

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO



Artigo de Revisão Bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina

MANIFESTAÇÕES OFTALMOLÓGICAS NAS AMILOIDOSES

Miguel Filipe Alves Costa

Orientador:

Professor Doutor João Nuno Melo Beirão

Porto, 2017

Manifestações oftalmológicas nas amiloidoses

Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre em Medicina submetida ao
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Miguel Filipe Alves Costa

Aluno n.º 201101390 do Mestrado Integrado em Medicina – 6º Ano Profissionalizante

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto

Morada: Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 Porto – Portugal

Email: miguelalvescosta@gmail.com

Orientador:

Professor Doutor João Nuno Melo Beirão

Categoria: Especialista em Oftalmologia; Assistente Hospitalar Graduado

Afiliação: Centro Hospitalar do Porto

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Professor Doutor João Nuno Melo Beirão, pela disponibilidade e compromisso demonstrados na orientação desta dissertação.

Aos meus pais, não só pelos sábios conselhos para a realização deste trabalho, como pelo apoio demonstrado a todos os níveis ao longo destes 6 anos de faculdade.

À minha irmã, pela paciência constante que tem para comigo.

À Inês, pelo apoio, incentivo e carinho diários ao longo desta etapa da minha vida.

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS.....	4
ÍNDICE DE TABELAS.....	4
LISTA DE SIGLAS/ABREVIATURAS.....	5
RESUMO.....	6
ABSTRACT.....	7
MATERIAL E MÉTODOS.....	8
INTRODUÇÃO.....	9
Amiloide e Amiloidoses.....	9
MANIFESTAÇÕES OFTALMOLÓGICAS.....	14
Órbita e anexos oculares.....	14
Nervo ótico.....	18
Córnea.....	19
Câmara anterior.....	23
Íris e Corpo Ciliar.....	24
Vítreo e Retina.....	24
DIAGNÓSTICO.....	27
TRATAMENTO.....	27
POLINEUROPATIA AMILOIDÓTICA FAMILIAR.....	29
Introdução.....	29
Amiloidose ATTR.....	29
A proteína TTR.....	29
Manifestações clínicas.....	31
Manifestações oculares.....	31
Diagnóstico.....	32
Tratamento.....	33
CONCLUSÃO.....	36
REFERÊNCIAS.....	37

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Exame histopatológico a mostrar material amorfo acelular eosinofílico, consistente com substância amiloide.

Figura 2 – Lesão amiloidótica localizada na prega semilunar conjuntival, com uma parte superior de cor salmão e uma inferior de aspeto hemorrágico.

Figura 3 – (Em cima): atingimento orbitário amiloidótico, manifestando-se com ptose e edema palpebral. (Em baixo): imagem de tomografia axial computadorizada (TAC) respetiva.

Figura 4 – Atingimento amiloidótico do canal lacrimonasal. É possível a observação de uma massa acima do saco lacrimal.

Figura 5 – Distrofia *lattice* tipo 1.

Figura 6 – Opacidades podocitárias alinhadas na cápsula posterior do cristalino, vistas na amiloidose vítrea avançada.

Figura 7 – (Em cima à esquerda): hemorragias difusas no polo posterior em angiografia da retina. (Em cima à direita): áreas difusas de hipofluorescência e estrias hiperfluorescentes na área peripapilar numa angiografia com fluoresceína. (No meio e em baixo): angiografia com verde de indocianina a mostrar áreas difusas de escurecimento no polo posterior e na periferia, onde vasos da coróide aparecem como linhas hipofluorescentes.

Figura 8 – Correlação genótipo-fenótipo na amiloidose ATTR.

Figura 9 – Imagem de microscopia com luz polarizada, a mostrar a típica birrefringência de cor verde-maçã.

Figura 10 - Vitrectomia.

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Proteínas fibrilares amiloides e seus precursores, em humanos.

Tabela 2 - Inclusões intracelulares com composição bioquímica conhecida, com ou sem propriedades amiloides.

LISTA DE SIGLAS/ABREVIATURAS

CJD – Doença de Creutzfeldt–Jakob

ECG – Eletrocardiograma

EPO - Eritropoietina

ISA – *International Society of Amyloidosis*

LASER - *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*

OMS - Organização Mundial de Saúde

PAF - Polineuropatia Amiloidótica Familiar

RM – Ressonância Magnética

SNA – Sistema Nervoso Autónomo

SNC – Sistema Nervoso Central

SNP – Sistema Nervoso Periférico

TAC – Tomografia Axial Computorizada

TTR – Transtirretina

VEGF - *Vascular Endothelial Growth Factor*

RESUMO

Introdução: A substância amiloide é definida como sendo uma proteína que é depositada como fibrilas insolúveis, principalmente no espaço extracelular dos órgãos e dos tecidos como resultado de mudanças sequenciais na sua conformação, que resulta numa condição denominada amiloidose. Esta é geralmente identificada com recurso à microscopia, com a sua característica birrefringência verde quando corada com vermelho do Congo.

Objetivos: Realizar uma revisão bibliográfica sobre as manifestações oftalmológicas encontradas nas amiloidoses, com especial referência à amiloidose ATTR.

Desenvolvimento: As manifestações oftalmológicas das amiloidoses incluem o atingimento dos diversos componentes do olho e da região periocular, nomeadamente a órbita e os respetivos anexos, a córnea, a íris, o corpo ciliar, a câmara anterior, o vítreo, a retina e o nervo ótico. O diagnóstico destas manifestações é feito com recurso ao exame oftalmológico, que poderá levantar a suspeita de uma patologia amiloidótica, devendo ser confirmado com recurso à biópsia do tecido e da respetiva interpretação microscópica. O tratamento das manifestações oftalmológicas das amiloidoses pode ser conservador ou com recurso a cirurgia. A Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) é uma doença autossómica dominante neurodegenerativa que apresenta acumulação de amiloide nos nervos periféricos e em outros órgãos, entre os quais se inclui o olho. No caso da amiloidose ATTR (previamente denominada PAF tipo I), uma percentagem significativa dos afetados apresenta manifestações oculares. O tratamento atual *gold-standard* consiste na administração oral de tafamidis. Outras opções terapêuticas incluem o transplante hepático e o diflunisal.

Conclusão: É de extrema importância ter um grau de suspeição elevado para o diagnóstico de uma amiloidose, já que esta pode mimetizar muitas outras lesões. A constatação do atingimento ocular nesta patologia deve levar à investigação de deposição amiloide em outros órgãos. O tratamento deverá ser individualizado, consoante o atingimento seja sistémico ou localizado a nível ocular.

Palavras-chave: Amiloide, Amiloidose, Manifestações oftalmológicas, Polineuropatia Amiloidótica Familiar, Transtirretina,

ABSTRACT

Introduction: The amyloid substance is defined as a protein that is deposited as insoluble fibrils, mainly in the extracellular space of organs and tissues as a result of sequential changes in its conformation, which results in a condition named amyloidosis. This substance is identified using microscopy, with its characteristic green birefringence when stained with Congo red.

Objectives: To perform a literature review on the ophthalmological manifestations found in amyloidosis, with special reference to ATTR amyloidosis.

Development: The ophthalmological manifestations of amyloidosis include the attainment of the various components of the eye and periocular region, namely the orbit and its annexes, the cornea, iris, ciliary body, anterior chamber, vitreous, retina and optic nerve. The diagnosis of this manifestations is made with an ophthalmological examination, which may raise the suspicion of an amyloidosis, being confirmed, when possible, using tissue biopsy and its microscopic interpretation. The treatment of the ophthalmological manifestations of amyloidosis may be conservative or instead with surgery. Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP) is an autosomal dominant neurodegenerative disorder characterized by the accumulation of amyloid in the peripheral nerves and other organs, including the eye. In the case of ATTR amyloidosis (previously named type I FAP), a significant proportion of the affected individuals have ocular manifestations. The current gold standard treatment is the administration of tafamidis. Other therapeutic options include liver transplantation and diflunisal.

Conclusion: It is extremely important to have a high degree of suspicion for the diagnosis of an amyloidosis, since it can mimic many other lesions. The finding of ocular attainment in this pathology should lead to the investigation of amyloid deposition in other organs. Treatment should be individualized, depending on whether the attainment is systemic or localized at the ocular region.

Key-words: *Amyloid, Amyloidosis, Ophthalmologic Manifestations, Familial Amyloidotic Polyneuropathy, Transthyretin*

MATERIAL E MÉTODOS

Para a elaboração desta revisão bibliográfica foi realizada uma pesquisa sobre manifestações oculares nas amiloidoses e sobre Polineuropatia Amiloidótica Familiar no *pubmed* (<http://www.pubmed.com>), utilizando, para tal, uma lista de palavras-chave em inglês, nomeadamente *amyloidosis, ophthalmology, amyloid, transthyretin, Familial Amyloidotic Polineuropathy, cornea, vitreous, glaucoma, conjunctiva, retina* e *optic nerve*.

INTRODUÇÃO

Amiloide e Amiloidoses

A designação “amiloide”, primeiramente usada na área da Botânica, foi utilizada por Virchow originalmente nos *corpora amylacea* do cérebro, denotando uma anormalidade macroscópica tecidual que exibia uma reação com tinta de iodo (1) e, mais tarde, para os depósitos tecidulares das amiloidoses sistêmicas. O conceito foi sendo expandido com o decorrer do tempo para descrever depósitos tecidulares localizados (como na doença de Alzheimer ou na Diabetes Mellitus tipo 2) com propriedades físicas e tintoriais semelhantes, bem como uma aparência homogênea semelhante na microscopia ótica, sendo que, atualmente, este inclui a formação de fibrilas amiloides em patologias que não as amiloidoses, da qual é exemplo a formação de fibrilas derivadas do p53 em neoplasias. Este conceito também é regularmente utilizado na área da bioquímica e da biofísica para descrever proteínas naturais ou sintéticas com algumas propriedades amiloides (2).

A diversidade química da substância amiloide e das amiloidoses é reconhecida desde meados da década de 1970 (3), e o número de proteínas amiloides humanas identificadas tem aumentado, com cerca de 36 reconhecidas atualmente (2).

A substância amiloide é definida como sendo uma proteína que é depositada como fibrilas insolúveis, principalmente no espaço extracelular dos órgãos e dos tecidos como resultado de mudanças sequenciais na sua conformação, que resulta numa condição denominada amiloidose. Esta proteína amiloide encontra-se depositada nos tecidos como fibrilas rígidas, não ramificadas, com um diâmetro de aproximadamente 10 nm. As fibrilas são identificadas à microscopia polarizada pela sua característica birrefringência de cor verde, amarela ou laranja, como resultado da sua ligação ao corante vermelho do Congo. Quando isoladas dos tecidos e analisadas por difração dos raios-X, as fibrilas apresentam um padrão característico de folha β pregueada. Outra característica da proteína amiloide é a sua aparência eosinofílica amorfa na coloração com eosina-hematoxilina (Figura 1) (4,5).

No entanto, apesar de o *gold-standard* para a identificação de proteína amiloide ser a microscopia polarizada com corante vermelho do Congo, a interpretação nem sempre é simples. Neste sentido, novos ligandos sensíveis à conformação e óticamente ativos já foram desenvolvidos, que poderão vir a tornar-se úteis no futuro (4). Outras técnicas são necessárias para a identificação química precisa de uma proteína fibrilar amiloide, nomeadamente imunohistoquímica, Western blot, espectroscopia de massa, após ou sem combinação com captura de LASER (*Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*), sequenciação de aminoácidos e microscopia imuno-eletrônica. Algumas técnicas imagiológicas foram recentemente sugeridas com o objetivo de fornecer informação suficiente

para o diagnóstico de amiloidoses específicas, mas a experiência ainda é limitada (6).

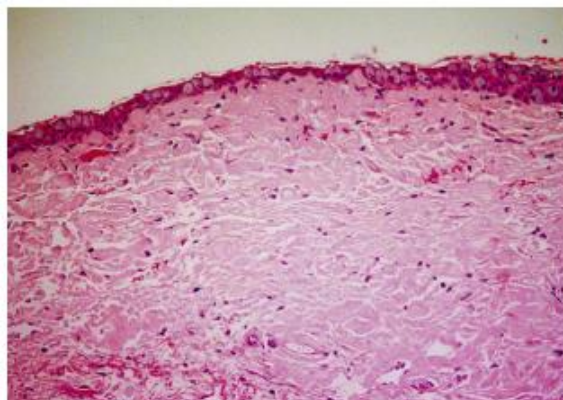


Figura 1 – Exame histopatológico a mostrar material amorfo acelular eosinofílico, consistente com substância amiloide. Retirado de Demirci H, Shields CL, Eagle RC Jr, Shields JA (2006) Conjunctival amyloidosis: report of six cases and review of the literature. *Surv Ophthalmol* 51(4):419–433

Atualmente, para ser incluída na lista oficial de nomenclatura das proteínas fibrilares amiloidóticas da ISA (*International Society of Amyloidosis*), uma proteína amiloide terá que ter sido caracterizada por análise de sequenciação proteica e descrita em revista “peer reviewed” (Tabelas 1 e 2) (2).

