

Expertos Invitados

CITOCINAS. SU PAPEL EN LA INFECCION POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B



Columnista Experta de SIIC
Dra. Francisca Mercedes Monsalve de Castillo

Docente. Cátedra de Virología. Escuela de Bioanálisis. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Virología

Desde hace muchos años es tema de interés para muchos investigadores la relación existente entre la respuesta inmunitaria y la expresión clínico-patológica de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB), la cual puede ser categorizada en: hepatitis aguda, hepatitis fulminante, hepatitis crónica y estado de portador, determinadas por respuesta efectiva del sistema inmunitario, respuesta efectiva pero inadecuada, respuesta defectuosa y estados de tolerancia.¹ En este contexto, el sistema inmunitario tiene diferentes estrategias celulares directas y a través de citocinas con actividad antiviral para eliminar los agentes infecciosos. Las células infectadas por virus, los cuales viven en el citoplasma, son eliminadas por células T citotóxicas CD8+; estos linfocitos reconocen péptidos derivados de patógenos unidos a moléculas clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y secretan perforina, granzyme y frecuentemente las citocinas IFN- γ , entre otros (TNF- α , TNF- β , enlace del Fas).² Los linfocitos TCD4+, por su parte, reconocen péptidos unidos a las moléculas clase II del MHC y comprenden dos tipos funcionales: las células Th1 y las Th2. El fenotipo Th1 participa en la activación de macrófagos infectados o que han fagocitado patógenos y secretan proteínas reguladoras como: IL-2, IFN- γ , GM-CSF, TNF- α , TNF- β , IL-3, enlace del CD48 y del Fas. El fenotipo Th2 esta constituido por células que secretan citocinas (IL-4, IL-5, IL-3, GM-CSF, IL-10, TGF- β , eotoxina y enlace del CD40) inductoras de la activación de linfocitos B.^{3,4} La principal molécula efectora expresada por células Th2 es el enlace del CD40, el cual se une a su receptor (CD40) expresada por el linfocito B y estimula la proliferación de estas células. La respuesta mediada por linfocitos CD4+ Th1 es efectiva en la resistencia contra patógenos intracelulares, en cambio los linfocitos CD4+ Th2 favorecerán una respuesta humoral^{4,5} cuyos efectos pueden ser benéficos hacia agentes extracelulares pero también suelen encontrarse asociados con el progreso de enfermedades por patógenos intracelulares.⁶ Existe un tipo de célula conocida como Th0, la cual tiene el potencial de transformarse en Th1 y Th2 y presenta algunas de las funciones efectoras características de estas células.^{3,7} Jian y col.⁶ refieren un patrón de células Th3, la cual secreta factor transformante del crecimiento β , que ejerce una acción inmunorreguladora negativa sobre la respuesta inmune. La infección causada por el VHB se caracteriza por un infiltrado celular mononuclear y polimorfonuclear con evidencia de activación de macrófagos hepáticos.⁸ Estas células inflamatorias producen citocinas tales como TNF- α , IFN- γ , IFN- α , IL-1 α e IL-6,^{8,9} las cuales median el proceso inflamatorio y pueden contribuir a la clarificación viral, a la evasión de la respuesta inmunitaria o la progresión y persistencia del virus.¹³ Algunos estudios en pacientes con HB aguda demuestran un predominio del patrón de citocinas Th1 con aumento en la producción de IFN- γ e IL-2.^{3,7,10} Otras investigaciones revelan la presencia de IFN- γ , IL-4 e IL-5, en sobrenadante de cultivo de células mononucleares de sangre periférica (CMSP), patrón similar al fenotipo celular Th0,^{3,7} años más tarde luego de la resolución de la infección. El predominio de las células con patrón Th0 sin diferenciación posterior puede representar un mecanismo que involucre disminución de las citocinas del patrón Th1, lo cual puede determinar

daño en el huésped y cronicidad de la enfermedad por inhibición progresiva de la población de células T con efecto antiviral.^{6,7} Por otro lado, se observó disminución en la síntesis de INF- γ , IL-2, TNF- α , IL-4 e IL-5 e incremento en los niveles IL-1 y del receptor soluble de IL-2 (RsIL-2) en pacientes con enfermedad hepática crónica por el VHB.^{10,11} Asimismo, Xing y col.¹² demostraron un aumento en la expresión del fenotipo Th2 en estudios realizados en CMSP en pacientes con hepatitis crónica por el VHB.

