

Paramiloidose adquirida: um relato de caso



Rafaela Antoninho¹; <https://orcid.org/0000-0003-4786-4087>; investigation; writing – original draft; writing – review & editing; project administration.

Soraia Carnide²; <https://orcid.org/0000-0002-5334-0426>; writing – original draft; writing – review & editing.

Mariana Martins³; <https://orcid.org/0009-0007-6694-2569>; investigation; writing – review & editing; supervision.

RESUMO

Introdução: A polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) ou paramiloidose é uma patologia autossômica dominante causada maioritariamente por uma mutação no gene da transtirretina (TTR), que leva a uma acumulação de depósitos de amiloide em vários tecidos e órgãos, como pele, coração, fígado e nervos periféricos. Como a maior parte da TTR plasmática é produzida pelo fígado, o transplante hepático é a melhor opção terapêutica. A forma de PAF adquirida consiste na presença dessa mesma acumulação de depósitos de amiloide em doentes que foram submetidos a transplante hepático proveniente de doentes com PAF, adquirindo a denominação de transplante dominó. A polineuropatia sensorial é o sintoma inicial mais frequente, seguida de disautonomia e sintomas motores mais tardiamente no curso da doença.

Descrição do caso: Doente de 70 anos, com antecedentes de transplante hepático em 2011 por hepatocarcinoma, recorreu inicialmente aos cuidados de saúde por um episódio de síncope com incontinência de esfíncteres e cefaleia, tendo sido encaminhado para o serviço de urgência, de onde teve alta medicado com antiepiléptico, por suspeita de epilepsia, que o doente não chegou a iniciar. Posteriormente recorreu múltiplas vezes aos cuidados de saúde por queixas de lombociatalgia direita, sem melhoria com medicação analgésica, tratamentos fisiátricos e acupuntura. Após estudo alargado foi diagnosticado com PAF adquirida através de biópsia das glândulas salivares. Encontrando-se apenas medicado sintomaticamente, a doença progrediu, com prejuízo da sua autonomia e qualidade de vida, tendo acabado por falecer a 17 de maio/2024.

Comentário: Em doentes que foram submetidos a transplante hepático sequencial é essencial estar atento e questionar em cada consulta o surgimento de novos sintomas, nomeadamente sintomas urinários, gastrointestinais, alterações da sensibilidade ou força muscular. O facto de os sintomas iniciais serem sensitivos, e com frequência pouco valorizados tanto pelo doente como pelo médico, tornam esta patologia um desafio diagnóstico e leva muitas vezes ao atraso do mesmo. Espera-se que no futuro possam surgir mais investigações no tratamento da patologia, de forma a parar ou retardar a progressão da doença, que de outra forma se torna incapacitante e mesmo mortal.

Palavras-chave: PAF adquirida; Transplante dominó; Tratamento; Prognóstico.

INTRODUÇÃO

A polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) é uma patologia autossômica dominante com penetrância variável, causada maioritariamente por uma mutação no gene da transtirretina (TTR) ou, menos frequentemente, nos genes da ApoA-1 ou gelsolina, e que leva a uma acumulação de depósitos de amiloide em vários tecidos e órgãos,

como pele, coração, fígado e nervos periféricos.¹ A sintomatologia surge frequentemente entre os vinte e os trinta anos de idade e progride gradualmente, com uma esperança média de vida de cerca de dez anos após o diagnóstico, na ausência de tratamento.² Os sintomas iniciais são frequentemente de neuropatia com hipostesia distal e disestesia, seguido de disfunção autonómica, sendo que os sintomas motores tendem a surgir mais tarde no tempo.

Esta doença foi descrita pela primeira vez em 1952, em Portugal, por Corino de Andrade, sendo o país com maior incidência desta doença, seguido da Suécia e do Japão.¹

1. Médica Especialista em Medicina Geral e Familiar. UCSP Sul (Oliveira de Azeméis), ULS Entre Douro e Vouga. Oliveira de Azeméis, Portugal.