Proteína fibrilar	Proteína precursora	Sistêmica (S) e/ou localizada (L)	Adquirida (A) ou Hereditária (H)	Órgãos-alvo
AL	Cadeias leves de imunoglobulina	S, L	A, H	Todos, comumente sem SNC
AH	Cadeias pesadas de imunoglobulina	S, L	A	Todos, exceto SNC
AA	Amiloide Sérico A	S	A	Todos, exceto SNC
ATTR	Transtirretina, tipo selvagem	S	A	Principalmente coração no sexo masculino, ligamentos
	Transtirretina, variantes	S	H	SNP, SNA, coração, olho, leptomeninges
Aβ2M	β 2-Microglobulina, variante	S	A	Sistema musculoesquelético
	β 2-Microglobulin, tipo selvagem	S	H	SNA
AApoAI	Apolipoproteína A I, variantes	S	H	Coração, fígado, rim, SNP, testículos, laringe (variantes C-terminal), pele (variantes C-terminal)
AApoAII	Apolipoproteína A II, variantes	S	H	Rim
AApoAIV	Apolipoproteína A IV, variantes	S	A	Medula renal e atingimento sistêmico
AApoCII	Apolipoproteína C II, variantes	S	H	Rim
AApoCIII	Apolipoproteína C III, variantes	S	H	Rim

Proteína fibrilar	Proteína precursora	Sistémica (S) e/ou localizada (L)	Adquirida (A) ou Hereditária (H)	Órgãos-alvo
AGel	Gelsolina, variantes	S	H	SNP, córnea
ALys	Lisozima, variantes	S	H	Rim
ALECT2	Fator quimiotático leucocitário - 2	S	A	Rim, principalmente
AFib	Fibrinogénio α , variantes	S	H	Rim, principalmente
ACys	Cistatina C, variantes	S	H	SNP, pele
ABri	ABriPP, variantes	S	H	SNC
ADan	ADanPP, variantes	L	H	SNC
Aβ	Precursor da proteína A β , tipo selvagem	L	A	SNC
	Precursor da proteína A β , variante	L	H	SNC
AαSyn	α -Sinucleína	L	A	SNC
ATau	Tau	L	A	SNC
APrP	Proteína de priões, tipo selvagem	L	A	CJD
	Proteína de priões, variantes	L	H	CJD
	Proteína de priões, variante	S	H	SNP
ACal	(Pro)calcitonina	L	A	Tumores de células C da tiróide
AIAPP	Polipéptido amiloide dos ilhéus	L	A	Ilhéus de Langerhans, insulinomas
AANF	Fator auricular natriurético	L	A	Aurículas
APro	Prolactina	L	A	Prolactinomas hipofisários, envelhecimento da hipófise
AIns	Insulina	L	A	latrogénico, injeção local
ASPC	Proteína surfactante pulmonar	L	A	Pulmão
AGal7	Galectina 7	L	A	Pele
ACor	Corneodesmosina	L	A	Epitélio cornificado, folículos pilosos
AMed	Lactaderina	L	A	Aorta (camada média) senil
AKer	Querato-epitelina	L	A	Córnea, hereditário
ALac	Lactoferrina	L	A	Córnea
AOAAP	Proteína odontogénica associada ao ameloblasto	L	A	Tumores odontogénicos
ASem1	Semenogelina 1	L	A	Vesícula seminal
AEnf	Enfurvitide	L	A	latrogénica

Tabela 1 – Proteínas fibrilares amiloides e seus precursores, em humanos; CJD – Doença de Creutzfeldt–Jakob; SNA – Sistema Nervoso Autónomo; SNC – Sistema Nervoso Central; SNP – Sistema Nervoso Periférico. Retirado de: Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril

proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid*. 2016;23(4):209-213.

Nome do depósito	Local	Natureza da proteína	Exemplos de doença associada
Corpos de Lewy	Neurónios - intracitoplasmático	α -sinucleína	Doença de Parkinson
Corpos de Huntington	Neurónios - intranuclear	Huntingtina expandida PoliQ	Doença de Huntington
Corpos de Hirano	Neurónios	Actina	Patologias neurodegenerativas
Corpos de Collins	Neurónios	Neuroserpina	Formas de demência pré-senil familiar
Sem especificação	Neurónios, muitas células diferentes	Ferritina	Formas de patologia neurodegenerativa familiar
Emaranhados neurofibrilares	Neurónios - intracitoplasmático	Tau	Doença de Alzheimer, demência fronto-temporal, envelhecimento, outras patologias cerebrais
AαSyn	Neurónios - intracitoplasmático	α -sinucleína	Doença de Parkinson, outras patologias cerebrais

Tabela 2 - Inclusões intracelulares com composição bioquímica conhecida, com ou sem propriedades amiloides.; Retirado de: Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid*. 2016;23(4):209-213.

Para efeitos de nomenclatura, a proteína fibrilar amiloidótica é designada como proteína A, seguida de um sufixo que corresponde a uma forma abreviada do nome da proteína original ou do seu precursor (por exemplo, AL quando derivada de cadeias leves de imunoglobulinas ou ATTR, quando derivada da transtirretina [TTR]). As diversas variantes das proteínas amiloidóticas são nomeadas de acordo com a substituição ou deleção nos genes da proteína envolvida na doença (p.ex. ATTRV30M ou ALysI56T) (2).

Até à data, 36 proteínas distintas foram identificadas como proteínas fibrilares amiloidóticas em humanos, 2 das quais são iatrogénicas (insulina subcutânea e enfuvirtide) (7) e 9 foram também identificadas em animais. Muitas das proteínas formadoras de fibrilas originam síndromes amiloidóticas distintos, que são nomeados de acordo com essa proteína (por exemplo, Amiloidose AL, Amiloidose AA, Amiloidose ATTR “*wild-type*” ou hereditária [ATTRV30M]). Estas designações foram adotadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e recomendadas pela *International Society of Amyloidosis* (ISA). É de extrema

importância a adoção e a utilização da nomenclatura baseada na química no diagnóstico e no tratamento das amiloidoses, já que o plano terapêutico para formas de amiloidose quimicamente distintas difere substancialmente (2,8).

Existem também casos de proteínas fibrilares amiloidóticas, tais como ATau, Aa-Syn, AB e AIAPP, que não são classificadas clinicamente como amiloidoses, mas que participam na patogênese de doenças endócrinas e neurodegenerativas (2).

A lista oficial de proteínas envolvidas nas amiloidoses inclui atualmente também o que se denomina “amiloido intracelular”, como por exemplo os corpos de Lewy na doença de Parkinson, que são constituídos por fibrilas “*amyloid-like*”, que, por vezes, coram com vermelho do Congo e exibem birrefringência. Recentemente, foi também constatado que as proteínas ATau e Aa-Syn acumulam-se no espaço extracelular aquando da morte celular e, como tal, são agora incluídas nesta classificação (2).

Deste modo, de acordo com a proteína fibrilar afetada, existem diversos tipos de amiloidoses. As formas clássicas incluem a amiloidose AL e a amiloidose AA, previamente designadas como primária e secundária, respetivamente. Estas duas formas de amiloidose têm origens diferentes. A amiloidose AL está associada ao mieloma múltiplo, à macroglobulinemia de Waldenström ou ao linfoma não-Hodgkin, sendo que cerca de 15% dos doentes com mieloma múltiplo apresentam amiloidose AL sintomática e 30% têm depósitos tecidulares, que poderão tornar-se clinicamente significativos com a maior eficácia no tratamento do mieloma múltiplo. A amiloidose AA é causada por inflamação ou infeção crónicas e é caracterizada por uma resposta aguda com produção de proteína sérica amiloide A (9, 10, 11, 12).

Outras formas de amiloidose incluem a amiloidose A β 2M, associada à insuficiência renal e diálise, que resulta em artropatias, e a amiloidose ATTR, causada por mutações da transtirretina (TTR) e que tem como consequências neuropatias, disfunção renal e cardíaca, bem como a oculopatia (13).

MANIFESTAÇÕES OFTALMOLÓGICAS

Órbita e anexos oculares

A ocorrência de deposição de amiloide, quer no olho, quer nos anexos oculares, está bem descrita, mas é incomum, podendo esta ser consequência de uma amiloidose sistêmica ou como parte de um fenômeno localizado. Ela é mais comum nas formas localizadas e mais frequente na amiloidose AL do que na amiloidose AA, sendo menos frequente nas amiloidoses hereditárias. Alguns dos locais potencialmente afetados incluem a glândula lacrimal, bem como o canal lacrimonasal, a pálpebra, os nervos cranianos, os músculos extraoculares e o músculo levantador da pálpebra (14, 15, 16). Apesar disso, apenas 4% das amiloidoses localizadas à cabeça e ao pescoço envolvem a órbita (17).

Como atrás referido, o envolvimento oftalmológico das amiloidoses é raro. Num estudo, foram identificadas lesões amiloidóticas em 0,2% e 0,3% do total de lesões na conjuntiva e na órbita, respectivamente, sendo que, devido à sua raridade, o diagnóstico poderá não ser considerado e, conseqüentemente, não se fará uma devida avaliação sistêmica. Para além disso, a falha no reconhecimento da etiologia destas lesões poderá ter como consequência a realização de múltiplas cirurgias complexas, frequentemente complicadas com hemorragia (18, 19). Foi também constatada uma predominância do envolvimento orbitário e conjuntival nas amiloidoses no sexo feminino (65,1%), com uma idade média à apresentação de 54,9 anos (20). No entanto, enquanto isto é válido para a amiloidose localizada, a predominância no sexo masculino e uma idade mais avançada poderão ser características das amiloidoses sistêmicas (21).

No caso de envolvimento da conjuntiva e da pálpebra, a apresentação poderá incluir o edema palpebral, as pápulas, e as placas subconjuntivais de cor amarelada (de hemorragia fácil, podendo afetar toda a superfície da conjuntiva palpebral), sinais de irritação conjuntival, massas tumorais e ptose (Figura 2) (22). Num estudo, os sinais clínicos mais comuns incluíram uma massa periocular visível ou palpável e ptose (95,8% e 54%, respectivamente). Dor ou desconforto perioculares e hemorragias subcutâneas recorrentes constituíram uma menor percentagem dos casos (25% e 12,5%, respectivamente). Na maioria dos casos, no entanto, o atingimento da órbita é assintomático e indolente, o que auxilia no diagnóstico diferencial da amiloidose de outras patologias, como o pseudotumor idiopático inflamatório. Algumas lesões orbitárias poderão estabilizar em alguns doentes. Deste modo, a amiloidose orbitária geralmente segue um curso benigno (23, 24).



Figura 2 – Lesão amiloidótica localizada na prega semilunar conjuntival, com uma parte superior de cor salmão e uma inferior de aspeto hemorrágico. Retirado de Shields JA, Eagle RC, Shields CL, et al. Systemic amyloidosis presenting as a mass of the conjunctival semilunar fold. Am J Ophthalmol 2000;130:523–5

Os sintomas da superfície ocular ocorrem em cerca de metade dos doentes com amiloidose superficial, que poderá ser atribuível a alterações no filme lacrimal. A amiloidose conjuntival afeta principalmente os fórnices, mais comumente o fórnix superior e a conjuntiva tarsal (25). Na maioria dos doentes com envolvimento da conjuntiva palpebral superior ou do músculo levantador da pálpebra, provoca ptose (Figura 3), assim como edema palpebral, que poderão ser explicados por uma ação mecânica resolúvel com excisão da massa (26) ou por uma etiologia funcional, se o músculo levantador da pálpebra e/ou o músculo de Muller forem afetados (22). A fragilidade vascular devido à deposição amiloide no interior da parede dos vasos sanguíneos de menor calibre poderá explicar as hemorragias subcutâneas, subconjuntivais e perioculares, que deverão levantar a suspeita de amiloidose sistémica. De facto, este sinal é patognomónico de amiloidose AL, mas ocorre apenas em cerca de um terço dos casos (12, 26, 27).

Existem também casos descritos que demonstram a associação de amiloidose conjuntival a linfoma, a artrite reumatoide, a síndrome de Churg-Strauss, a sífilis, a hiperglobulinemia, a hipotireoidismo e a doença de Addison. No entanto, não foi encontrada evidência de amiloidose AA nestes doentes (28, 29, 30).

O diagnóstico diferencial de amiloidose conjuntival deverá, assim, incluir linfoma, leucemia, metástases, sarcoidose e outras granulomatoses, papiloma, granuloma piogénico, nevos, melanoma e carcinoma sebáceo. A aparência rosada e lisa das lesões amiloidóticas é similar ao linfoma e leucemia; no entanto, o envolvimento da conjuntiva palpebral e as hemorragias são raras nos linfomas e nas leucemias. As metástases conjuntivais são geralmente muito mais vascularizadas e ocorrem com mais frequência em doentes com tumor primário já identificado (31, 32, 33).