Con el fin de dilucidar el comportamiento de ciertas citocinas (IL-2, IL-10, INF- γ y TNF- α) en pacientes con HB se seleccionaron 15 pacientes con edades comprendidas entre 20 y 60 años, a los cuales se les tomaron muestras sanguíneas para obtención de suero y medición de las proteínas reguladoras en los casos de infección aguda por el VHB que evolucionaron hacia el desarrollo de inmunidad. El diagnóstico de infección aguda se basó en el hallazgo de valores elevados de aminotransferasas asociado con la detección de: antígeno de superficie del VHB (AgsHB), antígeno "e" (AgeHB) y anticuerpos contra el *core* de la clase IgM (IgM-anti-CHB). Para el diagnóstico de remisión se tomó una segunda muestra luego de un período de 4 meses, y fueron indicadores del cese del cuadro clínico, la aparición del anti-sHB, la negativización del AgsHB y las aminotransferasas normales. Además se seleccionó un grupo control constituido por 15 personas entre 15 y 60 años de edad de uno u otro sexo sin antecedentes clínicos y de laboratorio de hepatitis.

Las muestras de suero para la detección de marcadores de infección por el VHB en fase aguda y convaleciente fueron analizadas por la técnica de inmunoanálisis enzimático de micropartículas (MEIA). Del sistema IMx (Abbott Lab. División de Diagnóstico).

Para la determinación de citocinas (IL-2, IL-10, IFN- γ y TNF- α), se utilizó el método cuantitativo de doble anticuerpo de la técnica de inmunoanálisis enzimático (ELISA) (Biotrak \pm) de acuerdo con el laboratorio Amersham International.

De acuerdo con los resultados obtenidos se observó un comportamiento similar del INF- γ y del TNF- α (tabla 1) en la evolución de la infección por el virus B, manteniéndose dentro de sus valores normales al compararlos con los de la población control. Una respuesta inmunitaria exagerada por parte de esas citocinas frente a la carga de antígenos vírales podría ser responsable de la muerte de un número elevado de hepatocitos produciendo una hepatitis fulminante.

En el presente estudio la IL-10 se considera clave en la respuesta Th2 al inducir la diferenciación de linfocitos B en plasmocitos y secretores de inmunoglobulinas (Ig). La IL-10 puede actuar no sólo como potenciador de la inmunidad humoral sino también como supresor general de la respuesta inmunitaria celular con disminución del INF- γ y del TNF- α .¹⁰

Tabla 1

Trabajos recientes utilizando linfocitos de sangre periférica de niños con hepatitis aguda y crónica por VHB demuestran predominio del fenotipo Th1 durante la fase aguda y su disminución en la infección crónica se encuentra aunado a un incremento de las citocinas más controversiales por sus efectos, como la IL-10. Estos resultados revelan que la respuesta Th1 es eficiente en el control de la HB aguda. En el caso de la infección crónica puede estar determinada por una alteración de la respuesta Th1 y Th2. El incremento de la IL-10 puede haber suprimido la actividad de la respuesta inmune a través de una respuesta antiinflamatoria por inhibición de células presentadoras de antígeno y/o linfocitos T CD4+ Th1.¹⁰