2. Médica Especialista em Medicina Geral e Familiar. UCSP Soares dos Reis. Vila Nova de Gaia, Portugal.

3. Médica Assistente Graduada de Medicina Geral e Familiar. USF Nova Via, ULS Gaia/Espinho. Valadares, Portugal.



Dada a escassez de dadores hepáticos houve necessidade de utilizar fígados de doentes com PAF em doentes com doenças hepáticas terminais, como tumores ou falência hepática aguda. Este tipo de transplante ficou conhecido como transplante dominó ou sequencial e apresenta algumas vantagens, como o facto de o dador ser jovem, do fígado ser morfológica e estruturalmente normal e da ausência de lesão isquémica associada ao dador cadáver. O primeiro transplante dominó realizado em Portugal ocorreu em 1995, em Coimbra.¹ Desde então, e até 2015, foram realizados mundialmente 1.154 transplantes dominó.³

A PAF adquirida consiste na presença da mesma acumulação de depósitos de amiloide em doentes que foram submetidos a transplante dominó, que de outra forma não teriam manifestação da doença. Tem sido descrita em 7,1-16,4% destes recetores.⁴ Esperava-se que os sintomas surgissem cerca de vinte anos após o transplante. Contudo, em 2005, foi descrito um primeiro caso de sintomatologia de PAF que surgiu oito anos após o transplante dominó.¹ Estudos subsequentes confirmaram este achado, estando descrita uma mediana de sete anos de surgimento dos sintomas após esse tipo de transplante.¹ A idade, a imunossupressão, inflamação e diabetes poderão estar implicadas na deposição de amiloide e doença subsequente.¹ Os sintomas iniciais típicos incluem a dor neuropática e a perda sensitiva, com a disautonomia a surgir mais tardiamente.³

O tratamento definitivo da PAF hereditária passa pelo transplante hepático. No entanto, existem outras alternativas medicamentosas, como o tafamidis que, apesar de não curar a doença, trava a sua progressão, através da estabilização e inibição da produção destas proteínas mutantes, evitando a formação de depósitos de fibras amiloides.² No caso da PAF adquirida, a terapêutica medicamentosa não está aprovada e o único tratamento possível passa pelo retransplante hepático, sendo um procedimento de alto risco, com maior morbidade e pior prognóstico do que o primeiro transplante e que não é acessível a todos os casos, dada a idade e comorbilidades.^{1,5}

DESCRIÇÃO DO CASO

Utente do sexo masculino, 70 anos, natural de Vila Real, residente em Vila Nova de Gaia, casado, reforma-

do da construção civil, inserido numa família nuclear, na fase VIII do ciclo de vida familiar de *Duvall*. Residia com a esposa, contando com o apoio regular dos filhos e netos, o que contribuiu para uma rede de suporte sólida e estável (Figura 1). De acordo com a escala de *Graf-far* adaptada, pertencia a classe alta, com boas condições socioeconómicas.

Apresentava antecedentes pessoais de excesso de peso, hipertensão arterial, hiperplasia benigna da próstata, hiperuricemia assintomática, doença diverticular, hepatite C diagnosticada em 2011 com cirrose hepática no mesmo contexto. Como antecedentes cirúrgicos foi submetido a colecistectomia em 1990 e a transplante hepático em 2011, na sequência de diagnóstico de hepatocarcinoma multifocal. Sem hábitos tabágicos ou alcoólicos, sem consumo de drogas e sem comportamentos sexuais de risco. Encontrava-se medicado cronicamente com tacrolimus 1 mg, finasterida 5 mg, amlodipina 5 mg e ácido acetilsalicílico 100 mg, apresentando o Programa Nacional de Vacinação atualizado, com vacina da gripe anual e pneumocócica.

Recorreu à consulta aberta da unidade de saúde (US) em março/2015, por episódio de síncope três dias antes, com incontinência de esfíncteres e cefaleia holocraniana desde então. Negava dor torácica, tonturas, convulsões, hipersudorese, taquicardia ou mordedura de língua.