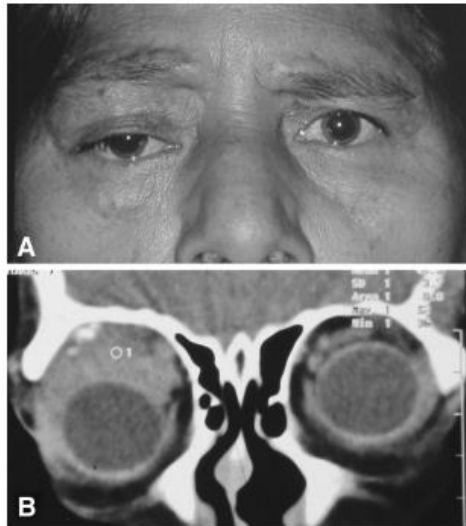


Figura 3 – (Em cima): atingimento orbitário amiloidótico, manifestando-se com ptose e edema palpebral. (Em baixo): imagem de tomografia axial computadorizada (TAC) respetiva. Retirado de Mora-Horna ER, Rojas-padilla R, López VG, Guzmán MJ, Cerioto A, Salcedo G. Ocular adnexal and orbital amyloidosis: a case series and literature review. *Int Ophthalmol.* 2016;36(2):281-98

Os sintomas atribuíveis à amiloidose de localização mais profunda poderão ser mais evidentes do que quando existe apenas atingimento conjuntival, devido ao possível envolvimento dos músculos extraoculares, apesar de os tendões destes serem geralmente poupados, da gordura orbitária ou da glândula lacrimal, causando um efeito de massa que poderá expressar-se como limitação dos movimentos oculares, proptose, ptose, ou outras manifestações mais raras, como pigmentação palpebral e enoftalmia (20, 23, 34, 35).

Este facto é suportado pela constatação de que o intervalo de tempo médio entre o aparecimento dos sintomas e o diagnóstico ser de 18 meses, em média, no caso de atingimento mais profundo do que o envolvimento mais superficial (média de 37 meses). Mais raramente, o envolvimento orbitário profundo poderá ser assintomático, como num caso em que o diagnóstico é feito incidentalmente numa imagem de ressonância magnética nuclear (36).

O envolvimento da glândula lacrimal e do canal lacrimonasal (Figura 4) não é frequente, com um pequeno número de casos reportados até à data. O sinal mais comumente descrito é a presença de uma massa orbitária superotemporal. Outros sinais e sintomas incluem proptose, distúrbios de motilidade ocular e desconforto ocular. A massa é geralmente descrita como dura e não dolorosa, raramente encontrando-se fixa ao osso subjacente. A deposição amiloide na glândula lacrimal é frequentemente unilateral em amiloidoses localizadas, enquanto que os casos sistémicos tendem a ser bilaterais (23, 37, 38, 39).

O atingimento dos músculos extraoculares pode apresentar-se como proptose ou restrição dos movimentos oculares com diplopia. Em alguns casos, não existem sinais clínicos óbvios sugestivos de envolvimento muscular e o diagnóstico é feito apenas com recurso a técnicas de imagiologia. Nenhum estudo descreveu um padrão único de envolvimento muscular extraocular,

podendo este restringir-se a apenas um músculo ou então haver infiltração difusa de toda a musculatura extraocular, sem predileção por qualquer músculo específico (23, 39, 40, 41).

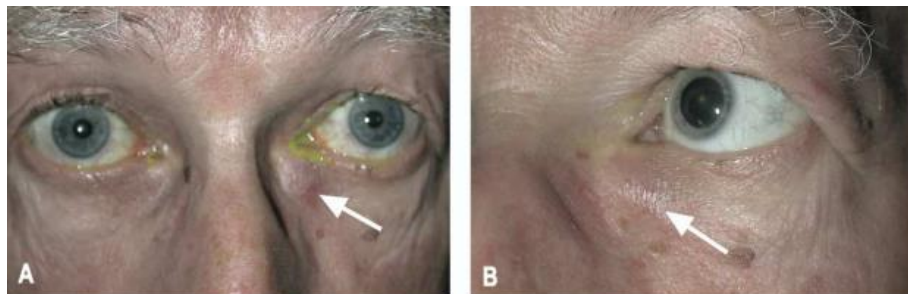


Figura 4 – Atingimento amiloidótico do canal lacrimonasal. É possível a observação de uma massa acima do saco lacrimal. Retirado de Marcet MM, Roh JH, Mandeville JT, Woog JJ (2006) Localized orbital amyloidosis involving the lacrimal sac and nasolacrimal duct. *Ophthalmology* 113(1):153–156

O *gold-standard* para o diagnóstico do atingimento orbitário e periorbitário é a realização de uma biópsia que demonstre na microscopia a birrefringência à luz polarizada após coloração com vermelho do Congo. Exames imagiológicos como a Tomografia Axial Computorizada (TAC) e a Ressonância Magnética (RM) não são diagnósticos, mas são importantes na localização das estruturas envolvidas, sendo, neste caso, a TAC mais sensível do que a RM na detecção de calcificações no interior da lesão e alterações ósseas (42).

As calcificações são achados frequentes quando é realizada TAC na amiloidose orbitária, sendo que num estudo foram relatadas em cerca de 35% dos doentes. Estas podem representar flebólitos que provavelmente resultam da deposição amiloide ao redor dos vasos sanguíneos, predispondo à sua rutura como resultado da formação de trombos (42). No diagnóstico diferencial imagiológico, a presença de calcificações no interior da glândula lacrimal está normalmente associada a lesões malignas, enquanto que a sua presença extrínseca à mesma associa-se a lesões vasculares, como hemangiomas cavernosos, linfangiomas e hemangiopericitomas. A infiltração da glândula lacrimal na TAC é geralmente observada como uma massa homogênea de tecido mole, com uma densidade ligeiramente superior à do cérebro, que também poderá envolver os músculos extraoculares adjacentes. Em alguns casos, a glândula possui uma aparência mais lobulada e poderá haver espessamento e erosões da parede orbitária adjacente. A massa tende a ficar moldada ao globo ocular, mas poderá causar o seu desvio. O crescimento dos músculos extraoculares, que poderão demonstrar um crescimento nodular irregular com um padrão reticular que se poderá estender à gordura adjacente, ou vários graus de crescimento fusiforme com bordos bem definidos, bem como áreas de calcificação, infiltração de

tecidos moles e a presença de massas também são achados característicos na imagiologia (43, 44, 45).

A RM poderá acrescentar uma melhor definição anatômica da extensão e conformação da lesão. Nas imagens de RM, a deposição amiloide é hipointensa em T1 e T2, achados que auxiliam na diferenciação com neoplasias, que geralmente apresentam uma estrutura mais fluída e hiperintensa em T2 (47, 48).

Nos casos de deposição amiloide localizada, o tratamento primário consiste em cirurgia, com excisão das lesões. Na maioria dos casos, no entanto, a excisão completa não é possível, sendo o objetivo do tratamento o alívio dos sintomas, a restauração da função e a prevenção da mobilidade ocular. A infiltração conjuntival extensa é particularmente difícil de tratar, e o tratamento de suporte é frequentemente a única opção disponível. As recorrências são um facto reconhecido, tendo sido identificadas taxas mais altas na doença orbitária em relação ao envolvimento exclusivo da conjuntiva (29 vs 15%, respetivamente) (39,48).

Outros tratamentos disponíveis incluem a crioterapia, que interrompe o suprimento sanguíneo aos depósitos amiloides nos casos de amiloidose na conjuntiva, podendo ser mais eficaz após cirurgia (que permite à crioterapia atingir os vasos em maior profundidade) e a radioterapia, que poderá também ser proposta em conjunto com cirurgia quando a remoção das lesões é incompleta ou em casos em que seja expectável a sua recorrência. A radioterapia também poderá ser utilizada de forma isolada na eliminação de um clone de plasmócitos que produza anticorpos precursores de amiloide. A vaporização com LASER de CO₂ também já foi utilizada com bons resultados e menor risco de cicatrização patológica (22, 49, 50).

Finalmente, uma abordagem conservadora como o uso de lentes de contacto e lubrificantes poderá ser uma alternativa, bem como a simples observação seriada do doente, se este estiver confortável e não houver progressão das lesões (27, 48).

Nervo ótico

Apesar de o envolvimento orbitário raramente envolver primariamente o nervo ótico, massas amiloidóticas localizadas na órbita ou nos músculos extra-oculares poderão afetar de forma secundária o nervo ótico e, como consequência, originar a perda de visão. Outra potencial causa de atingimento do nervo ótico, por efeito compressivo, é a infiltração por amiloide da *dura máter*. No entanto, geralmente, a neuropatia amiloidótica tipicamente poupa o nervo ótico (39).

Córnea

A amiloidose corneana é rara. Esta pode ser fazer parte de um processo primário ou secundário, podendo ainda haver depósitos localizados à córnea ou então uma deposição sistémica em múltiplos tecidos (51, 52).

As amiloidoses corneanas primárias incluem as ditas distrofias corneanas, de que são exemplo a distrofia *lattice* tipo 1 e a distrofia *lattice* granular (de Avellino), entidades de transmissão autossómica dominante relacionadas com mutações *missense* no gene “Big-h3” no cromossoma 5q31 (53). Uma forma de distrofia corneana autossómica recessiva, a distrofia corneana gelatinosa tipo gota, é consequência de mutações no gene M1S1, localizado no braço curto do cromossoma 1 (54). Mutações no gene GSN no cromossoma 9q32-34 originam o síndrome de Meretoja, uma amiloidose familiar sistémica com deposição de amiloide corneana de tipo *lattice* (55).

A inflamação crónica da superfície ocular poderá originar uma forma secundária de amiloidose corneana, que é relativamente rara (56). Outras associações com este tipo de amiloidose incluem triquíase, queratoconus, traumatismo ocular, queratoconjuntivite flictenular, dermatite herpética, sífilis, queratite intersticial, tracoma, degeneração marginal pelúcida, glaucoma congénito, queratopatia elastolítica esférica e ainda várias distrofias corneanas, como a distrofia endotelial de Fuchs e a distrofia endotelial hereditária congénita. Num estudo envolvendo 48 casos de queratite por gás mostarda, em 43,8% foram demonstrados depósitos amiloides na córnea (57).

Algumas teorias quanto ao processo que origina a deposição amiloide na córnea nestas patologias incluem a possibilidade de os queratócitos lesados produzirem a proteína induzida pelo fator de transformação- β de uma forma alterada, resultando em deposição amiloide, bem como a amiloide originar-se da lactoferrina do filme lacrimal ou da queratoepitelina do epitélio corneano. No entanto, não existe um consenso quanto ao mecanismo exato. Já foi também proposta a hipótese de que a degenerescência corneana que ocorre após traumatismo associado a inflamação crónica poderá ser geneticamente determinado (58).

A distrofia corneana *lattice* foi descrita pela primeira vez em 1890 em 3 mulheres (59), sendo que a identificação da natureza dos depósitos como amiloide foi feita apenas em 1967 (60). Constitui a forma mais comum das distrofias corneanas estromais. É tipicamente uma doença bilateral com uma herança autossómica dominante, apresentando-se entre a primeira e segunda décadas de vida com sintomas derivados do aparecimento das erosões corneanas e da diminuição da acuidade visual. O termo *lattice* tem a sua origem na rede de opacidades cruzadas na córnea (61).

No total, existem 5 subtipos de distrofia corneana do tipo *lattice*, embora as mais comuns sejam os tipos 1 e 2. O tipo 1 é devido a uma mutação no gene do

TGFB1, sendo que os indivíduos afetados não possuem manifestações sistêmicas, enquanto que no tipo 2, resultado de uma mutação no gene que codifica a gelsolina (GSN), as manifestações sistêmicas são prevalentes (61).

A distrofia *lattice* tipo 1, também conhecida como distrofia Biber-Haad-Dimmer, é a forma mais comum, sendo mais frequentemente encontrada no mundo ocidental, embora tenham sido reportados alguns casos na China. Tem atingimento bilateral e é mais frequentemente diagnosticada no final da primeira década de vida, embora também possa sê-lo na vida adulta. No entanto, as lesões podem não ser aparentes em todos os membros da família afetados e o envolvimento corneano pode ser assimétrico. A doença apresenta progressão lenta até à sexta década de vida, quando é habitual a diminuição da acuidade visual e o desconforto ocular.

No momento do diagnóstico, opacidades no estroma anterior poderão ser aparentes, sendo que, com a evolução da doença, estas poderão tornar-se densas e combinar-se, formando uma rede de ramificações lineares e opacidades cruzadas. A córnea periférica é geralmente poupada, com atingimento mais frequente anterior e central (Figura 5). Em comparação com a distrofia de *lattice* tipo 3, as linhas são geralmente mais finas (61, 62).

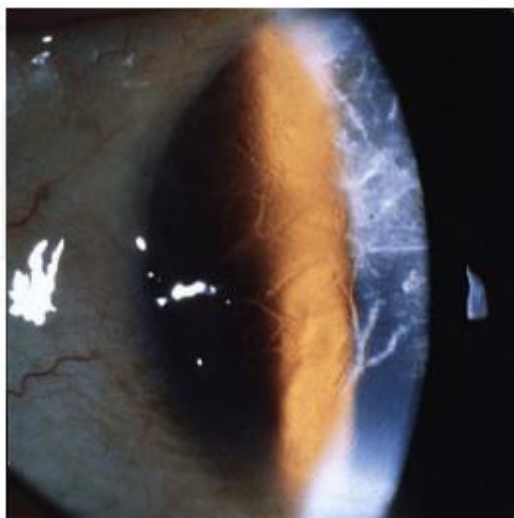


Figura 5 – Distrofia *lattice* tipo 1. Retirado de Klintworth GK : Corneal Dystrophies. Orphanet J Rare Dis. 2009 Feb 23;4:7.