El incremento de la IL-2 durante la fase convaleciente nos permite inferir que a pesar de la resolución de la infección manifestada por aminotransferasas normales y la presencia de anti-sHB, los niveles de IL-2 no llegaron a los valores controles a los 120 días posinfección, debido supuestamente a la presencia de anticuerpos que enmascaran antígenos de superficie tisulares y forman complejos inmunitarios que inducen señales transmembrana capaces de suprimir la síntesis de los antígenos vírales intracelulares,¹³ lo cual impide la acción citotóxica de los linfocitos CD8+. Los valores de IL-2 y de otras citocinas (INF- γ y TNF- α) posiblemente podrían ser superiores a los obtenidos durante la fase aguda, tal como lo revelan los estudios de Missale,¹¹ Echevarría¹⁴ y Al-Wabel.³ Sin embargo, se debe tomar en consideración que estas citocinas pueden ser reguladas por citocinas inhibitorias, por receptores solubles y por interacciones celulares que se producen en toda respuesta inmunitaria ante la presencia de patógenos intracelulares como el VHB.

Al-Wabel y col.³ consideran que muchas citocinas no son estables en suero debido a la acción de las proteasas e inhibidores, y si el suero no es almacenado y procesado adecuadamente, las citocinas se degradan y podrían producir valores aberrantes. Investigar citocinas en determinadas patologías puede aportar datos que permitan un mejor conocimiento de su participación como

mediadores de la respuesta inmunitaria.

Para el estudio de estas proteínas reguladoras *in vivo* se debería tener en cuenta el momento en el cual el paciente se infectó, el tiempo transcurrido entre el inicio de la infección, el momento de la toma de la muestra y el momento del nivel pico de las aminotransferasas. Sólo el seguimiento de los casos permitirá establecer el comportamiento de estas citocinas durante la infección por el VHB.

Se considera que el comportamiento de las citocinas en la HB es diferente de acuerdo con el sistema de detección utilizado. Los estudios en CMSP de Penna y col.¹⁵ demuestran que durante la fase aguda de la infección predomina el perfil de citocinas Th1 y en la fase convaleciente, el Th0. Mientras que Biron y col.⁵ señalan que no existe un fenotipo celular determinado para las diferentes fases en la evolución de la HB.

Si bien no se sabe con exactitud por qué en la mayoría de las personas la infección viral desaparece pero en otras persiste en forma indefinida, se considera que ello se debe más a las peculiaridades de la respuesta inmunitaria de la persona afectada que a la cepa viral involucrada. De acuerdo con lo expuesto, se considera que el papel que juegue cada una de las citocinas consideradas variará según el sistema de detección utilizado para su estudio, la fase en que se encuentra la infección y, en todo caso, serán las concentraciones séricas de los antígenos vírales presentes, los tipos de antígenos y sobre todo la respuesta inmunitaria del paciente los factores determinantes en la variabilidad de los resultados.

Los autores no manifiestan conflictos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alberti N, Colina F. Histología de la hepatitis B: Avance en la Interpretación diagnóstica y patogénica. *Hepatol Clin.* 1995; 2(3):73-82.
2. Rehermann B, Lau D, Hoofnagle JH, Chisari FV. Cytotoxic T lymphocyte responsiveness after resolution of chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Inv.* 1996; 97(7):1655-1665.
3. Al Wabel A, Mansour Al J, Syed R. Cytokine profile of viral and auto immune chronic active hepatitis. *J. Allergy Clin Immunol.* 1993; 92(6): 902-908.
4. Vetencourt R, Vetencourt M. Epidemiología de las hepatitis vírales en Venezuela. *Gen.* 1997; 51(2):135-140.
5. Biron CA. Cytokines in the generation of immune response to, and resolution of virus infection. *Curr Opin Immunol.* 1994; 6:530-538.
6. Jian H, Du J, Zhu S y col. Clinical observation of serum IL-18, 1L-10 and Sil-2R level in patients with chronic hepatitis C pre- and post antiviral treatment. *Chin Med J.* 2003; 116(4):605-608.
7. Pizzolo G, Vinante F, Morosato L y col. High serum level of the soluble form of CD30 molecule in the early phase of HIV-1 infection as an independent predictor of progression to AIDS. *AIDS.* 1994; 8(16):741- 745.
8. Andus T, Bauer J and Gerok W. Effects of cytokines on the liver. *Hepatol.* 1991; 13:364-375.
9. Gilles P, Fey G and Chisari F. Tumor necrosis factor alpha negatively regulates hepatitis b virus gene expression in transgenic mice. *J. Virol.* 1992; 66(6):3955- 3960.
10. Zzkaradkiewicz A, Jopek A, Wysocki J y col. HBcAg-specific cytokine production by CD4 T lymphocytes of children with acute and chronic hepatitis B. *Virus Res.* 2003; 97(2):127-133.
11. Missale G, Ferrari C, Fiaccadori F. Cytokines mediators in acute inflammation and chronic course of viral hepatitis. Ed. *Ann-Ital Med-Int.* 1995; 10(1):14-18.
12. Xing T, Zhang L, Lu A. Predictor of effect of interferon-alpha on patients with hepatitis B : Th1/Th2 type cytokines. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2000; 80(4):268- 270.
13. Fujinami RS, Oldstone MA. Antiviral antibody reacting on the plasma membrane alters measles virus expression inside the cell. *Nature.* 1979; 279:529-530.
14. Echevarría S, Casafont F, Miera JL y col. Interleukin-2 and natural killer activity in acute type B hepatitis. *Hepatogastroenterology.* 1991; 38(4):307-310.
15. Penna A, Del Prete G, Cavalli A y col. Predominant T-helper 1 cytokine profile of hepatitis B virus nucleocapsid-specific T cell in acute self-limited hepatitis B. *Hepat.* 1997; 25(4):1022-1027.

