

Manifestações Oculares de Polineuropatia Amiloidótica Familiar Tipo I em Doentes Submetidos a Transplante Hepático

A.M. Rosa ¹, M.J. Quadrado ¹, J. Ferrão ², I. Marques ¹, H. Pereira ¹, E. Costa ¹, J. N. Murta ¹

1 – Centro de Responsabilidade de Oftalmologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

2 – Centro de Responsabilidade de Transplantação Hepática dos Hospitais da Universidade de Coimbra

RESUMO

Objectivo: Caracterizar anomalias morfológicas e funcionais em doentes afectados pela Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) tipo I (Tipo Português) submetidos a transplante hepático. **Material e Métodos:** Foram analisados 20 olhos de 10 doentes com PAF tipo I e transplante hepático ortotópico, no âmbito de um protocolo estabelecido entre os Centros de Responsabilidade de Oftalmologia e de Transplantação Hepática do Hospital da Universidade de Coimbra. Em todos os doentes foi realizado Exame Oftalmológico completo e Microscopia Confocal da córnea (Heidelberg Retina Tomograph II equipado com o módulo de Rostock para a córnea). Dependendo da presença de alterações ao exame clínico, efectuaram-se perimetria computadorizada e fotografia do segmento anterior.

Resultados: As principais alterações detectadas foram olho seco por deficiência hídrica, opacidades vítreas, sendo necessária vitrectomia posterior via pars plana em 1 doente, glaucoma secundário e anomalias pupilares. Os vasos conjuntivais e retinianos não apresentaram aspectos sugestivos de deposição amilóide em nenhum dos olhos. A microscopia confocal da córnea mostrou hiperplasia dos nervos corneanos em 2 doentes, não tendo sido identificados depósitos de amilóide em nenhum dos doentes estudados. Todos os doentes apresentavam a mutação Val30Met no gene codificador da proteína transtirretina (TTR). **Conclusões:** As principais manifestações oculares em doentes com PAF tipo I submetidos a transplante hepático são olho seco, depósitos vítreos e glaucoma secundário. A microscopia confocal não mostrou depósitos amilóide nestes doentes, ao contrário do descrito em doentes com PAF tipo IV. Apesar da realização de transplante hepático, a síntese ocular de amilóide associa-se à persistência de manifestações oculares e implica a prestação de acompanhamento oftalmológico continuado.

Introdução

O termo amiloidose é usado para descrever um conjunto de doenças associadas à deposição extracelular de moléculas proteicas, formando fibrilhas com afinidade para o vermelho do Congo e birrefringência verde pela

luz polarizada. Existem múltiplas classificações de amiloidose. De uma forma simples, podem considerar-se formas primárias, geralmente hereditárias, que podem ser localizadas a um determinado órgão ou serem sistémicas e formas secundárias, relacionadas com doenças inflamatórias crónicas. As classificações

actuais baseiam-se na composição bioquímica da fibrilha depositada, sendo referidas pela letra A (de amiloidose) seguida por uma abreviatura da proteína anómala⁶. Por exemplo, na polineuropatia familiar amiloidótica (PAF) de tipo português, as fibrilhas consistem na proteína de transporte transtirretina (TTR), sendo a designação actual ATTR. Existem assim 4 tipos de PAF¹¹:

- PAF I, Tipo Português ou ATTR, caracterizada por polineuropatia com início nos membros inferiores e disfunção autonómica grave, com diarréia, incontinência e manifestações cardiovasculares e renais;
- PAF II, Tipo Suíço-Alemão ou ATTR, também caracterizada por polineuropatia, mas de início nos membros superiores e disfunção autonómica ligeira;
- PAF III, Tipo Van Allen, Iowa ou AapoAI (apolipoproteína A1), em que à polineuropatia se associa insuficiência renal e neuropatias cranianas;
- PAF IV, Tipo Meteroja, Finlandês ou AGel (gelsolina), associada a distrofia lattice da córnea, polineuropatia e hiperextensibilidade cutânea.

A PAF tipo I foi descrita pela primeira vez por Corino de Andrade em 1952⁵. É a forma de PAF mais frequente, é autossómica dominante e a principal mutação corresponde à substituição da valina pela metionina na posição 30 da transtirretina¹.