À observação apresentava-se consciente, colaborante e orientado, normotenso, normocárdico, com auscultação cardíaca e pulmonar sem alterações e exame neurológico sumário normal. Dados os antecedentes do doente e o facto de ainda se encontrar sintomático foi encaminhado para o serviço de urgência, onde realizou eletrocardiograma (ECG) e tomografia axial computadorizada de crânio, que não apresentaram alterações. Por suspeita de epilepsia foi medicado com levetiracetam 500 mg 2id, que o doente não chegou a iniciar. Após o episódio de urgência, o médico de família (MF) solicitou exames complementares para despiste de patologia cardíaca, nomeadamente ecocardiograma, Holter e novo ECG. Apenas o ECG revelou alterações, nomeadamente intervalo QT curto (330 ms), pelo que foi referenciado à consulta hospitalar de cardiologia, que ocorreu em setembro do mesmo ano e da qual teve alta, após despiste de causa cardíaca.

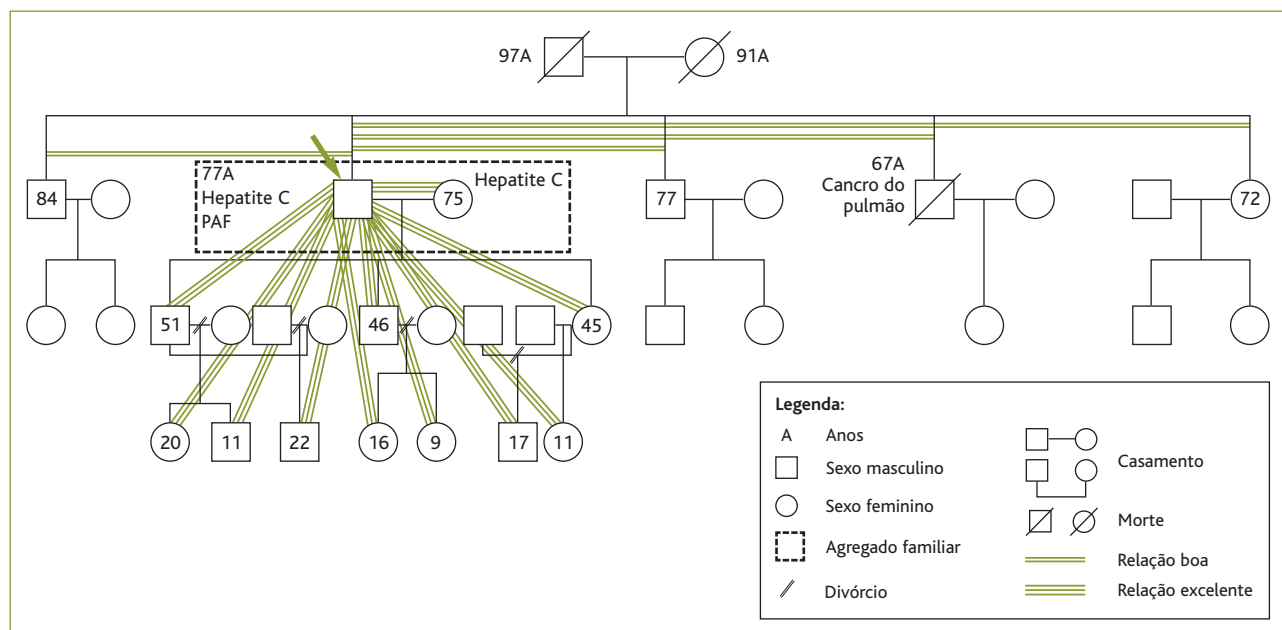


Figura 1. Genograma familiar (abril/2022).

Em julho/2016, o doente recorreu novamente a consulta aberta da US, por queixa de lombociatalgia direita com parestesias até ao pé, com quinze dias de evolução e sem melhoria com analgesia (AINE e opioide) e acupuntura. Negava esforço, traumatismo ou despertares noturnos. Foi medicado sintomaticamente, com melhoria parcial. Por iniciativa do doente recorreu a uma consulta particular de neurocirurgia, em outubro/2016, onde realizou RMN da coluna lombar, que evidenciou alterações sugestivas de radiculopatia em L5-S1, tendo sido submetido a infiltração local com corticoide, também sem melhoria.

