (ausência da dor como alerta, propriocetividade alterada) da neuropatia autonómica (má irrigação, alteração do metabolismo do cálcio) e da neuropatia motora (défice da força, resposta motora lentificada), a fractura patológica, muitas vezes evoluída para artropatia de Charcot, é um problema. O tratamento conservador é impossível e a solução cirúrgica difícil dada a pouca resistência do osso e a sua má consolidação. Nesta época de transplantes, as fracturas patológicas e também as úlceras tróficas têm retirado das respectivas listas doentes que de outro modo já o teriam feito. A solução é

prevenir, com adequação dos alinhamento e dos materiais, com ajustes oportunos e também com o exercício feito desde cedo, que abordarei a seguir.

### Programas de exercício

Nos últimos quatro anos tratei 67 doentes. Doze encontravam-se no estadio I, 21 no II, 31 no III e dois no IV. Vinte e quatro aguardavam transplante hepático, 22 já o haviam feito e 21 cumpriram o programa antes e depois do transplante. O objectivo já não é só a manutenção mas a melhoria funcional do doente. Para o conseguir é preciso visar a melhoria de três qualidades: a força-máxima, necessária por exemplo para levantar um objecto pesado do chão, a força resistência, que permite andar com um saco de compras na mão durante mais de 15 minutos e a resistência que capacite o doente a suportar uma manhã de hospital - elevadores, secretariados, esperas, corredores e eventualmente algumas escadas. As duas primeiras são qualidades predominantemente periféricas, musculares, a resistência é sobretudo central, cardiorespiratória. Os programas são o cerne da reabilitação e têm como meios o exercício e a electroestimulação. As ortóteses de que falei antes são complementares e destinam-se em primeiro lugar à prevenção e depois a impedir que o *impairment* se transforme em *disability*. São programas curtos de oito semanas, tempo mínimo para conseguir ganhos quer centrais quer periféricos. De três sessões, de hora e meia, por semana, sendo cada uma delas composta por concentração, treino aeróbico, treino de força, relaxamento e retomo à calma. Começam por uma observação clínica com avaliação da condição física, a partir dela é desenhado o programa que vai ser cumprido durante as oito semanas, ao fim das quais há nova avaliação.

### Treino de força

A força é avaliada através de dinamómetros, mais simples ou mais complexos, em Kg, Newton ou em Torque. Utilizo o *handgrip*, várias máquinas de musculação e o isocinético. Determino a capacidade máxima de cada grupo muscular e a partir desse valor estabeleço a carga de treino quer em relação à força-máxima quer em relação à força-resistência. Decido igualmente o número de séries a executar, o número de repetições em cada série e os tempos de pausa. Utilizo quase sempre o trabalho dinâmico por produzir modificações do comprimento da fibra sem aumentar significativamente a sua tensão e permitir a contracção / relaxamento, benéfica para o fluxo sanguíneo (2). Mas como a isometria está presente em muitas ocasiões como a actividade dos músculos posturais ou nos grupos extensores dos membros superiores

quando o doente tem que usar canadianas, há que treiná-la. Sobretudo porque este tipo de trabalho cria grande tensão na fibra sem deslocamento (a actina não desliza sobre a miosina) produzindo compressão das pequenas artérias e restrições ao fluxo sanguíneo, com grande sobrecarga hemodinâmica (3). Treino pequenos grupos de cada vez, menos de 1/7 da massa muscular global, e fora das séries, de forma a evitar o efeito sistémico e a hipertensão sistólica. Ensino o doente a respirar e evitar bloqueios musculares com recurso frequente a Valsalva, aumento da pressão intratorácica e a hipertensão. A fadiga dos músculos respiratórios é, de resto, uma das mais frequentes causas de fadiga global.

