

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**  
OFTALMOLOGIA

# **Implante de fluocinolona no tratamento do edema macular por angiopatia amiloidótica retiniana por transtirretina**

Sofia Quintas Ferreira Cales

# **M**

2023



**Implante de fluocinolona no tratamento do edema macular por angiopatia amiloidótica  
retiniana por transtirretina**

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

**Sofia Quintas Ferreira Cales**

Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina (nº mecanográfico 201707351)

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira, 228, 4050-313 Porto

up201707351@icbas.up.pt

Orientador

**Professor Doutor João Nuno Melo Beirão**

Assistente Hospitalar Graduado de Oftalmologia no Serviço de Oftalmologia do Centro Hospitalar Universitário de Santo António

Professor Catedrático Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

brandaobeirao@gmail.com

Coorientador

**Doutor João Heitor Marques**

Assistente Hospitalar de Oftalmologia no Serviço de Oftalmologia do Centro Hospitalar Universitário de Santo António

Colaborador Externo do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

joaoheitormarques@gmail.com

Revista

**Amyloid: The Journal of Protein Folding Disorders**

Junho de 2023

Aluna

Sofia Quintas Ferreira Calés

Orientador

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Bruno", written in a cursive style.

Coorientador

A handwritten signature in black ink, appearing to read "João Paulo Lopes", written in a cursive style.



## Agradecimentos

Um agradecimento ao Professor Doutor João Beirão, por ter aceitado orientar esta tese, por todo o entusiasmo que demonstrou pelo tema e por todo o apoio que prestou durante a elaboração deste trabalho.

Um agradecimento ao Doutor João Heitor Marques, por também ter sido incansável na dedicação e apoio que prestou na elaboração deste trabalho.

Aos meus amigos, que desde o primeiro dia do curso estiveram presentes e nunca deixaram de o estar, e por tudo o que partilhámos neste bonito percurso.

Ao Joel, por todo o apoio e por estar sempre lá.

Aos meus pais e ao meu irmão, por tudo que me ensinaram e por acreditarem sempre em mim.

## Resumo

**Introdução:** A amiloidose hereditária por transtirretina associada à mutação V30M é uma doença autossómica dominante rara causada por uma mutação no gene da transtirretina (TTR). A mutação causa uma proteína anormal que sofre um *misfolding* e agregação, levando a uma deposição de fibrilhas insolúveis nos órgãos e nos tecidos, especialmente no sistema nervoso periférico, coração, rim e olho. Em consequência da deposição e acumulação de TTR, surgem as manifestações clínicas, que incluem a neuropatia periférica sensitivo-motora, neuropatia autonómica, cardiopatia, nefropatia, alterações oculares, entre outras. Uma vez que a TTR plasmática é quase exclusivamente o produto da síntese hepática, o transplante hepático tem sido utilizado como tratamento para a amiloidose por TTR para prevenir a síntese da TTR mutante plasmática. Porém, como a TTR também é produzida na retina e no corpo ciliar, as fontes oculares da TTR mutante não são interrompidas pelo transplante hepático, pelo que as manifestações oculares podem continuar a manifestar-se. A angiopatia amiloidótica retiniana (RAA) tende a surgir tardiamente no curso da doença. No que concerne ao edema macular, o uso de anti-VEGF é útil na medida em que estes agentes diminuem o edema. Porém, estão também associados a diversos efeitos secundários induzidos ou potenciados pelo VEGF. As injeções frequentes e a longo-prazo que são comumente necessárias podem aumentar o *burden* para os doentes e família e o risco de complicações oculares e sistémicas. Assim, tratamentos alternativos para o edema macular com maior conforto e segurança poderão ser vantajosos. O implante de FAc é um implante intravítreo não biodegradável concebido para uma duração de até 36 meses. O implante de FAc tem sido usado para o tratamento de doenças vasculares inflamatórias, nomeadamente o edema macular diabético, uveíte, edema macular cistóide na síndrome de Irvine-Gass e na oclusão da veia da retina.

**Objetivo:** Com este trabalho, pretendeu-se avaliar a eficácia e a segurança do implante de FAc (0,2 µg/dia FAc, ILUVIEN®) no edema macular por RAA em doentes com amiloidose por ATTRv associada à mutação V30M.

**Métodos:** Estudo retrospectivo observacional de uma série de casos realizado no Centro Hospitalar e Universitário de Santo António, Portugal. O estudo incluiu 15 doentes com o diagnóstico genético de amiloidose por ATTRv associada à mutação V30M (15 olhos), tratados para o edema macular com o implante intravítreo de FAc de 0,19 mg, entre janeiro de 2010 e dezembro de 2019. Os *outcomes* foram a melhor acuidade visual corrigida (BCVA), espessura central da fóvea (CFT) e pressão intraocular (PIO). Estes dados foram recolhidos no início do estudo (*baseline*), na semana 1 e nos meses 1, 3, 6 e 12.

**Resultados:** Houve uma melhoria estatisticamente significativa na BCVA e na CFT em todos os momentos (semana 1, mês 3, 6, e 12) em relação à *baseline*. Adicionalmente, não houve nenhuma diferença estatisticamente significativa da IOP durante o período de *follow-up*, comparativamente à *baseline*.

**Conclusão:** Os doentes com edema macular por RAA associada à mutação V30M tratados com o implante de FAc mostraram um aumento sustentado dos resultados funcionais e uma melhoria anatómica, comparativamente à *baseline*. A IOP manteve-se estável durante os 12 meses de *follow-up*.

