

## A paramiloidose em Portugal: reflexão sobre o paradigma da transplantação hepática motivada por um caso clínico

*Paramiloidosis in Portugal: reflection on the hepatic transplantation paradigm motivated by an actual case*

Pedro Castro Lacerda<sup>1</sup>, Luciana Moreira<sup>1</sup>, Rui Vitorino<sup>2</sup>, Paulo Pinho Costa<sup>1</sup>

paulo.costa@insa.min-saude.pt

(1) Departamento de Genética, INSA, Porto.

(2) Unidade de Investigação em Química Orgânica (Química Orgânica, Produtos Naturais e Agroalimentares). Departamento de Química, Universidade de Aveiro.

### \_Resumo

A Polineuropatia Amiloidótica Familiar de tipo português (PAF) ou ATTR V30M é uma doença hereditária cuja prevalência em Portugal é elevada, sendo diagnosticados cerca de 60 novos casos todos os anos. Uma doente com PAF submeteu-se a um segundo transplante hepático de um dador cadavérico depois de se ter constatado que o primeiro dador era portador de TTR V30M. Com este artigo breve pretende-se realizar uma reflexão sobre o interesse, a prática e o enquadramento legal que condicionam a realização de testes genéticos preditivos em dadores de fígado na transplantação de doentes com paramiloidose. A determinação da presença (ou não) de proteína mutada no soro do segundo dador foi realizada por espectrometria de massa precedida de imunoprecipitação da proteína transtirretina. A realização de testes genéticos que permitam determinar a condição de portador de TTR V30M em dadores de fígado, deveria ser considerada no quadro das políticas de transplante em Portugal.

### \_Abstract

*Familial Amyloidotic Polyneuropathy, Portuguese type (FAP), ATTR V30M, is a hereditary disease with high prevalence in Portugal, where 60 new cases are diagnosed each year. An FAP patient underwent a second liver transplantation from a cadaveric donor to treat her condition, after it was discovered that the first donor was a TTR V30M carrier. The purpose of this brief report is to contribute to a reflection on the interest, the procedures and the legal framework that steers the use of predictive genetic tests of liver donors in the transplantation of FAP patients. The presence or absence of the mutated protein in the donor serum was established by immunoprecipitation of TTR followed by mass spectrometry analysis. The implementation of predictive TTR V30M genetic tests, directed at liver donors in the transplantation of FAP patients, should be considered in the framework of the Portuguese transplant policies.*

### \_Introdução

A Polineuropatia Amiloidótica Familiar de tipo português (PAF) ou ATTRV30M é uma doença hereditária, de transmissão autossómica dominante, provocada pela substituição

de uma valina por uma metionina na posição 30 do gene da transtirretina (1). É caracterizada por uma polineuropatia sensitivo-motora, com distúrbios autonómicos, progressiva, de apresentação no adulto e que afeta múltiplos órgãos. São diagnosticados cerca de 60 novos casos todos os anos em Portugal.

O transplante de fígado é a principal opção terapêutica pois virtualmente elimina a TTR V30M em circulação, uma vez que a proteína é produzida, quase inteiramente, pelo fígado (2).

### \_Caso clínico

Uma doente com Paramiloidose (Polineuropatia Amiloidótica Familiar de tipo português (PAF) ou ATTRV30M), submeteu-se, para fins terapêuticos, a um transplante hepático de dador cadavérico. Após o transplante o seu quadro neurológico continuou a deteriorar-se para além do esperado (3), pelo que surgiu a suspeita de que o dador fosse, ele também, portador de TTR V30M, a mutação causal da doença.

A suspeita confirmou-se tendo então sido proposta, e realizada, retransplantação do fígado. Alguns dias após esta segunda intervenção e com o objetivo de garantir à doente e ao centro de transplantação que, desta vez, o fígado provinha de um dador "saudável", o soro proveniente do segundo dador cadavérico foi-nos enviado para análise. Não foi detetada a proteína mutada (TTRV30M) no soro do segundo dador (4).

### \_Objetivos

Este breve artigo tem dois propósitos: apresentar um ensaio laboratorial que permite, num curto espaço de tempo, determinar a condição de portador de TTRV30M de um dador quando os

resultados de testes genéticos preditivos não estão disponíveis, e fazer uma breve reflexão crítica sobre o transplante hepático em Portugal no contexto da paramiloidose; sobre os procedimentos que precedem o transplante propriamente dito e sobre aspetos do enquadramento legal que o regulamenta.

### \_Método e resultado

A ausência de TTR MET30 no soro do segundo dador cadavérico foi estabelecida por espectrometria de massa precedida de imunoprecipitação da TTR (5).