As manifestações oftalmológicas da doença incluem opacidades vítreas, glaucoma secundário, anomalias pupilares (indentações pupilares, reflexos luminosos lentos), anomalias dos vasos conjuntivais (pontos vermelhos, dilatação fusiforme dos vasos e aranhas vasculares), olho seco por deficiência hídrica, redução da sensibilidade corneana e úlceras de córnea neurotróficas^{3, 10, 2, 12, 7, 16}. Contudo, tanto quanto é do nosso conhecimento, não foram ainda efectuados trabalhos dedicados ao estudo da córnea com microscopia confocal, apesar da patologia descrita e à semelhança do

que já foi efectuado com outras amiloidoses, colocando-se a questão sobre a presença ou ausência de depósitos de amilóide e de outras alterações corneanas. Por outro lado, existem na literatura escassos trabalhos que documentem as manifestações oftalmológicas a longo prazo da doença, nomeadamente, após transplante hepático. Sendo a TTR uma proteína plasmática com síntese essencialmente hepática, mas também produzida pelos plexos coroideus no cérebro e pelo epitélio pigmentado da retina^{4, 13, 9}, questiona-se a importância da síntese ocular de TTR após o transplante hepático e a necessidade, ou não, de cuidados oftalmológicos continuados.

Material e Métodos

Foram analisados 20 olhos de 10 doentes (de 42 a 51 anos, média de idades 45.9 e desvio padrão 3.28; 3 homens e 7 mulheres) com PAF tipo I e transplante hepático ortotópico, no âmbito de um protocolo estabelecido entre os Centros de Responsabilidade de Oftalmologia e de Transplantação Hepática do Hospital da Universidade de Coimbra.

Em todos os doentes foi realizado Exame Oftalmológico completo, incluindo teste de Shirmer e coloração pela fluoresceína para avaliação de queratite ponteadada e *break up time* do filme lacrimal.

Para o diagnóstico de olho seco foi considerado um valor de secreção basal de lágrima (com anestesia tópica efectuada com 0.4% cloridrato de oxibuprocaína, Anestocil[®], Oftalder, Oeiras, Portugal) inferior a 5mm aos 5 minutos ou queratite ponteadada no terço inferior da córnea, na ausência de medicação ocular e patologia oftalmológica conhecida. O diagnóstico de glaucoma tinha sido já efectuado em 2 doentes, previamente ao início deste estudo, no âmbito da consulta de glaucoma.

A microscopia confocal da córnea foi efectuada com o Heidelberg Retina Tomograph II equipado com o módulo de Rostock para a córnea (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemanha). Após anestesia tópica, a área

central da córnea foi aplanada pela cápsula que reveste a objectiva do sistema (Tomo-cap) e um laser com comprimento de onda de 670 nm obteve imagens de forma automática, na qual foram realizados *scans* sucessivos orientados da superfície corneana para o endotélio e de forma manual, seleccionando as secções interessantes com o auxílio de um pedal.

Resultados

Todos os doentes, à data do diagnóstico, apresentavam uma idade compreendida entre 17 e 40 anos (média de 26.4 anos), história familiar da doença e positividade para a mutação Val30Met. O transplante hepático foi realizado no Centro de Responsabilidade de Transplantação Hepática dos HUC em 9 doentes e, no exterior (França), em 1 doente, entre 1993 e 2007 (em média há 9.1 anos, desvio padrão 4.7 anos). A idade aquando do transplante hepático variou entre 27 e 49 anos. O principal motivo de referenciação à consulta foi diminuição da AV (5 doentes), seguido por desconforto ocular (2) e consulta de rotina (3).

As alterações oftalmológicas detectadas foram opacidades vítreas (20%), glaucoma secundário (20%), olho seco (20%), nervos corneanos visíveis (20%) e anomalias pupilares (10%) (fig. 1).

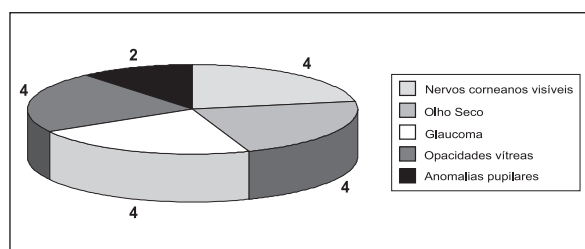


Fig. 1 – Alterações oftalmológicas (n.º de olhos).

A secreção lacrimal apresentou-se reduzida em 4 olhos (1 homem e 1 mulher) que apresentavam também queratite ponteada inferior. Os dois pacientes responderam bem ao tratamento com lubrificantes oculares tópicos.

