

**UNIVERSIDADE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

**LUÍZA SAMPAIO BARRETTO**

**Pesquisa de variantes no gene da *Transtirretina* em pacientes com diagnóstico de Polirradiculoneuropatia Inflamatória Desmielinizante Crônica.**

**RIBEIRÃO PRETO – SP  
2021**



LUÍZA SAMPAIO BARRETTO

**Pesquisa de variantes no gene da *Transtirretina* em pacientes com diagnóstico de Polirradiculoneuropatia Inflamatória Desmielinizante Crônica.**

**Versão original**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Neurologia e Neurociências Clínicas.

Área de concentração: Doenças Crônicas – Degenerativas e Imuno-mediadas do Sistema Nervoso

Orientador: Prof. Dr. Wilson Marques Júnior.

RIBEIRÃO PRETO – SP  
2021

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

## FICHA CATALOGRÁFICA

Sampaio Barretto, Luíza

Pesquisa de variantes no gene da *Transtirretina* em pacientes com diagnóstico de Polirradiculoneuropatia Inflamatória Desmielinizante Crônica. Ribeirão Preto, 2021-08-10  
108p; il.; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Doenças Crônico-Degenerativas e Imuno-mediadas do Sistema Nervoso

Orientador: Marques Júnior, Wilson

1. Amiloidose, 2. Amiloidose transtirretina, 3. Polineuropatia Amiloidótica familiar, 4. Neuropatia periférica, 5. Polirradiculoneuropatia Inflamatória Desmielinizante Crônica.

## FOLHA DE APROVAÇÃO

Barretto, Luíza Sampaio

Pesquisa de variantes no gene da *Transtirretina* em pacientes com diagnóstico de Polirradiculoneuropatia Inflamatória Desmielinizante Crônica.

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Mestre em Neurologia e Neurociências Clínicas.

Área de concentração: Doenças Crônicas –Degenerativas e Imunomediadas do Sistema Nervoso

Aprovado em: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

### Banca Examinadora

Prof. Dr. \_\_\_\_\_  
Instituição: \_\_\_\_\_  
Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_  
Instituição: \_\_\_\_\_  
Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_  
Instituição: \_\_\_\_\_  
Assinatura: \_\_\_\_\_



Aos pacientes, os quais confiam suas vidas aos nossos cuidados, permitem ampliar nossos conhecimentos e fortalecem as relações humanas.





## **AGRADECIMENTOS**

Ao Professor Wilson Marques Jr, pela confiança e suporte na execução deste projeto e por todos os ensinamentos ao longo desses anos.

Ao meus pais Cristina e Eduardo e meu irmão David, meu porto seguro, sempre torcendo por mim.

Ao meu amado marido Thiago Matos, por sempre me inspirar o melhor, pelos abraços e conforto durante a realização desse projeto e pelas aulas de informática.

Aos mestres, Cláudia Ferreira da Rosa Sobreira, Amilton Barreira e Vanessa Daccach, essenciais na minha formação.

Ao Dr. Pedro José Tomaselli, Dr. André Cleriston, Dra. Carolina Lavigne, Camila de Aquino Cruz, Charles Marques Lourenço e Dra. Patrícia Toscano. Vocês sempre serão uma inspiração para mim! Obrigado por todos os ensinamentos e pela paciência.

À equipe do laboratório, Sandra, Daiana, Silmara, Fernanda e Cristina. Muito obrigado por toda ajuda e paciência comigo. Sem vocês esse trabalho não sairia do papel. Obrigado também à Silvia, Juliana, Aracy e Thaiza, pela companhia, ajuda no laboratório e pelos cafés.

Aos amigos nessa jornada, Roberto, Lucas Clementino, Lucas Ravagnani, Isaac, Renato, Juliana, Natália Novato, Natália Oliveira, Drielle, Marília, Marcel, Larissy, Ana Paula, Winnie, Diego e Emília, família que a Neurologia me deu.

À Roberta, Maria e Oswaldo, por tornarem a rotina da neurofisiologia tão leve e prazerosa.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio as universidades, auxiliando no desenvolvimento desse e outros trabalhos.



## RESUMO

BARRETTO, L.S. **Pesquisa de variantes no gene da *Transtirretina* em pacientes com diagnóstico de Polirradiculoneuropatia Inflamatória Desmielinizante Crônica**. 2021. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2021.

**INTRODUÇÃO:** As polineuropatias amiloidóticas hereditárias são doenças que resultam do depósito de proteína amiloide no espaço extracelular devido a mutações em alguns genes, sendo o gene que codifica a proteína Transtirretina o mais comum (ATTRv-np). Trata-se de uma doença autossômica dominante, com penetrância incompleta, que mais comumente se manifesta como uma neuropatia sensitiva em membros inferiores com acometimento preferencial de fibras finas, incluindo as do sistema nervoso autonômico, progredindo ao longo dos anos para um quadro de polineuropatia sensitivo motora, podendo levar a grave incapacidade. Estudos neurofisiológicos demonstram acometimento primariamente axonal, porém há relatos de casos simulando Polirradiculoneuropatia Inflamatória Desmielinizante Crônica (PIDC), tanto clinicamente quanto pelos achados neurofisiológicos. **OBJETIVO:** avaliar a presença de variantes no gene da *Transtirretina* (*TTR*) em um grupo de pacientes com PIDC acompanhados em Ambulatório de Doenças Neuromusculares (ANEM) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP-USP). **MÉTODO:** Foram avaliados 129 pacientes com o diagnóstico de PIDC acompanhados no ambulatório de Doenças Neuromusculares do HCFMRP-USP. Um paciente foi excluído da análise devido a falta de dados para avaliação adequada. Foi realizado sequenciamento gênico dos 4 éxons do gene *TTR* e feito análise clínica e neurofisiológica dos pacientes a partir de dados coletados de prontuário médico retrospectivamente. Foi realizada análise estatística a partir da comparação entre os grupos com e sem mutação no gene *TTR*. Para as variáveis categóricas aplicamos o teste exato do  $X^2$  e para as variáveis numéricas o teste não-paramétrico de Mann-Whitney. Adotamos  $p \leq 0,05$  como nível de significância em todas as análises. **RESULTADOS:** Variantes patogênicas no gene *TTR* foram encontradas em 5 pacientes, sendo 3 pacientes com a mutação p.Val30Met (p.Val50Met), 1 paciente com a mutação p.Val71Ala (p.Val91Ala) e 1

paciente com a mutação p.Asp38Tyr (p. Asp58Tyr). Vinte e três pacientes apresentaram polimorfismos não patogênicos, sendo 10 pacientes com o polimorfismo Gli6Ser (p. Gli26Ser) e 13 pacientes com o polimorfismo c.337-18G>C. No grupo de pacientes com variante patogênica, 3 pacientes eram do sexo masculino e 2 do sexo feminino ( $p=1,00$ ), a média da idade de início dos sintomas foi de 48 anos ( $p=0,6$ ), nenhum paciente apresentava evento antecedente associado ( $p=1,0$ ) e um paciente apresentava história familiar positiva ( $p=0,07$ ). No início do quadro clínico 60% apresentavam queixa de parestesia ( $p=1,00$ ) e 40% apresentavam queixa de fraqueza muscular ( $p=0,63$ ). 100% dos pacientes apresentavam sinais/sintomas de disautonomia ( $p<0,001$ ). No estudo neurofisiológico 100% dos pacientes apresentavam achados desmielinizantes ( $p=1,00$ ) e no estudo do líquido, a média da dosagem de proteína foi de 72,47 ( $p=0,66$ ). Todos os pacientes receberam tratamento imunossupressor, com um paciente relatando melhora subjetiva ( $p=0,003$ ), porém 100% dos pacientes apresentaram piora do quadro clínico ( $p<0,001$ ). **CONCLUSÃO:** O presente estudo demonstrou a presença de pacientes com mutação patogênica no gene *TTR* em um grupo de pacientes com diagnóstico prévio de PIDC, reforçando a necessidade de suspeição de tal doença em pacientes com quadro clínico progressivo de neuropatia sensitivo motora, com acometimento precoce de sensibilidade profunda, início tardio da doença e ausência de história familiar positiva. Também reforça que tais pacientes podem apresentar achados desmielinizantes no estudo neurofisiológico, tornando necessário um maior cuidado durante a avaliação e diagnóstico de PIDC, particularmente se tais pacientes apresentarem sinais e sintomas sugestivos de disautonomia e não apresentarem melhora objetiva com o tratamento clínico imunomodulador.

**Palavras-chave:** Neuropatias associadas a mutações no gene *TTR*, Transtirretina, Amiloidose, Polirradiculoneuropatia Inflamatória Desmielinizante Crônica.

## ABSTRACT

BARRETTO, L.S **Search for variants in the *Transthyretin* gene in patients diagnosed with Chronic Demyelinating Inflammatory Polyradiculoneuropathy.**

2021. Dissertation (Master degree) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

INTRODUCTION: Familial Amyloidotic Polyneuropathy (FAP) is a disease caused by deposition of amyloid protein in extracellular tissue due to mutations in some genes, the most frequent being the gene encoding the protein Transthyretin. It is an autosomal dominant disease, with incomplete penetrance, whose most common clinical picture is initially manifested as a sensory neuropathy in the lower limbs with preferential involvement of small fibers and the autonomic nervous system, progressing over years to a sensory motor polyneuropathy, which can lead to severe disability. Neurophysiological studies demonstrate primarily axonal involvement, but there are case reports simulating Chronic Demyelinating Inflammatory Polyradiculoneuropathy (CIDP), both clinically and demyelinating neurophysiological findings. OBJECTIVES: This study aims to evaluate the presence of variants in the Transthyretin gene in a group of patients with CIDP followed at the Ambulatory of Neuromuscular Diseases (ANEM – Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto – HCFMRP-USP). METHOD: A total of 129 patients diagnosed with CIDP followed at the Ambulatory of Neuromuscular Diseases of HCFMRP-USP were evaluated. One patient was excluded from the analysis due to lack of data for proper assessment. Gene sequencing of the 4 exons of the Transthyretin gene was performed and clinical and neurophysiological analysis of patients was carried out based on retrospectively collected data from medical records. Statistical analysis was performed by comparing the groups with and without mutation in the Transthyretin gene. For categorical variables we applied the exact X<sup>2</sup> test and for numerical variables, the non parametric Mann-Whitney test. We adopted  $p \leq 0,005$  as the significance level in all analyses. RESULTS: Pathogenic variants in the *TTR* gene were found in 5 patients, 3 patients with the p.Val30Met mutation (p.Val50Met), 1 patient with the p.Val71Ala (p.Val91Ala) and 1 patient with the p.Asp38Tyr (p.Asp58Tyr). Twenty-three patients had non-pathogenic polymorphisms, 10 patients with Gli6Ser polymorphism (p. Gli26Ser) and 13 patients with the c.337-18G>C

polymorphism. In the group of patients with the pathogenic variant, 3 patients were male and 2 female ( $p=1,00$ ), the mean age at onset of symptoms was 48 years ( $p=0,60$ ), no patient had associated antecedent event ( $p=1,00$ ) and one patient had a positive family history ( $p=0,07$ ). At the beginning of the clinical picture 60% complained of paresthesia ( $p=1,00$ ) and 40% complained of muscle weakness ( $p=0,63$ ). 100% of patients had signs/symptoms of dysautonomia ( $p<0,001$ ). In the neurophysiological study, 100% of the patients had demyelinating findings ( $p=1,00$ ) and in the CSF study, the mean protein dosage was 72.47 ( $p=0,66$ ). All patients received immunosuppressive treatment, with one patient reporting subjective improvement ( $p=0,003$ ), but 100% of patients had clinical worsening ( $p<0,001$ ).

**CONCLUSION:** The present study demonstrated the presence of patients with a pathogenic mutation in the Transthyretin gene in a group of patients with a previous diagnosis of CIDP, reinforcing the need for suspicion of such pathology in patients with a progressive clinical picture of sensory motor neuropathy, with early involvement of sensory large fibers, late onset of the disease and absence of a positive family history. It also reinforces that such patients may present demyelinating findings in the neurophysiological study, requiring greater care during the assessment and diagnosis of CIDP, particularly if such patients present suggestive signs and symptoms of dysautonomia and do not present objective improvement with immunomodulatory treatment.

**Key words:** Neuropathy associated to TTR mutations, Transthyretin, Amyloidosis, Chronic Demyelinating Inflammatory Polyradiculoneuropathy

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1:** Distribuição de variantes patogênicas, variantes não patogênicas e sem variantes da população estudada.....47

**Figura 2:** Distribuição detalhada das variantes patogênicas e não patogênicas na população estudada.....47





## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Sequência de primers do gene da Transtirretina.....	41
<b>Tabela 2:</b> Protocolo de PCR.....	42
<b>Tabela 3:</b> Perfil térmico da PCR.....	42
<b>Tabela 4:</b> Protocolo da PCR de sequenciamento.....	43
<b>Tabela 5:</b> Perfil térmico da PCR de sequenciamento.....	43
<b>Tabela 6:</b> Banco de dados e sites utilizados.....	45
<b>Tabela 7:</b> Sexo dos pacientes sem mutação X com mutação.....	48
<b>Tabela 8:</b> Cor da pele dos pacientes sem mutação X com mutação.....	49
<b>Tabela 9:</b> Idade dos pacientes no momento da avaliação inicial.....	50
<b>Tabela 10:</b> Idade de início dos sintomas.....	51
<b>Tabela 11:</b> Presença de evento antecedente.....	52
<b>Tabela 12:</b> Presença de limitação prévia.....	53
<b>Tabela 13:</b> Conhecimento prévio de neuropatia.....	54
<b>Tabela 14:</b> Presença de história familiar positiva.....	55
<b>Tabela 15:</b> Distúrbio de marcha – apresentação inicial.....	56
<b>Tabela 16:</b> Dor – apresentação inicial.....	56
<b>Tabela 17:</b> Parestesia – apresentação inicial.....	57
<b>Tabela 18:</b> Perda sensitiva – apresentação inicial.....	57
<b>Tabela 19:</b> Desequilíbrio .....	58
<b>Tabela 20:</b> Fraqueza muscular.....	58
<b>Tabela 21:</b> Tremor.....	59
<b>Tabela 22:</b> Disautonomia.....	59
<b>Tabela 23:</b> Duração até piora máxima de sintomas.....	60
<b>Tabela 24:</b> Progressão dos sintomas.....	61
<b>Tabela 25:</b> Padrão de distribuição de fraqueza muscular.....	62
<b>Tabela 26:</b> Simetria das manifestações motoras.....	63
<b>Tabela 27:</b> Acometimento de nervo craniano.....	64
<b>Tabela 28:</b> Presença de atrofia muscular.....	65
<b>Tabela 29:</b> Sintomas sensitivos.....	66

<b>Tabela 30:</b> Dor.....	67
<b>Tabela 31:</b> Parestesia.....	67
<b>Tabela 32:</b> Disestesia.....	68
<b>Tabela 33:</b> Alodinia.....	68
<b>Tabela 34:</b> Distribuição de acometimento sensitivo.....	69
<b>Tabela 35:</b> Simetria das alterações sensitivas.....	70
<b>Tabela 36:</b> Sensibilidade a dor.....	71
<b>Tabela 37:</b> Sensibilidade tátil.....	71
<b>Tabela 38:</b> Sensibilidade vibratória.....	72
<b>Tabela 39:</b> Sensibilidade cinético postural.....	72
<b>Tabela 40:</b> Reflexo bicipital.....	74
<b>Tabela 41:</b> Reflexo tricipital.....	75
<b>Tabela 42:</b> Reflexo estilorrádial.....	76
<b>Tabela 43:</b> Reflexo patelar.....	77
<b>Tabela 44:</b> Reflexo aquileu.....	78
<b>Tabela 45:</b> Estudo do Líquor.....	79
<b>Tabela 46:</b> Eletro-neuromiografia.....	80
<b>Tabela 47:</b> Tratamento.....	81
<b>Tabela 48:</b> Resposta ao tratamento.....	82
<b>Tabela 49:</b> Evolução dos sintomas.....	83

## LISTA DE ABREVIATURAS

AA – Amiloidose secundária ou reativa

AH – Amiloidose hereditária

AL – Amiloidose primária

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATTR – Amiloidose transtirretina

ATTRv – Amiloidose transtirretina variante

CAF – TTR – cardiomiopatia amiloidótica familiar

CMT – Doença de Charcot Marie Tooth

DADS – Neuropatia desmielinizante simétrica adquirida distal

DNM – Doença do Neurônio Motor

ENS/PNS- European Neurological Society/Peripheral Nerve Society

IMCm – Índice de massa corporal modificado

LCR – Líquido cerebrospinal

MADSAN – Neuropatia sensitivo motora desmielinizante multifocal adquirida

PAF-TTR – polineuropatia amiloidótica familiar

PIDC – Polirradiculoneuropatia Inflamatória Desmielinizante Crônica

RNA – Ácido Ribonucleico

SAA – proteína sérica amiloide A

STC – Síndrome do Túnel do Carpo

T4 – Tiroxina

TBG – Globulina ligadora de tiroxina

TTR – Transtirretina



## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>21</b>
1.1	Amiloidose sistêmica.....	21
1.2	Amiloidose Transtirretina.....	22
1.3	Descrição histórica.....	25
1.4	Epidemiologia.....	26
1.5	Manifestações clínicas.....	27
1.5.1	Acometimento do sistema nervoso periférico.....	27
1.5.2	Acometimento cardíaco.....	28
1.5.3	Acometimento leptomeníngeo e ocular.....	29
1.5.4	Apresentações atípicas.....	30
1.6	Diagnóstico.....	30
1.7	Tratamento.....	31
1.8	Diagnóstico diferencial da polineuropatia associada à ATTRv.....	34
1.9	Polirradiculoneuropatia inflamatória desmielinizante crônica.....	35
<b>2</b>	<b>HIPÓTESE DO ESTUDO.....</b>	<b>37</b>
<b>3</b>	<b>JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>37</b>
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>37</b>
4.1	Objetivo geral.....	37
4.2	Objetivo específico.....	37
<b>5</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>38</b>
5.1	Considerações éticas.....	38
5.2	Obtenção de amostras.....	38
5.3	Coleta de DNA.....	39
5.4	Extração de DNA.....	39
5.4.1	– Procedimento para sangue.....	39
5.4.2	Procedimento para swab bucal/fragmento de nervo.....	40

5.5	Seleção de Primers.....	41
5.6	Reação em cadeia de Polimerase (PCR).....	41
5.7	Reação de Sequenciamento.....	42
5.8	Precipitação e Purificação da Reação de Sequenciamento.....	43
5.9	Análise das Sequências.....	44
5.10	Nomenclatura.....	44
5.11	Banco de dados e sites utilizados.....	45
5.12	Análise estatística.....	45
6	RESULTADOS.....	46
6.1	Análise descritiva.....	46
6.2	Descrição de dados clínicos.....	50
6.3	Descrição das manifestações motoras.....	61
6.4	Descrição das manifestações sensitivas.....	65
6.5	Descrição dos reflexos profundos.....	73
6.6	Descrição dos exames complementares.....	78
6.7	Descrição do tratamento e resposta ao tratamento.....	80
7	DISCUSSÃO.....	84
8	CONCLUSÃO.....	92
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	93
10	ANEXOS.....	99
10.1	– Anexo 1: Protocolo de coleta de dados a ser retirado do prontuário do paciente.....	99
10.2	Anexo 2: Termo de Consentimento Livre e Informado.....	104

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Amiloidose sistêmica

Amiloidose é um grupo heterogêneo de doenças com a característica em comum de deposição extracelular de fibrilas amilóides em diversos órgãos e tecidos, tais como coração, rins, fígado, olhos, meninges, sistema nervoso central, vasos sanguíneos, tecido conjuntivo e nervos periféricos, causando dano estrutural, perda progressiva de função e acarretando a morte, caso não seja feito o tratamento adequado (Palladini and Merlini 2013),(Fernández de Larrea, Verga et al. 2015),(Benson, Buxbaum et al. 2018). Esse grupo de doenças possui em comum a aparência de material amorfo vermelho na microscopia óptica quando corados com Vermelho Congo e produzindo birrefringência (coloração verde) quando usado luz polarizada (Picken and Westermark 2011).

