



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICO-CIRÚRGICAS

JOANA GURGEL HOLANDA FILHA

ESPECTRO DAS ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS E OFTALMOLÓGICAS EM
PACIENTES PORTADORES DE MUTAÇÕES P.ILE127VAL NO GENE DA
TRANSTIRRETINA

FORTALEZA

2020

JOANA GURGEL HOLANDA FILHA

ESPECTRO DAS ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS E OFTALMOLÓGICAS EM
PACIENTES PORTADORES DE MUTAÇÕES P.ILE127VAL NO GENE DA
TRANSTIRRETINA

Dissertação apresentada ao Programa De Pós-Graduação Em Ciência Medico-Cirúrgicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Cirurgia. Área de concentração: Cirurgia.

.
Orientador: Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho.

Coorientador: Prof. Dr. Francisco de Assis Aquino Gondim.

FORTALEZA

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

H669e Holanda Filha, Joana Gurgel.
Espectro Das Alterações Neurológicas e Oftalmológicas em Pacientes Portadores de Mutações P.Ile127val no Gene da Transtirretina / Joana Gurgel Holanda Filha. – 2020.
122 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Cirurgia, Fortaleza, 2020.
Orientação: Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho.
Coorientação: Prof. Dr. Francisco de Assis Aquino Gondim.

1. Amiloidose. 2. Polineuropatia Amiloide Familiar. 3. Transtirretina. 4. Neuropatia Periférica. 5. Oftalmopatia Infiltrantes. I. Título.

CDD 617

JOANA GURGEL HOLANDA FILHA

ESPECTRO DAS ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS E OFTALMOLÓGICAS EM
PACIENTES PORTADORES DE MUTAÇÕES P.ILE127VAL NO GENE DA
TRANSTIRRETINA

Dissertação apresentada ao Programa De
Pós-Graduação Em Ciência Medico-
Cirúrgicas da Universidade Federal do
Ceará, como requisito parcial para
obtenção do título de Mestre em Cirurgia.
Área de concentração: Cirurgia.

Aprovada em: 18/12/2020.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Francisco Marcos Bezerra da Cunha
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Jailton Vieira Silva
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Aos meus pais, pelo carinho, amor e
compreensão.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me dado a vida, a minha família, os meus amigos, meus mestres, um mundo colorido, cheio de aromas, de verde, de mar, de momentos bons, de momentos não bons, mas que sempre me ensinam a ir em frente.

Agradeço a minha família, minha mãe Joana maior exemplo de vida e amor que tenho, meu pai Zezinho que sempre foi amoroso comigo, meus irmãos Almerinda e Araújo que são minha calma, doçura e generosidade, meu esposo Cid que me ensinou que o amor é uma construção diária, de companheirismo e descobertas, que sempre me incentiva na arte do saber mais; a todos os meus amigos que fazem parte dessa jornada que é a vida.

Ao professor Dr. Odorico, que foi sábio, um grande professor e amigo. Esteve presente em toda a minha vida acadêmica sendo exemplo de devoção ao magistério. Seu apoio em toda a minha vida acadêmica foi decisivo nas minhas escolhas.

Ao professor Dr. Gondim, meu orientador que me inspirou a estudar o tema PAF e sempre foi solícito em todos os momentos, com grande maestria e paciência. Muito obrigada, seu apoio foi essencial, o tenho como um grande exemplo para mim, e hoje, agradeço por ter me incentivado a seguir no caminho da pós-graduação. Muito obrigada por tudo.

A banca de avaliação: Professor Dr Jailton, Professor Dr Marcos, Professora Dra Margarida, que foram de grande presteza e sapiência, engrandecendo o nosso trabalho com suas contribuições;

A todos os colegas de turma, a equipe administrativa da Cirurgia-UFC, em especial a Luciene, que sempre foi entusiasta e presente;

A todos os pacientes que gentilmente nos ajudaram a desenvolver o tema através das suas avaliações clínicas; que a generosidade de vocês traga frutos para a ciência e nossa sociedade.

“Bom mesmo é ir à luta com determinação, abraçar a vida com paixão, perder com classe e vencer com ousadia, por que o mundo pertence a quem se atreve. E a vida é muito para ser insignificante”. (Charlie Chaplin).

RESUMO

Introdução: A amiloidose familiar por transtirretina é a forma mais comum de amilóide sistêmica hereditária mundialmente. Na maioria dos pacientes, o sistema nervoso periférico é o alvo principal, resultando na polineuropatia amiloidótica familiar transtirretina (PAF-TTR), sendo uma neuropatia sensitivo-motora e autonômica progressiva. **Objetivos:** Estudar prospectivamente a evolução dos déficits neurológicos, cardiológicos e oftalmológicos de pacientes com mutações p.Ile127Val no gene da transtirretina em 2 famílias, naturais do Estado do Ceará, Brasil, com ancestral comum. **Métodos:** Foi realizada uma avaliação clínica, cardiológica, oftalmológica e neurológica seriada em 2 famílias com mesmo ancestral, apresentando mutações do gene ATTR p.Ile127Val, ambas acompanhadas no HUWC. **Resultados:** Em um total de 7 pacientes afetados, 6 realizaram teste confirmatório para a mutação p.Ile127Val. Um paciente faleceu sem confirmação genética. O grupo apresentou-se como a forma clássica da PAF-TTR, 4 homens e 3 mulheres, com manifestação inicial de neuropatia de fibras finas sensitiva e autonômica (82,1%) e síndrome de olho seco (60%). A ENMG estava normal em 50% destes pacientes. Dois pacientes faleceram por acometimento cardíaco (arritmias e cardiomiopatias) e atualmente dois da segunda geração apresentam bloqueio de ramo direito. Dois pacientes apresentaram como quadro inicial a síndrome do olho seco e opacidade vítrea, um paciente apresentou quadro de úlcera de córnea, sendo necessário transplante de córnea e sequela de cegueira irreversível, um paciente com alterações neurológicas apresentou depósito de amilóide na camada ganglionar retiniana. **Conclusão:** O envolvimento ocular na PAF-TTR ainda é incompletamente elucidado, sendo importante no Brasil pela ancestralidade portuguesa. Os presentes achados são o primeiro relato de disfunção oftalmológica na mutação p.Ile127Val. Tais são importantes para serem divulgados na comunidade oftalmológica, para auxiliar no diagnóstico precoce conjunto com neurologistas e cardiologistas, bem como minimizar os déficits visuais precoces.

Palavras-chave: Amiloidose; Polineuropatia amiloide familiar; Transtirretina; Neuropatia Periférica; Oftalmopatias infiltrantes.

ABSTRACT

Introduction: Familial transthyretin (TTR) amyloidosis is the most common form of hereditary systemic amyloidosis worldwide. In most patients, the peripheral nervous system is the main target, resulting in familial transthyretin amyloidotic polyneuropathy (TTR-FAP), being a progressive sensorimotor and autonomic neuropathy. Leptomeningeal, and mainly ocular, involvement is also common. **Objectives:** To prospectively study the evolution of neurological, cardiac and ophthalmological deficits in patients with p.Ile127Val mutations from 2 families, from the State of Ceará, Brazil, with a common ancestor. **Methods:** We conducted a clinical, cardiological, ophthalmological and neurological evaluation in 2 families with p.Ile127Val mutations in the TTR gene from the state of Ceará and seen at the HUWC. **Results:** We found a total of 7 patients (4 men and 3 women), 6 with confirmed p.Ile127Val mutation and 1 affected, deceased patient, without genetic confirmation. The condition presented as the classic form of PAF-TTR. The initial manifestation was small fiber sensory and autonomic neuropathy (82.1%) and dry eye syndrome (60%). ENMG was normal in half of them. Cardiovascular involvement revealed progressive heart disease leading to death due to arrhythmias and in two younger individuals there was right bundle branch block. Two patients presented with dry eye syndrome and vitreous opacity as the initial condition, One patient developed corneal ulcers, requiring corneal transplantation and irreversible blindness sequel. One patient with neurological disorders developed amyloid deposit in the ganglionic retinal layer. **Conclusion:** Eye involvement in a TTR-FAP is still no completely understood, being especially important in Brazil due to the Portuguese ancestry. The present findings are the first report of ophthalmological dysfunction due to p.Ile127Val mutations. Those findings are important to be disclosed at the ophthalmological community, to aid in early diagnosis together with neurologists and cardiologists, as well as to minimize early vision impairment.

Keywords: Amyloidosis; Familial amyloid polyneuropathy; Transthyretin; Peripheral Neuropathy; Infiltrating ophthalmopathy.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Tipos de amiloidose.....	35
Tabela 2 –	Estudo neurofisiológico.....	50
Tabela 3 –	Achados clínicos e oftalmológicos em 02 troncos da mesma família.....	58
Tabela 4 –	Manifestações neurológicas presentes em pacientes provenientes do primeiro tronco familiar.....	58
Tabela 5 –	Manifestações neurológicas presentes em pacientes provenientes do segundo tronco familiar.....	59
Tabela 6 –	Manifestações oculares presentes em pacientes provenientes do primeiro e segundo tronco familiar.....	59
Tabela 7 –	Lista das mutações da transtirretina associadas a achados oculares com respectiva origem étnica e achados sistêmicos associados.....	62

.
. .
. .
. .

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Mário Corino da Costa Andrade.....	25
Figura 2 –	Descrição do quadro clínico da neuropatia estudada pelo Dr. Mario Corino.....	26
Figura 3 –	Descrição do quadro clínico da neuropatia estudada pelo Dr. Mario Corino.....	26
Figura 4 –	Exame histopatológico de material amorfo acelular eosinofílico, consistente com substância amiloide.....	27
Figura 5 –	Achados clínicos em PAF.....	28
Figura 6 –	Foco amiloide de ganglio espinhal de paciente.....	29
Figura 7 –	Teste do enrugamento cutâneo.....	39
Figura 8 –	Graduação do Teste do Enrugamento Cutâneo.....	39
Figura 9 –	Teste de BUT.....	44
Figura 10 –	Teste com corante Lissamina Verde.....	45
Figura 11 –	Teste de Schirmer.....	46
Figura 12 –	Heredograma.....	48
Figura 13 –	Ultrassom ocular olho esquerdo paciente II.1: opacidade vítrea e aumento da escavação do nervo óptico.....	52
Figura 14 –	OCT segmento anterior paciente II.1: córnea transplantada, com descompensação corneana, falência de transplante com área de fibrose em ângulo iridocorneano.....	53
Figura 15 –	OCT segmento anterior OD paciente II.2: não evidenciado qualquer alteração, ângulo aberto, sem presença de amiloide em córnea e/ou segmento anterior.....	54
Figura 16 –	OCT segmento posterior OD paciente II.1: Presença de lesões hiper-reflexivas no nível das células ganglionares e nas camadas plexiformes internas.....	54
Figura 17 –	OCT segmento posterior OE II.2: Presença de atrofia peripapilar em ambos os olhos por alta miopia.....	56
Figura 18 –	OCT segmento posterior olho esquerdo II.6: exame dentro da normalidade.....	57

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALAC	Amiloidose Hereditária por Lactoferrina
AO	Ambos os Olhos
ATTR	Amiloidose Transtirretina
AVCC	Acuidade Visual Com Correção
CAF-TTR	Cardiomiopatia Amiloidótica Familiar Transtirretina
DNMI	Doença do Neurônio Motor Inferior
ECG	Eletrocardiograma
ENMG	Eletroneuromiografia
FNT	Fatores De Necrose Tumoral
FO	Fundo de Olho
GLN	Gelsolina
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantidio
NA	Neuropatia Axonal
NDM	Neuropatia Desmielinizante
NIS	Neuropathy Impairment Score
NIS-LL	Neuropathy Impairment Score – Lower Limbs
NVI	Neuropatia com Velocidades Intermediárias
OCT	Tomografia de Coerência Óptica
OCTA	Angiografia por Tomografia de Coerência Óptica
OD	Olho Direito
OE	Olho Esquerdo
OV	Opacidade Vítrea
OVCR	Oclusao Veia Central da Retina
PAF-TTR	Polineuropatia Amiloidótica Familiar por Transtirretina
PAMC	Potencial de Ação Muscular Composto
PAS	Potencial de Ação Sensitivo
PIDC	Polineuropatia Inflamatória Crônica
QST	Quantitative Sensory Testing
RBP	Retinol Binding Protein
ROT	Reflexos Osteotendíneos
SPL	Sem Percepção Luminosa

STC	Síndrome do Túnel do Carpo
TBUT	Tempo de Ruptura Lacrimal
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TEC	Teste de Enrugamento Cutâneo
TTR	Transtirretina
USO	Ultrassom Ocular
VC	Velocidade de Condução
VCM	Velocidade de Condução Motora
VN	Valor de Normalidade

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
1.1	Definição histórica de amilóide.....	16
1.2	Definição de amiloidose.....	18
1.3	Classificação das amiloidoses.....	19
1.3.1	<i>Amiloidose AL.....</i>	19
1.3.2	<i>Amiloidose por Apolipoproteína Sérica (AA).....</i>	20
1.3.3	<i>Amiloidose hereditária (AH).....</i>	21
1.3.3.1	Amiloidose hereditária por gelsolina.....	22
1.3.3.2	Amiloidose hereditária por ceratoepitelina (AKer).....	23
1.3.3.3	Amiloidose hereditária por lactoferrina (ALac).....	23
1.3.3.4	Amiloidose hereditária por β 2M.....	24
1.3.3.5	Polineuropatia amiloidótica familiar por transtirretina.....	25
1.3.3.5.1	<i>Descrição de PAF no Brasil.....</i>	28
1.3.3.5.2	<i>Transtirretina.....</i>	31
1.3.3.5.3	<i>Genética.....</i>	32
1.3.3.5.4	<i>Amiloidose cardíaca por transtirretina.....</i>	34
1.3.3.5.5	<i>Amiloidose oculoleptomeningea por transtirretina.....</i>	34
2	OBJETIVOS	36
2.1	Geral.....	36
2.2	Específicos.....	36
3	MATERIAIS E MÉTODO.....	37
3.1	Metodologia.....	37
3.1.1	<i>Recrutamento de sujeitos da pesquisa e aspectos éticos.....</i>	37
3.1.1.1	Critérios de inclusão.....	37
3.1.1.2	Critérios de exclusão.....	37
3.1.1.3	Aspectos éticos.....	37
3.2	Coleta de dados.....	38
3.2.1	<i>Detecção do teste genético.....</i>	38
3.2.2	<i>Revisão prontuário.....</i>	38
3.3	Avaliação neurológica.....	39

3.3.1	Quantificação da função de fibras finas simpáticas (Tipo C) através da quantificação de enrugamento dos dedos - teste de enrugamento cutâneo (TEC).....	39
3.3.2	Avaliação autonômica (hipotensão ortostática).....	40
3.3.3	Estudo eletroneurofisiológico (Eletroneuromiografia).....	41
3.4	Avaliação oftalmológica.....	41
3.4.1	Teste da acuidade visual com correção.....	42
3.4.2	Teste de sensibilidade ao contraste.....	42
3.4.3	Tela de Amsler.....	43
3.4.4	Movimentos cculares.....	43
3.4.5	Testes para diagnóstico de olho seco.....	43
3.4.5.1	Teste de But (<i>Break up time</i>).....	43
3.4.5.2	Teste com o corante Lissamina Verde.....	44
3.4.5.3	Teste de Schirmer.....	45
3.4.6	Tonometria de aplanção.....	46
3.4.7	Biomicroscopia de fundo de olho.....	46
3.4.8	Ultrassom ocular.....	46
3.4.9	Angiotomografia de coerência óptica.....	46
3.5	Análise estatística.....	47
3.6	Revisão bibliográfica.....	47
4	RESULTADOS.....	48
4.1	Heredograma	48
5	DISCUSSÃO.....	62
5.1	Epidemiologia.....	62
5.2	Visão geral dos mecanismos de doença.....	64
5.3	Achados neurológicos.....	65
5.4	Achados cardíacos e não oftalmológicos adicionais.....	66
5.5	Achados oftalmológicos.....	67
5.5.1	Epidemiologia.....	
5.5.2	Doenças predominantemente devidas à neuropatia sensitiva e autonômica.....	69
5.5.2.1	Diminuição da produção de lágrimas ceratoconjuntivite seca.....	69
5.5.2.2	Anormalidades pupilares.....	71

5.5.3	<i>Amiloidose vítrea e depósito de transtirretina ocular.....</i>	72
5.5.4	<i>Glaucoma de ângulo aberto.....</i>	74
5.5.5	<i>Alterações oftalmológicas vasculares induzidas pela produção alterada de TTR.....</i>	75
5.5.6	<i>Complicações oftalmológicas em pacientes tratados com PAF-TTR.....</i>	77
5.6	Diretrizes para monitoramento oftalmológico em pacientes PAF-TTR.....	77
6	CONCLUSÃO.....	79
	REFERÊNCIAS.....	80
	ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	90
	ANEXO B – RESULTADO DO TESTE GENÉTICO.....	92
	ANEXO C – ARTIGO PUBLICADO.....	93
	ANEXO D – ARTIGO SUBMETIDO À PUBLICAÇÃO.....	96

1 INTRODUÇÃO

1.1 Definição histórica de amilóide

O termo “amilóide” foi incorporado para a literatura científica pelo botânico alemão Matthias Schleiden (1804 - 1881) (TANSKANEN, 2013). Schleiden nasceu em Hamburgo, sendo filho de um médico alemão; estudou primeiramente direito, onde se formou em 1826, no entanto, não satisfeito como advogado começou a estudar medicina no ano de 1832, em Göttingen e Berlim. Schleiden detinha muito conhecimento em botânica, microscopia e anatomia, com um interesse especial na composição química e anatômica das células vegetais; formou-se em medicina em 1839. Uma das principais ideias de Schleiden era aplicar o teste de ácido sulfúrico-iodo para amido em plantas. Este teste foi originalmente descrito em 1814 por Colin e Gaultier de Claubry para mostrar a reação de coloração azul do amido com iodo e ácido sulfúrico (SIPE; COHEN, 2000). A tese original de Schleiden era que a reação demonstrava a transformação do material vegetal em amido (SCHMIDT *et al.*, 2018). Schleiden publicou várias descobertas botânicas na forma de livro em 1842-43, com o título “*Grundzige der wissenschaftlichen Botanik*”. No livro mencionado, Schleiden usa pela primeira vez o termo “amilóide” para amido, referindo-se a “semelhante ao amido”. A própria palavra amido deriva da palavra latina “*amylum*”. Schleiden usa o termo “amilóide” para representar “um constituinte amiláceo normal em plantas” (SITE; COHEN, 2000). O botânico alemão Mathias Schleiden (1804-1881) utilizou o termo “amilóide” em 1839 para descrever produtos vegetais semelhantes ao amido, que cora de azul pelo iodo e é encontrado nas camadas da membrana celular primária (TANSKANEN, 2013).

Schleiden, Theodor Schwann e Rudolf Virchow ficaram conhecidos por desenvolverem a teoria da célula unificada de todos os organismos vivos, ou seja, todos os órgãos vivos (plantas e animais) seriam compostos por células (TANSKANEN, 2013).

Virchow foi o primeiro a descrever a amilóide no cérebro (*corpora amylacea*) e a usar a palavra na literatura animal, embora Nicolaus Fontanus possa ter descrito depósitos de amilóides no fígado e baço, séculos antes, em 1639 (Tanskanen M., 2013). Virchow erroneamente acreditava que a amilóide era semelhante ao amido ou à celulose. Friedreich e Kekulé mostraram a natureza

protéica da amilóide e a ausência de carboidratos (alto teor de nitrogênio) e mudaram a direção dos estudos, por considerar a amilóide como uma classe de proteína anormal que resultou da formação de fibrilas (SIPE ; COHEN, 2000).

Amilóide é uma substância que parece homogênea e amorfa sob o microscópio de luz e se cora de rosa com hematoxilina-eosina e metacromaticamente com metilvioleta ou violeta cristal. A amilóide corada com Congo vermelho produz uma birrefringência verde-maçã sob a luz polarizada. Na microscopia eletrônica, a amilóide consiste em fibrilas rígidas, lineares, não ramificadas e agregadas, com $7'5 \pm 10'0$ nm de largura e comprimento indefinido. As fibrilas são insolúveis e geralmente resistem à digestão proteolítica. Todos os tipos de amilóide têm a mesma aparência com a coloração do Congo vermelho e com a microscopia eletrônica. No entanto, a fibrila amiloide primária (AL) consiste na porção variável de uma cadeia leve monoclonal (k ou l). A fibrila de amiloide secundária (AA) consiste em proteína A, uma não imunoglobulina; as fibrilas de amiloidose hereditária geralmente são compostas de transtirretina mutante (pré-albumina); as fibrilas amilóides senis sistêmicas consistem em transtirretina normal; e amilóide associada à diálise de longo prazo consiste em b2-microglobulina.

Em 1639, Nicolaus Fontanus (KYLE, 2001) relatou em autópsia de um jovem com ascite, icterícia e epistaxe que apresentava abscesso no fígado e um grande baço cheio de cálculos brancos. Esta pode ter sido a primeira descrição do baço com amiloidose. Thomas Bartholin, que descobriu o sistema linfático em humanos, o descreveu em seu *Historiarum Anatomicarum Rariorum* (Kyle, RA., 2001). Ele relatou a autópsia de uma mulher cujo baço estava tão duro que dificilmente poderia ser cortado com uma faca. A incisão do baço produzia um som semelhante ao do corte de uma madeira esponjosa. Ambos os relatórios de autópsia foram incluídos entre os 3.000 coletados no *Sepulchretum sive Anatomia Practica* de Theophili Boneti, publicado em 1679 (KYLE, 2001). Boneti nasceu em Genebra em 1620 e recebeu seu diploma de médico da Universidade de Bolonha em 1643. Ele se aposentou em 1675 por causa da surdez e dedicou o resto de sua vida à coleta de conhecimentos médicos. Seu *Sepulchretum*, contendo 1700 páginas, começou com uma dedicatória, prefácio extenso e uma lista impressionante de autores que começou com Hipócrates e se estendeu até a sua época. Ele dividiu os casos com base na anatomia, como abdômen, tórax e cabeça. No entanto, ele fez poucos comentários ou deduções e não chegou a conclusões específicas. Muitos de seus

casos representavam tuberculose pulmonar com boas histórias clínicas e estudos *post-mortem* convincentes. Quarenta páginas foram dedicadas a neoplasias, e sua ênfase foi em tumores ósseos. Ele frequentemente atribuía a ascite a doenças do baço, e não do fígado.

Nicolao Fontano Wainewright, em 1722 descreveu um paciente que apresentava "inchaços violentos no pescoço" por vários anos, associado a hepatomegalia (duas a três vezes o tamanho normal) e "uma substância pituitosa cor de argila" no fígado, que alguns acreditam representar amilóide. F. V. Raspail (1794 ±1878) congelou tecidos para investigação microscópica. Ele também usou álcool para deixar os tecidos mais firmes e o teste de iodo para demonstrar o amido. Alguns consideram Raspail o fundador da histoquímica. (KYLE, 2001). Gaultier de Claubry relataram em 1814 que o amido coraria azul se testado com contraste de iodo. Schleiden em 1838 referiu-se ao teste de iodo para amido. Aparentemente, Raspail introduziu a patologia celular quando enfatizou a origem de novas células por divisão. Não se sabe se Virchow conhecia a obra de Raspail, cuja terceira edição foi publicada em 1840, pouco antes do início da carreira de Virchow (SCHWARTZ, 1970). Abercrombie, em 1828, descreveu o fígado como um amarelo fosco uniforme que lembrava muito a cor da cera de abelha impura (KYLE, 2001).

1.2 Definição da amiloidose

O termo amiloidose é usado para descrever um grupo de doenças caracterizadas por depósitos sistêmicos ou localizados de amilóide devido a uma ampla gama de condições médicas, abrangendo doenças malignas, doenças inflamatórias e formas hereditárias. O uso de coloração com vermelho do Congo e tioflavina melhorou a acurácia diagnóstica e permitiu uma melhor compreensão da estrutura amilóide. Apesar da heterogeneidade, todas as formas de amilóide apresentam ultraestrutura fibrilar e isso tem sido considerado um segundo critério para a definição de amilóide (SIPE; COHEN, 2000).

As amiloidoses sistêmicas são um grupo de doenças que se caracterizam pelo depósito extracelular de fibrilas amilóides em diversos tecidos e órgãos, como: coração, vasos sanguíneos, rins, nervos periféricos, meninges, nervos periféricos, olhos, dentre outros, que resultam em dano estrutural com perda progressiva de função.

A amiloidose encontra-se associada a uma proteína diferente para cada doença. Apesar das diferentes sequências das proteínas envolvidas, existe uma característica comum que é a formação de fibras insolúveis com uma estrutura típica a partir da polimerização de qualquer um precursor proteico normalmente inócuo e solúvel (SIPE; COHEN, 2000). Este mecanismo é um processo dinâmico e multifatorial, dada a ausência de uma sequência e homologia estrutural comum a estas proteínas amiloidogênicas, que originam fibras amilóides *in vivo*.

As formas de expressão sistêmica das amiloidoses são classificadas em três grupos distintos: primárias, secundárias e familiares ou hereditárias.

1.3 Classificação das amiloidoses

1.3.1 Amiloidose AL

Amiloidose de cadeia leve pode ser primária ou associada ao mieloma múltiplo (MM), caracteriza-se por produção e deposição de fragmentos de imunoglobulina monoclonal de cadeia leve ou fragmentos contendo a região variável da cadeia leve. Essa deposição forma as fibrilas amilóides, que podem ser identificadas pela coloração com o vermelho Congo.

A amiloidose (AL) é a doença causada por cadeias leves (CL) de imunoglobulina anormal produzida por plasmócitos clonais na medula óssea, pode ser primária ou associada ao mieloma múltiplo (MM), caracteriza-se por produção e deposição de fragmentos de imunoglobulina monoclonal de cadeia leve ou fragmentos contendo a região variável da cadeia leve. Faz parte de um espectro de doenças proliferativas de plasmócitos clonais que inclui mieloma múltiplo, gamopatia monoclonal de significado indeterminado, macroglobulinemia de Waldenström e doença de cadeias pesadas. O mieloma múltiplo está associado a um número excessivo de plasmócitos na medula óssea (30% ou mais) com produção de proteínas de imunoglobulina. No entanto, apenas cerca de 10-15% dos doentes com mieloma múltiplo desenvolvem amiloidose AL. Os doentes com amiloidose AL têm geralmente apenas um discreto aumento na população de plasmócitos (5-20%) na medula óssea.

A síndrome periódica associada ao receptor do Fator de Necrose Tumoral (FNT) é uma doença autossômica dominante, caracterizada por mutações no receptor do FNT, que resultam em déficit de libertação do receptor o que, conseqüentemente, impede o retorno à homeostase (SIPE; COHEN, 2006).

A amiloidose já foi também associada a casos de abuso de drogas endovenosas, tendo sido detectado um aumento do número de casos de amiloidose renal em toxicodependentes, com diminuição de sobrevida em 50% quando comparado a outros pacientes portadores de amiloidose com envolvimento renal (CONNOLLY *et al.*, 2006).

A amiloidose AL geralmente manifesta-se após os 40 anos de idade, tendo comprometimento sistêmico, com características de rápida progressão e redução da sobrevida. Possui geralmente envolvimento cardíaco e renal, muitas vezes apresentando infiltração de pele, em tecidos periarticulares, em glândulas salivares produzindo xerostomia, o que pode mimetizar síndrome de Sjögren.

1.3.2 Amiloidose por Apolipoproteína Sérica (AA)

A amiloidose AA é uma complicação tardia rara, que se desenvolve em associação com uma série de achados clínicos, inflamatório crônico ou infeccioso, em pacientes portadores de doenças graves. Encontrado em pacientes com artrite reumatoide, psoríase e, mais recentemente, as denominadas doenças autoinflamatórias, como a doença inflamatória intestinal, febre familiar do mediterrâneo e a síndrome de Muckle-Wells.

A amiloidose AA pode ocorrer em associação com quase qualquer estado inflamatório crônico como, por exemplo, artrite reumatóide, lúpus, doença de Crohn; ou infecções crônicas, como tuberculose ou endocardite bacteriana subaguda, psoríase e, mais recentemente, as denominadas doenças autoinflamatórias, como a doença inflamatória intestinal, febre familiar do mediterrâneo e a síndrome de Muckle-Wells.

A amiloidose AA é mais comum na Turquia e no Oriente Médio, onde ocorre em associação com a febre familiar do Mediterrâneo. É o único tipo de amiloidose sistêmica que ocorre em crianças.

Os depósitos são mais limitados na amiloidose AA do que na amiloidose AL e geralmente começam nos rins. Hepatomegalia, esplenomegalia e neuropatia autonômica podem ocorrer conforme a doença progride; cardiomiopatia ocorre raramente. Os sintomas e sinais são semelhantes aos descritos para amiloidose AL.

Considerando que o rim é o órgão mais atingido, o exame inicial de suspeição de confirmação depende da demonstração de proteinúria e quando necessária biopsia renal. Um exemplo típico é a amiloidose AA, clinicamente secundária e sintomática, que foi relatada em 0,7% de 1.022 pacientes com artrite reumatóide sob terapia biológica, embora a incidência baseada em exame *post-mortem* esteja entre 10 a 25% dependendo da área geográfica (KILIC *et al.*, 2018).

Em estudo retrospectivo por um período de 30 anos com 137 pacientes portadores de Amiloidose tipo AA apenas 08 pacientes realizaram avaliação oftalmológica e todos eles não apresentaram quaisquer alterações oculares. Outros pacientes com outros tipos de amiloidose que foram vistos no mesmo hospital apresentaram depósitos de fibrilas de amilóides em 11,8% em AL amiloidose e 20% em Transtiretina não familiar (REYNOLDS *et al.*, 2017).

1.3.3 Amiloidose hereditária (AH)

As amiloidoses AH são doenças autossômicas dominantes nas quais uma proteína plasmática variante forma depósitos de amilóides, começando geralmente na meia-idade. Essas doenças são raras, com uma incidência estimada de <1 por 100.000. A forma mais comum de AH é causada por mutação da proteína plasmática transtiretina (TTR), também conhecida como pré-albumina.

As amiloidoses de TTR podem ser causadas tanto pela forma selvagem desta proteína como por variantes mutantes (CONNORS *et al.*, 2003). A amiloidose causada pela proteína selvagem é denominada amiloidose sistêmica senil (ASS), por apresentar seus sintomas geralmente em pacientes idosos. A deposição de fibras amilóides de TTR em pacientes com ASS foi identificada em uma grande variedade de órgãos e tecidos, porém ocorre em maior frequência no coração, fígado, rins e sistema nervoso periférico (WESTERMARK *et al.*, 1990).

A ASS pode ser encontrada em até 25% das autópsias em pacientes com mais de 80 anos e pode produzir uma síndrome clínica de cardiomiopatia amilóide semelhante à que ocorre em pacientes mais jovens com TTR mutante. Outras

amiloidoses hereditárias, causadas por variantes de apolipoproteínas AI ou AII, gelsolina, fibrinogênio A ou lisozima, são relatadas em apenas algumas famílias em todo o mundo.

Na ATTR e em outras formas de amiloidose familiar, a estrutura variante da proteína precursora é o fator chave na formação de fibrilas. O papel do envelhecimento é intrigante, uma vez que os pacientes nascidos com as proteínas variantes não apresentam doença clinicamente aparente até a meia-idade, apesar da presença vitalícia da proteína anormal. Outra evidência de um "gatilho" relacionado à idade é a ocorrência de ASS em idosos, causada pela deposição de fibrilas derivadas de TTR normal.

A amiloidose AH tem uma apresentação variável, mas geralmente é consistente nas famílias afetadas com a mesma proteína mutante. Uma história familiar torna a AH mais provável, mas muitos pacientes apresentam esporadicamente novas mutações. A TTR geralmente se apresenta como uma síndrome de polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) ou cardiomiopatia amiloidótica familiar (CAF-TTR); dentro de uma família, a idade de início da doença geralmente é consistente. A neuropatia periférica começa como uma neuropatia sensorial e motora dos membros inferiores e progride para os membros superiores. A neuropatia autonômica se manifesta por sintomas gastrointestinais de diarreia com perda de peso e hipotensão ortostática. Opacidades vítreas causadas por depósitos amilóides são patognomônicas da amiloidose ATTR.