ASPECTOS CLINICOS E TERAP3UTICOS DA POLINEUROPATIA AMILOIDOTICA FAMILIAR



Columnista Experto de SIIC
Dr. Paulo Lisboa Bittencourt

Coordenador da Unidade de Gastroenterologia e Hepatologia do Hospital Portugu3s de Salvador, Bahia e Professor Convidado do Curso de P3s-Gradua33o em Medicina e Sa3de da Universidade Federal da Bahia. Gastroenterologia, Hepatologia e Transplante de F3gado.

A polineuropatia amiloid3tica familiar (PAF) 3 uma amiloidose heredit3ria, de car3ter autoss3mico dominante, secund3ria 3 deposi33o sist3mica de fibrilas amil3ides, compostas principalmente por mon3meros de transtirretina amiloidog3nica (ATTR).¹⁻⁴ Mais de 70 muta33es diferentes j3 foram descritas no gene da transtirretina, localizado no cromossoma 18, a maioria associada 3 diferentes formas de amiloidose heredit3ria.^{2,4} A transtirretina (TTR) 3 uma pr3-albumina de estrutura tetram3rica composta por quatro mon3meros id3nticos de 127 amino3cidos, que apresenta uma conforma33o tridimensional tipo folha β , propensa a se dissociar em mon3meros pr3-amiloidog3nicos. A amiloidose senil observada em c3maras card3icas, em cerca de 20% a 30% dos indiv3duos com mais de 80 anos, 3 associada a TTR normal. Acredita-se que a presen3a de muta33es nessa prote3na aumente sua propens3o para dissociar-se em mon3meros precursores de subst3ncia amil3ide. A principal fun33o da TTR 3 o transporte de tiroxina e de retinol. Mais de noventa por cento da TTR circulante 3 produzida pelo f3gado, sendo tamb3m observada s3ntese da prote3na na retina e nas c3lulas do plexo cor3ide.¹⁻⁴

Muta33es em outras prote3nas, como a apolipoprote3na AI e a gelsolina, tamb3m foram associadas a amiloidog3nese. No entanto, a causa mais freq3ente de amiloidose heredit3ria 3 aquela associada a ATTR.

Existe uma classifica33o da doen3a em quatro tipos, de acordo com o fen3tipo cl3nico e com o tipo de prote3na associada aos dep3sitos amil3ides. A PAF tipo I e II foram associadas 3 ATTR e caracterizadas, respectivamente, por polineuropatia sensitivo-motora ascendente com disautonomia progressiva e por s3ndrome do t3nel carpiano seguida por polineuropatia generalizada. A PAF tipo III, por outro lado, foi associada a polineuropatia perif3rica relacionada 3 presen3a de variantes da apolipoprote3na AI e a PAF tipo IV foi associada 3 neuropatia perif3rica e de pares cranianos, associadas a muta33es na gelsolina.¹⁻⁴

A descoberta de novas muta33es no gene da TTR, associadas a fen3tipos distintos daqueles descritos nos tipos I e II da PAF, assim como a raridade dos tipos III e IV da doen3a, que s3 foram observados, respectivamente, na Escandin3via e em Iowa (EUA), tornaram esta classifica33o de pouca utilidade na pr3tica cl3nica. Costuma-se caracterizar a PAF, atualmente, de acordo com a variante prot3ica a ela associada.² A forma mais comum da PAF caracterizada pelo fen3tipo acima descrito para a PAF-1 3 aquela associada a ATTR Val30Met. Outras variantes da ATTR foram associadas tanto 3 ocorr3ncia de polineuropatia perif3rica quanto a determinadas caracter3sticas cl3nicas peculiares, tais como amiloidose card3ica nas ATTR Ser50Ile, Thr60Ala e Ser77Tyr; s3ndrome do t3nel carpiano nas ATTR Ile107Val, Lys70Asn e Val71Ala e catarata nas ATTR Lys70Asn e Val71Ala. Por outro lado, cardiomiopatia amiloid3tica isolada, de padr3o restritivo, foi tamb3m descrita em portadores da ATTR Val122Ile.²⁻⁴

Heterogeneidade cl3nica tamb3m foi observada em pacientes com PAF portadores de ATTR Val30Met.^{4,5} Esta muta33o est3 associada a forma mais freq3ente de PAF, encontrada no Norte de Portugal, Su3cia, Jap3o, Bacia do Mediterr3neo, Brasil e Argentina⁶⁻¹² e embora a maioria dos pacientes portadores de ATTR Val30Met tenha um fen3tipo semelhante (tabela 1), determinadas peculiaridades cl3nicas, particularmente no que se refere a penetr3ncia da doen3a e 3 idade ao in3cio dos sintomas, foram observadas nestas diferentes regi3es geogr3ficas.^{6,10,13-15}

Tabela 1: Características Clínicas e Laboratoriais de Pacientes com Polineuropatia Amiloidótica Familiar ao Diagnóstico da Doença no Brasil

Características Clínicas e Laboratoriais	n= 49
Idade (anos)	36 [23-53]
Sinais e Sintomas	
Polineuropatia Sensitivo-Motora	49 (100)
Diarréia e/ou Constipação	47 (96)
Diarréia alternada a constipação	13 (27)
Constipação	13 (27)
Diarréia	21 (43)
Náusea / Vômitos e/ou Flatulência	20 (41)
Distúrbios Genitourinários: Incontinência/Bexiga neurogênica /Impotência	36 (74)
Sintomas Ortostáticos: Tonturas / Hipotensão postural / Síncope	35 (75)
Peso (kg)	52 [37-84]
IMC [Índice de Massa Corpórea] (kg/m ²)	19 [14-31]
Desnutrição (IMC < 20)	28 (57)
Albumina (g/dl)	3.7 [2.6-5.0]

A doença é endêmica no Norte de Portugal, particularmente nos distritos de Póvoa do Varzim e Vila do Conde, onde 1 233 pacientes, portadores de ATTR Val30Met, provenientes de 489 famílias diferentes, já foram identificados até 1995.⁶ Nestas regiões, a penetrância da doença é alta, levando a uma prevalência estimada de PAF de 1:1 108 habitantes. A idade média do início dos sintomas dos pacientes acometidos é de 31 #177; 7 anos, tendo as mulheres idade significativamente maior quando comparadas aos homens. Início mais tardio de doença foi também observado em pacientes cujos pais não apresentavam sintomas de PAF e em indivíduos provenientes de outras regiões de Portugal, onde a prevalência da doença é reconhecidamente baixa.^{6,16} No Norte da Suécia, por outro lado, a penetrância da doença foi estimada como muito baixa.^{7,8} Cerca de 1.5% da população dos distritos de Piteå, Skellefteå and Umeå são portadores de ATTR Val30Met e apenas 2% deles apresentaram sinais ou sintomas de PAF. Quando comparados aos pacientes portugueses, os suecos acometidos por PAF apresentam início bem mais tardio dos sintomas, com idade média de 56 anos no início da doença.^{7,8} Esta mesma característica foi também observada nos pacientes franceses, portadores de ATTR Val30Met, que apresentaram idade média de 54 anos ao início da doença.¹⁷

No Japão, existem duas áreas de maior prevalência da doença, na cidade de Arao na ilha Kyushu e na vila de Ogawa na ilha Honshu, onde foram identificados, respectivamente, 165 e 172 pacientes com PAF associada a ATTR Val30Met. Em outras regiões de baixa prevalência da doença no Japão, foram identificados 43 pacientes com ATTR Val30Met, além de vários indivíduos portadores de outras variantes de ATTR.^{3,18} Algumas características peculiares da doença foram observadas, quando pacientes com ATTR Val30Met, oriundos de regiões com baixa e alta prevalência foram comparados. Caracteristicamente pacientes de regiões de baixa prevalência apresentavam início mais tardio de doença, maior preponderância do sexo masculino e sintomas autonômicos discretos ou ausentes.^{10,14} Estudo recentemente conduzido demonstrou que a expressão clínica da doença no Brasil é muito semelhante aquela observada em Portugal, com alta penetrância e início precoce dos sintomas, com mediana de idade de 32 (20-44) anos à apresentação da doença.¹⁵ O início da doença nos brasileiros também foi mais precoce em homens e em pacientes cujos pais foram também acometidos pela doença. Os sintomas iniciais da doença também foram semelhantes e incluíram manifestações de polineuropatia sensitivo- motora em todos os pacientes, com exceção de quatro, que apresentaram perda de peso inexplicada (n = 3) e dor abdominal (n = 1).

O curso clínico da PAF, uma vez estabelecida a doença, é progressivo, sendo caracterizado por sintomas ascendentes de polineuropatia periférica sensitivo- motora, disautonomia, caracterizada por alterações de motilidade gastrointestinal, hipotensão postural, impotência, incontinência urinária e bexiga neurogênica e desnutrição acentuada. Arritmias e insuficiências cardíaca e renal também podem ocorrer mais tardiamente. A doença é geralmente fatal 10 a 15 anos após o diagnóstico.^{4,18-20} O único tratamento eficaz disponível para a PAF é o transplante hepático (TH), visto ser o fígado responsável pela síntese de aproximadamente 90% da TTR circulante.^{21,22} Mais de 500 pacientes com PAF já foram submetidos a transplante de fígado²³ com sobrevida pós-operatória variando de 75% a 88% em 1 ano e 60% em 5 anos.²³⁻³⁰ A maioria dos pacientes apresentou estabilização ou melhora dos sintomas decorrentes da polineuropatia periférica e da disautonomia alguns meses após o TH.²² O prognóstico a médio e a longo prazo, no entanto, correlacionou-se ao grau de desnutrição e de má-absorção prévias, apresentados pelos pacientes no pré-operatório. Um índice de massa corpórea (peso [kg] / altura [m²]) corrigido pela albumina

(x albumina [g/dl]) (IMCc) menor que 700 foi associado à maior mortalidade, sendo utilizado na Suécia como critério de exclusão destes pacientes para o TH.^{22,27} Outros parâmetros associados à maior mortalidade após o TH foram identificados, tais como presença de incontinência urinária estabelecida, refletindo a disfunção autonômica, e score de Norris menor ou igual a 55 na avaliação pré-operatória para o TH.³⁰ No Brasil, mais de 24 pacientes já foram transplantados com diagnóstico de PAF, sendo observada sobrevida de 74% após seguimento médio de 13 [1-70] meses.²⁹ Apesar de grande parte desses pacientes terem sido submetidos ao TH em fases avançadas da PAF, a maioria (88%) dos pacientes apresentou melhora e/ou estabilização dos sintomas da doença. No entanto, o principal fator associado à maior mortalidade foi a duração da doença antes do TH. Todos dos pacientes com sintomas de PAF por mais de 7 anos antes do transplante faleceram após o procedimento. Parâmetros nutricionais, particularmente hipoalbuminemia, também foram associados a evolução desfavorável após o TH, no entanto o IMCc não foi um parâmetro prognóstico significativo entre as variáveis analisadas.³⁰

