

Um erro genético, silencioso e irreversível

A Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF), também designada por Paramiloidose ou Doença dos Pezinhos, é uma patologia genética e hereditária com contornos complexos que são alvo de grande investigação por parte da classe médica a nível mundial. A Unidade Corino de Andrade, sediada no Hospital de Santo António – Centro Hospitalar do Porto (CHP), tem desenvolvido um meritório trabalho em torno dos seus portadores.



Após uma passagem por Estrasburgo, o médico Corino de Andrade assumiu, em 1938, funções no Hospital de Santo António, no Porto. Um ano mais tarde, apresenta-se-lhe a primeira doente com PAF, oriunda da Póvoa de Varzim. O contacto com essa pessoa e a descoberta de um inexplicável foco desta complexa patologia levou-o, entre os anos de 1939 e 1952 (até à publicação do artigo “A Peculiar Form of Pheripheral Neuropathy” na revista científica Brain), a realizar consecutivas viagens para pesquisa à região da Póvoa de Varzim, no Litoral Norte português. Os conhecimentos em Anatomia Patológica, adquiridos em Berlim e em Estrasburgo, tornaram possível que realizasse autópsias que, ao fim-de-semana, eram analisa-

das pelo próprio no Instituto de Anatomia Patológica de Lisboa, onde os colegas João Alfredo Lobo Antunes e Jorge Horta marcaram presença em inúmeras sessões de discussão da doença.

Esta dinâmica, espírito de perseverança e curiosidade de Corino de Andrade impulsionaram o crescimento de uma secção de estudos de doenças neurológicas no seio do Hospital de Santo António. Naturalmente, a secção cresceu e foi-se dividindo entre diversas áreas como a Neurologia, a Neurocirurgia, a Neurorradiologia, a Neurofisiologia e a Neuropatologia. Aquando da sua reforma, em 1976, nasce, formalmente, o Centro de Estudos de Paramiloidose, tendo sido oficializado no Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA), com uma vertente de investigação básica, onde trabalhava o Prof. Pinho Costa — investigador responsável por descobrir que a amilóide é constituída por transtirretina — e a Prof.^a Maria João Saraiva —investigadora responsável pela descoberta do erro genético que dá origem à Paramiloidose.

Mesmo sendo uma instituição do INSA, o Serviço de Neurologia do Hospital de Santo António disponibilizou a sua equipa de especialistas para ali realizarem consultas, abrindo também as portas a profissionais de outras áreas, curiosos no estudo e aprofundamento de conhecimentos sobre a doença.

Em 1993, é integrada no Hospital de Santo António a Unidade Multidis-

Paramiloidose? O seu significado

Sabendo nós que toda a informação genética do ser humano está aco- plada em pares de genes — metade do código genético oriundo da mãe e outra metade oriunda do pai — no caso da Paramiloidose o doente tem um dos genes alterado, produzindo uma mistura de proteína normal e de proteína mutada, instável que leva à formação de substância amiloide, que dá o nome à doença.

A proteína causadora desta disfunção designa-se de transtirretina. Produzida no fígado, esta circula no sangue transportando a hormona tiroideia e a vitamina A. Sendo a proteína constituída por quatro monómeros, que, normalmente, estão agregados, perante a presença da mutação a estrutura torna-se instável e os monómeros separam-se. Estando livres estes tendem a modificar-se e a depositar-se, constituindo a substância amilóide. Esta é uma substância extracelular, que se deposita nos mais variados sítios, principalmente no coração e no sistema nervoso periférico; mas também nos nervos que fazem o controlo dos órgãos em geral — o que lhe confere o caráter de polineuropatia autonómica ou vegetativa. Assim, todo o mecanismo reflexo da regulação cardiocirculatória, do aparelho digestivo, urinário e sexual é objeto de alterações.

Esta neuropatia “afeta inicialmente e de uma forma muito grave as pequenas fibras nervosas”, revela Teresa Coelho. A especialista explica-nos que “as fibras dos nervos periféricos têm dimensões e características morfológicas diferentes, organizando-se por funções. As fibras motoras são mais grossas e possuem uma bainha de mielina, enquanto as fibras finas, não mielinizadas ou pouco mielinizadas, fazem toda a regulação vegetativa ou autonómica e são também as fibras que transmitem a sensibilidade à dor e à temperatura. Sendo as fibras mielinizadas, ou pouco mielinizadas, as mais afetadas, os doentes começam por apresentar uma perda da sensibilidade à dor e à temperatura nas zonas distais do corpo, nomeadamente, os pés”.