**Palavras-chave:** Edema macular, acetonido de fluocinolona, amiloide, amiloidose, retina.

## Abstract

**Introduction:** Hereditary transthyretin amyloidosis associated with the V30M mutation is a rare progressive autosomal dominant disease caused by a mutation in the transthyretin (TTR) gene. The mutation causes an abnormal protein that misfolds and aggregates, leading to extracellular amyloid fibrillary deposition in organs and tissues, especially in the peripheral nervous system, heart, kidney, and eyes. As a result of the deposition and accumulation of TTR, clinical manifestations appear, which include sensory-motor peripheral neuropathy, autonomic neuropathy, heart disease, nephropathy, and ocular alterations. Since plasma TTR is almost exclusively the product of liver synthesis, liver transplantation has been used as a therapy for transthyretin amyloidosis to prevent the synthesis of plasma mutant TTR. However, since TTR is also produced by the retina and ciliary body, sources of mutant TTR in the eye are not interrupted by liver transplantation, and thus ocular manifestations may continue to manifest. Retinal amyloid angiopathy (RAA) tends to occur late in the course of the disease. Regarding macular edema, the use of VEGF antagonists can be helpful, but also abrogate secondary effects caused by other mediators that are induced or potentiated by VEGF. The repeated and long-term injections that are commonly needed may increase the burden for these patients and their families and the risk of ocular and systemic complications. Therefore, alternative treatments for macular edema with greater comfort and safety for these patients may be advantageous. The fluocinolone acetonide (FAc) implant is a non-biodegradable intravitreal implant designed to last up to 36 months. The FAc implant has been used in the treatment of inflammatory vascular diseases, namely diabetic macular edema, uveitis, cystoid macular edema due to Irvine-Gass syndrome, and retinal vein occlusion.

**Objective:** With this study it was intended to evaluate the effectiveness and safety of FAc implant (0.2 µg/day FAc, ILUVIEN®) in macular edema due to RAA in ATTRv V30M patients.

**Methods:** Retrospective observational case series set at the Centro Hospitalar e Universitário de Santo António, Portugal. The study included 15 genetically confirmed ATTRv patients due to the V30M mutation (15 eyes) treated with a 0.19mg FAc intravitreal implant for macular edema from January 2010 to December 2019. The outcomes considered were best corrected visual acuity (BCVA), central foveal thickness (CFT), and intraocular pressure (IOP). These data were gathered at baseline, at 1 week, and at months 1, 3, 6, and 12.

**Results:** There was a statistically significant improvement in BCVA and in CFT at all time points (1 week, 1, 3, 6, and 12 months) compared to baseline. In addition, there was no statistically significant difference in IOP during the follow-up period compared to baseline.

**Conclusion:** Patients with macular edema due to RAA associated with the V30M mutation treated with the FAc implant showed sustained increased functional results and anatomical improvement compared to baseline. IOP remained stable in these patients throughout the 12-month follow-up.

**Key-words:** Macular edema, fluocinolone acetonide, amyloide, amyloidosis, retine.

## Lista de abreviaturas

AL – Cadeias leves de imunoglobulinas amiloidóticas

ASO – Oligonucleótidos *antisense*

ATTR – Transtirretina amiloidótica

ATTRv – Variante da transtirretina amiloidótica

ATTRV30M – Transtirretina amiloidótica associada à mutação da substituição de valina por metionina na posição 30

BVCA – Melhor acuidade visual corrigida

CFT – Espessura central da fóvea

EDTRS – *Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study*

EMA – *European Medicines Agency*

FAc – Acetonido de fluocinolona

IOP – Pressão intraocular

LASER – *Light amplification by stimulated emission of radiation*

OCT – Tomografia de coerência ótica

RAA – Angiopatía amiloidótica retiniana

siRNA – RNAs de interferência

TTR – Transtirretina

V30M – Substituição de valina por metionina na posição 30

VEGF – *Vascular endothelial growth factor*

# Índice

Agradecimentos .....	i
Resumo.....	ii
Abstract .....	iv
Lista de abreviaturas .....	vi
Índice.....	vii
Lista de tabelas.....	ix
Lista de figuras .....	ix
Introdução.....	1
Amiloide e amiloidose.....	1
Amiloidose hereditária por transtirretina.....	2
Manifestações clínicas .....	2
Manifestações sistêmicas .....	2
Correlação genótipo-fenótipo .....	3
Manifestações oculares .....	3
Tratamento .....	4
Sistêmico .....	4
Transplante .....	4
Estabilizadores da TTR .....	4
Terapêuticas de silenciamento genético .....	5
Ocular .....	5
Angiopatia amiloidótica retiniana por transtirretina.....	6
Implante intravítreo de acetato de fluocinolona.....	8
Objetivos .....	10
Métodos .....	11
Ética.....	11
<i>Outcomes</i> .....	11
Análise estatística.....	12
Resultados.....	13
Melhor acuidade visual corrigida (BCVA) .....	13
Espessura central da fóvea (CFT) .....	13
Pressão intraocular (IOP) .....	14
Discussão.....	15
Conclusão.....	18
Apêndices.....	19
Tabelas .....	19
Figuras.....	19

Bibliografia .....22

## Lista de tabelas

**Tabela 1:** Características demográficas e clínicas dos doentes com amiloidose por ATTRv associada à mutação V30M com o implante de FAC.

## Lista de figuras

**Figura 1:** Correlação genótipo-fenótipo na amiloidose por ATTR.

**Figura 2:** Alterações na mediana da BCVA (letras ETDRS) desde a *baseline* até ao mês 12. \* $p < 0.001$  vs *baseline*. As barras de erro representam o intervalo de confiança de 95%.

**Figura 3:** Alterações na mediana da CMT ( $\mu\text{m}$ ) desde a *baseline* até ao mês 12. \* $p < 0.001$  vs *baseline*. As barras de erro representam o intervalo de confiança de 95%.

**Figura 4:** Imagens de OCT de um doente na *baseline* e no mês 12.

**Figura 5:** Alterações na mediana da IOP (mmHg) desde a *baseline* até ao mês 12. As barras de erro representam o intervalo de confiança de 95%.