A formação das fibrilas amilóides ocorre a partir da modificação da estrutura terciária de proteínas solúveis e posterior agregação em fibrilas com estrutura tipicamente em folhas beta, independente da proteína precursora. Em seguida tais fibrilas se agregam, formando depósitos amilóides insolúveis, que irão se depositar em sua grande maioria, no território extracelular. Tal organização em folhas beta é uma característica essencial na amiloidose (Chiti and Dobson 2017), (Knowles, Vendruscolo et al. 2014).

Atualmente existem mais de 30 proteínas autólogas com propensão a sofrer estas alterações conformacionais, causando diversas afecções tais como doenças neurodegenerativas, amiloidoses localizadas e amiloidoses sistêmicas (Knowles, Vendruscolo et al. 2014), (Chiti and Dobson 2017). O mecanismo primário para que uma proteína solúvel torne-se propensa à formação de fibrilas amilóides é diverso, podendo ser o aumento da produção desta proteína, a produção de uma proteína mutante secundária a uma alteração genética e até mesmo a idade (Palladini and Merlini 2013). A identificação do precursor da fibrila amilóide possui importância na classificação deste grupo de doenças já que atualmente grande parte possui um tratamento específico (Fernández de Larrea, Verga et al. 2015), (Picken and Westermark 2011).

As amiloidoses podem ser sistêmicas ou localizadas. Existem diversas formas de amiloidose sistêmica, sendo que as mais comuns são: 1- Amiloidose primária (AL),

que tem como precursor a imunoglobulina de cadeia leve, produzida em excesso por células plasmáticas e é a forma mais comum no mundo ocidental; 2 – Amiloidose secundária ou reativa (AA), causada por fragmentos proteolíticos da proteína sérica amiloide A (SAA), uma proteína de fase aguda produzida pelo fígado, sendo esta forma de amiloidose muito encontrada em associação a doenças crônicas, tais como doenças inflamatórias, como artrite reumatoide, ou doenças infecciosas como a tuberculose ou a hanseníase; 3 – Amiloidose hereditária (AH), causadas por mutação genética em genes de proteínas específicas, como a transtirretina, gelsolina e apolipoproteína A1 (Picken and Westermark 2011).

## 1.2 Amiloidose Transtirretina (ATTR)

Dentre as amiloidoses hereditárias, a amiloidose secundária à mutação no gene da *transtirretina* (ATTRv) é a forma mais comum (Knowles, Vendruscolo et al. 2014, Benson, Buxbaum et al. 2018).

A transtirretina (TTR) é uma proteína composta por 127 aminoácidos, codificada pelo gene TTR, localizado no braço longo do cromossomo 18 (18q12.1). Este gene é formado por 4 exons, sendo que o exon 1 decodifica um peptídeo de sinal e os três primeiros aminoácidos da transtirretina, o exon 2 decodifica os aminoácidos 4-47, o exon 3 os aminoácidos 47-92 e o exon 4 os aminoácidos 93-127 (Benson and Kincaid 2007, Sekijima 2014).

A transtirretina é uma proteína formada por quadro subunidades (monômeros) em formato beta, que se ligam para formar um tetrâmero estável. É uma proteína presente em sua maior concentração no plasma, mas também encontrada do líquido cerebroespinal (LCR) e nos olhos. Sua produção e secreção é quase em sua totalidade realizada pelo fígado, porém uma pequena porcentagem é sintetizada no olho, pelo epitélio pigmentar da retina, e no sistema nervoso central, pelo plexo coróide, sendo este responsável apenas pela transtirretina presente no LCR (Adam, Ardinger et al. 1993, Benson and Kincaid 2007, Sekijima 2014).

As funções conhecidas para a proteína transtirretina são o transporte da tiroxina (T4) e participação no transporte de retinol a partir da interação com a proteína ligadora do retinol- complexo vitamina A. O tetrâmero de transtirretina contém dois sítios de ligação para tiroxina, porém é responsável por apenas uma pequena fração (1-15%) do transporte dessa proteína no plasma, já que sua



afinidade é maior para a globulina ligadora de tiroxina (TBG), responsável por 75% do transporte, e porque sua concentração sérica é baixa comparada à concentração sérica de transtirretina. No LCR, a transtirretina é o principal transportador de T4, possivelmente contribuindo com o transporte através da barreira hemato-encefálica (Adam, Ardinger et al. 1993). O complexo proteína ligadora de retinol-vitamina A se liga em quatro sítios de ligação no exterior do tetrâmero de transtirretina, porém apenas dois complexos são acessíveis simultaneamente. Quando não ligada ao retinol, a proteína de ligação ao retinol possui baixa afinidade pela transtirretina, tornando esta proteína não ligada no plasma em sua maior concentração (Sekijima 2014). A expressão da transtirretina se inicia desde o período embrionário e ocorre durante toda a vida, porém não parece se tratar de uma proteína essencial à vida, como demonstrado em alguns trabalhos com ratos TTR knockout que evidenciaram desenvolvimento embrionário normal, sem evidência de hipotireoidismo, incluindo efeitos deletérios no parênquima cerebral (Sekijima 2015).

A transtirretina é uma proteína com uma intrínseca propensão para a formação de fibrilas amilóides devido a sua alta concentração de estruturas em folhas beta, como é observado nos depósitos de material amilóide em tecidos e órgãos de indivíduos com idade com idade avançada sem mutação presente no gene da *Transtirretina*. Estudos mostram a presença de material amilóide composto por transtirretina selvagem em 10-25% dos indivíduos acima de 80 anos, sendo a deposição no coração a mais comumente encontrada (Sekijima, Kelly et al. 2008).

Na ATTR, o alelo com a mutação no gene da *TTR* produz uma proteína com alterações conformacionais que resultam em uma maior instabilidade termodinâmica e cinética do que a observada na transtirretina selvagem. Devido à esta instabilidade, ocorre a dissociação do tetrâmero de transtirretina em monômeros pró amiloidogênicos, sendo esta a etapa crucial para a formação das fibrilas amilóides. Posteriormente esses monômeros de polimerizam em oligômeros de transtirretina, que ao se depositarem gradualmente no espaço extracelular, formam as fibrilas amilóides, que irão se acumular em diversos órgãos e tecidos causando dano tecidual por compressão direta e obstrução da circulação sanguínea local, além do efeito citotóxico dos monômeros e oligômeros da transtirrerina variante (Sekijima, Kelly et al. 2008, Zhao, Buxbaum et al. 2013).

O grau de instabilidade termodinâmica e cinética do tetrâmero de transtirretina varia de acordo com o tipo específico de mutação, existindo até

algumas mutações que conferem maior grau de estabilidade quando comparadas à transtirretina selvagem. Nos casos em que há essas mutações, não há a formação de fibrilas amilóides (Sekijima, Kelly et al. 2008). Foi sugerido que indivíduos com mutações com maior instabilidade termodinâmica e cinética teriam quadros clínicos mais severos, porém foi observado que não é possível fazer tal correlação. Isto pode ser explicado pelo fato que a eficácia da secreção da transtirretina é regulada por um sistema intracelular de controle de qualidade composto pelo retículo endoplasmático. Quando a proteína produzida possui alta instabilidade, a mesma é degradada, reduzindo sua concentração plasmática (Zhao, Buxbaum et al. 2013, Sekijima 2014).

A ATTRv é uma doença autossômica dominante com penetrância incompleta, causada em sua grande maioria por uma mutação de ponto em um alelo do gene da *TTR*, caracterizada por uma substituição de um nucleotídeo, resultando na troca de um aminoácido na estrutura da molécula da transtirretina. Além das mutações de ponto, há a descrição de uma microdeleção de um aminoácido e duas mutações de ponto por substituição de dois nucleotídeos (Benson and Kincaid 2007). Atualmente há a descrição de mais de 130 mutações patogênicas, sendo estas localizadas no exon 2,3 ou 4. Até o presente momento não há descrição de mutação no exon 1. Dentre as mutações descritas até o momento, a primeira a ser descoberta e a mais prevalente no mundo é a Val30Met (p.Val50Met), que resulta da substituição da valina pela metionina na posição 30 do aminoácido da transtirretina. Essa mutação é encontrada em todo o mundo, com focos endêmicos, como em Portugal, no Japão e na Suécia (Adam, Ardinger et al. 1993, Sekijima 2014).

Na ATTRv o depósito de material amilóide pode ser feito em qualquer tecido, porém os mais acometidos são o sistema nervoso periférico, coração, trato gastrointestinal, rins, olhos e sistema nervoso central. No sistema nervoso periférico ocorre o acometimento inicial das fibras não mielinizadas devido disfunção nas células de Schwann não produtoras de mielina, sendo observado alterações em seu citoplasma e na membrana basal próxima aos depósitos de material amilóide. Com a progressão da doença, ocorre degradação das células de Schwann e deposição de amilóide no gânglio da raiz dorsal, causando degeneração axonal distal e desmielinização (Adams 2013). Adicionalmente a essas alterações, ocorre redução da circulação sanguínea secundário ao depósito amilóide extracelular e no lúmen vascular (Adams 2013, Koike and Katsuno 2019). Estudos

recentes têm demonstrado diferenças nas características das fibrilas amilóides dependendo da idade de início dos sintomas e do tipo de mutação envolvida. Tais diferenças são mais observadas em relação ao acometimento cardíaco (Adams 2013).

O quadro clínico inicia-se por um acometimento de sensibilidade térmica e dolorosa, além de sintomas autonômicos, refletindo o acometimento inicial de fibras finas não mielinizadas. Em seguida ocorre a progressão dos sintomas, com acometimento de fibras sensitivas e motoras grossas, apresentando-se classicamente como uma neuropatia sensitivo motora e autonômica, que no passado era conhecida como polineuropatia amiloidótica familiar (PAF-TTR) e atualmente é denominada de neuropatia associada à ATTR (ATTRv-np). No entanto, podem ocorrer quadros clínicos caracterizados por um acometimento preferencialmente cardíaco (cardiomiopatia amiloidótica familiar -ATTRv-card) ou preferencialmente leptomeníngeo (amiloidose leptomeníngea familiar)(Saraiva 2002).

### **1.3 Descrição histórica**

A ATTRv-np foi descrita pelo Dr. Antonio Corino de Andrade em 1952. Andrade descreveu uma série de 64 casos acompanhados entre 1939 - 1948, sendo 51 pertencentes a 12 famílias e 13 casos esporádicos, todos localizados em povoados ao norte de Portugal, sendo a maioria deles moradores de Póvoa do Varzim e Vila do Conde. Andrade faz uma descrição clínica, laboratorial e anatomopatológica dos casos, caracterizando uma síndrome composta por: 1- fraqueza em membros inferiores, 2- acometimento precoce da sensibilidade, 3- distúrbio gastrointestinal, 4 – distúrbio esfinteriano e/ou sexual. É frisado o acometimento precoce e importante da sensibilidade, inicialmente com o predomínio de acometimento da sensibilidade térmica e dolorosa e em membros inferiores, como também acometimento precoce da função sexual, sendo este o primeiro sintoma em alguns casos. O quadro clínico se iniciava de forma lenta e progressiva, na segunda ou terceira década de vida, com duração de sete a 10 anos e alta taxa de mortalidade, em geral secundária à caquexia, infecção e distúrbio cardiovascular. Os estudos anatomopatológicos feitos em duas autópsias revelaram depósito de material amorfo eosinofílico de forma generalizada, sendo após caracterizado como amiloidose pela reação positiva com

vermelho do congo. Devido ao padrão de acometimento dos órgãos não ser semelhante aos casos de amiloidose secundária, Andrade descreveu os achados como paramiloidose ou amiloidose atípica. Tais achados de amiloidose também foram encontrados em biópsia de glândula salivar e no estudo dos nervos periféricos, em outros pacientes da série. Em todos os pacientes foi descartado o diagnóstico de Hanseníase, sendo este o principal diagnóstico diferencial na época (ANDRADE 1951).

Em 1968 foi feita a descrição da mesma síndrome clínica no Japão, em uma família com 25 membros acometidos. Os achados clínicos, idade de início e evolução foram semelhantes aos já descritos por Andrade, porém neste trabalho é descrito a presença de alterações eletrocardiográficas na maioria dos pacientes, além de descrever um provável padrão de herança autossômico dominante (Araki, Mawatari et al. 1968). Neste mesmo período foi feita a descrição de casos semelhantes na Suécia.

Em 1978 foi descoberto que as fibrilas amilóides eram formadas por pré-albumina, mais tarde denominada transtirretina (Costa, Figueira et al. 1978), e em 1984 foi feita a descrição da mutação Val30Met (p.Val50Met), como causadora desta patologia (Saraiva, Birken et al. 1984).

#### **1.4 Epidemiologia**

ATTRv-np é uma doença encontrada atualmente no mundo inteiro, porém apresenta focos considerados endêmicos em Portugal, Suécia, Japão e Brasil e em todas essas localidades a mutação mais encontrada é a Val30Met (p.Val50Met). A prevalência dessa mutação ao norte de Portugal é estimada em 1:1108 habitantes, com uma penetrância de 80% aos 50 anos. Já em áreas endêmicas da Suécia a prevalência estimada é de 4%, com uma penetrância menor, de 11% aos 50 anos. No Brasil não se tem dados exatos de prevalência, porém estima-se que existam mais de 5000 mil casos no país, com uma penetrância alta, de 83% aos 60 anos (Saporta, Zaros et al. 2009, Pinto, Barreira et al. 2018).

Apesar da alta frequência da mutação Val30Met (p.Val50Met), estudos vem demonstrando a presença de mutações não Val30Met no mundo, principalmente em áreas não endêmicas. No Brasil existe a descrição de 4 mutações não-Val30Met,

sendo elas: Val71Ala (p.Val91Ala), Ile107Val (p.Ile127Val), Ala19Asp (p.Ala39Asp) e Asp38Tyr (p.Asp58Tyr) (Pinto, Barreira et al. 2018).

## **1.5 Manifestações clínicas**

A ATTRv é uma doença com grande variabilidade genotípica e fenotípica, sendo influenciada pelo tipo de mutação encontrada e fatores epigenéticos e ambientais diversos ainda não totalmente esclarecidos. A penetrância de uma determinada mutação também varia de acordo com a localidade e até mesmo entre famílias (Ando, Coelho et al. 2013).

O quadro clínico inicia-se entre a segunda e a nona década de vida, com uma grande variabilidade entre as populações. Baseado na idade de início dos sintomas, pode ser dividido em início precoce quando os sintomas iniciam antes dos 50 anos e início tardio quando depois dos 50 anos. Exceto na Suíça, os casos encontrados nas áreas endêmicas são de início precoce, com início do quadro clínico entre 30-35 anos. Na Suíça, áreas não endêmicas e em mutações não Val30Met, é mais comum o início dos sintomas após os 50 anos (Saporta, Zaros et al. 2009, Pinto, Barreira et al. 2018).

O fenômeno de antecipação é observado em regiões endêmicas, de início precoce e há evidências que há uma maior penetrância quando a mutação é de origem materna (Pinto, Barreira et al. 2018).

### **1.5.1 Acometimento do sistema nervoso periférico**

A polineuropatia associada à ATTRv é o fenótipo mais comum, apresentando-se clinicamente como uma neuropatia sensitivo motora, comprimento dependente e acometimento autonômico precoce. Nas formas de início precoce observa-se inicialmente uma neuropatia sensitiva de fibras finas nos membros inferiores, caracterizando uma dissociação do acometimento sensitivo, sendo a sensibilidade para temperatura e dor as primeiras acometidas, além do envolvimento das fibras autonômicas. Isso se traduz clinicamente em um quadro de desconforto nos pés, caracterizado por sensações de dormência, queimação e alodinia, principalmente à noite. Ao exame físico observa-se hipoestesia térmica e dolorosa e preservação da sensibilidade tátil e propriocepção. Nesta fase, os reflexos osteotendíneos e a força

muscular estão preservados. Com a progressão da doença, há o acometimento das fibras finas das regiões proximais dos membros inferiores, concomitantemente ao surgimento de acometimento motor e das sensibilidades tátil e proprioceptiva nas regiões distais dos membros inferiores. À medida que os sintomas sensitivos atingem as porções proximais dos membros inferiores, inicia-se o comprometimento dos membros superiores. Os sintomas nos membros superiores se iniciam em média 4-5 anos após o início nos membros inferiores e os sintomas motores, após 1-2 anos. Devido ao acometimento precoce das fibras autonômicas, é comum o surgimento precoce de sintomas como perda de peso não intencional, impotência sexual, alternância entre diarreia e constipação, hipotensão ortostática e boca e olhos ressecados. Com a evolução natural do quadro, há a progressão para um quadro de acometimento motor, sensitivo e autonômico grave, com caquexia importante e evolução para o óbito em média 10 anos após o início dos sintomas. Nos casos de início precoce geralmente existe uma história familiar positiva, há maior penetrância e não é observado diferença de acometimento entre os sexos (Planté-Bordeneuve and Said 2011, Finsterer, Iglseider et al. 2019).

Nos casos de início tardio, é observado um acometimento concomitante de todas as modalidades sensitivas, menor acometimento das fibras autonômicas e maior acometimento cardíaco, além de não existir história familiar positiva, ter uma menor penetrância e uma maior frequência em indivíduos do sexo masculino (Živković, Mnatsakanova et al. 2019).

### **1.5.2 Acometimento cardíaco**

O acometimento cardíaco é decorrente de infiltração de material amiloide em todo o sistema cardiovascular. É observado o envolvimento do sistema de condução, resultando em bloqueio de ramo, bloqueio átrio-ventricular e arritmias; além de infiltração no miocárdio, causando uma alteração restritiva e hipertrófica.

Os achados dos infiltrados amiloides diferem entre os casos de início precoce ou tardio. Nos casos de início precoce, os infiltrados amilóides são encontrados no átrio e camada subendocárdica, causando atrofia e degeneração das células miocárdicas. Essas alterações levam à anormalidade de condução cardíaca, achado mais frequente nesse grupo de pacientes. Já nos casos de início tardio, há um maior depósito de material amilóide entre as camadas do miocárdio, sem haver tanta

atrofia e degeneração celular. O que se observa é uma maior espessura das paredes ventriculares e do septo interventricular, levando a uma disfunção diastólica ventricular. Tais características são semelhantes às encontradas em casos de amiloidose cardíaca por depósito de transtirretina selvagem (Amiloidose senil).

Clinicamente o paciente pode se apresentar com uma arritmia e insuficiência cardíaca grave, com necessidade de implantação de marca-passo, porém há casos de pacientes assintomáticos, só sendo detectado anormalidades em exames complementares como eletrocardiograma e ecografia (Sekijima 2015) (Nunes, Carvalho et al. 2020).

A principal mutação encontrada em pacientes com acometimento cardíaco predominante é a Val122Ile (p.Val142Ile), sendo a mutação mais comum nos Estados Unidos e presente em mais de 3% da população afro americana (Yamashita, Hamidi Asl et al. 2005, Sekijima 2015).

### **1.5.3 Acometimento leptomeníngeo e ocular**

Devido à produção de transtirretina pelo plexo coroide e epitélio pigmentar da retina, é possível observar pacientes com acometimento do sistema nervoso central e do ocular. No sistema nervoso central o depósito amilóide é encontrado nas camadas média e adventícia das artérias de pequeno e médio calibres, arteríolas e veias corticais e nas leptomeninges. Os pacientes podem apresentar infarto cerebral, hemorragia cerebral, hemorragia subaracnóide e hidrocefalia, levando a quadro clínicos diversos, como espasticidade, paralisia, ataxia, crises convulsivas e demência. Algumas mutações são mais relacionadas a esse acometimento, como Asp18Gly (p.Asp38Gly), Ala25Thr (p.Ala45Thr) e Tyr114Cys (p.Tyr134Cys), sendo raro em pacientes com mutação Val30Met (p.Val50Met) (Maia, Magalhães et al. 2015, Sekijima 2015).

O acometimento ocular inclui opacidade vítrea, glaucoma, olho seco e angiopatia amilóide ocular. Alterações pupilares são descritas desde a primeira descrição por Andrade, sendo o achado de *scalloped pupils* um achado patognomônico.