Comummente, os primeiros sinais da doença manifestam-se pela perda de sensibilidade nos pés, e, numa fase mais avançada, pela perda de força (quando as fibras mielinizadas começam a ser afetadas) — algo frequente nas neuropatias —, a par de uma série de sintomas como os problemas gastrointestinais, a perda de controlo do esfíncter, a perda de controlo da bexiga com consequentes infeções urinárias, a impotência no caso masculino, a fraca regulação da tensão arterial e uma perda de peso extraordinária. Autores suecos trabalharam as questões digestivas e chegaram à conclusão que a perda de peso não pode ser 100% associada aos sintomas digestivos, existindo uma percentagem considerável de doentes que apresenta perda de peso sem manifestarem grandes sintomas digestivos. Assim sendo, coloca-se a questão da existência de um efeito metabólico ainda desconhecido.

A par de toda esta desregulação, os doentes padecem de alterações ao nível do coração — quer de condução dos estímulos, culminando na colocação de um pacemaker; quer da função de bomba, como em alguns casos, menos comuns em Portugal, em que a infiltração da substância amilóide nas paredes do coração dificulta a sua função de distensão e contração, que culmina em insuficiências cardíacas de grande gravidade.



Alguns dos palestrantes, do Dia Nacional. Fila de trás da esquerda para a direita: Dra Teresa Coelho, Prof Alda Sousa, Prof Vita, Dra Cecília Monteiro. Primeira fila da esquerda para a direita: Prof Rapezzi, Dra Isabel Conceição, Prof Carolina Lemos, Dr Mazen Hanna

ciplinar de Assistência e Investigação de Paramiloidose, hoje batizada Unidade Corino de Andrade. Anualmente, neste Centro de Referência são efetuadas 2500 consultas de portadores da mutação genética ou de doentes, sendo que os novos casos diagnosticados cada ano rondam os 70. Teresa Coelho, diretora da Unidade Corino de Andrade, verifica que o número de novos casos tem vindo a decrescer na última década fruto, “porventura, da queda da natalidade que vem acontecendo desde há décadas.”

Atualmente, a Unidade Corino de Andrade pauta a sua ação pela multidisciplinariedade agregando consultas de várias especialidades (Neurologia, Nefrologia, Fisiatria, Psiquiatria, Psicologia, Dermatologia, Cardiologia, Oftalmologia e Urologia) que visam dar resposta a problemas concretos. Assim, numa primeira fase, o paciente é direcionado para a consulta de Neurologia, frequentando depois as outras especialidades em função das necessidades e dos protocolos que estão definidos.

O peso de um erro genético

O evoluir da Ciência e da Tecnologia permitiu datar o surgimento do erro genético que dá origem à PAF entre

os séculos XIV e XV. Mutação que foi alastrando de forma silenciosa.

Em Portugal a idade média para o aparecimento dos primeiros sinais da Paramiloidose ronda os 33 anos. Falamos de uma fase da vida em que muitas pessoas já se reproduziram, permitindo que a mutação se propague de geração em geração. Sendo que cada doente, ao gerar uma criança com uma pessoa saudável, tem 50% de hipóteses de transmitir o erro genético, em tempos idos, quando o número de filhos por casal era maior, verificou-se uma propagação em grande escala no seio das populações onde se deteta uma maior prevalência da doença, nomeadamente no Litoral Norte, na região da Póvoa de Varzim e Vila do Conde, na região Centro, na envolvente da Serra da Estrela, e mais a Sul, na região do Cartaxo.