Em outubro/2016, na consulta de seguimento de transplante hepático, referiu persistência da lombociatalgia direita, agora já com três meses de evolução. Apresentava sensação de ardor e calor na planta dos pés de novo, com agravamento progressivo, bem como queixas gastrointestinais, nomeadamente diarreia, com três a seis dejeções diárias, e queixas urinárias, com poliúria, urgência miccional e nictúria. À observação nessa consulta apresentava sensibilidade algica ligeiramente diminuída a partir da região dorsal do pé, bilateralmente, sensibilidade vibratória ligeiramente diminuída no hálux, bilateralmente. A sensibilidade tátil, força seg-

mentar e reflexos osteotendinosos eram normais, assim como a marcha. Tendo em conta as queixas do doente foi solicitado estudo analítico e urofluxometria, eletromiografia (EMG), *sympathetic skin response* (SSR), *heart rate variation during deep breathing* (HRDB), Holter, ecocardiograma em repouso e de sobrecarga com dobutamina, estudo genético e biópsia das glândulas salivares, na suspeita diagnóstica de PAF adquirida pós-transplante hepático sequencial. O estudo analítico, nomeadamente hemograma, função hepática e renal, glicose, ionograma, ácido fólico, vitamina B12, proteínas totais, função tiroideia e marcadores tumorais (alfa-fetoproteína, CA-125, PSA total) estavam normais. A EMG revelou sinais de neuropatia sensitiva dos membros inferiores e sinais de lesão do nervo cubital sensitivo, o HRDB mostrou suspeita de lesão parassimpática e o exame da vibração revelava suspeita de neuropatia sensitiva. Os restantes exames eram normais, incluindo o teste genético. Apenas a biópsia das glândulas salivares permitiu obter o diagnóstico definitivo de PAF adquirida ao apresentar depósitos de substância amiloide (grau 2), não tendo sido observadas variantes patogénicas no estudo genético do gene da transtirretina (TTR) associadas a doença amiloidótica.



Pela idade do doente, na altura com 71 anos, foi excluída a possibilidade de retransplante hepático e o tratamento medicamentoso com tafamidis encontra-se apenas aprovado em Portugal para a PAF hereditária. Sendo assim, foi proposto tratamento sintomático, procurando aliviar as queixas do doente.

De forma particular, o doente iniciou tratamento com tafamidis 20 mg id, que adquiria mensalmente em França, com um custo diário de 150 euros e que cumpriu durante seis meses. Notou melhoria da sintomatologia, mas principalmente paragem da progressão da doença. Após grande esforço financeiro viu-se obrigado a suspender o tratamento e, desde então, a doença progrediu significativamente. Perante esta situação foi mobilizado o apoio da assistente social, no sentido de avaliar possíveis formas de suporte económico. No entanto, apenas foi conseguido apoio para aquisição de cadeira de rodas elétrica. A família suportou a maioria dos encargos relacionados com tratamentos de reabilitação e de apoio domiciliário, tendo ainda contactado o Infarmed para expor a situação clínica e tentar obter ajuda na comparticipação do medicamento, sem sucesso. Paralelamente foi iniciado acompanhamento psicológico, com o objetivo de apoiar o doente na vivência emocional dos desafios impostos pela progressão da doença, bem como pelas repercussões socio-económicas que acentuaram o seu estado de vulnerabilidade.