Para trabalhar músculos pouco desnervados (cotação 3 da *Medical Research Council*) utilizo habitualmente o exercício activo mas há situações em que recorro á estimulação eléctrica. Escolho a corrente em função da curva de intensidade/duração previamente realizada, melhor forma de otimizar os seus efeitos (4) – é o que faço na fraqueza dos peroneais e do vasto intemo, neste caso para recentrar a rótula e permitir a eficácia do quadríceps femoral no seu conjunto. Utilizo-a ainda para despertar unidades motoras pouco acessíveis à contracção activa, no caso dos intrínsecos da mão. E ultimamente em músculos totalmente desnervados no pré-transplante, prevendo a possível reinervação pós-transplante.

Controverso tem sido a possível interferência da estimulação eléctrica com os *pacemaker* que praticamente todos os doente usam. Os autores divergem mesmo quando os electroestimuladores são bipolares e colocados em zonas afastadas do *pacemaker*. Utilizo a estimulação eléctrica quando os *pacemaker* são DDDR bipolares, felizmente quase todos agora, com a segurança trazida por trabalhos que consideram haver blindagem suficiente nestes *pacemaker* (5).

O programa para ganho de força visa em primeiro lugar a hipertrofia das fibras musculares das unidades motoras não atingidas pela neuropatia, através do aumento do número e do tamanho das miofibrilas, do aumento da miosina e da rede capilar. Visa também melhorias metabólicas através do aumento das enzimas mitocondriais e glicolíticas na fibra. Para que essas unidades sejam capazes de suprir funcionalmente as unidades motoras atingidas, embora com menor *roulement* e maior fadiga. Mesmo para baixas cargas de trabalho isométrico é necessária a reposição enzimática glicolítica obtida pela ingestão e absorção das proteínas através da dieta. Nas disfunções autonómicas com elevado compromisso da absorção, é preciso reduzir ao mínimo esse tipo de trabalho alertando para isso o doente. O facto de uma das

formas de avaliação da disfunção autonómica ser a utilização do *handgrip* em trabalho isométrico, mostra a relação que existe entre ambos e a necessidade dos cuidados que referi (6).

Os ganhos de força obtidos em 44 doentes, considerando o conjunto dos grupos musculares trabalhados, foi de 8%. Destaco a surpreendente fraqueza encontrada nos músculos paravertebrais e estabilizadores da bacia onde os ganhos foram superiores a 20%. Em relação ás novas zonas de atrofia pós transplante, nomeadamente os músculos das mãos, os ganhos foram discretos.

#### Treino aeróbico

Disse atrás que a resistência permite ao doente cumprir uma manhã de hospital sem apreciável fadiga. Á medida que se desloca por acessos e corredores vai precisar de mais ATP. E como a actividade desenvolvida é de baixa intensidade e de longa duração, utiliza a via aeróbica, necessitando de mais oxigénio para oxidar os hidratos de carbono e os lípidios armazenados, principais fontes de energia. Se não dispuser deles em quantidade suficiente ou se estiver descondicionado poderá ter que recorrer às proteínas musculares. Depois, necessita de ingerir alimentos para repor os substratos consumidos e de algum tempo para o fazer. Terá certamente vantagem em fazer treino aeróbico, irá andar melhor e cansar-se menos. Os benefícios decorrem das adaptações induzidas no músculo esquelético – alargamento da rede capilar e hipertrofia da fibra com conseqüente aumento da superfície de trocas; aumento do número e do tamanho das mitocôndrias com melhoria da sua capacidade enzimática. Vão permitir ao doente que, para desempenhar a mesma actividade, passe a necessitar de menos aporte de sangue ao músculo dada a melhoria da extracção, com menor frequência cardíaca e menor consumo de oxigénio. O problema é que a neuropatia autonómica pode limitar essa melhoria uma vez que o sistema nervoso autónomo controla a frequência cardíaca e a redistribuição do sangue periférico entre os grupos musculares em actividade e as zonas menos carenciadas do organismo nesse momento (7).