Na microscopia ótica, depósitos amiloides no estroma anterior e na região subepitelial são aparentes. Estes poderão provocar uma diminuição da adesão entre o epitélio corneano e o estroma, provocando o aparecimento de erosões corneanas recorrentes, mas estas podem aparecer sem evidência de atingimento do estroma. Atrofia epitelial, degenerescência das células epiteliais basais, assim como adelgaçamento ou ausência da membrana de Bowman constituem outras alterações possivelmente visualizáveis à microscopia ótica, tal

como a presença de uma membrana eosinofílica a separar a membrana basal da membrana de Bowman. A deposição de amiloide no estroma poderá também levar à distorção da arquitetura lamelar corneana. O endotélio corneano e a membrana de Descemet não se encontram envolvidos (61, 63).

O diagnóstico é feito com base na clínica, com achados de deposição amiloide na córnea na ausência de manifestações sistêmicas. O tratamento das erosões corneanas recorrentes pode ser feito com recurso a lentes de contacto terapêuticas, a lágrimas artificiais, a queratectomia superficial ou a queratectomia fototerapêutica. Casos avançados com diminuição da acuidade visual podem ser tratados com queratoplastia lamelar ou queratoplastia penetrante. O transplante da córnea geralmente não é necessário antes da 4ª década de vida (61, 64).

A distrofia *lattice* tipo 2, também conhecida como síndrome de Meretoja ou Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) tipo IV (tipo finlandês), foi descrita pela primeira vez em 1969 pelo Dr. Meretoja, um oftalmologista finlandês e é uma componente de uma doença sistémica que envolve o estroma corneano de forma bilateral. O primeiro sinal da doença é a distrofia corneana, que faz parte da tríade diagnóstica da doença em conjunto com a paralisia facial bilateral progressiva e a *cutis laxa*. Geralmente manifesta-se após a terceira década de vida, embora os homocigóticos possam ser diagnosticados mais cedo. É semelhante à distrofia *lattice* tipo 1, quer clínica quer histopatologicamente, mas as linhas estão distribuídas aleatoriamente, orientadas mais no sentido radial, sendo menos numerosas e também mais delicadas, em relação a esta.

As linhas estromais na distrofia *lattice* tipo 2 geralmente poupam a região central da córnea, atingindo de forma mais marcada a córnea periférica e o limbo, em contraste com a tipo 1. A sensibilidade corneana e a densidade nervosa estão reduzidas; no entanto, as linhas de *lattice* não têm relação com os nervos corneanos. Outra característica consiste no facto de na distrofia *lattice* tipo 2 haver um risco aumentado de glaucoma de ângulo aberto.

O olho seco é uma das manifestações mais comuns, ocorrendo em consequência da diminuição do reflexo do pestanejo (por atingimento do nervo trigémio) e da diminuição da contração regular do músculo orbicular (por atingimento do nervo facial). O ectropion pode desenvolver-se como resultado da *cutis laxa* e da paralisia facial. O desenvolvimento precoce de cataratas, a disfunção das glândulas de Meibomius e a queratopatia por exposição também podem ser evidentes.

Uma neuropatia bilateral progressiva, afetando os nervos cranianos e os periféricos também se desenvolve, acompanhada de disartria e de alterações cutâneas (pele seca e pruriginosa). Outras localizações potencialmente afetadas incluem as paredes arteriais, os nervos periféricos e os glomérulos renais. As erosões recorrentes na córnea são infrequentes, e a perda de visão significativa geralmente não ocorre antes dos 65 anos.

Como já referido, esta distrofia é consequência de uma mutação no gene GSN, que codifica a gelsolina, no cromossoma 9, originando a deposição sistémica de amiloide derivada da produção anormal de gelsolina. Estes depósitos poderão ser encontrados na conjuntiva, na esclera, bem como no nervo ótico. No entanto, não foram encontrados depósitos amiloides na rede trabecular (65, 66).

Na microscopia ótica, é possível observar-se amiloide nas linhas de *lattice* como uma banda descontínua sob a membrana de Bowman e no interior da esclera (61, 64).

A neuropatia facial com consequente queratopatia por exposição poderá necessitar de uma abordagem terapêutica específica. Apesar disso, o tratamento é em tudo semelhante à distrofia tipo 1, com o recurso a lubrificantes tópicos, à terapia anti-inflamatória, às lentes de contacto hidrofílicas e à oclusão dos pontos lacrimais. A cirurgia pode ser necessária para a correção do ectropion. O transplante de córnea raramente está indicado, mas, quando realizado, uma úlcera neurotrófica persistente poderá ocorrer, assemelhando-se com a distrofia tipo 1 (65, 66).

A distrofia de *lattice* tipo 3 é uma doença autossómica recessiva que se apresenta frequentemente na quarta década de vida. Em comparação com a distrofia tipo 1, as linhas de *lattice* são mais grossas e as erosões corneanas ocorrem raramente. Os depósitos amiloides geralmente ocorrem no estroma superficial, sob a membrana de Bowman, podendo também ser encontrados na porção média do estroma. Um subtipo desta distrofia (tipo 3A), resultado de mutações no gene da queratoepitelina, foi descrito como sendo herdado de forma autossómica dominante, no qual as erosões corneanas são mais frequentes (64).

A distrofia de *lattice* tipo 4 foi descrita na população japonesa, sendo a consequência de mutações no gene TGFB1. Tem habitualmente um início tardio, sendo a deposição amiloide encontrada nas camadas mais profundas do estroma corneano (67).

A distrofia corneana gelatinosa tipo gota é uma entidade rara autossómica recessiva, descrita pela primeira vez em 1914, sendo relativamente prevalente no Japão. É caracterizada clinicamente por depósitos amiloides acinzentados na córnea, que causam diminuição marcada da acuidade visual. Histologicamente, podem ser identificados depósitos subepiteliais, já identificados como lactoferrina por sequenciação de aminoácidos. O gene responsável por esta doença foi identificado como sendo o TACSTD2. A resposta à queratoplastia lamelar e penetrante, tal como à queratectomia superficial, é insatisfatória, já que há recorrência no enxerto em 5 anos (68, 69).

Outro tipo específico de degenerescência corneana amiloide designa-se como degeneração amiloide polimórfica. Esta geralmente ocorre após a quinta década de vida, é habitualmente bilateral, e constitui um achado incidental em pessoas de maior idade, sem afetação significativa da acuidade visual. O diagnóstico pode ser feito com recurso à lâmpada de fenda, com visualização de depósitos

com aparência de vidro ponteados na região central do estroma da córnea, estendendo-se à membrana de Descemet. Estes depósitos podem ser confundidos com os encontrados nas distrofias de *lattice*, apesar de habitualmente terem menor densidade. Na histopatologia, que não é necessária para o diagnóstico, estas semelhanças também poderão ser encontradas. A microscopia eletrônica mostra filamentos e lesões ponteadas entre o colagénio normal do estroma. A etiologia desta condição clínica é desconhecida, sem indicação para tratamento específico (70, 71, 72).

Foram encontrados depósitos amiloides em outra patologia, denominada queratopatia estromal climática por proteoglicanos, descrita primeiramente na Arábia Saudita. Esta apresenta-se com degenerescência esférica da córnea bilateralmente, com *haze* oval, central e horizontal no estroma anterior, que poderá acompanhar-se de linhas estromais refráteis, mas que geralmente não afetam a acuidade visual (73).

Câmara anterior

O envolvimento da câmara anterior está habitualmente associado ao envolvimento do vítreo e da retina nas amiloidoses familiares. A PAF, por exemplo, é habitualmente complicada por opacidades vítreas e glaucoma. Todavia, a associação de amiloidose ocular localizada com glaucoma secundário é infrequente (74, 75).

Algumas possíveis manifestações clínicas derivadas da deposição de amiloide nesta localização incluem a presença de detritos brancos floculados e alteração dos bordos pupilares, indicando deposição amiloide no estroma da íris e afetação da inervação parassimpática do esfíncter da íris (75).

A principal manifestação da amiloidose ocular na câmara anterior é o glaucoma, que só poderá ser diferenciado histopatologicamente da síndrome de pseudoexfoliação por microscopia. Está bem descrita a relação entre o início do desenvolvimento do glaucoma e as alterações pupilares. Esta é uma patologia unilateral assimétrica, com múltiplos mecanismos envolvidos na sua fisiopatologia, que culmina num aumento da pressão intraocular. Estes incluem o encerramento do ângulo ou a elevação da pressão venosa episcleral, devido à deposição amiloide perivascular (76). Outros mecanismos potencialmente envolvidos incluem a infiltração trabecular e o aumento da resistência ao fluxo do humor aquoso. No entanto, a elevação da pressão intraocular é uma manifestação incomum das amiloidoses oculares (74). A deposição amiloide nos bordos pupilares é um preditor consistente de glaucoma, tendo sido proposto que as alterações pupilares são secundárias a esta deposição (76).

O glaucoma nas amiloidoses familiares é também incomum, geralmente manifestando-se entre os 20 e os 40 anos de idade. Nestes casos, a pressão intraocular poderá estar elevada na presença de ângulo aberto, demonstrando também aumento da pigmentação (75, 77). O aumento da pressão intraocular

na PAF é provavelmente secundário à infiltração trabecular, sendo que, nestes casos, o glaucoma é frequentemente de difícil tratamento. Um estudo descreveu que 17% dos doentes com amiloidose vítrea necessitou de cirurgia de filtração (78).

O glaucoma poderá também ser secundário à acumulação de proteína amiloide- β . Esta proteína é o constituinte essencial das placas senis na doença de Alzheimer, que se formam a partir do processamento anormal da proteína precursora amiloide (APP). Está também implicada na apoptose das células ganglionares retinianas no glaucoma, devido ao processamento anormal da APP pela caspase 3, sendo que em modelos de glaucoma experimentais, a expressão de A β nas células ganglionares retinianas está aumentada, acompanhada pela redução do seu nível no vítreo. Estas mudanças são consistentes com a deposição de A β na retina de doentes com glaucoma (79,80).

O tratamento de escolha em casos de acometimento amiloidótico que provoque glaucoma inclui agentes que diminuam a produção de humor aquoso e aumento da sua drenagem de forma a reduzir a pressão intraocular. Em caso de necessidade de cirurgia por incapacidade de impedir a progressão com o tratamento médico, a cirurgia de eleição é a válvula de Ahmed (76, 81, 82).

Íris e Corpo Ciliar

O envolvimento da íris em doentes com amiloidose está associado com atingimento do vítreo e da retina, ocorrendo frequentemente na PAF.

O sinal clássico, embora não patognomónico, de depósitos no estroma da íris é a presença de bordos pupilares denteados. Outro sinal descrito consiste na diminuição dos reflexos pupilares (75).

A deposição amiloide poderá ser secundária a doenças inflamatórias, tal como descrito para a uveíte crónica ou lepra ocular. Na artrite reumatóide, foram também descritas alterações histopatológicas com deposição amiloide na úvea posterior e na íris. Em amiloidoses com atingimento sistémico, a coróide também poderá estar infiltrada com amiloide, por vezes em maior extensão do que a íris. Contudo, as manifestações clínicas derivadas desta infiltração são raras (83, 84).

A deposição de amiloide e seus precursores no perineuro dos nervos ciliares e nas paredes dos vasos ciliares foi descrita em doentes com síndrome de Meretoja. Em alguns doentes, os depósitos amiloides primários no corpo ciliar desenvolvem-se com origem num plasmocitoma extraósseo ou em associação com lúpus eritematoso sistémico (85).

Vítreo e Retina

O atingimento amiloidótico do vítreo foi primeiramente reconhecido em 1953, em indivíduos com polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) (86). A maioria das

amiloidoses que atingem o vítreo ocorre em doentes com amiloidose hereditária, nomeadamente na amiloidose TTR e, portanto, fazendo parte da PAF. Exemplos de mutações descritas como causadoras de PAF com amiloidose vítrea, além da Val30Met, incluem a Ile84Ser e a Glu54Gly, ambas no gene da TTR, estando a última associada a níveis de VEGF (*vascular endothelial growth factor*) intravítreos elevados e, conseqüentemente, a neovascularização. Contudo, são apenas esporadicamente descritos depósitos vítreos em amiloidoses sistêmicas não hereditárias (77, 87).

Em alguns casos, a amiloidose vítrea desenvolve-se sem sintomas sistêmicos de PAF, mas com mutações identificadas na TTR. Num doente com a mutação Val30Met na TTR, as manifestações oculares constituíram, de facto, os únicos sintomas da doença (88). Noutros casos mais raros, a amiloidose vítrea ocorreu sem envolvimento sistémico, bem como sem mutações na TTR. Nesses doentes, foram reveladas estruturas eosinofílicas com as propriedades de depósitos amiloides semelhantes àqueles encontrados em doentes com mutações na TTR, originando achados como opacidades vítreas múltiplas, brancas, com capacidade refletora, dispersas num vítreo, bem como depósitos de cor amarela na retina (89).