Teresa Coelho salienta que “existem outros fatores que tornam Portugal e, nomeadamente, as regiões supracitadas mais suscetíveis ao desenvolvimento desta patologia. A comunidade científica sabe que a doença existe a nível mundial e que o erro genético concreto prevalente em Portugal — TTR Val30Met — é a mutação mais frequente no Mundo, num universo de mais de 130 erros genéticos detetados. Esta é a mutação que aparece as-

sociada a focos muito concentrados de doença como é o caso de Portugal ou do Japão. Porém, em Portugal acresce uma particularidade genética, desconhecida, que torna os portadores mais suscetíveis a manifestações precoces da doença, comparativamente com a realidade presente em países, como, por exemplo, a Suécia, onde a mutação é a mesma e a doença se manifesta por volta dos 56 anos”.

Apesar de precoce, os primeiros sinais não se verificam cedo o bastante de modo a permitir a sua estabilização. “Há doenças genéticas que se vão tornando cada vez mais precoces e em determinadas famílias desaparecem, facto que não se deteta na PAF, porque as pessoas reproduzem-se antes de os primeiros sinais se manifestarem”, reforça.

Ao longo de anos de estudo da doença, tende-se a falar da necessidade de erradicação, facto eticamente pouco aceite pela classe médica e pela sociedade em geral, “dado que se deve respeitar a liberdade de cada doente e de cada portador do erro genético para assumir as suas decisões sobre a reprodução”. Nesse sentido, na Unidade Corino de Andrade realiza-se um trabalho de proximidade com cada paciente, explicando os riscos e o impacto que a reprodução pode vir a ter na sua vida e na dos seus descendentes. Fruto deste trabalho e do maior conhecimento da doença, Teresa Coelho denota que se assiste à maior consciencialização das pessoas para a realidade do sofrimento imposto por esta mutação genética através da reprodução — ao qual muitas vezes elas próprias já estão sujeitas.

Se a portadora ou esposa de um portador engravidar é possível, através de uma amniocentese — biópsia das vilosidades coriônicas — saber se o feto está afetado e, caso o casal entenda, proceder à interrupção da gravidez no Serviço Nacional de Saúde. Um sistema não consensual em termos éticos, mas perfeitamente legal e sujeito à liberdade de opção de cada cidadão, que tende a ocorrer em maior percentagem nas gravidezes não planejadas.

Por outro lado, o casal pode optar, à priori, pela realização do Diagnóstico Pré-implantatório, que usa as técnicas de fertilização in vitro, desenvolvendo os embriões em laboratório. “Já na fase final do processo, que se inicia com a recolha dos gametas femininos e masculinos, após 24 horas de desenvolvimento dos embriões é retirada uma célula para análise de modo a perceber quais os afetados e os não afetados, sendo transferido para o útero da mulher o embrião saudável”, explica Teresa Coelho. O grande problema deste processo está na baixa probabilidade do embrião se fixar, não deixando de provocar, ao longo de todo o processo, sofrimento e ansiedade ao casal.

Apesar de todas as contingências o número de Diagnósticos Pré-implantatórios tem aumentado. Dados recentes revelam que 1/4 dos pacientes vistos no Centro Hospitalar do Porto optam por este método, mesmo face aos problemas logísticos associados: só se realiza no SNS, nomeadamente no Hospital de São João no Porto, sendo considerável a lista de casais em espera, e ainda sujeita à seleção de casais considerados como prioritários.

Diagnóstico

Há décadas que se procura o foco causal da doença e a sua cura. Hoje temos presente que existem métodos invasivos e não invasivos que conferem melhor qualidade de vida a estas pessoas.

O primeiro tratamento a apresentar resultados eficazes no tratamento da doença foi o transplante hepático. Corria o ano de 1990 quando uma equipa de médicos suecos procedeu ao primeiro transplante hepático em doentes com PAF. O programa de transplante hepático em Portugal começou a funcionar em 1992, coincidindo com a sua introdução no tratamento da Paramiloidose. Desde então mais de 1000 transplantes hepáticos foram realizados em Portugal.

A terapêutica assente no transplante explica-se pelo facto de a transtirretina ser (praticamente) ape-

nas sintetizada no fígado. Ocorrendo o transplante a pessoa passa a ter circulação de TTR normal quebrando-se o processo de deposição de substância amilóide e consequente progressão da doença.