O transplante hepático, portanto, é considerado uma alternativa terapêutica eficaz para o tratamento da PAF, devendo ser indicado precocemente logo após o diagnóstico da doença.²² Esta estratégia é importante para impedir a progressão da doença e evitar o surgimento de lesões irreversíveis que alterem a qualidade de vida e a sobrevida peri e pós-operatória. A presença isolada da ATTR Val30Met, em indivíduo assintomático, não constitui, de forma alguma, uma indicação para transplante, pois a penetrância do gene é extremamente variável e alguns indivíduos portadores da mutação nunca desenvolverão a doença.^{6-8,16} Não existem contra-indicações absolutamente reconhecidas para o TH na PAF, no entanto, na presença de doença avançada e incapacitante, desnutrição acentuada, insuficiência cardíaca e renal, o procedimento geralmente não é aconselhado.²² Transplante duplo, respectivamente de fígado e coração e de fígado e rim, podem ser alternativas aventadas nestas duas últimas situações. Pacientes com algumas outras variantes genéticas raras da TTR, como Ser52Pro, Glu42Gly and Glx60Ala, podem apresentar acometimento cardíaco progressivo a despeito do TH, devendo o procedimento ser indicado com extrema cautela nesses pacientes.^{22,31} Os parâmetros prognósticos acima mencionados, embora não tenham sido validados prospectivamente, podem ser úteis na avaliação individual de portadores de PAF com doença mais avançada candidatos ao TH.

Los autores no manifiestan conflictos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Saraiva MJM. Recent advances in the molecular pathology of familial amyloid neuropathy. *Neuromuscular disorders* 1991;1:3-6.
2. Buxbaum JN & Tagoe CE. The genetics of amyloidosis. *Annu Ver Med* 2000;51:543-569.
3. Murakami T, Uchino M, Ando M. Genetic abnormalities and pathogenesis of familial amyloidotic polyneuropathy. *Pathol Int* 1995;45:1-9.
4. Planté-Bordeneuve V, Said G. Transthyretin related familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol* 2000;13:569-573.
5. Hund E, Linke RP, Willig F, Grau A Transthyretin-associated neuropathic amyloidosis. Pathogenesis and treatment. *Neurology* 2001;56:431-435.
6. Sousa A, Coelho T, Barros J, Sequeiros J. Genetic epidemiology of familial amyloidotic polyneuropathy (FAP)-type I in Povo do Varzim and Vila do Conde (north of Portugal). *Am J Med Genet.* 1995;60:512-21.
7. Drugge U, Andersson R, Chizari F et al. Familial amyloidotic polyneuropathy in Sweden: a pedigree analysis. *J Med Genet,* 30:388-392, 1993.
8. Holmgren G, Costa PM, Andersson C et al. Geographical distribution of TTR met30 carriers in northern Sweden: discrepancy between carrier frequency and prevalence rate. *J Med Genet* 1994; 31:351-4.
9. Takahashi K, Shigehiro Y, Kimura Y, Araki S. Familial amyloidotic polyneuropathy type 1 in Kumamoto, Japan: A clinicopathologic, histochemical, immunohistochemical, and ultrastructural study. *Hum Pathol* 1991; 22:519-527.
10. Ikeda SI, Nakazato M, Ando Y, Sobue G. Familial transthyretin-type amyloid polyneuropathy in Japan. Clinical and genetic heterogeneity. *Neurology* 2002; 58:1001-1007.
11. Palácios AS, Bittencourt PL, Can?ado ELR et al. Familial amyloidotic polyneuropathy type 1 in Brazil is associated with the transthyretin Val30Met variant. *Amyloid: Int J Exp Clin Invest* 1999; 6:289-291.
12. Lendoire J, Trigo P, Aziz H et al. Liver transplantation in transthyretin familial amyloid polyneuropathy: first report from Argentina. *Amyloid* 1999; 6:297-300.
13. Andersson R. Familial amyloidosis with polyneuropathy: A clinical study based on patients living in northern Sweden. *Acta*

- Med Scand 1976; 198:1-76.
14. Mitsu K, Hattori N, Ando Y, Ikeda S, Sobue G. Anticipation in early but not late-onset familial amyloid polyneuropathy in Japan. *Neurology* 2000; 55:451-452.
 15. Bittencourt PL, Couto CA, Clemente C, Farias AQ, Palácios SA, Mies S, Goldberg AC. Clinical Expression of Familial Amyloid Polyneuropathy Type 1 In Brazil. *Eur J Neurol* 2004, "in press".
 16. Coelho T, Sousa A, Lourenço E, Ramalheira J. A study of 159 Portuguese patients with familial amyloid polyneuropathy (FAP) whose parents were both unaffected. *J Med genet* 1994; 31:293-299.
 17. Plante-Bordeneuve V, Lalu T, Misrahi M et al. Genotypic-phenotypic variations in a series of 65 patients with familial amyloid polyneuropathy. *Neurology* 1998; 51:708-714.
 18. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy. Familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of peripheral nerves. *Brain* 1952; 75:408-427.
 19. Steen L, Borje EK. Familial amyloid polyneuropathy. A long-term follow-up of 21 patients with special reference to gastrointestinal symptoms. *Acta Med Scand* 1983; 214:387-397.
 20. Suhr O, Danielsson A, Holmgren G, Steen L. Malnutrition and gastrointestinal dysfunction as prognostic factors for survival in familial amyloidotic polyneuropathy. *J Intern Med* 1994; 235:479-485.
 21. Monteiro E, Perdigoto R, Furtado AL. Liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy. *Hepatogastroenterology* 1998; 45:1375-1380.
 22. Suhr OB, Herlenius G, Friman S, Ericzon BG. Liver transplantation for hereditary transthyretin amyloidosis. *Liver Transplantation* 2000; 6:263-276.
 23. Herlenius G, Wilczek HE, Larsson M, Ericzon BG. Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry. Ten years of international experience with liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: results from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry. *Transplantation* 2004; 77:64-71.
 24. Holmgren G; Steen L; Ekstedt J et al. Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met30). *Clin Genet* 1991; 40:242-246.
 25. Parrilla P, Lopez-Andreu FR, Ramirez P et al. Familial amyloidotic polyneuropathy type I (Andrade's disease): a new indication for liver transplant. *Transplantation*; 1994; 57:473-475.
 26. Holmgren G, Ericzon BG, Groth CG et al. Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. *Lancet* 1993; 341:1113-1116.
 27. Suhr OB, Holmgren G, Steen L et al. Liver transplantation in familial amyloidotic polyneuropathy. Follow-up of the first 20 Swedish patients. *Transplantation* 1995; 60:933-938.
 28. Pomfret EA, Lewis D, Jenkins RL et al. Effect of orthotopic liver transplantation on the progression of familial amyloidotic polyneuropathy. *Transplantation* 1998; 65:918-925.
 29. Bittencourt PL, Couto C, Farias AQ et al. Results of liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy type 1 in Brazil. *Liver Transplantation*, 2002; 8:34- 39.
 30. Adams D, Samuel D, Goulon-Goeau C et al. The course and prognostic factors of familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Brain* 2000; 123:1495-1504.
 31. Dubrey SW, Davidoff R, Skinner M et al. Progression of ventricular wall thickening after liver transplantation for familial amyloidosis. *Transplantation* 1997; 64:74-80.