Outras síndromes de AH incluem aquelas associadas a mutações hereditárias na apolipoproteína AI (aparaí), apolipoproteína AII (AApoAII), fibrinogênio (AFib), isozima (ALys) e gelsolina (AGel) que causam deposição de fibrila amilóide. Estas são doenças muito raras com disfunção de progressão lenta dos rins, fígado, trato gastrointestinal e, no caso da gelsolina, anomalias dos nervos cranianos e da córnea.

1.3.3.1 Amiloidose hereditária por gelsolina

A gelsolina (GLN) é uma proteína de ligação à actina de seis domínios produzida na maioria das células de mamíferos, sendo a principal fonte as células musculares. As concentrações plasmáticas normais variam de 200 a 300 µg / mL. O nome gelsolina deriva do papel desempenhado pela proteína na transição gel-sol

reversível dos filamentos de actina emaranhados. Entre as funções biológicas da GLN estão a recuperação neural da inflamação e a apoptose, mas também tem sido detectada em vários tipos de câncer.

Amiloidose AGel, também conhecida como Tipo finlandês, é uma forma autossômica dominante de amiloidose sistêmica caracterizada por um sintoma tríade compreendendo: a) amiloidose presente nas camadas corneanas; b) neuropatia craniana bilateral progressiva, caracterizada especialmente por paralisia facial e leve sensação neuropatia periférica, dormência e parestesia nas extremidades, dificuldades de locomoção, disartria c) cutis laxa, especificamente, afrouxamento da pele facial, e pele seca (MUSTONEN *et al.*, 2018).

Sinais e sintomas adicionais e menos frequentes incluem: síndrome do túnel do carpo, proteinúria e insuficiência renal, arritmias de vários tipos e bloqueios atrioventriculares. Esta doença degenerativa genética foi descrita pela primeira vez pelo oftalmologista finlandês Jouko Meretoja e continua sendo uma condição rara, porém vem sendo a cada dia mais descrita ao redor do mundo.

1.3.3.2 Amiloidose hereditária por ceratoepitelina (AKer)

A ceratoepitelina é uma proteína de 68 kDa que consiste em 683 aminoácidos codificados pelo gene TGFBI, localizado em cromossomo 5q31. É expressa na superfície de células a célula (LEBARON *et al.*, 1995).

Ao exame oftalmológico de segmento anterior em lâmpada de fenda, apresenta depósito de amiloide fibrilar ou granular ou a mistura de ambos em córnea. Com a opacidade corneana, pacientes vão apresentando baixa visual progressiva (STIX *et al.*, 2005).

1.3.3.3 Amiloidose hereditária por lactoferrina (ALac)

Amiloidose por lactoferrina também conhecida por amiloidose corneana subepitelial familiar, também conhecida como distrofia corneana em forma de gota gelatinosa (GDLCD) e, mais recentemente, como ALac amiloidose, é um tipo raro e considerada como amiloidose autossômica recessiva. Sua incidência é ligeiramente maior no Japão que no mundo ocidental.

A lactoferrina é produzida por células do epitélio das glândulas lacrimais e é um componente da lágrima. Pacientes com amiloidose corneana desenvolve processo inflamatório ou degenerativo tendo como doenças oculares: ceratocone, triquíase, ceratite intersticial e ceratopatia bolhosa (DAMMACO *et al.*, 2019).

1.3.3.4 Amiloidose hereditária por β 2M

A amiloidose por β 2M é composta por 2-microglobulina, a cadeia invariante de antígenos leucocitários humanos de classe I, e produz manifestações reumatológicas em pacientes em hemodiálise de longo prazo. A 2-microglobulina é excretada pelo rim. A massa molecular de 2M é 11,8 kDa, acima do limite de massa molecular de algumas membranas de diálise. A incidência desta doença parece estar diminuindo com as novas técnicas de diálise.

A amiloidose hereditária por β 2M geralmente se apresenta com síndrome do túnel do carpo, derrames articulares persistentes, espondiloartropatia e lesões ósseas císticas. A síndrome do túnel do carpo costuma ser o primeiro sintoma da doença. No passado, derrames articulares persistentes acompanhados de leve desconforto foram observados em até 50% dos pacientes em diálise por mais de 12 anos. O envolvimento é bilateral, grandes articulações como ombros, joelhos, punhos e quadris são afetadas com mais frequência. O líquido sinovial não é inflamatório, e depósitos de amiloide por β 2M podem ser encontrados se o sedimento for corado com vermelho do Congo. Embora menos comuns, os depósitos viscerais de amiloide por β 2M ocorrem ocasionalmente no trato gastrointestinal, coração, tendões e tecidos subcutâneos das nádegas. Não há terapia específica para amiloidose por β 2M, mas a interrupção da diálise após o aloenxerto renal pode levar à melhora sintomática.

1.3.3.5 Polineuropatia amiloidótica familiar por transtirretina

Mário Corino da Costa Andrade (Figura 1), um neurologista português, documentou a partir de 1939, a presença de uma nova forma de neuropatia periférica idiopática, que era endêmica em Póvoa de Varzim, cidade localizada no Norte de Portugal e que a mesma era conhecida na região como "Doença dos Pezinhos".

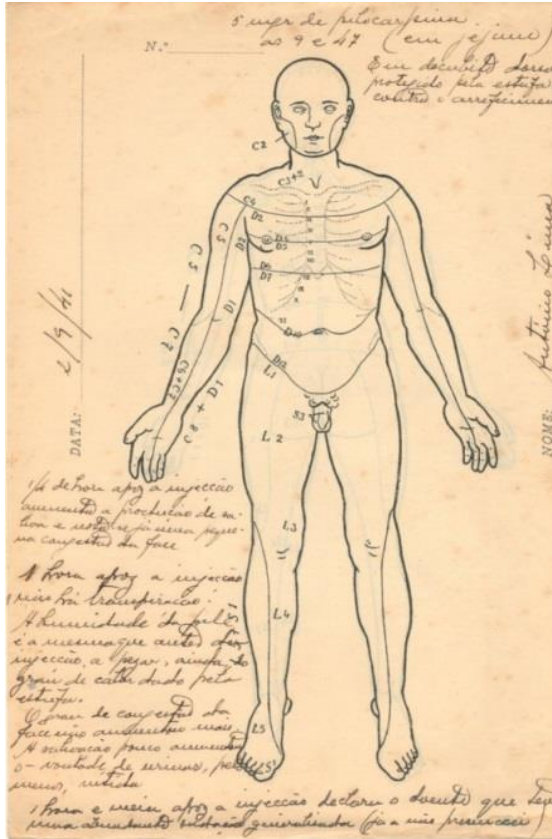
Figura 1 – Mário Corino da Costa Andrade



Fonte: dados da pesquisa.

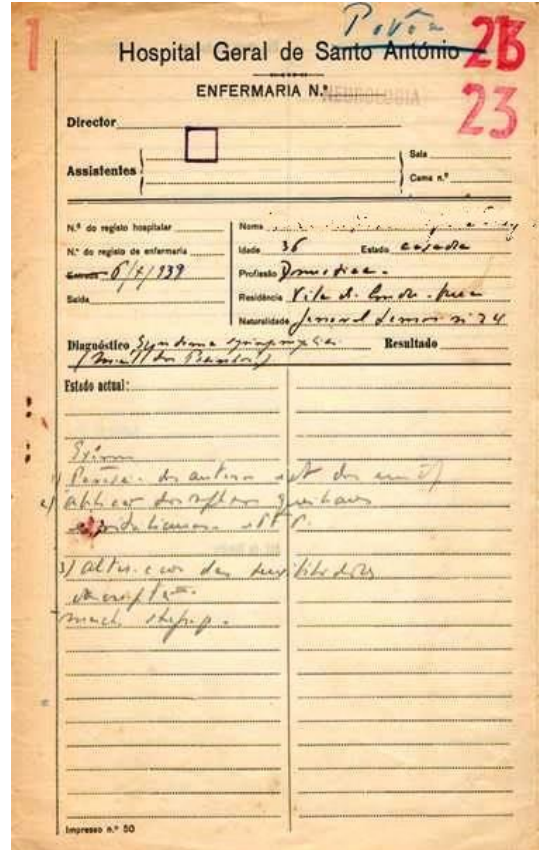
Mário Corino da Costa Andrade nasceu em Moura, Portugal, em 1906. Em 1922, ingressou na Faculdade de Medicina em Lisboa, licenciando-se em 1929 em Medicina e tendo como preceptor o Professor Antonio Flores em neurologia (BARBOSA, 2000). Entre 1930 e 1938, exerce funções como assistente na Clínica Neurológica da Faculdade de Medicina de Estrasburgo, dirigida pelo Professor Barré (COUTINHO, 1989). Em 1937, realiza estágio em Neuropatologia, no Laboratório de Óscar Vogt, famoso Neuropatologista na época. Em 1938 Corino de Andrade volta para Portugal e inicia sua vida acadêmica em Porto. Em 1939, Corino de Andrade começou a documentar alterações de polineuropatias em pacientes doentes da Póvoa de Varzim e Vila do Conde, iniciando-se o "Período de Incubação" (Figura 2). É neste ano que Corino de Andrade observa pela primeira vez uma doente de 37 anos, residente na Póvoa de Varzim com "*uma forma peculiar de neuropatia*" (COUTINHO, 2001).

Figura 2 – Descrição do quadro clínico da neuropatia estudada pelo Dr. Mario Corino



Fonte: dados da pesquisa.

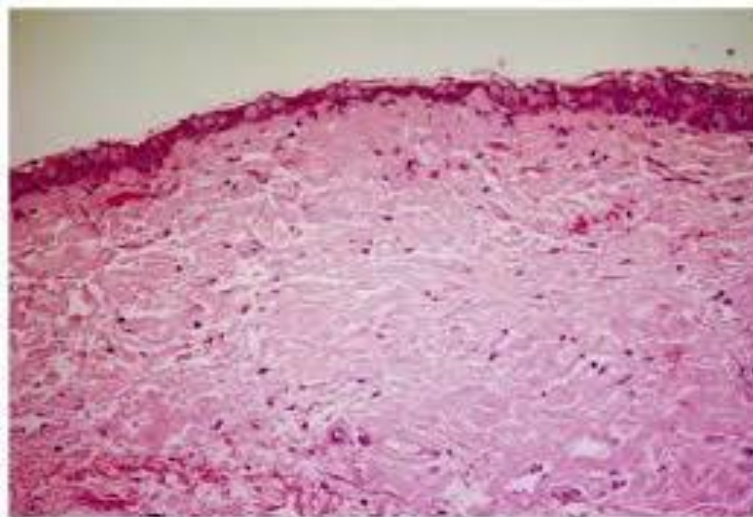
Figura 3 – Descrição do quadro clínico da neuropatia estudada pelo Dr. Mario Corino



Fonte: dados da pesquisa.

Corino de Andrade descreveu a doença como de carácter debilitante e fatal, onde relatou o estudo de 51 pacientes pertencentes a 12 famílias e 13 pacientes como casos isolados, residentes nas cidades de Póvoa de Varzim e Vila do Conde. A doença se apresentava como uma neuropatia sensitiva, com perda da sensibilidade tátil em membros inferiores, associado a perda de força. O aparecimento de fraqueza e o acometimento da sensibilidade tátil e postural foram relatados como mais tardios. O estudo histopatológico por autópsia demonstrou a presença de amiloidose generalizada (Figura 4), sendo publicado na Brain em 1952, com o título “Uma forma peculiar de Neuropatia Periférica – amiloidose generalizada, atípica, familiar, com especial envolvimento dos nervos periféricos” (ANDRADE, 1952).

Figura 4 – Exame histopatológico de material amorfo acelular eosinofílico, consistente com substância amiloide



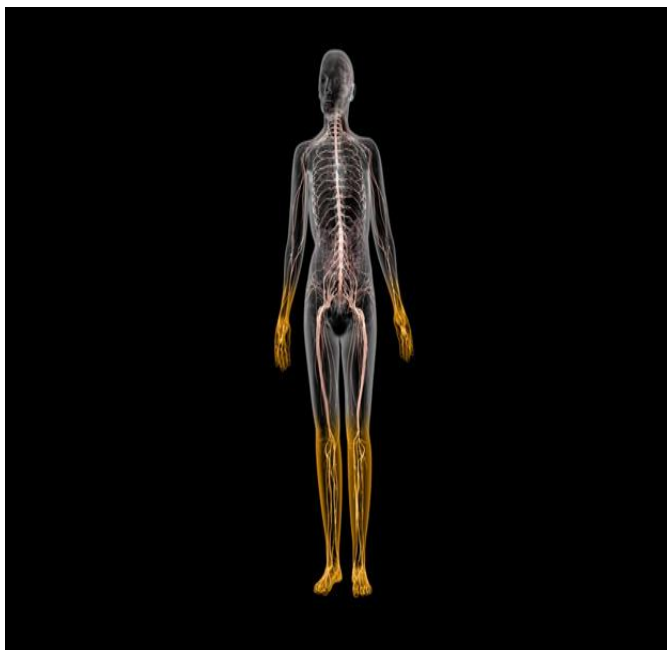
Fonte: Demirci *et al.*, 2006).

Com a descrição da doença neste artigo, surgiu uma nova categoria de amiloidoses primárias: as amiloidoses hereditárias, uma vez que até então as amiloidoses eram classificadas apenas em primárias, quando estavam relacionadas com doenças inflamatórias ou infecciosas; e secundárias quando eram resultados de um processo natural de envelhecimento (COUTINHO; BARBOSA, 1976).

Essa neuropatia foi caracterizada como uma doença rara de caráter familiar dominante, com presença de depósitos de amilóide nos nervos periféricos (Figura 5) e outros tecidos (coração; pulmões; musculatura estriada; trato gastrointestinal; rins; olhos; vasos sanguíneos) e perda sensitiva predominante em membros inferiores, com alterações de sensibilidade térmica e dolorosa. Corino resumiu os achados da Polineuropatia Amilóide Familiar Transtirretina (PAF-TTR) em 4 características:

- a) Paresia nas extremidades (principalmente pernas);
- b) Comprometimento precoce das sensibilidades térmica e dolorosa;
- c) Distúrbios gastrointestinais; e
- d) Distúrbios sexuais e esfinterianos.

Figura 5 – Achados clínicos em PAF



Fonte: dados da pesquisa.

Apesar da descrição formal da PAF e do seu caráter familiar em 1952, só em 1964 se estabeleceu que o seu modo de transmissão era autossômico e dominante (BECKER *et al.*, 1964). Após a descrição inicial, a caracterização de outras formas de apresentação clínica conduziu a uma primeira classificação das amiloidoses hereditárias em PAF:

- a) Tipo I (Andrade ou tipo Português);
- b) Tipo II Rukavina ou tipo Indiana (BLOCK *et al.*, 1956)
- c) Tipo III Van Allen ou tipo Iowa) (VAN ALLEN *et al.*, 19690, que posteriormente se uniu a PAF Tipo IV (Meretoja ou tipo Finlandês)

Atualmente as Paramiloidoses são descritas em função da mutação que confere o caráter patogênico à TTR.

1.3.3.5.1 Descrição de PAF no Brasil

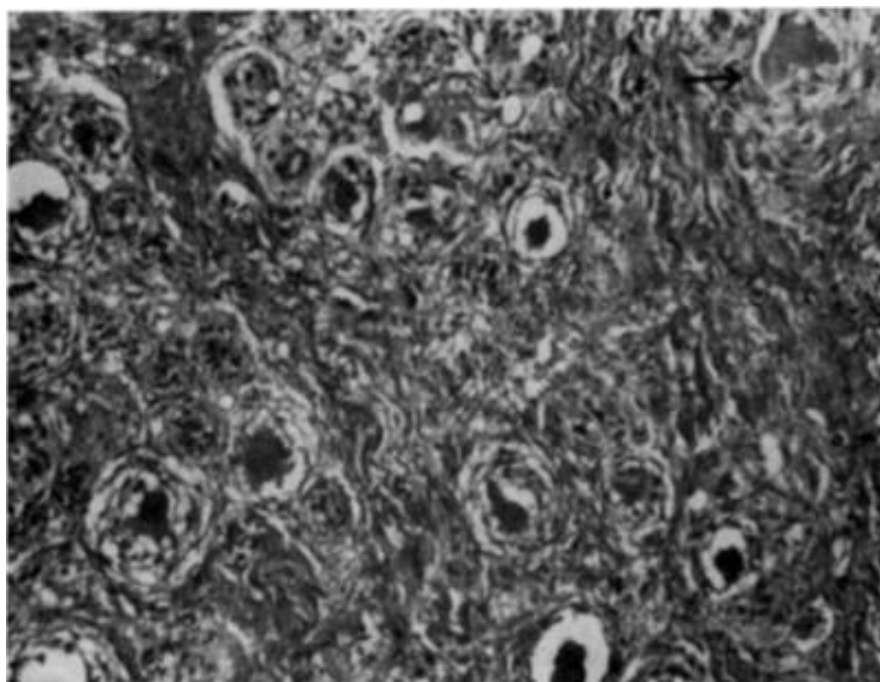
Foi publicado na Revista Brasileira de Leprologia em 1939 dois casos clínicos correspondentes a clínica de meningo-radículo-neurite crônica, que se caracterizavam de distúrbios sensitivos, acometendo as sensibilidades superficiais, distúrbios tróficos (atrofias musculares, acompanhadas, em um caso de mal

perfurante plantar); distúrbios gastrintestinais; distúrbios esfíntéricos e impotência sexual; associado a distúrbios pupilares (JULIÃO; MIGNONE, 1954). O exame anatomopatológico demonstrara, em um caso, a existência de lesões de caráter degenerativo e leve reação inflamatória crônica nas meninges, raízes e nervos periféricos. A natureza do processo não ficou esclarecida na época da publicação; porém o diagnóstico de lepra foi descartado em ambos os casos.

O conhecimento dos trabalhos de Corino de Andrade sobre a amiloidose publicado na Brain (ANDRADE, 1952), motivaram Julião e Mignone a reverem os casos clínicos publicados, não só pela sintomatologia, mas também por que os pacientes tinham suas raízes em Portugal, tendo um nascido na cidade Póvoa de Varzim.

Reanalizando os cortes histológicos de um dos pacientes, e corando-os pela técnica de etacromasia (violeta de genciana), puderam os autores comprovar a presença de substância amiloide (Figura 6), tanto nos cortes de nervos periféricos, como nos de raízes e meninges (lepto e paquimeninges). Quanto ao outro caso, embora não tenha sido possível rever a lâmina do histopatológico, acreditam os autores tratar-se também de PAF, pelo quadro clínico observado e a origem do paciente (Póvoa de Varzim) sendo elementos favoráveis ao diagnóstico.

Figura 6 – Foco amiloide de ganglio espinhal de paciente



Fonte: Julião e Mignone publicado em 1939 e revisto em 1954.

1.3.3.5 Amiloidose hereditária por transtirretina (ATTRv)

A amiloidose hereditária por transtirretina é uma doença hereditária autossômica dominante caracterizada por polineuropatia. Conhecida como polineuropatia amiloidose familiar (PAF), ela é uma doença sistêmica grave com polineuropatia periférica predominante e envolvimento do sistema nervoso autônomo causado pela mutação da proteína transtirretina, que é codificada pelo TTR gene1. A condição é caracterizada por deposição extracelular de amilóide e por destruição progressiva e extensa do Sistema Nervoso Periférico (SNP) somático e autonômico que leva à perda de autonomia e a morte.

Formas mutantes de outras proteínas, como gelsolina, lipoproteína A1, β 2-microglobulina e proteína priônica, também podem causar neuropatia amilóide com características distintas. Embora os pacientes freqüentemente apresentem neuropatia e o neurologista seja o principal especialista envolvido no diagnóstico e tratamento inicial dos pacientes, essas condições são sistêmicas e o envolvimento de órgãos é variável, sendo fundamental a participação de várias especialidades na avaliação clínica como também o conhecimento de todos para que o diagnóstico precoce ocorra e assim se evite maiores perdas funcionais e até óbitos.

A Amiloidose Hereditária por Transtirretina relacionado a V30MET é a mais comum polineuropatia familiar hereditária, sendo autossômica dominante. Esta doença é caracterizada por uma mutação TTR proteína que é depositada em diferentes tecidos e órgãos, incluindo nervos periféricos, coração, rins, olhos, entre outros.

Até 1990, a amiloidose hereditária por transtirretina era considerada uma doença rara, endêmica ao norte de Portugal, norte da Suécia e duas regiões do Japão e que tinha uma prevalência nessas regiões de 1–10 em 10.000 (ADAMS *et al.*, 2019).

Desde a década de 1990, novas áreas endêmicas foram relatadas como: Chipre e Maiorca (ADAMS *et al.*, 2019). Atualmente é considerada uma doença endêmica mundialmente com prevalência maior do que antes era esperado (ADAMS *et al.*, 2019). Deve ser observado um número crescente de casos de início tardio, muitas vezes esporádicos, por meio de achados de biópsia e sequenciamento do gene TTR (HORNSTEN *et al.*, 2010). A amiloidose por ATTR já foi relatada em 29 países, incluindo muitos países da Europa, América do Sul, Estados Unidos, China e Índia.

Um estudo epidemiológico nacional sobre a amiloidose familiar por transtirretina em Portugal, publicado em 2018, mostrou que a incidência média é de 0,87 por 100.000 pessoas por ano, correspondendo a 71 novos doentes a cada ano. A prevalência estimada de amiloidose ATTRv em 2016 foi de 22,93 por 100.000 adultos, correspondendo a 1.865 indivíduos com a doença em Portugal (45,8% do sexo masculino, média de idade $52,3 \pm 15,4$ anos) (ILNES *et al.*, 2018).

Em outro estudo publicado em 2018, a população global de pessoas com amiloidose por transtirretina foi estimada em um total de 10.186, com um intervalo de 5.526–38.468, o que teríamos uma prevalência estimada de amiloidose ATTRv com neuropatia periférica em todo o mundo é de 10.000 (1 / 1.000.000 pessoas) (SCHMIDT *et al.*, 2018). A estimativa foi baseada na prevalência conhecida em Portugal, Suécia e regiões específicas do Japão, além de sete países centrais (França, Itália, Turquia, Chipre, Bulgária, Alemanha e Holanda). Com o aumento da conscientização sobre os achados clínicos relacionado à doença que ocorre entre os médicos e com o uso mais amplo de testes genéticos, é provável que a incidência de amiloidose por transtirretina aumente, principalmente em regiões onde não é endêmica, criando a necessidade de aumentar a pesquisa epidemiológica, como também a sensibilização da doença para outras especialidades médicas como cardiologia e oftalmologia. O diagnóstico desta doença rara é um desafio para o neurologista e costuma ser dado com atraso de 3-4 anos, o que afeta o prognóstico funcional e vital dos pacientes. Atrasos no diagnóstico ocorrem por vários motivos, desde a apresentação clínica esporádica, o não conhecimento dos sinais e sintomas por médicos que não são neurologistas, falta de acesso aos serviços especializados, não difusão da doença entre os serviços de saúde e de sua incapacitação física e risco de morte, entre outras causas.

1.3.3.5.2 Transtirretina

A transtirretina, também chamada de pré-albumina devido a sua mobilidade eletroforética, é uma proteína transportadora de tiroxina (T4) e do complexo RBP - retinol (*retinol binding protein*) o que origina o seu nome

“trans+tir+retina” (trans= transportadora; tir= tiroxina; retin= retinol), que está presente no soro e no líquido cefalorraquidiano (LCR) de humanos saudáveis.

Ela é produzida em 02 locais: no sistema nervoso central, pelo plexo coróide, e liberada no liquor; e no olho, pelo epitélio pigmentar da retina. Sua síntese inicia-se no período embrionário e estende-se por toda a vida.

A TTR é sintetizada no fígado (mais de 90%), no plexo coróide cerebral e no epitélio pigmentar da retina e ciliar do olho. É uma proteína tetrâmera com quatro subunidades idênticas e um total massa de 55 kDa. Cada subunidade consiste em 127 aminoácidos dispostos em oito folhas β antiparalelas (designadas A – H). O tetrâmero possui um canal central que contém os dois sítios de ligação da tiroxina, dos quais apenas um é ocupado em condições fisiológicas. A proteína madura é formada após a clivagem de uma sequência de sinal de 20 aminoácidos (BLAKE *et al.*, 1974).

A TTR é reconhecida pela sua função de transporte de hormônios e proteínas no plasma. No plasma sanguíneo humano menos de 10% da TTR apresenta-se ligada ao T4, pois o transporte deste hormônio é também realizado por duas outras proteínas plasmáticas, a albumina e a TBG (*thyroxine binding globulin*) (Schreiber, G., 2002). No entanto, a TTR é a única transportadora de T4 no fluido cérebro-espinhal (WESTERMARK *et al.*, 1990).

A maioria dos casos de amiloidose por transtirretina é causada por uma mutação ponto no gene TTR que leva à substituição da valina por metionina na posição 30 da proteína. Historicamente, a numeração dos aminoácidos era baseada na proteína madura, de modo que essa mutação era conhecida como ATTR-Val30Met. Nomenclatura padronizada significa que a numeração agora começa no códon de iniciação da metionina e a mutação é formalmente referida como p.ATTRVal50Met25. No entanto, Val30Met continua a ser amplamente utilizado na literatura.

1.3.3.5.3 Genética

O gene TTR está localizado no cromossomo 18 e é composto por quatro exons. Mais de 130 mutações já foram identificadas neste gene, e a grande maioria é patogênica; poucas mutações são não amiloidogênicas, embora evidências

sugiram que a mutação Thr119Met é protetora, pois foi visto que um genótipo heterozigótico composto com ambas as mutações Val30Met e Thr119Met parecem retardar o evento inicial da dissociação do tetrâmero (HAMMARSTROM *et al.*, 2010). Um registro foi estabelecido para determinar a importância das mutações e fenótipos específicos na amiloidose ATTRv hereditária. A maioria das mutações identificadas são mutações pontuais e apenas uma deleção foi identificada.

A história natural da amiloidose familiar por transtirretina de início precoce envolve três fases, sendo uma polineuropatia sensitiva progressiva que tem uma evolução do início dos sintomas de dificuldade em deambular até a morte em aproximadamente 12 anos. Em contrapartida, a história natural da amiloidose por transtirretina de início tardio e da amiloidose associada a outras mutações envolve um curso mais rápido na progressão dos sintomas sendo da fase inicial até o óbito em aproximadamente 07 anos (ADAMS *et al.*, 2015).

Os principais sintomas da amiloidose familiar por transtirretina são neuropáticos, mas devemos estar atentos a possível acometimento cardíaco, ocular e renal, o que justifica uma abordagem multidisciplinar de tratamento. Os sintomas gerais de perda de peso involuntária ou fadiga podem ser os primeiros sintomas, principalmente na amiloidose ATTR-Val30Met de início precoce, associado o paciente poderá referir parestesia e dor nos membros inferiores que começam nos pés e se estendem proximalmente, como dor prejudicada e/ou sensibilidade de temperatura e úlceras plantares. Na amiloidose por transtirretina Val30Met de início tardio e outras variantes, os sintomas são sensitivos ou sensitivo-motores e começam nos pés, distalmente em todos os quatro membros ou nos membros superiores semelhantes à síndrome do túnel do carpo (STC). Com algumas outras variantes, incluindo Ser77Tyr, Ile107Val e Val122Leu, os sintomas iniciais podem incluir distúrbios da marcha, incluindo desde a instabilidade na marcha a fraqueza nos membros (MARIANI *et al.*, 2015).

Uma história positiva de síndrome do túnel do carpo é comum (23–63% dos pacientes) na amiloidose ATTR-Val30Met de início tardio e outras variantes, mas é menos comum na amiloidose ATTR-Val30Met de início precoce (MARIANI *et al.*, 2015). Os sintomas de neuropatia autonômica incluem disfunção erétil, sintomas gastrointestinais (incluindo constipação, diarreia e constipação alternada, diarreia diária, saciedade precoce e crise de vômitos), disúria, tontura e desmaios ao passar da posição deitada para a de pé.

1.3.3.5.4 Amiloidose cardíaca por transtirretina

A amiloidose cardíaca permanece latente na amiloidose ATTRv com polineuropatia (ATTRv-PN) por muito tempo e é subdiagnosticada. Um estudo da história natural de ATTRv-PN revelou a presença de amiloidose cardíaca subclínica no momento do diagnóstico e o desenvolvimento de sintomas cardíacos posteriormente na doença. Quando os sintomas se desenvolvem, o padrão costuma ser insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e/ou cardiomiopatia hipertrófica, síncope cardiogênica e edema periférico. Dois ensaios clínicos randomizados mostraram que a amiloidose ATTRv cardíaca está presente como uma cardiomiopatia infiltrativa com espessura miocárdica > 13 mm em 56% (ADAMS *et al.*, 2018) e 63% (BENSON *et al.*, 2018).

1.3.3.5.5 Amiloidose oculoleptomeningea por transtirretina

As doenças oculares e do SNC podem ocorrer isoladamente, em combinação (amiloidose oculoleptomeningea) ou com envolvimento de outros órgãos. As manifestações oculares na amiloidose ATTR-Val30Met incluem síndrome do olho seco (70%), glaucoma (20%) e amiloidose vítrea (17%). O envolvimento do SNC resulta de angiopatia amilóide leptomeningea e pode causar episódios de déficits neurológicos focais, epilepsia, hemorragia cerebral e demência (ZISKIN *et al.*, 2015).

A suspeita de amiloidose ATTRv deve ser alta para pacientes com polineuropatia progressiva e incapacitante, principalmente em pacientes idosos. (SALL *et al.*, 2000).

Para pacientes com história familiar conhecida de amiloidose por ATTRv, qualquer início de polineuropatia axonal dependente do comprimento afetando predominantemente a temperatura e a sensação de dor, disfunção autonômica ou arritmia cardíaca indica a necessidade de avaliar o envolvimento de órgãos.

Para pacientes sem história familiar de amiloidose, o diagnóstico de amiloidose ATTRv deve ser considerado se eles apresentarem polineuropatia axonal progressiva idiopática ou CIDP atípica. Atenção particular deve ser dada àqueles que têm disfunção autonômica, distúrbios da marcha precoce, distúrbios gastrointestinais e perda de peso, síndrome do túnel do carpo ou cirurgia anterior

para túnel do carpo bilateral, anormalidades cardíacas concorrentes ou perda de peso inexplicada.

Tabela 1 – Tipos de amiloidose

	Tipos de amiloidose			
	Transtirretina	Gelsolina	β 2-Microglobulina	Apolipoproteína A
Anormalidade genética	Mutação do gene TTR	Mutação do gene GSN	Mutação do gene B2M	Mutação do gene APOA1
Número de variantes	130	2 (Asp187Asn e Asp187Tyr)	1 (Asp76Asn)	1 (Gly26Arg)
Modo de transmissão	Autossômica dominante	Autossômica dominante	Autossômica dominante	Autossômica dominante
Distribuição Geográfica	Encontrada em várias partes do mundo, endêmica: Portugal, Japão, Suécia, Maiorca e Chipre.	Mundial, mas com alta prevalência na Finlândia	Franca	Estados Unidos (Iowa)
Idade do início de sintomas	~30 anos para doença de início precoce associada à mutação Val30Met, mas pode variar até 90 anos. Bastante variável: Polineuropatia de fibras pequenas dependente do comprimento e / ou neuropatia autonômica;	~40 anos	~50 anos	~30 anos
Apresentação Clínica da neuropatia	neuropatia totalmente fibrosa; polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica; neuropatia motora e polineuropatia de início nos membros superiores ⁸	Neuropatia Cranial e /ou polineuropatia ataxia sensorio (?)	Neuropatia autonômica, síndrome Sicca, e/ou polineuropatia sensor motor com diarreia e/ou incontinência anal.	Polineuropatia dependente do comprimento, polineuropatia sensório-motora e / ou neuropatia autonômica.
Manifestações não neurológicas	Arritmias cardíacas, cardiomiopatias, alterações oculares e/ou renais	Envolvimento cutâneo, ocular (distrofia coreana de lattice) , cardíacos (condução), Envolvimento renal	Não	Envolvimento renal e ulcera péptica
Diagnóstico	Biopsia e teste genético	Teste genético	Biopsia e teste genético	Biopsia e teste genético
Tempo de sobrevivência	~12 anos em doença de início precoce com mutação Val30Met ⁷² ; ~ 7 anos na doença de início tardio com mutação Val30Met e outras variantes	80% sobrevivem em 45 anos após o início da doença	10–20 anos após o início	Não conhecido

Fonte: adaptada de Adams *et al.* (2019).