# Introdução

## Amiloide e amiloidose

As amiloidoses constituem um grupo heterogêneo de doenças caracterizadas pela deposição de agregados fibrilares insolúveis de uma proteína (amiloide).<sup>1</sup> Os depósitos de amiloide são formados a partir de proteínas que sofrem um *misfolding* e assumem uma conformação estrutural em folha  $\beta$ -pregueada, com consequente agregação em fibrilhas insolúveis. A deposição de amiloide nos órgãos e tecidos pode interferir com a sua normal função e está na base das manifestações clínicas das amiloidoses.<sup>1,2</sup>

Uma característica única da amiloide é a sua birrefringência verde sob um microscópio de luz polarizada quando corada com vermelho do Congo, tornando-o o exame que confirma o diagnóstico de amiloidose. Como este achado é transversal a todas as formas de amiloidoses, é necessário, também, a identificação da proteína envolvida, que pode ser feita através de espectrometria de massa (o método mais sensível e específico), imunohistoquímica, imunofluorescência e microscopia imunoeletrônica.<sup>3</sup> Relativamente ao tecido a ser biopsado, nas amiloidoses sistêmicas recorre-se frequentemente à gordura abdominal, sendo também típica a biópsia retal, glândulas salivares *minor* e medula óssea (esta última na amiloidose AL).<sup>3,4</sup>

As amiloidoses podem ser divididas em dois grupos: as localizadas e as sistêmicas. Esta distinção tem por base a relação entre o local de produção da proteína precursora e o da sua deposição, pelo que nas amiloidoses sistêmicas o local de produção da proteína é anatomicamente distante do seu local de deposição.<sup>5</sup>

Para efeitos de nomenclatura, as proteínas que constituem as fibrilhas amiloidóticas são nomeadas de acordo com o seu precursor de forma abreviada, precedido pelo prefixo A (de amiloide). Por exemplo, a transtirretina amiloidótica é designada por ATTR. De realçar que esta designação é relativa às proteínas amiloidóticas e não às doenças, pelo que a designação destas deverá incluir o nome da proteína e o termo “amiloidose” (por exemplo, amiloidose por ATTR).<sup>5</sup>

A nomenclatura em vigor (*Amyloid nomenclature 2022* da *International Society of Amyloidosis*) conta com 42 proteínas diferentes capazes de causar amiloidose, sendo que 14 são exclusivamente sistêmicas, 24 exclusivamente locais e 4 podem ocorrer de forma localizada ou sistémica.<sup>5</sup>

## Amiloidose hereditária por transtirretina

A amiloidose hereditária por transtirretina (ATTRv), também conhecida como polineuropatia amiloidótica familiar, é uma doença autossómica dominante, progressiva e causada por uma mutação do gene da transtirretina (TTR).<sup>6</sup> Existem classicamente também outras formas não associadas à TTR, nomeadamente as formas causadas por mutações dos genes da apolipoproteína A1 ou gelsolina, com manifestações clínicas distintas. Estas formas são menos comuns que a associada à TTR.<sup>7</sup>

A amiloidose por ATTRv é uma doença rara, com uma prevalência estimada de 10.186 pessoas afetadas em 2018, sendo que Portugal, Suécia e Japão são os principais focos geográficos.<sup>8,9</sup>

A TTR é central na fisiopatologia da amiloidose por ATTRv. Esta proteína tem como função o transporte de tiroxina e de retinol e está presente no soro, dentro do olho e no líquido cefalorraquidiano de indivíduos saudáveis.<sup>10</sup> A produção de TTR ocorre principalmente no fígado, mas também é sintetizada nos plexos coroideus cerebrais e no olho, nomeadamente no epitélio pigmentar ciliar e epitélio pigmentar da retina.<sup>10</sup> A amiloidose por ATTR é causada por mutações no gene da TTR e têm sido reportadas na literatura mais de 130 mutações pontuais na TTR, sendo a mutação mais frequente, em Portugal e no mundo, a substituição pontual duma adenina por uma guanina na posição 30 (ATG → GTG: A30G), condicionando a substituição da valina por metionina (Val30Met). A estabilidade dos tetrâmeros da TTR é reduzida por estas mutações, resultando na sua dissociação em monómeros e posterior *misfolding* e agregação em fibrilhas insolúveis, que se depositam e acumulam nos órgãos e nos tecidos, especialmente no sistema nervoso periférico, coração, rim e olho.<sup>6,7,11</sup>

### Manifestações clínicas

Em consequência da deposição e acumulação de TTR, surgem as manifestações clínicas, frequentemente multissistémicas, que incluem a neuropatia periférica sensitivo-motora, neuropatia autonómica, cardiopatia, nefropatia, alterações oculares, entre outras.<sup>12,13</sup>

### Manifestações sistémicas

A principal manifestação clínica da amiloidose por ATTRv é a polineuropatia axonal sensitivo-motora. Os sintomas sensitivos, que incluem parestesias, disestesias e a hipoestesia termo-álgica, iniciam-se nas extremidades inferiores, de modo simétrico, e estendem-se proximalmente à medida que a doença progride. As alterações motoras, nomeadamente a paresia e a atrofia muscular, surgem posteriormente e, à semelhança das alterações sensitivas, também se iniciam

nos membros inferiores e têm progressão ascendente. Também pode ocorrer mononeuropatia focal, tipicamente do nervo mediano.<sup>7,14</sup>

O atingimento autonómico também é frequentemente observado e as manifestações incluem sintomas gastrointestinais (obstipação e/ou diarreia, saciedade precoce, náuseas e vômitos), hipotensão ortostática e disfunção vesical e erétil.<sup>15</sup>

O atingimento cardíaco pela amiloidose por ATTRv traduz-se numa miocardiopatia restritiva e alterações da condução, resultando em arritmias, bloqueios da condução e insuficiência cardíaca, tipicamente com disfunção diastólica.<sup>13,15</sup>

A nefropatia amiloidótica pela amiloidose por ATTRv surge devido à deposição da TTR na medula renal. Tal resulta em proteinúria, síndrome nefrótica e, mais tardiamente, insuficiência renal.<sup>13,16</sup>

### **Correlação genótipo-fenótipo**

Está descrita uma correlação genótipo-fenótipo na amiloidose por ATTRv, isto é, diferentes fenótipos estão associados a determinadas mutações e idades de apresentação variáveis (figura 1). Os fenótipos são classificados como neurológico, cardíaco ou misto. Por exemplo, certas mutações (como a Val122Ile e Leu111Met) estão associadas ao fenótipo cardíaco, enquanto outras (como Ser50Arg89 e Ala97Ser74) estão associadas ao fenótipo neurológico. A ATTRV30M de início precoce apresenta-se tendencialmente com neuropatia de pequenas fibras, em contraste com a de início tardio, que se apresenta com neuropatia de grandes fibras, fenótipo cardíaco isolado ou uma combinação de ambos.<sup>7,17</sup>