Ao longo do tempo foi apresentando limitação franca das suas atividades de vida diárias, devido às alterações das sensibilidades dolorosa, tátil e térmica, perda ponderal de cerca de 16 kg, desequilíbrio em ortostatismo, caminhando com auxílio de canadianas, e tetraparesia de predomínio distal, necessitando de utilizar *foot-up* bilateralmente para contrariar o pé pendente. Devido à sua incapacidade, venderam a moradia onde residiam para adquirir um apartamento térreo, mais adequado às necessidades de uma pessoa com mobilidade reduzida. Apesar de a nova residência se localizar fora da área de abrangência da sua US habitual – o que inviabilizava a continuidade de prestação de cuidados domiciliários pela sua equipa de saúde familiar –, o doente optou por manter o vínculo à sua US de origem. Sempre que se justificava, o enfermeiro de família articulava com a US da nova área de residência, de forma a assegurar a prestação de todos os

cuidados necessários. A terapêutica do doente tinha como objetivo apenas melhorar os sintomas e a sua qualidade de vida. Nesse contexto encontrava-se medicado com succinato de solifenacina + cloridrato de tansulosina 6 mg + 0,4 mg id, pregabalina 300 mg 2id, sertralina 50 mg, tramadol (comprimido de libertação prolongada) 200 mg id, rifaximina 500 mg 2id durante oito dias por mês e ainda com tramadol 50 mg, domperidona 10 mg e loperamida 2 mg em SOS. Ao nível hospitalar, o doente foi encaminhado para consulta de cuidados paliativos, com o objetivo de disponibilizar os melhores cuidados, minimizando o sofrimento e procurando promover o conforto e a dignidade.

Acabou por falecer em internamento hospitalar em 17 de maio/2024, após falência multiorgânica.

COMENTÁRIO

A gestão da saúde de qualquer pessoa requer uma abordagem holística e abrangente, que enquadre os seus antecedentes pessoais, receios e sintomas, de forma a formular as várias hipóteses de diagnóstico.

A lombociatalgia é uma queixa muito frequente na consulta de cuidados de saúde primários, sendo na maioria dos casos de etiologia músculo-esquelética. Porém, apesar de o MF primar por um raciocínio clínico focado nas características semiológicas das patologias mais frequentes, o foco na pessoa e o seu enquadramento no seu contexto individual e familiar tornam-se particularmente importantes em situações clínicas refratárias ou mesmo inespecíficas, como ilustra o presente caso. Salienta-se que, no caso deste doente, a sintomatologia surgiu mais precocemente do que o que tem sido habitualmente descrito na literatura, dificultando o diagnóstico precoce. Torna-se, assim, ainda mais importante que os MF conheçam a PAF adquirida e que, nos doentes submetidos a transplante hepático sequencial ou dominó, seja feito um cuidadoso acompanhamento longitudinal, estando atento e pesquisando ativamente em cada consulta o surgimento de novos sintomas, nomeadamente queixas urinárias, gastrointestinais, alterações da sensibilidade ou força muscular, de forma a efetuar uma deteção precoce de PAF e sua orientação.⁶ Mais se acrescenta que o transplante de órgãos deve ser sempre encarado como um problema ativo, e nunca como inativo, sob pena de não ser tomado em consideração na elaboração do



diagnóstico diferencial, atrasando assim o diagnóstico e a melhor abordagem possível.

Existem relatos de casos de doentes com PAF adquirida que reportaram uma melhoria da qualidade de vida com o tratamento com tafamidis, diflunisal ou patisiran.^{2,4-5,7} Uma vez que estes tratamentos não estão aprovados em Portugal para a PAF adquirida, estando, todavia, disponíveis noutros países europeus, impôs-se o dilema pessoal, familiar e social entre aceitar a degradação progressiva da qualidade de vida ou tentar suportar os custos elevados de um fármaco com algumas provas dadas. Porém, a decisão final do doente em suspender o tratamento extremamente caro adquirido no estrangeiro veio agravar tanto o sofrimento físico como o sofrimento psicológico do utente. Nesta fase, o papel do MF e da relação médico-doente ganham dimensões ainda mais profundas, tornando-se indispensável a gestão de expectativas, controlo sintomático, escuta terapêutica e articulação multidisciplinar, mantendo uma relação empática, de confiança e de suporte.