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

- a) Estudar prospectivamente a evolução dos déficits neurológicos e oftalmológicos com mutações do gene da ATTR p.Ile127Val vindos de estudo de 02 famílias, natural do Estado do Ceará, Brasil, com ancestral comum, com alterações neuromusculares e oftalmológicas decorrentes do acometimento do sistema nervoso e visual nos portadores da doença.

2.2 Específicos

- a) Estudar a evolução das manifestações neuromusculares sobre o SNP relacionadas à PAF, tais como: A. Manifestações autonômicas B. Neuropatias periféricas;
- b) Estudar a evolução das manifestações oculares relacionadas à doença de PAF, tais como: Sintomas oculares; sensibilidade ao contraste; síndrome do olho seco; ceratopatias; opacidades vítreas, glaucoma, retinopatias, entre outros distúrbios visuais.

3 MATERIAIS E MÉTODO

3.1 Metodologia

Trata-se de um estudo de 02 famílias natural do Estado do Ceará, Brasil, com ancestralidade comum cujo estudo genético identificou uma mutação no gene TTR p.Ile127Val (Anexo B). Essa família foi encaminhada do serviço de Neurologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) para que fosse avaliada no ambulatório de Oftalmologia do HUWC através de exame oftalmológico ambulatorial, associado a exames complementares com posterior análise transversal dos resultados obtidos entre os subgrupos com as diferentes mutações.

3.1.1 Recrutamento de sujeitos da pesquisa e aspectos éticos

3.1.1.1 Critérios de inclusão

Os pacientes portadores de mutação no gene ATTR p.Ile127Val foram recrutados no Ambulatório de Neurologia do HUWC da Universidade Federal do Ceará (UFC).

3.1.1.2 Critério de exclusão

Pacientes que apresentaram história de dano físico nos nervos ou neuropatia periférica com etiologia claramente secundária a outras patologias, como diabetes e neoplasias, como também os indivíduos cujo sequenciamento completo do gene TTR não havia sido feito ou seu resultado não demonstrava uma mutação no gene TTR.

3.1.1.3 Aspectos éticos

A participação do estudo foi voluntária, sendo autorizado pelo sujeito, sem compensação monetária. A identidade dos pacientes permaneceu e permanecerá em sigilo, sem que nenhum nome ou material dado que permita sua identificação

seja disponibilizado nas publicações. Todos os indivíduos foram informados em relação a esses aspectos. A inclusão dos sujeitos no protocolo de pesquisa ocorreu somente após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo A).

3.2 Coleta de dados

3.2.1 Detecção do teste genético

O teste genético foi realizado no laboratório Mendelics com sede em São Paulo.

O Método do teste foi por Captura de exons com *Nextera Rapid Capture Mendelics Custom Panel V2* seguida por sequenciamento de nova geração com Illumina HiSeq. Alinhamento e identificação de variantes foi utilizado usando protocolos de bioinformática, tendo como referência a versão GRCh37 do genoma humano (Anexo B).

Análise médica foi orientada pelas informações que motivaram a realização deste exame, sendo preenchidas pelo médico neurologista do HUWC.

3.2.2 Revisão prontuário

Após terem sido selecionados e terem concordado com a pesquisa, os participantes acometidos por PAF tiveram seus prontuários revisados com coleta de dados demográficos, laboratoriais, exames de imagem e informações sobre o seu quadro clínico e as complicações neurológicas e não neurológicas. Em seguida, foi realizado o atendimento clínico com anamnese, exame físico, oftalmológico e neurológico minucioso.

Também foram realizados, nessa etapa, alguns testes e avaliações por meio de diferentes técnicas, tais como:

3.3 Avaliação neurológica

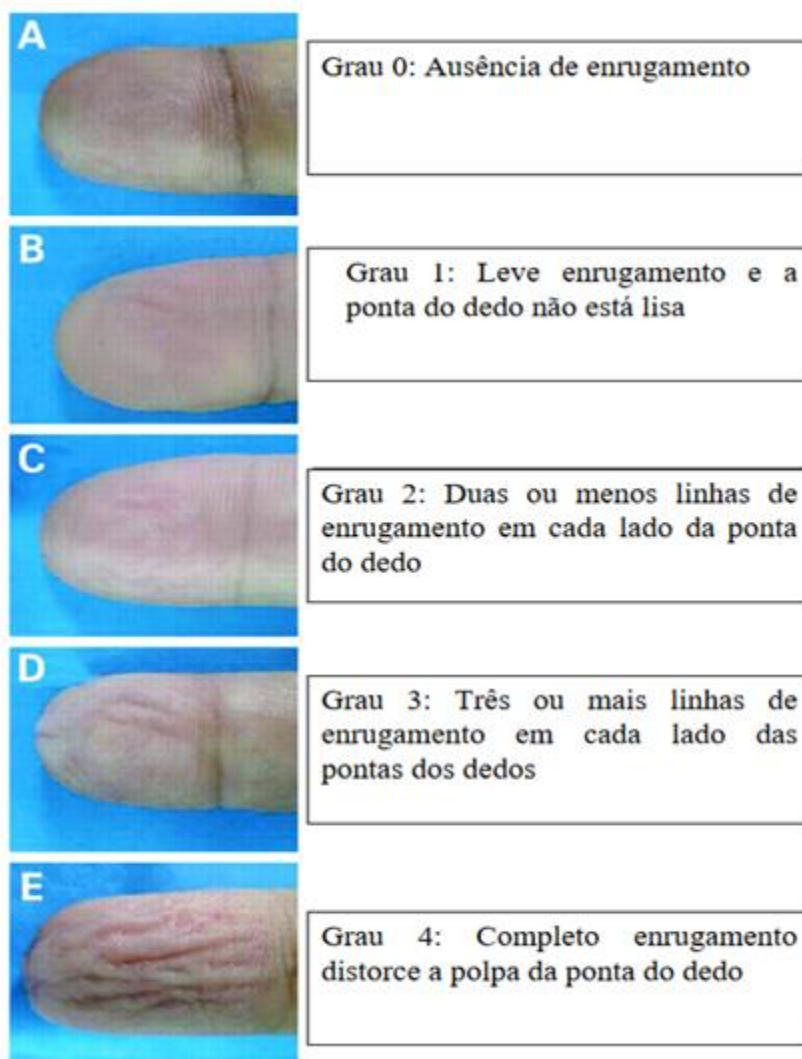
3.3.1 Quantificação da função de fibras finas simpáticas (Tipo C) através da quantificação de enrugamento dos dedos - teste de enrugamento cutâneo (TEC)

A avaliação da inervação simpática dos membros foi realizada através da quantificação do enrugamento digital. Para a realização do teste, cada paciente ficou sentado, com a mão direita totalmente imersa durante 30 minutos em um recipiente contendo uma concentração de 0,5 mol/L de NaCl em água morna, mantida a 40° C por um ebulidor mergulhador, sendo depois realizada a análise do teste, seguindo o protocolo descrito por TEOH *et al.* 2008 (Figuras 7 e 8).

Figura 7 – Teste do enrugamento cutâneo



Fonte: dados da pesquisa.

Figura 8 – Graduação do Teste do Enrugamento Cutâneo

Fonte: dados da pesquisa.

3.3.2 Avaliação autonômica (hipotensão ortostática)

O acometimento das fibras nervosas autonômicas envolvidas na mediação dos barorreflexos cardíacos foi avaliado através da comparação da pressão arterial mensurada primeiramente na posição supina e após 3 minutos e 5 minutos na posição ortostática. A hipotensão ortostática foi definida como queda da pressão sistólica maior ou igual a 20 mmHg ou queda da pressão diastólica maior ou igual a 10 mmHg.

3.3.3 Estudo eletroneurofisiológico (Eletroneuromiografia)

O comprometimento do sistema nervoso periférico foi avaliado através de estudo de condução nervosa e eletroneuromiografia (equipamento da Neurosoft & Nihon Kohden) dos seguintes nervos: mediano (fibras motoras e sensitivas), ulnar (fibras motoras e sensitivas), fibular profundo (fibras motoras), tibial (fibras motoras) e sural (fibras sensitivas). Foi avaliada também a condução nervosa proximal (ondas F) e distal. Estudos de condução nervosa não estão associados a nenhum dano físico permanente e foram realizados apenas nos pacientes que consentiram com a realização do estudo.

3.4 Avaliação oftalmológica

O exame oftalmológico foi composto por: acuidade visual com correção, movimentos oculares, Teste de Sensibilidade ao Contraste, Tabela de Ishihara, Tela de Amsler, TBust, Teste de Schimmer, Teste de Lissamina Verde, Biomicroscopia, Biomicroscopia de Fundo de Olho, Tonometria, ultrassom ocular, Tomografia de Coerência Óptica de segmento anterior e posterior e Angiotomografia de Coerência. Para cada paciente, nove manifestações oculares distintas relacionadas à PAF foram buscadas e avaliadas através dos testes:

- a) Acuidade visual com a melhor correção para longe e para perto
- b) Teste de Sensibilidade ao Contraste
- c) Tela de Amsler
- d) Movimentos Oculares
- e) Biomicroscopia com Lâmpada de Fenda
 - i Avaliação de olho seco: Teste de Schirmer (sem anestésico), Tempo De Ruptura Lacrimal (TBUT), Teste de Lissamina Verde;
 - ii Avaliação de íris: avaliar presença de deposição de amiloide na íris (DAI), se a íris tem formato recortado, presença de deposição de amiloide na cápsula anterior do cristalino (DAL);
 - iii Avaliação do vítreo: presença de amiloidose vítrea em segmento anterior e segmento posterior.

- f) Biomicroscopia de Fundo de Olho com lente de 90 D para avaliar: angiopatia amilóide retiniana, presença de amilóide em vítreo posterior, avaliação de nervo óptico, escavação do nervo óptico, maculopatias, alteração de epitélio pigmentar da retina, alterações vasculares, presença de hemorragias em tapete retiniano, presença de isquemias retinianas.
- g) Tonometria de Aplanção: avaliar pressão intraocular.

3.4.1 Teste da acuidade visual com correção

Os pacientes realizaram o teste de acuidade visual com a melhor correção para longe e para perto, sendo utilizada a tabela de Snellen para longe e de Jaeger para perto.

Snellen definiu a "visão padrão" como a habilidade de reconhecer um de seus optótipos com tamanho angular de 5 minutos de arco, sendo o optótipo formado por linhas de espessura e espaçamento de 1 minuto de arco (KRONBAUER *et al.*, 2008).

3.4.2 Teste de sensibilidade ao contraste

Um teste de sensibilidade ao contraste mede a sua capacidade de distinguir entre incrementos cada vez mais finos da luz versus a escuridão (contraste).

O dispositivo utilizado para testar a sensibilidade ao contraste foi o gráfico de sensibilidade ao contraste de Pelli Robson.

Este gráfico consiste em linhas horizontais de letras maiúsculas. Mas, em vez das letras ficarem menores em cada linha sucessiva como na tabela de Snellen, é o contraste das letras (em relação ao plano de fundo do gráfico) que diminui a cada linha.

3.4.3 Tela de Amsler

A tela de Amsler é uma grade de linhas horizontais e verticais usada para monitorar o campo de visão central de uma pessoa. A grade foi desenvolvida por Marc Amsler, um oftalmologista suíço.

3.4.4 Movimentos oculares

O teste consistiu em solicitar ao paciente que seguisse com os olhos um objeto como uma caneta que foi movimentada pelo examinador em todas as direções do olhar para ver se os dois olhos acompanhavam o movimento, o teste foi realizado binocular.

Além disso, com o exame foi possível avaliar o movimento dos olhos através da fixação do olhar em pontos diferentes. Dessa forma, avaliou-se toda a musculatura extra-ocular e identificou-se possíveis alterações.

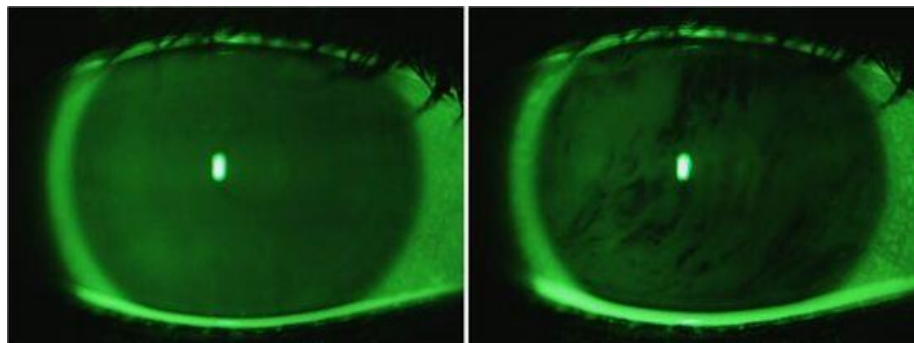
3.4.5 Testes para diagnóstico de olho seco

Testes para diagnósticos de olho seco: foram utilizados 02 corante que possuem afinidade por muco e tecidos epiteliais desvitalizados: fluoresceína a 1% e lissamina verde, como também fitas de teste de Schirmer basal que são tiras de papel de filtro Whatman nº 41, de 5 mm de largura por 35 mm de comprimento. Ao serem instilados os corantes, os mesmos identificaram as células que perderam o revestimento protetor de mucina e coraram as áreas desvitalizadas da córnea e conjuntiva, o que permitiu mensurar a presença de síndrome *sicca*, como também avaliar se o tratamento proposto para os pacientes obteve sucesso terapêutico.

3.4.5.1 Teste de But (*Break up time*)

O tempo de ruptura do filme lacrimal (ou "*Break Up Time*" ou BUT) permite a avaliação da estabilidade do filme lacrimal sobre a córnea.

Foi realizado instilando uma gota de fluoresceína sódica 1% , pediu-se ao paciente piscar os olhos algumas vezes e foi observado na lâmpada de fenda sob iluminação com filtro azul de cobalto (Figura 9).

Figura 9 – Teste de BUT

Fonte: dados da pesquisa.

O valor normal do BUT é de 10 segundos ou mais. Quanto menor o valor do BUT menor é a qualidade do filme lacrimal.

O teste foi realizado instilando-se uma gota de fluoresceína no fundo de saco conjuntival. Ao paciente foi solicitado que o mesmo piscasse o olho algumas vezes para que o corante uniformizasse a distribuição da fluoresceína. Posteriormente, o paciente foi examinado à lâmpada de fenda, com o filtro de azul de cobalto. Foi utilizado um cronômetro digital para marcar o tempo em segundos, entre o último piscar e o aparecimento do primeiro ponto seco.

3.4.5.2 Teste com o corante Lissamina Verde

O teste consiste em inserir a fita de lissamina em contato com o menisco lacrimal do fundo de saco inferior (Figura 10), aguardar 2 minutos para a análise em lâmpada de fenda. Divide-se a rima palpebral em 3 áreas: conjuntiva bulbar lateral, córnea e conjuntiva bulbar medial.

Em cada uma dessas áreas é empregada a seguinte graduação: 0- ausência de coloração, 1 - pontilhados finos, isolados; 2 - pontilhados grosseiros, agrupados; 3 - placa. Com a soma de cada uma dessas áreas é determinado o escore final (que pode variar de 0 a 9).

Figura 10 – Teste com corante Lissamina Verde



Fonte: dados da pesquisa.

Após 10 minutos foi realizado o teste de Schirmer basal instilando-se uma gota de anestésico no fórnice inferior. Em seguida, colocou-se uma tira de papel de filtro Whatman nº 41, de 5 mm de largura por 35 mm de comprimento, na junção do 1/ 3 médio e lateral da pálpebra inferior. Após 5 minutos, a tira foi retirada e a quantificação foi feita pela medida da extensão do papel filtro que ficou úmida.

3.4.5.3 Teste de Schirmer

O Teste de Schirmer determina a quantidade da produção de lágrima. Um filtro de papel especial é colocado sobre a conjuntiva no terço lateral da pálpebra inferior em ambos os olhos (Figura 11). O teste pode ser realizado com ou sem o uso de colírio anestésico. Quando realizado sem o uso de anestésico, o teste mede o lacrimejamento basal e reflexo, estando em valores normais quando apresenta pelo menos 15mm do papel filtro umidificado. Já quando é realizado com o uso de anestésico, somente o lacrimejamento basal é medido, e seu valor de normalidade é representado por pelo menos 5mm de umidade no papel.

Figura 11 – Teste de Schirmer



Fonte: Wikipedia.

3.4.6 Tonometria de aplanção

A avaliação da pressão intraocular foi realizada com o uso de tonômetro de aplanção marca Zeiss (AT020), sendo todos os pacientes avaliados no período da manhã.

3.4.7 Biomicroscopia de fundo de olho

O exame de fundo de olho foi realizado com biomicroscopia de fundo de olho sendo utilizado lente 90D Volk.

3.4.8 Ultrassom ocular

O exame de ultrassom ocular foi realizado em todos os olhos dos pacientes com o objetivo de avaliar opacidades vítreas relacionadas a depósitos de amilóide em vítreo.

3.4.9 Angiotomografia de coerência óptica

Os Pacientes tiveram seus olhos dilatados com a instilação de colírio mydriacil® 1%, 3 gotas, ambos os olhos, por um intervalo 5 minutos. O exame foi realizado com o uso do equipamento OCTARATM Topcon sendo avaliado segmento anterior e posterior.

A angiografia por tomografia de coerência óptica (OCTA) é um método de imagem tridimensional rápido, fácil, não invasivo e tem o objetivo de visualizar a estrutura vascular da retina. A OCTA é realizada em poucos segundos sem injeção de corante e sem causar desconforto ao paciente.

Apresentando o software de detecção OCTARATM de análise de taxa de angiografia OCT da Topcon, quando combinada com a OCT de fonte de varredura, oferece uma ferramenta de imagem multimodal extremamente sensível capaz de visualizar a estrutura vascular da retina e coroide.

3.5 Análise estatística

Nessa etapa da pesquisa, foram analisados os dados obtidos nos exames clínicos e estudos neurofisiológicos mediante estatística descritiva, comparando as idades de início de sintomas dos pacientes de acordo com a distribuição dos resultados.

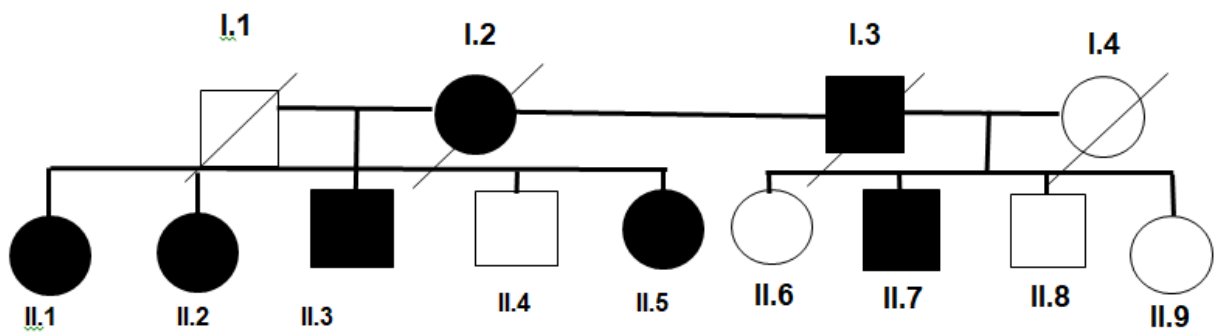
3.6 Revisão bibliográfica

Foi realizado uma revisão de neurologia do TTR e correlacionados os achados clínicos, neurológicos e oftalmológicos com a evolução da doença e, sempre que possível, os tratamentos empregados. Também se revisou brevemente alguns aspectos epidemiológicos, etiológicos e mecanismos básicos das diferentes manifestações oftalmológicas. Os estudos foram selecionados por meio de pesquisas avançadas no PubMed, usando palavras-chave como polineuropatia amilóide familiar, olho, complicações / manifestações oftalmológicas, transtirretina. Também pesquisamos subtipos de doenças específicos observados em pacientes com mutações TTR, por ex. Síndrome *sicca*, glaucoma, opacidades vítreas, íris recortada e angiopatia amilóide. Todos os estudos com resumos publicados e texto completo em português, inglês, francês, espanhol e alemão foram inicialmente selecionados e as referências mais relevantes selecionadas. Sites médicos listando as diferentes mutações de TTR e correlações fenotípicas foram pesquisados para auxiliar na diferenciação fenotípica. Essa revisão bibliográfica deu origem ao paper de revisão em anexo. (GONDIM *et al.*, 2020).

4 RESULTADOS

4.1 Heredograma

Figura 12 – Heredograma



Fonte: Dados da pesquisa

Primeira geração (I)

- a) I.1 – Paciente afetada falecida acometida pela doença
- b) I.2 – Paciente não realizou o teste genético, mas certamente não portador da doença
- c) I.3 – Paciente não realizou o teste genético, mas certamente não portadora da doença
- d) I.4 – Paciente afetado falecido acometido pela doença

Segunda Geração (II)

- a) II.1 – Paciente portadora da doença em atividade
- b) II.2 – Paciente portadora da doença em atividade
- c) II.3 – Paciente afetado
- d) II.4 – Paciente não positivo em teste genético
- e) II.5 – Paciente afetado
- f) II.6 – Paciente não positivo em teste genético
- g) II.7 – Paciente portador da doença em atividade
- h) II.8 – Paciente recusou-se a fazer o teste genético
- i) II.9 – Paciente recusou-se a fazer o teste genético

FAMÍLIA GERAÇÃO I

Na primeira geração, encontramos 2 pacientes afetados, 1 testado e 1 somente por laudo, ambos falecidos, incluindo 1 inicialmente diagnosticada incorretamente com CIDP. A paciente feminina foi a primeira a realizar o teste genético, porém não foi beneficiada com o tratamento proposto, tendo falecido pouco tempo depois ao diagnóstico. Componente do sexo masculino, irmão da I.1 faleceu sem avaliação genética, porém seu quadro clínico era característico da doença.

FAMÍLIA GERAÇÃO II

Em 2 ramos familiares da segunda geração, 5 de 9 foram positivos (7 testados). Olho seco foi o primeiro sintoma de PAF em pelo menos 3/5 pacientes afetados na segunda geração. Os 2 pacientes afetados mais velhos tinham polineuropatia sensitivo-motora assimétrica, mas sem queixas autonômicas significativas. Os 2 parentes adicionais tinham ambos os olhos secos; o mais jovem é um homem sem queixas adicionais; e a outra, uma mulher de 57 anos com uma polineuropatia sensitivo-motora leve nas pernas. Três dos 5 estão sendo tratados com Tafamidis®.

Tabela 2 – Estudo Eletroneurofisiológico

Paciente	LD	CMAP distal	VC distal	F	H	LD	CMAP distal	VC distal	LD	SNAP	VC
Paciente II. 1 MMII D/E Tibial	2.8/3.1	17.1/14.9	55.4	34.6	26.1/26.1	Fibular 2.6/2.4	6.7/7	59.4	Sural 1.9/1.8	12.4/15.2	59.4/6 1.1
Paciente II. 1 MMSS D/E Mediano	2.4//2.8	8.8/8.7	59.5	23.9	----	Ulnar 2.3/2.1	8/11.2	59.5	Radial1.0	27.4	69
Paciente II. 2 MMII D/E Tibial	3.6/3.3	13.7/14.9	48.1/40.2	40.7/40.9	28..2/29	Fibular 3..3/3.4	0.4/0.3	51/60.4	Sural 2.2/2.8	13.4/6.8	54/47. 3
Paciente II.2 MMSS D/E Mediano	2.3/2.4	6.3/5.6	53.6/64.7	21.4/20.4	-	Ulnar 2.5/2.6	11.3/9.4	65.5/74.5	Radial 1.6/1.2	55.7/71.6	64.5/8 7
Paciente II.3 MMSS D/E Tibial	3.8/4.4	6.4/10.8	48/48	45.8/50.4	32.0/29.9	Fibular 3.9/6.4	6.1/1.4	45/43	Sural 2.9/3.5	9/5	45/37
Mediano	2.3/2.4	6.3/5.6	53.6/64.7	21.4/20.4	-	Ulnar 2.5/2.6	11.3/9.4	65.5/74.5	Radial 1.6/1.2	55.7/71.6	64.5/8 7
Paciente II. 7 MMII D/E Tibial	2.7/3.3	15.5/12.2	53.2	47.5	30.7/29.1	Fibular 4.2/3.5	5.8/4,4	59.1	Sural 2.3/2.3	12.5/12.2	57.1/5 8.1
Mediano	2.6/3.9	9.1/7.7	61.2/65.9	24.7	-	Ulnar 2.3/2.8	7.1/8.7	62.5	Radial 1.2	29.1	75

Fonte: dados da pesquisa.

AValiação CLÍNICA NEUROOFTALMOLÓGICA

TRONCO 1

Paciente II.1

Sexo feminino, 45 anos, com história de olhos secos desde a segunda década de vida (1º sintoma da doença). Com idade de 26 anos desenvolveu úlcera de córnea em olho esquerdo, não sabe referir a causa, relata que apresentou dor em olho esquerdo, procurou assistência médica e foi informada da gravidade do caso, tendo feito tratamento clínico sem melhora importante. Realizou transplante de córnea no ano de 2002, tendo como seqüela quadro de glaucoma secundário (Figura 13), sendo necessário trabeculectomia (cirurgia para controle do glaucoma). Em 2006 teve falência do transplante e necessitou novo transplante de córnea, não obtendo êxito cirúrgico, com quadro de cegueira irreversível.

Paciente refere que chegou a pesar 63 kg, que teve uma perda de peso de mais de 18 kg em um período curto de tempo, associado a episódios de diarreia. Sem outras queixas autonômicas ou sensitivas (urinárias ou síncope). Realizou teste do enrugamento cutâneo em 2018, que mostrou diminuição do enrugamento (0-0-1-1 média 0.5), caracterizando assim neuropatia com envolvimento de fibras finas autonômicas (Figura 8).

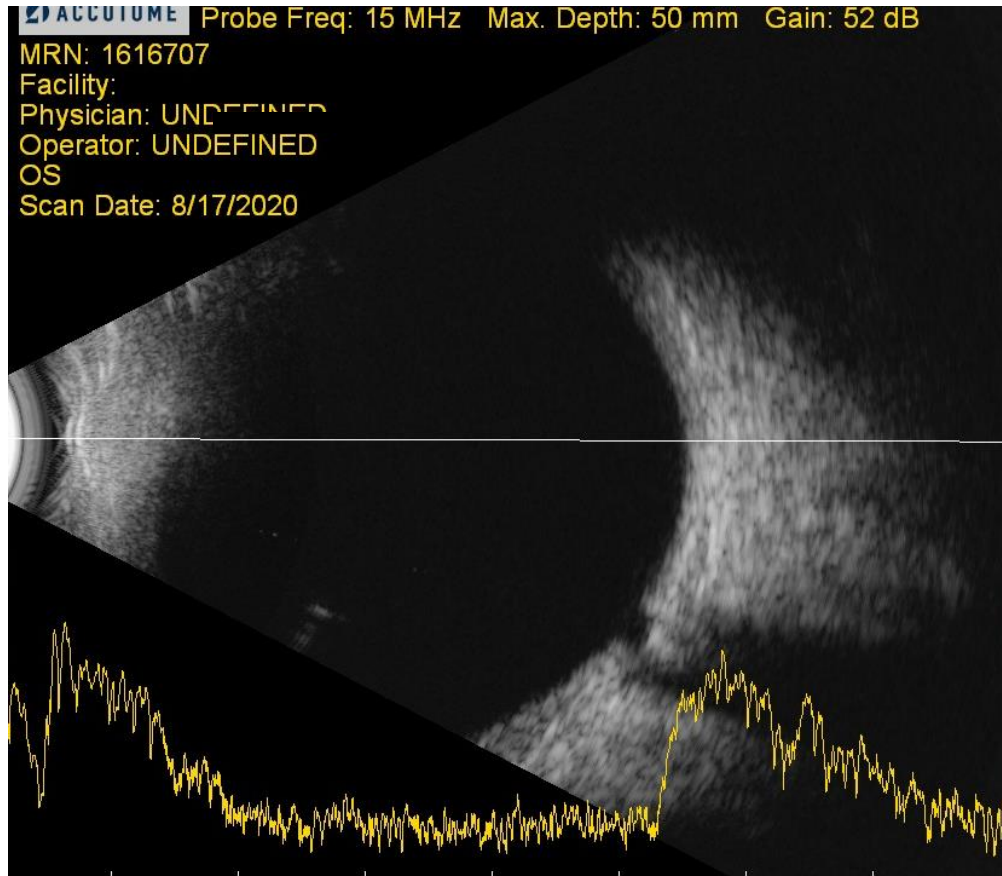
Realizou dois exames de eletroneuromiografia, que não demonstraram anormalidades com amplitudes motoras dos medianos, apesar de normais tendendo a diminuição bilateralmente (Tabela 2). ECG e ecocardiograma também normais, bem como função renal.

Paciente apresenta acuidade visual dentro da normalidade em olho direito (OD), porém ao realizar o exame de OCT segmento posterior apresentou lesões hiper-reflexivas no nível das células ganglionares e nas camadas plexiformes internas, como possível depósito de amilóide (Figura 16).

Observar que o exame OCT (Figura 16) foi realizado no mês de Agosto de 2020, ainda em pandemia de COVID-19, sendo proposto por alguns Centros de Oftalmologia que haveria processo inflamatório retiniano decorrente da infecção em camada ganglionar retiniana, com imagem sugestiva de hiperreflexia em camada

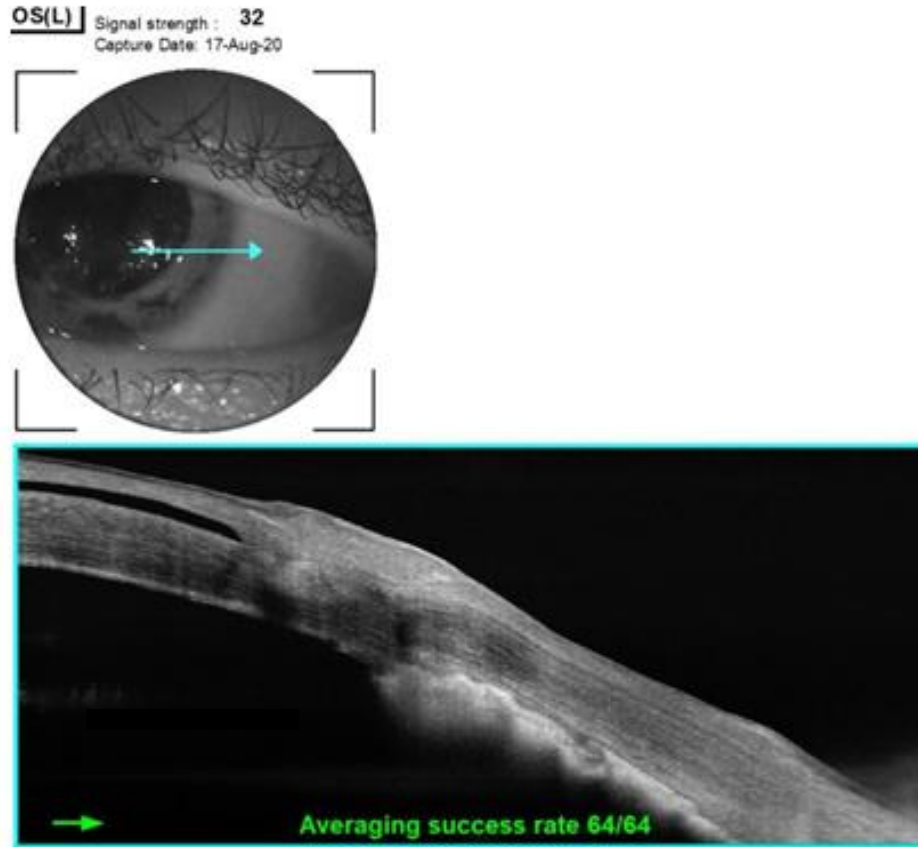
ganglionar. Diante do fato foi realizado o teste para COVID, RTPCR onde não foi detectado o vírus, como também a paciente negava qualquer sintomatologia.