Dois pacientes estavam medicados com anti-glaucomatosos tópicos (1 homem com Cosopt® e 1 mulher com Trusopt®) e eram seguidos na consulta de glaucoma dos HUC. Efectuou-se perimetria estática computadorizada em ambos os doentes, que não revelou agravamento relativamente aos exames anteriores. O diagnóstico de glaucoma não foi efectuado *de novo* em nenhum doente deste estudo.

A presença de opacidades vítreas foi detectada em 2 doentes. Um dos pacientes tinha antecedentes de vitrectomia posterior via pars plana em 2005 (OD) e 2006 (OE) por redução da acuidade visual secundária a depósitos vítreos. Apresentava melhor acuidade visual corrigida no OD de 2/10 e 7/10 no OE. À biomicroscopia apresentava depósitos aderentes à cápsula posterior do cristalino OD (*pseudopodia lentis*, (fig. 2), tendo sido completada a vitrectomia via pars plana e realizada facoemulsificação do cristalino com inserção de lente intraocular de câmara posterior, pela impossibilidade de eliminar os depósitos amilóides sem causar catarata.

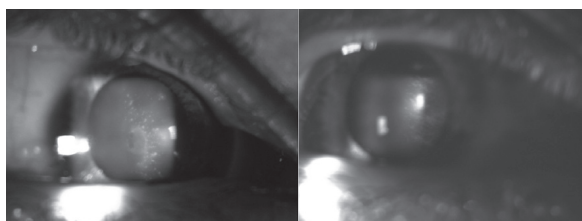


Fig. 2 – Homem de 42 anos, submetido a transplante hepático aos 27 anos. Queixas de diminuição da AV, 3 anos após VPPP em 2005. Observam-se depósitos de amilóide no vítreo anterior, aderentes à cápsula posterior do cristalino.

Detectámos anomalias pupilares numa doente que apresentava irregularidade dos bordos pupilares associada a depósito de material branco, semelhante ao existente no síndrome pseudo-exfoliativo, mas com indentações peculiares, regulares, do bordo pupilar (fig. 3).

A fundoscopia à lâmpada de fenda com lente indirecta revelou-se normal em 6 doentes, 2 doen-

tes apresentavam escavação glaucomatosa e 3 olhos apresentavam opacidades vítreas.

Na microscopia confocal, a observação das diferentes camadas da córnea não demonstrou

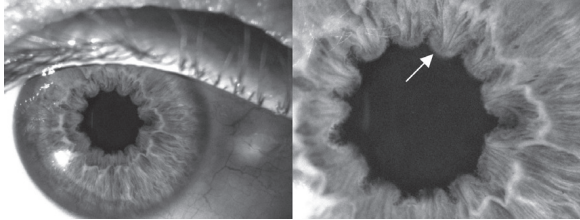


Fig. 3 – Múltiplas indentações do bordo pupilar e depósito de material branco, amilóide, numa paciente de 43 anos.

depósitos perineurais de amiloidose ^{14, 15, 17}. Também não foram detectadas alterações na morfologia do plexo nervoso sub-basal. A nível do estroma quer anterior, médio e posterior os queratócitos apresentavam morfologia e dimensões normais, ausência de fibrose e não foram detectadas alterações no número ou morfologia das células endoteliais (fig. 4).

Dois doentes apresentavam desorganização nervosa do estroma posterior, caracterizada por maior espessura, bifurcação e entrecruzamento dos nervos estromais (fig. 5).