#### **1.5.4 Apresentações atípica**

Apesar do quadro clínico da neuropatia axonal, comprimento dependente, com predomínio inicialmente sensitivo de fibras finas e autonômico ser o inicialmente descrito e o mais frequentemente associado à doença, atualmente há a descrição de diversos pacientes com início dos sintomas mais tardiamente, com quadros clínicos diversos, como acometimento inicialmente em membros superiores, além de terem sido feitos outros diagnósticos antes do diagnóstico correto de ATTRv, como Síndrome do Túnel do Carpo isolada (STC), Doença do Neurônio Motor (DNM), Doença de Charcot Marie Tooth (CMT) e Polirradiculoneuropatia Inflamatória Desmielinizante Crônica (PIDC), e casos sem história familiar positiva (Conceição and De Carvalho 2007, Cappellari, Cavallaro et al. 2011, Conceição, González-Duarte et al. 2016).

#### **1.6 Diagnóstico**

O diagnóstico de ATTRv-np ainda é um desafio por se tratar de uma doença com grande variedade de manifestações clínicas que podem se apresentar em diversas combinações. Além disso, o baixo grau de suspensão para a doença faz com que o diagnóstico seja postergado por muitos anos. No Brasil o tempo médio para o diagnóstico definitivo a partir do início dos sintomas é em média 5,9 anos (Pinto, Barreira et al. 2018).

O diagnóstico de ATTRv-np deve ser considerado na presença de uma polineuropatia sensitivo motora progressiva associado a pelo menos um dos seguintes: 1- história familiar de neuropatia comprometendo, 2- disfunção autonômica precoce, como hipotensão postural e disfunção sexual, 3- acometimento cardíaco, como presença de arritmias, bloqueios de condução e cardiomiopatia hipertrófica, 4- acometimento gastrointestinal, como diarreia, constipação ou alternância de diarreia e constipação, 5- perda inexplicável de peso, 6 - síndrome do túnel do carpo bilateral, 7- envolvimento renal ou 8- opacidades vítreas. Rápida progressão dos sintomas e falência de resposta ao tratamento com imunossupressores também deve ser um sinal de alerta para o diagnóstico de ATTRv-np (Conceição, González-Duarte et al. 2016, Pinto, Barreira et al. 2018).



Após avaliação clínica detalhada e suspensão do diagnóstico de ATTRv-np, a pesquisa de deposição de material amiloide em tecidos é recomendada, porém não obrigatória, como em casos de pacientes com história familiar positiva ou proveniente de áreas endêmicas. A pesquisa de depósitos amiloides pode ser feita a partir da biópsia de diversos tecidos como tecido adiposo subcutâneo da parede abdominal, glândula salivar labial, trato gastrointestinal, pele, nervo sural, retináculo e gordura peritendínea obtida na cirurgia para síndrome do túnel do carpo e em outros órgãos possivelmente acometidos, como coração e rins. No Brasil os principais sítios usados para a biópsia são o nervo sural e glândula salivar labial, tendo este local uma sensibilidade de 75-91%. É importante frisar que ausência de material amilóide na biópsia não afasta o diagnóstico, pois o depósito ocorre de maneira randômica e focal nos tecidos. À biópsia, o depósito amilóide se apresenta como um material amorfo, eosinofílico, com coloração avermelhada quando corado por vermelho Congo e com aparência verde birrefringente quando olhado sob a luz polarizada. Após análise histoquímica, é possível a determinação da proteína transtirretina como proteína percursora, porém não é possível a diferenciação entre transtirretina selvagem ou secundária a uma mutação (transtirretina variante). Em locais onde há disponibilidade, essa diferenciação pode ser feita com a utilização de espectroscopia de massa, que é capaz de demonstrar a TTR variante em 90% dos casos.

O diagnóstico definitivo deve ser feito com a pesquisa de mutação no gene da *TTR*. Em casos em que há história familiar positiva, pode ser feita a pesquisa específica da mutação presente na família. Porém em casos esporádicos, ou que não se sabe a mutação específica, o sequenciamento do gene *TTR* deve ser feito (Do Amaral, Coelho et al. 2009, Adams, Suhr et al. 2016).

## 1.7 Tratamento

A ATTRv é uma doença multissistêmica, com progressão fatal caso não seja instituído tratamento específico, além da necessidade de tratamento multidisciplinar no manejo sintomatológico desses pacientes.

As estratégias terapêuticas atualmente disponíveis possuem eficácia comprovada para o tratamento de ATTRv-np, com alguns também com eficácia comprovada para o tratamento de cardiomiopatia por ATTR. A indicação para o

tratamento se dá em fases iniciais da doença, sendo a classificação do estágio de PAF-TTR importante. Esta pode ser feita por dois escores diferentes:

1- Estadiamento clínico da ATTRv-np:

Estágio 0: assintomático

Estágio 1: leve; capaz de deambular, sintomas limitados aos membros inferiores

Estágio 2: moderado; capaz de deambular, mas necessita de assistência

Estágio 3: grave, restrito a cadeira de rodas ou ao leito, com fraqueza generalizada.

2- Escore de incapacidade da polineuropatia

I - alterações sensitivas nas extremidades, mas capaz de deambular (corresponde ao Estágio 1)

II- dificuldade para deambular, mas ainda necessita de auxílio (corresponde ao Estágio 1)

IIIa - deambula com apoio unilateral (corresponde ao Estágio 2)

IIIb – deambula com apoio bilateral (corresponde ao Estágio 2)

IV – restrito a cadeira de rodas ou ao leito (corresponde ao Estágio 3).

(Adams 2013)

O primeiro tratamento disponível para ATTRv foi o transplante ortotópico de fígado, sendo o primeiro a ser realizado para tal feito na Suíça em 1990 (Holmgren, Steen et al. 1991). No Brasil, o primeiro transplante para tratamento de ATTR ocorreu em 1993 na cidade de São Paulo-SP (Bittencourt, Couto et al. 2002). Esse tratamento se baseia no fato de que quase a totalidade da transtirretina presente na circulação sanguínea é decorrente da produção hepática. Com o transplante, a transtirretina variante deixaria de ser produzida e, conseqüentemente, deixaria de ocorrer o depósito tecidual do material amilóide. Nos primeiros anos após o início do tratamento foi observado uma redução na deposição de material amilóide e melhora dos sintomas em alguns pacientes, porém alguns pacientes não obtiveram uma evolução favorável ou apresentaram piora da evolução do acometimento cardíaco, leptomeníngeo e ocular. A taxa de sobrevivência após o transplante é 55,8% e entre os fatores de bom prognóstico estão: início precoce, presença da mutação Val30Met (p.Val50Met), menor duração da doença e um maior índice de massa corporal modificado (IMCm) (Carvalho, Rocha et al. 2015).

Nos últimos anos surgiram novas terapias: 1- estabilizadores dos tetrâmeros, que reduzem o potencial amiloidogênico da transtirretina variante através da ligação de uma molécula estabilizadora ao tetrâmero e 2- terapias gênicas, que reduzem a produção de transtirretina variante e selvagem através de silenciamento genético.

Dentre os estabilizadores do tetrâmero temos o Tafamidis e o Diflunisal. Tafamidis é uma molécula com alta afinidade e seletividade para a transtirretina, tanto em sua forma selvagem como variante. Possui eficácia comprovada para o tratamento da ATTRv-np em diversos trabalhos, mantendo um atraso na deterioração dos sintomas neurológicos e estado nutricional dos pacientes a longo prazo (Coelho, Maia et al. 2012, Coelho, Maia et al. 2013). Seu uso foi aprovado no Brasil em 2016 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) na dose de 20 mg, uma vez ao dia. Já existe comprovação da eficácia do Tafamidis em doses mais altas (80 mg) para o tratamento de Cardiopatia associada à TTR, porém ainda não há registro na ANVISA para tal uso. Diflunisal é um medicamento da classe dos anti-inflamatórios não esteroides, que também age como molécula estabilizadora de transtirretina com eficácia comprovada. Porém seu uso no tratamento de ATTRv ainda é off-label.

O silenciamento do gene *TTR* pode ser feito a partir de dois medicamentos específicos. Inotersen é um oligonucleotídeo anti sense que se liga ao ácido ribonucleico (RNA) mensageiro da transtirretina, levando a sua destruição pela RNAase, impedindo a produção da proteína. O medicamento teve sua eficácia comprovada e seu uso aprovado no Brasil em 2019 para pacientes com polineuropatia nos estágios 1 e 2 (Benson, Waddington-Cruz et al. 2018). O fármaco Patisiran é um RNA de interferência que atua se ligando a uma sequência comum aos RNA da transtirretina selvagem e variante, impedindo a transcrição e resultando em sua degradação. Possui eficácia no tratamento desde 2017 e foi autorizado no Brasil em 2020 para o tratamento de pacientes com polineuropatia estágio 1 e 2 (Adams, Gonzalez-Duarte et al. 2018). Há estudos em andamento para estender a indicação para cardiomiopatia causada por ATTRv (Emdin, Aimo et al. 2019).

## 1.8 Diagnóstico diferencial da polineuropatia associada à ATTRv

Apesar da definição do quadro clínico clássico associado à ATTRv, há cada vez mais na literatura descrições de quadros clínicos atípicos associados a mutações no gene da *Transtirretina*, ocasionando atraso no diagnóstico correto e início tardio do tratamento específico. Em regiões endêmicas, como Portugal, Japão, Suíça e Brasil, o fenótipo mais comumente encontrado é o clássico descrito de neuropatia de fibras finas comprimento dependente com surgimento precoce de sintomas autonômicos. Esse quadro clínico é o encontrado em pacientes com início de sintomas antes dos 50 anos e em sua grande maioria apresentam história familiar positiva devido à alta penetrância nesses casos (Adams, Ando et al. 2021). Em tais circunstâncias, o diagnóstico definitivo de ATTRv costuma ser mais fácil e rápido. Porém em locais não endêmicos e com início de sintomas acima de 50 anos, o fenótipo apresentando é o de uma neuropatia sensitivo motora, com acometimento de todas as modalidades sensitivas, redução dos reflexos tendíneos e pouco ou ausência de sintomas autonômicos no início do quadro. Há ainda a descrição de neuropatia com início em membros superiores, neuropatia atáxica e neuropatia motora, simulando quadro de esclerose lateral amiotrófica (Lozeron, Lacroix et al. 2013, Goyal and Mozaffar 2015, Conceição, González-Duarte et al. 2016). Durante a primeira avaliação, os pacientes costumam não apresentar sintomas cardíacos, porém apresentam algum tipo de envolvimento cardíaco ao ser realizados exames de imagem em 72% dos casos. Esses casos costumam se apresentar de forma esporádica, sendo a história familiar negativa em 52-77% dos casos. Tais apresentações atípicas com história familiar negativa podem atrasar o diagnóstico, sendo comum o paciente receber diversos outros diagnósticos antes do definitivo, atrasando o início de tratamento específico.

Entre os diagnósticos diferenciais mais comuns apresentados por esses pacientes estão: PIDC, polineuropatia axonal idiopática, estenose lombar, neuropatia diabética e amiloidose AL. Dentre os citados, o diagnóstico diferencial mais frequentemente encontrado é o de PIDC. Um estudo italiano avaliou 150 pacientes com diagnóstico de ATTRv e em 32% dos casos houve erro diagnóstico inicial, sendo que 61% desses casos foram diagnosticados como PIDC. Tais pacientes

foram tratados com imunossupressores de forma isolada ou em combinação, sem melhora dos sintomas. Achados como redução da velocidade de condução ao exame de eletroneuromiografia e estudo do líquido com dissociação albumino-citológica e aumento moderado de proteínas foram fatores importantes para este erro diagnóstico (Cortese, Vegezzi et al. 2017).

Fatores importantes associados com o erro diagnóstico estão: idade maior que 50 anos, história familiar negativa, sexo masculino, ausência de acometimento cardíaco e biópsia tecidual negativa.

Diante de uma doença grave, com evolução progressiva, porém com terapias modificadores de doença atualmente disponíveis e com eficácia comprovadamente melhor ao ser iniciado o mais precoce possível, torna-se importante a aumento de suspensão para ATTRv.

### **1.9 Poliradiculoneuropatia Inflamatória Desmielinizante Crônica**

A Poliradiculoneuropatia Inflamatória Desmielinizante Crônica (PIDC) é uma doença caracterizada pelo acometimento inflamatório dos plexos, raízes nervosas e nervos periféricos. Apesar da classificação como uma doença imunomediada, ainda não se conhece o mecanismo fisiopatológico exato. Atualmente é uma das neuropatias crônicas mais comuns no mundo, com prevalência estimada de 0,8 a 9 casos a cada 100.000 habitantes (Mathey, Park et al. 2015). O quadro clínico típico descrito, visto em 50% dos casos, consiste em um acometimento sensitivo motor simétrico, tanto distal quanto proximal, acompanhado de redução ou abolição dos reflexos profundos, com uma progressão por mais de oito semanas. O curso da doença pode ocorrer de forma monofásica, remitente recorrente ou progressiva. Apesar da maioria dos pacientes apresentarem-se com o fenótipo típico da doença, alguns pacientes podem apresentar fenótipos variados, como acometimento assimétrico (Síndrome de Lewis – Sumner ou Neuropatia sensitivo motora desmielinizante multifocal adquirida – MADSAN), acometimento com predomínio sensitivo (PIDC sensitivo), motor (PIDC motor) ou distal (Neuropatia Desmielinizante Simétrica Adquirida Distal – DADS) e início agudo (progressão em menos de 8 semanas) (Nobile-Orazio 2014, Mathey, Park et al. 2015).

Atualmente não há marcador específico para o diagnóstico de PIDC, porém achados como aumento de proteína no líquido sem aumento concomitante de

celularidade, perda de fibras mielinizadas e fibras com bulbo de cebola em biópsia de nervo e presença de redução da velocidade de condução não uniforme em estudos neurofisiológicos corroboram o diagnóstico. Existem na literatura diversos Protocolos para o diagnóstico de PIDC, com variados valores de sensibilidade e especificidade. Desses, o que parece ter a melhor associação entre especificidade e sensibilidade é o protocolo proposto pela European Neurological Society and Peripheral Nerve Society (ENS/PNS) em 2006 e revisado em 2010 (PNS 2006, PNS 2010). Recentemente foram apresentados novos critérios diagnósticos pela European Neurological Society and Peripheral Nerve Society (ENS/PNS), mas sua efetividade ainda não foi checada (Van den Bergh et al, 2021) .

O tratamento de PIDC consiste em realizar imunomodulação e/ou imunossupressão e há diversos trabalhos mostrando a eficácia do uso de corticóides, imunoglobulina humana endovenosa/subcutânea e plasmaférese. Em alguns casos específicos, observou-se boa resposta ao tratamento com Rituximabe (Allen, Merkies et al. 2020).

Apesar de ser uma doença na qual o tratamento precoce é essencial afim de evitar lesões e déficits permanentes, vem sendo observado que há um número expressivo de pacientes que são erroneamente diagnosticados como portadores de PIDC, sendo expostos a tais tratamentos, os quais podem ser potencialmente danosos e caros. Acredita-se que nos Estados Unidos até metade dos pacientes com diagnóstico de PIDC apresentam outro diagnóstico ou até não são portadores de neuropatia. Como é uma doença que não apresenta marcadores específicos, o diagnóstico é baseado em história clínica, exame físicos e alguns achados em exames complementares que suportam o diagnóstico. Tais achados devem ser avaliados em conjunto e com cautela, principalmente em casos com apresentações atípicas. Avaliação errônea de estudos de neurocondução, de estudos de líquido com elevação da concentração de proteínas e valorização de melhora inespecífica após início do tratamento são fatores que costumam contribuir para tal erro diagnóstico (Allen 2020).

## 2. HIPÓTESES DO ESTUDO

O estudo foi delineado para testar a hipótese de que pacientes com diagnóstico de PIDC possam na realidade terem mutações no gene *TTR*, já que a ATTRv-pn pode apresentar características neurofisiológicas que preenchem os critérios para PIDC .

## 3. JUSTIFICATIVA

Os dados existentes na literatura, anteriormente discutidos, mostram que pacientes com ATTRv-pn podem ser diagnosticados como tendo PIDC, mas há uma lacuna na literatura em relação à porcentagem de mutações patogênicas no gene *TTR* encontradas em uma população de pacientes diagnosticados e tratados como PIDC. Esta informação tem importância prática muito relevante.

## 4. OBJETIVOS

### 4.1 Objetivo geral

Avaliar a presença de variantes no gene da *Transtirretina* em pacientes com diagnóstico de Polirradiculoneuropatia Inflamatória Desmielinizante Crônica.

### 4.2 Objetivos específicos

A) Avaliar a presença de variantes nos quatro éxons do gene da *Transtirretina*;

B) Avaliar a existência de características clínicas e/ou neurofisiológicas que permitam prever quais pacientes com diagnóstico prévio de PIDC são portadores de ATTRv-np.

## **5. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **5.1 Considerações Éticas**

O presente estudo passou por análise e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (HCFMRP – USP), de acordo com o processo nº 14568/2010.

### **5.2 Obtenção de Amostras**

Foram avaliados retrospectivamente 129 pacientes com diagnóstico de Polirradiculoneuropatia Inflamatória Desmielinizante Crônica em acompanhamento no ambulatório de Doenças Neuromusculares do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina USP - Ribeirão Preto.

Deve ser ressaltado que estes dados foram retirados do prontuário dos pacientes os quais não foram submetidos a nenhum exame clínico e/ou de investigação que não sejam os de rotina durante seu seguimento no Ambulatório de Doenças Neuromusculares.

Foram avaliados (1) dados gerais: sexo, cor da pele, idade no momento da avaliação; (2) dados clínicos: idade de início dos sintomas, presença de evento antecedente, presença de limitação prévia, conhecimento prévio de neuropatia, presença de história familiar positiva, presença no início do quadro de distúrbio da marcha, de dor, parestesias, perda sensitiva, desequilíbrio, fraqueza muscular, disautonomia e tremor, duração até piora máxima de sintomas e progressão dos sintomas; (3) manifestações motoras ao longo do curso da doença: padrão de distribuição de fraqueza muscular, simetria das manifestações motoras, acometimento de nervo craniano e atrofia muscular; (4) manifestações sensitivas ao longo do curso da doença: sintomas sensitivos, dor, parestesia, disestesia, alodinia, distribuição de acometimento sensitivo, simetria das alterações sensitivas, sensibilidade a dor, sensibilidade tátil, sensibilidade vibratória, sensibilidade cinético



postural; (5) descrição dos reflexos profundos: reflexo bicipital, reflexo tricipital, reflexo estilorradial, reflexo patelar, reflexo aquileu; (6) descrição de exames complementares: estudo do líquido (celularidade e dosagem de proteínas) e eletroneuromiografia (padrão dominante desmielinizante x axonal); (7) descrição do tratamento e resposta ao tratamento: tipo de tratamento utilizado pelo paciente, resposta ao tratamento (avaliação subjetiva pelo paciente) e evolução dos sintomas (critérios de piora: queda progressiva do MRC, aumento da área de perda sensitiva, perda de alguma função). O protocolo clínico e eletrofisiológico encontra-se anexo.

### **5.3 Coleta de DNA**

Após a assinatura do termo de consentimento informado, foram coletadas amostra de sangue (aproximadamente 10 ml) utilizando – se o sistema de coleta a vácuo em tubos Vacutainer™ com anticoagulante EDTA, esfregaço de mucosa de bochecha através de swab bucal, ou fragmento de nervo, caso o paciente tenha sido submetido ao procedimento de biópsia de nervo por indicação médica.

### **5.4 Extração de DNA**

#### **5.4.1 Procedimento para sangue**

O DNA genômico (gDNA) foi extraído no Centro de Medicina Genômica localizado no HCFMRP, utilizando-se o seguinte protocolo recomendado pelo Maxwell® 16 Blood DNA Purification Kit (Promega):

As amostras de sangue total foram centrifugadas 2.000 g, durante 20 minutos, originando a separação do material em três camadas: (i) uma camada inferior contendo principalmente glóbulos vermelhos; (ii) uma camada superior de plasma; (iii) e uma camada branca fina na interface, conhecida por camada leucoplaquetária, a qual foi colhida cuidadosamente e utilizada como protocolo de processamento.