**Figura 13 – Ultrassom ocular olho esquerdo paciente II.1:
opacidade vítrea e aumento da escavação do nervo óptico**



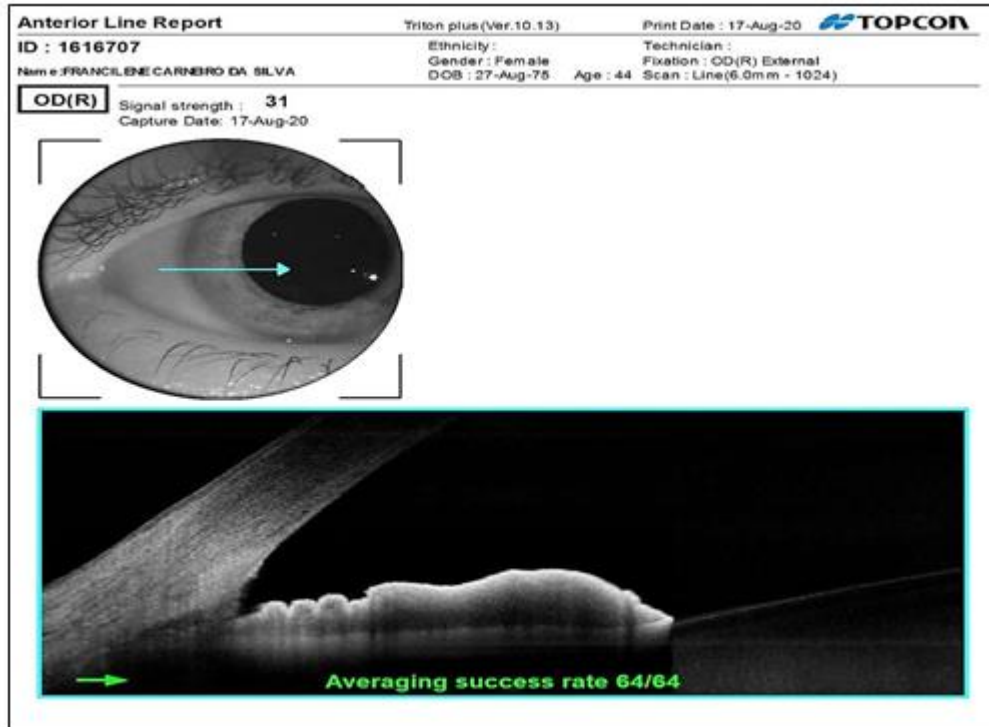
Fonte: dados da pesquisa.

Figura 14 – OCT segmento anterior paciente II.1: córnea transplantada, com descompensação corneana, falência de transplante com área de fibrose em ângulo iridocorneano



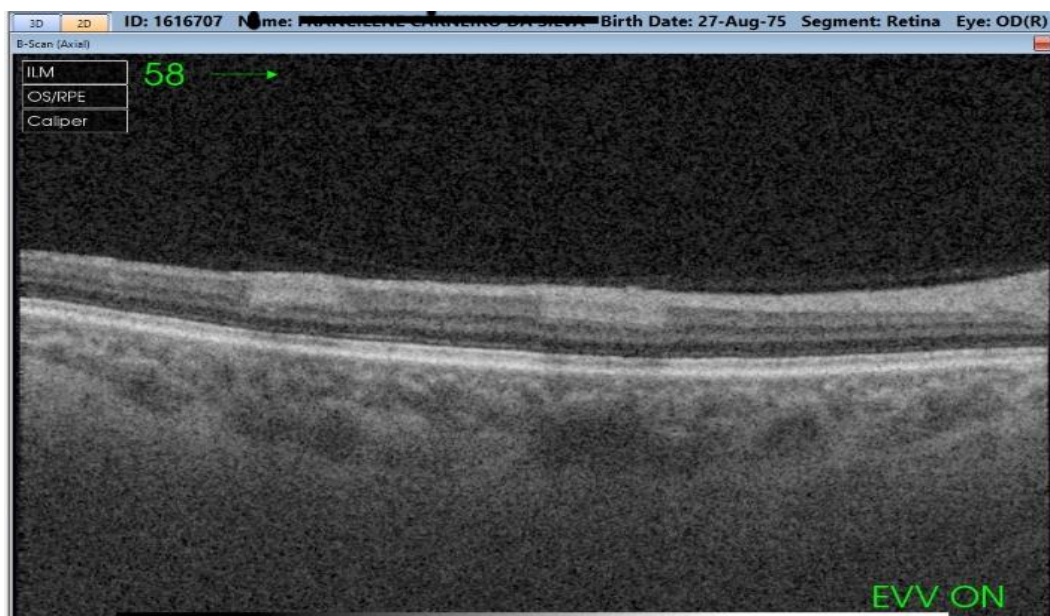
Fonte: dados da pesquisa.

Figura 15 – OCT segmento anterior OD paciente II.2: não evidenciado qualquer alteração, ângulo aberto, sem presença de amiloide em córnea e/ou segmento anterior



Fonte: dados da pesquisa.

Figura 16 – OCT segmento posterior OD paciente II.1: Presença de lesões hiper-reflexivas no nível das células ganglionares e nas camadas plexiformes internas



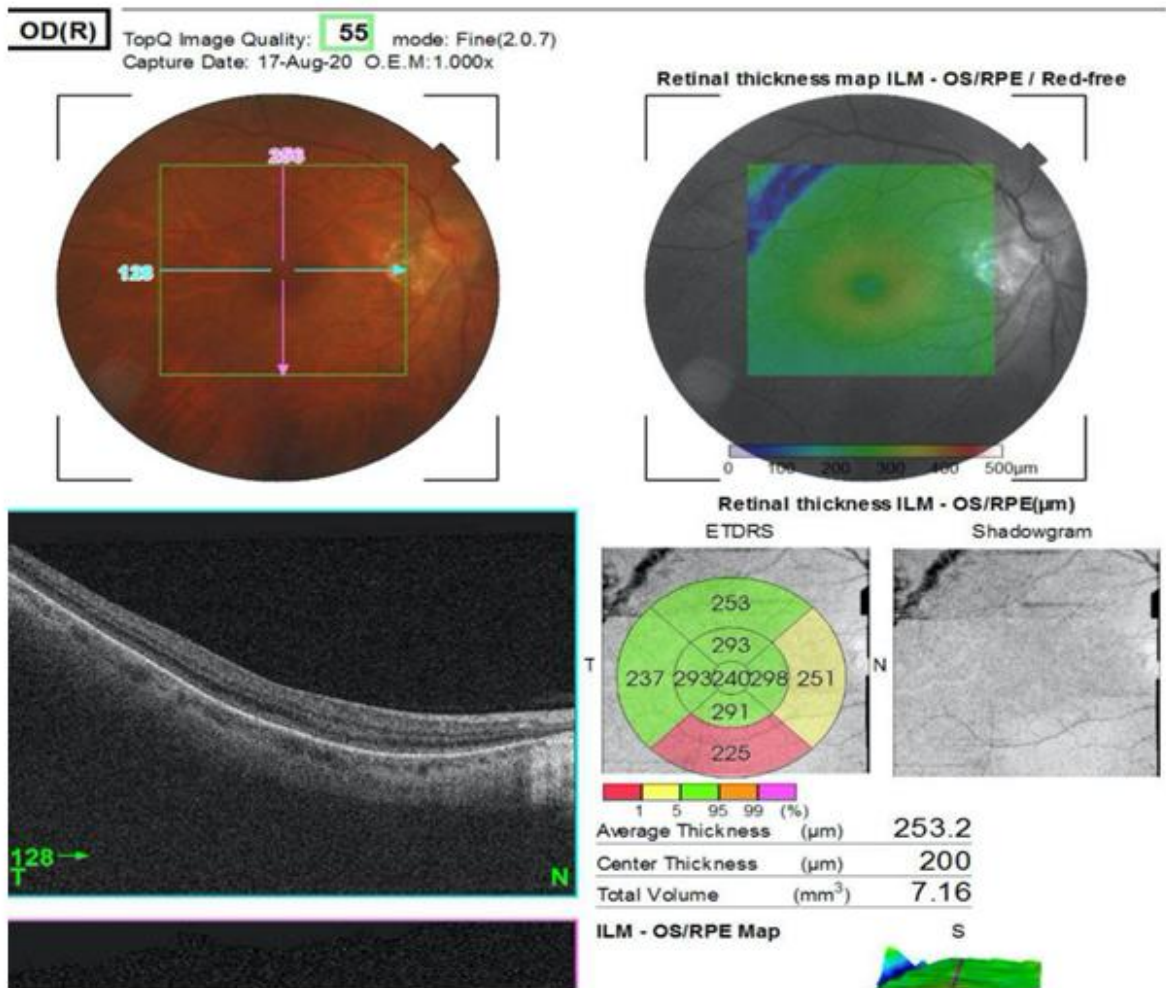
Fonte: dados da pesquisa.

Paciente II.2

Paciente com 58 anos, história de olhos secos por 10 anos e fadiga. Também apresenta parestesias nos dedos. Sem queixas autonômicas, exceto constipação relatado em última consulta. Realizou teste do enrugamento cutâneo em 2018, que mostrou ausência completa de enrugamento, caracterizando assim neuropatia com envolvimento de fibras finas autonômicas (Figura 8). Fez dois exames de eletroneuromiografia, o primeiro normal e o segundo mostrou diminuição das amplitudes evocadas motoras dos nervos fibulares e limítrofes nas amplitudes dos nervos surais sensitivos (Tabela 2). ECG mostra bloqueio de ramo direito (9.2018). Ecocardiograma normal, bem como função renal normal.

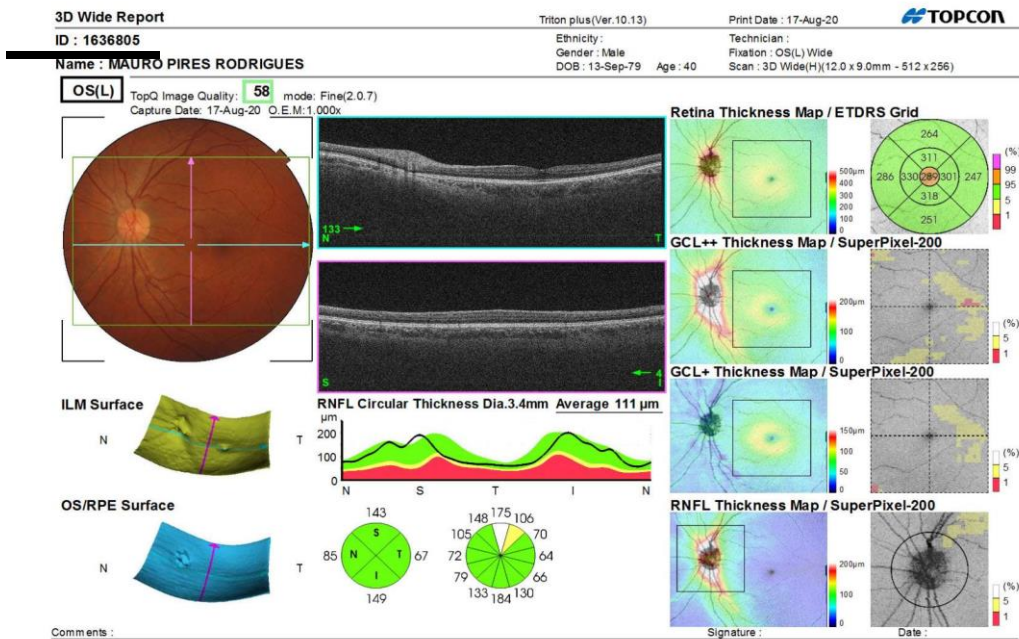
Exame neurológico mostrando palidez do nervo óptico OE e paralisia facial com padrão periférico à E, Tinel bilateral, padrão em bota e luva, Vibração 5.0 nos MMII e 7.5 nos MMSS, padrão em bota (100 vs. 30%) e luva (100 vs. 50%), associado a nervos ulnares palpáveis bilateralmente), hiporreflexia generalizada, vibração 6.0 nos MMII e 7.5 nos MMSS, hipoestesia nas distribuição dos medianos bilateralmente. Vem fazendo uso de Tafafamidis® desde 2019, inicialmente tendo se queixado de tonturas após o uso da medicação.

Figura 17 – OCT segmento posterior OE II.2: Presença de atrofia peripapilar em ambos os olhos por alta miopia



Fonte: dados da pesquisa.

Figura 18 – OCT segmento posterior olho esquerdo II.6: exame dentro da normalidade



Fonte: dados da pesquisa.

Tabela 3 – Achados clínicos e oftalmológicos em 02 troncos da mesma família

1º TRONCO				
SEXO	IDADE	ACHADOS CLÍNICOS	EXAME NEUROLÓGICO	OUTROS
F	66	PNSM, sintomas GI, cardiomiopatia, FA, olho seco	Neuropatia assimétrica severa	CIDP atípico, CSF proteína alta
F	44	perda de peso, diarreia, olho seco, tx córnea	EMG NI, TE AN	Em uso de Tafamidis®
M	56	deficiência de marcha, dor, sem achados oculares	neuropatia SM Assimetria	PNSM Assimetria, TE AN, uso de Tafamidis®
F	58	Queixas sensoriais, H de paralisia facial, OV	Paralisia facial, PNSM distal	PNSM pouco simétrica, TE AN, uso de Tafamidis®
2º TRONCO				
SEXO	IDADE	ACHADOS CLÍNICOS	EXAME NEUROLÓGICO	OUTROS
M	72	faleceu várias doenças severas, mas nenhuma formalmente avaliada por neurologista	Não realizado	Sem avaliações
M	41	Olho Seco	Perda sensitiva distal (bota em luva)	EMG NI
M	54	deficiência de marcha	EI hiporreflexia, padrão de luva	Paciente não quis continuar o acompanhamento

Fonte: dados da pesquisa.

Abreviações: AN: anormal; FA: fibrilação atrial; EMG: eletromiografia; H: historia; EI: extremidade inferior; NI: normal; OV: opacidade vítrea; PNSM: polineuropatia sensoriomotor; TE: Teste enrugamento Tx: transplante OV: opacidade vítrea.

Tabela 4 – Manifestações neurológicas presentes em pacientes provenientes do primeiro tronco familiar

MANIFESTAÇÕES	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Sexo	F	F	M	F
Idade	66	45	56	58
Polineuropatia	+	+	+	+
Teste Genético	Ile127ValTTR	Ile127ValTTR	Ile127ValTTR	Ile127ValTTR
TEC	-	+	+	+
Avaliação Autonômica	+	+	+	+
ENM	+	-	+	+

Fonte: dados da pesquisa.

Tabela 5 – Manifestações neurológicas presentes em pacientes provenientes do segundo tronco familiar

MANIFESTAÇÕES	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Sexo	M	M	M
Idade	Faleceu	41	54
Polineuropatia	Não avaliado	+	+
Teste Genético	Não avaliado	Ile127ValTTR	Ile127ValTTR
TEC	Não avaliado	+	+
Avaliação Autonomica	Não avaliado	+	+
ENM	Não avaliado	+	+

Fonte: dados da pesquisa.

Tabela 6 – manifestações oculares presentes em pacientes provenientes do primeiro e segundo tronco familiar

Sexo		F	F	M	M
Idade		45 anos	58 anos	41 anos	56 anos
Teste Genético		Ile127ValTTR	Ile127ValTTR	Ile127ValTTR	Ile127ValTTR
AV c/c	OD	20/20	20/25	20/20	20/25
	OE	Zero	20/25	20/20	20/25
T. Sensibilidade Contraste	OD	Fisiológico	Fisiológico	Fisiológico	Fisiológico
	OE	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica
T. Amsler	OD	Fisiológico	Fisiológico	Fisiológico	Fisiológico
	OE	Não se aplica	Fisiológico	Fisiológico	Fisiológico
Mov. Oculares	OD	Fisiológico	Fisiológico	Fisiológico	Fisiológico
	OE	Fisiológico	Fisiológico	Fisiológico	Fisiológico
T Schirmer	OD	++/4+	Fisiológico	+++/4+	-
	OE	+++/4+	Fisiológico	+++/4+	-
TBUT	OD	++/4+	Fisiológico	+++/4+	Fisiológico
	OE	+++/4+	Fisiológico	+++/4+	Fisiológico
T. Lissamina	OD	+/4+	Fisiológico	++/4+	Fisiológico
	OE	+++/4+	Fisiológico	++/4+	Fisiológico
Iris fenestrada	OD	-	-	-	-
	OE	-	-	-	-
Amilóide vítrea	OD	Presente	-	-	-
	OE	Presente	-	-	-
Catarata	OD	-	-	-	-
	OE	Não se aplica	-	-	-
Glaucoma	OD	+	-	-	-
	OE	-	-	-	-
Amilóide Retiniana	OD	+ (camada ganglionar)	-	-	-
	OE	-	-	-	-
Vasculopatia retiniana	OD	-	-	-	-
	OE	-	-	-	-

Fonte: dados da pesquisa.

II. 3 (Irmão mais velho)

Paciente com 56 anos idade, Com 40 anos de idade, começou a apresentar dificuldade de deambular. Sem outras queixas autonômicas ou sensitivas (urinárias ou síncope). Realizou teste do enrugamento cutâneo em 2018, que mostrou ausência completa de enrugamento, caracterizando assim neuropatia com envolvimento de fibras finas autonômicas. Fez dois exames de eletroneuromiografia, que mostraram polineuropatia sensitivo-motora assimétrica, acometendo os membros inferiores e com discretos elementos desmielinizantes. ECG e ecocardiograma normais. Teste do enrugamento cutâneo anormal (diminuído), sem atrofia.

Tem exame neurológico mostra padrão em bota e luva assimétrico (100 vs. 20), vibração normal nos MMII diapasão de Rydel-Seiffer (7.5 de 8.0 MMSS e discretamente diminuída nos MMII - à direita 5.5 e 5.0 à esquerda), normorreflexia, Tinel positivo bilateral, nervos ulnares palpáveis, levemente espessados. Fraqueza dos nervos tibiais anteriores bilateralmente, level. Vem fazendo uso de Tafamidis® desde 2019. Sem achados oculares.

Segundo Tronco

Paciente I.3

Paciente faleceu aos 69 anos com atrofia generalizada, restrito ao leito, incapaz de se levantar, com envolvimento respiratório. Também tinha artralguas, queimação nos pés e faleceu após 6 anos de sintomatologia.

Paciente II.7

Paciente com história de olhos secos desde o diagnóstico. Sem outras queixas autonômicas ou sensitivas (urinárias ou síncope), exceto dormência ao pedalar sua bicicleta. Realizou teste do enrugamento cutâneo em 2018, que não mostrou anormalidades. Um exame de eletroneuromiografia que não demonstrou anormalidades. ECG e ecocardiograma também normais, bem como função renal.

Tem exame neurológico poserior ao diagnóstico que mostra discreta redução tátil distal nos membros superiores e inferiores e discreta redução do reflexo córneo-palpebral bilateralmente. Restante normal, incluindo força, reflexos e vibração (diapasão de Rydel-Seiffer 7.5/8 bilateralmente). Tinel negativo.

Vem fazendo uso de Tafamidis® desde 2019, inicialmente tendo se queixado de tonturas após o uso da medicação.

Uma irmã fez o teste e testou negativa para PAF, outros 2 irmãos optaram por não serem testados. Nenhum deles tem sintoma de PAF.

Paciente II..8

Paciente de 54 anos que após testar positivo, paciente não compareceu mais e não realizou novas avaliações. Tinha padrão em bota e luva e hiporreflexia generalizada no exame neurológico. Não realizou exame oftalmológico.

5 DISCUSSÃO

5.1 Epidemiologia

Inicialmente considerada restrita a Portugal, Suécia, ex-colônias portuguesas (por exemplo, Brasil) e alguns outros países considerados parceiros comerciais portugueses (por exemplo, Japão, Chipre) onde a mutação Val30Met é mais prevalente, mais tarde ficou claro que o TTR-PAF é muito mais difundido. Estimativas de 2018 indicam prevalência mundial entre 5.526-38.468 indivíduos (ADAMS *et al.*, 2019). No entanto, outras descobertas em outros países apontam para um número muito maior de pacientes com PAF em todo o mundo, especialmente considerando as formas com envolvimento cardíaco predominante. Como pode ser visto na Tabela 7, várias mutações têm distribuição geográfica mais restrita e conjuntos particulares de manifestações fenotípicas. A prevalência dos diferentes subtipos de doenças oculares também varia de acordo com as mutações e distribuição geográfica, conforme detalharemos com mais cuidado (Tabela 7).

Presença da mutação p.Ile127Val na ancestralidade cearense estudada neste trabalho mostra que a PAF está difundida no Brasil e que esta mutação antes não relatada em trabalhos científicos está presente em nossa comunidade.

Tabela 7 – Lista das mutações da transtirretina associadas a achados oculares com a respectiva origem étnica e achados sistêmicos associados

(continua)

Mutação	Origem	Ref Neurológicas	Achados Oftalmológicos
Exon 2			
Cys10Arg (p.Cys30Arg)	Hungria/EEUU	NP, H 77	OV
Asp18Glu (p.Asp38Glu)	EEUU	NP, H 26, 78	OV, vasos retinianos
Val30Gly (p.Val50Gly)	EEUU	NP, LM, 8, 79	OV, glaucoma, uveíte intermediária
Val30Met (p.Val50Met)	Portugal	Classica, predom. NP 23, 58, 73	KCS,OV, AC, Pupila Δs
Phe33Ile (p.Phe53Ile)	EEUU, Judaico.	NP 26, 33	OV
Phe33Val (p.Phe53Val)	C, EEUU	NP 80	OV
Phe33Cys (p.Phe53Cys)	Polonia, EEUU	NP, C, K 80	OV (primeira manifestação)

Tabela 7 – Lista das mutações da transtirretina associadas a achados oculares com a respectiva origem étnica e achados sistêmicos associados

(continuação)

Mutação	Origem	Ref Neurológicas	Achados Oftalmológicos
		Arg34Gly (p.Arg54Gly)	Kosovo NP, STC
	OV, glaucoma neovascular		69
Lys35Thr (p.Lys55Thr)	C, Judaico	NP, STC, C 82	OV
Ala36Pro (p.Ala56Pro)	C, Gr, IT, J, EEUU	OMV, NP, 52, 74,	OV, vasculite retiniana, hemorragia vítrea
Trp41Leu (p.Trp61Leu)	Russia, EEUU	S, NP 84	OV; catarata SCP
Gly47Arg (p.Gly67Arg)	EEUU, It.	NP, STC, C, LM 26	OV
Exon 3			
Thr49Ala (p.Thr69Ala)	IT, Franca	NP, C 85	OV: <i>pseudopodia lentis</i> ;
Ser50Arg (p.Ser70Arg)	J, Mexico	NP, C 86	Olho seco em 18%
Gly53Ala (p.Gly73Ala)	I	NP, C, K, LM, OM 87	OV, envolvimento retina
Glu54Gly (p.Glu74Gli)	I	NP, C 26, 88 r	OV, hemorragia subconjuntival retiniana/angiopatia
Glu54Lys (p.Glu74Lys)	J, Turquia	NP, C 89	OV
Leu55Arg (p.Leu75Arg)	A	NP, LM 82	OV
Leu55Gln (p.Leu75Gln)	S	NP, C, STC 90	Glaucoma, OV, catarata
Leu55Pro (p.Leu75Arg)	C, D, A, EEUU	NP agressiva , C 91	CCS, OIN, depósito amilóide OV, pupila Δ s, GL
Leu58Arg (p.Leu78Arg)	J	NP, C, STC 92	OV
Phe64Ser (p.Phe84Ser)	Canada (I), I	LM, C, STC, N, 93	OV, cegueira, síndrome Horner
Gly67Arg (p.Gly87Arg)	Bangladesh	NP 50	CCS, OV lã de vidro, AC
Lys70Glu (p.Lys90Glu)	Finlandia	NP, STC 94	OV, glaucoma, catarata
Val71Ala (p.Val191Ala)	F, Espanha	NP, C, K 51	OV, hemorragia retiniana
Ser77Tyr (p.Ser97Tyr)	F, A, EEUU	NP, C, K 63	linfangiectasia Conjuntival
Gly83Arg (p.Gly103Arg)	China (Han)	NP, C 95, 96	OV, glaucoma, xeroftalmia, discoria
Ile84Ser (p.Ile104Ser)	Hungria, S,EEUU	NP, C 97	OV
Glu89Lys (p.Glu109Lys)	Japao	NP, STC, C 64	CCS, OV, microangiopatia vitrea

Tabela 7 – Lista das mutações da transtirretina associadas a achados oculares com a respectiva origem étnica e achados sistêmicos associados

(conclusão)			
Mutação	Origem	Ref Neurológicas	Achados Oftalmológicos
Exon 4			
Ile107Val (p.Ile127Val)	Br,Japao,EEUU	NP, C 39	CCS
Tyr114Cys (p.Tyr134Cys)	Japao, EEUU	NP, LM, C, miopatia	Pupilla Δs, glaucoma,
55, 65, 70	angiopatia OV, OVCR		.

Fonte: dados da pesquisa.

BR: Brasil, C: China; OVCR: oclusão veia central da retina; STC: síndrome tunel do carpo; H: Holanda; A: Alemanha; Gr: Grecia; C: coração; CCS: Ceratoconjunctivite seca; It: Italia; OIN: oftalmoplegia internuclear; J: Judaico; R: doença renal; GAA: glaucoma angulo aberto; OMV: oculomeningovascular; NP: neuropatia periférica; S: Suíça I: Inglaterra; HV: hemorragia vitrea; OV: opacidade vítrea; AC: angiopatia conjuntival.

5.2 Visão geral dos mecanismos de doença

TTR é um transportador de proteína para tiroxina e proteína de ligação ao retinol. É também conhecida como pré-albumina e é sintetizada principalmente pelo fígado. No entanto, a TTR é a única proteína produzida pelo plexo coróide (portanto, presente no líquido cefalorraquidiano e no soro), sendo também produzida pelo epitélio pigmentar retiniano e ciliar (ADAMS *et al.*, 2020). TTR é formado por 4 subunidades idênticas (tetrâmero) com um peso molecular de 55 k Da. Cada subunidade é formada por 127 aminoácidos dispostos em 8 folhas β antiparalelas (A-H). Ele contém um canal central com 2 sítios de ligação da tiroxina, mas apenas um está ocupado em condições fisiológicas. A proteína madura é formada após clivagem de uma sequência de 20 aminoácidos. Portanto, há uma diferença de nomenclatura quando se considera a tradução do AA inicial ou após a clivagem de 20 aminoácidos, e a mutação mais comum é Val30Met na nomenclatura antiga, mas renomeada como p.ATTRVal50Met, considerando a clivagem da sequência inicial de 20 AA.

Mutações de TTR causam instabilidade molecular e dobramento incorreto de proteínas. As fibrilas amilóides TTR agregam-se no espaço extracelular. A morfologia das fibrilas depende do tipo de mutação. Na doença de início precoce, as fibrilas são espessas e longas e nas formas de início tardio, as fibrilas são geralmente curtas e finas (ADAMS *et al.*, 2020). Posteriormente, devido à quebra da barreira hemato-nervosa, as proteínas se depositam nos nervos e se acumulam em

outros órgãos, dependendo da mutação, principalmente rins, coração, olhos, meninges e cérebro (ADAMS *et al.*, 2020).

5.3 Achados neurológicos

Os pacientes avaliados nos dois troncos familiares apresentam quadro neurológico variável como observamos nos resultados desde polineuropatia sensitivo motora assimétrica, a queixas autonômicas, como perda de peso por diarreia e outra paciente com constipação.

Como afirmamos anteriormente, a polineuropatia amilóide familiar devido à mutação Val30Met TTR (AKA como FAP) foi descrita pela primeira vez como uma polineuropatia, com envolvimento inicial de fibras finas (tipo C) levando a perda sensorial (dor, dormência e parestesias) e comprometimento autonômico precoce, ou seja, disfunção erétil, diarreia, constipação ou diarreia e constipação alternada e hipotensão ortostática (SCHMIDT *et al.*, 2018). O comprometimento motor e finalmente o emagrecimento seguiram a progressão clínica, levando à morte 15-20 anos após os primeiros sintomas. Em Portugal, tornou-se claro que para além deste curso precoce e progressivo mais lento, existia outra forma caracterizada por início tardio e progressão mais rápida (óbito em 10-15 anos). Outra característica muito comum é a presença da síndrome do túnel do carpo (SCHMIDT *et al.*, 2018).

Formas menos comuns de neuropatia incluem fenótipos marcados por envolvimento motor predominante, incluindo fasciculações, mimetizando esclerose lateral amiotrófica, observada no Japão (mutação Ile127Val) (CARR *et al.*, 2019). A doença também pode mimetizar polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica, levando a tratamento inadequado com imunossupressão, fato que observamos na primeira paciente identificada que antes do teste genético tinha como suposta patologia CIPD. Outro importante fenótipo de neuropatia é a neuropatia assimétrica, simulando mononeurite múltipla e levando ao diagnóstico incorreto de hanseníase. Às vezes, o diagnóstico pode ser desafiador quando o fenótipo de neuropatia se sobrepõe a outras formas de neuropatia criptogênica axonal ou a pessoa tem fatores de risco adicionais para neuropatia, como diabetes, deficiência de vitamina B12 ou histórico de abuso de álcool (CARR *et al.*, 2019). Outro fator de confusão é o diagnóstico de estenose da coluna lombar, que pode retardar significativamente o diagnóstico em pacientes idosos (PETERSEN *et al.*, 1997). Embora a estenose

espinhal seja um diagnóstico diferencial importante, as mutações de TTR também têm sido associadas à estenose espinhal, ou seja, depósitos amilóides, pelo menos contribuindo para a estenose espinhal lombar (PETERSEN *et al.*, 1997).

Mutações de TTR também podem causar envolvimento do sistema nervoso central. O envolvimento cardíaco com insuficiência cardíaca e arritmias cardíacas pode determinar acidentes vasculares isquêmicos e hemorrágicos que podem progredir para demência vascular (ADAMS *et al.*, 2020; CARR *et al.*, 2019; HORNSTEN *et al.*, 2010).

5.4 Achados cardíacos e não oftalmológicos adicionais

Com a progressão da doença, a PAF causa uma ampla gama de manifestações cardíacas, incluindo cardiomiopatia restritiva, insuficiência cardíaca com distúrbios de condução progressivos (MILNER *et al.*, 2019). Essas condições também podem levar à morte súbita devido a arritmias cardíacas e também acidente vascular cerebral (ZHANG *et al.*, 2017). É importante ressaltar que algumas mutações causam envolvimento cardíaco predominante, com envolvimento neuropático mínimo ou não clinicamente significativo (YAMAMOTO; YOKOCHI, 2019). Entre as mutações mais comuns associadas ao envolvimento cardíaco predominante, Ser77Tyr, Thr60Ala, Val122Ile e Gly89Gln são provavelmente as mais comuns (ADAMS *et al.*, 2020; ROE *et al.*, 2007). Os leitores são encaminhados para revisões específicas sobre os padrões de envolvimento cardíaco e investigação cardíaca, uma vez que estão fora do escopo do presente trabalho (ROE *et al.*, 2007).

Observar que até o momento 01 paciente possui diagnóstico de fibrilação atrial, sem outros achados cardiológicos.

O escopo do envolvimento de TTR pode ser muito mais amplo, especialmente em estágios avançados e em subtipos de mutações. Nesse sentido, devem-se enfatizar as chamadas formas oculoleptomeningeas (LOBATO; ROCHA; 2012) e também o envolvimento renal (LESSELL *et al.*, 1975). As formas oculoleptomeningeas são mais comumente associadas a doenças do sistema nervoso central, incluindo demência, conforme afirmado anteriormente. Mais detalhes sobre o envolvimento ocular neste subtipo de TTR específico serão detalhados na próxima seção. A nefropatia é mais comum em pacientes com

neuropatia de início tardio e a microalbuminúria pode ser a primeira apresentação de PAF-TTR, em pacientes sem sintomas de neuropatia (LESSELL *et al.*, 1975). A doença renal também pode contribuir significativamente para a morte (LESSELL *et al.*, 1975).