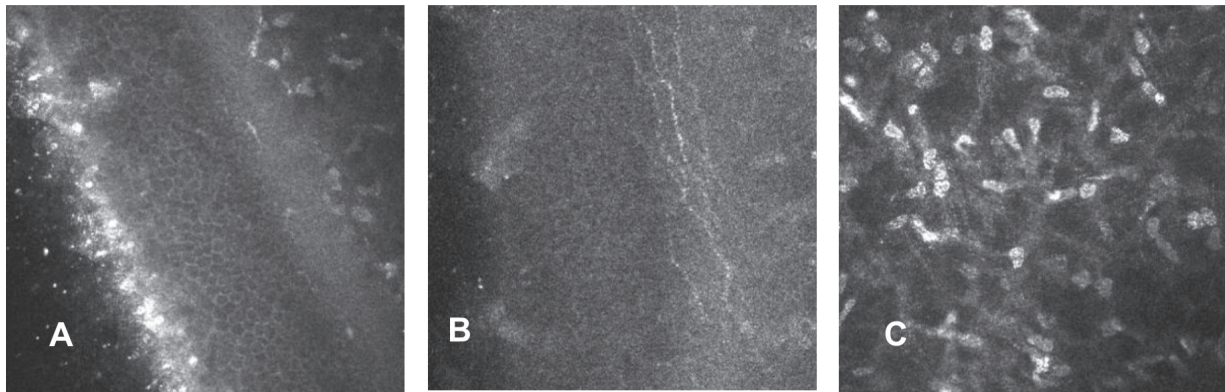


Fig. 4 – Microscopia confocal efectuada numa paciente de 49 anos. **A:** imagem de perfil do epitélio corneano e membrana de Bowman: células descamativas normais, diferentes camadas das células epiteliais e membrana de Bowman normal. **B:** nervos do plexo sub-basal normais; ausência de depósitos perineurais de amilóide; **C:** queratócitos de morfologia e densidade normais a nível do estroma anterior.

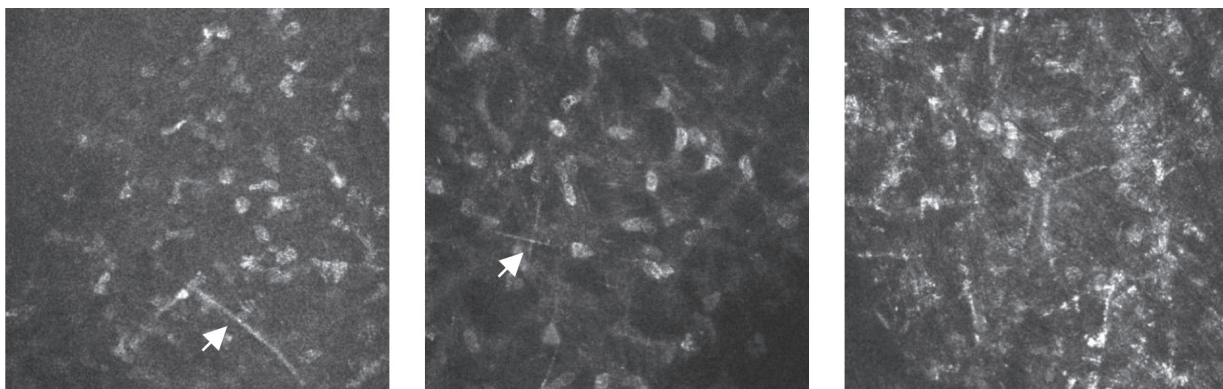


Fig. 5. A – Indivíduo saudável. Observa-se um nervo estromal de padrão linear, hiperreflectivo e regular. **B:** Paciente de 43 anos submetida a transplante hepático aos 33 anos. Observa-se entrecruzamento dos nervos estromais, que mantêm normal morfologia. **C:** Homem de 49 anos, submetido a transplante hepático aos 37 anos, actualmente com glaucoma secundário e queratoconjuntivite seca. Os nervos estromais posteriores apresentam distribuição e orientação anárquicas, com reflectividade irregular e associação a pequenos pontos brancos hiperreflectivos, possivelmente correspondendo a infiltração por células inflamatórias.

Discussão

As alterações oftalmológicas de PAF Tipo 1 persistem após o transplante hepático. Apesar de mais de 90% da transtirretina (TTR) mutante ser produzida no fígado e de após transplante hepático os níveis séricos desta proteína serem inferiores a 1% dos níveis pré-transplante, a TTR continua a ser sintetizada pelo epitélio pigmentado da retina, o que pode explicar a persistência e/ou agravamento do quadro oftalmológico mesmo após eliminação da fonte hepática^{4, 9}.

A incidência de opacidades vítreas, glaucoma, olho seco e nervos corneanos visíveis foi semelhante neste estudo. Em relação à amiloidose vítrea, é de sublinhar o reaparecimento dos depósitos, não só após o transplante hepático, como também após vitrectomia posterior. As opacidades vítreas, descritas frequentemente como véus ou farrapos, reduzem a acuidade visual e provocam sintomas de visão nublada. Quando aderentes à face posterior do cristalino podem tomar um aspecto polipoidal, designado por *pseudopodia lentis*⁷. Apesar da vitrectomia ter geralmente resultados satisfatórios, podem verificar-se recorrências, como o caso descrito. Um estudo português de 1991 descreveu também a necessidade de reintervenção cirúrgica por vitrectomia via pars plana, com lapso de 3,5 anos após a primeira intervenção, em doente com PAF1 e amiloidose vítrea⁷.

O aparecimento de amiloidose ocular após transplante hepático foi também descrito numa paciente de Maiorca, Espanha, com glaucoma refractário à terapêutica médica e opacidades vítreas, sintomáticas pela primeira vez 2 anos após transplante hepático¹³. Nesta paciente foi efectuada vitrectomia posterior via pars plana e trabeculectomia, tendo sido confirmada a presença da transtirretina mutante no vítreo recolhido e no fragmento da iridectomia. A fisiopatologia do glaucoma na PAF 1 assenta, fundamentalmente, na agregação de fibrilhas amilóides nos espaços intertrabeculares da malha úveo-escleral e córneo-escleral e na degeneração das células endoteliais que recobrem a malha trabecular¹⁶.

Não observámos anomalias dos vasos conjuntivais em nenhum dos nossos pacientes. Estas anomalias estão descritas na literatura como pontos vermelhos e dilatações segmentares e fusiformes dos vasos conjuntivais, constituindo nalgumas séries o achado oftalmológico mais frequente^{10, 3}. Uma vez que as alterações nos vasos conjuntivais não são manifestações intraoculares, estando relacionadas com a produção hepática de transtirretina anómala e não com a síntese ocular pelo epitélio pigmentado da retina, é possível que a eliminação da fonte hepática tenha levado a uma melhoria do aspecto dos vasos conjuntivais, à semelhança do que acontece com o restante quadro clínico sistémico.

As anomalias pupilares incluem indentações do bordo pupilar, diminuição dos reflexos luminosos e deposição de material branco sobre a pupila e face anterior do cristalino, que o exame histopatológico mostrou tratar-se de amilóide³.

A diminuição da secreção lacrimal foi relacionada com o depósito de amilóide nos ácinos, canais, nervos e vasos da glândula lacrimal, com especial papel desempenhado pela desorganização dos nervos que inervam a glândula, antes mesmo da perda de células secretoras³.

A presença de amilóide à microscopia confocal, efectuada em pacientes com distrofia lattice da córnea, associada ou não a manifestações sistémicas, tem sido descrita como depósitos hiperreflectivos subepiteliais, linhas estromais espessas, desorganização da membrana de Bowman e redução da densidade dos nervos sub-basais¹⁴. As linhas lattice surgem como depósitos curvilíneos, amorfos, com bordos irregulares e reflectividade heterogénea¹⁵. Não observámos linhas lattice nem depósitos de amilóide em nenhum dos doentes estudados, mas sublinha-se, porém, que a mutação envolvida neste tipo de PAF é diferente da encontrada nos doentes portugueses.

A proeminência dos nervos corneanos (observada neste estudo em 4 olhos) está descrita tanto em doenças do armazenamento (como o Síndrome de Refsum, em que existe

acumulação de ácido fitânico) como em neuropatias autonómicas e sensoriais, como a Disautonomia Familiar (Síndrome de Riley-Day). É possível que a presença de nervos corneanos proeminentes e alguns deles com distribuição anárquica a nível do estroma posterior, detectada neste estudo, esteja relacionada com a polineuropatia, embora este dado necessite de confirmação em estudos com maior número de doentes.

O desarranjo estrutural a nível dos nervos corneanos posteriores, detectado à microscopia confocal, pode também reflectir o atingimento dos nervos periféricos que é característico da doença. Contudo, foram identificadas alterações semelhantes às descritas na fig. 5 C em pacientes com queratoconjuntivite atópica⁸, sendo possível que este quadro reflecta genericamente uma agressão a nível do estroma, e não uma manifestação de PAF.

Pode argumentar-se que o transplante hepático pode modificar a apresentação clínica oftalmológica. Contudo, a semelhança entre as manifestações apresentadas por estes doentes e as alterações descritas em doentes com PAF não submetidos a transplante é flagrante e leva-nos a supor que a microscopia confocal seria semelhante se efectuada em pacientes não submetidos a esta intervenção cirúrgica. A resposta definitiva a esta questão terá que ser dada por estudos subsequentes em doentes não transplantados.

Conclusão

As principais manifestações oculares em doentes com PAF tipo I submetidos a transplante hepático são olho seco, opacidades vítreas e glaucoma secundário e anomalias pupilares.

A microscopia confocal da córnea não mostrou alterações nestes doentes, ao contrário do descrito em doentes com PAF tipo IV. Apesar da realização de transplante hepático, a síntese de transtirretina pelo epitélio pigmentado da retina associa-se à persistência de manifestações oculares e implica a prestação de cuidados oftalmológicos continuados.

Bibliografia

1. TRANSTHYRETIN, TTR. 2008; Online Mendelian Inheritance in Men. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=176300> Acedido a 3 Set 2008
2. ANDO E, ANDO Y, MARUOKA S, SAKAI Y, WATANABE S, and YAMACHITA R *et al.*: Ocular microangiopathy in familial amyloidotic polyneuropathy, type 1. Graefes' Archive Ophthalmology. 92; 230, 1-5
3. ANDO E, ANDO Y, OKAMURA R, UCHINO M, ANDO M, AND NEGI A.: Ocular manifestations of familial amyloidotic polyneuropathy type I: long term follow up. Br J Ophthalmol. 97; 81, 295-298
4. ANDO Y, ANDO E, TANAKA Y, YAMASHITA T, TASHIMA K, and SUGA M *et al.*: De novo amyloid synthesis in ocular tissue in familial amyloidotic polyneuropathy after liver transplantation. Transplantation. 96; 62, 10037-10038
5. ANDRADE C.: A peculiar form of peripheral neuropathy: familiar atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. Brain. 52; 95, 408-427
6. BAETHGE B and JACOBSON D.: Amyloidosis, overview. 2007; www.emedicine.com/med/topic3377. Acedido a 20 Set 2008
7. GUILHERME MONTEIRO J, MARTINS A, FIGUEIRA A, SARAIVA M, and PINHO COSTA P.: Ocular changes in familial amyloidotic polyneuropathy with dense vitreous opacities. Eye. 91; 5, 99-105
8. HU Y, MATSUMOTO Y, ADAN E, DOGRU M, FUKAGAWA K, and TSUBOTA K.: Corneal in vivo confocal scanning laser microscopy in patients with atopic keratoconjunctivitis. Ophthalmology. 2008; Epub ahead of print
9. JAWOROWSKI A, FANG Z, KHONG TF, and AUGUSTEYN RC.: Protein synthesis and secretion by cultured retinal pigment epithelia. Biochim Biophys Acta. 95; 1245, 121-129
10. KAWAGI T, ANDO Y, NAKAMURA M, YAMASHITA T, WAKITA M, ANDO E, HIRATA A, and TANIHARA H.: Ocular amyloid angiopathy associated with familial amyloidotic polyneuropathy caused by amyloidogenic transthyretin Y114C. Ophthalmology. 2005; 112(12), 2212-2219
11. LOBATO L.: Classificação das amiloidoses. Sinapse. 2006; 6(1), 67-71
12. PATHAK-RAY V, PULPA V, and BLYTH C.: Vitreous amyloidosis and secondary glaucoma - a case report. Eye. 2002; 16(4), 492-494
13. QUES M, LADARIA L, PERERA P, SOLE M, ANDREU F, and SARAIVA M.: Vitreous amyloidosis after liver transplantation in patients with familial amyloid polyneuropathy: ocular synthesis of mutant transthyretin. Amyloid. 2000; 7, 266-269

14. ROSENBERG M, TERVO T, GALLAR J, ACOSTA C, MULLER L, and MOILANEN J.: Corneal morphology and sensitivity in lattice dystrophy type II (Familial amyloidosis, Finish type). *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2001; 42(3), 634-641
15. ROTHSTEIN A, AURAN J, WITTPENN J, KOESTER C, AND FLORAKIS G.: Confocal microscopy in Meretoja syndrome. *Cornea*. 2002; 21(4), 364-367
16. SILVA-ARAÚJO A, TAVARES M, COTTA J, AND CASTRO-CORREIA J.: Aqueous outflow system in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. *Graefe's Archive Ophthalmology*. 93; 231, 131-135
17. WOODWARD M, RANDLEMAN B, and LARSON P.: In vivo confocal microscopy of polymorphic amyloid degeneration and posterior crocodile shagreen. *Cornea*