O gDNA foi extraído da camada leucoplaquetária de forma automatizada, seguindo o protocolo recomendado pelo fabricante. O método foi utilizado em conjunto com o equipamento Maxwell® 16 Instrument, o que automatiza o processo de purificação de ácidos nucleicos de até 16 amostras,

utilizando lise celular com subsequente ligação de partículas de sílica magnetizadas a ácidos nucleicos como princípio de separação primário.

Após essa etapa, é feita a seleção do protocolo de processamento. Conforme solicitado no instrumento Maxwell® 16, as amostras são colocadas nos cartuchos de reagente que, logo após, serão colocados na plataforma do instrumento Maxwell® 16. Em seguida, o instrumento foi inicializado, efetuando automaticamente todos os procedimentos do protocolo. Os passos automatizados efetuados pelo sistema Maxwell® 16 incluem: *i*) lise da amostra na presença de um agente caotrópico e detergente; *ii*) ligação dos ácidos nucleicos a partículas de sílica magnetizadas; *iii*) lavagem das partículas ligadas, isolando-as dos outros componentes celulares; *iv*) e eluição de ácidos nucleicos.

#### **5.4.2 Procedimento para swab bucal/ fragmento de nervo**

Reagentes e Soluções:

##### **1. TAMPÃO PARA LISE DE LEUCÓCITOS (LISE II)**

Tris/HCl 0.01 M pH 8,5

KCl 50 mM

MgCl<sub>2</sub> 2,5 mM

NP-40 0,45%

Tween 20 (ou 80) 0,45%

##### **2. PROTEINASE K**

10 mg/ml

(a) swab bucal

Transferir 500 µl da coleta de célula de mucosa bucal para um microtubo de 1,5 ml.

(b) fragmento de nervo

Transferir 500 µl de soro fisiológico e fragmento de nervo macerado para um microtubo de 1,5 ml.

1. Ressuspender células da mucosa bucal ou de fragmento de nervo em 300 µl de tampão de lise de leucócitos (LISE II), adicionar 5 µl de proteinase K (10 mg/ml ) e deixar por pelo menos 1 hora a 65°C.
2. Aquecer a 94 °C por 10 minutos para inativar a proteinase K.
3. Estocar a -20 °C

### 5.5 – Seleção de Primers

Os *primers* utilizados na análise para pesquisa de mutações no gene da Transtirretina estão mostrados na Tabela 1.

**Tabela1: Sequência de primers do gene da Transtirretina**

	Primers	Temperatura de Anneling
ÉXON 1	1F <b>TCA GAT TGG CAG GGA TAA GC</b>	57°C
	1R <b>GCA AAG CTG GAA GGA GTC AC</b>	57°C
ÉXON 2	2F <b>CTA CCA AGT GAG GGG CAA AC</b>	59°C
	2R <b>CGC TCC AGA TTT CTA ATA CCA C</b>	59°C
ÉXON 3	3F <b>ACT TTG CCA TGC CAT TTG TT</b>	54°C
	3R <b>GCC AAA AGC AAA AAC CAA AA</b>	54°C
ÉXON4	4F <b>ACA AGA CCT GAC TCT GTA CTC C</b>	59°C
	4R <b>CTG CCT GGA CTT CTA ACA TAG</b>	59°C

Fonte: Protocolo padrão do laboratório de Neurologia Aplicada e Experimental (LNAE)

Nota:\*F (forward); R (reverse).

### 5.6 Reação em cadeia de Polimerase (PCR)

Para realização da PCR foi utilizado o kit da enzima Platinum™ Taq DNA Polymerase High Fidelity (Invitrogen) e o protocolo utilizado para sua realização está representado na Tabela 2, seguido do perfil térmico (Tabela 3), que foi utilizado para todos os 4 éxons do gene da Transtirretina.

**Tabela 2: Protocolo de PCR** (alterei toda a tabela)

<b>Éxon / Reagentes</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<i>H2O free Dnase (µL)</i>	35,0	35,0	35,0	36,0
<i>10 x High Fidelity PCR Buffer (µL)</i>	5,0	5,0	5,0	5,0
<i>dNTPs (µL/200 mM)</i>	5,0	5,0	5,0	5,0
<i>Primer F (10 µM/µL)</i>	1,0	1,0	1,0	0,5
<i>Primer R (10 µM/µL)</i>	1,0	1,0	1,0	0,5
<i>MgCl<sub>2</sub> (µL/50mM)</i>	1,5	1,5	1,5	1,5
<i>Platinum™ Taq DNA Polymerase (5U/µL)</i>	0,5	0,5	0,5	0,5
<i>DNA (20ng/µL)</i>	1,0	1,0	1,0	1,0

Fonte: Protocolo padrão do laboratório de Neurologia Aplicada e Experimental (LNAE)

**Tabela 3: Perfil térmico da PCR**

<b>Temperatura</b>	<b>Tempo</b>	<b>Ciclos</b>
95°C	5'	
95°C	30"	} 35X
T.A*	30"	
72°C	45"	
72°C	10'	
4°C	∞	

Fonte: Protocolo padrão do laboratório de Neurologia Aplicada e Experimental (LNAE)

Nota: \*T.A. Temperatura de Anneling: Está representada na Tabela1

## 5.7 Reação de Sequenciamento

As amostras foram preparadas com o kit de reação BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing (Applied Biosystems) na placa MicroAmp® Optical 96-Well. O protocolo e o perfil térmico utilizado para realização da reação encontram-se nas Tabelas 4 e 5.

**Tabela 4: Protocolo da PCR de sequenciamento.**

Reagentes	Volume
H <sub>2</sub> O	5,5 µl
Buffer	2,0 µL
BigDye Terminator v3.1	1,0 µL
Primer F/R	0,5 µL
Produto PCR	1,0 µL
Volume final	10,0 µL

Fonte: Protocolo padrão do laboratório de Neurologia Aplicada e Experimental (LNAE)

**Tabela 5: Perfil térmico da PCR de sequenciamento.**

Temperatura	Tempo	Ciclos
96°C	2'	
96°C	30"	33X
50°C	15"	
60°C	4'	
72°C	7'	
4°C	∞	

Fonte: Protocolo padrão do laboratório de Neurologia Aplicada e Experimental (LNAE)

## 5.8 Precipitação e purificação da Reação de Sequenciamento

O produto da reação de PCR de sequenciamento foi precipitado adicionando-se a cada poço uma mistura de 1,5 µl de EDTA mais 1,0 µl de acetato de sódio. Após leve homogeneização foi adicionado 30 µl de etanol 100% e, em seguida a placa foi levemente agitada no vórtex e incubada por 15 minutos a temperatura ambiente sob proteção da luz. Após centrifugação por 30 minutos a 3.000 RPM (Centrífuga Sigma 2-6), o sobrenadante foi descartado em papel limpo e, posteriormente, o precipitado foi lavado com 35 µl de etanol 70% a 4°C. Imediatamente após essa etapa, a placa foi submetida a centrifugação de 2.500 RPM por 15 minutos para precipitação dos fragmentos. O etanol foi removido por um leve *spin* em papel limpo e depois submetido a evaporação no termociclador a 95°C por 5 minutos. O precipitado foi ressuscitado com 10 µL

de formamida, em seguida desnaturado a 95°C por 5 minutos e logo depois, colocado no gelo por no mínimo 2 minutos. Em seguida a placa foi colocada no equipamento ABI PRISM 3500 XL (Applied Biosystems®).

### **5.9 Análise das sequências**

As imagens dos eletroferogramas e a sequência dos nucleotídeos foram analisadas através de dois programas, o Sequencing Analysis Software 6 (Applied Biosystems) e do 4Peaks (versão 1.7.1)

### **5.10 Nomenclatura**

Todas as alterações encontradas no presente trabalho, foram nomeadas de acordo com as diretrizes da Human Genome Variation Society (HGVS) (DEN DUNNEN; ANTONARAKIS, 2000). A numeração dos nucleotídeos será baseada na sequência de referência NM\_000371.4

Além disso, foi utilizada uma ferramenta de bioinformática, disponível online, que foi projetada para confirmar as descrições das variantes levando em consideração as normas da HGVS chamada Mutalyzer (WILDEMAN et al., 2008)

### 5.11. Banco de dados e sites utilizados

**Tabela 6: Banco de dados e sites utilizados**

SEQUÊNCIA	<a href="https://genome.ucsc.edu/">https://genome.ucsc.edu/</a> <a href="http://www.genatlas.org/">http://www.genatlas.org/</a> <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/</a> <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/</a> <a href="http://www.ensembl.org/index.html">http://www.ensembl.org/index.html</a>
NOMENCLATURA	<a href="http://varnomen.hgvs.org/">http://varnomen.hgvs.org/</a> <a href="https://mutalyzer.nl/">https://mutalyzer.nl/</a>
DOENÇA/MUTAÇÃO	<a href="http://www.omim.org/">http://www.omim.org/</a> <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/</a> <a href="http://www.hgmd.org">http://www.hgmd.org</a> <a href="http://www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations/Mutations/Mutations.cfm?Context=20">http://www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations/Mutations/Mutations.cfm?Context=20</a> <a href="http://www.amyloidosismutations.com">http://www.amyloidosismutations.com</a>

Fonte: Elaborada pelo autora

### 5.12 Análise estatística

Foi realizado a comparação entre os grupos com x sem mutação: Para as variáveis categóricas aplicamos o teste exato do  $X^2$  e para as variáveis numéricas o teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

Adotamos  $p \leq 0,05$  como nível de significância em todas as análises.

## 6. RESULTADOS

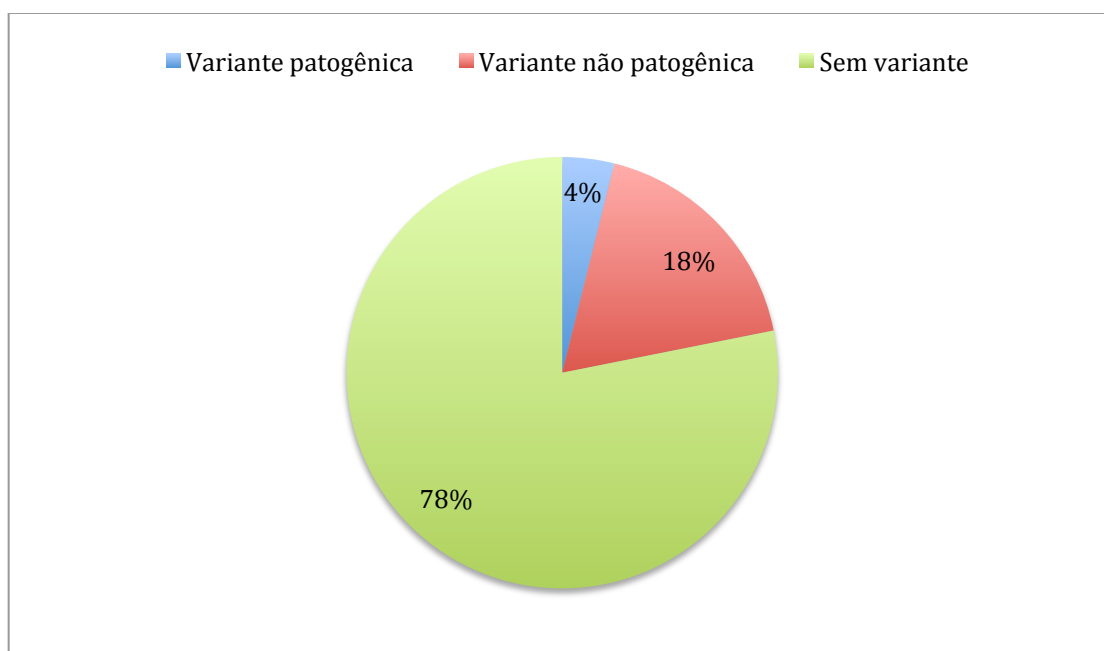
### 6.1 Análise descritiva

Foi realizado neste estudo o sequenciamento do gene *TTR* em 129 pacientes com diagnóstico de Polirradiculoneuropatia Inflamatória Desmielinizante Crônica. Desses, 29 pacientes apresentaram variante no gene da Transtirretina porém um paciente foi excluído da análise descritiva devido a falta de dados clínicos e neurofisiológicos. Dos 128 pacientes incluídos no estudo, 5 pacientes apresentaram variantes patogênicas no gene *TTR*, sendo, 3 pacientes positivos para a mutação Val30Met (p.Val50Met; rs28933979), 1 paciente positivo para a mutação Val71Ala (p.Val91Ala; rs121918084) e 1 paciente positivo para a mutação Asp38Tyr (p. Asp58Tyr; rs1598844213). Vinte e três pacientes apresentaram variantes não patogênicas, sendo 10 pacientes com o polimorfismo p.Gli6Ser (p.Gli26Ser; rs1800458) e 13 pacientes com o polimorfismo c.337-18G>C (rs36204272). A análise descritiva foi feita comparando-se o grupo que apresentou mutações patogênicas no gene *TTR* com o grupo que não apresentou mutação no gene *TTR* somados ao que apresentaram polimorfismos não patogênicos no gene *TTR*.

Em termos percentuais, os pacientes que apresentaram mutação patogênica no gene *TTR* correspondem a 3,9% dos pacientes incluídos no estudo e os paciente sem mutação patogênica correspondem a 96,09%

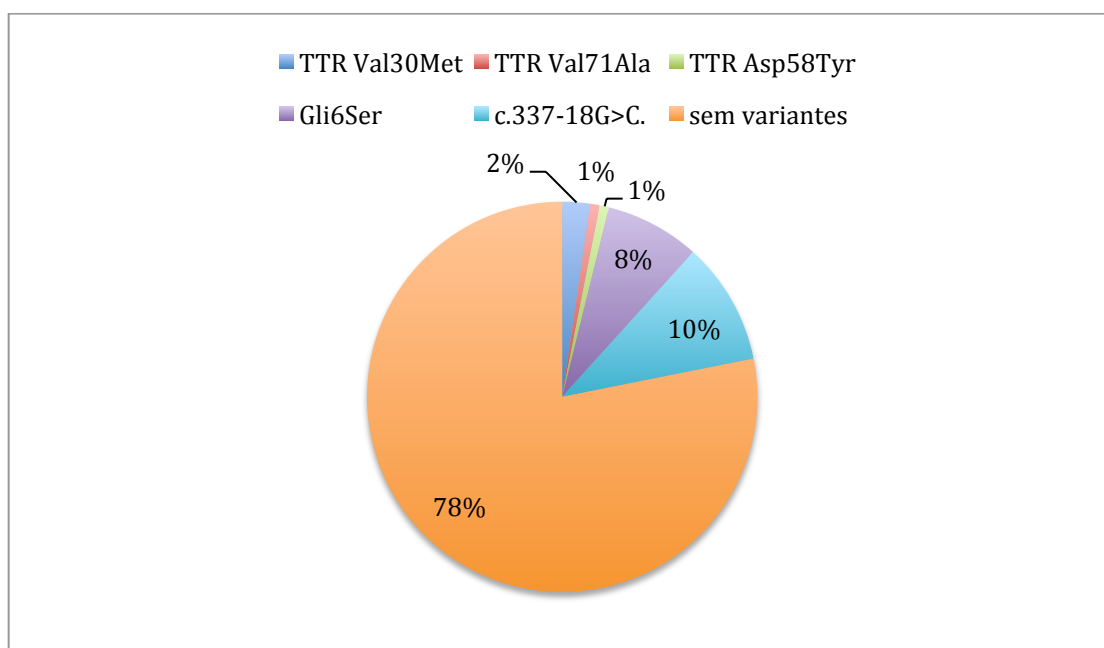


Figura 1 - Distribuição de variantes patogênicas, variantes não patogênicas e sem variantes da população estudada.



Fonte: Elaborada pelo autora

Figura 2 - Distribuição detalhada das variantes patogênicas e não patogênicas na população estudada.



Fonte: Elaborada pelo autora

Em relação ao sexo, no grupo de pacientes com mutação patogênica, 3 pacientes eram do sexo masculino (60%) e 2 eram do sexo feminino (40%). No grupo de pacientes sem mutação patogênica, 76 pacientes eram do sexo masculino (61,8%) e 47 pacientes do sexo feminino (38,2%) (Tabela 7).

**Tabela 7 – Sexo dos pacientes sem mutação X com mutação (Teste exato do  $X^2$   $p = 1,00$  )**

	Grupo			p	
	Sem mutação	Com mutação	Total		
Gênero	Masculino	76 (61,8%)	3 (60%)	79 (61,7%)	1,0
	Feminino	47 (38,2%)	2 (40%)	9 (38,3%)	1,0
	Total	123 (100,0%)	5 (100,0%)	128 (100,0%)	1,0

Fonte: Elaborada pelo autora

Em relação à cor da pele dos pacientes analisados, no grupo de pacientes com mutação patogênica, 4 pacientes se definiram como sendo da cor branca (80%) e 1 da cor negra (20%). No grupo de paciente sem mutação patogênica, 79 pacientes se definiram como sendo da cor branca (80,6%), 7 da cor negra (7,1%), 11 da cor parda (11,2%) e um da cor amarela (1%) (Tabela 8).

**Tabela 8– Cor da pele dos pacientes com mutação X sem mutação (Teste exato do  $X^2$   $p = 1,00$  )**

	Grupo		Total	p
	Sem mutação	Com mutação		
Branco	79 (80,60%)	4 (80%)	83 (80,60%)	1,0
Negro	7 (7,10%)	1 (20%)	8 (7,80%)	1,0
Pardo	11(11,20%)	0 (0%)	11(10,70%)	1,0
Amarelo	1 (1%)	0 (0%)	1 (1,00%)	1,0
Total	98 (100%)	5 (100%)	103 (100%)	1,0

Fonte: Elaborada pelo autora

Em relação à idade média dos pacientes no momento da avaliação, no grupo com mutação patogênica a média foi de 53,8 anos (DP 12,91) e no grupo sem mutação patogênica foi de 45,08 anos (DP 19,11) (Tabela 9).

**Tabela 9 – Idade dos pacientes no momento da avaliação (Teste não-paramétrico de Mann-Whitney –  $p = 0,3$ )**

Grupo		Idade	p
Sem mutação	N	116	0,3
	Mediana	48,0	
	Idade mínima	,00	
	Idade máxima	83,00	
	Média	45,0862	
	Desvio padrão	19,11956	
Com mutação	N	5	0,3
	Mediana	55,0000	
	Idade mínima	37,00	
	Idade máxima	68,00	
	Média	53,8000	
	Desvio padrão	12,91124	
Total	N	121	0,3
	Mediana	48,0000	
	Idade mínima	,00	
	Idade máxima	83,00	
	Média	45,4463	
	Desvio padrão	18,94507	

Fonte: Elaborada pelo autora

## 6.2 Descrição dos dados clínicos

Os pacientes foram avaliados a partir dos dados: idade e início dos sintomas, presença de evento antecedente, limitação prévia ao quadro clínico atual, conhecimento de ter neuropatia, história familiar de neuropatia periférica, duração dos sintomas até piora máxima e progressão dos sintomas.

Em relação à idade de início dos sintomas, o grupo de pacientes com mutação patogênica apresentou idade média de 48 anos (DP 13,08) e o grupo

sem mutação patogênica apresentou idade média de 42,66 (DP 18,37) (Tabela 10).

**Tabela 10 – Idade de início dos sintomas (Teste não-paramétrico de Mann-Whitney – p 0,6)**

Grupo		Idade de início sintoma	p
Sem mutação	N	114	0,6
	Mediana	45,0000	
	Idade mínima	,60	
	Idade máxima	78,00	
	Média	42,6632	
	Desvio padrão	18,37797	
Com mutação	N	4	0,6
	Mediana	46,5000	
	Idade mínima	35,00	
	Idade máxima	64,00	
	Média	48,0000	
	Desvio padrão	13,08944	
Total	N	118	0,6
	Mediana	45,0000	
	Idade mínima	,60	
	Idade máxima	78,00	
	Média	42,8441	
	Desvio padrão	18,20815	

Fonte: Elaborada pelo autora

No grupo de pacientes com mutação patogênica, os 5 pacientes negaram qualquer evento antecedente prévio ao quadro clínico (100%). No grupo de paciente sem mutação patogênica, 106 negaram qualquer evento prévio

(86,2%), 9 afirmaram algum evento prévio (7,3%) e 8 não informaram se houve algum antecedente (6,5%) (Tabela 11).