5.5 Achados oftalmológicos

No artigo seminal de Corino de Andrade, anormalidades pupilares foram anotadas e representadas em um desenho. Ele descreveu uma aparência pupilar peculiar com contornos irregulares e bordas franjadas, bem como resposta direta e consensual à luz prejudicada (ANDRADE, 1952). No entanto, o termo “pupilas recortadas”, atualmente usado para descrever essas anormalidades peculiares ao PAF-TTR, foi criado pela primeira vez em 1975 por Leslell *et al.* (1975).

Historicamente, Navasquez e Treble (DE NAVASQUEZ, TREBLE, 1978) forneceram a primeira descrição de doença amilóide generalizada com envolvimento de nervos e olhos. Não é possível estabelecer claramente se eles relataram um caso de amiloidose hereditária ou secundária. No entanto, a idade (36 anos) e o curso da doença são muito consistentes com a doença TTR hereditária. Além do acentuado envolvimento autonômico com diarreia, impotência e emaciação, eles descreveram a doença pupilar: pupilas pequenas, regulares e centrais que não reagem à luz e apenas lentas na convergência. Um ano após o artigo na *Brain* de Corino de Andrade, Kantarjian e DeJong relataram um quadro mais consistente. Eles descreveram 2 irmãs com neuropatia periférica grave, alterações gastrointestinais, endócrinas e oculares. Suas pacientes exibiam perda progressiva da visão, exoftalmia bilateral com proptose acentuada (elas também sofriam de doença da tireoide), opacidades vítreas extensas, presença de exsudato ao longo dos vasos retiniais, pupilas dilatadas desiguais que reagem em acomodação, mas não à luz. Uma delas morreu, mas os olhos não foram examinados na autópsia e os autores também relataram que o pai de ambas havia morrido com quadro semelhante, incluindo exoftalmia bilateral e pupilas não reativas à luz (KANTARJIAN, DeJong, 1953). Poucos anos depois, Falls e colaboradores avaliaram 6 casos de PAF-TTR com envolvimento ocular, incluindo os mesmos 3 pacientes relatados por Kantarjian e DeJong, desta vez com um relato oftalmológico mais detalhado, uma vez que também eram da Universidade de Michigan, Ann Harbor, EUA (FALLS *et al.*, 1955).

Em sua revisão da literatura, eles afirmaram claramente que o envolvimento ocular era comum no PAF-TTR e estava presente em pelo menos 8% dos pacientes. Eles enfatizaram a possibilidade de hemorragias retinianas, deposição de amiloide nas paredes da artéria central da retina e vasos ciliares curtos posteriores (FALLS *et al.*, 1955). Além de relatos detalhados da descrição das opacidades vítreas, glaucoma foi relatado em um terço dos pacientes. Kaufman foi o primeiro a descrever a natureza amilóide nas opacidades vítreas (KAUFMAN, 1958). No entanto, apenas décadas depois, os depósitos de amiloide foram isolados do vítreo por meio de uma técnica previamente usada para diferenciar a amiloidose em sedimentos urinários (DAMMACO *et al.*, 2020). Vallat e colegas avaliaram os depósitos de amiloide vítreo de um homem de 35 anos e forneceram uma descrição em microscopia eletrônica de sedimentos do corpo vítreo com o padrão ultraestrutural fibrilar de amilóide (DAMMACO *et al.*, 2020).

5.5.1 Epidemiologia

Em pacientes com PAF-TTR, os achados oftalmológicos são variáveis, dependendo da mutação específica. Conforme mencionado anteriormente, os primeiros relatos já revelavam uma prevalência de achados oftalmológicos em torno de 8% (KAUFMAN, 1958). Como pode ser visto na Tabela 2, a literatura mais recente descreve o envolvimento dos olhos em 1% dos pacientes com PAF-TTR (ISHIDA *et al.*, 2017). Na maioria dos casos, o envolvimento ocular clinicamente relevante é tardio no curso da doença, mas há relatos de doenças oculares como a primeira manifestação de PAF-TTR (BEIRÃO *et al.*, 2015). Até à data, a maior série de avaliações oftalmológicas em PAF-TTR foi realizada em 513 portadores da mutação Val30Met de Portugal (KIMURA *et al.*, 2013). Infelizmente, este estudo é tendencioso pelo fato de que 72% dos pacientes clinicamente afetados já fizeram transplante de fígado.

O estudo mostrou que o envolvimento ocular era assimétrico e nenhuma anormalidade ocular fora observada nos pacientes assintomáticos (7%). O tempo de ruptura do filme lacrimal e as anormalidades no teste de Schirmer foram os achados mais comuns (79,5 e 67%), seguidos por deposição de amilóide na íris (38,4%), deposição de amilóide na cápsula anterior do cristalino (32,9%), íris denteada (27,9%), glaucoma (20%), amiloidose vítrea (17,4%), vasos conjuntivais anormais

(14%) e angiopatia retiniana amiloidótica (4%). Teste de Schirmer anormal, íris denteada e amiloidose vítrea foram mais comuns em pacientes mais velhos. Os pacientes transplantados tiveram mais deposição de amiloide na íris, cápsula anterior do cristalino e amiloidose vítrea quando comparado a pacientes não transplantados. O glaucoma foi freqüentemente associado à íris denteada. A angiopatia amiloidótica retinal também foi frequentemente associada à amiloidose vítrea. As primeiras manifestações oculares presentes após 5 anos de evolução da doença foram o teste de Schirmer anormal e o tempo de ruptura do filme lacrimal (KIMURA *et al.*, 2013). A angiopatia amilóide retiniana começou lentamente após 10 anos. Em 2 séries japonesas - de Kimura (N = 49) (24) e Ando (N = 37) (KIMURA *et al.*, 2013) - os vasos conjuntivais anormais foram ligeiramente mais prevalentes do que a ceratoconjuntivite seca. Kimura relatou opacidade vítrea em 35%, deposição de amiloide ao longo da pupila em 31% e glaucoma em 20% (KIMURA *et al.*, 2013).

Em contraste, a série da Mayo Clinic de Reynolds *et al.* (2017) relatou doença ocular em apenas 24% dos pacientes, com predominância do sexo feminino. Amiloidose vítrea estava presente em 100%, glaucoma em 19%, vasos retinianos tortuosos em 15% e ceratite neurotrófica em 8% (REYNOLDS *et al.*, 2017).

Didaticamente, o envolvimento ocular no PAF-TTR pode ser dividido de acordo com os mecanismos: 1. Efeitos diretos e secundários da neuropatia autonômica e sensorial; 2. Efeitos diretos e secundários da deposição de TTR sistêmica e ocular e 3. Alterações oftalmológicas vasculares induzidas pela produção alterada de TTR. Existem poucas revisões gerais disponíveis sobre o envolvimento dos olhos em PAF-TTR, que também são relevantes (ISHIDA, 2017; MARTINS *et al.*, 2015; RAMAKRISHNAN *et al.*, 1999; Rousseau *et al.*, 2013; SANDGREN, 1995; VENKATESH, 2017; FERREIRA, 2019).

5.5.2 Doenças predominantemente devidas à neuropatia sensitiva e autonômica

5.5.2.1 Diminuição da produção de lágrimas ceratoconjuntivite seca

Conforme descrito anteriormente, “olhos secos” são considerados a manifestação oftalmológica mais comum no PAF-TTR (KIMURA *et al.*, 2003), demonstrada por tempo de ruptura lacrimal anormal e teste de Schirmer em até 80%

dos pacientes. Além disso, é também a manifestação mais precoce e frequentemente não é diagnosticada até causar prejuízo significativo (TIBUSSEK *et al.*, 2018). Na verdade, olhos secos que levam à ceratoconjuntivite seca são o sintoma ocular mais frequente em pacientes com a forma inicial da doença (TIBUSSEK *et al.*, 2018).

No entanto, a maior série até o momento documentou uma prevalência geral mais alta em todas as formas da doença e vinculou o teste de Schirmer anormal e o tempo de rompimento do lacrimejamento (BUT) a um quadro misto de envelhecimento, depósitos amilóides e neuropatia (KIMURA *et al.*, 2003).

Alacrimia devido à neuropatia autonômica foi claramente documentada em várias condições, como a síndrome de Allgrove (OKAJIMA *et al.*, 1978). No entanto, olhos secos não foram considerados devido à diminuição do lacrimejamento relacionado à neuropatia autonômica em PAF-TTR. Diversas publicações chamaram a atenção para o comprometimento sensorial causado pelo envolvimento das fibras sensoriais no PAF-TTR como o responsável pela ceratoconjuntivite seca (KIMURA *et al.*, 2003; INADA, 1984). Outros autores propuseram que os depósitos de TTR nas glândulas lacrimais seriam a causa (EZAWA *et al.*, 2018). Depósitos de TTR foram descritos no PAF-TTR, mas principalmente em estágios avançados (De Carvalho Mendes Castenheira *et al.* (2017). Uma vez que a ceratoconjuntivite seca pode ser encontrada no início do curso da doença, a deposição de amiloide não pode ser o principal fator contribuinte para a síndrome seca em pacientes com PAF-TTR. Ceratoconjuntivite seca é a complicação mais importante da diminuição do lacrimejamento e foi descrita a predominância do sexo feminino (KIMURA *et al.*, 2003). A chamada neuropatia neurotrófica tem sido atribuída ao envolvimento do nervo trigêmeo (BEIRÃO *et al.*, 2013).

Nos nossos resultados relatamos uma paciente com PAF-TTR devido à mutação p.Ile127Val com úlceras de córnea repetidas, que foram tratadas por 2 transplantes de córnea, levando à perda completa da visão em um dos olhos Gondim FAA *et al.* (2020).

Essas condições devem ser tratadas com uso de lágrimas artificiais, higiene das pálpebras e dispositivos de oclusão ocular. No entanto, em pelo menos um estudo, colírios de ciclosporina (0,05%) trataram com sucesso 5 pacientes com doença de olho seco grave (refratário a lágrimas artificiais e tampões lacrimais) devido a PAF-TTR após transplante de fígado (SALL *et al.*, 2000). Nenhum efeito

colateral da ciclosporina foi relatado. Nesta publicação, os autores destacaram a possibilidade de disautonomia da glândula lacrimal e das glândulas lacrimais acessórias (disfunção da glândula de Meibolmius). Os mecanismos exatos da ciclosporina para o tratamento da ceratoconjuntivite não são totalmente conhecidos, mas podem incluir a supressão dos processos inflamatórios, com redução do dano corneano e recuperação da integridade do epitélio corneano, bem como redução do dano nervoso (SALL *et al.*, 2000).

5.5.2.2 Anormalidades pupilares

Como apontado anteriormente, Corino de Andrade foi o primeiro a relatar alterações pupilares na PAF (contornos irregulares e bordas franjadas com resposta prejudicada à convergência, estímulos luminosos diretos e consensuais) (ANDRADE, 1952). A anisocoria foi muito prevalente em sua série, com respostas preservadas à atropina e ausência de resposta à pilocarpina. Quando Leslell e colaboradores cunharam o termo “pupilas recortadas”, eles propuseram que isso era resultado de envolvimento parassimpático (nervos ciliares) ou do músculo esfínteriano (LESSEL *et al.*, 1975). Okajima e colaboradores relataram envolvimento pós-ganglionar simpático principalmente e, em menor extensão, envolvimento simpático pré-ganglionar, mas não foram capazes de detectar disfunção ocular parassimpática (OKAJIMA *et al.*, 1987).

Rubinow relatou pupilas recortadas em 17/24 pacientes norte-americanos com fundo genético diverso e PAF (RUBINOW *et al.*, 1986). Nenhum paciente apresentou opacidades vítreas ou depósito de amilóide na córnea, e a condição não foi mais prevalente em mulheres ou considerada um sinal precoce de PAF. No Japão, Kimura e colaboradores relataram pupilas recortadas em 8% (8 olhos de 5 pacientes) (KIMURA *et al.*, 2003). Ando reconheceu anormalidades pupilares em 43,2%; diminuição do reflexo de luz (23,2%); deformidade (21,6%); deposição de amiloide na borda pupilar (18,9%) e diminuição do reflexo de luz e proximal (2,7%) (ANDO *et al.*, 1997).

O envolvimento pupilar progrediu para 81% no seguimento. Houlden e colaboradores avaliaram as anormalidades pupilares em pacientes com neuropatias hereditárias. Em sua série, a PAF teve um grande percentual de envolvimento pupilar, com 50% dos pacientes com Horner bilateral e 12,5% com pupilas tônicas

(HOULDEN *et al.*, 2009). A mutação mais frequente em sua série foi Ala60 (ascendência irlandesa) e 2 pacientes com Val30Met tinham pupilas normais. No geral, a contribuição dos depósitos amilóides para as anormalidades pupilares é menos importante do que o envolvimento autonômico, mesmo para pupilas recortadas (RUSESCU *et al.*, 2018). Glaucoma é outro possível fator contribuinte (BEIRAO *et al.*, 2015; KIMURA *et al.*, 2003; ROUSSEAU *et al.*, 2013).

Não foi observada qualquer alteração pupilar nos pacientes avaliados nesta pesquisa.

5.5.3 Amiloidose vítrea e depósito de transtirretina ocular

Logo após o reconhecimento do PAF-TTR, os oftalmologistas notaram que os depósitos de amiloide levam a opacidades vítreas (KAUFMAN, 1958). A TTR foi identificada no endotélio da córnea, cápsula do cristalino, epitélio da íris, epitélio pigmentar da retina, epitélio pigmentar ciliar e fibras nervosas da retina, exceto no cristalino e lágrimas (BEIRAO *et al.*, 2015; RAMAKRISNAN *et al.*, 1999; DWORK *et al.*, 1990; ONG *et al.*, 1990). Ela se liga ao retinol à proteína de ligação ao retinol e níveis mais elevados estão presentes na retina e no vítreo (RAMAKRISNAN *et al.*, 1999). Por ser produzida pelo epitélio pigmentar da retina e pelo fígado, não estava claro se os depósitos de TTR no olho eram inteiramente do epitélio pigmentar ou de deposição sistêmica ou mesmo de amiloide do tipo selvagem. A TTR Val30Met mutante não pode cruzar a barreira hemato-ocular (BEIRAO *et al.*, 2015). No entanto, a doença ocular persistente após o transplante de fígado aponta para o epitélio pigmentar como a principal fonte (BEIRAO *et al.*, 2015). A TTR está diminuída no diabetes com hipertensão e aumentada na leucemia e carcinoma (RAMAKRISNAN *et al.*, 1999). A TTR também pode ser produzida localmente pelo plexo coróide levando à doença TTR leptomeníngea (ANDO *et al.*, 2004).

Opacidades vítreas em PAF-TTR são geralmente bilaterais e assimétricas (VENKATESH *et al.*, 2017; LATASIEWICZ *et al.*, 2015). A incidência de opacidades vítreas em PAF-TTR varia de 5,4 a 35% entre as diferentes séries (VENKATESH *et al.*, 2017). Pode ser observada na neuropatia PAF-TTR de início tardio, envolvimento leptomeníngeo e do SNC ou, mais raramente, envolvimento oftalmológico puro (DAMMACO *et al.*, 2020). A amiloidose vítrea é um importante diagnóstico diferencial de uveíte (TERRIER *et al.*, 2017).

Os pacientes geralmente se queixam de visão turva e moscas volantes, com grau variável de perda de visão indolor progredindo de meses a anos e dependente da densidade da deposição de amiloide (TERRIER *et al.*, 2017; ZAMBARAKJI; CHARTERIS, 2005). A fundoscopia revela opacidade vítrea branco-amarelada compatível com depósitos amiloides (TERRIER *et al.*, 2017; ZOU *et al.*, 2013). Alguns autores descrevem as opacidades vítreas como a alteração ocular mais comum na mutação Val30Met de início tardio e detalham pelo menos 4 tipos de depósitos amilóides: *pseudopodia lentis*, fibrilas, opacidades esféricas e opacidades pré-vasculares (VENKATESH *et al.*, 2017). Vários adjetivos têm sido usados para descrever a aparência típica do amiloide vítreo: tipo folha, tipo filme, tipo banda, tipo teia de aranha, tipo lã de vidro, tipo algodão e tipo fibrila fibrosa (SANDGREN, 1995). Em 4 pacientes com mutação Val30Met de Portugal e amiloidose vítrea, a visão turva foi o primeiro sintoma de PAF e precedeu os achados neurológicos pela metade (MONTEIRO *et al.*, 1991). Os pacientes apresentavam depósitos amilóides no vítreo com arranjo rendado e fixações no cristalino posterior por meio de palmilhas (*pseudopodia lentis*) e anel cinza perifoveal visto por fundoscopia. A ecografia revelou descolamento de vítreo posterior (MONTEIRO *et al.*, 1991). *Pseudopodia lentis* (placas do pé) são opacidades na cápsula posterior do cristalino “que podem ser rastreadas através do vítreo transparente até a rede cinza-esbranquiçada do vítreo opacificado” (HITCHINGS, 1976; TRIPATHI, 1976). Em uma família com mutação Phe33Ile TTR (p.Phe53Ile), foi encontrada em 90% dos pacientes (VENKATESH *et al.*, 2017). O grau de opacidades vítreas foi graduado por Koga *et al.* (2003) em 3 estágios: 1. Leve: opacidades vítreas leves sem diminuição da acuidade visual ou visão turva; 2. Moderada: opacidades vítreas causando um fundo ocular velado, mas ainda visível, com diminuição da acuidade visual, visão turva ou ambos; 3. Grave: opacidades amplas e densas que tornam quase impossível a observação do fundo ocular. Na tomografia de coerência ocular de lente posterior, os *pseudópodes lentis* podem ter a aparência de “erupções solares” (ROUSSEAU *et al.*, 2019).

A vitrectomia é um dos melhores tratamentos e freqüentemente necessária (se associada com deficiência visual), para remover amiloide da cavidade vítrea (DOFT *et al.*, 1987). Na série de 10 cirurgias de vitrectomia conduzidas por Venkatesh *et al.* (2017), 100% apresentaram adesão hialóide intraoperatória e vítreo tipo lã de vidro e apenas um paciente apresentou glaucoma

como complicação. O depósito de amiloide não foi a causa de glaucoma neste paciente e a recorrência dos depósitos de amiloide não foi observada após um curto acompanhamento em nenhum paciente. A recorrência pode ser devido ao vítreo retrolental residual ou, mais provavelmente, à produção contínua de amiloide pelo epitélio pigmentar da retina (BEIRAO *et al.*, 2011). Embora a vitrectomia seja altamente eficaz, a recorrência pode ser tratada com vitrectomia repetida, agentes anti-VEGF e panfotocoagulação retiniana, que podem não ser eficazes (VENKATESH *et al.*, 2017). Na série de Reynolds (REYNOLDS *et al.*, 2017), a vitrectomia levou à melhora (2 apresentavam sintomas recorrentes), mas a duração do acompanhamento não foi fornecida para avaliação dos efeitos a longo prazo da vitrectomia. Monteiro e colaboradores relataram um melhor resultado de vitrectomia em pacientes mais jovens (MONTEIRO *et al.*, 1991), embora um paciente necessitasse de uma segunda vitrectomia após 41 meses, um desenvolveu catarata posteriormente e um apresentou perda visual parcial inexplicável. O prognóstico de vitrectomia se correlacionou com os níveis de transtirretina, sugerindo que a TTR pode ser usada como um marcador para avaliar a função retiniana (VAN AKEN *et al.*, 2009).

5.5.4 Glaucoma de ângulo aberto

O glaucoma crônico de ângulo aberto pode resultar de depósitos amiloides perivasculares conjuntivais e episclerais, pressão venosa episcleral elevada, depósitos de malha intratrabecular e depósitos na borda pupilar (MARTINS *et al.*, 2015). Sua prevalência variou de 5,4-27% (ROUSSEAU *et al.*, 2013) e já foi relatada em relatórios iniciais de PAF-TTR (FALLS *et al.*, 195). O glaucoma é uma ameaça muito séria em pacientes com PAF devido à sua rápida progressão para perda visual e refratariedade ao tratamento médico. Kimura e colaboradores (KIMURA *et al.*, 2013) observaram que o glaucoma secundário afetou um quarto dos pacientes, com idade média de 53,1 + 7,9 anos, e foi mais prevalente nas mutações não Val30Met em comparação com as mutações Val30Met. No entanto, não há nenhum estudo ligando mutações específicas ao desenvolvimento de glaucoma. O glaucoma também foi associado à deposição de amiloide (quando observada na borda da pupila marcava o início da doença) e opacidades vítreas (KIMURA *et al.*, 2013). Também esteve presente em todos os casos de pupilas recortadas (KIMURA

et al., 2013). Como em outras séries, o glaucoma progrediu mesmo após o transplante de fígado e os autores recomendaram a trabeculotomia com mitomicina C (0,4 mg / ml por 3-5 minutos no intra-operatório), que foi o tratamento cirúrgico preferido para o glaucoma em pacientes com PAF-TTR (KIMURA *et al.*, 2013). A trabeculotomia a laser seletiva ou completa foi considerada um tratamento alternativo (KAMAJI *et al.*, 2014). As complicações da trabeculectomia incluíram retinopatia descompressiva ocular (33%), encapsulação da bolha (48%) e 57% necessitaram de cirurgia adicional revisão da bolha ou nova trabeculectomia (KAMAJI *et al.*, 2014). Detalhes sobre o glaucoma secundário à formação neovascular são detalhados na próxima seção.

5.5.5 Alterações oftalmológicas vasculares induzidas pela produção alterada de TTR

Vários tipos de complicações vasculares retinianas foram descritas em pacientes portadores de PAF, além de distúrbios sistêmicos. A análise histopatológica revelou que pode ser detectado depósito amilóide significativo na parede dos vasos sanguíneos sistêmicos. No entanto, pouco se sabe sobre o envolvimento vascular nos tecidos oculares, como a conjuntiva e a retina. Recentemente, a atenção foi focada na produção de TTR na retina (INADA; OKAMURA, 1988), sendo um dos exames propostos a mensuração dos vasos retinianos para avaliação da microcirculação. Existem alguns relatos de que pacientes com hipotensão ortostática apresentam anormalidades nos vasos retinianos, como vasos retinianos tortuosos, arteríolas retinianas estreitas, dilatação das veias retinianas e diminuição da tensão vascular (GOLDBERG *et al.*, 1968). Assim, é possível que pacientes com PAF e distúrbios do sistema nervoso autônomo possam apresentar patofisiologia ocular anormal.

Anormalidades vasculares oculares (incluindo depósitos amilóides) foram observadas desde as primeiras publicações de PAF-TTR, mas a princípio não receberam grande atenção. A PAF-TTR pode determinar uma ampla gama de anormalidades vasculares que podem ser divididas em anormalidades vasculares conjuntivais e retina / coróides.

Ando foi provavelmente o primeiro a descrever a angiopatia microvascular conjuntival (ANDO *et al.*, 1992). Vasos conjuntivais anormais (geralmente bilaterais e puntiformes) foram encontrados em 86,1% da área límbica dos olhos, nenhum em pacientes assintomáticos com mutações TTR (ANDO *et al.*, 1992). Depósitos amilóides foram reconhecidos na própria superfície substancial da conjuntiva e na parede e área perivascular dos vasos conjuntivais (ANDO *et al.*, 1992). Outras séries relataram anomalias semelhantes em 61-75,7% (KIMURA *et al.*, 2003; ANDO *et al.*, 1997). Linfangiectasia conjuntival, ou seja, distensões dos vasos linfáticos da conjuntiva bulbar, também foram descritas em 3 pacientes com PAF-TTR (HAYEK *et al.*, 2019). Eles foram descritos após cicatrizes de trauma / cirurgia e doença de Fabry (HAYEK *et al.*, 2019). Eles foram relatados em mutações S77Y com vasos mostrando uma aparência de “colar de pérolas” (HAYEK *et al.*, 2019).

A doença retiniana significativa é menos comum do que a doença conjuntival, mas os depósitos de amiloide ao redor dos vasos retinianos e coróides são muito mais disseminados e podem estar presentes mesmo em indivíduos assintomáticos (DAMMACO *et al.*, 2020; ANDO *et al.*, 1997, ROUSSEAU *et al.*, 2013). Ando também relatou doença vascular da retina, com exsudatos de algodão em 8,7% e hemorragias retinianas em 26,1% (ANDO *et al.*, 1992). Em mutações com envolvimento cardíaco predominante (E89K), microangiopatia retiniana com vasculite retiniana levando a isquemia retiniana e hemorragia vítrea foi descrita como a primeira apresentação (SANDHU *et al.*, 2013). A doença vascular retiniana também pode causar edema macular e do disco óptico, mesmo em pacientes sem envolvimento vítreo (DIAS-SANTOS *et al.*, 2014). A angiografia de indocianina verde também pode demonstrar evidências de lesões vasculares coroidais ocultas, que podem causar hemorragias retiniais e microaneurismas em pacientes com mutações Val30Met e Y114C TTR-FAP (KOJIMA *et al.*, 2003; KAWAJI *et al.*, 2015). Por último, uma complicação final da doença vascular é o glaucoma secundário devido à neovascularização / alterações vasculares (DUNLOP; GRAHAN, 2002). Há um relato de glaucoma rubeótico após uma vitrectomia não complicada para o tratamento da amiloidose vítrea. (DUNLOP; GRAHAN, 2002). Este paciente apresentou uveíte de repetição e, devido à neovascularização da retina e extenso fechamento vascular da retina, desenvolveu glaucoma. Apesar do tratamento com fotocoagulação e cirurgia de implante Molteno e controle da pressão intraocular, a visão foi perdida. Outro relato detalhou as diferenças na patogênese do glaucoma,

em um caso devido à pressão venosa episcleral elevada devido a depósitos de amiloide conjuntival perivascular (NELSON *et al.*, 1999).

5.5.6 Complicações oftalmológicas em pacientes tratados com PAF-TTR

Embora a maior parte do TTR seja produzida pelo fígado, uma porcentagem menor é produzida pelo plexo coróide do cérebro, epitélio ciliar e epitélio pigmentar da retina. Portanto, não é surpreendente que na maior série Val30Met até o momento, as anormalidades em pacientes com e sem transplante de fígado foram semelhantes (BEIRÃO *et al.*, 2015). A amiloidose vítrea pode continuar a progredir após o transplante e o mesmo é verdadeiro para a angiopatia amilóide retiniana, uma vez que ambas estão associadas ao TTR mutante do líquido cefalorraquidiano e vítreo produzido pelo epitélio pigmentar da retina (BEIRÃO *et al.*, 2015; HARAOKA *et al.*, 2002; ANDO *et al.*, 2004).

Em pelo menos um paciente com mutação Val30Met, tratado com transplante de fígado, edema macular e do disco óptico associado a vazamento vascular da retina foram evidenciados e tratados com panfotocoagulação e injeção intravítrea de dexametasona de liberação lenta. Progressão de glaucoma, recidiva de glaucoma, depósitos de amiloide na margem pupilar, deposição de amilóide intracardíaco e leptomeníngea também foram relatados após o transplante de fígado (ANDO *et al.*, 2004). Poucos estudos descreveram que o Tafamidis® também não previne a progressão da doença ocular (BUXBAUM *et al.*, 2019; SALVI *et al.*, 2018), embora tenha sido observada uma tendência de diminuição da gravidade (BUXBAUM *et al.*, 2019).

5.6 Diretrizes para monitoramento oftalmológico em pacientes PAF-TTR

Pacientes com PAF-TTR com e sem transplante de fígado devem ter acompanhamento oftalmológico regular, uma vez que a probabilidade de envolvimento ocular grave em longo prazo é alta para ambos os grupos. Beirão e colegas (Beirão JM, 2015) sugeriram o seguinte cronograma de visitas: 1. Primeira consulta oftalmológica no momento do diagnóstico genético; 2. Avaliações repetidas a cada 2 anos em portadores assintomáticos; 3. Avaliação anual em pacientes sintomáticos.

Após o desenvolvimento de uma determinada anormalidade, os vasos conjuntivais anormais devem ser avaliados anualmente, disfunção lacrimal a cada 6 meses após a estabilização da doença e a cada 6 meses para deposição de amiloide na íris ou cápsula anterior do cristalino. Íris recortada, glaucoma (após estabilização da doença), amiloidose vítrea (após cirurgia, se necessário) e angiopatia retiniana (após terapia a laser) devem ser avaliados a cada 3 meses. A microscopia confocal *in vivo* para imagens de nervos da córnea pode auxiliar na avaliação concomitante de neuropatia de pequenas fibras e ajudar no manejo de pacientes com TTR-FAP (ROUSSEAU *et al.*, 2016).

6 CONCLUSÃO

O envolvimento ocular na PAF-TTR ainda é incompletamente elucidado, sendo importante no Brasil pela ancestralidade portuguesa. Os presentes achados são os primeiros relatos de disfunção oftalmológica na mutação p.Ile127Val. Tais alterações oculares são importantes para serem divulgadas na comunidade oftalmológica, para auxiliar no diagnóstico precoce conjunto com neurologistas e cardiologistas, bem como minimizar os déficits visuais precoces. O acompanhamento dos pacientes portadores da patologia deve ser multidisciplinar, com protocolo de acompanhamento para início de tratamento o quanto antes, evitando assim a morte precoce como também a perda da funcionalidade. Além disso, possibilita um planejamento pessoal e familiar.

REFERÊNCIAS

- ADAMS, D. *et al.* Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. **N. Engl. J. Med.**, v. 379, p. 11-21, 2018.
- ADAMS, D. *et al.* Rapid progression of familial amyloidotic polyneuropathy: a multinational natural history study. **Neurology**, v. 85, p. 675-682, 2015.
- ADAMS, D.; ANDO, Y.; BEIRÃO, J. M.; COELHO, T.; GERTZ, M. A.; GILLMORE, J. D.. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. **J Neurol.**, 2020.
- ADAMS, D.; KOIKE, H.; SLAMA, M.; COELHO, T. Hereditary transthyretin amyloidosis: a model of medical progress for a fatal disease. **Nat Rev Neurol.**, v. 15: p. 387-404, 2019.
- ANDO, E.; ANDO, Y.; MARUOKA, S.; SAKAI, Y.; WATANABE, S.; YAMASHITA, R. Ocular microangiopathy in familial amyloidotic polyneuropathy type I. **Graefes Clin Exp Ophthalmol.**, v. 230, p. 1-5, 1992.
- ANDO, E.; ANDO, Y.; OKAMURA, R.; UCHINO, M.; ANDO, M.; NEGI, A. Ocular manifestations of familial amyloidotic polyneuropathy type I: long term follow-up. **Br J Ophthalmol.**, v. 81, p. 295-298, 1997.
- ANDO, Y.; COELHO, T.; BERK, J. L.; CRUZ, M. V.; ERICZON, B. G.; IKEDA, S.; LEWIS, W.D.; OBICI, L.; PLANTÉ-BORDENEUVE, V.; RAPEZZI, C.; SAID, G.; SALVI, FABRIZIO. "Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians." **Orphanet J Rare Dis**, v. 8, n. 31, 2013.
- ANDO, Y.; TERAZAI, H.; NAKAMURA, M.; ANDO, E.; HARAOKA, K.; YAMASHITA, T. A different amyloid formation mechanism: de novo oculoleptomeningeal amyloid deposits after liver transplantation. **Transplantation.**, v. 77, n. 3, p. 345-349, 2004.
- BEIRÃO, J. M. *et al.* Ophthalmological manifestations in hereditary transthyretin (ATTR V30M) carriers: a review of 513 cases. **Amyloid**, v. 22, p. 117-122, 2015.
- BEIRÃO, J. M.; MATOS, M. E.; BEIRÃO, I. B.; COSTA, P. P.; TORRES, P. A. Topical cyclosporine for severe dry eye disease in liver-transplanted Portuguese patients with familial amyloidotic polyneuropathy (ATTRV30M). **Eur J Ophthalmol.**, v. 23, p. 156-163, 2013.
- BEIRÃO, J. M.; MATOS, M. E.; BEIRÃO, I. B.; COSTA, P. P.; TORRES, P. A. Recurrence of vitreous amyloidosis and need of surgical reintervention in Portuguese patients with familial amyloidosis ATTR V30M. **Retina**, v. 31, p. 1373-1377, 2011.