### **Manifestações oculares**

A TTR deposita-se também nas estruturas oculares, nomeadamente no endotélio da córnea, conjuntiva, glândulas lacrimais, epitélio da íris, rede trabecular, cristalino, vítreo, epitélio pigmentar da retina e fibras nervosas da retina.<sup>18</sup> As manifestações oculares, frequentemente assimétricas, surgem conseqüentemente a esta deposição e incluem as anomalias dos vasos da conjuntiva, queratoconjuntivite *sicca*, perda da sensibilidade corneana, dissociação pupilar luz-perto, irregularidades na íris, opacidades vítreas, angiopatia retiniana, glaucoma e neuropatia ótica<sup>18-21</sup>.

Tal como referido anteriormente, a TTR é também sintetizada e secretada a nível ocular. As manifestações extraoculares (como as anomalias da conjuntiva e a queratoconjuntivite *sicca*) parecem resultar da TTR mutante plasmática, enquanto as manifestações endoculares (como as anomalias da íris, cristalino, vítreo e retina) parecem ser atribuídas à produção endocular de TTR, dado que a TTR não atravessa a barreira hemato-ocular.<sup>22</sup> As manifestações associadas à produção

endocular de TTR surgem mais tardiamente comparativamente às manifestações associadas à produção extraocular. As primeiras manifestações de doença endocular são provavelmente dependentes da produção de TTR pelo epitélio ciliar pigmentado e incluem as associadas à deposição de amiloide na íris e na cápsula anterior do cristalino e glaucoma, surgindo posteriormente as dependentes da produção de TTR pelo epitélio pigmentado da retina, que incluem a amiloidose vítrea e a angiopatia da retina. Esta fisiopatologia é relevante, uma vez que a resposta ao tratamento sistémico vai ser diferente, consoante o local de produção da TTR que leva a uma determinada manifestação. <sup>20</sup>

## Tratamento

O tratamento da amiloidose por ATTRv requiere uma abordagem multidisciplinar, uma vez que o atingimento desta doença é, frequentemente, multissistémico. O tratamento deverá, então, incluir terapêutica sintomática, terapêutica anti-amiloide (que tem o objetivo de atrasar a progressão da amiloidogénese) e o tratamento do envolvimento cardíaco, renal e ocular. <sup>23,24</sup>

## Sistémico

### Transplante

O primeiro transplante hepático para tratamento da amiloidose por ATTRv foi realizado na Suécia em 1993 e, desde então, milhares de doentes foram submetidos a este tratamento. O pressuposto deste procedimento baseia-se no facto de a TTR plasmática ser quase exclusivamente o produto da síntese hepática, pelo que o transplante hepático permitirá prevenir a síntese da TTR mutante plasmática. <sup>25,26</sup> De facto, há uma diminuição marcada da progressão da sintomatologia sistémica destes doentes, com um aumento da sobrevida. <sup>27</sup> Um estudo retrospectivo realizado através de dados obtidos do *Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry*, com um *follow-up* longo (mais de 20 anos), sugeriu que a sobrevida a longo termo é conseguida em doentes bem seleccionados, sendo que um bom estado nutricional, curta duração da doença no momento do transplante e doença de início precoce são fatores independentes para uma maior sobrevida. Ainda, os doentes com a mutação V30M têm melhores resultados em comparação com os doentes com as restantes mutações. <sup>28</sup>

### Estabilizadores da TTR

Os estabilizadores da TTR permitem, tal como o nome indica, estabilizar a forma circulante da TTR, ao impedir a dissociação dos tetrâmeros da TTR. Estes agentes incluem o tafamidis e o diflunisal. <sup>15,29</sup> O tafamidis é utilizado para o tratamento da polineuropatia amiloidótica na amiloidose por

ATTRv, tendo sido aprovado para este fim em 2011 pela EMA (*European Medicines Agency*) e posteriormente por outros países.<sup>24,25,30</sup> Mais tarde, foi aprovado também para o tratamento da amiloidose cardíaca na amiloidose por ATTRv, em 2019 no Japão e subsequentemente pela FDA e pela EMA.<sup>24,31</sup>

### Terapêuticas de silenciamento genético

As terapêuticas de silenciamento genético permitem uma diminuição da produção da TTR plasmática ao degradar o respetivo mRNA e incluem RNAs de interferência (siRNA) e oligonucleótidos *antisense* (ASO).<sup>29,32</sup> O patisiran é um siRNA e foi aprovado em 2018 para o tratamento da polineuropatia na amiloidose por ATTRv.<sup>25,33</sup> O inotersen é um ASO e também foi aprovado em 2018 para o tratamento da polineuropatia na amiloidose por ATTRv.<sup>25,34</sup>

### Ocular

Como foi referido anteriormente, um dos tratamentos mais importantes para o tratamento da amiloidose por ATTRv é o transplante hepático, devido à supressão da maioria da produção da TTR mutada sistémica. Porém, dado que a TTR é também produzida pela retina, corpo ciliar e plexo coroideu, as fontes de TTR no olho e no cérebro não são interrompidas pelo transplante hepático, pelo que as manifestações oculares, nomeadamente as endoculares, podem continuar a manifestar-se.<sup>35</sup>

Relativamente ao tafamidis, o seu impacto nas manifestações oculares na amiloidose por ATTRv carece de maior estudo. Um estudo demonstrou a presença deste fármaco no humor vítreo, sugerindo que este atravessa a barreira sangue-olho. Porém, a sua concentração era significativamente mais baixa do que no sangue (0,5 % da concentração plasmática). Nesse mesmo estudo, não foi claro se é possível atingir concentrações suficientes para estabilizar a TTR local, nem se este tem um efeito positivo nas manifestações oculares.<sup>36</sup> Alguns estudos reportaram uma progressão das manifestações oculares apesar do tratamento com tafamidis, sugerindo que estas surgem e progridem independentemente deste tratamento.<sup>37,38</sup>