**Tabela 11 – Evento antecedente (Teste exato do  $X^2$   $p = 1,00$ )**

		Grupo		Total	p
		Sem mutação	Com mutação		
Evento antecedente	Ausente	106 (86,2%)	5 (100%)	111 (86,7%)	1,0
	Presente	9 (7,3%)	0 (0%)	9 (6,3%)	1,0
	Não informado	8 (6,5%)	0 (0%)	8 (7%)	1,0
	Total	123 (100%)	5 (100%)	128 (100%)	1,0

Fonte: Elaborada pelo autora

Em relação a presença de alguma limitação prévia ao quadro atual, nos pacientes com mutação patogênica, 1 (40%) paciente relatou limitação prévia descrita como muitas quedas na infância e 3 pacientes negaram qualquer limitação prévia (60%). No grupo de pacientes sem mutação patogênica, 6 pacientes referiram presença de alguma limitação prévia (4,9%) e 109 pacientes negaram qualquer limitação prévia (88,6%) (Tabela 12).

**Tabela 12 – Presença de limitação prévia (Teste exato do  $X^2$   $p = 0,12$ )**

		Grupo		Total	p
		Sem mutação	Com mutação		
Limitação prévia	Ausente	109 (88,6%)	3 (60%)	112 (87,5%)	0,12
	Presente	6 (4,9%)	1 (40%)	7 (5,4%)	0,12
	Não informado	8 (6,5%)	1 (40%)	9 (7%)	0,12
	Total	123 (100%)	5 (100%)	128 (100%)	0,12

Fonte: Elaborada pelo autora

No grupo de pacientes com mutação patogênica, os 5 pacientes (100%) negaram qualquer conhecimento prévio de neuropatia. No grupo sem mutação patogênica, 5 pacientes (4,1%) relataram ter conhecimento de possuir algum tipo de neuropatia e 109 pacientes (88,6%) negaram qualquer conhecimento prévio de neuropatia (Tabela 13).

**Tabela 13 – Conhecimento prévio de neuropatia (Teste exato do  $X^2$   $p = 1,00$  )**

		Grupo		Total	p
		Sem mutação	Com mutação		
Conhecimento prévio de neuropatia	Ausente	109 (88,6%)	5 (100%)	114 (89,1%)	1,0
	Presente	5 (4,1%)	0 (0%)	5 (3,9%)	1,0
	Não informado	9 (7,3%)	0 (0%)	9 (7,8%)	1,0
	Total	123 (100%)	5 (100%)	128 (100%)	1,0

Fonte: Elaborada pelo autora

Em relação a presença de história familiar positiva para neuropatia, no grupo com mutação patogênica, 1 paciente tinha história familiar positiva, 3 pacientes (60%) não apresentaram história familiar positiva e 1 paciente não havia informado. No grupo de pacientes sem mutação patogênica, 4 (3,2%) pacientes relatavam história familiar positiva para neuropatia e 112 pacientes negavam a existência de história familiar (91%) (Tabela 14).



**Tabela 14 – Presença de história familiar positiva (Teste exato do X<sup>2</sup> p = 0,07)**

		Grupo		Total	p
		Sem mutação	Com mutação		
	Ausente	112 (91,8%)	3 (60%)	115 (90,6%)	0,07
História familiar	Presente	4 (3,2%)	1 (20%)	5 (3,9%)	0,07
	Não informado	7 (5,6%)	1 (20%)	8 (6,2%)	0,07
	Total	123 (100%)	5 (100%)	128 (100%)	0,07

Fonte: Elaborada pelo autora

Dentre as primeiras manifestações clínicas relatadas no grupo com mutação patogênica, 1 paciente (20%) relatou distúrbio de marcha, 3 pacientes (60%) relataram parestesias, 2 pacientes (40%) relataram fraqueza muscular, 1 paciente (20%) relatou sintomas de disautonomia e 1 paciente (20%) relatou tremor. No grupo sem mutação patogênica, 14 pacientes (11,4%) relataram distúrbio de marcha, 27 pacientes (22%) relataram dor, 59 pacientes (48%) relataram parestesias, 4 pacientes (3,3%) relataram perda sensitiva, 3 pacientes (2,4%) relataram desequilíbrio, 35 pacientes (28,5%) relataram fraqueza muscular, 8 pacientes (6,5%) relataram tremor e todos os pacientes apresentavam algum sinal ou sintoma de disautonomia, sendo estes diarreia (relatado por todos os pacientes), constipação (relatado por 2 pacientes), vômitos (relatado por um paciente), síncope (relatado por um paciente), hipotensão postural (relatado por 2 pacientes) e alteração de sudorese (relatado por um paciente) (Tabelas 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 e 22).

**Tabela 15 – Distúrbio da marcha (Teste exato do  $X^2$   $p = 1,00$ )**

		Grupo		Total	p
		Sem mutação	Com mutação		
Distúrbio de marcha	Ausente	109 (88,6%)	4 (80%)	113 (88,3%)	1
	Presente	14 (11,4%)	1 (20%)	15(11,7%)	1
	Total	123 (100%)	5 (100%)	128 (100%)	1

Fonte: Elaborada pelo autora

**Tabela 16 – Dor (Teste exato do  $X^2$   $p = 0,36$ )**

		Grupo		Total	p
		Sem mutação	Com mutação		
Dor	Ausente	96 (78%)	5 (100%)	101 (78,9%)	0,36
	Presente	27 (22%)	0 (0%)	27 (21,1%)	0,36
	Total	123 (100%)	5 (100%)	128 (100%)	0,36

Fonte: Elaborada pelo autora

**Tabela 17 – Parestesias (Teste exato do  $X^2$   $p = 1,00$ )**

	Grupo		Total	p	
	Sem mutação	Com mutação			
Parestesia	Ausente	64 (52%)	2 (40%)	66 (51,6%)	1,0
	Presente	59 (48%)	3 (60%)	62(48,4%)	1,0
	Total	123 (100%)	5 (100%)	128 (100%)	1,0

Fonte: Elaborada pelo autora

**Tabela 18 – Perda sensitiva (Teste exato do  $X^2$   $p = 1,00$ )**

	Grupo		Total	p	
	Sem mutação	Com mutação			
Perda sensitiva	Ausente	119 (96,7%)	5 (100%)	124 (96,9%)	1,0
	Presente	4 (3,3%)	0 (0%)	4 (3,1%)	1,0
	Total	123 (100%)	5 (100%)	128 (100%)	1,0

Fonte: Elaborada pelo autora

**Tabela 19 – Desequilíbrio (Teste exato do  $X^2$   $p = 1,00$ )**

	Grupo		Total	p	
	Sem mutação	Com mutação			
Desequilíbrio	Ausente	120 (97,6%)	5 (100%)	125 (97,7%)	1,0
	Presente	3 (2,4%)	0 (0%)	3 (2,3%)	1,0
	Total	123 (100%)	5 (100%)	128 (100%)	1,0

Fonte: Elaborada pelo autora

**Tabela 20– Fraqueza muscular (Teste exato do  $X^2$   $p = 0,63$ )**

	Grupo		Total	p	
	Sem mutação	Com mutação			
Fraqueza muscular	Ausente	88 (71,5%)	3 (60%)	91 (71,1%)	0,63
	Presente	35 (28,5%)	2 (40%)	37 (28,9%)	0,63
	Total	123 (100%)	6 (100%)	128 (100%)	0,63

Fonte: Elaborada pelo autora

**Tabela 21 – Tremor (Teste exato do  $X^2$   $p = 0,36$ )**

	Grupo		Total	p	
	Sem mutação	Com mutação			
Tremor	Ausente	115 (93,5%)	4 (80%)	119 (92,9%)	0,36
	Presente	8 (6,5%)	1 (20%)	9 (7%)	0,36
	Total	123 (100%)	5 (100%)	128 (100%)	0,36

Fonte: Elaborada pelo autora

**Tabela 22 – Disautonomia (Teste exato do  $X^2$   $p < 0,001$ )**

	Grupo		Total	p	
	Sem mutação	Com mutação			
Disautonomia	Ausente	121 (98,4%)	0 (0%)	121 (94,5%)	<0,001
	Presente	2 (1,6%)	5 (100%)	7 (5,5%)	<0,001
	Total	123 (100%)	5 (100%)	128 (100%)	<0,001

Fonte: Elaborada pelo autora

Quanto à duração até a piora máxima dos sintomas, no grupo com mutações patogênicas, 5 (100%) pacientes relataram piora máxima em mais de 8 semanas. No grupo de pacientes com mutações não patogênicas, 105 (91,3%) pacientes relataram piora máxima em mais de 8 semanas, 9 (7,8%) pacientes entre 4 e 8 semanas e 1 paciente (0,9%) em menos de 4 semanas (Tabela 23).

**Tabela 23 – Duração até piora máxima de sintomas (Teste exato do  $X^2$   $p = 1,00$ )**

		Grupo		Total	p
		Sem mutação	Com mutação		
Piora máxima dos sintomas	< 4 semanas	1 (0,9%)	0 (0%)	1 (0,8%)	1,0
	4-8 semanas	9 (7,8%)	0 (0%)	9 (7,5%)	1,0
	> 8 semanas	105 (91,3%)	5 (100%)	110 (91,7%)	1,0
	Total	115 (100%)	5 (100%)	120 (100%)	1,0

Fonte: Elaborada pelo autora

No grupo de pacientes com mutação patogênica, 5 pacientes (100%) relataram curso dos sintomas com caráter progressivo. No grupo com mutações não patogênicas, 86 pacientes (74,8%) relataram curso flutuante dos sintomas, 7 pacientes (6,1%) curso flutuante, 19 pacientes (16,5%) curso remitente e 3 pacientes (2,6%) episódio único (Tabela 24).

**Tabela 24 – Progressão dos sintomas (Teste exato do  $X^2$   $p = 0,73$ )**

		Grupo		Total	p
		Sem mutação	Com mutação		
Progressão de sintomas	Progressivo	86 (74,8%)	5 (100%)	91 (75,8%)	0,73
	Flutuante	7 (6,1%)	0 (0%)	7 (5,8%)	0,73
	Remitente	19 (16,5%)	0 (0%)	19 (15,8%)	0,73
	Episódio único	3 (2,6%)	0 (0%)	3 (2,5%)	0,73
	Total	115 (100%)	5 (100%)	120 (100%)	0,73

Fonte: Elaborada pelo autora

### 6.3 Descrição das manifestações motoras

O padrão de distribuição de fraqueza muscular apresentado pelos pacientes do grupo de mutação patogênica foi: 2 pacientes (40%) apresentavam fraqueza nos membros inferiores de forma proximal e distal, 2 pacientes (40%) fraqueza estava presente nos membros superiores e inferiores de forma proximal e distal e 1 paciente (20%) apresentava fraqueza distal tanto nos membros superiores como nos inferiores. No grupo de pacientes sem mutação patogênica, a distribuição da fraqueza se deu da seguinte forma: 4 pacientes (3,6%) apresentavam fraqueza em membros inferiores de forma distal, 5 pacientes (4,5%) em membros inferiores de forma proximal, 13 pacientes (11,8%) em membros inferiores de forma proximal e distal, 14 pacientes (12,7%) em membros inferiores e membros superiores de forma distal, 10 pacientes (9%) em membros inferiores de forma proximal e distal e membros superiores de forma distal, 58 pacientes (52,7%) em membros superiores e inferiores de forma

proximal e distal, 1 paciente (0,9%) em membros superiores proximal e distal e membros inferiores de forma distal, 4 pacientes (3,6%) em membros superiores distal e 1 paciente (0,9%) em membros superiores de forma distal e proximal e membros inferiores de forma distal (Tabela 25).

**Tabela 25: Padrão de distribuição de fraqueza muscular (Teste exato do  $\chi^2$  p = 0,86 )**

Topografia	Sem mutação	Com Mutação
MMII distal	4	
MMII proximal	5	
MMII distal e proximal	13	2
MMII distal e MMSS distal	14	1
MMII distal + proximal e MMSS distal	10	
MMII distal + proximal e MMSS distal + proximal	58	2
MMSS e MMII proximal	1	
MMSS distal	4	
MMSS distal + proximal e MMII distal	1	
Não caracterizado	13	0

Fonte: Elaborada pelo autora

Nota: MMII= membros inferiores; MMSS= membros superiores

Em relação à simetria dos achados motores, no grupo de pacientes com mutação patogênica, 4 pacientes (80%) apresentavam achados simétricos e 1 paciente (20%) apresentava achados assimétricos. No grupo de pacientes com mutações não patogênicas, 85 pacientes (74,6%) apresentavam achados simétricos, 24 pacientes (21,1%) achados assimétricos e 1 paciente (0,9%) apresentava achados focais (Tabela 26).



**Tabela 26 – Simetria das manifestações motoras (Teste exato do  $X^2$   $p = 1,00$ )**

		Grupo		Total	p
		Sem mutação	Com mutação		
Simetria manifestações motoras	Simétrico	85 (74,6%)	4 (80%)	89 (74,8%)	1
	Assimétrico	24 (21,1%)	1 (20%)	25 (21%)	1
	Focal	1 (0,9%)	0 (0%)	1 (0,8%)	1
	Ausente	4 (3,5%)	0 (0%)	4 (3,4%)	1
	Total	114 (100%)	5 (100%)	119 (100%)	1

Fonte: Elaborada pelo autora

No grupo de pacientes com mutação patogênica, 5 pacientes (100%) não apresentavam acometimento de par craniano. No grupo de pacientes com mutação não patogênica, 13 pacientes (11,3%) apresentavam algum acometimento de nervo craniano e 102 pacientes (88,7%) não apresentavam acometimento de par craniano (Tabela 27).

**Tabela 27 – Acometimento de nervo craniano (Teste exato do  $X^2$   $p = 1,00$ )**

		Grupo		Total	p
		Sem mutação	Com mutação		
Acometimento de nervo craniano	Sim	13 (11,3%)	0 (0%)	13 (10,9%)	1,0
	Não	102 (88,7%)	5 (100%)	107 (89,1%)	1,0
Total		115 (100%)	5 (100%)	120 (100%)	1,0

Fonte: Elaborada pelo autora

1 paciente (20%) apresentava e 4 pacientes (80%) não apresentavam atrofia muscular no grupo de pacientes com mutação patogênica. No grupo de pacientes com mutação não patogênica, 40 pacientes (35,1%) apresentavam atrofia muscular e 74 pacientes (64,9%) não apresentavam atrofia muscular (Tabela 28).

**Tabela 28 – Presença de atrofia muscular (Teste exato do  $X^2$  p = 0,66)**

		Grupo		Total	p
		Sem mutação	Com mutação		
Atrofia muscular	Presente	40 (35,1%)	1 (20%)	41 (34,5%)	0,66
	Ausente	74 (64,9%)	4 (80%)	78 (65,5%)	0,66
Total		114 (100%)	5 (100%)	119 (100%)	0,66

Fonte: Elaborada pelo autora

#### **6.4 Descrição das manifestações sensitivas**

Em relação aos sintomas sensitivos, no grupo de pacientes com mutação patogênica, 4 pacientes (80%) apresentavam algum sintoma e 1 paciente (20%) não apresentava sintomas sensitivos (Tabela 29).

**Tabela 29 – Sintomas sensitivos (Teste exato do X<sup>2</sup> p = 1,00)**

	Grupo		Total	p	
	Sem mutação	Com mutação			
Sintomas sensitivos	Presentes	95 (82,6%)	4 (80%)	99 (82,5%)	1,0
	Ausentes	20 (17,4%)	1 (20%)	21 (17,5%)	1,0
	Total	115 (100%)	5 (100%)	120 (100%)	1,0

Fonte: Elaborada pelo autora

Em relação às características dos sintomas sensitivos, no grupo com mutação patogênica 2 pacientes relataram dor (40%), 4 pacientes relataram parestesias, nenhum paciente relatou disestesia e 1 paciente (20%) relatou alodinia. No grupo sem mutação patogênica, 39 pacientes (33,9%) relataram dor, 87 pacientes (75,7%) relataram parestesias, 17 pacientes relataram disestesias (14,8%) e 7 pacientes (6,1%) relataram alodinia (Tabelas 30, 31, 32 e 33).

**Tabela 30 – Dor (Teste exato do  $X^2$   $p = 1,00$ )**

	Grupo		Total	p	
	Sem mutação	Com mutação			
Dor	Presente	39 (33,9%)	2 (40%)	41 (34,2%)	1,0
	Ausente	76 (66,1%)	3 (60%)	79 (65,8%)	1,0
	Total	115 (100%)	5 (100%)	120 (100%)	1,0

Fonte: Elaborada pelo autora

**Tabela 31 – Parestesia (Teste exato do  $X^2$   $p = 0,34$ )**

	Grupo		Total	p	
	Sem mutação	Com mutação			
Parestesias	Presente	87 (75,7%)	4 (80%)	92 (76,7%)	0,34
	Ausente	28 (24,3%)	1 (20%)	28 (23,3%)	0,34
	Total	115 (100%)	5 (100%)	120 (100%)	0,34

Fonte: Elaborada pelo autora

**Tabela 32– Disestesia (Teste exato do  $X^2$   $p = 0,61$ )**

	Grupo		Total	p
	Sem mutação	Com mutação		
Presente	17 (14,8%)	0 (0%)	17 (14,2%)	0,61
Disestésias				
Ausente	98 (85,2%)	5 (100%)	103 (85,8%)	0,61
Total	115 (100%)	5 (100%)	120 (100%)	0,61

Fonte: Elaborada pelo autora

**Tabela 33 – Alodinia (Teste exato do  $X^2$   $p = 0,30$ )**

	Grupo		Total	p
	Sem mutação	Com mutação		
Presente	7 (6,1%)	1 (20%)	8 (6,7%)	0,3
Alodinia				
Ausente	108 (93,9%)	4 (80%)	112 (93,3%)	0,3
Total	115 (100%)	5 (100%)	120 (100%)	0,3

Fonte: Elaborada pelo autora

No grupo de pacientes com mutação patogênica, a distribuição do acometimento sensitivo se deu da seguinte forma: 4 pacientes (80%) apresentavam padrão de bota e luva e 1 paciente (20%) apresentava padrão de bota. No grupo de paciente com mutação não patogênica a distribuição foi: 20 pacientes (17,4%) apresentavam padrão em bota, 3 pacientes (2,6%) padrão em luva e 72 pacientes (62,6%) padrão em bota e luva (Tabela 34).

**Tabela 34 – Distribuição de acometimento sensitivo (Teste exato do  $X^2$  p = 0,85)**

	Grupo		Total	p
	Sem mutação	Com mutação		
Bota	20 (17,4%)	1 (20%)	21 (17,5%)	0,85
Luva	3 (2,6%)	0 (0%)	3 (2,5%)	0,85
Distribuição				
Bota e luva	72 (62,6%)	4 (80%)	76 (63,3%)	0,85
Ausentes	20 (17,4%)	0 (0%)	20 (16,7%)	0,85
Total	115 (100%)	5 (100%)	120 (100%)	0,85

Fonte: Elaborada pelo autora

Em relação à simetria das alterações sensitivas, 5 pacientes (100%) do grupo com mutação patogênica apresentavam achados simétricos. No grupo com mutação não patogênica, 82 pacientes (71,9%) apresentavam achados simétricos e 12 pacientes (10,5%) achados assimétricos (Tabela 35).