As apresentações mais comuns de amiloidose vítrea são as opacidades vítreas. Estas são, geralmente, bilaterais, embora assimétricas, tendo um aspeto lã de vidro. A densidade destas opacidades determina a gravidade dos sintomas visuais, sendo que estes incluem dispersão da luz, corpos flutuantes, assim como visão turva e diminuição rápida da acuidade visual como consequência do deslocamento das opacidades para o campo visual. Estas geralmente disseminam-se do vítreo cortical para o centro, sendo por vezes o único sinal de atingimento ocular. Também poderão ocorrer em associação com depósitos amiloidóticos em outros locais, como a íris, a coroide e a câmara anterior, com o conseqüente desenvolvimento de glaucoma. Outra apresentação clínica de amiloidose vítrea são as opacidades centrais, que aparecem como opacidades podocitárias na cápsula posterior do cristalino (Figura 6) (90, 91).

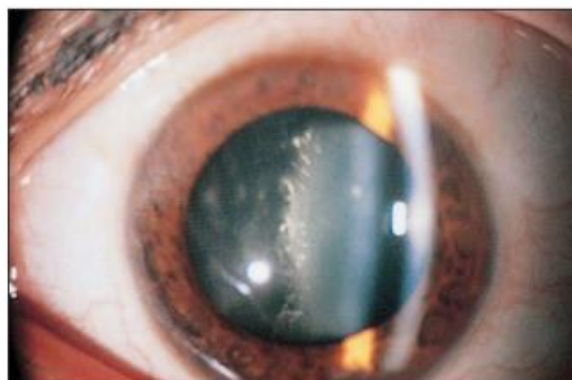


Figura 6 – Opacidades podocitárias alinhadas na cápsula posterior do cristalino, vistas na amiloidose vítrea avançada. Retirado de: Doft BH, Machemer R, Skinner M, et al. Pars plana vitrectomy for vitreous amyloidosis. *Ophthalmology* 1987;94:607–11.

Sendo o envolvimento do vítreo frequentemente derivado de uma amiloidose sistêmica, como a PAF, este poderá fazer-se acompanhar de atingimento de outros órgãos e sistemas pela amiloidose, pelo que está recomendada uma investigação adicional nesse sentido.

Os vasos retinianos, em casos de envolvimento do vítreo, geralmente apresentam-se normais. No entanto, está descrita a associação entre depósitos amiloides, perivasculite e hemorragias retinianas, particularmente na fase posterior à remoção cirúrgica da amiloidose vítrea (77, 92).

Apenas alguns casos de alterações na retina foram descritos na PAF. Estas incluem alterações na vascularização, microaneurismas e hemorragias. As alterações no fundo ocular foram sugeridas como derivadas da deposição amiloide na vasculatura da coróide e da retina, o que origina isquemia e posteriormente disfunção dos fotorreceptores e da mácula. Já os microaneurismas e as alterações pigmentares são provavelmente o resultado de isquemia retiniana e têm aparência semelhante aos *drusens*. De facto, a amiloide A β já foi identificada nestes últimos, sendo possível que tenha um papel patogénico na degeneração macular relacionada com a idade (93).

Na angiografia de doentes com amiloidose (Figura 7), o envolvimento vascular da retina apresenta-se com bloqueios vasculares, derivados de alterações vasooclusivas e de derrame focal ou difuso, que é mais proeminente na periferia retiniana em relação ao polo posterior. Em estudos de tomografia de coerência ótica (OCT), as opacidades vítreas poderão mostrar depósitos em forma de agulha na superfície retiniana que se estendem à cavidade vítrea, sendo que estudos de imunohistoquímica demonstram depósitos amiloides de cadeias leves (94, 95).

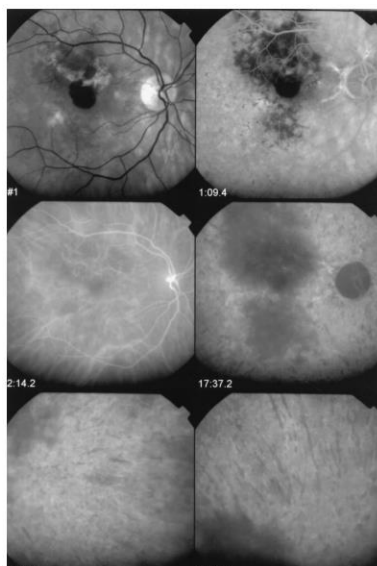


Figura 7 – (Em cima à esquerda): hemorragias difusas no polo posterior em angiografia da retina. (Em cima à direita): áreas difusas de hipofluorescência e estrias hiperfluorescentes na área peripapilar numa angiografia com fluoresceína. (No meio e em baixo): angiografia com verde de indocianina a mostrar áreas difusas de escurecimento no polo posterior e na periferia, onde vasos da coróide aparecem como linhas hipofluorescentes. Retirado de: Pece A, Yannuzzi L, Sannace

C, Scassellati sforzolini B, Brancato R. Chorioretinal involvement in primary systemic nonfamilial amyloidosis. Am J Ophthalmol. 2000;130(2):250-3.

As opções de tratamento para a amiloidose vítrea estão restritas à vitrectomia, que por sua vez origina melhoria significativa na acuidade visual. Contudo, em até um quarto dos doentes submetidos a cirurgia, as opacidades recidivam em alguns meses, como resultado de vitrectomia incompleta (91).

DIAGNÓSTICO

Como já referido, o *gold-standard* para o diagnóstico de amiloidose é o exame anatomopatológico de uma lesão suspeita. No entanto, assim que for identificada proteína amiloide localizada num determinado local, está recomendada investigação complementar com o objetivo de identificar amiloide noutros locais, recorrendo-se para tal a uma biópsia tecidual, nomeadamente de gordura subcutânea (sensibilidade de até 90%; especificidade de quase 100%), do reto (sensibilidade de 80%), de medula óssea (sensibilidade de 60%) ou das glândulas salivares *minor*, antes de se atribuir um diagnóstico de amiloidose localizada. A imunohistoquímica é útil na identificação das diferentes proteínas amiloides envolvidas (96). Para além disso, uma avaliação sistémica no momento do diagnóstico está recomendada, envolvendo a seguinte investigação básica: hemograma, análise de urina e eletrólitos séricos, incluindo os níveis de cálcio (Ca^{2+}), função hepática, β 2-microglobulina, tempo de protrombina e de tromboplastina parcial, níveis de imunoglobulinas, proteinúria de 24h, pesquisa de proteína de Bence Jones, eletrocardiograma (ECG) e radiografia óssea (27).

Estudos imagiológicos com radionuclídeos também poderão ser utilizados na deteção e na identificação da distribuição de amiloide em amiloidoses sistémicas, embora não estejam largamente disponíveis nem substituam a caracterização histológica dos depósitos amiloides. No caso específico da cintigrafia com proteína sérica amiloide (SAP) iodada, a sensibilidade e especificidades são de 90% na amiloidose AL e AA, embora não seja possível identificar alterações cardíacas com este tipo de exame, ao contrário da cintigrafia com tecnécio-99 (10, 96). A medição da retenção de SAP e a intensidade da sua captação pelos órgãos também poderão ser usadas para monitorização do tratamento (13).

TRATAMENTO

O objetivo do tratamento na amiloidose AA consiste na diminuição dos níveis de proteína sérica AA para os valores normais (<3 mg/dL). Para tal, é necessária a supressão ou erradicação da doença inflamatória crónica subjacente. No caso da amiloidose AL, o tratamento tem como objetivo a erradicação da proteína fibrilar precursora ao suprimir-se a produção de cadeias leves livres, tendo como

alvo a discrasia de plasmócitos na origem do quadro. Isto poderá ser conseguido com quimioterapia ou melfalano em altas doses em combinação com transplante autólogo de células tronco em pacientes elegíveis. O tratamento da amiloidose ATTR pode ser realizado com recurso a fármacos ou a transplante hepático, conforme descrito adiante (10, 12, 96).

O tratamento das manifestações locais foi referido anteriormente.

POLINEUROPATIA AMILOIDÓTICA FAMILIAR

Introdução

A PAF é uma doença autossómica dominante neurodegenerativa, que apresenta acumulação de amiloide nos nervos periféricos e em outros órgãos, entre os quais se inclui o olho. Esta apresenta uma heterogeneidade quer genética, quer fenotípica, com penetrância incompleta e idade de início dos sintomas variável.

Historicamente, a sua classificação englobava 3 tipos *major*, dependendo da proteína da qual se origina a substância amiloide, de entre as quais a mais comum é a transtirretina (TTR). As outras incluem a apolipoproteína A1 e a gelsolina. Desta forma, a PAF podia ser classificada de acordo com as suas características clínicas, bem como pela sua origem geográfica em:

- Tipo I/ tipo portuguesa/ ATTR: Está presente de forma endémica em Portugal, Suécia e Japão, caracterizando-se pelo atingimento primário dos membros inferiores, com disfunção autonómica severa.
- Tipo II/ ATTR: Comum em famílias da Suíça e Alemanha, é uma polineuropatia que se inicia nos membros superiores, com disfunção autonómica leve.
- Tipo III/ AApoA1: As características incluem, para além da polineuropatia, insuficiência renal e neuropatia craniana.
- Tipo IV/ AGel: É mais frequente na Finlândia, Irlanda, Japão e América, sendo caracterizada por polineuropatia, hiperextensibilidade cutânea e distrofia corneana de *lattice* tipo II (97).

Amiloidose ATTR

A proteína TTR

A TTR, que é produzida maioritariamente no fígado, circula no sangue com concentrações entre os 20 e os 40 mg/dl, na forma de um tetrâmero estável que tem como função o transporte de tiroxina e, em maior quantidade, de retinol (98, 99). Mais de uma centena de mutações foram identificadas no gene da TTR, sendo a mais comum em Portugal a Val30Met, que codifica a substituição de valina por metionina no codão 30. A mutação mais frequente no mundo é a Val122Ile. Outras mutações incluem a Arg104His/Val30Met e a Thr119Met/Val30Met, que estão associadas a doença menos agressiva, bem como a Leu55Pro, associada a um fenótipo mais grave. Há fenótipos que

promovem um atingimento mais neurológico e, no outro extremo, outros fenótipos com um atingimento mais cardiológico (Figura 8) (97, 100).

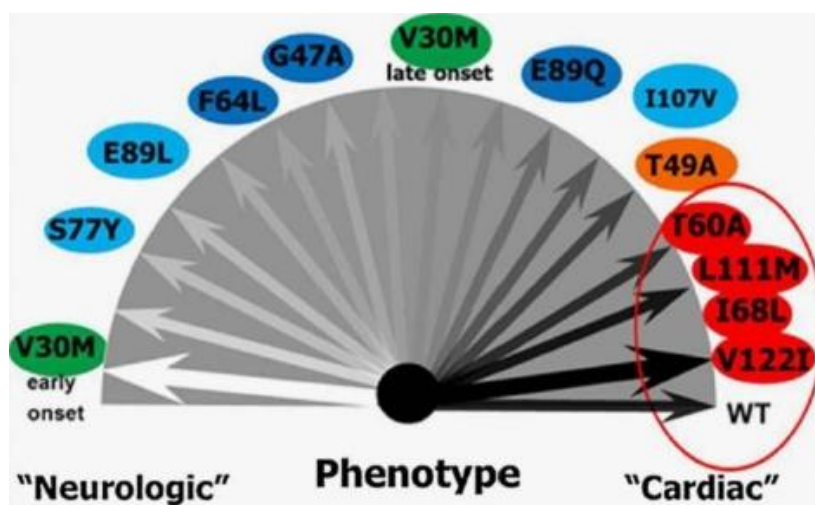


Figura 8 – Correlação genótipo-fenótipo na amiloidose ATTR. Retirado de Longhi S, Gagliardi C, Milandri A, Manuzzi L, Rapezzi C. [Transthyretin-related amyloidotic cardiomyopathy: looking for the etiological treatment]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2014;15(5):293-300.

Quando mutada, o tetrâmero converte-se em monómeros, que por sua vez têm tendência a formar depósitos de amiloide nos tecidos. No entanto, foi descrito que, para a mutação Val30Met, os monómeros circulantes são maioritariamente do tipo selvagem, sem qualquer relação com a mutação, o que sugere que as moléculas mutantes são menos estáveis do que as do tipo selvagem, tendo maior propensão à agregação. A maior velocidade de eliminação destas moléculas mutantes também pode explicar este facto (97).

Deste modo, a deposição amiloide no endoneuro poderá causar isquemia local, resultando na perda de fibras nervosas periféricas. Outro mecanismo plausível para esta ocorrência é a possível toxicidade direta dos depósitos amiloides para as células nervosas e, mais recentemente, foi proposta a toxicidade dos agregados pré-fibrilares da TTR mutada. A nível ocular, a deposição amiloide advém da produção local amiloide ao nível do epitélio pigmentado da retina, do corpo ciliar e da íris, já que foi proposto que a TTR circulante não atravessa a barreira hemato-ocular. Contudo, foi também sugerido que a deposição amiloide na câmara anterior ocular pode originar-se mais da produção no epitélio ciliar pigmentado, enquanto que os depósitos vítreos têm origem no epitélio pigmentado da retina (97, 101).

A prevalência estimada da mutação TTR é de 1:1.000.000. Em Portugal, as zonas de maior prevalência incluem a Póvoa de Varzim e Vila do Conde, com mais de 500 famílias diagnosticadas (97, 102).