### \_Considerações

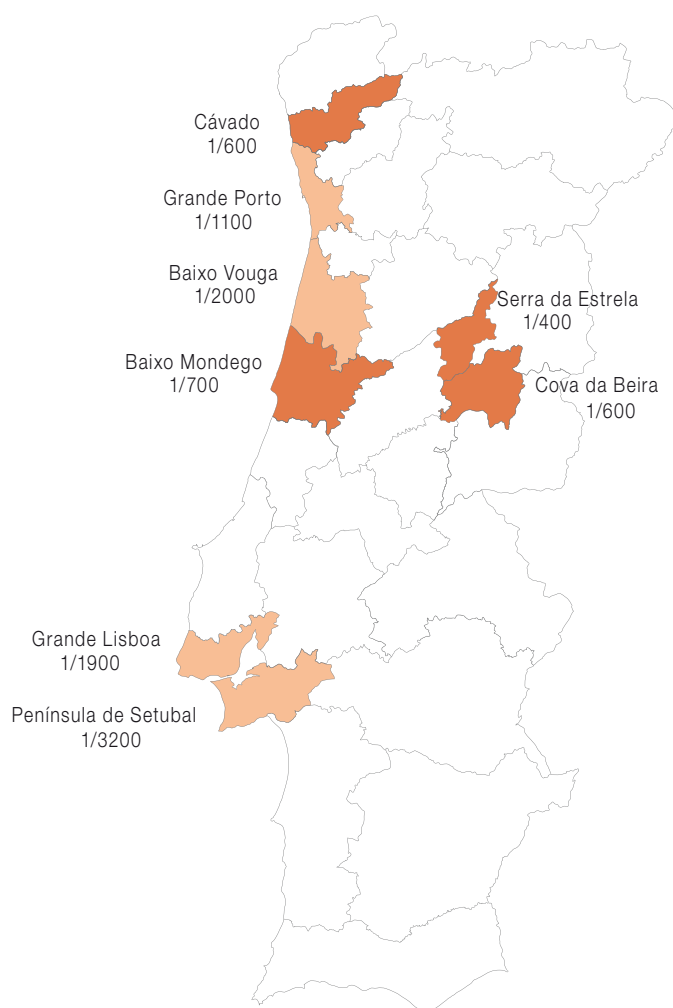
A transplantação hepática é ainda a principal opção terapêutica na paramiloidose, tendo por objetivo eliminar a produção de TTRV30M circulante. Por altura do transplante hepático, normalmente 12 horas depois da colheita do fígado, a única informação disponível nos centros de histocompatibilidade sobre o dador diz respeito a doenças infecciosas e neoplasias malignas.

A lei portuguesa (Lei n.º 12/93, de 22 de abril) (6) assume que qualquer cidadão é um potencial dador de órgãos *post mortem*, a não ser que declare expressamente o contrário. A prevalência da PAF em Portugal é elevada (cerca de 1/500 em algumas regiões, figura 1) (7). O risco de transplantar um fígado TTRV30M positivo num doente paramiloidótico é ainda assim baixo. No entanto, num país que já transplantou mais de mil doentes, este indesejável acontecimento acabaria por acontecer.

A paramiloidose é uma doença de manifestação tardia, e os testes genéticos preditivos eventualmente realizados não estão disponíveis, por imperativo legal. No entanto, seria possível implementar ensaios laboratoriais que permitam, num curto espaço de tempo, determinar a condição de portador de TTRV30M de um dador.

As implicações da realização destes testes num dador cadavérico aconselhariam a ter em consideração tanto o enquadramento legal aplicável como a dimensão ética do problema. Em particular os possíveis malefícios e benefícios de comunicar

Figura 1: ↓ Prevalência da paramiloidose nas regiões mais afetadas de Portugal, estimada a partir dos testes genéticos realizados no INSA entre 1989 e 2008.



Testes genéticos realizados no Centro de Estudos de Paramiloidose do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA, Porto), no âmbito do rastreio realizado no norte de Portugal (6).

(ou não) a condição genética do dador à família, na ausência de consentimento, teriam de ser ponderados.

A possibilidade de realizar testes genéticos a dadores, em situações análogas, teria possivelmente de ser considerada aquando da reavaliação das políticas de transplante.

**Referências bibliográficas:**

- (1) Costa PP, Figueira AS, Bravo FR. Amyloid fibril protein related to prealbumin in familial amyloidotic polyneuropathy. Proc Natl Acad Sci U S A. 1978;75(9):4499-503. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC336143/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC336143/)
- (2) Benson MD. Liver transplantation and transthyretin amyloidosis. Muscle Nerve. 2013;47(2):157-62. Epub 2012 Nov 21.
- (3) Adams D, Samuel D, Goulon-Goeau C, et al. The course and prognostic factors of familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. Brain. 2000;123 ( Pt 7):1495-504. <http://brain.oxfordjournals.org/content/123/7/1495.long>
- (4) Lacerda PC, Moreira L, Vitorino R, et al. Use of MALDI-TOF Mass spectrometry to assay the transthyretin V30M mutation in serum from a liver transplant donor: a case report. Transplantation. 2015;99(5):e33-4.
- (5) Beirão JM, Moreira LV, Lacerda PC, et al. Inability of mutant transthyretin V30M to cross the blood-eye barrier. Transplantation. 2012;94(8):e54-6.
- (6) Assembleia da República. Lei n.º 12/1993, de 22 de abril. DR 1ª Série, nº 94:1961-63. Colheita e transplante de órgãos e tecidos de origem humana. <https://dre.pt/application/file/692738>
- (7) Alves IL, Altland K, Almeida MR, et al. Screening and biochemical characterization of transthyretin variants in the Portuguese population. Hum Mutat. 1997;9(3):226-33.