O impacto dos siRNAs nas manifestações oculares na amiloidose por ATTRv não foi alvo de estudo. No entanto, é pouco provável que haja algum efeito, uma vez que estas moléculas atuam a nível hepático. Contudo, um estudo recente demonstrou que é possível obter concentrações adequadas de siRNAs através de injeções intravítreas, com recurso a conjugados lipofílicos.<sup>39</sup>

As terapêuticas sistémicas referidas têm um alvo em comum, que é a TTR. Os siRNAs inibem, inclusive, a produção da TTR. Há cada vez mais evidência de que a TTR tem outras funções relevantes para além do transporte de tiroxina e de retinol, nomeadamente na área da

neuroproteção, incluindo a regeneração de nervos periféricos <sup>40,41</sup>, memória <sup>42,43</sup> e proteção contra efeitos isquêmicos <sup>44,45</sup>, e na proteção contra o desenvolvimento da doença de Alzheimer <sup>46-49</sup>. No que concerne ao olho, um estudo demonstrou que, comparativamente a pessoas saudáveis, há um aumento da concentração intravítrea de TTR *misfolded* em doentes com alta miopia e descolamento da retina. <sup>50</sup> Desta forma, tendo em conta a crescente evidência de que a TTR tem efeito na neuroproteção e, possivelmente, na proteção ocular, é cada vez mais relevante antecipar as possíveis consequências da redução parcial ou total da função da TTR através dos tratamentos mencionados. <sup>51</sup>

Concluindo, o tratamento sistémico parece não afetar significativamente o desenvolvimento das manifestações oculares na amiloidose por ATTRv. Aliás, torna-as mais prevalentes, dado o aumento da sobrevivência e o consequente aparecimento destas manifestações. Sendo assim, o tratamento das manifestações oculares na amiloidose por ATTRv terá de ser dirigido a cada manifestação. <sup>18</sup>

### **Angiopatia amiloidótica retiniana por transtirretina**

A angiopatia tem sido demonstrada na fisiopatologia da amiloidose por ATTRv. Um estudo histopatológico demonstrou o efeito deletério da deposição de amiloide nas células endoteliais do endoneuro, que se apresentaram com uma morfologia anormal e com achados sugestivos de ruptura da barreira hemato-nervo. <sup>52</sup> Num outro estudo histopatológico, realizado em doentes com ATTRv associada à Y114C, foi observada a deposição de amiloide nos vasos retinianos e corioideus, preferencialmente na parede externa dos vasos, mas também no seu interior. <sup>53</sup> As anomalias dos vasos da retina e da corioide nos doentes com amiloidose por ATTRv com a mutação V30M tem sido também reportada, nomeadamente através de angiografia, indicando que a angiopatia amiloidótica e a ruptura da barreira hemato-retiniana também ocorre nos olhos destes doentes. <sup>54</sup> A amiloide impregna na parede dos pequenos vasos terminais da retina, de fora para dentro, causando alterações progressivas na parede dos vasos e a sua obliteração, criando áreas de isquemia focal. Pode manifestar-se através de exsudados algodinosos, vasos retinianos tortuosos, microaneurismas retinianos, hemorragias retinianas, neovascularização periférica, edema macular, impregnação vascular retiniana e depósitos amiloides sobre a superfície retiniana.

<sup>6,20,22</sup>

A angiopatia amiloidótica retiniana (RAA) tende a surgir tardiamente no curso da doença. Apesar de rara, com uma prevalência estimada de 4,4%, a sua prevalência aumenta com a duração da doença. Considerando o aumento da esperança de vida em doentes tratados com amiloidose por ATTRv, a RAA pode constituir um problema crescente nestes doentes. Pode levar a complicações irreversíveis que ameaçam a visão, se não tratada adequadamente. <sup>20,22</sup>

Existem diversos meios de imagem da retina que podem ser úteis para identificar alterações compatíveis com esta manifestação, incluindo a fundoscopia e retinografia, autofluorescência da retina, angiografia de fluoresceína, angiografia verde de indocianina, OCT e angiografia por OCT, sendo que os depósitos amiloides são especialmente visíveis nas modalidades *red-free*.<sup>6,55</sup>

O edema macular ocorre como uma consequência de diversas patologias que afetam a retina. Surge devido a um desequilíbrio entre a entrada e a saída de fluido, frequentemente através de múltiplos mecanismos.<sup>56</sup> Os mecanismos exatos pelos quais ocorre edema macular na RAA por ATTRv não foram estudados. Porém, alguns fatores que explicam o aparecimento de edema macular em outras condições são também observados na retinopatia amiloidótica por ATTRv. A entrada de fluido é causada particularmente pela disrupção da barreira hemato-retiniana. Como referido anteriormente, a disrupção da barreira hemato-retiniana parece ocorrer na amiloidose por ATTRv.<sup>54</sup> A neovascularização na retina, que surge como consequência da retinopatia isquêmica, também pode contribuir para este mecanismo, uma vez que a barreira destes vasos é mais frágil.<sup>56</sup> Tem sido demonstrado que os olhos dos doentes com amiloidose por ATTRv têm níveis elevados de *vascular endothelial growth factor* (VEGF), em consequência da isquemia.<sup>57,58</sup> Por sua vez, o VEGF aumenta a permeabilidade dos vasos da retina e contribui para a passagem de fluido.<sup>56</sup> A entrada de fluido na retina também pode advir dos vasos da coroide, através do epitélio pigmentado da retina.<sup>59</sup> A angiopatia amiloidótica coroideia ocorre em doentes com amiloidose por ATTRv.<sup>54</sup> Por sua vez, o aumento da permeabilidade dos vasos que surge associado pode potenciar, então, a entrada de fluido na retina.<sup>59</sup> De outro modo, o desequilíbrio entre a entrada e a saída de fluido pode ser causado pela diminuição da função de drenagem a partir da retina para o vítreo ou para a circulação sistémica. Esta função é realizada pelas células do epitélio pigmentado da retina e pelas células gliais de Müller da retina. Qualquer agressão à retina pode levar à ativação de células gliais e alterar esta drenagem.<sup>59</sup> Porém, não há estudos que demonstrem a ativação de células gliais na amiloidose por ATTRv. Por último, qualquer aumento na concentração de proteínas na retina pode levar à acumulação de fluido na retina, impulsionado pelas forças osmóticas.<sup>59</sup> Deste modo, a amiloide presente na retina pode também contribuir para o edema. A razão da mácula ser a região mais predisposta ao desenvolvimento de edema prende-se às suas características únicas. Estas características incluem a alta taxa de produção de fluido devido ao elevado número de células nessa região, juntamente com a alta atividade metabólica, a baixa taxa de reabsorção de líquido extracelular devido à presença de zona avascular central e o arranjo peculiar da camada de fibras de Henle.<sup>60</sup>