BEIRÃO, J. M.; MIRANDA, V.; PINHEIRO-TORRES, B.; COELHO, J.; MENÉRES M.; MENÉRES, P. Anterior chamber flare as an objective and quantitative noninvasive method for oculopathy in transthyretin V30M amyloidosis patients. **J Ophthalmol.**, e3727543, 2018.

BEIRÃO, J. M.; MOREIRA, L. V.; LACERDA, P. C.; VITORINO, R. P.; BEIRÃO, I. B.; TORRES, P. A.; COSTA, P. P. Inability of mutation transthyretin V30M to cross the blood-eye barrier. **Transplantation**, v. 34, p. 54-56, 2012.

BENSON, M. et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. **N. Engl. J. Med.**, p. 379, p. 22-31, 2018.

BLAKE, C. C.; GEISOW, M. J.; SWAN, I. D.; RERAT, C.; RERAT, B. Structure of human plasma prealbumin at 2–5 Å resolution. A preliminary report on the polypeptide chain conformation, quaternary structure and thyroxine binding. **J. Mol. Biol.**, v. 88, p. 1-12, 1974.

BUXBAUM, J. N.; BRANNAGAN, T. H.; BUADES-REINÉS, J.; CISNEROS, E.; CONCEIÇÃO, I.; KYRIAKIDES, T. Transthyretin deposition in the eye in the era of effective therapy for hereditary ATTRV30M amyloidosis. **Amyloid**, v. 26, n. 1, p. 10-14, 2019.

CAMPOS, E. C.; MELATO, M.; MANCONI, R.; ANTONUTTO, G. Pathology of ocular tissues in amyloidosis. *Ophthalmologica*. **Basel**, v. 181, p. 31-40, 1980.

CARR, A. S.; SHAH, S.; CHOI, D.; BLAKE, J.; PHADKE, R.; GILBERTSON, J. Spinal stenosis in Familial Transthyretin Amyloidosis. **J Neuromusc Dis.**, v. 6, p. 267-270, 2019.

CONNOLLY, J. O.; GILLMORE, J. D.; LACHMANN, H. J.; DAVENPORT, A.; HAWKINS, P. N.; WOOLFSON, R. G. Transthyretin Pro55, a variant associated with early onset, aggressive, diffuse amyloidosis with cardiac and neurologic involvement. **Hum Genet**, v. 89, p. 353-356, 1992.

CONNORS, L. H.; LIM, A.; PROKAEVA, T.; ROSKENS, V. A.; COSTELLO, C. E. Tabulation of human transthyretin (TTR) variants. **Amyloid**, v. 10, n. 3, p. 160-184, 2003.

COUTINHO, P., BARBOSA, A. Aspectos neurológicos da P.A.F. **Boletim do Hospital Sao Gerardo**, v.1, p. 27-34, 1976.

DAMMACO, R.; MERLINI, G.; LISCH, W.; KIVELA, T.; GIANCIPOLO, E.; VACCA, A.; DAMMACO, F. Amyloidose and ocular involvement: an overview. **Semin Ophthalmol.**, v. 35, n. 1, p. 7-26, 2019.

DE CARVALHO MENDES CASTENHEIRA, A. M.; VIVES, P. P.; AMMAAR, M. A. Neurotrophic Keratopathy in a patient with familial amyloidosis. **Arch Soc Esp Ophthalmol.**, v. 92, p. 447-450, 2017.

DEMIRCI, H.; SHIELDS, C. L.; EAGLE JR, R. C.; SHIELDS, J. A. Conjunctival amyloidosis: report of six cases and review of the literature. **Surv Ophthalmol.**, v. 51, n. 4, p. 419-433, 2006.

DIAS-SANTOS, A.; FERREIRA, J.; CUNHA, J. P. Macular and optic disc edema and retinal vascular leakage in familial amyloid polyneuropathy with a transthyretin Val30Met mutation: a case report. **J Med Case Reports**, v. 8, p. 327, 2014.

DOFT, B. H.; MACHEMER, R.; SKINNER, M.; BUETTNER, H.; CLARKSON, J. CROCK J, et al. Pars plana vitrectomy for vitreous amyloidosis. **Ophthalmol.**, v. 94, p. 607-611, 1987.

DOUGLAS, C.; SUVARNA, K.; REILLY, M. M.; HAWKINS, P. N.; HADJIVASSILIOU, M. A novel amyloidogenic transthyretin variant, Gly53Ala, associated with intermitente headaches and ataxia. **J Neurol Neurosurg Psych.**, v. 78, p. 193-195, 2007.

DUNLOP, A. A. S.; GRAHAN, S. L. Familial amyloidotic polyneuropathy presenting with rubeotic glaucoma. **Clin Experiment Ophthalmol.**, v. 30, p. 300-302, 2002.

DWORK, A. J.; CAVALLARO, T.; MARTONE, R. L.; GOODMAN, D. S.; SCHON, E. A.; HERBERT, J. Distribution of transthyretin in the rat eye. **Invest Ophthalmol Vis Sci.**, v. 31, n. 3, p. 489-496, 1990.

EZAWA, N.; KATOH, N.; OGUCHI, K.; YOSHINAGA, T.; YAZAKI, M.; SEKIJIMA, Y. **Eur J Nucl Med Mol Imaging**, v. 45, n. 3, p. 452-461, 2018.

FERREIRA, N. N.; DIAS, D. A. C.; CARVALHO, R. P. A.; COELHO, PARDAL, M. T. M. Re-intervention in de novo vitreous opacities after pars plana vitrectomy in familial amyloidotic polyneuropathy TTR Val30Met portuguese patients. **Retin Cases Brief Rep.**, v. 13, p. 273-278, 2019.

GAVIN, A.; COATS, C. J.; WALLACE, W.; FLAPAN, A. D. The challenging diagnosis of cardiac amyloidosis. **J R Coll Physicians Edinb.**, v. 38, p. 196-206, 2008.

GONDIM, F. A. A.; HOLANDA FILHA, J. G.; MORAES, M. O. "Dry eyes" as the first symptom of familial amyloid polyneuropathy (FAP) due to Ile127Val ATTR mutation. **Muscle and Nerve**, 2020. In Press.

GONZÁLEZ-DUARTE, A.; LEM-CARRILLO, M.; CÁRDENAS-SOTO, K. Description of transthyretin S50A, S52P and G47A mutations in familial amyloidosis polyneuropathy. **Amyloid.**, v. 20, n. 4, p. 221-225, 2013.

HANG, X.; LIU, Y.; YAN, X.; FANG, L.; FANG, Q.; ZHAO, D. Cerebral embolism secondary to cardiac amyloidosis: a case report and literature review. **Exp Ther Med.**, v. 14, p. 6077-6083, 2017.

HARAOKA, K.; ANDO, Y.; ANDO, E.; SUN, X.; NAKAMURA, M.; TERAZAKI, H. Presence of variant transthyretin in aqueous humor of a patient with familial amyloidotic polyneuropathy after liver transplantation. **Amyloid**, v. 9, n. 4, p. 247-51, 2002.

HAYEK, S.; ADAM, C.; ADAMS, D.; CAUQUIL, C.; BARREAU, E.; GUIOCHON-MANTEL, A. Conjunctival lymphangiectasia: a novel ocular manifestation of hereditary transthyretin amyloidosis. **Amyloid**, v. 26, n. 2, p. 94-95, 2019.

HITCHINGS, R. A.; TRIPATHI, R. C. Vitreous opacities in primary amyloid disease. A clinical, histochemical and ultrastructural report. **Br J Ophthalmol.**, v. 60, n. 1, p. 41-54, 1976.

HORNSTEN, R.; PENNLERT, J.; WIKLUND, U.; LINDQVIST, P.; JENSEN, S. M.; SUHR, O. B. Heart complications in familial transthyretin amyloidosis: impact of age and gender. **Amyloid**, v. 17, p. 63-68, 2010.

HOULDEN, H.; REILLY, M. M.; SMITH, S. Pupil abnormalities in 131 cases of genetically defined peripheral neuropathy. **Eye (Lond)**, v. 23, n. 4, p. 966-974, 2009.

IINES, M. *et al.* Epidemiology of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Portugal: a nationwide study. **Neuroepidemiology**, v. 51, p. 177-182, 2018.

IMASAWA, M.; TODA, Y.; SAKURADA, Y.; IMAI, M.; IJIMA, H. Vitreous opacities in a case of familial amyloidotic polyneuropathy associated with a transthyretin Lys54. **Acta Ophthalmol Scand.**, v. 82, p. 635-636, 2004.

INADA, K. Studies of human tear proteins. Distribution of specific tear prealbumin in lacrimal glands and other ocular adnexa. **Jpn J Ophthalmol.**, v. 28, n. 4, p. 315-330, 1984.

J. O. CONNOLLY, J. D.; GILLMORE, H. J.; LACHMANN, A.; DAVENPORT, P. N. HAWKINS AND R.G. WOOLFSON. Renal amyloidosis in intravenous drug users. **Q J Med.**, v. 99, p. 737-742, 2006.

JULIÃO, O. F.; MIGNONE, C. Amiloidose primária com comprometimentomeningo-radículo-neurítico. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 13, n. 1, p. 1-12, 1955.

KAMAJI, T.; INOUE, T.; HARA, R.; EIKI, D.; ANDO, Y.; TANIHARA, H. Long-term outcomes and complications of trabeculectomy for secondary glaucoma in patients with familial amyloidotic polyneuropathy. **PLOS One**, v. 9, n. 5, e96324, 2014.

KAWAJI, T.; ANDO, Y.; NAKAMURA, M.; YAMASHITA, T.; WAKITA, M.; ANDO, E. Ocular amyloid angiography associated with familial amyloidotic polyneuropathy caused by amyloidogenic transthyretin Y114C. **Ophthalmol.**, v. 112, p. 2212, 2005.

KILIC, L.; ERDEN, A.; SENER, Y. Z.; ARMAGAN, B.; SARI, A.; KALYONCU, U.; KARADAG, O.; AKDOGAN, A.; DOGAN, I.; APRAS BILGEN, S.; KIRAZ, S.; ERTENLI, I. Rituximab therapy in renal amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. **Biomolecules**, v. 8, n. 4, p. 136, 2018.

KOGA, T.; ANDO, E.; HIRATA, A.; FUKUSHIMA, M.; KIMURA, A.; ANDO, Y. Vitreous opacities and outcome of vitreous surgery in patients with familial amyloidotic polyneuropathy. **Am J Ophthalmol.**, v. 135, p. 188-193, 2003.

KOJIMA, A.; OHNO-MATSUI, K.; MITSUSASHI, T.; ICHINOSE, S.; NEMOTO, T.; AKASHI, T. Choroidal vascular lesions identified by ICG angiography in a case of familial amyloidotic polyneuropathy. **Jpn J Ophthalmol.**, v. 47, p. 97-101, 2003.

KRONBAUER, A. L.; SCHOR, P.; CARVALHO, L. A. V. Medida da visão e testes psicofísicos. **Arq Bras Oftalmol.**, v. 71, n. 1, p. 122-117, 2008.

KYLE, R. A. Historical review. Amyloidosis: a convoluted story British. **Journal of Haematology**, v. 114, p. 529-538, 2001.

LATASIEWICZ, M.; ADAN, A.; SOLÉ, M. Immunostaining images of transthyretin amyloid. **Can J Ophthalmol.**, v. 50, p. 384-387, 2015.

LEBARON, R. G.; BEZVERKOV, K. I.; ZIMBER, M. P.; PAVELEC, R.; SKONIER, J.; PURCHIO, A. F. Beta IG-H3, a novel secretory protein inducible by transforming growth factor-beta, is present in normal skin and promotes the adhesion and spreading of dermal fibro- blasts in vitro. **J Invest Dermatol.**, v. 104, p. 844-849, 1995.

LEVY, J.; HAWKINS, P. N.; ROWCZENIO, D.; GODFREY, T.; STAWELL, R.; ZAMIR, E. Familial amyloid polyneuropathy associated with the novel transthyretin variant Arg34Gly. **Amyloid**, v. 19, p. 201-203, 2012.

LIEPNIEKS, J. J.; WILSON, D. L.; BENSON, M. D. Biochemical characterization of vitreous and cardiac amyloid in Ile84Ser transthyretin amyloidosis. **Amyloid**, v. 13, n. 3, p. 170-177, 2006.

LIM, A.; PROKAEVA, T.; MCCOMB, M. E.; CONNORS, L. H.; SKINNER, M.; COSTELLO, C. E. Identification of S-sulfonation and S-thiolation of a novel transthyretin Phe33Cys variant from a patient diagnosed with familial transthyretin amyloidosis. **Prot Sci.**, v. 12, p. 1775-1786, 2003.

- LIU, T.; ZHANG, B.; JIN, X.; WANG, W.; LEE, J.; LI, J. Ophthalmic manifestations in a chinese Family with familial amyloid polyneuropathy due to a TTR Gly83Arg mutation. **Eye (Lord.)**, v. 28, n. 1, p. 26-33, 2014.
- LONG, D.; ZENG, J.; WU, L. Q.; TANG, L. S.; WANG, H. L.; WANG, H. Vitreous amyloidosis in 2 large mainland Chinese kindreds resulting from transthyretin variant Lys35Thr and Leu55Arg. **Ophthalmic Genet.**, v. 33, n. 1, p. 28-33, 2012.
- MARIANI, L. L. *et al.* Genotype-phenotype correlation and course of transthyretin familial amyloid polyneuropathies in France. **Ann. Neurol.**, v. 78, p. 901-916, 2015.
- MARTINS, A. C.; ROSA, A. M.; COSTA, E.; TAVARES, C.; QUADRADO, M. J.; MURTA, J. N. Ocular manifestations and therapeutic options in patients with familial amyloid polyneuropathy. **Bio Med Res Internat.**, e282405, 2015.
- MASCALCHI, M.; SALVI, F.; PIRINI, M. G.; D'ERRICO, A.; FERLINI, A.; LOLLI, F. Transthyretin amyloidosis and superficial siderosis of the CNS. **Neurology**, v. 53, p. 1498-1503, 1999.
- MENG, L.; LYU, H.; ZHANG, W.; LIU, J.; WANG, Z.; YUAN, Y. Hereditary transthyretin amyloidosis in eight chinese families. **Chin Med J.**, v. 128, n. 21, p. 2902-2905, 2015.
- MILNER, J.; TEIXEIRA, R. N.; MARINHO, A. V.; SILVA, N.; CALRETAS, S.; FERRÃO, J. Pacemaker implantation in Familial Amyloid Polyneuropathy: when and for whom? **J Interv Card Electrophysiol.**, v. 55, n. 2, p. 207-211, 2019.
- MONTEIRO, J. J.; MARTINS, A. F. F.; FIGUEIRA, A.; SARAIVA, M. J. M.; PINHO, C. P. Ocular changes in familial amyloidotic polyneuropathy with dense vitreous opacities. **Eye**, p. 99-105, 1991.
- MUSTONEN, T.; SCHMIDT, E. K.; VALORI, M.; TIENARI, P. J.; ATULA, S.; KIURU-ENARI, S. Common origin of the gelsolin gene variant in 62 Finnish AGel amyloidosis families. **Eur J Hum Genet.**, v. 26, p. 117-123, 2018.
- NELSON, A.; EDWARD, D. P.; WILENSKY, J. T. Ocular amyloidosis and secondary glaucoma. **Ophthalmology**, v. 106, p. 1363-1366, 1999.
- OBICI, L.; KUKS, J. B.; BUADES, J.; ADAMS, D.; SUHR, O. B.; COELHO, T.; KYRIAKIDES, T. European network for ttr-fap (ATTREUNET). "Recommendations for presymptomatic genetic testing and management of individuals at risk for hereditary transthyretin amyloidosis." **Curr Opin Neurol.**, v. 29, p. 27-35, 2016.
- OG, D. E.; DAVIS, J. T.; O'DAY, W. T.; BOK, D. Synthesis and secretion of retinol-binding protein and transthyretin by cultured retinal pigment epithelium. **Biochemistry.**, v. 33, n. 7, p. 1835-1842, 1994.

OKAJIMA, T.; NAGATA, J.; HATAMOTO, K.; KINOSHITA, Y.; TAKABA, Y.; TOKUOMI, H. Pharmacological studies of the pupils in familial amyloid polyneuropathy. **Ann Neurol.**, v. 4, p. 80-84, 1978.

PETERSEN, R. B.; GOREN, H.; COHEN, M.; RICHARDSON, S. L.; TRESSER, N.; LYNN, A. Transthyretin amyloidosis: a new mutation associated with dementia. **Ann Neuron.**, v. 41, p. 307-313, 1997.

RAIVIO, V. E.; JONASSON, J.; MYLLYKANGAS, L.; ALA-MELLO, S.; KANKURI-TAMMILEHTO, M.; KIURU-ENARI, S. A novel transthyretin Lys70Glu (p.Lys90Glu) mutation presenting with vitreous amyloidosis and carpal tunnel syndrome. **Amyloid**, v. 23, n. 1, p. 46-50, 2016.

RAMAKRISHNAN, S.; SULOCHANA, K. N.; PARIKH, S.; PUNITHAM, R. Transthyretin (prealbumin) in eye structures and variation of vitreous-transthyretin in diseases. **Ind J Ophthalmol.**, v. 47, p. 31-34, 1999.

REILLY, M. M.; ADAMS, D.; BOOTH, D. R.; DAVIS, M. D.; SAID, G.; LAUBRIAT-BIANCHINI, MI. Transthyretin gene analysis in European patients with suspected familial amyloid polyneuropathy. **Brain**, v. 118, p. 849-856, 1995.

REYNOLDS, M. M.; VEVERKA, K. K.; GERTZ, M. A.; DISPENZIERI, A.; ZELDENRUST, S. R.; LEUNG, N.; PULIDO, J. S. Ocular manifestations of familial transthyretin amyloidosis. **Am J Ophthalmol.**, v. 183, p. 156-162, 2017.

REYNOLDS, M. M.; VEVERKA, K. K.; GERTZ, M. A.; DISPENZIERI, A.; ZELDENRUST, S. R.; LEUNG, N.; PULIDO, J. S. Ocular manifestations of familial transthyretin amyloidosis. **Am J Ophthalmol.**, v. 183, p. 156-162, 2017.

ROE, R. H.; FISHER, Y.; EAGLE, J. R. R. C.; FINE, H. F.; CUNNINGHAM, J. R. Oculoleptomeningeal amyloidosis in a patient with a TTR Val30Gly mutation in the Transthyretin gene. **Ophthalmol.**, v. 114, p. 33-37, 2007.

ROUSSEAU, A.; BODAGHI, B.; LABETOULLE, M. Solar eruption in hereditary transthyretin amyloidosis. **Ophthalmol.**, v. 126, n. 3, p. 371, 2019.

ROUSSEAU, A.; CAUQUIL, C.; DUPAS, B.; LABBÉ, A.; BAUDOUIN, C.; BARREAU, E. Potential role of In Vivo confocal microscopy for imaging corneal nerves in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. **JAMA Ophthalmol.**, v. 134, n. 9, p. 983-989, 2016.

ROUSSEAU, A.; KASWIN, G.; ADAMS, D.; CAUQUIL, C.; THÉAUDIN, M. MINCÁHEVA, Z. Atteintes oculaires des neuropathies amyloïdes héréditaires liées à la transthyrétine. **J Français Ophthalmol.**, v. 36, p. 779-788, 2013.

RUBINOW, A.; COHEN, A. S. Scalloped pupils in familial amyloid polyneuropathy. **Arthritis Rheum.**, v. 29, n. 3, p. 445-447, 1986.

RUSESCU, B.; KERSCHEN, P.; DIEDERICH, N. J. Scalloped pupil in a patient with familial amyloid polyneuropathy. **JAMA Neurol.**, v. 75, n. 11, p. 1435-1436, 2018.

SAEKI, Y.; UENO, S.; YORIFUJI, S.; SUGIYAMA, Y.; IDE, Y.; MATSUZAWA, Y. New mutant gene (transthyretin Arg58) in cases with hereditary polyneuropathy detected by non-isotope method of single-strand conformation polymorphism analysis. **Biochem Biophys Res Commun.**, v. 180, n. 1, p. 380-385, 1991.

SALL, K.; STEVENSON, O. D.; MUNDORF, T. K.; REIS, B. L. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA Phase 3 Study Group. **Ophthalmology**, v. 107, p. 631-639, 2000.

SALVI, F.; SALVI, G.; VOLPE, R.; MENCUCCI, R.; PLASMATI, R.; MICHELUCCI, R. Transthyretin-related TTR amyloidosis of the vitreous body. **Ophthalmic Ped.**, v. 14, n. 1, p. 9-16, 1993.

SALVI, F.; VOLPE, R.; PASTORELLI, F.; BIANCHI, A.; VEILA, A.; RAPEZZI, C. Failure of tafamidis to halt progression of Ala36Pro TTR oculomeningovascular amyloidosis. **J Stroke Cerebrovasc Dis**, v. 27, n. 9, p. 212-214, 2018.

SANDGREN, O. Ocular amyloidosis, with special reference to the hereditary forms with vitreous involvement. **Surv Ophthalmol.**, v. 40, p. 173-196, 1995.

SANDHU, R.; WESTCOTT, M.; PAVESIO, C.; ROWCZENIO, D. M.; GILBERTSON, J. A.; GILMORE, J. D.; GIBBS, S. D. J. Retinal microangiopathy as an initial manifestation of familial amyloid cardiomyopathy associated with transthyretin E89K mutation. **Ret Cases & Brief Reports.**, v. 7, p. 271-275, 2013.

SCHMIDT, H. H. *et al.* Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. **Muscle Nerve**, v. 57, p. 829-837, 2018.

SCHMIDT, H. H.; WADDINGTON-CRUZ, M.; BOTTEMAN, M. F.; CARTER, J. A.; CHOPRA, A. S.; HOPPS, M. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. **Muscle & Nerve**, v. 57, n. 5, p. 829-837, 2018.

SCHREIBER, G. The evolutionary and integrative roles of transthyretin in thyroid hormone homeostasis. **Journal of Endocrinology**, v. 175, n. 1, p. 61-73, 2002.

SIPE, J. D.; COHEN, A. S. Review: history of the amyloid fibril. **J Struct Biol.**, v. 130, n. 2-3, p. 88-98, 2000.

SOLANO, J. M.; PULIDO, J. S.; SALOMAO, D. R. A rare transthyretin mutation (Asp18Glu) associated with vitreous amyloid. **Ophthalmic Genet.**, v. 28, p. 73-75, 2007.

STIX, B.; LEBER, M.; BINGEMER, P.; GROSS, C.; RÜSCHOFF, J.; FÄNDRICH, M.; SCHORDERET, D. F.; VORWERK, C. K.; ZACHARIAS, M. ALBERT ROESSNER, A. CHRISTOPH RÖCKEN Hereditary lattice corneal dystrophy is associated with corneal amyloid deposits enclosing C-terminal fragments of keratoepithelin. **Invest Ophthalmol Vis Sci.**, v. 46, p. 1133-1139, 2005.

TANSKANEN, M. "Amyloid" - historical aspects. *In*: FENG, D. (Org.). **Historical aspects, amyloidosis, intechopen.** [S.l.]: [s.n.], 2013. p. 3-24.

TEOH, H. L.; CHOWN, A.; WILDER-SMITH, E.P. Skin wrinkling for diagnosing small fibre neuropathy: comparison with epidermal nerve density and sympathetic skin Response. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 8, 79, n. 7, p. 835-837, 2000.

TERRIER, B.; COLOMBAT, M.; BEUGNET, C.; QUÉANT, A.; LONDON, J.; DAUDIN, J. Vitreous amyloidosis with autonomic neuropathy of the digestive tract associated with a novel transthyretin p.Gly87Arg variant in Bangladeshi patient: a case report. **J Med Case Reports.**, v. 11, p. 222, 2017.

TIBUSSEK, D.; GHOSH, S.; HUEBNER, A.; SCHAPER, J.; MAYATEPEK, E.; KOEHLER, K. "Crying without tears" as an early diagnostic sign-post of triple A (Allgrove) Syndrome: Two case reports. **BMC Pediatr.**, v. 18, n. 1, p. 6, 2018.

UEMICHI, T.; MURRELL, J. R.; ZELDENRUST, S.; BENSON, M. D. A new mutant transthyretin (Arg10) associated with familial amyloid polyneuropathy. **J Med Genet.**, v. 29, p. 888-891, 1992.

UEMICHI, T.; UITTI, R. J.; KOEPPEN, A. H.; DONAT, J. R.; BENSON, M. D. Oculoleptomeningeal amyloidosis associate with a new transthyretin variant Ser64. **Arch Neurol.**, v. 56, p. 1152-1155, 1999.

VAN, A. E.; DE LETTER, E. A.; VECKNEER, M.; DERYCKE, M.; VAN, E. T T.; GEERS, I. Transthyretin levels in the vitreous correlate with change in visual acuity after vitrectomy. **Br J Ophthalmol.**, v. 93, p. 1539-1545, 2009.

VENKATESH, P.; SELVAN, H.; SINGH, S. B.; GUPTA, D.; KASHYAP, S.; TEMKAR, S. Vitreous amyloidosis: ocular, systemic, and genetic insights. **Ophthalmol.**, v. 124, n. 7, p. 1014-1022, 2017.

WESTERMARK, P.; SLETTEN, K.; JOHANSSON, B.; CORNWELL, G. G., 3RD Fibril in senile systemic amyloidosis is derived from normal transthyretin. **Proceedings of the National Academy of Sciences U S A**, v. 87, n. 7, p. 2843-2845, 1990.

XIE, B.; CAI, S.; JIANG, M.; LI, H.; SU, G. Familial vitreous amyloidosis resulting from transthyretin variant Gly83Arg. **Acta Ophthalmol.**, v. 95, n. 6, p. 520-521, 2017.

YAMAMOTO, H.; YOKOCHI, T. Transthyretin cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment. **ESC Heart Failure**, v. 6, p. 1128-1139, 2019.

YAZAKI, M.; CONNORS, L. H.; EAGLE JR, R. C.; FEE, S. R.; SKINNER, M.; BENSON, M. D. Transthyretin amyloidosis associated with a novel variant (Trp41Leu) presenting with vitreous opacities. **Amyloid**, v. 9, p. 263-267, 2002.

YAZAKI, M.; VARGA, J.; DYCK, P. J. B.; BENSON, M. D. A new transthyretin variant Leu55Gln in a patient with systemic amyloidosis. **Amyloid**, v. 9, n. 4, p. 268-271, 2002.

ZAMBARAKJI, H. J.; CHARTERIS, D. G. Vitreous amyloidosis in alanine 71 transthyretin mutation. **Br J Ophthalmol.**, v. 89, n. 6, p. 773-774, 2005.

ZISKIN, J. L. *et al.* Neuropathologic analysis of Tyr69His TTR variant meningovascular amyloidosis with dementia. **Acta Neuropathol. Commun.**, v. 3, p. 43, 2015.

ZOU, X.; DONG, F.; ZHANG, S.; TIAN, R.; SUI, R. Transthyretin Ala36Pro mutation in a Chinese pedigree of familial transthyretin amyloidosis with elevated vitreous and serum vascular endothelial growth factor. **Exp Eye Res.**, v. 110, p. 44-49, 2013.

ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Declaro, por meio deste termo, que concordei em ser entrevistado(a) e participar no projeto de pesquisa intitulado “Análise da Correlação Genótipo-Fenótipo e Evolução Clínica de Pacientes com Polineuropatia Amiloidótica Familiar” desenvolvida pela Universidade Federal do Ceará.

Fui informado (a), ainda, de que a pesquisa é coordenada/orientada pelo Dr. Francisco de Assis Aquino Gondim, que pode ser encontrado no endereço: Rua Professor Costa Mendes, 1608 - Quarto Andar; ou contactado pelos telefones: (85) 33668052/ (85) 859872363. Que se eu tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, posso entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUWC – Rua Capitão Francisco Pedro 1290, Rodolfo Teófilo; fone: 3366-8589 – E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br ou com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará/COMEPE – Rua Cel. Nunes de Melo, 1127, Rodolfo Teófilo, Fortaleza CE 60.430-270; fone: (85) 3366-8344 – E-mail: comepe@ufc.br.

Afirmo que aceitei participar por minha própria vontade, sem receber qualquer incentivo financeiro ou ter qualquer ônus e com a finalidade exclusiva de colaborar para o sucesso da pesquisa. Fui informado(a) dos objetivos estritamente acadêmicos do estudo, que, em linhas gerais é estudar os problemas neurológicos e não neurológicos presentes em pacientes portadores de PAF, que pode constituir o avanço do conhecimento em relação às manifestações clínicas da PAF, conhecimento esse que poderá ser futuramente aplicado no Sistema de Saúde Único do país.

Fui também esclarecido (a) de que os usos das informações por mim oferecidas estão submetidos às normas éticas destinadas à pesquisa envolvendo seres humanos, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Conselho Nacional de Saúde, do Ministério da Saúde.

Minha colaboração se fará de forma anônima, por meio de coleta da história da minha doença, análise do meu prontuário, exame clínico, exame neurológico, exames complementares neurológicos, quando necessários, como: eletroneuromiografia, teste do enrugamento cutâneo, entre outros. Associado será realizado o exame oftalmológico completo e exames complementares oftalmológicos quando necessários.

O acesso e a análise dos dados coletados se farão apenas pelo(a) pesquisador(a) e/ou seu(s) orientador(es) / coordenador(es).

_____ F
 ui ainda informado (a) de que posso me retirar desse projeto de pesquisa a qualquer momento, sem prejuízo para meu acompanhamento ou sofrer quaisquer sanções ou constrangimentos.

Atesto recebimento de uma cópia assinada deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme recomendações da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Fortaleza, ____ de _____ de _____

Assinatura _____ do _____ (a) participante:

Assinatura _____ do _____ (a) pesquisador(a):

Assinatura _____ do _____ (a) testemunha(a):

ANEXO B – RESULTADO DO TESTE GENÉTICO



Exame BBU901-001

Nome: [REDACTED]

Sexo: Feminino

Data de nascimento: 27/08/1975

Solicitante: Francisco de Assis Aquino Gondim (CRM-CE 6.857)

Sumário clínico: Análise molecular do gene TTR

Material: DNA extraído de SWAB bucal enviado ao laboratório.

Data de entrada da amostra: 19/09/2017

Data de liberação do resultado: 16/10/2017

Exame: Painel de Amiloidose Familiar

Resultado

Diagnóstico: Amiloidose associada ao gene TTR (OMIM # 105210)

Gene	Posição	Varição	Consequência	Cópias
TTR	chr18:29.178.573	A > G	p.Ile127Val ENST00000237014	Heterozigose (1 cópia)

5

5 Definitivamente patogênico

– Uemichi T, Gertz MA, Benson MD. Amyloid polyneuropathy in two German-American families: a new transthyretin variant (Val 107). J Med Genet. 1994 ;31:416-7. PMID: 7914929.

ANEXO C – ARTIGO PUBLICADO

Acta Neurológica Belgica
<https://doi.org/10.1007/s11340-018-01069-0>

LETTER TO THE EDITOR



Transthyretin familial amyloid polyneuropathy due to Ile107Val mutation mimicking atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: case report

Francisco de Assis Aquino Gondim^{1,2} · Joana G. Holanda Filha³ · Alibena Jordanova⁴

Received: 21 October 2018 / Accepted: 12 December 2018
 © Belgian Neurological Society 2018

Keywords CIDP · Familial amyloid polyneuropathy · Transthyretin · Val107 mutation

Abbreviations

CIDP Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy
 CTS Carpal tunnel syndrome
 FAP Familial amyloid Polyneuropathy
 IVIg Intravenous immunoglobulin
 TTR Transthyretin

Sir,

Transthyretin (TTR) mutations cause the most common type of hereditary neuropathy due to amyloid deposits [1]. TTR Portuguese p.Val30Met is the most common, among more than 80 known mutations [1]. Predominant cardiac involvement was described in other countries [1]. Among the different clinical presentations, misdiagnosis with CIDP has recently gained more attention [2]. Among the least common TTR mutations, the Ile107Val mutation (AKA Val107 or Ile127Val) was first reported in 2 US families of German ancestry [3]. It was linked to CIDP-like and more severe disease [4]. Here, we present a patient with Ile107Val mutation

mimicking CIDP. Part of this study has been reported in abstract form elsewhere [5].

A 60-year-old woman presented with progressive leg pain and weakness for 5 years, followed by upper extremity involvement. She and all her known ancestors were from the state of Ceará, Brazil. She was first seen at Hospital Universitário Walter Cantídio (city of Fortaleza, state of Ceará, Brazil) for treatment of hypertension and was subsequently evaluated by Rheumatology, where peripheral neuropathy was diagnosed after EMG testing (Table 1). She was referred to Neurology for further work-up.

Neurological exam disclosed normal mental status and cranial nerves, generalized areflexia with flexor plantar responses and quadriceps (proximal and distal involvement), disproportionate distal atrophy, and stocking and glove sensory loss (pin and vibration). Lumbar puncture revealed mild CSF protein elevation: 71 mg/dL. A second EMG evidenced demyelinating features (Table 1), therefore fulfilling electrodiagnostic, laboratory, and clinical EFNS/PNS criteria for atypical CIDP (required demyelinating sensory motor neuropathy). Neuropathic pain was treated with amitriptyline (up to 50 mg), carbamazepine, and gabapentin. Laboratory work-up for treatable neuropathies was negative: CBC, TSH, vitamin B12 levels, ANA, RF, anti-SSA/SSB, SPEP, IEP, VDRL, HIV, HTLV, hepatitis B and C testing. Subsequent EMGs confirmed the multifocal, demyelinating neuropathic features and progression (Table 1).

She was admitted for standard IVIg treatment (2 g/kg × 5 days). After modest (equivocal) IVIg improvement, we prescribed one dexamethasone course (PREDICT protocol, 40 mg, PO, QD × 4 days) that led to subjective improvement, and she received a course of PO cyclophosphamide (1 mg, × 1) that was ineffective. She also complained of diarrhea (initially constipation), hoarseness, and dyspnea. She was diagnosed with intermittent atrial fibrillation and reported a 20-kg weight loss over 5 years. Transthyretin

Published online: 17 December 2018

Springer

Table 1 Results of the nerve conduction studies and electromyography from 3 different tests demonstrating disease progression

1st EMG (2/11/2014)—age: 66 years; 11 years with neuropathy symptoms			
Absent bilateral median, left ulnar, tibial, and peroneal motor responses and bilateral sural, median, and ulnar sensory responses			
R Tibial	DL: 5.9	CMAPs: 1.3/1.0	CV: 31 m/s
R Peroneal	DL: 4.6		CVs: 41.0/31.1 m/s
R Ulnar	DL: 4.6		CVs: 50.8/56.2 m/s
2nd EMG (11/26/2014)—age: 66 years; 11 years with neuropathy symptoms			
Absent bilateral peroneal and median motor responses and bilateral sural, median, ulnar, superficial peroneal, and right radial sensory responses			
R/L Tibial	DL: 4.5/4.8	CMAPs: 0.2/0.1; 0.6/0.3	CV: 17.4/29.3 m/s
R/L Ulnar	DL: 4.3/5.5	CMAP: 0.3/0.3; 0.2/0.1/0.2	CVs: 51.3/69.0 m/s
3rd EMG (1/15/2015)—age: 67 years; 12 years with neuropathy symptoms			
Absent bilateral tibial, peroneal, median, and left ulnar motor responses and absent bilateral sural and radial sensory responses			
R ulnar	DL: 5.0	CMAPs: 0.5/0.5/0.4	CV: 44.8/55.6

CMAP compound muscle action potentials (in mV), CV conduction velocities (m/s), DL distal latencies (ms), EMG electromyography, L left, R right

Abnormal results are marked in bold

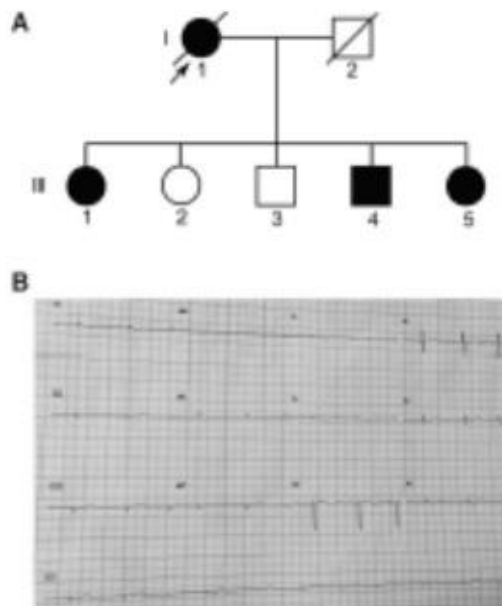


Fig. 1 a Results of the EKG studies revealing diffuse low-voltage pattern. b Family herodogram depicting the proband and 3 affected children in the second generation (confirmed by genetic testing)

echocardiogram disclosed enlarged interventricular septum, severe concentric left ventricle hypertrophy, normal systolic function/ejection fraction, and mild diastolic dysfunction. EKGs showed diffuse low-voltage patterns (Fig. 1). After the immunotherapy failure, she was tested for Familial Amyloid

Polynuropathy (FAP). A heterozygous p.Val107Ile mutation in the TTR gene was found. She died few months after FAP diagnosis, due to heart failure/arrhythmia. Her mother and one uncle had died from similar symptoms. Three of her children (2 daughters and son) also tested positive for FAP (Fig. 1). Written consent for this publication was obtained from the patient's family.

CIDP phenotype was reported in 40% of 15 patients with Val107 mutation in a study from France that did not provide details about individual cases [4]. To our knowledge, this is the first description of atypical (multifocal) CIDP due to TTR Val107 mutation in Brazil. EFNS/PNS criteria for atypical CIDP (MADSAM) were met, based on clinical, CSF (increased protein), and electrodiagnostic findings.

FAP due to the Val107 point mutation was first reported in 2 German-American families in 1994 [3]. Patients were older, presented with CTS in the sixth decade, followed by peripheral neuropathy. Several other reports detailed neuropathy with CTS, widespread fasciculations, concentric heart hypertrophy, and orthostatic hypotension [4, 5].

Subsequently, the mutation was found in at least 28 additional patients from Japan, Brazil, and France [4, 5], including CNS disease (frontal lobe syndrome), phenotypes without marked autonomic involvement, but with hoarseness and abnormal throat feeling, dysgeusia, fasciculations, tongue atrophy, and cardiomyopathy. In France, 4 families with 16 Val107 patients were found [4]. Disease started in their sixties, all had CTS, diarrhea/constipation, and orthostatic hypotension, 4/5 had dysphagia and dysphonia, and the disease duration ranged from 6 to 10 years. In several patients, immunomodulatory therapy was attempted, especially because patients also frequently had increased CSF protein (like our patient), simulating CIDP.

Atypical CIDP is one of the important differential diagnoses of FAP and interest in this subject has recently increased. Mathis et al. 2012 reported 5 patients with amyloid neuropathy (3 with p.Val30Met) who were initially diagnosed with CIDP [2]. CIDP diagnosis was based on clinical, electrodiagnostic, and CSF findings. Lack of response to immunotherapy led to further testing and diagnosis of FAP. Interestingly, like our patient, CSF was elevated in 4/5 in their series, ranging from 42 to 90 mg/dl, leading them to treat their patients with several courses of IVIg or prednisone, although none received cyclophosphamide [2].

In conclusion, to our knowledge, this is the first case describing that FAP due to Val107 mutation can be associated with a severe atypical CIDP phenotype, resembling MADSAM. Lack of response to immunotherapy is an important clinical clue in those instances. Therefore, suspicion for Val107 mutation should include atypical CIDP phenotype (MADSAM) and not only bulbar symptoms and cardiomyopathy.

Acknowledgements The funding was given to the first and third authors, in a collaborative research grant from CNPq (Brazilian Council for Research) and FWO/F (Belgium), so both authors received the same research grant.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest All of the authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent Written informed consent was obtained from the patient's family. They are aware and agree with the publication of the paper.

References

1. Plante-Bordeneuve V (2018) Transthyretin familial amyloid polyneuropathy: an update. *J Neurol* 265:976–983
2. Mathis S, Magy L, Diallo L, Boukhris S, Vallat JM (2012) Amyloid neuropathy mimicking chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 45:26–31
3. Uemachi T, Gertz MA, Benson MD (1994) Amyloid polyneuropathy in two German-American families: a new transthyretin variant (Val 107). *J Med Genet* 31:414–417
4. Mariani LL, Loewen P, Thilandin M et al (2015) Genotype-phenotype correlation and course of transthyretin familial amyloid polyneuropathies in France. *Ann Neurol* 78:901–916
5. Goodlin FAA, Rocha GV, Holanda Filho JG, Jordanova A (2018) Hereditary amyloid neuropathy due to transthyretin Val107 mutation mimicking chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Periph Nerv Syst* 23:343

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

ANEXO D – ARTIGO SUBMETIDO À PUBLICAÇÃO

Review

Ophthalmological Manifestations of Hereditary Transthyretin Amyloidosis

Manifestações Oftalmológicas da Amiloidose Hereditária por Transtirretina

Francisco de Assis Aquino Gondim, MD PhD FAAN¹; Joana Gurgel Holanda Filha, MD^{2*}; Manoel Odorico Moraes, MD PhD³

¹ Department of Internal Medicine, Neurology Division, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brazil

² Department of Surgery, Neurology Division, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brazil

³ Department of Physiology and Pharmacology, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brazil

* This study is part of the requirements for a MSc in Surgical Sciences, to be presented by Dr. Joana Gurgel Holand Filha at the Universidade Federal do Ceará

Corresponding author:

Francisco de Assis Aquino Gondim, MD PhD FAAN, Department of Internal Medicine, Neurology Division, Universidade Federal do Ceará; Rua Professor Costa Mendes, 1608, CEP: 60.430-140, Fortaleza-CE, Brasil. Telephone: +55(85)3366-8052. E-mail: gondimfranc@gmail.com

ABSTRACT

Transthyretin familial amyloidosis is the most common form of inherited systemic amyloidosis worldwide. The condition is secondary to more than 100 different point mutations in the transthyretin gene (18q12.1). Mutations lead to abnormal deposits of amyloid mainly in the heart and peripheral nerves. Leptomeningeal and especially eye involvement is also common. Despite the advent of several different forms of treatment, eye involvement is still a major problem, progressing even in patients submitted to liver transplant. In this review, we evaluated the different forms of eye involvement present among the subtypes of transthyretin mutations and the effects of the different treatments available. Eye involvement is challenging in transthyretin familial amyloidosis, requiring efficient ophthalmological follow-up to mitigate vision loss. Further research is necessary to help solving those issues.

Keywords:

Cataracts; Familial amyloidosis; Glaucoma; Neuropathy; Transthyretin

RESUMO

A amiloidose familiar por transtirretina é a forma mais comum de amiloidose sistêmica hereditária mundialmente. A condição é secundária a mais de 100 mutações ponto diferentes no gene da transtirretina (18q12.1). Mutações levam a depósitos anormais de amiloide principalmente no coração e nos nervos periféricos. O envolvimento leptomeníngeo, e principalmente ocular também é comum. Apesar do advento de várias formas diferentes de tratamento, o envolvimento ocular ainda é um grande problema, progredindo mesmo em pacientes submetidos à transplante hepático. Nesta revisão, avaliamos as diferentes formas de envolvimento ocular presentes entre os subtipos de mutações da transtirretina e os efeitos dos diferentes tratamentos disponíveis. O envolvimento ocular é desafiador na amiloidose familiar por transtirretina, exigindo acompanhamento oftalmológico eficiente para mitigar a perda de visão. Mais pesquisas são necessárias para auxiliar na resolução dessas questões.

Descritores da BIREME:

Amiloidose familiar; Catarata; Glaucoma; Neuropatia; Transtirretina

INTRODUCTION

The German botanist Mathias Schleiden (1804-1881) coined the term “amyloid” in 1839 to describe plant products similar to starch, colored blue by iodine and found in the layers of the primary cell membrane⁽¹⁾. It derives from the Latin word *amylum* for starch. Schleiden together with Theodor Schwann and Rudolf Virchow are known for their unified cell theory of all living organisms, i.e. all living organs (plants and animals) are composed by cells⁽¹⁾. Virchow was the first to describe amyloid in the brain (*corpora amylacea*) and use the word in the animal literature, although Nicolaus Fontanus may have described amyloid deposits in liver and spleen centuries earlier (1639)⁽¹⁾. Virchow mistakenly believed that amyloid was similar to starch or cellulose. Friedreich and Kekulé showed the protein nature of amyloid and absence of carbohydrate (high nitrogen content) and shifted the direction of the studies, to consider amyloid as a class of abnormal protein that resulted from fibril formation and conformational changes⁽²⁾.

The term amyloidoisis is used to describe a group of diseases characterized by systemic or localized deposits of amyloid due to a wide range of medical conditions, encompassing malignancies, inflammatory diseases and heredofamilial forms. The use of Congo red and thioflavin staining improved diagnostic accuracy and allowed better understanding of the amyloid structure. Despite the heterogeneity, all forms of amyloid have a fibrillar ultrastructure and this has been considered as a second criterion for amyloid definition⁽²⁾.

Since 1939, Corino de Andrade, a Portuguese neurologist documented the presence of a new form of idiopathic peripheral neuropathy. Because he had pathology training in France (with Jean Alexandre Barré) and Germany (Max Planck Institute), he was able to report the presence of amyloid deposits in nerve biopsies

and later published his findings from 74 patients seen during 10 years, in a seminal paper at the journal *Brain* in 1952⁽³⁾. He summarized the Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy (TTR-FAP) findings in 4 characteristics: 1. paresis in the extremities (mainly legs); 2. early impairment of thermal and painful sensibilities; 3. gastrointestinal disorders; and 4. sexual and sphincter disorders (Figure 1). In this review, we will focus our discussion on the ophthalmological findings of this particular type of hereditary amyloidosis, the so-called hereditary TTR amyloidosis.

METHODS

We conducted a review on the main clinical studies about the different subtypes of TTR point mutations and correlated the clinical, neurological and ophthalmological findings with the disease course and whenever possible, the treatments employed. We also briefly reviewed some basic epidemiological, etiological and mechanisms of the different ophthalmological manifestations. Studies were selected by using advanced PubMed searches, using keywords such as familial amyloid polyneuropathy, eye, ophthalmological complications/manifestations, transthyretin. We also searched for specific disease subtypes seen in patients with TTR mutations, e.g. glaucoma, vitreous opacities, scalloped iris and amyloid angiopathy. All studies with pubmed abstracts and full-text in Portuguese, English, French, Spanish and German were initially screened and the most relevant references selected (up to a maximum of 100 references allowed by *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*). Medical websites listing the different TTR mutations and phenotypical correlations were searched to aid in phenotypical differentiation.

RESULTS

Epidemiology

Initially found to be restricted to Portugal, Sweden, Portuguese ex-colonies (e.g. Brazil) and few other countries considered to be Portuguese commerce partners (e.g. Japan, Cyprus) where Val30Met mutation is more prevalent, it later became clear that TTR-FAP is far more widespread. Estimates from 2018 indicate a world prevalence between 5526-38468 individuals⁽⁴⁾. However, further discoveries in other countries point to a far greater number of FAP patients worldwide, especially considering forms with predominant cardiac involvement. As can be seen in Table 1, several mutations have more restricted geographic distribution and particular sets of phenotypical manifestations. The prevalence of the different subtypes of eye diseases also vary according to the mutations and geographical distribution, as we will detail more carefully (Table 1).

Overview of Disease Mechanisms

TTR is a protein transporter for thyroxine and retinol-binding protein. It is also known as prealbumin and is mainly synthesized by the liver. Reference 5 provides a general overview of the most relevant aspects of the TTR structure and basic disease mechanisms. However, TTR is the only protein produced by the choroid plexus (therefore present in the cerebrospinal fluid and serum), and is also produced by the retinal and ciliary pigment eye epithelia⁽⁵⁾. TTR is formed by 4 identical subunits (tetramer) with a molecular weight of 55kDa. Each subunit is formed by 127 amino acids arranged in 8 antiparallel β sheets (A-H). It contains a central channel with 2 thyroxine binding sites, but only one is occupied in physiological conditions. The mature protein is formed after cleavage from a sequence of 20 amino acids.

Therefore, there is a nomenclature difference when one considers the translation of the initial AA or after the 20 amino acid cleavage, e.g. the most common mutation is Val30Met in the old nomenclature but renamed as p.ATTRVal50Met, considering the cleavage of the initial 20 AA sequence.

TTR mutations cause molecular instability and protein misfolding. TTR amyloid fibrils aggregate in the extracellular space. The morphology of the fibrils depend on the type of mutation. In early-onset disease, fibrils are thick and long and in late-onset forms, fibrils are usually short and thin⁽⁵⁾. Subsequently due to broken blood-nerve barrier, the protein deposits on the nerves and accumulate in other organs, depending on the mutation, mainly kidneys, heart, eyes, meninges and brain⁽⁵⁾.

Neurological Findings

As we previously stated, Familial Amyloid Polyneuropathy due to Val30Met TTR mutation (AKA as FAP) was first described as a polyneuropathy, with initial involvement of small (type C) nerve fibers leading to sensory (pain, numbness and paresthesias) and early autonomic impairment, i.e. erectile dysfunction, diarrhea, constipation or alternating diarrhea and constipation and orthostatic hypotension⁽³⁾. Motor impairment and finally emaciation followed the clinical progression leading to death 15-20 years after the first symptoms. In Portugal, it became clear that in addition to this early and more slowly progressive course, there was another form characterized by late-onset and faster progression (death in 10-15 years). Another very common characteristic is the presence of carpal tunnel syndrome⁽³⁾.

Less common forms of neuropathy include phenotypes marked by predominant motor involvement, including fasciculations, mimicking amyotrophic

lateral sclerosis, seen in Japan (mutation Ile127Val)⁽⁶⁾. The disease can also mimic chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy leading to inappropriate treatment with immunosuppression. Another important neuropathy phenotype is asymmetric neuropathy, simulating mononeuritis multiplex, and leading to wrong diagnosis of leprosy. Sometimes the diagnosis can be challenging when the neuropathy phenotype overlaps with other forms of axonal cryptogenic neuropathy or the person has additional risk factors for neuropathy, such as diabetes, vitamin B12 deficiency or history of alcohol abuse⁽⁶⁾. An additional confounding factor is the diagnosis of lumbar spinal stenosis, that can significantly delay the diagnosis in elderly patients⁽⁷⁾. Although, spinal stenosis is an important differential diagnosis, TTR mutations have also been linked to spinal stenosis, i.e. amyloid deposits at least contributing to lumbar spinal stenosis⁽⁷⁾.

TTR mutations can also cause central nervous system involvement. Cardiac involvement with heart failure and cardiac arrhythmias may determine ischemic and hemorrhagic strokes that can progress to vascular dementia ^(5, 6, 8).

Cardiac and Additional Non-Ophthalmological findings

With disease progression, FAP causes a wide range of cardiac manifestations, including restrictive cardiomyopathy, cardiac insufficiency with progressive conduction disorders⁽⁹⁾. Those conditions can also eventually lead to sudden death due to cardiac arrhythmias and also stroke^(10, 11). It is important to stress that some mutations cause predominant cardiac involvement, with minimal or not clinically significant neuropathic involvement⁽¹¹⁾. Among the most common mutations associated with predominant cardiac involvement, Ser77Tyr, Thr60Ala, Val122Ile and Gly89Gln are probably the most common^(5, 12). The readers are

referred to specific reviews about the patterns of cardiac involvement and cardiac work-up, since those are out of the scope of the current review⁽¹²⁾.

The scope of TTR involvement can be far more widespread, especially in advanced stages and in subtypes of mutations. In this regard, one should emphasize the so-called oculoleptomeningeal forms⁽¹³⁾ and also renal involvement⁽¹⁴⁾. Oculoleptomeningeal forms are more commonly associated with central nervous system disease, including dementia, as previously stated. Further details of the ocular involvement in this particular TTR subtype will be detailed in the next section. Nephropathy is more common in patients with late-onset neuropathy and microalbuminuria can be the first presentation of TTR-FAP, in patients without neuropathy symptoms⁽¹⁴⁾. Kidney disease can also significantly contribute to death⁽¹⁴⁾.

Ophthalmological findings

Historical Introduction

In the seminal paper from Corino de Andrade, pupillary abnormalities were noted and depicted in a drawing (Figure 2). He described a peculiar pupillary appearance with irregular outlines and fringed edges, as well as impaired direct and consensual light response⁽³⁾. However, the term “scalloped pupils”, currently used to describe those abnormalities peculiar to TTR-FAP was first created in 1975 by Leslell⁽¹⁵⁾.

Historically, Navasquez and Treble⁽¹⁶⁾ provided the first description of generalized amyloid disease with nerve and eye involvement. It is not possible to clearly establish whether they reported a case of hereditary or secondary amyloidosis. However, the age (36 years) and disease course are very consistent with hereditary TTR disease. In addition to marked autonomic involvement with diarrhea, impotence and wasting, they described pupillary disease: small, regular and

central pupils that did not react to light and only sluggish on convergence. One year after the Brain paper from Corino de Andrade, Kantarjian and DeJong reported a more consistent picture of eye involvement⁽¹⁷⁾. They described 2 sisters with severe peripheral neuropathy, gastrointestinal, endocrine and ocular changes. Their patients exhibited progressive vision loss, bilateral exophthalmos with marked proptosis (they also suffered from thyroid disease), extensive vitreous opacities, patches of exsudate along the retinal vessels, unequal dilated pupils that reacted in accommodation but not to light. One of them died but eyes were not examined at the autopsy and the authors also reported that the father of both had died with similar picture, including bilateral exophthalmos and unreactive pupils to light⁽¹⁷⁾. Few years later, Falls and colleagues, evaluated 6 cases of TTR-FAP with ocular involvement, including the same 3 patients reported by Kantarjian and DeJong, this time with a more detailed ophthalmological account, since they were also from the University of Michigan, Ann Harbor, USA⁽¹⁸⁾. In their literature review, they clearly stated that ocular involvement was common in TTR-FAP and was present in at least 8% of the patients. They gave emphasis to the possibility of retinal hemorrhages, amyloid deposition in the walls of the central retinal artery and posterior short ciliary vessels⁽¹⁸⁾. In addition to detailed accounts of the description of vitreous opacities, glaucoma was reported in a third of the patients. Kaufman⁽¹⁹⁾ subsequently brought the attention to the presence of open-angle glaucoma and probably provided one of the first reported attempts to treat vitreous opacities with aspiration and transplantation in TTR-FAP patients⁽¹⁹⁾. The occurrence of glaucoma in a 25 year-old patient pointed towards the importance of TTR-FAP in the generation of the disturbance and lid ecchymosis and “glass wool” vitreous opacities were suggested as guidance for the correct diagnosis⁽¹⁹⁾. Kaufman was also the first to describe the amyloid nature in the vitreous opacities⁽¹⁹⁾.

However, only decades later, amyloid deposits were isolated from the vitreous by using a technique previously used to differentiate amyloidosis in urinary sediments⁽²⁰⁾. Vallat and colleagues evaluated the vitreous amyloid deposits from a 35 year-old man and provided an electron microscopy description of vitreous body sediments with the fibrillar ultrastructural pattern of amyloid⁽²⁰⁾.

Epidemiology

In patients with TTR-FAP, ophthalmological findings are variable, depending on the specific mutation. As previously mentioned, the first accounts already revealed a prevalence of ophthalmological findings around 8%⁽¹⁸⁾. As can be seen in Table 2, the most recent literature describe eye involvement in 10-24.1% of the patients with TTR-FAP⁽²¹⁾. In most instances, clinically relevant ocular involvement is late in the disease course, but there are reports of eye disease as the first manifestation of TTR-FAP⁽²²⁾. To date, the largest series of ophthalmological evaluation in TTR-FAP was carried out in 513 carriers of Val30Met mutation from Portugal⁽²³⁾. Unfortunately, this study is biased by the fact that 72% of the clinically affected patients already had liver transplant. Eye involvement was asymmetrical and no ocular abnormalities were observed in the asymptomatic patients (7%). Tear break-up time and Schirmer test abnormalities were the most common findings (79.5 and 67%), followed by amyloid deposition in the iris (38.4%), amyloid deposition in the anterior capsule of the lens (32.9%), scalloped iris (27.9%), glaucoma (20%), vitreous amyloidosis (17.4%), abnormal conjunctival vessels (14%) and amyloidotic retinal angiopathy (4%). Abnormal Schirmer test, scalloped iris and vitreous amyloidosis were more common in older patients. Transplant patients had more amyloid deposition in the iris, anterior capsule of the lens and vitreous amyloidosis than non-transplant patients. Glaucoma

was frequently associated with scalloped iris. Retinal amyloidotic angiopathy was also frequently associated with vitreous amyloidosis. The earliest eye manifestations present after 5 years of disease course were abnormal Schirmer test and tear break-up time⁽²³⁾. Retinal amyloid angiopathy slowly started after 10 years. In 2 Japanese series - from Kimura (N=49)⁽²⁴⁾ and Ando (N= 37)⁽²⁵⁾ - abnormal conjunctival vessels were slightly more prevalent than keratoconjunctivitis sicca. Kimura reported vitreous opacity in 35%, amyloid deposition along the pupil in 31% and glaucoma in 20%⁽²⁴⁾. In contrast, the Mayo Clinic series from Reynolds et al. 2017 reported eye disease in only 24% of the patients, with female predominance. Vitreous amyloidosis was present in 100%, glaucoma in 19%, tortuous retinal vessels in 15% and neurotrophic keratitis in 8%⁽²⁶⁾.

Didactically, the eye involvement in TTR-FAP can be divided according to mechanisms: 1. Direct and secondary effects of autonomic and sensory neuropathy; 2. Direct and secondary effects of systemic and ocular TTR deposition and 3. Vascular ophthalmological changes induced by altered TTR production. There are few general reviews available about eye involvement in TTR-FAP, that are also relevant for the reader^(21, 27, 28, 29, 30, 31, 32).

Disorders Predominantly due to Sensory and Autonomic Neuropathy

1. Decreased tear production *Keratoconjunctivitis sicca* and Neurotrophic Keratopathy:

As previously described, “dry eyes” are considered to be the most common ophthalmological manifestation in TTR-FAP⁽²³⁾, demonstrated by abnormal tear break-up time and Schirmer test in up to 80% of the patients. In addition, it is also the earliest manifestation, and frequently not diagnosed until it causes significant

impairment⁽³³⁾. In fact, dry eyes leading to keratoconjunctivitis sicca is the most frequent eye symptom in patients with the early form of the disease⁽³³⁾. However, the largest series to date documented higher overall prevalence in all forms of the disease and linked abnormal Schirmer test and tearing break-up time to a mixture picture of aging, amyloid deposits and neuropathy⁽²³⁾.

Alacrimia due to autonomic neuropathy has been clearly documented in several conditions, such as Allgrove syndrome⁽³⁴⁾. However, in our literature review, dry eyes were not considered to be due to decreased tearing related to autonomic neuropathy in TTR-FAP. Several publications brought the attention of sensory impairment caused by involvement of sensory fibers in TTR-FAP as the culprit for the keratoconjunctivitis sicca^(23, 35). Other authors have proposed that TTR deposits in lachrymal glands were the cause⁽³⁶⁾. TTR deposits have been described in TTR-FAP, but mainly in advanced stages⁽³⁷⁾. Since keratoconjunctivitis sicca can be found early in the disease course, amyloid deposition cannot be the main contributory factor to the sicca syndrome in TTR-FAP patients. Keratoconjunctivitis sicca is the most important complication of decreased tearing and female predominance has been described⁽²⁵⁾. The so-called neurotrophic neuropathy has been attributed to be the result of trigeminal nerve involvement⁽³⁸⁾. We have recently reported a patient with TTR-FAP due to Ile127Val mutation with repeated corneal ulcers leading treated by 2 corneal transplants leading to complete vision loss in one eye⁽³⁹⁾.

Those conditions should be treated with general treatment for dry eyes, such as artificial tears, eyelid hygiene, and eye occlusion devices. However, in at least one study, cyclosporine eyedrops (0.05%) successfully treated 5 patients with severe dry eye disease (refractory to artificial tears and lacrimal plugs) due to TTR-FAP after liver transplant⁽⁴⁰⁾. No side effects of cyclosporine were reported. In this publication,

the authors highlighted the possibility of dysautonomia of the lacrimal gland and accessory lacrimal glands (Meibomian gland dysfunction). The exact mechanisms of cyclosporine for the treatment of keratoconjunctivitis are not totally known, but may include suppression of inflammatory processes, with reduction of corneal damage and recovery of the integrity of the corneal epithelium, as well as reduced nerve damage⁽⁴¹⁾.

2. Pupillary abnormalities:

As previously pointed out, Corino de Andrade was the first to report pupillary abnormalities in FAP (irregular outlines and fringed edges with impaired response to convergence, direct and consensual light stimuli)⁽³⁾. Anisocoria was very prevalent in his series, with preserved responses to atropine and unresponsiveness to pilocarpine. When Leslell and colleagues coined the term “scalloped pupils”, they proposed that this was the result of parasympathetic (ciliary nerves) or sphincter muscle involvement⁽¹⁵⁾. Okajima et al. reported mainly sympathetic postganglionic involvement and to a lesser extent preganglionic sympathetic involvement but were unable to detect parasympathetic eye dysfunction⁽³⁵⁾.

Rubinow reported scalloped pupils in 17/24 US patients with diverse genetic background and FAP⁽⁴²⁾. No patient had vitreous opacities or corneal amyloid deposition, and the condition was not more prevalent in women or considered to be an early sign of FAP. In Japan, Kimura et al. reported scalloped pupils in 8% (8 eyes from 5 patients)⁽²⁴⁾. Ando recognized pupillary abnormalities in 43.2%: decreased light reflex (23.2%), deformity (21.6%), amyloid deposition at the pupillary border (18.9%) and decrease in light and near reflex (2.7%)⁽²⁵⁾. Pupillary involvement progressed to 81% at follow-up. Houlden and colleagues evaluated the pupil

abnormalities in patients with hereditary neuropathies. In their series, FAP had a large percentage of pupillary involvement, with 50% of the patients with bilateral Horner and 12.5% with tonic pupils⁽⁴³⁾. The most frequent mutation in their series was Ala60 (Irish ancestry) and 2 patients with Val30Met had normal pupils. Overall, the contribution of amyloid deposits to pupillary abnormalities is less important than autonomic involvement even for scalloped pupils⁽⁴⁴⁾. Glaucoma is another possible contributory factor^(23, 24, 30).

Vitreous Amyloidosis and Eye Transthyretin Deposition

Early after the recognition of TTR-FAP, ophthalmologists noticed that amyloid deposits lead to vitreous opacities⁽¹⁹⁾. TTR was identified in the corneal endothelium, lens capsule, iris epithelium, retinal pigment epithelium, ciliary pigment epithelium and retinal nerve fibers, except in the lens and tears^(23, 29, 45, 46). It binds retinol to retinol binding protein and higher levels are present in the retina and vitreous⁽²⁹⁾. Since it is produced by the retinal pigment epithelium and liver, it wasn't clear whether eye TTR deposits were entirely from the pigment epithelium or from systemic deposition or even wild-type amyloid. Mutant TTR Val30Met cannot cross blood-eye barrier⁽⁴⁷⁾. However, persistent eye disease after liver transplant points towards pigment epithelium as the main source⁽²³⁾. TTR is decreased in diabetes with hypertension and increased in leukaemia and carcinoma⁽²⁹⁾. TTR can also be locally produced by the choroid plexus leading to leptomeningeal TTR disease⁽⁴⁸⁾.

Vitreous opacities in TTR-FAP are usually bilateral and asymmetrical^(32, 49). The incidence of vitreous opacities in TTR-FAP varies from 5.4 to 35% among the different series⁽³²⁾. It can be seen in late-onset neuropathy TTR-FAP, leptomeningeal

and CNS involvement or more rarely pure ophthalmological involvement⁽²¹⁾. Vitreous amyloidosis is an important differential diagnosis of uveitis⁽⁵⁰⁾.