**Tabela 35 – Simetria das alterações sensitivas (Teste exato do X<sup>2</sup> p = 0,47)**

		Grupo		Total	p
		Sem mutação	Com mutação		
	Simétrico	82 (71,9%)	5 (100%)	87 (73,1%)	0,47
Simetria	Assimétrico	12 (10,5%)	0 (0%)	12 (10,1%)	0,47
	Ausente	20 (17,5%)	0 (0%)	20 (16,8%)	0,47
	Total	114 (100%)	5 (100%)	119 (100%)	0,47

Fonte: Elaborada pelo autora

Na avaliação física foi observado no grupo com mutação patogênica alteração na sensibilidade a dor em 4 pacientes (80%), alteração na sensibilidade tátil em 3 pacientes (60%), alteração em sensibilidade vibratória em 4 pacientes (80%) e alteração em sensibilidade cinético postural em 1 paciente (25%). No grupo sem mutação patogênica foi encontrado alterações na sensibilidade a dor em 99 pacientes (86,1%), sensibilidade tátil em 94 pacientes (81,7%), sensibilidade vibratória em 97 pacientes (85,1%) e cinético postural em 51 pacientes (49%) (Tabelas 36, 37, 38 e 39).



**Tabela 36- Sensibilidade a dor (Teste exato do  $X^2$   $p = 1,00$ )**

		Grupo		Total	p
		Sem mutação	Com mutação		
Sensibilidade dolorosa	Alterada	99 (86,1%)	4 (80%)	103 (85,8%)	1,0
	Preservada	16 (13,9%)	1 (20%)	17 (14,2%)	1,0
	Total	115 (100%)	5 (100%)	120 (100%)	1,0

Fonte: Elaborada pelo autora

**Tabela 37 – Sensibilidade tátil (Teste exato do  $X^2$   $p = 0,24$ )**

		Grupo		Total	p
		Sem mutação	Com mutação		
Sensibilidade tátil	Alterada	94 (81,7%)	3 (60%)	97 (80,8%)	0,24
	Preservada	21 (18,3%)	2 (40%)	23 (19,2%)	0,24
	Total	115 (100%)	5 (100%)	120 (100%)	0,24

Fonte: Elaborada pelo autora

**Tabela 38 – Sensibilidade vibratória (Teste exato do  $X^2$   $p = 1,00$ )**

	Grupo		Total	p	
	Sem mutação	Com mutação			
Sensibilidade vibratória	Alterada	97 (85,1%)	4 (80%)	101 (84,9%)	1,0
	Preservada	17 (14,9%)	1 (20%)	18 (15,1%)	1,0
	Total	114 (100%)	5 (100%)	119 (100%)	1,0

Fonte: Elaborada pelo autora

**Tabela 39 – Sensibilidade cinético postural (Teste exato do  $X^2$   $p = 0,62$ )**

	Grupo		Total	p	
	Sem mutação	Com mutação			
Sensibilidade cinéticopostural	Alterada	51 (49%)	1 (25%)	52 (48,1%)	0,62
	Preservada	53 (51%)	3 (75%)	56 (51,9%)	0,62
	Total	104 (100%)	4 (100%)	108 (100%)	0,62

Fonte: Elaborada pelo autora

## 6.5 Descrição dos reflexos profundos

Ao estudo dos reflexos profundos, foi encontrado no grupo com mutação patogênica reflexos bicipital normal em 2 pacientes (40%) e abolido em 3 pacientes (60%), reflexo tricipital e estilorrádial normais em 1 paciente (20%), hiporreflexos em 1 paciente (20%) e abolidos em 3 pacientes (60%), reflexo patelar hiporreflexo em 1 paciente (20%) e abolido em 4 pacientes (80%) e reflexo aquileu abolido em 5 pacientes (100%).

No grupo sem mutação patogênica foi observado reflexo bicipital normal em 20 pacientes (17,4%), hiporreflexo em 29 pacientes (25,2%) e abolido em 66 pacientes (57,4%), reflexo tricipital normal em 16 pacientes (13,9%), hiporreflexo em 37 pacientes (32,2%) e abolido em 62 pacientes (53,9%), reflexo estilorrádial normal em 12 pacientes (10,4%), hiporreflexo em 30 pacientes (26,1%) e abolido em 73 pacientes (63,5%), reflexo patelar normal em 11 pacientes (9,6%), hiporreflexo em 19 pacientes (16,5%) e abolido em 85 pacientes (73,9%) e reflexo aquileu normal em 6 pacientes (5,2%), hiporreflexo em 8 pacientes (7%) e abolido em 101 pacientes (87,8%) (Tabelas 40, 41, 42, 43 e 44).

**Tabela 40 – Reflexo bicipital (Teste exato do  $X^2$  p = 0,29)**

		Grupo		Total	p
		Sem mutação	Com mutação		
	Normal	20 (17,4%)	2 (40%)	22 (18,3%)	0,29
Reflexo Bicipital	Hiporreflexia	29 (25,2%)	0 (0%)	29 (24,2%)	0,29
	Arreflexia	66 (57,4%)	3 (60%)	69 (57,5%)	0,29
	Total	115 (100%)	5 (100%)	120 (100%)	0,29

---

Fonte: Elaborada pelo autora

**Tabela 41 – Reflexo tricipital (Teste exato do  $X^2$  p = 1,00)**

		Grupo		Total	p
		Sem mutação	Com mutação		
	Normal	16 (13,9%)	1 (20%)	17 (14,2%)	1,0
Reflexo Tricipital	Hiporreflexia	37 (32,2%)	1 (20%)	38 (31,7%)	1,0
	Arreflexia	62 (53,9%)	3 (60%)	65 (54,2%)	1,0
	Total	115 (100%)	5 (100%)	120 (100%)	1,0

---

Fonte: Elaborada pelo autora

**Tabela 42 – Reflexo estilorrádial (Teste exato do  $X^2$   $p = 1,00$ )**

		Grupo		Total	p
		Sem mutação	Com mutação		
	Normal	12 (10,4%)	1 (20%)	13 (10,8%)	1,0
Reflexo Estilorrádial	Hiporreflexia	30 (26,1%)	1 (20%)	31 (25,8%)	1,0
	Arreflexia	73 (63,5%)	3 (60%)	76 (63,3%)	1,0
	Total	115 (100%)	5 (100%)	120 (100%)	1,0

---

Fonte: Elaborada pelo autora

**Tabela 43 – Reflexo patelar (Teste exato do  $X^2$   $p = 1,00$ )**

		Grupo		Total	p
		Sem mutação	Com mutação		
	Normal	11 (9,6%)	0 (0%)	11 (9,2%)	1,0
Reflexo Patelar	Hiporreflexia	19 (16,5%)	1 (20%)	20 (16,7%)	1,0
	Arreflexia	85 (73,9%)	4 (80%)	89 (74,2%)	1,0
	Total	115 (100%)	5 (100%)	120 (100%)	1,0

Fonte: Elaborada pelo autora

**Tabela 44 – Reflexo aquileu (Teste exato do  $X^2$  p = 1,00)**

		Grupo		Total	p
		Sem mutação	Com mutação		
	Normal	6 (5,2%)	0 (0%)	6 (5%)	1,0
Reflexo Aquileu	Hiporreflexia	8 (7%)	0 (0%)	8 (6,7%)	1,0
	Arreflexia	101 (87,8%)	5 (100%)	106 (88,3%)	1,0
	Total	115 (100%)	5 (100%)	120 (100%)	1,0

---

Fonte: Elaborada pelo autora

## 6.6 Descrição dos exames complementares

O estudo do líquido nos pacientes do grupo com mutação patogênica apresentou uma média de celularidade de 1,1 leucócitos/mm<sup>3</sup> (DP 0,8) e 72,4 mg/dL de proteína (DP 29,5). Nos pacientes do grupo sem mutação patogênica foi encontrado uma média de celularidade de 3,1 leucócitos/mm<sup>3</sup>(DP 6,6) e 102 mg/dL de proteína (DP 85,4) (Tabela 45).



**Tabela 45 – Estudo do Líquor (Teste não-paramétrico de Mann-Whitney,  $p=0,33$  para celularidade e  $p=0,6$  para proteína)**

		Celularidade	p	Proteína	p
Sem mutação	N	98		98	
	Mediana	1,6000		82,4000	
	Mínimo	,00		,00	
	Máximo	56,00		504,00	
	Média	3,1986	0,33	102,8787	0,66
	Desvio padrão	6,66900		85,45927	
Com mutação	N	3		3	
	Mediana	1,0000		84,7000	
	Mínimo	,30		38,72	
	Máximo	2,00		94,00	
	Média	1,1000	0,33	72,4733	0,66
	Desvio padrão	0,85440		29,59879	
Total	N	101		101	
	Mediana	1,6000		83,0000	
	Mínimo	,00		,00	
	Máximo	56,00		504,00	
	Média	3,1362	0,33	101,9755	0,66
	Desvio padrão	6,57907		84,43116	

Fonte: Elaborada pelo autora

Os achados no estudo neurofisiológico foram descritos como desmielinizante em 5 pacientes (100%) no grupo com mutação patogênica. No grupo de pacientes sem mutação patogênica, os achados foram descritos como predominantemente axonal em 5 pacientes (4,6%) e desmielinizante em 105 pacientes (95,3%) (Tabela 46).

**Tabela 46 – Eletroneuromiografia (Teste exato do  $X^2$   $p = 1,00$ )**

	Sem mutação	Com Mutação	p
Desmielinizante	108	5	1
Não caracterizado	15	0	1

Fonte: Elaborada pelo autora

### **6.7 Descrição do tratamento e resposta ao tratamento**

3 pacientes (60%) do grupo com mutação patogênica foram tratados com corticoesteróides e 2 pacientes realizaram tratamento combinado (imunoglobulina + corticoesteróides, imunoglobulina + corticoesteróides + plasmaférese). No grupo sem mutação patogênica 28 pacientes (25,9%) foram tratados com corticoesteróides, 27 pacientes com imunoglobulina endovenosa (25%), 50 pacientes (46,3%) receberam tratamento combinado e 3 pacientes (2,8%) receberam outro tipo de tratamento (plasmaférese, imunossupressores) (Tabela 47).

**Tabela 47 – Tratamento (Teste exato do  $X^2$   $p = 0,30$ )**

	Grupo		Total	p
	Sem mutação	Com mutação		
Corticoesteróides	28 (25,9%)	3 (60%)	31 (27,4%)	0,3
Imunoglobulina	27 (25%)	0 (0%)	27 (23,9%)	0,3
Tratamento				
Combinado	50 (46,3%)	2 (40%)	52 (46%)	0,3
Outros	3 (2,8%)	0 (0%)	3 (2,7%)	0,3
Total	108 (100%)	5 (100%)	113 (100%)	0,3

Fonte: Elaborada pelo autora

Em relação à resposta ao tratamento realizado, no grupo com mutação patogênica 1 paciente (20%) apresentou resposta positiva ao tratamento e 4 pacientes (80%) não apresentaram resposta positiva. No grupo sem mutação patogênica, 92 pacientes (86%) apresentaram resposta positiva ao tratamento e 15 pacientes (14%) não apresentam resposta ao tratamento. Tais achados apresentaram significância estatística (Tabela 48).

**Tabela 48 – Resposta ao tratamento (Teste exato do  $X^2$   $p = 0,003$ )**

		Grupo		Total	p
		Sem mutação	Com mutação		
Resposta positiva ao tratamento	Sim	92 (86%)	1 (20%)	93 (83%)	0,003
	Não	15 (14%)	4 (80%)	19 (17%)	0,003
Total		107 (100%)	5 (100%)	112 (100%)	0,003

Fonte: Elaborada pelo autora

A evolução dos sintomas no grupo de pacientes com mutação patogênica foi de piora progressiva nos 5 pacientes (100%). No grupo de pacientes sem mutação patogênica, 69 pacientes (62,7%) evoluíram com melhora dos sintomas, 12 pacientes (10,9%) com piora e 29 pacientes (26,4%) apresentaram estabilidade do quadro clínico. Tais achados apresentaram significância estatística (Tabela 49).

**Tabela 49– Evolução dos sintomas (Teste exato do  $X^2$   $p < 0,001$ )**

		Grupo		Total	p
		Sem mutação	Com mutação		
Evolução dos sintomas	Melhora	69 (62,7%)	0 (0%)	69 (60%)	<0,1
	Piora	12 (10,9%)	5 (100%)	17 (14,8%)	<0,1
	Estabilizado	29 (26,4%)	0 (0%)	29 (25,2%)	<0,1
	Total	110 (100%)	5 (100%)	115 (100%)	<0,1

Fonte: Elaborada pelo autora

## 7. DISCUSSÃO

A ATTRv é uma doença rara, multissistêmica, de transmissão autossômica dominante, porém com penetrância incompleta, sendo encontrada mundialmente, com alguns focos endêmicos, como Portugal, Japão, Suécia e Brasil. Atualmente existem mais de 100 variantes patogênicas, sendo a mutação Val30Met (p.Val50Met) a mais encontrada no mundo. O quadro clínico associado à Val30Met (p.Val50Met) de início precoce é classicamente descrito como o de uma neuropatia axonal, comprimento dependente, com acometimento inicial preferencialmente de fibras finas, que progride para uma neuropatia sensitivo motora, envolvendo todos os tipos de fibras, além de importante comprometimento disautonômico, em geral presente desde o início do quadro. O início dos sintomas ocorre antes dos 50 anos e caso não seja feito tratamento específico, o paciente evolui para o óbito em 10 a 20 anos após início do quadro (Conceição and De Carvalho 2007). Já o quadro clínico da neuropatia associada à TTR Val30Met (p.Val50Met) de início tardio (> 50 anos) é o de uma polineuropatia axonal sensitivo-motora com envolvimento de todas as fibras desde o início do quadro. No entanto, há uma grande variabilidade fenotípica, que pode ser observada dentro de uma mesma família e que é parcialmente explicada pela variabilidade genotípica (Adams, Ando et al. 2021). Esta variabilidade pode estar presente mesmo dentro de uma mesma família. Em sendo a penetrância incompleta, a ausência de história familiar não deve excluir a possibilidade do diagnóstico. A presença de formas atípicas, por exemplo simulando Doença do Neurônio Motor ou Polirradiculoneuropatia Inflamatória Desmielinizante Crônica são manifestações extremas desta variabilidade (Falcão de Campos, Parreira et al. 2019). Embora este estudo se refira essencialmente à neuropatia associada à TTR, esta é uma doença multissistêmica e são frequentes as manifestações de outros órgãos, sendo as mais relevantes as cardíacas (Kapoor, Rossor et al. 2019).

No Japão, estudos de variabilidade fenotípica identificaram que pacientes com início tardio da doença (após os 50 anos) apresentavam predomínio do sexo masculino, baixa penetrância, sintomas sensitivos inicialmente distais, acometendo tanto sensibilidade superficial quanto profunda, envolvimento motor precoce e poucos sintomas sensitivos. Um estudo em Portugal avaliou a variabilidade clínica entre indivíduos com início precoce e tardio, sendo observado que os pacientes com início tardio apresentavam menos disautonomia, ausência de história familiar, maior

prevalência de dor neuropática e maior envolvimento de outros órgãos (Conceição and De Carvalho 2007).

O tempo entre o início das manifestações clínicas e o diagnóstico definitivo é em geral longo, variando de 3 a 8 anos (Kapoor, Rossor et al. 2019, Adams, Ando et al. 2021). As razões são provavelmente múltiplas. Trata-se de uma doença rara, multissistêmica, com grande variabilidade fenotípica e cujo conhecimento não é ainda difundido entre os profissionais de saúde. Casos esporádicos, de início tardio e com manifestações clínicas incomuns são os de mais difícil reconhecimento (Adams, Ando et al. 2021). Alguns fatores de alerta (*red flags*) são amplamente divulgados, mas são muito inespecíficos, tais como a síndrome do túnel do carpo, que pode estar presente de 4 a 6 anos antes dos sintomas de envolvimento sistêmico (Kapoor, Rossor et al. 2019) ((Tojo, Tsuchiya-Suzuki et al. 2010).

Em áreas não endêmicas é mais comum o atraso diagnóstico, sendo que 52 a 77% dos casos encontrados não apresentam história familiar positiva. ATTRv com polineuropatia é a suspeita inicial em apenas 26-38% dos casos e (Adams, Ando et al. 2021).

A dificuldade diagnóstica dos casos de início tardio (>50 anos) é grande. Um estudo em um centro de referência em Lisboa (Falcão de Campos, Parreira et al. 2019) avaliou 417 pacientes, dos quais 60 pacientes (14%) receberam inicialmente outro diagnóstico etiológico para a sua neuropatia. Dentre os de início tardio, o erro foi de 65%, enquanto nos de início precoce foi de 35%. O erro diagnóstico também foi mais prevalente em indivíduos sem história familiar (68.9% versus 31.1%) e em pacientes do sexo masculino (65.6% versus 34.4%). Dentre os diagnósticos aventados, destacamos radiculopatia lombar e sacral, polineuropatia axonal criptogênica, vasculite, PIDC e neuropatia diabética, além de diagnósticos de síndrome do intestino irritável, cardiomiopatia hipertrófica e síndrome nefrótica. O tempo até o diagnóstico correto foi de  $4,5 \pm 3.1$  anos. Neste trabalho, ausência de história familiar e sexo masculino foram fatores preditores independentes para o erro diagnóstico (Falcão de Campos, Parreira et al. 2019). Outros trabalhos associam fatores como início acima de 55 anos, ausência de história familiar, sexo masculino e ausência de acometimento cardíaco sintomático com o aumento de dificuldade diagnóstica nesses pacientes (Cortese, Vegezzi et al. 2017).

No presente estudo o perfil de pacientes nos quais foram encontradas variantes patogênicas em pacientes com diagnóstico de PIDC foram início tardio

dos sintomas (idade média de início aos 48 anos ( $p=0,6$ ) e idade média da primeira avaliação 53,8 anos ( $p=0,3$ )) e história familiar presente em apenas um paciente (20%) ( $p=0,07$ ), concordante com os achados apresentados em outros trabalhos. Estes achados reforçam a necessidade de não excluir a possibilidade de diagnóstico de ATTRv em pacientes sem história familiar positiva, principalmente em casos com início tardio dos sintomas. Estes pacientes também apresentavam história negativa de evento antecedente (100%,  $p=1,00$ ) e evolução dos sintomas de forma progressiva ( $p=0,73$ ).

Em relação aos sintomas apresentados por esses pacientes, a maioria dos pacientes apresentavam parestesias (80% dos pacientes,  $p=0,34$ ), porém a dor não foi um achado importante (40% X 33,9%  $p=1,0$ ). 80% dos pacientes apresentavam comprometimento da sensibilidade dolorosa ( $p=1,00$ ), 80% acometimento de sensibilidade vibratória ( $p=1,00$ ) e 25% acometimento de sensibilidade cinético postural ( $p=0,62$ ). 100% dos pacientes apresentavam algum tipo de alteração dos reflexos profundos, sendo estes mais proeminentes nos membros inferiores ( $p=1,00$ ). 40% dos pacientes relataram presença de fraqueza muscular ( $p=0,63$ ), porém ao exame físico, 100% dos pacientes apresentavam algum grau de fraqueza muscular já na primeira avaliação ( $p=0,86$ ), sendo que 2 pacientes apresentavam fraqueza em membros inferiores e superiores de forma distal e proximal, 2 pacientes com fraqueza apenas em membros inferiores e 1 paciente com fraqueza distal em membros inferiores e superiores. Tais achados precoces de alteração motora e de acometimento de sensibilidade profunda também são relatados em pacientes com início mais tardio dos sintomas. Nenhum paciente com variante patogênica apresentou acometimento de par craniano ( $p=1,0$ ) Tais características, embora não tenham sido significativas, provavelmente pelo pequeno número de pacientes, são aparentemente úteis na diferenciação entre pacientes com e sem mutação.

Muitos trabalhos citam que o principal erro diagnóstico na ATTRv-polineuropatia é a PIDC, podendo ocorrer em até 13 a 53% dos diagnósticos errôneos de ATTRv-polineuropatia (Conceição, González-Duarte et al. 2016; Adams, Ando et al. 2021) Koike, Hashimoto et al. 2011). A PIDC constitui um espectro de neuropatias imunomediadas, sendo em muitos casos um desafio diagnóstico importante, uma vez que uma das variantes clínicas da ATTRv-polineuropatia é justamente a *PIDC-like*, podendo os pacientes com ATTR apresentar estudos de neurofisiologia com reduções da velocidade de condução



nervosa, além de aumento de proteína no estudo do líquido (Kapoor, Rossor et al. 2019), alterações clínicas como sintomas sensitivos e motores nos quatro membros e arreflexia (Adams, Ando et al. 2021). A sobreposição clínica e neurofisiológica pode ser grande e a ausência de marcadores de doença na PIDC torna esta diferenciação muito difícil, pelo menos até que a não responsividade ao tratamento seja observada. A PIDC é também uma neuropatia cujo diagnóstico e tratamentos precoces são essenciais para que se previna déficits sensitivos e/ou motores permanentes. Em contrapartida, um diagnóstico acurado de PIDC seria essencial, a fim de se evitar o uso de terapias inadequadas e potencialmente perigosas em geral utilizadas, incluindo drogas imunomoduladoras e/ou imunossupressoras (Allen and Lewis 2015).