Esperam-se mais investigações no tratamento desta patologia, de forma a ser possível fornecer um tratamento mais promissor, com menos efeitos adversos e que permita suprimir a progressão da doença que, de outra forma, se poderá tornar gravemente incapacitante e até mesmo mortal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vieira H, Rodrigues C, Pereira L, Jesus J, Bento C, Seco C, et al. Liver retransplantation in patients with acquired familial amyloid polyneuropathy: a Portuguese center experience. *Transplant Proc.* 2015;47(4):1012-5.
2. Matsushima M, Yabe I, Tsuda M, Sakakibara M, Shimamura T, Sasaki H. Amyloid polyneuropathy and myocardial amyloidosis 10 years after domino liver transplantation from a patient with a transthyretin Ser50Arg mutation. *Intern Med.* 2017;56(23):3231-5.
3. Mnatsakanova D, Živković SA. Iatrogenic amyloid polyneuropathy after domino liver transplantation. *World J Hepatol.* 2017;9(3):126-30.
4. Tsamis KI, Mytilinaios D, Heneghan M, Gillmore JD, Gilbertson JA, Giannopoulos S, et al. Treatment of acquired transthyretin amyloidosis in domino liver transplantation. *Clin Transplant.* 2023;37(1):e14822.
5. Nedkova-Hristova V, Baliellas C, González-Costello J, Lladó L, González-Vilatarsana E, Vélez-Santamaría V, et al. Treatment with diflunisal in domino liver transplant recipients with acquired amyloid neuropathy. *Transpl Int.* 2022;35:10454.
6. Conceição I, Evangelista T, Castro J, Pereira P, Silvestre A, Coutinho CA, et al. Acquired amyloid neuropathy in a Portuguese patient after domino liver transplantation. *Muscle Nerve.* 2010;42(5):836-9.
7. Bourque PR, Shafi S, Jansen GH, McCurdy A, Chardon JW. Amyloid neuropathy following domino liver transplantation: response to diflunisal. *JAMA Neurol.* 2016;73(4):477-8.

CONFLITO DE INTERESSES

As autoras declaram não possuir quaisquer conflitos de interesse.

FINANCIAMENTO

O trabalho relatado neste manuscrito não foi objeto de qualquer tipo de financiamento.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Rafaela Antoninho

E-mail: r.antoninho@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-4786-4087>

Recebido em 01-09-2024

Aceite para publicação em 07-09-2025



ABSTRACT

ACQUIRED AMYLOIDOSIS: CASE REPORT

Introduction: Familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) or amyloidosis is an autosomal dominant disease caused mainly by a mutation in the transthyretin (TTR) gene, leading to the accumulation of amyloid deposits in various tissues and organs, such as the skin, heart, liver, and peripheral nerves. As most plasma TTR is produced by the liver, liver transplantation is the best therapeutic option. The acquired form of FAP consists of the presence of this same accumulation of amyloid deposits in patients who have undergone liver transplantation from FAP patients and is known as domino liver transplantation. Sensory polyneuropathy is the most common initial symptom, followed by dysautonomia and motor symptoms later in the course of the disease.

Case description: A 70-year-old man with a history of liver transplantation in 2011 for hepatocarcinoma came to the primary health care center for an episode of syncope associated with bladder incontinence and headache, and was referred to the emergency department. On suspicion of epilepsy, he was discharged with antiepileptic medication, which he never started. Afterwards, he was referred multiple times for complaints of right lumbosciatalgia, refractory to analgesic medication, physiotherapy, and acupuncture. After extensive evaluations, he was diagnosed with acquired FAP through a salivary gland biopsy. Being only treated symptomatically, the disease progressed, impairing his autonomy and quality of life, and he ended up dying on the 17th of May 2024.

Comment: In patients who have undergone sequential liver transplantation, the physician should inquire about the appearance of new clinical manifestations at each appointment, particularly urinary or gastrointestinal symptoms, sensory complaints, or changes in muscle strength. The fact that the initial symptoms were sensory, which are often underestimated by both the patient and the doctor, makes this disease a diagnostic challenge and often leads to a delay in diagnosis. We hope that in the future there will be more research into the treatment of this disease, to stop or slow down its progression, which otherwise becomes incapacitating and even fatal.

Keywords: Acquired amyloidosis; Domino liver transplant; Treatment; Prognosis.