Patients usually complain of blurred vision and floaters, with variable degree of painless vision loss progressing from months-years and dependent on the density of amyloid deposition^(50, 51). Fundoscopy reveals yellowish-white glass-wool vitreous opacity consistent with amyloid deposits^(50, 52). Some authors describe vitreous opacities are the most common eye change in late-onset Val30Met mutation, and detailed at least 4 types of amyloid deposits: *pseudopodia lentis*, fibrils, spherical opacities and pre-vascular opacities⁽³³⁾. Various adjectives have been used to describe the typical appearance of the vitreous amyloid: sheet-like, film-like, band-like, cobweb-like, glass wool-like, cotton-like and stringy-fibril like⁽³²⁾. In 4 patients with Val30Met mutation from Portugal and vitreous amyloidosis, blurred vision was the first symptom of FAP and preceded neurological findings in half⁽⁵³⁾. Patients had amyloid deposits in the vitreous with lacy arrangement and attachments to the posterior lens by means of footplates (*pseudopodia lentis*) and perifoveal gray ring seen by fundoscopy. Ecography revealed posterior vitreous detachment⁽⁵³⁾. *Pseudopodia lentis* (foot plates) are opacities on the posterior lens capsule "that can be traced further through clear vitreous into the gray-white meshwork of opacified vitreous⁽⁵⁴⁾. In a family with Phe33Ile TTR mutation (p.Phe53Ile), it was found in 90% of the patients⁽³²⁾. The degree of vitreous opacities has been graded by Koga⁽⁵⁵⁾ in 3 stages: 1. Mild: slight vitreous opacities without decreased visual acuity or blurred vision; 2. Moderate: vitreous opacities causing a veiled but still visible ocular fundus with decreased vision acuity, blurred vision or both; 3. Severe: broad and dense opacities that make it almost impossible to observe the ocular fundus. In the posterior

lens ocular coherence tomography *pseudopodia lentis* can have the appearance of “solar eruptions”⁽⁵⁶⁾.

Vitrectomy is one of the best treatments and frequently required (if associated with visual impairment), to remove amyloid from the vitreous cavity⁽⁵⁷⁾. In the series of 10 vitrectomy surgeries conducted by Venkatesh⁽³²⁾, 100% had intraoperative hyaloid adhesion and glass-wool vitreous and only one patient had glaucoma as a complication. Amyloid deposit was not the cause of glaucoma in this patient and recurrence of amyloid deposits was not seen after a short follow-up in any patient. Recurrence may be due to residual retrolental vitreous or most likely, due to continuing amyloid production by the retinal pigment epithelium⁽⁵⁸⁾. Although vitrectomy is highly-effective, recurrence can be treated with repeated vitrectomy, anti-VEGF agents and pan-retinal photocoagulation, that may not be effective⁽³²⁾. In the series from Reynolds⁽³²⁾, vitrectomy led to improvement (2 had recurrent symptoms), but the duration of follow-up was not provided for evaluation of long-term effects of vitrectomy. Monteiro et al. reported a better outcome of vitrectomy in younger patients⁽⁵³⁾, although one patient required a second vitrectomy after 41 months, one later developed cataract and one had an unexplained partial visual loss. Prognosis of vitrectomy correlated with transthyretin levels, suggesting that TTR can be used as a marker for assessing retinal function⁽⁵⁹⁾.

Open-angle Glaucoma

Chronic open angle glaucoma can result from conjunctival and episcleral perivascular amyloid deposits, elevated episcleral venous pressure, intratrabecular meshwork depositions and deposits on the pupillary border⁽⁶⁰⁾. Its prevalence ranged from 5.4-27%⁽³⁰⁾ and was already reported in early reports of TTR-FAP^(18, 19). Glaucoma is a very serious threat in FAP patients due to its fast progression to visual

loss and refractoriness to medical treatment. Kimura et al.⁽²⁴⁾ observed that secondary glaucoma affected a quarter of the patients, mean age 53.1 ± 7.9 years, and was more prevalent in Non-Val30Met mutations compared to Val30Met mutations. However, there is no study linking specific mutations to the development of glaucoma. Glaucoma was also associated with amyloid deposition (when seen on the pupil border marked the disease onset) and vitreous opacities⁽²⁴⁾. It was also present in all cases of scalloped pupils⁽²⁴⁾. As in other series, glaucoma progressed even after liver transplant and the authors recommended mitomycin C-augmented trabeculotomy (0.4 mg/ml for 3-5 minutes intraoperatively) was the preferred surgical treatment for glaucoma in TTR-FAP patients⁽²⁴⁾. Selective or complete laser trabeculotomy is an alternative treatment⁽⁶¹⁾. Complications of trabeculectomy included ocular decompression retinopathy (33%), bleb encapsulation (48%) and 57% needed additional surgery (bleb revision or trabeculectomy)⁽⁶¹⁾. Details about glaucoma secondary to neovascular formation are detailed in the next section.

Vascular Ophthalmological Changes induced by altered TTR production

Vascular eye abnormalities (including amyloid deposits) were noted since the first TTR-FAP publications, but at first did not receive major attention. TTR-FAP can determine a wide range of vascular abnormalities that can be divided into conjunctival and retinal/choroidal vascular abnormalities.

Ando was probably the first to describe conjunctival microvascular angiopathy⁽⁶²⁾. Abnormal conjunctival vessels (generally bilateral and punctiform) were found in 86.1% of the limbal area of the eyes, none in asymptomatic patients with TTR mutations⁽⁶²⁾. Amyloid deposits were recognized in the superficial substantia propria of the conjunctiva and the wall and perivascular area of the

conjunctival vessels⁽⁶²⁾. Other series reported similar anomalies in 61-75.7%^(24, 25). Conjunctival lymphangiectasia, i.e. distensions of the lymphatic vessels of the bulbar conjunctiva, were also described in 3 patients with TTR-FAP⁽⁶³⁾. They have been described after scarring from trauma/surgery and Fabry disease⁽⁶³⁾. They were reported in S77Y mutations with vessels showing a “string of pearls” appearance⁽⁶³⁾.

Significant retinal disease is less common than conjunctival disease, but amyloid deposits around retinal and choroidal vessels are far more widespread and can be present even in asymptomatic individuals^(21, 25, 30). Ando also reported retinal vascular disease⁽⁶²⁾, with cotton wool exudates in 8.7% and retinal hemorrhages in 26.1%. In mutations with predominant cardiac involvement (E89K), retinal microangiopathy with retinal vasculitis leading to retinal ischemia and vitreous hemorrhage was described as the first presentation⁽⁶⁴⁾. Retinal vascular disease can also cause macular and optic disc edema, even in patients without vitreous involvement⁽⁶⁵⁾. Indocyanine green angiography can also demonstrate evidence of occult choroidal vascular lesions, that can cause retinal hemorrhages and microaneurysms in patients with Val30Met and Y114C TTR-FAP mutations^(66, 67). Lastly, one final complication of vascular disease is secondary glaucoma due to neovascularization/vascular changes^(68, 69). There is one report of rubeotic glaucoma following an uncomplicated vitrectomy for the treatment of vitreous amyloidosis.⁽⁶⁸⁾ This patient had repeated uveitis and due to retinal neovascularization and extensive retinal vascular closure developed glaucoma. Despite treatment with photocoagulation and Molteno implant surgery and control of intraocular pressure, sight was lost. Another reported detailed the differences in glaucoma pathogenesis, in one case due to elevated episcleral venous pressure due to perivascular conjunctival amyloid deposits⁽⁷⁰⁾.

Ophthalmological complications in TTR-FAP treated patients

Although most of the TTR is produced by the liver, a smaller percentage is produced by the brain choroid plexus, ciliary and retinal pigment eye epithelia. Therefore, it is not surprising that in the largest Val30Met series to date, the abnormalities in patients with and without liver transplant were similar⁽²³⁾. Vitreous amyloidosis may continue to progress after transplantation and the same is true for retinal amyloid angiopathy, since they are both associated with mutant vitreous and cerebrospinal fluid TTR produced by retinal posterior epithelium^(23, 58, 71, 72). In at least one patient with Val30Met mutation, treated with liver transplant, macular and optic disc edema associated with retinal vascular leakage were evidenced and treated with pan-retinal anticoagulation and intravitreal injection of sustained-release dexamethasone⁽⁶⁵⁾. Glaucoma progression, *de novo* glaucoma, amyloid deposits in the pupillary margin, cardiac and leptomeningeal amyloid deposition have also been reported after liver transplant⁽⁷²⁾. Few studies have described that tafamidis also does not prevent progression of ocular disease^(73, 74), although a trend for decreased severity was observed⁽⁷³⁾.

Guidelines for Ophthalmological Monitoring in TTR-FAP patients

TTR-FAP patients with and without liver transplant should have regular ophthalmological follow-up, since the long-term likelihood of severe eye involvement is high for both groups. Beirão and colleagues⁽²³⁾ suggested the following visit schedule: 1. First ophthalmological visit at the time of genetic diagnosis; 2. Repeated evaluations every 2 years in asymptomatic carriers; 3. Annual evaluation in symptomatic patients. After the development of a given abnormality, abnormal conjunctival vessels should be evaluated yearly, lacrimal dysfunction every 6 months

after disease stabilization, and every 6 months for amyloid deposition in iris or anterior capsule of the lens. Scalloped iris, glaucoma (after disease stabilization), vitreous amyloidosis (after surgery, if necessary) and retinal angiopathy (after laser therapy) should be evaluated every 3 months. In vivo confocal microscopy for imaging corneal nerves, may aid in the concomitant evaluation of small fiber neuropathy and help with the management of TTR-FAP patients⁽⁷⁵⁾.

Conclusions

Eye involvement in TTR-FAP is still complex and requires extensive knowledge of the different phenomenological aspects of the disease course. Increased knowledge is necessary, especially in Brazil due to important Portuguese ancestry. New therapies are warranted to mitigate the eye involvement and prevent vision loss in TTR-FAP patients.

REFERENCES

1. Tanskanen M. "Amyloid"-Historical Aspects. In: Feng D, editor. Historical Aspects, Amyloidosis, IntechOpen, 2013, P. 3-24. DOI: 10.5772/53423. Available from: <https://www.intechopen.com/books/amyloidosis/-amyloid-historical-aspect>
2. Sipe JD, Cohen AS. Review: history of the amyloid fibril. J Struct Biol. 2000;130(2-3) 88-98.
3. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy: familiar atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. Brain. 1952;75:408-427.
4. Schmidt HH, Waddington-Cruz M, Botteman MF, Carter JA, Chopra AS, Hopps M, *et al.* Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Muscle & Nerve 2018;57(5):829-37.
5. Adams D, Koike H, Slama M, Coelho T. Hereditary transthyretin amyloidosis: a model of medical progress for a fatal disease. Nat Rev Neurol. 2019;15:387-404.
6. Adams D, Ando Y, Beirão JM, Coelho T, Gertz MA, Gillmore JD *et al.* Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. J Neurol. 2020; *In Press*.
7. Carr AS, Shah S, Choi D, Blake J, Phadke R, Gilbertson J *et al.* Spinal stenosis in Familial Transthyretin Amyloidosis. J Neuromusc Dis. 2019;6:267-270.

8. Petersen RB, Goren H, Cohen M, Richardson SL, Tresser N, Lynn A et al. Transthyretin amyloidosis: a new mutation associated with dementia. *Ann Neurol*. 1997;41:307-13.
9. Hornsten R, Pennlert J, Wiklund U, Lindqvist P, Jensen SM, Suhr OB. Heart complications in familial transthyretin amyloidosis: impact of age and gender. *Amyloid*. 2010;17:63-68.
10. Milner J, Teixeira RN, Marinho AV, Silva N, Calretas S, Ferrão J et al. Pacemaker implantation in Familial Amyloid Polyneuropathy: when and for whom? *J Interv Card Electrophysiol*. 2019;55(2):207-211.
11. Zhang X, Liu Y, Yan X, Fang L, Fang Q, Zhao D et al. Cerebral embolism secondary to cardiac amyloidosis: a case report and literature review. *Exp Ther Med*. 2017;14:6077-6083.
12. Yamamoto H, Yokochi T. Transthyretin cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment. *ESC Heart Failure*. 2019;6:1128-1139.
13. Roe RH, Fisher Y, Eagle Jr RC, Fine HF, Cunningham Jr ET. Oculoleptomeningeal amyloidosis in a patient with a TTR Val30Gly mutation in the transthyretin gene. *Ophthalmology*. 2007;114:e33-37.
14. Lobato L, Rocha A. Transthyretin amyloidosis and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:1337-456.
15. Lessell S, Wolf PA, Benson MD, Cohen AS. Scalloped pupils in familial amyloidosis. *N Engl J Med*. 1975;293:914-5.
16. De Navasquez S, Treble HA. A case of primary generalized amyloid disease with involvement of the nerves. *Brain*. 1938;61:116-128.
17. Kantarjian AD, DeJong RN. Familial primary amyloidosis with nervous system involvement. *Neurology*. 1953;3:399-409.
18. Falls H, Jackson J, Carey JH, Rukavina JG, Block WD. Ocular manifestations of hereditary primary systemic amyloidosis. *AMA Arch Ophthalmol*. 1955;54:660-664.
19. Kaufman HE. Primary Familial Amyloidosis. *AMA Arch Ophthalmol*. 1958;60:1036-1043.
20. Vallat M, Vallat J, Leboutet M, Loubet A, Robin A. Primary systemic amyloidosis: an Electron Microscopic Study of the Vitreous. *Arch Ophthalmol*. 1980;98:540-541.
21. Dammaco R, Merlini G, Lisch W, Kivelä TT, Giacipoli E, Vacca A, Dammaco F. Amyloidosis and ocular involvement: an overview. *Semin Ophthalmol*. 2020;35:7-26.
22. Ishida K, Nishida T, Niimi Y, Suemori S, Mochizuki K, Kawakami H, et al. Elderly onset vitreous opacities as the initial manifestation in hereditary transthyretin (ATTR Val30Met) carriers. *Ophthalmic Genet*. 2017;38(4):387-391.
23. Beirão JM, Malheiro J, Lemos C, Beirão I, Costa P, Torres P. Ophthalmological manifestations in hereditary transthyretin (ATTR V30M) carriers: a review of 513 cases. *Amyloids*. 2015;22:117-22.
24. Kimura A, Ando E, Fukushima M, Koga T, Hirata A, Arimura K, et al. Secondary glaucoma in patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:351-6.

25. Ando E, Ando Y, Okamura R, Uchino M, Ando M, Negi A. Ocular manifestations of familial amyloidotic polyneuropathy type I: long term follow-up. *Br J Ophthalmol.* 1997;81:295-298.
26. Reynolds MM, Veverka KK, Gertz MA, Dispenzieri A, Zeldenrust SR, Leung N, Pulido JS. Ocular manifestations of familial transthyretin amyloidosis. *Am J Ophthalmol.* 2017;183:156-162.
27. Campos EC, Melato M, Manconi R, Antonutto G. Pathology of ocular tissues in amyloidosis. *Ophthalmologica.* (Basel) 1980;181:31-40.
28. Martins AC, Rosa AM, Costa E, Tavares C, Quadrado MJ, Murta JN. *Biomed Res Int.* 2015;2015:282405.
29. Ramakrishnan S, Sulochana KN, Parikh S, Punitham R. Transthyretin (prealbumin) in eye structures and variation of vitreous-transthyretin in diseases. *Ind J Ophthalmol.* 1999;47:31-34.
30. Rousseau A, Kaswin G, Adams D, Cauquil C, Théaudin M, Mincáheva Z, et al. Atteintes oculaires des neuropathies amyloïdes héréditaires liées à la transthyrétine. *J Franç d'Ophthalmol.* 2013;36:779-788.
31. Sandgren O. Ocular amyloidosis, with special reference to the hereditary forms with vitreous involvement. *Surv Ophthalmol.* 1995;40:173-196.
32. Venkatesh P, Selvan H, Singh SB, Gupta D, Kashyap S, Temkar S, et al. Vitreous amyloidosis: ocular, systemic, and genetic insights. *Ophthalmol.* 2017;124(7):1014-1022.
33. Ferreira NN, Cunha Dias DA, Afonso Carvalho RP, Pardal Monteiro Coelho MT. Re-intervention in de novo vitreous opacities after pars plana vitrectomy in familial amyloidotic polyneuropathy TTR Val30Met Portuguese patients. *Retin Cases Brief Rep.* 2019;13:273-8.
34. Tibussek D, Ghosh S, Huebner A, Schaper J, Mayatepek E, Koehler K. "Crying without tears" as an early diagnostic sign-post of triple A (Allgrove) Syndrome: Two case reports. *BMC Pediatr.* 2018;18(1):6.
35. Okajima T, Nagata J, Hatamoto K, Kinoshita Y, Takaba Y, Tokuomi H. Pharmacological studies of the pupils in familial amyloid polyneuropathy. *Ann Neurol.* 1978;4:80-4.
36. Inada K. Studies of human tear proteins. 3. Distribution of specific tear prealbumin in lacrimal glands and other ocular adnexa. *Jpn J Ophthalmol* 1984;28(4):315-330.
37. Ezawa N, Katoh N, Oguchi K, Yoshinaga T, Yazaki M, Sekijima Y. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(3):452-61.
38. De Carvalho Mendes Castenheira AM, Vives PP, Ammaar MA. Neurotrophic Keratopathy in a patient with familial amyloidosis. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2017;92:447-50.
39. Gondim FAA, Holanda Filha JG, Moraes MO. "Dry eyes" as the first symptom of familial amyloid polyneuropathy (FAP) due to Ile127Val ATTR mutation. *Muscle and Nerve.* 2020;*In Press.*
40. Beirão JM, Matos ME, Beirão IB, Costa PP, Torres PA. Topical cyclosporine for severe dry eye disease in liver-transplanted Portuguese patients with familial amyloidotic polyneuropathy (ATTRV30M). *Eur J Ophthalmol.* 2013;23:156—63.
41. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in

- moderate to severe dry eye disease. CsA Phase 3 Study Group. *Ophthalmology*. 2000;107:631-9.
42. Rubinow A, Cohen AS. Scalloped pupils in Familial Amyloid Polyneuropathy. *Arthritis Rheum*. 1986;29(3):445-447.
 43. Houlden H, Reilly MM, Smith S. Pupil abnormalities in 131 cases of genetically defined peripheral neuropathy. *Eye (Lond)*. 2009;23(4):966-974.
 44. Rusescu B, Kerschen P, Diederich NJ. Scalloped pupil in a patient with familial amyloid polyneuropathy. *JAMA Neurol*. 2018;75(11):1435-1436.
 45. Dwork AJ, Cavallaro T, Martone RL, Goodman DS, Schon EA, Herbert J. Distribution of transthyretin in the rat eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990;31(3):489-96.
 46. Ong DE, Davis JT, O'Day WT, Bok D. Synthesis and secretion of retinol-binding protein and transthyretin by cultured retinal pigment epithelium. *Biochemistry*. 1994;33(7):1835-42.
 47. Beirão JM, Moreira LV, Lacerda PC, Vitorino RP, Beirão IB, Torres PA, Costa PP. Inability of mutation transthyretin V30M to cross the blood-eye barrier. *Transplantation*. 2012;34:e54-56.
 48. Ando Y, Terazaki H, Nakamura M, Ando E, Haraoka K, et al. A different amyloid formation mechanism: de novo oculoleptomeningeal amyloid deposits after live transplantation. *Transplantation*. 2004;77:345-349.
 49. Latasiewicz M, Adan A, Solé M. Immunostaining images of transthyretin amyloid. *Can J Ophthalmol*. 2015;50:384-7.
 50. Terrier B, Colombat M, Beugnet C, Quéant A, London J, Daudin J, et al. Vitreous amyloidosis with autonomic neuropathy of the digestive tract associated with a novel transthyretin p.Gly87Arg variant in Bangladeshi patient: a case report. *J Med Case Reports*. 2017;11:222.
 51. Zambarakji HJ, Charteris DG. Vitreous amyloidosis in alanine 71 transthyretin mutation. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(6):773-4.
 52. Zou X, Dong F, Zhang S, Tian R, Sui R. Transthyretin Ala36Pro mutation in a Chinese pedigree of familial transthyretin amyloidosis with elevated vitreous and serum vascular endothelial growth factor. *Exp Eye Res*. 2013;110:44-49.
 53. Monteiro JJ, Martins AFF, Figueira A, Saraiva MJM, Pinho Costa P. Ocular changes in familial amyloidotic polyneuropathy with dense vitreous opacities. *Eye*. 1991;99-105.
 54. Hitchings RA, Tripathi RC. Vitreous opacities in primary amyloid disease. A clinical, histochemical and ultrastructural report. *Br J Ophthalmol*. 1976;60(1):41-54.
 55. Koga T, Ando E, Hirata A, Fukushima M, Kimura A, Ando Y, et al. Vitreous opacities and outcome of vitreous surgery in patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Am J Ophthalmol*. 2003;135:188-93.
 56. Rousseau A, Bodaghi B, Labetoulle M. Solar eruption in hereditary transthyretin amyloidosis. *Ophthalmol*. 2019;126(3):371.
 57. Doft BH, Machemer R, Skinner M, Buettner H, Clarkson J, Crock J, et al. Pars plana vitrectomy for vitreous amyloidosis. *Ophthalmol*. 1987;94:607-611.
 58. Beirão NM, Matos E, Beirão I, Costa PP, Torres P. Recurrence of vitreous amyloidosis and need of surgical reintervention in Portuguese patients with familial amyloidosis ATTR V30M. *Retina*. 2011;31:1373-1377.
 59. Van Aken E, De Letter EA, Veckneer M, Derycke M, van Enschot T, Geers I, et al. Transthyretin levels in the vitreous correlate with change in visual acuity after vitrectomy. *Br J Ophthalmol*. 2009;93:1539-1545.

60. Martins AC, Rosa AM, Costa E, Tavares C, Quadrado MJ, Murta JN. Ocular manifestations and therapeutic options in patients with familial amyloid polyneuropathy. *BioMed Res Internat.* 2015;2015:282405.
61. Kamaji T, Inoue T, Hara R, Eiki D, Ando Y, Tanihara H. Long-term outcomes and complications of trabeculectomy for secondary glaucoma in patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *PLOS One* 2014;9(5):e96324.
62. Ando E, Ando Y, Maruoka S, Sakai Y, Watanabe S, Yamashita R, et al. Ocular microangiopathy in familial amyloidotic polyneuropathy type I. *Graefes Clin Exp Ophthalmol.* 1992;230:1-5.
63. Hayek S, Adam C, Adams D, Cauquil C, Barreau E, Guiochon-Mantel A, et al. Conjunctival lymphangiectasia: a novel ocular manifestation of hereditary transthyretin amyloidosis. *Amyloid.* 2019;26(2):94-5.
64. Sandhu R, Westcott M, Pavesio C, Rowczenio DM, Gilbertson JA, Gilmore JD, Gibbs SDJ. Retinal microangiopathy as an initial manifestation of familial amyloid cardiomyopathy associated with transthyretin E89K mutation. *Ret Cases & Brief Reports.* 2013;7:271-5.
65. Dias-Santos A, Ferreira J, Cunha JP. Macular and optic disc edema and retinal vascular leakage in familial amyloid polyneuropathy with a transthyretin Val30Met mutation: a case report. *J Med Case Reports.* 2014;8:327.
66. Kojima A, Ohno-Matsui K, Mitsusashi T, Ichinose S, Nemoto T, Akashi T, et al. Choroidal vascular lesions identified by ICG angiography in a case of familial amyloidotic polyneuropathy. *Jpn J Ophthalmol.* 2003;47:97-101.
67. Kawaji T, Ando Y, Nakamura M, Yamashita T, Wakita M, Ando E, et al. Ocular amyloid angiography associated with familial amyloidotic polyneuropathy caused by amyloidogenic transthyretin Y114C. *Ophthalmol.* 2005;112:2212.
68. Dunlop AAS, Graham SL. Familial amyloidotic polyneuropathy presenting with rubeotic glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2002;30:300-2.
69. Levy J, Hawkins PN, Rowczenio D, Godfrey T, Stawell R, Zamir E. Familial amyloid polyneuropathy associated with the novel transthyretin variant Arg34Gly. *Amyloid.* 2012;19:201-3.
70. Nelson A, Edward DP, Wilensky JT. Ocular amyloidosis and secondary glaucoma. *Ophthalmology.* 1999;106:1363-66.
71. Haraoka K, Ando Y, Ando E, Sun X, Nakamura M, Terazaki H, et al. Presence of variant transthyretin in aqueous humor of a patient with familial amyloidotic polyneuropathy after liver transplantation. *Amyloid.* 2002;9(4):247-51.
72. Ando Y, Terazai H, Nakamura M, Ando E, Haraoka K, Yamashita T, et al. A different amyloid formation mechanism: de novo oculoleptomeningeal amyloid deposits after liver transplantation. *Transplantation.* 2004;77(3):345-9.
73. Buxbaum JN, Brannagan III TH, Buades-Reinés J, Cisneros E, Conceição I, Kyriakides T, et al. Transthyretin deposition in the eye in the era of effective therapy for hereditary ATTRV30M amyloidosis. *Amyloid.* 2019;26(1):10-14.
74. Salvi F, Volpe R, Pastorelli F, Bianchi A, Veila A, Rapezzi C, et al. Failure of tafamidis to halt progression of Ala36Pro TTR oculomeningovascular amyloidosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018;27(9):e212-214.
75. Rousseau A, Cauquil C, Dupas B, Labbé A, Baudouin C, Barreau E, et al. Potential role of In Vivo confocal microscopy for imaging corneal nerves in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(9):983-9.
76. Beirão J, Miranda V, Pinheiro-Torres B, Coelho J, Menéres M, Menéres P. Anterior Chamber Flare as an objective and quantitative noninvasive method for

- oculopathy in transthyretin V30M amyloidosis patients. *J Ophthalmol.* 2018;2018:3727543.
77. Uemichi T, Murrell JR, Zeldenrust S, Benson MD. A new mutant transthyretin (Arg10) associated with familial amyloid polyneuropathy. *J Med Genet.* 1992;29:888-91.
 78. Solano JM, Pulido JS, Salomao DR. A Rare Transthyretin Mutation (Asp18Glu) associated with vitreous amyloid. *Ophthalmic Genet.* 2007;28:73-75.
 79. Roe RH, Fisher Y, Eagle Jr RC, Fine HF, Cunningham Jr. ET. Oculoleptomeningeal amyloidosis in a patient with a TTR Val30Gly mutation in the Transthyretin gene. *Ophthalmol.* 2007;114:e33-e37.
 80. Meng L, Lyu H, Zhang W, Liu J, Wang Z, Yuan Y. Hereditary Transthyretin Amyloidosis in Eight Chinese Families. *Chin Med J.* 2015;128(21):2902-5.
 81. Lim A, Prokaeva T, McComb ME, Connors LH, Skinner M, Costello CE. Identification of S-sulfonation and S-thiolation of a novel transthyretin Phe33Cys variant from a patient diagnosed with familial transthyretin amyloidosis. *Prot Sci.* 2003;12:1775-1786.
 82. Long D, Zeng J, Wu LQ, Tang LS, Wang HL, Wang H. Vitreous amyloidosis in 2 large mainland Chinese kindreds resulting from transthyretin variant Lys35Thr and Leu55Arg. *Ophthalmic Genet.* 2012;33(1):28-33.
 83. Mascalchi M, Salvi F, Pirini MG, D'Errico A, Ferlini A, Lolli F, et al. Transthyretin amyloidosis and superficial siderosis of the CNS. *Neurology.* 1999;53:1498-1503.
 84. Yazaki M, Connors LH, Eagle Jr RC, Fee SR, Skinner M, Benson MD. Transthyretin amyloidosis associated with a novel variant (Trp41Leu) presenting with vitreous opacities. *Amyloid.* 2002;9:263-7.
 85. Salvi F, Salvi G, Volpe R, Mencucci R, Plasmati R, Michelucci R. Transthyretin-related TTR amyloidosis of the vitreous body. *Ophthalmic Ped.* 1993;14(1):9-16.
 86. González-Duarte A, Lem-Carrillo M, Cárdenas-Soto K. Description of transthyretin S50A, S52P and G47A mutations in familial amyloidosis polyneuropathy. *Amyloid.* 2013;20(4):221-225.
 87. Douglas C, Suvarna K, Reilly MM, Hawkins PN, Hadjivassiliou M. A novel amyloidogenic transthyretin variant, Gly53Ala, associated with intermitente headaches and ataxia. *J Neurol Neurosurg Psych.* 2007;78:193-195.
 88. Reilly MM, Adams D, Booth DR, Davis MD, Said G, Laubriat-Bianchini M, et al. Transthyretin gene analysis in European patients with suspected familial amyloid polyneuropathy. *Brain.* 1995;118:849-856.
 89. Imasawa M, Toda Y, Sakurada Y, Imai M, Iijima H. Vitreous opacities in a case of familial amyloidotic polyneuropathy associated with a transthyretin Lys54. *Acta Ophthalmol Scand.* 2004;82:635-636.
 90. Yazaki M, Varga J, Dyck PJB, Benson MD. A new transthyretin variant Leu55Gln in a patient with systemic amyloidosis. *Amyloid.* 2002;9(4):268-71.
 91. Jacobson DR, McFarlin DE, Kane I, Buxbaum JN. Ttransthyretin Pro55, a variant associated with early onset, aggressive, diffuse amyloidosis with cardiac and neurologic involvement. *Hum Genet.* 1992;89:353-6.
 92. Saeki Y, Ueno S, Yorifuji S, Sugiyama Y, Ide Y, Matsuzawa Y. New mutant gene (transthyretin Arg58) in cases with hereditary polyneuropathy detected by non-isotope method of single-strand conformation polymorphism analysis. *Biochem Biophys Res Commun.* 1991;180(1):380-5.
 93. Uemichi T, Uitti RJ, Koeppen AH, Donat JR, Benson MD. Oculoleptomeningeal amyloidosis associate with a new Transthyretin Variant Ser64. *Arch Neurol.* 1999;56:1152-5.

94. Raivio VE, Jonasson J, Myllykangas L, Ala-Mello S, Kankuri-Tammilehto M, Kiuru-Enari S, et al. A novel transthyretin Lys70Glu (p.Lys90Glu) mutation presenting with vitreous amyloidosis and carpal tunnel syndrome. *Amyloid*. 2016;23(1):46-50.
95. Xie B, Cai S, Jiang M, Li H, Su G. Familial vitreous amyloidosis resulting from transthyretin variant Gly83Arg. *Acta Ophthalmol*. 2017;95(6):e520-1.
96. Liu T, Zhang B, Jin X, Wang W, Lee J, Li J, et al. Ophthalmic manifestations in a chinese Family with familial amyloid polyneuropathy due to a TTR Gly83Arg mutation. *Eye (Lond.)* 2014;28(1):26-33.
97. Liepnieks JJ, Wilson DL, Benson MD. Biochemical characterization of vitreous and cardiac amyloid in Ile84Ser transthyretin amyloidosis. *Amyloid*. 2006;13(3):170-177.

Figure 2.

Figure showing the presence of scalloped pupils from the original manuscript published by Corino de Andrade in 1952.

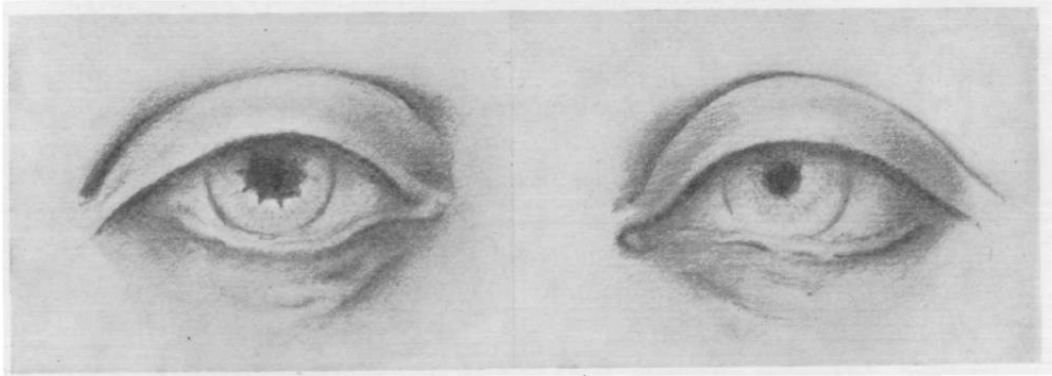


FIG. 1.