Na primeira sessão do programa o doente toma contacto com os ergómetros – *treadmill*, bicicleta ergométrica e cicloergómetro de braços, durante alguns minutos, a baixa intensidade de esforço. Toma igualmente contacto com o pulsómetro e o analisador de gases expirados, através dos quais vai ser avaliado. É-lhe recomendado que se relaxe na bicicleta e que, logo que possível, não se segure ás barras laterais do tapete. Porque o trabalho na bicicleta comporta um marcado componente isométrico (8) e o apoio das mãos reduz o consumo energético no tapete, tirando valor á prova

e ao treino. É assim nos estadios I e II e em muitos doentes no estadio III. Em estadios mais avançados, quando a parésia obriga ao uso de canadianas, quer a avaliação quer o treino serão feitos no cicloergómetro de braços. A primeira semana é gasta com o doente a familiarizar-se com os equipamentos, com o programa e com a necessidade de encontrar o ritmo de esforço que lhe permita níveis estáveis de consumo. É a semana de adaptação. Na segunda semana realizo os testes de força já referidos e a prova aeróbica de adaptação ao esforço. Dou como exemplo o protocolo do tapete por ser o ergómetro mais fisiológico e que envolve maior volume de massa muscular, podendo proporcionar ainda melhorias proprioceptivas. Três minutos a 2.2 Km/h; três minutos a 2.9 Km/h; três minutos a 3.6 Km/h; três minutos a 4.8 Km/h; três minutos após repouso activo. É um protocolo de velocidade incremental (uma vez que não utilizo a inclinação do tapete) com medição da frequência cardíaca no fim de cada patamar de três minutos de esforço e após três minutos de repouso. A prova é relativamente fácil de realizar e permite fixar um máximo, que é a frequência cardíaca aos 4.8 Km/h ou na altura da eventual interrupção da prova por fadiga (escala de Borg). É em função desse máximo que se determina a carga de treino.

A maioria dos doentes usa *pacemaker* com faixas de frequência cardíaca autorizada relativamente amplas. Por isso, e porque os patamares de esforço utilizados no programa estão longe da frequência cardíaca máxima teórica, não constituem grande problema.

O problema surge em doentes com disfunção autonómica muito marcada em que a resposta ao exercício incremental é ou paradoxal (enquanto a carga aumenta, a frequência cardíaca diminui) ou pouco previsível (nem sempre a frequência cardíaca se comporta da mesma forma em relação ao aumento da carga). Estes doentes não podem ser testados através da prova de adaptação ao esforço. A solução está em realizar o treino com baixas cargas tentando estabilizar o consumo. Em sete de um conjunto de 15 doentes nestas condições foi possível alcançar, após as oito semanas, alguma regulação da resposta ao exercício incremental ou seja a subida da frequência cardíaca em cada patamar de esforço. E referiram mesmo, melhorias em outras áreas da disfunção autonómica.

Em relação ao total dos 44 doentes estudados houve ganhos de resistência em 29%. Em 24%, a frequência cardíaca passou a ser menor no último patamar de esforço e em 7% houve mesmo mudança do máximo patamar para o patamar seguinte.

O score de qualidade de vida avaliada pelo questionário SF36 melhorou 4% no conjunto e 6% na dimensão física, às oito semanas.

A continuação do estudo até agora centrado nestes 44 doentes poderá contribuir para dissipar algumas dúvidas incluindo a do curso da doença pós transplante. ■

#### Bibliografia

1. Lobo Antunes J. Numa Cidade Feliz. Lisboa. Gradiva, 1999
2. Serra Guíma J R. Cardiologia en el Deporte. Barcelona Springer, 1998; 4.
3. Seal DR, Whosburn RA, Hyanson PG et al. Increased Cardiovascular Response to Static Contraction of Larger Muscle Grup. J Apl Physiology, 1993; 54: 434-437
4. Toro JR. Electroterapia y Electrodiagnostico. Seleprinter. 1996; 2ª Ed
5. Wiesinger G F et al. Neuromuscular Electric Stimulation in Heart Transplantation Candidates with Cardiac Pacemakers. Arch Phys Med Rehab. Vol 82. Oct 2001; 1476-1477.
6. Cory Talh et al. Autonomic Neuropathy. Department of Clinical Neurosciences, University of Calgary; 2005; 1-17.
7. Chiharro J L et al. Fisiologia del ejercicio. Ed Panamericana. Madrid 1998; 7: 85-96.
8. Fajard R et al. Cardiac Structure and Function in Cyclist and Runners—Comparative Ecocardiograph Study. Br Heart 1984; 52: 124-129.