Manifestações clínicas

Como doença sistémica, as manifestações clínicas da PAF são altamente variáveis. O fenótipo homozigótico é semelhante ao heterozigótico para a mutação Val30Met. A doença geralmente é diagnosticada na 4ª década, com 80% dos casos a ocorrerem antes dos 40 anos. A grande maioria (85%) dos doentes tem pelo menos um membro da família afetado (103).

Os sintomas iniciais frequentemente consistem numa neuropatia autonómica sensoriomotora, com grande variabilidade, incluindo parestesias, ataxia, disfunção autonómica e diminuição da sensibilidade termo-álgica nas extremidades, bem como na córnea. O atingimento neuropático é tipicamente bilateral, com distribuição focal e progressão centrípeta. Outros órgãos envolvidos incluem o olho, o coração, os rins e o sistema gastrointestinal. A doença apresenta uma progressão marcada, sendo que ao fim de 10 anos após o diagnóstico, o doente apresenta-se com paralisia flácida dos membros, disfunção multiorgânica e marcada desregulação autonómica (97,102,104, 105).

Manifestações oculares

As manifestações oculares estão presentes numa percentagem significativa dos doentes com PAF e mutações na TTR (106), ocorrendo mais tardiamente no curso da doença, embora não se correlacionem com os sintomas sistémicos nem com a duração da doença (101, 103). De facto, já foi descrito um doente com ATTR Val30Met que não apresentava manifestações sistémicas, possuindo, no entanto, depósitos amiloides no vítreo (88).

As principais manifestações oculares incluem: opacidades vítreas, glaucoma crónico de ângulo aberto, alterações nos vasos conjuntivais, queratoconjuntivite *sicca*, perda de sensibilidade corneana e úlceras corneanas neurotróficas, opacidade da cápsula anterior do cristalino, alterações vasculares da retina, dissociação pupilar luz-perto, pupilas irregulares e neuropatia ótica, a qual é muito rara. Um estudo identificou a presença de queratoconjuntivite *sicca*, opacidades vítreas e glaucoma secundário em 20% dos doentes, sendo que 10% apresentava alterações pupilares (97).

Como atrás referido, a deposição amiloide no vítreo é quase patognomónica de amiloidose hereditária por mutação na TTR, podendo ocorrer no curso natural da doença e mesmo após transplante hepático. Determinadas mutações estão associadas com maior prevalência destas alterações, tais como a Tir114Cis (na qual 100% dos doentes manifestam amiloidose vítrea) e a Lys 54. A mutação mais comum, Val30Met, tem associada uma prevalência de 24% (97, 106).

O glaucoma crónico de ângulo aberto, a principal causa de cegueira irreversível nesta população, é secundário à deposição amiloide intratrabecular, perivascular (nos tecidos conjuntivais e epiesclerais), assim como na margem da pupila, sendo que estas ocorrências podem preceder o aparecimento de glaucoma em meses a anos. A produção inapropriada de EPO (eritropoietina) no humor aquoso em doentes com PAF com glaucoma poderá contribuir para este facto,

já que esta é considerada uma substância neuroprotetora. Uma causa rara de cegueira em doentes com PAF é a neuropatia ótica bilateral, consequência possível da deposição amiloide e resultante isquemia dos pequenos vasos, assim como alterações na regulação autonómica (97, 107, 108).

As alterações nos vasos conjuntivais, incluindo dilatação vascular segmentar e fusiforme, bem como pontos vermelhos, estão presentes em quase todos os doentes durante o curso da doença, contribuindo para o aspeto hiperemiado dos olhos destes doentes. Como estas alterações são consequência da produção hepática de TTR, é expectável que não progridam com a realização de transplante hepático (108).

A queroconjuntivite *sicca*, que pode agravar as úlceras neurotróficas e levar mesmo à perfuração da córnea, deve-se à neuropatia autonómica e à deposição amiloide na glândula lacrimal (102). A diminuição da sensibilidade da córnea resulta da deposição amiloide, que também contribui para a lesão progressiva do seu epitélio e do estroma. A desepitelização espontânea da córnea, bem como o comprometimento da regeneração da córnea são características da queratopatia neurotrófica, que poderá ameaçar a visão (109).

A produção intraocular de TTR mutada provoca a deposição amiloide na cápsula anterior do cristalino, frequentemente assimétrica quando se compara os 2 olhos, o que pode diminuir a sensibilidade de contraste espacial e a presbiopia de início mais precoce, com maior necessidade de correção com um valor superior de adição para a visão de perto, do que seria expectável para a idade (102,110). De facto, num estudo em doentes com PAF e presbiopia, esta última apareceu mais cedo cerca de 10 anos em relação à população normal (111). O atingimento dos músculos ciliares, com consequente diminuição da sua capacidade de acomodação, assim como a falta de elasticidade do cristalino por deposição de amiloide na capsula anterior poderão contribuir para estes achados (111).

As alterações na retina ocorrem em aproximadamente 20% dos doentes com PAF. Estas incluem infiltrados algodonosos e hemorragias, tendo-se identificado uma mutação (Y114C) em que estes achados são mais frequentes (112).

A deposição de amiloide nas margens da pupila pode levar a alterações na sua configuração, como indentações (108). A infiltração amiloide da íris pode ajudar explicar a dissociação pupilar luz-perto (113).

Diagnóstico

Geralmente, o intervalo de tempo que decorre entre o início das manifestações clínicas e o diagnóstico de PAF é de cerca de 2 a 6 anos (114).

O diagnóstico de PAF requer o estudo anatomo-patológico, que demonstra a deposição amiloide, de tecidos como os nervos, o coração, o rim, a mucosa colorretal (sensibilidade de 70-80%), as glândulas salivares *minor* (o mais sensível e específico) ou a gordura abdominal, da qual pode ser feita um

aspirado. A biópsia mostra birrefringência verde quando corada com vermelho do Congo, à luz polarizada (Figura 9). O teste genético para a mutação Val30Met também pode ser realizado, sendo este geralmente mais rápido e confiável (97). Para a pesquisa do atingimento ocular, pode ser realizada uma abordagem que inclua a determinação da acuidade visual, exame com lâmpada de fenda, exame fundoscópico e tonometria de aplanção (115).

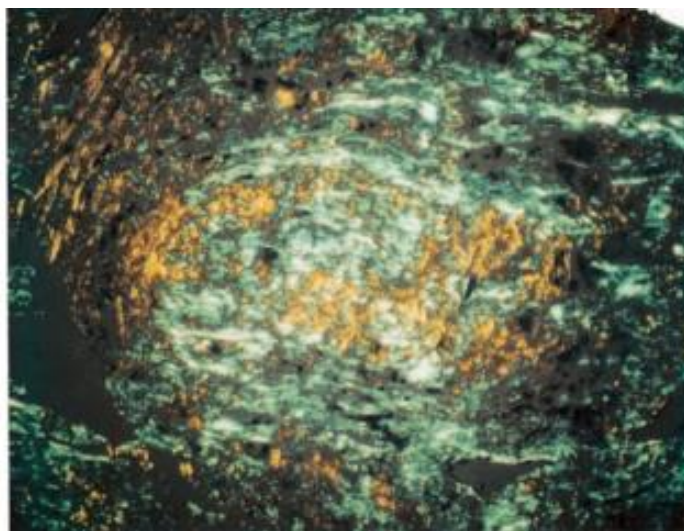


Figura 9– Imagem de microscopia com luz polarizada, a mostrar a típica birrefringência de cor verde-maçã.

Tratamento

Sistémico

O tratamento da PAF depende do estadió da doença em que o doente se encontra. Como existem tratamentos disponíveis que atrasam a progressão da doença, o acompanhamento dos indivíduos com história familiar positiva é de extrema importância (115).

Existem essencialmente duas opções terapêuticas, que consistem no transplante hepático ortotópico e no tratamento farmacológico. Este último inclui estabilizadores do tetrâmero da TTR, como o diflunisal e o tafamidis, bem como bloqueadores da síntese hepática de TTR (terapia génica) e doxíciclina, que atua ao aumentar a eliminação das fibrilas amiloides (97, 117).

O transplante hepático, ao remover a fonte primária de síntese de TTR mutada, atrasa a progressão dos sintomas neurológicos e aumenta a sobrevivência, desde que seja realizado num estadió precoce, sendo que a mediana de sobrevivência duplicou de 10 para 20 anos. Apesar disso, o transplante não substitui a produção da forma mutada de TTR pela do tipo selvagem, quer no líquido cefalorraquidiano, quer no olho, cuja produção de TTR mutada continua no plexo coroideu e no epitélio pigmentar da retina, respetivamente. De facto, diversos estudos descreveram alterações oculares pós-transplante hepático em doentes

com a mutação Val30Met, tais como queratoconjuntivite *sicca*, alterações pupilares, glaucoma secundário e opacidades vítreas (118, 119). Contraindicações à realização de transplante incluem idade superior a 65 anos (particularmente sexo masculino), estadios avançados da doença, insuficiência cardíaca, assim como doentes com amiloidose sistémica senil, devido à deposição contínua de TTR tipo selvagem. Portugal é atualmente o país com maior número de doentes com PAF transplantados (102).

A realização do denominado transplante hepático em dominó/sequencial consiste na utilização de um fígado de um doente com PAF num doente com doença hepática em estadio terminal. O objetivo passa por recuperar a função hepática em doentes com insuficiência hepática, ao mesmo tempo que se aborda o defeito genético nos doentes com PAF (97).

A terapêutica farmacológica com tafamidis ou diflunisal (embora este último não esteja aprovado) pode também modificar a história natural dos doentes com PAF, principalmente se aplicada em estádios precoces (113).

O tafamidis é, até agora, o único fármaco aprovado no tratamento da PAF relacionada com a TTR, sendo atualmente considerado o tratamento de primeira linha. A redução dos monómeros de amiloide com a sua utilização deve-se à sua ligação e estabilização do tetrâmero da TTR. Está atualmente aprovado na Europa, para estádios precoces, e no Japão, para qualquer estadio (115, 119).

O diflunisal é um fármaco da classe dos anti-inflamatórios não-esteróides, com um mecanismo de ação semelhante ao tafamidis. Não se encontra atualmente aprovado, mas foi demonstrada a redução da progressão dos sintomas neurológicos e a manutenção da qualidade de vida com a sua utilização *off-label* (113, 119).

Ensaio clínico com terapia génica demonstraram que esta pode suprimir a expressão da TTR mutada. Mais concretamente, o uso de oligonucleotídeos *antisense* e a interferência de RNA podem silenciar o gene da TTR. A doxiciclina ainda não foi avaliada em nenhum ensaio randomizado na PAF-TTR, porém foi demonstrado em estudos com animais que aumenta a eliminação da proteína amiloide por disrupção das fibrilas e pela promoção da sua absorção (97).

Local

Queratoconjuntivite *Sicca*

O recurso a lágrimas artificiais constitui a base do tratamento. Foram já descritos os benefícios do tratamento com ciclosporina tópica de doentes com sintomas severos relacionados com olho seco, refratários ao tratamento com lágrimas artificiais e a oclusão do ponto lacrimal, com melhoria quer sintomática, quer da qualidade de vida. O seu efeito consiste na redução da inflamação e na melhoria

da composição do filme lacrimal, ao aumentar as células calciformes no epitélio conjuntival (120).

Para casos severos de lesões epiteliais da córnea, enxertos de conjuntiva, doxiciclina oral, transplante de membrana amniótica e/ou tarsorrafia são opções a ter em consideração. A utilização do Cacicol®, que possui efeitos regeneradores de matriz, foi benéfica em doentes com úlceras da córnea, com evidências de reepitelização completa (109).

Glaucoma

A importância do tratamento do glaucoma cresceu com a constatação de que o transplante hepático prolonga a sobrevivência dos doentes com PAF e, deste modo, a prevalência de glaucoma aumentou nesta população (97).

O glaucoma nesta patologia costuma ser de difícil controlo, o que é explicado pela síntese continuada de TTR mutante, agravando o quadro clínico progressivamente. Para os doentes refratários à terapêutica tópica, a cirurgia constitui uma alternativa, com evidência de controlo frequente da pressão intraocular. A combinação de trabeculectomia com mitomicina C demonstrou conseguir manter a pressão intraocular abaixo dos 20 mmHg (107).

Um estudo português sugeriu que a utilização da válvula de Ahmed poderá ser superior à cirurgia de filtração, devido ao facto de a conjuntiva destes doentes estar geralmente modificada e fragilizada como consequência de cirurgias prévias, utilização de colírios, bem como da própria deposição de amiloide (82).

Vítreo

A vitrectomia (Figura 10) constitui a opção terapêutica segura nos casos de diminuição da acuidade visual ou no caso de a opacidade não permitir a visualização do fundo ocular. Contudo, a produção local de amiloide pode originar recorrências das opacidades vítreas (97, 121).