São poucos os trabalhos na literatura desenvolvidos especificamente para procurar a presença de mutações em genes determinantes de neuropatia em pacientes com PIDC. Um estudo recente realizou uma pesquisa ampla de mutações genéticas em pacientes com neuropatia, porém sem determinar um tipo específico de neuropatia, como fizemos no presente estudo. Dentre os genes avaliados, estava o gene *TTR*, sendo encontrado mutação neste gene em 4 dos 30 pacientes (13.3%) com alguma mutação presente, sendo os diagnósticos prévios desses pacientes: PIDC, neuropatia idiopática, neuropatia imunomediada e neuropatia de fibras finas (Vogt, Chahin et al. 2020). Há também trabalhos com a pesquisa específica de mutação do gene *TTR* em pacientes com diagnóstico de neuropatia sensitivo motora axonal idiopática (Grandis, Geroldi et al. 2018) e relatos de caso de pacientes acompanhados por anos como portadores de outros diagnósticos, sendo o mais comum, PIDC (Gibani, Hoare et al. 2014). Em relação à PIDC, Allen e Lewis fizeram diagnóstico de neuropatia hereditária em 2 pacientes em um grupo de 58 pacientes inicialmente diagnosticados e tratados como tendo PIDC (Allen and Lewis 2015). Nenhum destes trabalhos, porém, utilizou a mesma metodologia utilizada em nosso trabalho, ou seja, procurar a presença de mutações no gene *TTR* em pacientes diagnosticados e tratados como PIDC.

O diagnóstico da PIDC baseia-se em *guidelines* que utilizam dados clínicos, eletroneuromiografia, estudo de líquido, ressonância magnética, potencial evocado somatossensitivo e ultrassonografia de nervo. Apesar dos *guidelines* usados na prática clínica possuírem alta sensibilidade e especificidade, ainda há um número significativo de erros diagnósticos, podendo chegar a 50% dos casos, principalmente

em casos com apresentações atípicas, levando o paciente a ser submetido a tratamentos caros e inadequados, como explicitado acima (Eftimov, Lucke et al. 2020). Recentemente, novas diretrizes para o diagnóstico de PIDC foram propostas (Van den Bergh, van Doorn et al. 2021). Não existem dados relatando a eficiência destes novos critérios para excluir os pacientes com ATTR-polineuropatia like- PIDC.

Um estudo em avaliou retrospectivamente 90 pacientes com diagnóstico de ATTRv e encaminhados a um serviço de referência como casos esporádicos. 18 pacientes haviam sido previamente diagnosticados como tendo PIDC, sendo que 11 pacientes foram tratados com imunoglobulina endovenosa e corticóide. O tempo médio entre o início dos sintomas e diagnóstico foi de 4 anos (1-10 anos). Fatores que influenciaram para o erro diagnóstico foram: pacientes com sintomas sensitivos semelhante aos encontrados em pacientes com PIDC, tais como acometimento da sensibilidade superficial e profunda, presença de dissociação proteína-citologia ao estudo do líquido e presença de redução da velocidade de condução ao estudo de neurofisiologia. Porém foi ressaltado neste estudo que tais pacientes apresentavam sintomas e sinais clínicos sugestivos de comprometimento autonômico, tais como impotência sexual e alterações de condução cardíaca, os quais não são comumente encontrados em pacientes com PIDC (Planté-Bordeneuve, Ferreira et al. 2007).

No presente estudo, apenas três parâmetros apresentaram relevância estatística como indicadores de que o paciente não tem PIDC: a presença de sinais e sintomas sugestivos de disautonomia, resposta ao tratamento e evolução dos sintomas.

Em relação às manifestações de disautonomia, 100% dos pacientes com mutação patogênica apresentavam alguma anormalidade. No grupo sem mutação patogênica apenas 1,6% apresentavam sintomas sugestivos de acometimento autonômico ( $p < 0,001$ ). ATTRv é uma doença que caracteristicamente acomete o sistema autonômico de forma precoce, com 73-75% dos pacientes desenvolvendo sintomas de neuropatia autonômica, com acometimento cardíaco, gastrointestinal e geniturinário. Porém em pacientes com início tardio, sintomas disautonômicos podem surgir mais tardiamente no curso clínico em 47-78% dos casos (Adams, Ando et al. 2021). Os sintomas disautonômicos podem ser muito incapacitantes para os pacientes, além do aumento de mortalidade decorrente de arritmias e morte súbita. Sintomas inespecíficos decorrentes de hipotensão postural, como tontura, intolerância ao exercício, fadiga, sintomas gastrointestinais como diarreia,

constipação, gastroparesia e perda de peso não intencional e sintomas geniturinários como retenção urinária e impotência sexual, apesar de serem bastante frequentes, podem não ser relatados espontaneamente pelo paciente durante a avaliação clínica e devem sempre ser investigados de forma ativa pela equipe médica. (Lozeron, Mariani et al. 2018, Kapoor, Rossor et al. 2019). Apesar de não ser esperado acometimento disautônomo em pacientes com PIDC, até 25% dos pacientes com PIDC podem apresentar algum grau de disfunção autonômica, porém de forma bem menos exuberante do que encontrado nos pacientes com amiloidose (Allen 2020).

Na avaliação de resposta ao tratamento, apenas um paciente (20%) no grupo com mutação relatou resposta positiva ao tratamento. Já no grupo sem mutação presente, esta resposta positiva ocorreu em 86% dos pacientes ( $p < 0,003$ ). E em relação à evolução dos sintomas, 100% dos pacientes com mutação evoluíram com piora, contra 10,9% no grupo sem mutação ( $p < 0,001$ )

Estudos avaliando pacientes com diagnóstico de PIDC sem resposta adequada ao tratamento mostrou que na realidade 54% destes pacientes tinham outro diagnóstico. Desse grupo, apenas 38% dos pacientes preenchem os critérios da EFNS/PNS para possível PIDC e 20% para PIDC definitivo. 20% desse grupo apresentava quadro clínico compatível com PIDC clássico e 5% apresentaram diagnóstico final de ATTR (Kaplan and Brannagan 2017). Em relação à resposta ao tratamento, levar em consideração melhora em sintomas inespecíficos como fadiga e dor costumam atrapalhar a condução do caso, dando a falsa impressão de responsividade (Allen 2020). Até 85% dos pacientes sem o diagnóstico de PIDC relataram melhora subjetiva dos sintomas com o uso de terapia imunomoduladora (Allen and Lewis 2015).

No presente estudo, todos os pacientes com variante patogênica apresentaram achados que foram caracterizados como sendo desmielinizantes no estudo neurofisiológico. No estudo do líquido, foi encontrado uma dosagem média de proteína de 72,4 mg/dL, um achado inferior ao encontrado no grupo sem mutação (102 mg/dL).

Classicamente o estudo de condução nervosa nos pacientes com diagnóstico de ATTRv apresenta um padrão de neuropatia sensitivo motora axonal, comprimento dependente, sendo frequentemente associado a neuropatia do nervo mediano no segmento do punho. Porém achados como aumento na latência distal e

redução da velocidade de condução podem ser encontrados, podendo levar a erros diagnósticos importantes (Kapoor, Rossor et al. 2019). Já no arsenal para o diagnóstico de PIDC, estudos neurofisiológicos apresentam alta sensibilidade para detecção de neuropatia desmielinizante, porém deve –se sempre ter em mente que tais achados podem ser encontrados em outras doenças (Eftimov, Lucke et al. 2020). Um erro comum na interpretação dos achados no exame de neurocondução é defini-los como dismielinizantes quando poderiam ser melhor explicados por um outro processo fisiopatológico, tais como redução da velocidade de condução secundária a redução importante da amplitude do potencial de ação, redução da velocidade de condução em locais de compressão e redução da velocidade de condução independente da amplitude encontrada em pacientes diabéticos (Allen 2020).

Um estudo avaliou 5 pacientes com diagnóstico inicial de PIDC, porém que foram posteriormente diagnosticados com Amiloidose, sendo 3 pacientes com a mutação Val30Met e 2 pacientes com amiloidose primária. Neste estudo, todos os pacientes apresentaram achados neurofisiológicos sugestivos de processo desmielinizante primário, como aumento da latência distal, redução da velocidade de condução, aumento da latência das ondas F e presença de PAMC com dispersão temporal (Mathis, Magy et al. 2012).

Outro estudo avaliou 150 pacientes com diagnóstico de ATTR nos quais 32% (42 pacientes) haviam sido inicialmente diagnosticados com tendo outra doença, sendo PIDC em 61% (30 pacientes) dos casos. Desses 30, 7 preenchem critérios PIDC definitivo de acordo com EFNS/PNS, com achados de velocidades de condução de 30-33 m/s, porém sempre associado à redução da amplitude do potencial de ação. 61% dos pacientes receberam algum tipo de terapia imunomoduladora, sem melhora nos sintomas (Cortese, Vegezzi et al. 2017).

Um estudo avaliando a população francesa estudou casos de origem portuguesa (neuropatia axonal sensitiva e disautonômica, quadro clássico) e de origem francesa (casos esporádicos, início tardio, envolvimento precoce de fibras finas e grossas e poucos sintomas disautonômicos). 194 pacientes com diagnóstico de FAP foram avaliados, 13 preencheram critérios para PIDC pelo EFNS/PNS, todos com início tardio (15% dos casos), descendência francesa e sem história familiar. Dos 13, 6 Val30Met, 5 Val107 e 2 Tyr77. A idade média dos pacientes foi de  $62 \pm 6,5$  anos, 12 eram do sexo masculino (92%) e a duração média dos sintomas de 1,9

anos. Além de achados neurofisiológicos sugerindo acometimento desmielinizante nos pacientes com início tardio, há achados em biópsia de nervo de desmielinização focal. Pacientes com achados sugestivos de desmielinização apresentaram mais frequentemente dor neuropática, perda sensitiva (fibras finas) acima dos punhos, fraqueza nos membros superiores e disautonomia, apesar deste não ser espontaneamente reportado pelos pacientes. No estudo neurofisiológico foi observado mais frequentemente nesses pacientes redução da amplitude do potencial de ação sensitivo nos nervos medianos e ulnares, perda axonal em membros superiores e inferiores, principalmente em membros superiores, além de maior redução do padrão de recrutamento no músculo Primeiro Interósseo Dorsal. Um CMAP do ulnar < 5.4 mV foi colocado como uma dica para suspeição de ATTRv-pn em pacientes com PIDC (Lozeron, Mariani et al. 2018).

Um outro estudo avaliou prospectivamente 58 pacientes previamente diagnosticados com PIDC em um grande centro de referência de neuropatias periféricas. 53% preencheram os critérios diagnósticos da EFNS/PNS, sendo que 87% destes possuíam critérios para PIDC definitivo, 3% para PIDC provável e 10% para PIDC possível. 47% (27 pacientes) dos pacientes previamente diagnosticados como portadores de PIDC não apresentavam os critérios para tal doença, porém deste grupo, 44% satisfaziam os critérios clínicos da EFNS/PNS para PIDC de forma atípica. Deste grupo de pacientes que não possuíam PIDC, 2 pacientes (7,5%) apresentavam neuropatia hereditária. Em relação aos achados neurofisiológicos, 14,8% dos pacientes com diagnóstico errôneo de PIDC apresentavam achados que satisfaziam os critérios para desmielinizante. 50% dos pacientes no grupo que não possuíam o diagnóstico de PIDC apresentaram dissociação albuminocitológica estudo do líquido, porém com elevações de proteína em menor grau do que o encontrado no grupo com diagnóstico definitivo de PIDC (Allen and Lewis 2015).

Em relação à progressão do quadro clínico, 100% dos pacientes com mutação evoluíram com piora do quadro clínico ao longo do tempo, apesar de estarem sendo tratados. No grupo sem mutação, 69% dos pacientes evoluíram com melhora, 26,4% com estabilidade do quadro e apenas 10,9 % evoluíram com piora.

No presente estudo estão incluídos dois pacientes com mutação patogênica previamente reportados na literatura (Marques, Borgetti et al. 2010, Lavigne Moreira, Marques et al. 2015). Adicionalmente, foram encontradas duas variantes não

patogênicas já descritas na literatura como benignas (Clinvar) em um número grande de pacientes, .

## **8. CONCLUSÃO**

De acordo com os dados obtidos no presente estudo, as seguintes características devem alertar para diagnóstico alternativo de ATTR-neuropatia em pacientes previamente cunhados como tendo PIDC: i) ausência de resposta aos tratamentos imunossupressores/imunomoduladores; ii) presença de disautonomia.

Tratando-se de doenças com evolução e tratamento distintos, torna-se importante o diagnóstico acurado para condução adequada dos pacientes.

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adam, M. P., H. H. Ardinger, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. H. Bean, G. Mirzaa and A. Amemiya (1993). GeneReviews.

Adams, D. (2013). "Recent advances in the treatment of familial amyloid polyneuropathy." *Ther Adv Neurol Disord* **6**(2): 129-139.

Adams, D., Y. Ando, J. M. Beirão, T. Coelho, M. A. Gertz, J. D. Gillmore, P. N. Hawkins, I. Lousada, O. B. Suhr and G. Merlini (2021). "Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy." *J Neurol* **268**(6): 2109-2122.

Adams, D., A. Gonzalez-Duarte, W. D. O'Riordan, C. C. Yang, M. Ueda, A. V. Kristen, I. Tournev, H. H. Schmidt, T. Coelho, J. L. Berk, K. P. Lin, G. Vita, S. Attarian, V. Planté-Bordeneuve, M. M. Mezei, J. M. Campistol, J. Buades, T. H. Brannagan, B. J. Kim, J. Oh, Y. Parman, Y. Sekijima, P. N. Hawkins, S. D. Solomon, M. Polydefkis, P. J. Dyck, P. J. Gandhi, S. Goyal, J. Chen, A. L. Strahs, S. V. Nochur, M. T. Sweetser, P. P. Garg, A. K. Vaishnav, J. A. Gollob and O. B. Suhr (2018). "Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis." *N Engl J Med* **379**(1): 11-21.

Adams, D., O. B. Suhr, E. Hund, L. Obici, I. Tournev, J. M. Campistol, M. S. Slama, B. P. Hazenberg, T. Coelho and E. N. f. T.-F. (ATTReUNET) (2016). "First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy." *Curr Opin Neurol* **29 Suppl 1**: S14-26.

Allen, J. A. (2020). "The Misdiagnosis of CIDP: A Review." *Neurol Ther* **9**(1): 43-54.  
Allen, J. A. and R. A. Lewis (2015). "CIDP diagnostic pitfalls and perception of treatment benefit." *Neurology* **85**(6): 498-504.

Allen, J. A., I. S. J. Merkies and R. A. Lewis (2020). "Monitoring Clinical Course and Treatment Response in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy During Routine Care: A Review of Clinical and Laboratory Assessment Measures." *JAMA Neurol* **77**(9): 1159-1166.

Ando, Y., T. Coelho, J. L. Berk, M. W. Cruz, B. G. Ericzon, S. Ikeda, W. D. Lewis, L. Obici, V. Planté-Bordeneuve, C. Rapezzi, G. Said and F. Salvi (2013). "Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians." *Orphanet J Rare Dis* **8**: 31.  
ANDRADE, C. (1951). "A peculiar form of peripheral neuropathy." *Acta Psychiatr Neurol Scand* **26**(3-4): 251-257.

Araki, S., S. Mawatari, M. Ohta, A. Nakajima and Y. Kuroiwa (1968). "Polyneuritic amyloidosis in a Japanese family." *Arch Neurol* **18**(6): 593-602.

Benson, M. D., J. N. Buxbaum, D. S. Eisenberg, G. Merlini, M. J. M. Saraiva, Y. Sekijima, J. D. Sipe and P. Westermark (2018). "Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee." *Amyloid* **25**(4): 215-219.

Benson, M. D. and J. C. Kincaid (2007). "The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy." Muscle Nerve **36**(4): 411-423.

Benson, M. D., M. Waddington-Cruz, J. L. Berk, M. Polydefkis, P. J. Dyck, A. K. Wang, V. Planté-Bordeneuve, F. A. Barroso, G. Merlini, L. Obici, M. Scheinberg, T. H. Brannagan, W. J. Litchy, C. Whelan, B. M. Drachman, D. Adams, S. B. Heitner, I. Conceição, H. H. Schmidt, G. Vita, J. M. Campistol, J. Gamez, P. D. Gorevic, E. Gane, A. M. Shah, S. D. Solomon, B. P. Monia, S. G. Hughes, T. J. Kwok, B. W. McEvoy, S. W. Jung, B. F. Baker, E. J. Ackermann, M. A. Gertz and T. Coelho (2018). "Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis." N Engl J Med **379**(1): 22-31.

Beydoun, R., T. Brannagan, P. Donofrio, C. Koski and E. Lancaster (2017). "Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy 101—Pitfalls and Pearls of Diagnosis and Treatment." European Neurological Review **13**: 18-24.

Bittencourt, P. L., C. A. Couto, A. Q. Farias, P. Marchiori, P. C. Bosco Massarollo and S. Mies (2002). "Results of liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy type I in Brazil." Liver Transpl **8**(1): 34-39.

Cappellari, M., T. Cavallaro, M. Ferrarini, I. Cabrini, F. Taioli, S. Ferrari, G. Merlini, L. Obici, C. Briani and G. M. Fabrizi (2011). "Variable presentations of TTR-related familial amyloid polyneuropathy in seventeen patients." J Peripher Nerv Syst **16**(2): 119-129.

Carvalho, A., A. Rocha and L. Lobato (2015). "Liver transplantation in transthyretin amyloidosis: issues and challenges." Liver Transpl **21**(3): 282-292.

Chiti, F. and C. M. Dobson (2017). "Protein Misfolding, Amyloid Formation, and Human Disease: A Summary of Progress Over the Last Decade." Annu Rev Biochem **86**: 27-68.

Coelho, T., L. F. Maia, A. M. da Silva, M. W. Cruz, V. Planté-Bordeneuve, O. B. Suhr, I. Conceição, H. H. Schmidt, P. Trigo, J. W. Kelly, R. Labaudinière, J. Chan, J. Packman and D. R. Grogan (2013). "Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy." J Neurol **260**(11): 2802-2814.

Coelho, T., L. F. Maia, A. Martins da Silva, M. Waddington Cruz, V. Planté-Bordeneuve, P. Lozeron, O. B. Suhr, J. M. Campistol, I. M. Conceição, H. H. Schmidt, P. Trigo, J. W. Kelly, R. Labaudinière, J. Chan, J. Packman, A. Wilson and D. R. Grogan (2012). "Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial." Neurology **79**(8): 785-792.

Conceição, I. and M. De Carvalho (2007). "Clinical variability in type I familial amyloid polyneuropathy (Val30Met): comparison between late- and early-onset cases in Portugal." Muscle Nerve **35**(1): 116-118.

Conceição, I., A. González-Duarte, L. Obici, H. H. Schmidt, D. Simoneau, M. L. Ong and L. Amass (2016). ""Red-flag" symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy." J Peripher Nerv Syst **21**(1): 5-9.



Cortese, A., E. Vegezzi, A. Lozza, E. Alfonsi, A. Montini, A. Moglia, G. Merlini and L. Obici (2017). "Diagnostic challenges in hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: avoiding misdiagnosis of a treatable hereditary neuropathy." J Neurol Neurosurg Psychiatry **88**(5): 457-458.

Costa, P. P., A. S. Figueira and F. R. Bravo (1978). "Amyloid fibril protein related to prealbumin in familial amyloidotic polyneuropathy." Proc Natl Acad Sci U S A **75**(9): 4499-4503.

