



## COMENTÁRIO EDITORIAL

# Polineuropatia amiloidótica familiar, desnervação simpática e transplante hepático



## Family amyloid polyneuropathy, sympathetic denervation and liver transplantation

Maria João Ferreira <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>b</sup> Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Disponível na Internet a 9 de maio de 2017

A amiloidose, nas suas várias formas, caracteriza-se pela deposição extracelular de substância amiloide, tratando-se esta de um material fibrilar, que deriva de várias proteínas precursoras que se agregam assumindo uma conformação característica, insolúvel e não funcional. A infiltração amiloide nos vários órgãos traduz-se pela sua falência, sendo a amiloidose cardíaca uma causa *major* de morte<sup>1</sup>.

Existem formas hereditárias e adquiridas da doença, cujo denominador comum é a exposição prolongada a uma proteína anormal ou a uma proteína normal existente em quantidade excessiva. São conhecidas mais de 30 proteínas precursoras de amiloidose<sup>2</sup>, sendo as mais frequentes a cadeia leve de imunoglobulina, a amiloide sérica A, a forma selvagem da transtirretina, e as formas mutantes da transtirretina, da apolipoproteína A1 e da cadeia alfa do fibrinogénio<sup>3</sup>.

As formas mutantes da transtirretina causam o tipo mais comum de amiloidose sistémica hereditária, de transmissão autossómica dominante: a polineuropatia amiloidótica familiar (PAF)<sup>4</sup>.

A transtirretina é uma proteína de transporte plasmático sintetizada pelo fígado. Na PAF ocorre uma mutação no gene que a codifica, sendo a Val30Met responsável por cerca de 50% dos casos desta doença. Clinicamente,

a PAF caracteriza-se por neuropatia sensorial, motora e autonómica, alterações gastrointestinais, insuficiência cardíaca e renal, que podem conduzir à morte num período relativamente curto de evolução. Há, contudo, variações fenotípicas dependentes da região geográfica de origem da mutação, da idade de aparecimento e do género<sup>4,5</sup>.

Os primeiros casos de PAF foram descritos por Corino de Andrade, na região norte de Portugal (Vila do Conde e Póvoa do Varzim), em 1952<sup>6</sup>. A prevalência desta doença é variável, registando-se nas áreas endémicas de Portugal e Suécia uma variação entre 1/1000 e 1/10 000 indivíduos<sup>4</sup>.

O tratamento efetivo requer um diagnóstico preciso, que envolve a histopatologia e a genética. Exames imagiológicos como a ecocardiografia, a ressonância magnética e a cintigrafia facultam a avaliação da extensão e gravidade do envolvimento dos vários órgãos e, assim, permitem estratificar o risco associado à doença<sup>4,5</sup>.

O transplante hepático tem sido responsável por alterar a progressão da PAF e, mais recentemente, têm sido relatados resultados promissores com fármacos que parecem estabilizar a transtirretina – tafamidis e diflunizal<sup>4,5</sup>.

O trabalho intitulado *Progressão da desnervação simpática cardíaca avaliada por cintigrafia com MIBG-123 na PAF*<sup>7</sup> versa sobre o potencial da cintigrafia com metaiodobenzilguanidina (MIBG) na avaliação da desnervação simpática cardíaca e, na resposta desta ao transplante hepático, na PAF. Reveste-se de particular interesse dada a prevalência da doença em algumas regiões do nosso país. Tratou-se de um estudo observacional, prospetivo, de 232

DOI do artigo original:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2016.08.010>

Correio eletrónico: [mjvidigal@netc.pt](mailto:mjvidigal@netc.pt)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2017.03.001>

0870-2551/© 2017 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

doentes portadores da mutação da transtirretina Val30Met, avaliados anualmente do ponto de vista clínico e com cintigrafias com  $^{123}\text{I}$ -MIBG realizadas de forma seriada.

A utilização da cintigrafia com  $^{123}\text{I}$ -MIBG faculta informação acerca da neuropatia autonómica cardíaca, mas o seu papel na prática clínica ainda se encontra por estabelecer. O  $^{123}\text{I}$ -MIBG é um análogo da noradrenalina, apresentando, assim, um comportamento similar. Injetado perifericamente, localiza-se nas terminações nervosas pré-sinápticas, sendo a sua concentração dependente da libertação de noradrenalina e da recaptação da mesma, ou seja, dependente da integridade do sistema nervoso autónomo. O índice coração/mediastino avalia a relação entre a captação cardíaca e mediastínica do marcador, que em situações de desnervação simpática cardíaca deverá estar diminuída<sup>8</sup>.

Os autores reportaram que a diminuição do índice coração/mediastino se relacionou com o risco de morte e que durante o seguimento (4,5 anos) 70 doentes foram submetidos a transplante hepático, tendo este conseguido uma estabilização do índice coração/mediastino. Concluíram que a desnervação simpática é frequente na variante estudada de PAF, tendo a cintigrafia contribuído para a estratificação de risco destes doentes. O transplante hepático, à luz dos resultados apresentados, parece ter interrompido a progressão da desnervação simpática.

A cintigrafia com  $^{123}\text{I}$ -MIBG tem sido um método proposto no estudo da desnervação cardíaca em condições diversas, como a doença cardíaca isquémica, a insuficiência cardíaca, as arritmias e a morte súbita. A desnervação simpática, avaliada por este método de imagem, associada a quadros clínicos específicos, parece estar relacionada com o risco de morte súbita<sup>8,9</sup>.

Na literatura, não são muitos os estudos que relacionam os resultados da cintigrafia com  $^{123}\text{I}$ -MIBG e a PAF. Um dos primeiros artigos que refere a utilização desta técnica em doentes com PAF teve origem no Japão, em 1995, com o relato de um caso clínico<sup>10</sup>. Em 1999, é publicado no *European Journal of Nuclear Medicine* um estudo de Delahaye et al. em que os autores concluem pela utilidade da cintigrafia com  $^{123}\text{I}$ -MIBG na avaliação da desnervação simpática em doentes com PAF<sup>11</sup>. Em 2006, o mesmo grupo, baseado num estudo que incluiu 31 doentes, afirma que o transplante hepático contribui para a estabilização da desnervação simpática cardíaca e que os doentes com agravamento neurológico após o transplante eram aqueles que demonstraram maior grau de desnervação prévia<sup>12</sup>.

O grupo de Coutinho et al. foi já responsável pela publicação de dois trabalhos sob a forma de artigo, em 2004, na *Revista Portuguesa de Cardiologia*, que envolveu 34 doentes e em que é destacada a elevada incidência de desnervação cardíaca relacionada com a PAF tipo I<sup>13</sup> e em 2013, na *Circulation Cardiovascular Imaging*, em que concluem que a desnervação simpática, avaliada pela cintigrafia com  $^{123}\text{I}$ -MIBG, foi um marcador de prognóstico em doentes com PAF (estudo que envolveu 143 doentes)<sup>14</sup>.

O artigo objeto deste comentário<sup>7</sup> encontra-se, assim, no seguimento de uma investigação conduzida por este grupo que decorre desde há alguns anos e que, atualmente,

inclui uma população de doentes de dimensão considerável, avaliados por cintigrafia com  $^{123}\text{I}$ -MIBG no contexto de PAF, relacionando os resultados desta com o prognóstico dos doentes e concluindo pela estabilização da desnervação simpática após transplante hepático.

## Conflito de interesses

O autor declara não haver conflito de interesses.

## Bibliografia

1. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet*. 2016;387:2641–54.
2. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Nomenclature 2014: Amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. *Amyloid*. 2014;21:221–4.
3. Merlini G, Seldin DC, Gertz MA. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol*. 2011;29:1924–33.
4. Parman Y, Adams D, Obici L, et al. Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. *Curr Opin Neurol*. 2016;29 Suppl 1:S3–13.
5. Ueda M, Ando Y. Recent advances in transthyretin amyloidosis therapy. *Transl Neurodegener*. 2014;3:19.
6. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy; familiar atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain*. 1952;75:408–27.
7. Coutinho CJA, Cortez-Dias N, Cantinho G, et al. Progressão da desnervação simpática cardíaca avaliada por cintigrafia com MIBG-123 na polineuropatia amiloidótica familiar e o impacto da transplantação hepática. *Rev Port Cardiol*. 2017;36:333–40.
8. Martins da Silva MI, Vidigal Ferreira MJ, Morão Moreira AP. Iodine-123-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in risk stratification of sudden death in heart failure. *Rev Port Cardiol*. 2013;32:509–16.
9. Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, et al. Myocardial iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure. Results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) study. *Am Coll Cardiol*. 2010;55:2212–21.
10. Nakata T, Shimamoto K, Yonekura S, et al. Cardiac sympathetic denervation in transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy: detection with iodine-123-MIBG. *J Nucl Med*. 1995;36:1040–2.
11. Delahaye N, Dinanian S, Slama MS, et al. Cardiac sympathetic denervation in familial amyloid polyneuropathy assessed by iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy and heart rate variability. *Eur J Nucl Med*. 1999;26:416–24.
12. Delahaye N, Rouzet F, Sarda L, et al. Impact of liver transplantation on cardiac autonomic denervation in familial amyloid polyneuropathy. *Medicine (Baltimore)*. 2006;85:229–38.
13. Coutinho CA, Conceição I, Almeida A, et al. Early detection of sympathetic myocardial denervation in patients with familial amyloid polyneuropathy type I. *Rev Port Cardiol*. 2004;23:201–11.
14. Coutinho MC, Cortez-Dias N, Cantinho G, et al. Reduced myocardial 123-iodine metaiodobenzylguanidine uptake: a prognostic marker in familial amyloid polyneuropathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:627–36.