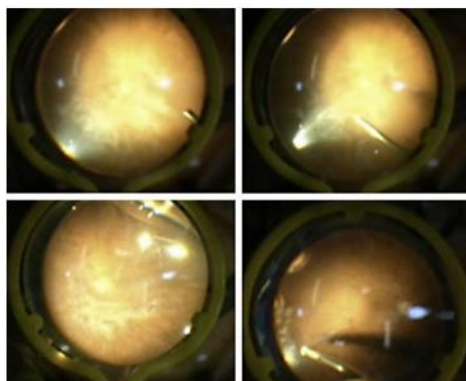


Figura 10 – Vitrectomia. Retirado de Seca M, Ferreira N, Coelho T. Vitreous Amyloidosis as the presenting symptom of Familial Amyloid Polineuropathy TTR Val30Met in a Portuguese Patient. Case Rep Ophthalmol. 2014;5(1): 92-7.

CONCLUSÃO

As amiloidoses são patologias em que ocorre a deposição de substância amiloide, nos tecidos e nos órgãos corporais. As fibrilas insolúveis da substância amiloide originam-se como resultado de mudanças sequenciais na conformação da sua proteína precursora. Como resultado desta deposição, poderá haver um atingimento mais sistémico ou mais localizado, consoante o tipo de amiloidose.

O olho e a região periocular fazem parte do espectro do atingimento de diversas amiloidoses. As regiões afetadas podem incluir a órbita e os anexos oculares, a conjuntiva, a córnea, a câmara anterior, a íris e o corpo ciliar, o vítreo, a retina e o nervo ótico. Desta forma, algumas das manifestações do atingimento oftalmológico de uma amiloidose são a ptose, as massas orbitárias e/ou conjuntivais, as hemorragias subcutâneas, a proptose, os distúrbios da motilidade ocular, o desconforto ocular, bem como alterações na retina e no vítreo.

O meio de diagnóstico *gold-standard* consiste na análise à microscopia ótica após biópsia de uma lesão suspeita, com a demonstração das características típicas da substância amiloide. É de extrema importância ter um grau de suspeição elevado para o diagnóstico de uma amiloidose, já que esta pode mimetizar muitas outras patologias. A constatação do atingimento ocular nesta patologia deve levar à investigação de deposição amiloide em outros órgãos.

O tratamento deverá ser individualizado, consoante o atingimento seja sistémico ou localizado a nível ocular, podendo, no último caso, recorrer-se a tratamento conservador e/ou cirúrgico, dependendo da gravidade das lesões. No caso específico da amiloidose por TTR, típica no nosso país, o padrão de tratamento atual consiste na administração oral de tafamidis.

Em suma, o atingimento oftalmológico nas amiloidoses é uma realidade que, embora não muito frequente, deverá estar sempre presente na avaliação de uma possível doença oftalmológica.

REFERÊNCIAS

- 1- Sipe JD, Cohen AS. Review: history of the amyloid fibril. *J Struct Biol* 2000; 130(2–3): 88–98.
- 2- Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification. *International Society of Amyloidosis. Amyloid* 2016; 23(4):209-213.
- 3- Cohen AS, Franklin EC, Glenner GG, Natvig JB, Osserman EF, Wegelius O. Nomenclature. In: Wegelius O, Pasternack A, eds. *Amyloidosis*. London: Academic Press;1976: ix.
- 4- Sjölander D, Bijzet J, Hazenberg BP, Nilsson KP, Hammarström P. Sensitive and rapid assessment of amyloid by oligothiophene fluorescence in subcutaneous fat tissue. *Amyloid* 2015; 22:19–25.
- 5- Picken NM. Amyloidosis-where are we now and where are we heading? *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134(4):545–551.
- 6- Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, Wechalekar AD et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016; 133:2404–2412.
- 7- D’Souza A, Theis JD, Vrana JA, Dogan A. Pharmaceutical amyloidosis associated with subcutaneous insulin and enfuvirtide administration. *Amyloid* 2014; 21(2):71–75.
- 8- Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda S, Merlini G, Saraiva MJ, Westermark P. Nomenclature 2014: amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. *Amyloid* 2014; 21:221–224.
- 9- Girnius S, Dember L, Doros G, Skinner M. The changing face of AA amyloidosis: a single center experience. *Amyloid* 2011;18(1):226–228.
- 10- Gertz MA, Kyle RA, Noel P. Primary systemic amyloidosis: a rare complication of immunoglobulin M monoclonal gammopathies and Waldenström’s macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 1993; 11(5):914.
- 11- Madan S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Buadi F, Hayman SR, Zeldenrust SR et al. Clinical features and treatment response of light chain (AL) amyloidosis diagnosed in patients with previous diagnosis of multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2010; 85(3):232–238.
- 12- Mahmood S, Palladini G, Santhorawala V, Wechalekar A. Update on treatment of light chain amyloidosis. *Haematologica* 2014; 99(2):209–221.
- 13- Pepys MB. Amyloidosis. *Annu Rev Med* 2006; 57:223– 241.

- 14- Olsen KE, Sandgren O, Sletten K, Westermark P. Primary localized amyloidosis of the eyelid: two cases of immunoglobulin light chain-derived proteins, subtype lambda V respectively lambda VI. *Clin Exp Immunol* 1996; 106(2):362–366.
- 15- Marcet MM, Roh JH, Mandeville JT, Woog JJ. Localized orbital amyloidosis involving the lacrimal sac and nasolacrimal duct. *Ophthalmology* 2006; 113(1):153–156.
- 16- Lawton AW, Leone CR Jr, Hunter DM. Optic nerve pseudo-meningioma secondary to localized amyloidosis. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1989; 5:52–55.
- 17- Gean-Marton AD, Kirsch CF, Vezina LG, Weber AL. Focal amyloidosis of the head and neck: evaluation with CT and MR imaging. *Radiology* 1991; 181:521–525.
- 18- Grossniklaus HE, Green WR, Luckenbach M et al. Conjunctival lesions in adults. A clinical and histopathologic review. *Cornea* 1987; 6:78-116.
- 19- Kim UR, Khazaei H, Stewart WB, Shah AD. Spectrum of orbital disease in South India: an aravind study of 6328 consecutive patients. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2010; 26(5):315–322.
- 20- Leibovitch I, Selva D, Goldberg RA, Sullivan TJ, Saeed P, Davis G et al. Periocular and orbital amyloidosis: clinical characteristics, management, and outcome. *Ophthalmology* 2006; 113(9):1657–1664.
- 21- Kyle RA, Greipp PR. Amyloidosis (AL). Clinical and laboratory features in 229 cases. *Mayo Clin Proc* 1983; 58:665-683.
- 22- Caggiati A, Campanella A, Tenna S, Cogliandro A, Potenza C, Persichetti P. Primary amyloidosis of the eyelid: a case report. *Vivo* 2010; 24(4):575–578.
- 23- Taban M, Piva A, See RF, Sadun AA, Quiros PA. Review: orbital amyloidosis. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2004;20(2):162-165.
- 24- Lamkin JC, Jakobiec FA. Amyloidosis and the eye. In: Albert DM, Jakobiec FA, eds. *Principles and Practice of Ophthalmology: Clinical Practice*. Philadelphia: WB Saunders 2000; 5:4636 –4653.
- 25- Shields JA, Eagle RC, Shields CL et al. Systemic amyloidosis presenting as a mass of the conjunctival semilunar fold. *Am J Ophthalmol* 2000; 130:523–525.
- 26- Al Hussain H, Edward DP. Anterior orbit and adnexal amyloidosis. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2013; 20(3):193–197.
- 27- Demirci H, Shields CL, Eagle RC Jr, Shields JA. Conjunctival amyloidosis: report of six cases and review of the literature. *Surv Ophthalmol* 2006; 51(4):419–433.
- 28- Blodi FC, Apple DJ. Localized conjunctival amyloidosis. *Am J Ophthalmol* 1979; 88:346-350.

- 29- Knowles DM, Jakobiec FA, Rosen M et al. Amyloidosis of the orbit and adnexae. *Surv Ophthalmol* 1975; 19:367-384.
- 30- Marsh WM, Streeten BW, Hoepner JA et al. Localized conjunctival amyloidosis associated with extranodal lymphoma. *Ophthalmology* 1987; 94:61-64.
- 31- Nau JA, Shields CL, Shields JA et al. Clinicopathologic reports, case reports, and small case series: acute myeloid leukemia manifesting initially as a conjunctival mass in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:1741-1742.
- 32- Shields CL, Shields JA, Carvalho C et al. Conjunctival lymphoid tumors: clinical analysis of 117 cases and relationship to systemic lymphoma. *Ophthalmology* 2001; 108:979-984.
- 33- Kiratli H, Shields CL, Shields JA et al. Metastatic tumours to the conjunctiva: report of 10 cases. *Br J Ophthalmol* 1996; 80:5-8.
- 34- Di Bari R, Guerriero S, Giancipoli G, Cantatore A, Sborgia G, Piscitelli D. Primary localized orbital amyloidosis: a case report. *Eur J Ophthalmol* 2006; 16:895–897.
- 35- Oishi A, Miyamoto K, Yoshimura N. Orbital amyloidosis-induced compressive optic neuropathy accompanied by characteristic eyelid pigmentation. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2006; 22(6):485–487.
- 36- Mora-Horna ER, Rojas-padilla R, López VG, Guzmán MJ, Ceriotto A, Salcedo G. Ocular adnexal and orbital amyloidosis: a case series and literature review. *Int Ophthalmol* 2016; 36(2):281-298.
- 37- Conlon MR, Chapman WB, Burt WL et al. Primary localized amyloidosis of the lacrimal glands. *Ophthalmology* 1991; 98:1556–1559.
- 38- Massry GG, Harrison W, Hornblase A. Clinical and computed tomography characteristics of amyloid tumor of the lacrimal gland. *Ophthalmology* 1996; 103:1233-1236.
- 39- Murdoch IE, Sullivan TJ, Moseley I et al. Primary localised amyloidosis of the orbit. *Br J Ophthalmol* 1996; 80:1083-1086.
- 40- Holmstrom GE, Nyman KG. Primary orbital amyloidosis localised to an extraocular muscle. *Br J Ophthalmol* 1987; 71:32–33.
- 41- Erie JC, Garrity JA, Norman ME. Orbital amyloidosis involving the extraocular muscles. *Arch Ophthalmol* 1989; 107:1428–1429.
- 42- Cheng JY, Fong KS, Cheah ES, Choo CT. Lacrimal gland amyloidosis. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2006; 22(4):306–308.
- 43- Okamoto K, Ito J, Emura I et al. Focal orbital amyloidosis presenting as rectus muscle enlargement: CT and MR findings. *Am J Neuroradiol* 1998; 19:1799-1801.

- 44- Pasternak S, White VA, Gascoyne RD et al. Monoclonal origin of localised orbital amyloidosis detected by molecular analysis. *Br J Ophthalmol* 1996; 80:1013–1017.
- 45- Lacey B, Chang W, Rootman J. Nonthyroid causes of extraocular muscle disease. *Surv Ophthalmol* 1999; 44:187–213.
- 46- Menetti F, Bartolomei I, Ambrosini-Spaltro A, Salvi F, Agati R, Leonardi M. Amyloidoma Involving the Orbit, Meckel's cave and infratemporal fossa: 3T MRI findings. *Neuroradiol J* 2009; 22(1):41–47.
- 47- Yerli H, Aydin E, Avci S, Haberal N, Oto S. Focal amyloidosis of the orbit presenting as a mass: MRI and CT features. *Iran J Radiol* 2011; 8(4):241–244.
- 48- Al Nuaimi D, Bhatt PR, Steeples L, Irion L, Bonshek R, Leatherbarrow B. Amyloidosis of the orbit and adnexae. *Orbit* 2012; 31(5):287–298.
- 49- Fraunfelder FW. Liquid nitrogen cryotherapy for conjunctival amyloidosis. *Arch Ophthalmol* 2009; 127(5):645–648.
- 50- Khaira M, Mutamba A, Meligonis G, Rose GE, Plowman PN, O'Donnell H. The use of radiotherapy for the treatment of localized orbital amyloidosis. *Orbit* 2008; 27(6):432–437.
- 51- Aldave AJ, Principe AH, Lin DY et al. Lattice dystrophy-like localized amyloidosis of the cornea secondary to trichiasis. *Cornea* 2005; 24(1):112-115.
- 52- Dutt S, Elnor VM, Soong HK et al. Secondary localized amyloidosis in interstitial keratitis: clinicopathologic findings. *Ophthalmology* 1992; 99(5):817-823.
- 53- Streeten BW, Qi Y, Klintworth GK et al. Immunolocalization of big-h3 protein in 5q31-linked corneal dystrophies and normal corneas. *Arch Ophthalmol* 1999; 117(1):67-75.
- 54- Tsujikawa M, Kurahashi H, Tanaka T et al. Identification of the gene responsible for gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Nat Genet* 1999; 21(4):420-423.
- 55- Carrwik C, Stenevi U. Lattice corneal dystrophy, gelsolin type (Meretoja's syndrome). *Acta Ophthalmol* 2009; 87(8):813-819.
- 56- Jiang K, Brownstein S, Lam K et al. Posterior polymorphous amyloid degeneration. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(6):736.
- 57- Javadi MA, Yazdani S, Sajjadi H et al. Chronic and delayed onset mustard gas keratitis: report of 48 patients and review of literature. *Ophthalmology* 2005;112(4):617-625.
- 58- Saleh S, Brownstein S, Manusow JS et al. Secondary corneal amyloidosis after perforating corneal trauma: A series of 5 cases and review of the literature. *Surv Ophthalmol* 2015;60(6):590-595.

- 59- Hida T, Proia AD, Kigasawa K, Sanfilippo FP, Burchette JL, Akiya S et al. Histopathologic and immunochemical features of lattice corneal dystrophy III. *Am J Ophthalmol* 1987; 104:249-254.
- 60- Klintworth GK. Lattice corneal dystrophy. An inherited variety of systemic corneal amyloidosis restricted to the cornea. *Am J Pathol* 1967; 50:371.
- 61- Klintworth GK. Corneal Dystrophies. *Orphanet J Rare Dis* 2009; 23(4):7.
- 62- Lisch W, Seitz B. The Clinical Landmarks of Corneal Dystrophies. *Dev Ophthalmol* 2011; 48:9-23.
- 63- Poulsen ET, Runager K, Risør MW et al. Comparison of two phenotypically distinct lattice corneal dystrophies caused by mutations in the transforming growth factor β induced (TGFB1) gene. *Proteomics Clin Appl* 2014; 8(3-4):168-77.
- 64- Klintworth GK. The molecular genetics of the corneal dystrophies-current status. *Front Biosci* 2003; 8:687-713.
- 65- Starck T, Kenyon KR, Hanninen LA, Beyer-Machule C, Fabian R, Gorn RA, McMullan FD, Baum J, McAdam KP. Clinical and histopathologic studies of two families with lattice corneal dystrophy and familial systemic amyloidosis (Meretoja syndrome). *Ophthalmology* 1991; 98:1197-1206.
- 66- Casal I, Monteiro S, Abreu C, Neves M, Oliveira L, Beirão M. Meretoja's Syndrome: Lattice Corneal Dystrophy, Gelsolin Type. *Case Rep Med* 2017; 2017:2843417.
- 67- Fukuoka H, Kawasaki S, Yamasaki K, Matsuda A, Fukumoto A, Murakami A, Kinoshita S. Lattice corneal dystrophy type IV (p.Leu527Arg) is caused by a founder mutation of the TGFB1 gene in a single Japanese ancestor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(9):4523-4530.
- 68- Tsujikawa M. Gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Cornea* 2012; 31(1):37-40.
- 69- Kawasaki S, Kinoshita S. Clinical and basic aspects of gelatinous drop-like corneal dystrophy. *Dev Ophthalmol* 2011; 48:97-115.
- 70- Mannis MJ, Krachmer JH, Rodrigues MM, Pardos GJ. Polymorphic amyloid degeneration of the cornea. A clinical and histopathologic study. *Arch Ophthalmol* 1981; 99:1217-1223.
- 71- Molia LM, Lanier JD, Font RL. Posterior polymorphous dystrophy associated with posterior amyloid degeneration of the cornea. *Am J Ophthalmol* 1999;127(1):86-88.
- 72- Krachmer JH, Dubord PJ, Rodrigues MM et al. Corneal posterior crocodile shagreen and polymorphic amyloid degeneration. *Arch Ophthalmol* 1983; 101:54-59.

- 73- Waring GO, Malaty A, Grossniklaus H, Kaj H. Climatic proteoglycan stromal keratopathy, a new corneal degeneration. *Am J Ophthalmol* 1995; 120(3):330-341.
- 74- Bansal RK, Gupta A, Agarwal A. Primary orbital amyloidosis with secondary glaucoma. A case report. *Orbit* 1991; 10:105–108.
- 75- Ando E, Ando Y, Okamura R et al. Ocular manifestations of familial amyloidotic polyneuropathy type I: long-term follow up. *Br J Ophthalmol* 1997; 81:295–298.
- 76- Nelson GA, Edward DP, Wilensky JT. Ocular amyloidosis and secondary glaucoma. *Ophthalmology* 1999; 106(7): 1363-1366.
- 77- Sandgreen O. Ocular amyloidosis, with special reference to the hereditary forms with vitreous involvement. *Surv Ophthalmol* 1995; 40:173–196.
- 78- Doft BH, Machemer R, Skinner M et al. Pars plana vitrectomy for vitreous amyloidosis. *Ophthalmology* 1987; 94:607–611.
- 79- Guo L, Salt TE, Luong V, Wood N, Cheung W, Maass A, Ferrari G, Russo-Marie F, Sillito AM, Cheetham ME, Moss SE, Fitzke FW, Cordeiro MF. Targeting amyloid-beta in glaucoma treatment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104:13444–13449.
- 80- McKinnon SJ, Lehman DM, Kerrigan-Baumrind LA, Merges CA, Pease ME, Kerrigan DF, Ransom NL, Tahzib NG, Reitsamer HA, Levkovitch-Verbin H, Quigley HA, Zack DJ. Caspase activation and amyloid precursor protein cleavage in rat ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43:1077–1087.
- 81- Schwartz MF, Green WR, Michels RG et al. An unusual case of ocular involvement in primary systemic nonfamilial amyloidosis. *Ophthalmology* 1982; 89:394–401.
- 82- Figueiredo A, Vale C, Casal I et al. Válvulas de Ahmed na cirurgia de glaucoma: a nossa experiência. *Oftalmologia* 2014; 38: 149-156.
- 83- Cheung CM, Cheng CL, Farzavandi S. Retinal and choroidal angiopathy and electrophysiological disturbance in a case of amyloid AA. *Eye (Lond)* 2010; 24(6):1117-1119.
- 84- Lemaitre-Labilloy C, Bodaghi B, Cassoux N, Lehoang P. Acute choroidal closure caused by hemodialysis accident in an amyloidotic patient. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244(6):758-760.
- 85- Kivelä T, Tarkkanen A, Frangione B, Ghiso J, Haltia M. Ocular amyloid deposition in familial amyloidosis finnish: an analysis of native and variant gelsolin in Meretoja's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35:3759–3769.
- 86- Kantarian AD, De Jong RN. Familial primary amyloidosis with nervous system involvement. *Neurology* 1953; 3:399-409.

- 87- O'Hearn TM, Fawzi A, He S, Rao NA, Lim JI. Early onset vitreous amyloidosis in familial amyloidotic polyneuropathy with a transthyretin Glu54Gly mutation is associated with elevated vitreous VEGF. *Br J Ophthalmol* 2007; 91:1607–1609.
- 88- Kawaji T, Ando Y, Ando E, Nakamura M, Hirata A, Tanihara HH. A case of vitreous amyloidosis without systemic symptoms in familial amyloidotic polyneuropathy. *Amyloid* 2004; 11:257–259.
- 89- Barouch FC, Benson MD, Mukai S. Isolated vitreoretinal amyloidosis in the absence of transthyretin mutations. *Arch Ophthalmol* 2004; 122:123–125.
- 90- Chen L, Lü L, Zhang P, Li Y, Lin J. Transthyretin Arg-83 mutation in vitreous amyloidosis. *Yan Ke Xue Bao* 2008; 24(1):65-67.
- 91- Wang X, Li JY, Li F, Liu WL, Xie P, Hao XY. The effect of vitrectomy for vitreous amyloidosis in a family. *Yanke Yanjiu* 2010; 28(10):931–932.
- 92- Purcell JJ Jr, Birkenkamp R, Tsai CC, Riner RN. Conjunctival involvement in primary systemic nonfamilial amyloidosis. *Am J Ophthalmol* 1983; 95:845–846.
- 93- Anderson DH, Talaga KC, Rivest AJ, Barron E, Hageman GS, Johnson LV. Characterization of b amyloid assemblies in drusen: the deposits associated with aging and age-related macular degeneration. *Exp Eye Res* 2004; 78: 243–256.
- 94- Hattori T, Shimada H, Yuzawa M, Kinukawa N, Fukuda T, Yasuda N. Needle-shaped deposits on retinal surface in a case of ocular amyloidosis. *Eur J Ophthalmol* 2008;18(3):473-475.
- 95- Komatsuzaki Y, Tanaka M, Sakuma T, Kiyokawa M, Takebayashi H. Retinal vessel changes in a patient with primary systemic nonfamilial amyloidosis. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2003; 34(4):321-323.
- 96- Hazenberg BP. Amyloidosis: a clinical overview. *Rheum Dis Clin North Am* 2013; 39(2):323–345.
- 97- Martins AC, Rosa AM, Costa E, Tavares C, Quadrado MJ, Murta JN. Ocular Manifestations and Therapeutic Options in Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy: A Systematic Review. *Biomed Res Int* 2015; 2015:282405.
- 98- Dohrn MF, Röcken C, De Bleecker JL et al. Diagnostic hallmarks and pitfalls in late-onset progressive transthyretin-related amyloid-neuropathy. *Journal of Neurology* 2013; 260(12):3093–3108.
- 99- Beirão M, Matos E, Beirão I, Pinho-Costa P, Torres P. No ocular involvement in familial amyloidotic polyneuropathy ATTR V30M domino liver recipients. *Transplant International* 2012; 25(6):646–651.
- 100- Jiang X, Buxbaum JN, Kelly JW. The V122I cardiomyopathy variant of transthyretin increases the velocity of rate-limiting tetramer dissociation, resulting in accelerated amyloidosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(26):14943-14948.

- 101- Haraoka K, Ando Y, Ando E et al. Amyloid deposition in ocular tissues of patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP). *Amyloid* 2002; 9(3):183–189.
- 102- Beirão JM, Malheiro J, Lemos C et al. Impact of liver transplantation on the natural history of oculopathy in Portuguese patients with transthyretin (V30M) amyloidosis. *Amyloid* 2015; 22(1):31–35.
- 103- Conceição I. Clinical features of TTR-FAP in Portugal. *Amyloid* 2012; 19(1):71–72.
- 104- Dosso A., Rungger-Brändle E. Bilateral corneal perforation in familial amyloidotic polyneuropathy. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2005; 243(3):273–277.
- 105- Liu T, Zhang B, Jin X et al. Ophthalmic manifestations in a Chinese family with familial amyloid polyneuropathy due to a TTR Gly83Arg mutation. *Eye* 2014; 28(1):26–33.
- 106- Imasawa M, Toda Y, Sakurada Y, Imai M, Lijima H. Vitreous opacities in a case of familial amyloidotic polyneuropathy associated with a transthyretin Lys 54. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 2004; 82(5):635–637.
- 107- Beirão JM, Moreira LM, Oliveira JC et al. Aqueous humor erythropoietin levels in open-angle glaucoma patients with and without TTR V30M familial amyloid polyneuropathy. *Molecular Vision* 2014; 20:970–976.
- 108- Rosa AM, Quadrado MJ, Ferrão J et al. Manifestações Oculares de Polineuropatia Amiloidótica Familiar Tipo I em doentes submetidos a transplante hepático. *Oftalmologia* 2009; 33(3):177–183.
- 109- Guerra M, Campos J, Ramos P, Rosa A, Quadrado MJ, Murta J. Neurotrophic keratopathy in type I familial amyloidotic polyneuropathy—a new therapeutic approach. 2014.
- 110- Beirão M, Matos E, Reis R, Beirão I, Costa PP, Torres P. Spatial visual contrast sensitivity in liver transplanted Portuguese familial amyloidotic polyneuropathy (ATTR V30M) patients. *Amyloid* 2012; 19(3):152–155.
- 111- Beirão M, Matos E, Beirão I, Costa PPE, Torres P. Anticipation of presbyopia in Portuguese familial amyloidosis ATTR V30M. *Amyloid* 2011;18(3):92–97.
- 112- Hamann S, Jensen PK, Fledelius HC. Bilateral optic neuropathy in a patient with familial amyloidotic polyneuropathy. *BMJ Case Reports* 2013; 2013.
- 113- Obici L, Merlini G. An overview of drugs currently under investigation for the treatment of transthyretin-related hereditary amyloidosis. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2014; 23(9):1239–1251.
- 114- Adams D, Théaudin M, Cauquil C, Algalarrondo V, Slama M. FAP neuropathy and emerging treatments. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2014;14(3):435.

- 115- Planté-Bordeneuve V, Kerschen P. Transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Handbook of Clinical Neurology* 2013; 115:643–658.
- 116- Johnson SM, Connelly S, Fearn C et al. The transthyretin amyloidoses: from delineating the molecular mechanism of aggregation linked to pathology to a regulatory-agency-approved drug. *J Mol Biol* 2012; 421:185–203.
- 117- Oshima T, Kawahara S, Ueda M et al. Changes in pathological and biochemical findings of systemic tissue sites in familial amyloid polyneuropathy more than 10 years after liver transplantation. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2014; 85(7):740–746.
- 118- Obayashi K, Ueda M, Oshima T et al. Pathological changes long after liver transplantation in a familial amyloidotic polyneuropathy patient. *BMJ Case Reports* 2012; 2012.
- 119- Adams D, Suhr OB, Hund E et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol* 2016; 29(1):14-26.
- 120- Beirão JM, Matos ME, Beirão IB, Costa PP, Torres PA. Topical cyclosporine for severe dry eye disease in liver-transplanted Portuguese patients with familial amyloidotic polyneuropathy (ATTRV30M). *European Journal of Ophthalmology* 2013; 23(2):156-163.
- 121- Beirão NM, Matos ME, Meneres MJ, Beirão IM, Costa PP, Torres PA. Vitreous surgery impact in glaucoma development in liver transplanted familial amyloidosis ATTR V30M Portuguese patients. *Amyloid* 2012;19(3):146-151.