O segundo tratamento, designado de tratamento modificador da doença, trata-se de um medicamento, cujo ensaio clínico foi realizado entre 2007 e 2009, tendo Portugal incluído o maior número de doentes. As conclusões do ensaio demonstraram a eficácia do medicamento na diminuição da progressão da doença, comparativamente com doentes que não se sujeitaram à ação medicamentosa. O Tafamidis, aprovado pela agência europeia, está disponível em Portugal desde 2012 e apenas os Centros de Referência, onde se inclui a Unidade Corino de Andrade, estão autorizados para prescrever o medicamento, disponível gratuitamente para os doentes do estadió I.

“Verificamos que quanto mais precocemente for introduzido o medicamento na terapêutica do doente, melhores resultados este apresenta”, revela Teresa Coelho, alertando para a percentagem de 25% de medicamentos que não apresentam boa resposta a esta terapêutica.

Naturalmente, a variabilidade da idade para o aparecimento dos primeiros sintomas, faz com que o tratamento se inicie apenas quando existe a certeza da presença da doença – quer pelos encargos financeiros para o SNS que envolvem o custo dos medicamentos e dos tratamentos, quer, no caso dos transplantes em particular, pela mortalidade que lhe está associada. “Não vamos submeter uma pessoa a um risco de mortalidade quando ela só tende a iniciar o desenvolvimento da doença anos mais tarde”, ressalva.

Transplante hepático a solução do problema?

A transtirretina circula no sangue e é sintetizada no fígado, sendo por isso o transplante o método que apresenta melhores resultados. No entanto, sabe-se hoje que também existe produção desta proteína no olho e



no cérebro. Esta situação mostrou-se surpreendente para a classe médica, pois os primeiros transplantes permitiram prolongar a esperança média de vida dos doentes ao ponto de ser possível a manifestação de outras maleitas. “Agora que os doentes vivem mais 20 ou 30 anos após o transplante, percebemos que controlamos o problema oriundo do fígado, mas que outros tendem a aparecer, ao nível oftalmológico e neurológico”. Não existe ainda resposta para estes dois problemas, algo que tem gerado grande debate e procura de soluções no seio da classe médica e farmacêutica.

Ao longo da nossa conversa a nossa interlocutora, especialista no estudo da Paramiloidose, alertamos para a existência de uma fonte importante de novos doentes que, “não sendo muito volumosa, é muito significativa”. São os chamados casos esporádicos. “Ou seja, existem indivíduos que adoecem sem qualquer tipo de antecedente familiar. Falamos de pessoas com uma idade mais avançada quando

das primeiras manifestações da doença, mais próximos dos 50 anos, e não são oriundos das regiões já definidas como de maior risco”. Qual é a explicação para estes casos? Questionámos. Teresa Coelho responde: “Os especialistas entendem que se uma pessoa adoece sem histórico familiar, se for possível testar os pais, encontram sempre um deles como portador da mutação sem nunca ter apresentado qualquer tipo de sintoma. No caso em que não é possível estudar os pais, encontramos dois irmãos doentes... ou um parente que anos depois apresenta sintomas da doença. Ficamos assim a noção de que a doença está presente em todo o país, muitas vezes de forma silenciosa, e razões desconhecidas (genes de suscetibilidade, questões ambientais...) precipitam o seu desenvolvimento. Naturalmente, estes casos carecem de um diagnóstico mais complexo, dado que nem os doentes sabem que são, ou têm probabilidade de ser, portadores da mutação genética, nem os profis-

sionais de Saúde, como consideram a Paramiloidose uma doença da família, associam os sintomas à doença. Sendo os indivíduos em causa normalmente mais velhos, é relativamente frequente que se associem alguns sintomas à idade. Nestes casos os doentes chegam ao diagnóstico muito tarde e com sintomas muito avançados”.

No final da nossa conversa, Teresa Coelho deixa uma mensagem à comunidade médica: “É preciso pensar mais vezes neste diagnóstico, nomeadamente quando os doentes apresentam uma neuropatia sem uma história familiar, se não são lesões habituais ou se têm uma idade mais avançada, é importante colocar sempre a hipótese deste diagnóstico”. Já para a comunidade de doentes, Teresa Coelho alerta que existem hoje formas de lhes conferir maior qualidade de vida e que estes devem estar alerta e procurarem a Unidade logo que os primeiros sinais surjam. “Estamos cá, precisamos que as pessoas estejam despertas para nos procurarem”.