#### Correspondência

Dr. Adelino Resende Barbosa  
Serviço de Fisiatria  
Hospital Geral de Santo António  
Largo Abel Salazar  
4099-001 PORTO, Portugal

## Dez Anos de um Programa Nacional de Diagnóstico Pré-sintomático em Doenças Neurológicas de Início Tardio:

doença de Machado-Joseph, doença de Huntington e polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) - ATTR V30M

## Ten Years of a National Programme for Presymptomatic Diagnosis in Late-Onset Neurological Disorders:

Machado-Joseph disease, Huntington disease and familial amyloid neuropathy type I - ATTR V30M

Jorge Sequeiros

Centro de Genética Preditiva e Preventiva (CGPP), Instituto de Biologia Molecular e Celular (IBMC) e Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar (ICBAS) da Universidade do Porto.



*Somos folhas breves onde dormem  
aves de sombra e solidão.  
Somos só folhas e o seu rumor.  
Inseguros, incapazes de ser flor,  
até a brisa nos perturba e faz tremer.  
Por isso a cada gesto que fazemos  
cada ave se transforma noutro ser.*

*Eugénio de Andrade  
(As Mãos e os Frutos, 1948)*

### Resumo

O protocolo de aconselhamento genético e avaliação psico-social para teste pré-sintomático (TPS), elaborado para a doença de Machado-Joseph (DMJ) em 1995, foi alargado à PAF em 1999. Ao longo de 10 anos, recebemos mais de mil pedidos de TPS em doenças neurológicas de início tardio, incluindo 62 para a DMJ, 141 para a doença de Huntington e 685 para a PAF. Alcançaram a sessão de resultados 85% dos consultandos: 49% eram portadores e 51% não-portadores. Predominavam as mulheres (59%). A maioria já tinha família constituída. A principal motivação foi o desejo de saber (48%), seguida pela preocupação com os filhos que já tinham (15%); e só depois o desejo de ter filhos sem lhes passar o gene da doença (13%).

Foram feitos 83 inquéritos ou pedidos de diagnóstico pré-natal, mas apenas 38 procedimentos (23 biopsias das vilosidades coriônicas e 15 amniocenteses). Das gestações de 20 fetos portadores, 19 foram interrompidas. Em 1/3 dos casos de DPN, o membro do casal em risco de ser portador ainda não tinha sido testado, uma situação muito difícil em termos de aconselhamento genético, dadas as limitações de tempo e a possibilidade de vários acontecimentos adversos num curto período.

A nossa experiência mostrou que, com aconselhamento genético apropriado e avaliação e seguimento psico-social, se podem evitar em grande parte os efeitos adversos das más notícias, conseguir boa adaptação ao novo estatuto genético e bem-estar psicológico, ao fim de seis meses. Apesar de aderirem mais e terem uma resposta melhor ao TPS, as pessoas em risco para a PAF deverão continuar a receber o mesmo protocolo de consultas.

Os dados disponíveis destas avaliações, permitiram-nos ainda demonstrar que 196 portadores assintomáticos para a PAF não tinham níveis psicopatológicos pré-teste diferentes dos não-portadores testados: a ansiedade, a depressão e a somatização não parecem ser biomarcadores da PAF ATTRV30M.

**Palavras-chave:** Teste preditivo, diagnóstico pré-natal, biomarcadores, ansiedade, depressão, somatização.

### Abstract

Our protocol of genetic counselling and psychosocial evaluation for presymptomatic testing (PST) of Machado-Joseph disease (MJD), created in 1995, has been applied to familial amyloid neuropathy (FAP) ATTR V30M, since 1999. After 10 years, we received almost one-thousand requests for PST in late-onset neurological disorders, including 62 for MJD, 141 for Huntington disease, and 685 for FAP. 85% of all consultands reached the results session: 49% were carriers, and 51% non-carriers. Women predominated (59%). Most already had a family. The main motivation for testing was their willing to know (48%), followed by their concern with children they already had (15%); only then, came the wish to have children and not to pass them the disease gene (13%).

We received 83 inquiries about or actual request of prenatal diagnosis (PND), but only 38 invasive procedures were performed (23 chorionic villous sampling and 15 amniocenteses). Out of 20 gestations of carrier foetuses, only 19 were terminated. Among all, 1/3 were simultaneous requests for PST and PND, i.e., the partner at risk had not yet been tested; this poses a very difficult situation in counselling, given time constraints and the potential for several adverse events in a very short period.

Our experience showed that with appropriate genetic counselling and psychosocial evaluation and follow-up, the adverse effects of receiving the bad news can be avoided almost to a full extent, and a healthy adaptation to the new genetic status and psychological well-being achieved, by six months after results delivery. Although test adhesion is larger and their psychosocial response is usually better, persons at risk for FAP must still receive the same protocol of counselling.

Data from pre-test evaluations showed that psychopathological variables in 196 carriers were not different from non-carriers: anxiety, depression and somatisation do not seem to be biomarkers for FAP ATTRV30M.

**Key words:** Predictive testing, prenatal diagnosis, biomarkers, anxiety, depression, somatisation.

## Breve História do Centro de Estudos de Paramiloidose *A Brief History of the Portuguese Amyloid Research Centre*

**Paulo Pinho e Costa**

Centro de Estudos de Paramiloidose do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, Porto;

Departamento de Patologia e Imunologia Molecular do Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto.

### Resumo

O Centro de Estudos de Paramiloidose foi integrado no Instituto de Neurologia do Hospital Geral de Santo António em 1972 e dirigido por Corino de Andrade até à sua aposentação aos 82 anos, em 1988, a quem sucedeu Pedro Pinho e Costa, de 1988 a 1998. Ao longo da sua história, o Centro de Estudos de Paramiloidose congregou grande parte de todos os que dedicaram ao estudo e acompanhamento da polineuropatia amiloidótica familiar muito do seu tempo e empenhamento, reunindo interesses díspares e personalidades por vezes antagónicas em torno de um objectivo comum, que se manifestou em centenas de publicações e cerca de uma dezena de teses de doutoramento. Alguns dos acontecimentos mais marcantes desse desenvolvimento são aqui lembrados.

**Palavras chave:** polineuropatia, amiloidose, paramiloidose, Corino de Andrade

### Abstract

The present day Amyloid Research Centre was created next to the Institute of Neurology of the Hospital Geral de Santo António in 1972, under the leadership of Corino de Andrade, until his retirement, in 1988, at the age of 82. His successor, Pedro Pinho e Costa, directed the Centre from 1988 to 1998. In the course of its history, the Amyloid Research Centre congregated a large proportion of those that, in Portugal, dedicated their time to the study and care of familial amyloid polyneuropathy, bringing together diverging interests and sometimes antagonic personalities around a common purpose that expressed itself in hundreds of publications and nearly a dozen doctoral theses. Some of the most relevant steps in its development are here recalled.

**Key words:** polyneuropathy, amyloidosis, hereditary, Corino de Andrade



Corino Andrade, após a publicação na revista *Brain*, em 1952 (1) do seu trabalho seminal sobre a polineuropatia amiloidótica familiar (PAF), e a par da consolidação do serviço de Neurologia que fundara em 1940 no Hospital Geral de Santo António (HGSA), vê alargado o seu prestígio e influência no meio médico e institucional, o que lhe permite dar corpo às suas ideias sobre o desenvolvimento da investigação, sobre a qual, como em quase tudo, foi um visionário. Promove assim a criação do Instituto de Neurologia (IN) do HGSA, em Janeiro de 1969, para o desenvolvimento da investigação no campo da Neurologia, instituto esse que viria a absorver em 1972, por despacho ministerial, o inoperante Centro de Estudos de Paramiloidose (CEP), criado pelo Decreto-Lei nº 43074, de 13 de Julho de 1960. Esse primeiro “centro de estudos” era um organismo dependente da Direcção Geral de Saúde (lembro que não existia ainda à época um Ministério da Saúde), que funcionava junto ao Instituto de Assistência aos Leprosos, e cujas competências eram definidas assim pelo citado decreto-lei:

*Artigo 2º - Compete ao Centro realizar os trabalhos necessários para individualizar e caracterizar os diversos aspectos relativos à etiopatogenia da referida doença e estudar os meios mais adequados para o seu tratamento.*

*Compete-lhe igualmente:*

- a) Coordenar os estudos em curso, mantendo os investigadores reciprocamente informados acerca deles;
- b) Promover o rastreio dos doentes, a sua observação e o seu internamento.

Entendido como uma estrutura de coordenação com marcado pendor assistencial, era dotado de núcleos Norte, Centro e Sul, e de uma comissão directiva de até sete (!) elementos. Presidia o Prof. Silva Horta, dirigindo o Dr. Corino de Andrade o núcleo Norte. Não obstante os desentendimentos e debilidades estruturais compreensíveis, face à realidade social da época, manteve-se operacional enquanto beneficiou de um generoso apoio dos NIH norte-americanos, de 1961 a 1968, para além de apoios mais pontuais da FCG. Com o fim do subsídio americano, atravessou-se um período de crise, que foi ultrapassado com a ajuda do Dr. Aloísio Coelho, que sugeriu a integração do CEP no Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA), cuja Delegação no Porto dirigia na altura. Tal veio a verificar-se em 1972, como já referido, constituindo-se então o CEP como centro de investigação extramuros do INSA, a funcionar no HGSA, em ligação com o Instituto de Neurologia. O modelo encontrado permitia-lhe auferir de uma subvenção regular, que era gerida com grande independência, e que possibilitou muitos dos desenvolvimentos futuros. O CEP passa

a ter uma comissão directiva de três elementos, presidida pelo Dr. Corino, sendo vogais João Resende e António Falcão de Freitas. Em 1980, o Dr. João Resende é substituído por Pedro Pinho e Costa, investigador que dirigia o Laboratório de Neuroquímica do IN.

Não obstante ter atingido o limite de idade em 1976, Corino de Andrade mantém-se à frente do CEP (e do IN) até 1988, altura em que se aposenta definitivamente, com 82 anos. É substituído na direcção do CEP por Pedro Pinho e Costa. Em 1990 entra para a direcção Maria João Saraiva.

Ao longo desse primeiro período houve um incremento substancial da actividade do CEP/IN, particularmente na vertente de investigação bioquímica, centrada no Laboratório de Neuroquímica. Em finais de 1976 o seu responsável, na procura de melhores condições, retratava assim a situação a que se tinha chegado:

*“O minúsculo laboratório de neuroquímica do Departamento de Doenças Neurológicas ocupa actualmente o mesmo espaço que ocupava há 15 anos quando foi inaugurado. Se, nesse ano de 1961, nada se passava dentro deste laboratório e o espaço chegava até para a organização de festas e comemorações, o panorama é actualmente muito diferente. Ao longo destes anos foi-se desenvolvendo um trabalho de investigação que exigiu a introdução de técnicas especializadas e o correspondente equipamento que se foi amontoando nas bancas, nas paredes e no chão. Entretanto o laboratório foi dotado de pessoal próprio sendo de 4 o número de pessoas que aqui trabalham em tempo completa. Simultaneamente principiam a ele acorrer estagiários de várias categorias e origens (...) Esta gente que aqui se junta (felizmente em tempos diferentes) disputa-se os bancos, os gobelets e os 40 m2 com maior ou menor ânimo. Mas uma coisa é certa – a falta de espaço é tal que impede um trabalho organizado e o seu desenvolvimento natural.”*

Neste período dão-se alguns dos acontecimentos mais importantes na história da investigação da PAF em Portugal: em 1978 Pedro Pinho e Costa e a sua equipa – Arlinda Figueira e Fernanda Bravo – relacionam a proteína amilóide da PAF com a pré-albumina/transferrina (2); em 1979 organiza-se na Póvoa de Varzim, com enorme sucesso, o III Simpósio Internacional sobre Amiloidose; e em 1983 Maria João Saraiva identifica a mutação V30M nos doentes Portugueses (3). Com tão prestigioso currículo, em 1984, consegue-se finalmente do HGSA a cedência das actuais instalações, no ex-quartel do CICAP, ainda que transitoriamente e a título precário. O CEP, plenamente assumido como o eixo da investigação na PAF, passa a dispor de uma biblioteca, salas de consulta e laboratórios de radioisótopos e de cultura celular, congregando

numerosos colaboradores de diferentes instituições. Lembro apenas alguns dos colaboradores de longa data que a ele se associaram: no HGSA, Paula Coutinho, Resende Barbosa e António Guimarães; da Faculdade de Medicina do Porto, os colaboradores do Prof. Falcão de Freitas, Luís Maciel e Mário Jorge Carvalho; do então recém-criado Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, a cuja comissão instaladora pertencia o Dr. Corino, e com o qual foi estabelecido protocolo de colaboração, Maria João Saraiva, Alda Sousa e Ana Margarida Damas. Muitos outros poderiam ser referidos, como se pode constatar pelas numerosas comunicações em congressos e publicações em revistas nacionais e internacionais em que o CEP é referido como instituição de acolhimento pelos diferentes autores. É disso exemplo o primeiro simpósio internacional sobre PAF e outras doenças relacionadas com a transtirretina que teve lugar na Granja em Setembro de 1989, e mais tarde, em Outubro de 1995, em Lisboa, o simpósio Giba "the nature and origin of amyloid", associado ao terceiro simpósio internacional sobre PAF e outras doenças relacionadas, e ao segundo *workshop* sobre transplantação hepática na PAF, os últimos grandes eventos em cuja organização o CEP teve um papel preponderante.

Na década de 90 dão-se uma série de acontecimentos que vão influenciar decisivamente a evolução do CEP. É lançada, no seguimento da adesão de Portugal à Comunidade Europeia, uma ambiciosa reestruturação do sistema científico nacional, consubstanciada nos programas CIENCIA e PRAXIS XXI, que cria novos pólos de investigação maioritariamente centrados nas Universidades, entre os quais o Instituto de Biologia Molecular e Celular, a que o CEP (e o Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge) se associou desde o início. Esteve prevista a transferência de todo o CEP para o novo edifício do IBMC, mas a evolução natural das instituições e a realidade da estreita ligação do CEP à actividade clínica, levou à separação definitiva do grupo de investigação dirigido por Maria João Saraiva, dando origem à Unidade de Amilóide do IBMC em 1997.

É pela mesma altura iniciado, numa parceria do CEP com o HGSA, um ambicioso programa de ensaios clínicos que culminam o desenvolvimento de imunofiltros para aferese selectiva da transtirretina (4), tendo para o efeito sido construída de raiz pelo HGSA, em 1991-92, nos terrenos do ex-CICAP, uma unidade de imunodepuração dispondo de laboratórios próprios e de duas salas para tratamento. Os ensaios clínicos tiveram início em 1993, mas nunca foi possível reunir as condições técnicas e económicas para ultrapassar a fase exploratória, tendo a última sessão de aferese tido lugar em 1999.

A reformulação da Lei Orgânica do INSA, em 1993 (DL 307/93), contempla mais uma vez o CEP. Cito o artigo relevante:

*Artigo 23º - Centro de Estudos de Paramiloidose.*

*Ao Centro de Estudos de Paramiloidose compete:*

- a) Promover a investigação da polineuropatia amiloideótica familiar e doenças afins, nos seus aspectos etiológicos, clínicos, terapêuticos e de recuperação;*
- b) Promover o estudo epidemiológico das doenças referidas na alínea anterior, em particular no que se refere à prospecção de famílias, doentes e portadores das mutações subjacentes;*
- c) Promover acções de prevenção das referidas doenças através do diagnóstico precoce de portadores da mutação e do aconselhamento genético;*
- d) Colaborar, na sua área de acção, na assistência clínica prestada aos doentes pelas diversas instituições dependentes do Ministério da Saúde, bem como no ensino médico pré e pós-graduado.*

Embora superficialmente não introduza grandes alterações, para além do maior ênfase no rastreio, estudos epidemiológicos e acções de prevenção, e da redução da direcção do CEP a um único director, esta reestruturação coincide com um processo de gradual absorção administrativa pelo INSA, que culminou na perda do subsídio de funcionamento regular, parcialmente compensado pela integração, em 1999, nos quadros de pessoal da instituição, dos elementos que aí prestavam serviço em condições precárias.

Por força de legislação avulsa surgida ao longo dos anos, foram ainda atribuídas ao CEP responsabilidades na certificação da doença para a obtenção de benefícios sociais pelos doentes e na atribuição de ajudas técnicas. Tal tem sido possível com a colaboração do HGSA, que coordena as consultas através de uma unidade própria – a Unidade Clínica de Paramiloidose – consultas essas que decorrem em grande parte nas instalações cedidas ao CEP pelo HGSA.

Pedro Pinho e Costa, cuja personalidade marcou a última fase do desenvolvimento do CEP, e que nos últimos anos assegurava ainda a direcção da Delegação no Porto do INSA, reforma-se em 1998, não tendo sido substituído. O CEP foi colocado na dependência funcional da Delegação do Porto do INSA, no âmbito do recém-criado Centro de Biopatologia, mantendo como missão fundamental a operacionalização do Registo Nacional de Paramiloidose, para que se encontra particularmente vocacionado visto ter à sua guarda todo o registo clínico histórico, desde o primeiro efectuado por Corino de Andrade em 1939.

Ao longo da sua história, o CEP congregou grande parte de todos os que dedicaram ao estudo e acompanhamento

da PAF muito do seu tempo e empenhamento, reunindo interesses díspares e personalidades por vezes antagónicas em torno de um objectivo comum, que se manifestou em centenas de publicações e cerca de uma dezena de teses de doutoramento, razão suficiente para que aqui seja lembrado. ■

#### **Bibliografia**

1. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy. Familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain* 1952; 75:408-427.
2. Costa PP, Figueira AS, Bravo FR. Amyloid fibril protein related to prealbumin in familial amyloidotic polyneuropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75:4499-4503.
3. Saraiva MJM, Birken S, Costa PP, Goodman DS. Amyloid fibril protein in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. Definition of molecular abnormality in transthyretin (prealbumin). *J Clin Invest* 1984; 74:104-119.
4. Regnault V, Costa PMP, Teixeira A, Saraiva MJM, Stoltz JF, Costa PP, Rivat C. Specific removal of transthyretin from plasma of patients with familial amyloidotic polyneuropathy. Optimization of an immunoadsorption procedure. *Intern J Artif Organs* 1992; 15:153-159.

#### **Correspondência**

Prof. Doutor Paulo Pinho e Costa  
Centro de Estudos de Paramiloidose  
R. D. Manuel II  
4050-345 PORTO, Portugal  
Tel/ Fax: +351-226066149/ +351-226068114  
paulopcosta@nsa.m.in-saude.pt