Do Amaral, B., T. Coelho, A. Sousa and A. Guimarães (2009). "Usefulness of labial salivary gland biopsy in familial amyloid polyneuropathy Portuguese type." Amyloid **16**(4): 232-238.

Eftimov, F., I. M. Lucke, L. A. Querol, Y. A. Rajabally and C. Verhamme (2020). "Diagnostic challenges in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy." Brain **143**(11): 3214-3224.

Emdin, M., A. Aimo, C. Rapezzi, M. Fontana, F. Perfetto, P. M. Seferović, A. Barison, V. Castiglione, G. Vergaro, A. Giannoni, C. Passino and G. Merlini (2019). "Treatment of cardiac transthyretin amyloidosis: an update." Eur Heart J **40**(45): 3699-3706.

Falcão de Campos, C., S. Parreira and I. Conceição (2019). "Misdiagnosis in late versus early onset hATTR amyloidosis patients: experience from a reference centre." Amyloid **26**(sup1): 37-38.

Fernández de Larrea, C., L. Verga, P. Morbini, C. Klersy, F. Lavatelli, A. Foli, L. Obici, P. Milani, G. L. Capello, M. Paulli, G. Palladini and G. Merlini (2015). "A practical approach to the diagnosis of systemic amyloidoses." Blood **125**(14): 2239-2244.

Finsterer, J., S. Iglseder, J. Wanschitz, R. Topakian, W. N. Löscher and W. Grisold (2019). "Hereditary transthyretin-related amyloidosis." Acta Neurol Scand **139**(2): 92-105.

Gibani, M., J. Hoare, C. J. Whelan, J. N. Dungu, J. A. Gilbertson and C. M. Gabriel (2014). "Hard to swallow: atypical transthyretin amyloid neuropathy mistaken for CIDP." Pract Neurol **14**(5): 354-356.

Goyal, N. A. and T. Mozaffar (2015). "Tongue atrophy and fasciculations in transthyretin familial amyloid neuropathy: An ALS mimicker." Neurol Genet **1**(2): e18.

Grandis, M., A. Geroldi, R. Gulli, F. Manganelli, F. Gotta, M. Lamp, P. Origone, L. Trevisan, C. Gemelli, S. Fabbri, A. Schenone, S. Tozza, L. Santoro, E. Bellone and P. Mandich (2018). "Autosomal-dominant transthyretin (TTR)-related amyloidosis is not a frequent CMT2 neuropathy "in disguise"." Orphanet J Rare Dis **13**(1): 177.

Holmgren, G., L. Steen, J. Ekstedt, C. G. Groth, B. G. Ericzon, S. Eriksson, O. Andersen, I. Karlberg, G. Nordén and M. Nakazato (1991). "Biochemical effect of

liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met30)." Clin Genet **40**(3): 242-246.

Kaplan, A. and T. H. Brannagan (2017). "Evaluation of patients with refractory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy." Muscle Nerve **55**(4): 476-482.

Kapoor, M., A. M. Rossor, M. Laura and M. M. Reilly (2019). "Clinical Presentation, Diagnosis and Treatment of TTR Amyloidosis." J Neuromuscul Dis **6**(2): 189-199.

Knowles, T. P., M. Vendruscolo and C. M. Dobson (2014). "The amyloid state and its association with protein misfolding diseases." Nat Rev Mol Cell Biol **15**(6): 384-396.

Koike, H., R. Hashimoto, M. Tomita, Y. Kawagashira, M. Iijima, F. Tanaka and G. Sobue (2011). "Diagnosis of sporadic transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: a practical analysis." Amyloid **18**(2): 53-62.

Koike, H. and M. Katsuno (2019). "Ultrastructure in Transthyretin Amyloidosis: From Pathophysiology to Therapeutic Insights." Biomedicines **7**(1).

Lavigne Moreira, C., V. D. Marques, C. M. Lourenço, D. I. Cabrini, J. C. Nuñez, R. F. Herrera and W. Marques (2015). "Transthyretin Asp38Tyr: a new mutation associated to a late onset neuropathy." J Peripher Nerv Syst **20**(1): 60-62.

Lozeron, P., C. Lacroix, M. Theaudin, A. Richer, M. Gugenheim, D. Adams and M. Misrahi (2013). "An amyotrophic lateral sclerosis-like syndrome revealing an amyloid polyneuropathy associated with a novel transthyretin mutation." Amyloid **20**(3): 188-192.

Lozeron, P., L. L. Mariani, P. Dodet, G. Beaudonnet, M. Théaudin, C. Adam, B. Arnulf and D. Adams (2018). "Transthyretin amyloid polyneuropathies mimicking a demyelinating polyneuropathy." Neurology **91**(2): e143-e152.

Maia, L. F., R. Magalhães, J. Freitas, R. Taipa, M. M. Pires, H. Osório, D. Dias, H. Pessequeiro, M. Correia and T. Coelho (2015). "CNS involvement in V30M transthyretin amyloidosis: clinical, neuropathological and biochemical findings." J Neurol Neurosurg Psychiatry **86**(2): 159-167.

Marques, W., V. S. Borgetti, V. D. Marques, L. Neder, F. B. Ruiz and A. A. Barreira (2010). "Clinical and electrophysiological correlates of TTRala71 amyloid neuropathy." Arq Neuropsiquiatr **68**(2): 303-305.

Mathey, E. K., S. B. Park, R. A. Hughes, J. D. Pollard, P. J. Armati, M. H. Barnett, B. V. Taylor, P. J. Dyck, M. C. Kiernan and C. S. Lin (2015). "Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype." J Neurol Neurosurg Psychiatry **86**(9): 973-985.

Mathis, S., L. Magy, L. Diallo, S. Boukhris and J. M. Vallat (2012). "Amyloid neuropathy mimicking chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy." Muscle Nerve **45**(1): 26-31.

Nobile-Orazio, E. (2014). "Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and variants: where we are and where we should go." J Peripher Nerv Syst **19**(1): 2-13.

Nunes, N. S. V., J. P. M. Carvalho, F. S. Costa, M. S. Nacif, J. Dominato, C. T. Mesquita and E. T. Mesquita (2020). "Syncope as a Phenotypic Expression of Hereditary Transthyretin Amyloidosis Val142Ile (Val122Ile)." Arq Bras Cardiol **114**(4 Suppl 1): 1-3.

Palladini, G. and G. Merlini (2013). "Systemic amyloidoses: what an internist should know." Eur J Intern Med **24**(8): 729-739.

Picken, M. M. and P. Westermark (2011). "Amyloid detection and typing: summary of current practice and recommendations of the consensus group." Amyloid **18** Suppl 1: 48-50.

Pinto, M. V., A. A. Barreira, A. S. Bulle, M. R. G. Freitas, M. C. França, F. A. A. Gondim, C. D. Marrone, W. Marques, O. J. M. Nascimento, F. T. Rotta, C. Pupe and M. Waddington-Cruz (2018). "Brazilian consensus for diagnosis, management and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy." Arq Neuropsiquiatr **76**(9): 609-621.

Planté-Bordeneuve, V., A. Ferreira, T. Lalu, C. Zaros, C. Lacroix, D. Adams and G. Said (2007). "Diagnostic pitfalls in sporadic transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP)." Neurology **69**(7): 693-698.

Planté-Bordeneuve, V. and G. Said (2011). "Familial amyloid polyneuropathy." Lancet Neurol **10**(12): 1086-1097.

PNS, J. T. F. o. t. E. a. t. (2006). "European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society." J Peripher Nerv Syst **11**(1): 9-19.

PNS, J. T. F. o. t. E. a. t. (2010). "European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society-- First Revision." J Peripher Nerv Syst **15**(1): 1-9.

Saporta, M. A., C. Zaros, M. W. Cruz, C. André, M. Misrahi, C. Bonaïti-Pellié and V. Planté-Bordeneuve (2009). "Penetrance estimation of TTR familial amyloid polyneuropathy (type I) in Brazilian families." Eur J Neurol **16**(3): 337-341.

Saraiva, M. J. (2002). "Hereditary transthyretin amyloidosis: molecular basis and therapeutical strategies." Expert Rev Mol Med **4**(12): 1-11.

Saraiva, M. J., S. Birken, P. P. Costa and D. S. Goodman (1984). "Amyloid fibril protein in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. Definition of molecular abnormality in transthyretin (prealbumin)." J Clin Invest **74**(1): 104-119.

Sekijima, Y. (2014). "Recent progress in the understanding and treatment of transthyretin amyloidosis." J Clin Pharm Ther **39**(3): 225-233.

Sekijima, Y. (2015). "Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments." J Neurol Neurosurg Psychiatry **86**(9): 1036-1043.

Sekijima, Y., J. W. Kelly and S. Ikeda (2008). "Pathogenesis of and therapeutic strategies to ameliorate the transthyretin amyloidoses." Curr Pharm Des **14**(30): 3219-3230.

Tojo, K., A. Tsuchiya-Suzuki, Y. Sekijima, H. Morita, N. Sumita and S. Ikeda (2010). "Upper limb neuropathy such as carpal tunnel syndrome as an initial manifestation of ATTR Val30Met familial amyloid polyneuropathy." Amyloid **17**(1): 32-35.

Van den Bergh, P. Y. K., P. A. van Doorn, R. D. M. Hadden, B. Avau, P. Vankrunkelsven, J. A. Allen, S. Attarian, P. H. Blomkwist-Markens, D. R. Cornblath, F. Eftimov, H. S. Goedee, T. Harbo, S. Kuwabara, R. A. Lewis, M. P. Lunn, E. Nobile-Orazio, L. Querol, Y. A. Rajabally, C. Sommer and H. A. Topaloglu (2021). "European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision." Eur J Neurol.

Vogt, B., N. Chahin, W. Wiszniewski, T. Ragole and C. Karam (2020). "Screening for genetic mutations in patients with neuropathy without definite etiology is useful." J Neurol **267**(9): 2648-2654.

Yamashita, T., K. Hamidi Asl, M. Yazaki and M. D. Benson (2005). "A prospective evaluation of the transthyretin Ile122 allele frequency in an African-American population." Amyloid **12**(2): 127-130.

Zhao, L., J. N. Buxbaum and N. Reixach (2013). "Age-related oxidative modifications of transthyretin modulate its amyloidogenicity." Biochemistry **52**(11): 1913-1926.  
Živković, S. A., D. Mnatsakanova and D. Lacomis (2019). "Phenotypes of Late-Onset Transthyretin Amyloid Neuropathy: A Diagnostic Challenge." J Clin Neuromuscul Dis **21**(1): 1-6.

## 10. ANEXOS

### 10.1 Anexo 1: Protocolo de coleta de dados a ser retirado do prontuário do paciente

“PESQUISA DE VARIANTES NO GENE DA *TRANSTIRRETINA* EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE POLIRRADICULONEUROPATIA INFLAMATÓRIA DESMIELINIZANTE CRÔNICA”

Aluna: Lúiza Sampaio Barretto

Orientador: Prof. Dr. Wilson Marques Junior

---

#### 1- IDENTIFICAÇÃO:

Paciente: \_\_\_\_\_

Registro hospitalar: \_\_\_\_\_

Data da avaliação: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Cor da pele: (1) Branco (2) Negro (3) Pardo (4) Amarelo

Gênero: (1) masculino (2) feminino

Estado civil: (1) solteiro (2) casado (3) separado

Escolaridade: (1) analfabeto (2) 1º grau incompleto (3) 1º grau completo

(4) 2º grau incompleto (5) 2º grau completo (6) 3º grau

#### 2 – DADOS CLÍNICOS:

Idade de início dos sintomas: \_\_\_\_\_

Primeira manifestação: \_\_\_\_\_

Evento antecedente: \_\_\_\_\_

Tinha alguma limitação prévia ao quadro atual?: \_\_\_\_\_

**Tinha conhecimento prévio de ter neuropatia?:** \_\_\_\_\_

Se sim, houve piora rápida? (1) sim (2) não

**História familiar de neuropatia periférica?** (1) sim (2) não (3)

desconhece

**Duração dos sintomas até piora máxima:** (1) < 4 semanas (2) 4-8 semanas  
(3) > 8 semanas

**Progressão sintomas:** (1) progressivo (2) flutuante (3) remitente (4)

episódio único

### **MANIFESTAÇÕES MOTORAS:**

**a) segmentos comprometidos:** (1) MMSS proximal (2) MMSS distal

(3) MMII proximal (4) MMII distal (5) ausentes

**b) quanto à simetria:** (1) simétrica (2) assimétrica (3) focal (4)

ausentes

**c) sintomas motores\_nervos cranianos:** (1) acometidos

(2) não acometidos

**d) Atrofia muscular:** (1) presente (2) ausentes

### **MANIFESTAÇÕES SENSITIVAS**

**a) sintomas sensitivos:** (1) presentes (2) ausentes

**b) distribuição:** (1) bota (2) luva (3) bota e luva (4) ausentes

**c) quanto à simetria:** (1) simétrica (2) assimétrica (3) ausentes

**d) dor:** (1) presente (2) ausente.

Caracterizar quanto à topografia e

características: \_\_\_\_\_

**e) parestesias:** (1) presente (2) ausente.

Caracterizar quanto à topografia e

características: \_\_\_\_\_

**f) disestesias:** (1) presente (2) ausente.

Caracterizar quanto à topografia e

características: \_\_\_\_\_

**g) alodinia:** (1) presente (2) ausente.

Caracterizar quanto à topografia e

características: \_\_\_\_\_

**h) perda da sensibilidade à dor:** (1) presente (2) ausente.

Caracterizar quanto à topografia: \_\_\_\_\_

**h) perda da sensibilidade tátil:** (1) presente (2) ausente.

Caracterizar quanto à topografia: \_\_\_\_\_

**h) perda da sensibilidade vibratória:** (1) presente (2) ausente.

Caracterizar quanto à topografia: \_\_\_\_\_

**h) perda da sensibilidade cinético-postural** (1) presente (2) ausente.

Caracterizar quanto à topografia: \_\_\_\_\_

### **REFLEXOS PROFUNDOS:**

Bicipital (1)normais (2) hiporreflexia (3) abolidos

Tricipital (1)normais (2) hiporreflexia (3) abolidos

Estilorrádial (1)normais (2) hiporreflexia (3) abolidos

Patelar (1)normais (2) hiporreflexia (3) abolidos

Aquileo (1)normais (2) hiporreflexia (3) abolidos

### **3. EXAMES COMPLEMENTARES**

**Liquor:** células: \_\_\_\_\_ proteínas: \_\_\_\_\_

#### **Estudo da condução:**

( ) desmielinizante: ( ) uniforme ( ) não uniforme

( ) axonal



#### 4. TRATAMENTO

**Tratamento:** (1) pulso corticóide endovenoso (2) imunoglobulina

(3) plasmaférese (4) imunossupressores (5) combinada

(6) nenhum

**Resposta positiva ao tratamento:** (1) sim (2) não

**Evolução sintomas:** (1) melhora (2) piora (3) estabilizado

## 10.2 Anexo 2: Termo de Consentimento Livre e Informado

O aluno de pós-graduação, o médico neurologista Alex Eduardo da Silva, convida o (a) o Sr (a): \_\_\_\_\_, RG: \_\_\_\_\_, nascido em \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ e domiciliado à \_\_\_\_\_, município de \_\_\_\_\_ a participar como voluntário do Projeto **“Investigação de mutações e polimorfismos nos genes PMP22, MPZ, Conexina-32, EGR2 e LITAF em pacientes com o diagnóstico de neuropatia inflamatória desmielinizante crônica.”**, sob orientação do Prof. Dr. Wilson Marques Junior.

### Informações ao participante da pesquisa:

- 1) A doença pela qual o Sr (Sra.) está sendo (ou foi) tratado (a), chama-se polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica (PIDC). É uma doença que causa inflamação nos nervos, que então param de funcionar, causando fraqueza muscular e alteração da sensibilidade.
- 2) Esta doença é tratada com medicamentos que controlam o sistema imunológico da pessoa, tentando fazer com que ele pare de atacar os nervos acometidos.
- 3) Algumas vezes outras doenças, tais como o diabetes mellitus e doenças da tireoide, facilitam o aparecimento da PIDC. Recentemente, foi demonstrado que neuropatias hereditárias também podem estar associadas, quer facilitando o desenvolvimento da PIDC, quer sendo confundida com PIDC.
- 4) Neuropatias hereditárias são aquelas que existem dentro de uma mesma família, passando dos pais para os filhos. No entanto, algumas pessoas com neuropatia hereditária podem ser clinicamente normais ou podem ter uma neuropatia muito leve, que não as prejudica e, portanto, não são diagnosticadas.
- 5) As neuropatias hereditárias têm um tratamento diferente da PIDC e, portanto, devem ser identificadas e tratadas corretamente.
- 6) O objetivo deste estudo é pesquisar defeitos genéticos (hereditários) que porventura estejam causando sua neuropatia ou facilitando o seu aparecimento. Isto tem importância prática pois pode mudar o tipo de tratamento a que está sendo submetido.
- 7) A sua participação neste estudo é voluntária e isenta de qualquer gasto adicional de sua parte. A continuidade de seu tratamento no Ambulatório de Doenças Neuromusculares do HC-FMRP também não será de maneira alguma afetada ou condicionada pela sua decisão. Serão mantidas suas consultas regulares no ambulatório, independentemente de sua participação neste estudo.
- 8) Caso aceite participar deste estudo, solicitaremos apenas a permissão para coleta de esfregaço de sua mucosa oral (bochecha) para extração de DNA para identificar a neuropatia hereditária. Coletaremos também dados clínicos de seu prontuário. Todos os seus dados pessoais serão mantidos em sigilo e em nenhum momento você será identificado.

9) Não há nenhum gasto relacionado em sua participação neste estudo e não está presente nenhum risco. Em relação aos benefícios, além do tratamento mais adequado de sua doença, já mencionado acima, as informações obtidas poderão ser importantes para o tratamento de outras pessoas, inclusive de sua própria família. Caso aceite participar deste estudo, você terá liberdade para deixá-lo a qualquer momento, sem nenhum prejuízo em relação ao seu seguimento. Neste hospital.

10) Os resultados deste estudo poderão ser compartilhados com a comunidade científica através de defesa de tese e publicação em revistas científicas.

Quaisquer informações adicionais, dúvidas ou problemas que porventura surjam poderão ser discutidas com os responsáveis por este estudo: Dr. Alex e Prof. Dr. Wilson Marques Jr, que podem ser encontrados nos telefones (16) 36022391 ou (16) 36022616 ou no Setor de Neurofisiologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

Dr. Alex Eduardo da Silva.....  
 Prof. Dr. Wilson Marques Jr.....

**Li as informações acima e entendi o propósito deste estudo, assim como os benefícios e os riscos de participar dele. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas foram respondidas. Eu, através deste termo, dou livremente meu consentimento para participar deste estudo.**

\_\_\_\_\_

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Assinatura do participante ou do responsável legal

Data



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA  
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO



Ofício nº 3306/2017  
CEP/MGV

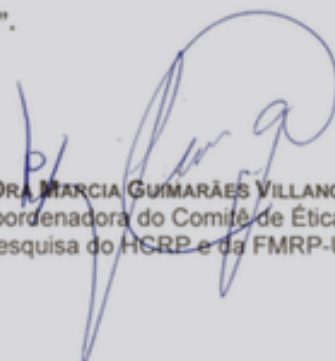
Ribeirão Preto, 01 de novembro de 2017.

Processo HCRP nº 14568/2010

Prezado Pesquisador,

O Comitê de Ética em Pesquisa analisou e aprovou "AD REFERENDUM" a solicitação de emenda de inclusão do gene TTR nos objetivos da pesquisa "INVESTIGAÇÃO DE MUTAÇÕES E POLIMORFISMOS NOS GENES PMP22, MPZ, CONEXINA-32, LITAF E EGR2 EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE NEUROPATIA INFLAMATÓRIA DESMIELINIZANTE CRÔNICA".

Atenciosamente,



DRA. MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA  
Coordenadora do Comitê de Ética em  
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores  
**ALEX EDUARDO DA SILVA**  
**PROF.DR. WILSON MARQUES JUNIOR**  
Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento