

# POLINEUROPATIA AMILOIDÓTICA FAMILAR (PAF) - TIPO PORTUGUÊS - EVOLUÇÃO CLÍNICA E NEUROFISIOLÓGICA

ISABEL CONCEIÇÃO, MAMEDE CARVALHO, MANUELA ALVES, M. L. SALES LUÍS

Serviço de Neurologia, Centro de Estudos Egas Moniz, Hospital de Santa Maria, Lisboa.

## RESUMO

Faz-se uma avaliação longitudinal de 16 doentes com Polineuropatia Amiloidótica - tipo Português (PAF), utilizando dois protocolos, um clínico e outro electromiográfico, procurando estabelecer o perfil evolutivo da doença, tanto clínico como neurofisiológico. Verificou-se que a evolução clínica e neurofisiológica dos doentes com PAF é uma evolução progressiva e linear. As evoluções clínica e neurofisiológicas são paralelas, com um *score* electromiográfico mais elevado do que o *score* clínico. Sugere-se a inclusão destes métodos na avaliação dos doentes submetidos a transplante hepático e imunodepração.

## SUMMARY

Familial amyloidotic polyneuropathy — Portuguese type (FAP) — clinical and neurophysiological evolution

Sixteen (16) patients with Familial Amyloidotic Polyneuropathy - Portuguese Type (FAP) were evaluated longitudinally, using the EMG and Clinical protocols with the aim of establishing the clinical and neurophysiological evolution rate of FAP. We conclude that spontaneous evolution of FAP patients shows a linear progression. Clinical and neurophysiological evolution times are parallel, with the EMG scores being higher than Clinical ones. We propose that Clinical and EMG scores should be used in the evaluation of future therapeutic trials, namely immunodepration and liver transplantation.

## INTRODUÇÃO

A Polineuropatia Amiloidótica (PAF), inicialmente descrita por Corino de Andrade<sup>1</sup>, é uma doença autossómica dominante que atinge vários órgãos em particular o sistema nervoso periférico.

Caracteriza-se clinicamente por uma polineuropatia crónica e progressiva de predomínio sensitivo e distal, simétrica, com início nos membros inferiores, associada a disautonomia e alterações tróficas, progredindo para a caquexia e morte. O padrão neurofisiológico é de neuropatia predominantemente axonal, sensitiva e simétrica de tipo *dying-back*<sup>2</sup>.

Existem trabalhos prévios que provam a existência de alterações neurofisiológicas numa fase pré-clínica da doença<sup>2,3</sup>, e que demonstram uma forte correlação entre a escala de avaliação clínica utilizada (Paula Coutinho et al) e um *score* electromiográfico<sup>4</sup>.

No presente trabalho, os autores avaliam longitudinalmente 16 doentes com PAF utilizando protocolos clínico (Paula Coutinho et al)<sup>5</sup> e electromiográfico (M L Sales Luís et al)<sup>6</sup> procurando esclarecer o perfil de evolução da doença, tanto clínico como neurofisiológico.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram avaliados 16 doentes com o quadro clínico típico da doença, com história familiar positiva, com padrão neurofisiológico de polineuropatia de predomínio axonal e sensitivo em que a biopsia de nervo foi positiva para a presença de amiloide e/ou a determinação de TTR Met 30 foi positiva. Todos os doentes aceitaram a inclusão neste trabalho.

Os doentes foram divididos em dois grupos (A e B), seleccionados de acordo com o estágio de evolução da doença em que foi efectuada a avaliação.

O grupo A, constituído por 10 doentes (5 do sexo masculino, 5 do sexo feminino), com idades compreendidas entre os 26 e os

45 anos (média de 34,8±6,2) foram submetidos entre 3 a 4 avaliações (média de 3,1±0,31) com uma periodicidade de 1 a 6 anos (média de 2,4±1,5) durante um período entre 4 a 8 anos (média de 5,83±1,47).

O grupo B, constituído por 6 doentes (3 sexo masculino, 3 sexo feminino), com idades compreendidas entre os 29 e os 47 anos (média de 35,6±6,4) foram submetidos entre 2 a 4 avaliações (média de 3,0±0,25) com uma periodicidade de 1 a 4 anos (média de 2,0±0,33) durante um período entre 3 a 7 anos (média de 5,5±2,03). Apenas um doente foi submetido a duas avaliações.

Todos os doentes foram submetidos periodicamente a um protocolo clínico de avaliação dos sintomas sensitivos e disautonómicos, sinais sensitivos e motores, alterações tróficas e perda de peso. As avaliações clínicas anteriores a 1988 foram efectuadas segundo um protocolo do nosso Serviço, e mais tarde adaptadas ao *score* clínica de Paula Coutinho, sendo este último usado a partir de 1988 (*score* clínico de Paula Coutinho et al), sempre realizado por um dos autores (M.C.)

O protocolo de avaliação electromiográfica (Quadro 1) considera as amplitudes e velocidades de condução motoras e sensitivas, número de potenciais de unidade motora (PUM) em contracção voluntária máxima (*score* EMG de M L Sales Luís et al).

O estudo das velocidades de condução foi realizado segundo métodos previamente estabelecido<sup>7,8</sup>. O membro do doente estudado foi sempre aquecido se a temperatura cutânea aparentava, ao examinador, ser baixa. A avaliação do número de PUM em contracção voluntária máxima foi efectuado por contagem manual, valorizando-se apenas nos traçados pobres em PUM. Todos os exames electromiográficos foram efectuados por dois autores (M.L.S.L. e M.C.) utilizando sempre a mesma metodologia. Os *scores* obtidos vão de 0 a 100 (máxima anormalidade).

Foram calculadas as médias e os desvios padrão dos *scores* clínico e electromiográfico, abrangendo, no grupo A, avaliações mais precoces (entre 2-4; 4-5; 5-6; e 8-10 anos) do que no grupo B (entre 5-6; 7-8; 11-12; e 13-15 anos)

QUADRO 1 - Protocolo Electromiográfico

I - Parâmetros Sensitivos (VCS; PS)	II - Parâmetros Motores (detecção)	III - Parâmetros Motores (VCM; RM)
<b>I - N. Safeno Distal</b> VCS <35 m/seg e/ou PS <3µV PS ausente	5 10	<b>I - N. Ciático Poplíteu externo</b> VCM <40 e/ou RM <3 mV RM no pedioso ausente e RM no Tibial Anterior ≥1 mV <1 mV ausente
<b>II - N. Safeno Proximal</b> VCS <40 m/seg e/ou PS ≥5 µV e <10µV VCS <40 m/seg e PS ≥2,5 µV e <5µV VCS <40 m/seg e PS <2,5 µV PS ausente	2,5 5 7,5 10	<b>2 - N. Mediano Motor</b> VCM <50 m/seg e/ou RM <5 mV RM no Curto Abdutor do polegar ausente e RM no flexor Superficial Comum dos dedos ≥1 mV <1 mV ausente
<b>III - Mediano Sensitivo Distal</b> VCS <45 m/seg e/ou ≥10 µV e <15 µV VCS <45 m/seg e PS ≥5 µV e <10µV VCS <45 m/seg e PS ≥2,5 µV e <5 µV VCS <45m/seg e PS <2,5 µV	2,5 5 7,5 10	<b>3 - Quadrípete</b> T. intermediário (>3 PUM) T. intermediário (2-3 PUM) T. simples (1 PUM) Desnervação total  <b>4 - Curto abdutor do Polegar</b> T. intermediário (<3 PUM) T. intermediário (2-3 PUM) T. simples (1 PUM) Desnervação total  <b>5 - Flexor Superf. Comum dos Dedos</b> T. intermediário (<3 PUM) T. intermediário (2-3 PUM) T. simples (1 PUM) Desnervação total

VCS - Velocidade de condução sensitiva; PS - Amplitude do potencial sensitivo; PUM - Potencial de unidade motora; VCM - Velocidade de condução; RM - Resposta motora; T - Traçado

Estabeleceu-se graficamente, o perfil de evolução clínica e electromiográfica bem como a correlação (coeficiente de correlação de Pearlman) entre estes dois tipos de avaliação.

RESULTADOS

No Quadro 2 são apresentados os valores médios e desvio padrão, respectivamente, dos scores electromiográfico e clínico

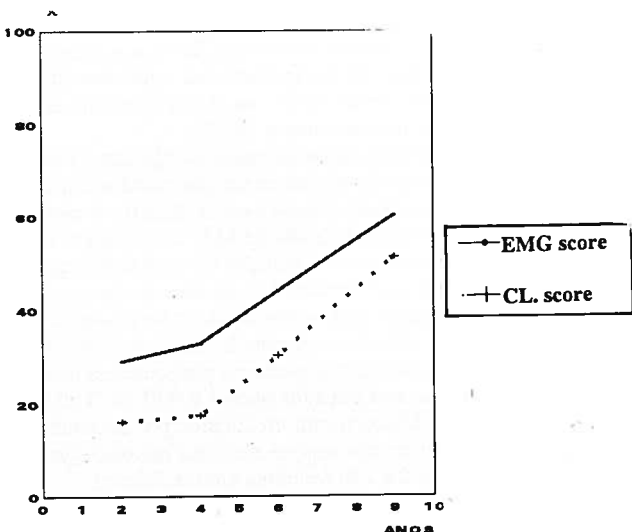


Fig. 1 - PAF - Tipo Português. Perfil de Evolução Clínica/Neurofisiológica. Grupo A (n=10).

do grupo A. Os valores obtidos mostram uma progressão linear e paralela dos dois scores atingindo o score EMG valores mais elevados do que o score clínico (Fig. 1).

A taxa de agravamento anual (Quadro 3) mostra que a evolução espontânea da doença é progressiva, tanto do ponto de vista

QUADRO 2 - Avaliação Neurofisiológica e Clínica - Grupo A

Ano Aval.	Scores Electromiográfico				Score Clínico			
	Med.	D. P.	Min.	Max.	Méd.	D. P.	Min.	Máx.
2-4	29,25	15,23	12,50	57,50	16,20	8,65	7,00	30,00
4-5	33,00	10,37	22,50	50,00	17,60	7,79	8,00	28,00
5-6	44,16	13,63	27,50	67,50	30,44	12,75	14,00	52,00
8-10	60,36	14,10	35,00	77,50	51,43	11,70	34,00	65,00

Ano Aval. - Ano de Avaliação; Méd. - Média; Min. - Mínimo; D.P. - Desvio padrão

QUADRO 3 - Valores médios de evolução anual do «score» electromiográfico e clínico - Grupo A

Anos Aval	Score Electromiográfico				Score Clínico			
	Med.	D. P.	Min.	Máx.	Med.	D. P.	Min.	Max.
2-5	6,28	3,85	2,5	12,5	6,06	3,29	1,5	11,0
5-10	6,54	2,85	3,12	11,6	7,84	3,53	3,25	15,0

Valores médios de evolução anual do score electromiográfico e clínico - Grupo A

clínico como neurofisiológico, não havendo diferença significativa entre a taxa de agravamento nos primeiros cinco anos comparativamente ao período de cinco a dez anos.

Os resultados obtidos na avaliação do grupo B (Quadro 4), avaliado mais tardiamente na evolução da doença mostram, igualmente uma evolução progressiva e linear, com valores do *score* EMG mais elevados do que o *score* clínico. O facto de o número de doentes avaliados ser menor, constituindo uma população menos uniforme, faz com que na representação gráfica destes resultados (Fig. 2), o paralelismo entre o *score* EMG e clínico não seja tão nítido como o obtido no grupo A. Pelo mesmo facto, apenas se estudou o grupo A quanto à taxa de agravamento anual.

O coeficiente de correlação de Pearlman estabelecido longitudinalmente entre o *score* clínico e o *score* electromiográfico, nos dois grupos estudados, é superior a 0,95 o que demonstra a existência de uma correlação muito significativa entre estes dois parâmetros.

QUADRO 4 – Avaliação Neurofisiológica e Clínica – Grupo B

Ano Aval	Score Electromiográfico				Score Clínico			
	Med.	D. P.	Min.	Max.	Med.	D. P.	Min.	Max.
5-6	26,25	9,243	15,00	35,00	11,50	3,00	10,00	16,00
7-8	40,83	8,787	32,50	50,00	18,33	5,13	14,00	24,00
9-10	46,66	13,66	27,50	62,50	39,00	10,09	22,00	51,00
11-12	55,50	11,23	40,00	67,50	50,80	10,73	35,00	65,00

Ano Aval. – Ano de Avaliação; Méd. – Média; Min. – Mínimo; Max. – Máximo; D. P. – Desvio padrão

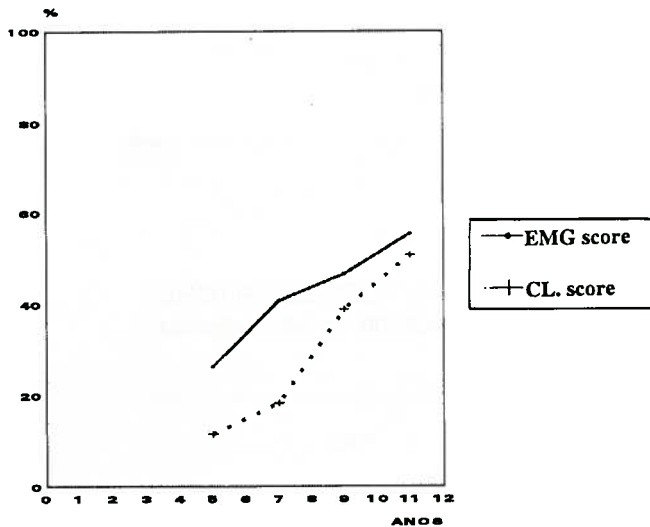


Fig. 2 – PAF – Tipo Português. Perfil de Evolução Clínica/Neurofisiológica. Grupo B (n=6).

## DISCUSSÃO

O estudo longitudinal nos dois grupos (A e B) durante um determinado período de tempo (3 a 8 anos) permite-nos ter a percepção do perfil evolutivo desta doença. Da análise dos resultados salienta-se o facto de os *scores* EMG e clínico progredirem de uma forma linear, com valores do *score* EMG sempre mais elevados do que do *score* clínico, como seria de prever por estudos anteriores que demonstram que para «scores» clínicos nulos existem já alterações neurofisiológicas<sup>2,3</sup>.

A correlação entre estes dois *scores* é excelente, permitindo assim salientar a ideia da sua complementaridade em relação à avaliação dos doentes com PAF, tal como já demonstrado em trabalhos anteriores<sup>4</sup>.

## CONCLUSÃO

As conclusões deste trabalho são:

- 1 – A evolução, clínica e neurofisiológica, dos doentes com PAF é uma evolução progressiva e linear;
- 2 – As evoluções clínica e neurofisiológica são paralelas, com um *score* electromiográfico mais elevado do que o *score* clínico.
- 3 – Sendo o protocolo EMG uma avaliação objectiva, e havendo já uma experiência positiva com este protocolo como método de avaliação da eficácia da plasmaferese total nesta doença<sup>6,9</sup>, sugere-se a inclusão deste método na avaliação dos doentes submetidos a transplante hepático e imunodepuração.

## BIBLIOGRAFIA

1. ANDRADE C.: A peculiar form of peripheral neuropathy: familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of peripheral nerves. *Brain* 1952; 75: 408-427.
2. SALES LUÍS M. L.: Electroneurophysiological studies in familial amyloid polyneuropathy – Portuguese type. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978; 41: 847-850.
3. SALES LUÍS M. L., ALVES M. M., SERRÃO R., SARAIVA M. J., PINHO E COSTA P., COUTINHO P.: Estudos electroneurofisiológicos em familiares de doentes com Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) – correlação com a presença de transtiretina anormal (AFP). *Boletim do Hospital Geral de Santo António* 1988; 3: 103.
4. SALES LUÍS M. L., CARVALHO M., ALVES M., SERRÃO R., AFONSO L.: Comparação entre *scores* electromiográfico e clínico na avaliação da polineuropatia amiloidótica familiar – Tipo português. *Rev. Port. Hemorreol.* 1991; 1 (Supl. 1): 99-104.
5. PAULA COUTINHO ET AL. Proceedings of the 5th International Symposium of Amyloidosis; 1987 – Hakone.
6. SALES LUÍS H.L., GALVÃO M., CARVALHO M., SOUSA G., ALVES M., SERRÃO R.: Plasma exchange on the treatment of familial amyloidotic polyneuropathy – Portuguese type. *Arquivos de Medicina*, 1990; 3, 361-369.
7. SALES LUÍS M. L., MENDES M. A. V., VIEIRA R. X.: Velocidade de condução sensitiva, potenciais sensitivos e potenciais de nervo em neurofisiologia clínica. *O Médico*, 1977; 83: 484-500.
8. KIMURA J.: Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle: Principles and Practice. 1983; F. A. Davis/Philadelphia.
9. SALES LUÍS H.L., GALVÃO M., CARVALHO M., SOUSA G., ALVES M., SERRÃO R.: Treatment of familial amyloidotic polyneuropathy (Portuguese type) by plasma exchange. *Muscle and Nerve (Letter)*, 1990; 14: 377-378.