Existe também uma associação entre a amiloidose vítrea e a RAA. Esta associação está provavelmente associada à vitrectomia que é realizada nos olhos com amiloidose vítrea, que facilita

a circulação de amiloide e a impregnação, a partir do vítreo, nos vasos terminais da retina periférica.

22

Se a RAA não for tratada, pode levar a uma perda de visão irreversível e, em última instância, a olho doloroso devido a glaucoma neovascular. Os tratamentos para as doenças vasculares da retina incluem a fotocoagulação a LASER e as injeções intravítreas de anti-VEGF, podendo ser úteis na RAA. <sup>61</sup> De facto, no que concerne ao edema macular, o uso de anti-VEGF é útil na medida em que estes agentes diminuem o edema. Porém, estão também associados a diversos efeitos secundários induzidos ou potenciados pelo VEGF. Adicionalmente, a maioria dos doentes com RAA já foi submetida a vitrectomia e a cirurgia de glaucoma, pelo que a *clearance* de anti-VEGF intravítreo estará aumentada. Deste modo, para serem mantidas concentrações adequadas, são necessárias injeções frequentes que, a longo prazo, podem aumentar a probabilidade de complicações ocular e sistémicas, e a um *burden* elevado para os doentes e família. <sup>62</sup>

Assim, tratamentos alternativos para o edema macular na RAA por ATTRv com maior conforto e segurança poderão ser vantajosos.

## **Implante intravítreo de acetonido de fluocinolona**

Os corticoides têm propriedades anti-inflamatórias que os tornam úteis para o tratamento de variadas patologias oculares, incluindo o edema macular. Os seus mecanismos anti-inflamatórios que permitem a redução do edema macular incluem a inibição da deposição de fibrina, dilatação capilar, migração leucocitária, proliferação capilar e fibroblástica, e deposição de colagénio. <sup>63</sup>

A anatomia ocular faz com que a absorção de fármacos seja muito difícil, nomeadamente no segmento posterior, em que a aplicação tópica não é suficiente (ao contrário do segmento anterior). A via sistémica também não é adequada, pois a barreira hemato-retiniana faz com que sejam necessárias doses elevadas de corticoides, o que provocaria efeitos adversos consideráveis. A via intravítrea, por sua vez, permitiria níveis adequados de corticoide no vítreo, enquanto eliminaria o risco de efeitos adversos sistémicos. Porém, a *clearance* intraocular é rápida e iria levar à necessidade de injeções intravítreas repetidas. Para colmatar este problema, surgiram os implantes de corticoides de libertação prolongada, que possuem várias vantagens: um menor número de injeções, que minimiza os efeitos adversos de múltiplas injeções e aumenta a adesão e conforto do doente, enquanto o fármaco se mantém numa concentração mais baixa e, consequentemente, com menos efeitos adversos. <sup>64</sup>

O acetonino de fluocinolona (FAC) é um glucocorticoide sintético, com uma alta potência glucocorticoide e sem efeito mineralocorticoide. <sup>65</sup> O implante de FAC é um implante intravítreo

não biodegradável num sistema de liberação prolongada, contendo 190µg de FAc e concebido para uma liberação à taxa inicial de 0,25µg/dia, com duração de até 36 meses. A liberação prolongada deste fármaco é conseguida devido à sua baixa solubilidade (cerca de 24 vezes menos solúvel que a dexametasona). O implante de FAc está aprovado para o edema macular diabético não respondedor às terapêuticas iniciais, mas também é usado *off-label* em diversas condições, como uveíte, edema macular cistóide na síndrome de Irvine-Gass e na oclusão da veia da retina. <sup>64</sup>

## Objetivos

Com este trabalho, pretendeu-se avaliar a eficácia e a segurança do implante de FAc (0,2 µg/dia FAc, ILUVIEN®) no edema macular por RAA em doentes com amiloidose por ATTRv associada à mutação V30M.

# Métodos

## Pacientes e procedimentos

Estudo retrospectivo observacional de uma série de casos realizado no Centro Hospitalar e Universitário de Santo António, Portugal. O estudo incluiu doentes com o diagnóstico genético de amiloidose por ATTRv associada à mutação V30M, em tratamento para o edema macular com um implante intravítreo de FAc de 0,19 mg, entre janeiro de 2010 e dezembro de 2019. Os doentes com diagnóstico de amiloidose por ATTRv são rastreados regularmente para manifestações oculares, sendo que aqueles com angiopatia retiniana identificável na fundoscopia são submetidos a angiografia de fluoresceína e a OCT. Se se verificar isquemia retiniana, é realizada fotocoagulação a LASER nas áreas isquémicas. Se se verificar a presença de edema macular, as opções terapêuticas são discutidas com o doente: observação, injeções intravítreas de anti-VEGF ou tratamento intravítreo com corticoides. O critério para o tratamento foi o edema macular associado à angiopatia retiniana. Os critérios de exclusão para este estudo foram a presença de diabetes *mellitus* concomitante, oclusão da veia da retina, uveíte e tratamento sistémico com fármacos associados a efeitos laterais na retina.

## Ética

Este estudo foi realizado de acordo com os princípios da Declaração de Helsínquia na sua última revisão (Brasil, 2013). A aprovação foi obtida pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar e Universitário de Santo António e todos os doentes assinaram um consentimento informado.

## Outcomes

Foi realizado um exame oftalmológico completo em todos os momentos pelo mesmo assistente graduado sénior de oftalmologia. Os *outcomes* foram a melhor acuidade visual corrigida (BCVA), utilizando gráficos ETDRS; a espessura central da fóvea (CFT), que foi medida por dois técnicos altamente treinados, que efetuaram um OCT 20X20º centrado à fóvea (Spectralis® OCT, versão 1.10.2.0, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemanha) para avaliar a CFT num círculo central de 1 milímetro, utilizando o *software* Heidelberg Eye Explorer®; e a pressão intraocular (PIO), avaliada através de um tonómetro de aplanção de Goldmann. Estes dados foram recolhidos no início do estudo (*baseline*), na semana 1 e nos meses 1, 3, 6 e 12.

## Análise estatística

A análise descritiva foi realizada através do *software* SPSS (versão 24, SPSS, Inc.) com um valor de  $p < 0,001$  considerado estatisticamente significativo. Os valores foram reportados como mediana com um intervalo de confiança de 95%. O teste de Wilcoxon foi utilizado para comparar as variáveis quantitativas entre o *baseline* e cada momento durante o período de *follow-up*.

## Resultados

### Características da *baseline*

15 doentes com amiloidose por ATTRv com a mutação V30M (15 olhos) com implantes de FAc foram incluídos neste estudo. As características demográficas e clínicas estão descritas na tabela 1. A maioria dos doentes era do sexo feminino (66,7%) e foram diagnosticados há 22,0 [22,0-23,0] anos. Todos os doentes tinham sido submetidos a um transplante hepático, com 3,0 [2,0-6,0] anos entre o início da doença e o transplante hepático. Devido a hipertensão ocular não controlada, 87% dos doentes já possuíam um implante de válvula de Ahmed, com 2,0 [2,0-3,7] anos entre o a colocação da válvula e o início do desenvolvimento da angiopatia retiniana. A vitrectomia *pars plana* para o tratamento da amiloidose vítrea tinha sido realizada em 80% dos doentes, com 1,8 [1,3-4,5] anos entre a cirurgia e o implante de FAc.

### Melhor acuidade visual corrigida (BCVA)

A figura 2 mostra as alterações na BCVA durante o período de *follow-up*. Na *baseline*, a mediana da BCVA foi 43,8 [35,0-58,9] letras ETDRS e, no mês 12, 65,0 [58,9-70,0] letras ETDRS. Em todos os momentos (semana 1, mês 1, 3, 6 e 12) verificou-se uma melhoria estatisticamente significativa na BCVA comparativamente à *baseline* ( $p < 0.001$ ). Ao mês 12, a diferença da mediana comparativamente à *baseline* foi 21,2 [15,1-30,1] letras ETDRS.

### Espessura central da fóvea (CFT)

A figura 3 mostra as alterações na CFT durante o período de *follow-up*. Na *baseline*, a mediana da CFT foi 628,0 [498,0-717,0]  $\mu\text{m}$ . Comparativamente à *baseline*, houve diminuições estatisticamente significativas desde a semana 1 até ao mês 12 ( $p < 0.001$ ). O efeito máximo na CFT foi observado no mês 3 (280,0 [270,0-370,0]  $\mu\text{m}$ ). A mediana no mês 12 foi 302,0 [272,0-432,0]  $\mu\text{m}$ .

Na figura 4 estão presentes duas imagens de OCT pré e pós-tratamento (*baseline* e mês 12, respetivamente) de um doente com edema macular por RAA associada à ATTRv.

## Pressão intraocular (IOP)

A figura 5 representa a variação da mediana da IOP durante o período de follow-up. Na *baseline*, a mediana da IOP foi 12,0 [12,0-14,0] mmHg. Não houve nenhuma diferença estatisticamente significativa na IOP durante o *follow-up*, comparativamente à *baseline*.

## Discussão

Este estudo foi o primeiro a reportar o uso de um implante de corticoide no tratamento do edema macular associado à RAA em doentes com amiloidose por ATTRv.

O VEGF e outras citocinas inflamatórias são alvos dos corticoides.<sup>66</sup> O motivo para a utilização de terapêuticas anti-inflamatórias no edema macular depreende-se com o aumento dos níveis de marcadores inflamatórios sistêmicos e oculares nos doentes com amiloidose por ATTRv. Apesar de inicialmente ter sido sugerido que se trataria de uma doença onde a inflamação não estaria presente<sup>67</sup>, vários estudos demonstraram que a amiloidose por ATTRv está associada a um aumento do *stress* oxidativo local e sistémico<sup>68</sup>, com a presença de marcadores inflamatórios em biópsias *ex-vivo* e modelos animais<sup>67,69</sup>, sugerindo, assim, que moléculas com propriedades pró e anti-inflamatórias podem modular a progressão desta doença. O perfil inflamatório dos doentes com amiloidose por ATTRv também foi observado em doentes assintomáticos, indicando que a inflamação pode ocorrer antes da deposição das fibrilhas de amiloide.<sup>70</sup> Num estudo, foi reportado um aumento do *flare* do humor aquoso nos olhos com iris denteada de doentes com amiloidose por ATTRv associada à mutação V30M. A medição de células e *flare* a laser é um método objetivo, sensível e não invasivo de avaliar o *flare* do humor aquoso, que permite obter uma avaliação quantitativa da inflamação da câmara anterior. Deste modo, o aumento do *flare* no humor aquoso observado nestes doentes suporta o racional subjacente à utilização de terapêuticas anti-inflamatórias intraoculares, nomeadamente corticoides.<sup>71</sup>

Por conseguinte, novos sistemas de libertação de fármacos, nomeadamente os sistemas de administração intravítrea de glicocorticoides, como o FAc, podem oferecer uma alternativa terapêutica com um perfil de libertação mais prolongado, reduzindo a frequência dos tratamentos e minimizando os efeitos adversos e o impacto negativo para os doentes e suas famílias.<sup>72</sup>

O transplante hepático tem sido o tratamento *standard* nos doentes com amiloidose por ATTRv com o objetivo de atrasar a progressão da neuropatia<sup>73</sup> e, mais recentemente, os estabilizadores da TTR (como o tafamidis e o diflunisal)<sup>74</sup> e as terapêuticas de silenciamento genético (como o inotersen e o patiseran)<sup>34,75</sup> têm sido utilizados com esse mesmo propósito. Neste estudo, todos os doentes (100%) tinham sido submetidos a um transplante hepático. Contudo, o transplante hepático não afeta significativamente a história natural da patologia ocular nestes doentes.<sup>35</sup> Com o aumento no número de transplantes hepáticos realizados e, conseqüentemente, na sobrevivência destes doentes, as manifestações oculares tornam-se um problema emergente.<sup>21</sup> Neste estudo, os doentes tratados com o implante de FAc mostraram melhorias rápidas e significativas nos *outcomes*

funcionais e anatómicos, com uma estabilidade na IOP. A BCVA teve uma melhoria estatisticamente significativa em todos os momentos do *follow-up*, comparativamente à *baseline*. Ao mês 12, a diferença da mediana comparativamente à *baseline* foi 21,2 [15,1-30,1] letras ETDRS. Estes resultados apoiam resultados prévios que demonstraram uma melhoria na BCVA com o recurso ao implante de FAc em doentes com edema macular diabético<sup>66,76-78</sup> e em outras doenças.<sup>72,79,80</sup> Ainda, o rápido aumento na BCVA demonstrado neste estudo também foi observado em estudos prévios de doentes com edema macular de outras etiologias.<sup>81-83</sup> No que concerne à CFT, este estudo mostrou uma diminuição estatisticamente significativa entre a *baseline* e todos os momentos do *follow-up*, com uma rápida redução da mesma desde a semana 1. A diferença na mediana da CFT ao mês 12 foi -222,0 [-365,0 – -170,0] µm. De um modo semelhante à BCVA, os resultados relativos à CFT apoiam resultados anteriores de melhorias visuais e anatómicas após o tratamento do edema macular com o implante de FAc.<sup>66,77,84</sup> Também a rápida diminuição da CFT observada na semana 1 foi relatada em outros estudos<sup>66,76,82,84</sup> em doentes com edema macular diabético e, tal como neste, a diminuição foi significativa em todos os momentos. De um modo semelhante, também noutras doenças que cursam com edema macular, como no edema macular cistoide não diabético persistente após vitrectomia<sup>80</sup>, oclusão da veia central da retina não isquémica<sup>79</sup> e edema macular cistoide devido à síndrome de Irvine-Gass<sup>72</sup>, foram observadas reduções na CFT após o implante de FAc.

De um modo geral, os doentes com amiloidose por ATTRv submetidos a um implante de FAc apresentaram um aumento na BCVA e uma redução na CFT. O efeito máximo observado no mês 3 na CFT deve-se, provavelmente, ao efeito máximo do implante. No entanto, é importante realçar que houve uma melhoria consistente neste *outcome* pelo menos até ao mês 12, comparativamente à *baseline*.

Apesar dos benefícios verificados, o aumento da IOP e o desenvolvimento de cataratas durante o período de *follow-up* foi reportado em diversos estudos<sup>82,85,86</sup>, dado o perfil de segurança dos corticoides intravítreos<sup>76,87</sup>. O mecanismo exato pelo qual os corticoides aumentam a IOP não é totalmente claro, mas ocorre primariamente pela diminuição do fluxo de saída do humor aquoso por obstrução da rede trabecular.<sup>88</sup> Contudo, neste estudo a IOP permaneceu estável durante o *follow-up*. A IOP mediana na *baseline* e ao mês 12 foi semelhante (12,0 [12,0-14,0] mmHg e 12,0 [10,0-16,0] mmHg, respetivamente). Esta estabilidade foi também observada noutros estudos em doentes com edema macular diabético<sup>77,78,81</sup>, sendo que os aumentos na IOP foram tratados com tratamentos convencionais.<sup>66,77</sup> Contudo, é importante realçar que, como mencionado previamente, o glaucoma é uma manifestação ocular da amiloidose por ATTRv e, neste estudo, 86,7% dos doentes já tinham sido submetidos à colocação de um implante de válvula de Ahmed e,

assim, são menos dependentes da malha trabecular para o equilíbrio da IOP. Esta intervenção pode explicar a estabilidade da IOP durante o período de *follow-up*. Consequentemente, pode tornar este efeito adverso associado aos corticoides menos impactante nestes doentes.

Os resultados deste estudo fornecem informações importantes pois demonstram a eficácia do implante de FAc em termos anatómicos e funcionais no tratamento do edema macular por RAA em doentes com amiloidose por ATTRv, sem um aumento significativo na IOP. A ação anti-inflamatória dos corticoides pode proporcionar uma ampla inibição inflamatória nas manifestações oculares destes pacientes.<sup>77</sup> Ainda, e tal como referido anteriormente, o perfil de libertação de prolongada deste implante é uma boa opção terapêutica pois diminui o número de injeções necessárias e de consultas hospitalares. No futuro, é possível que tratamentos intravítreos com siRNA inibam diretamente a produção endocular de TTR; contudo, é de realçar que esta abordagem ainda está em fases iniciais de desenvolvimento e, tal como referido anteriormente, pode vir a ter efeitos negativos dado o efeito da TTR a nível na neuroproteção e, possivelmente, na proteção ocular, pelo que deveremos analisar atentamente futuros ensaios.<sup>39,51</sup>

É de notar que este estudo tem algumas limitações. Em primeiro lugar, o pequeno número de doentes; contudo, como mencionado previamente, a amiloidose por ATTRv associada à mutação V30M é uma doença rara e o edema macular por RAA é uma entidade ainda mais rara. Em segundo lugar, o período do *follow-up* foi curto comparativamente à duração da eficácia do implante de FAc, que é feito para durar 36 meses. Em terceiro lugar, não foram estudadas as alterações na IOP dependendo da presença ou não de um implante de válvula de Ahmed, principalmente porque a maioria dos doentes que constituíram a população do estudo já tinha um; assim, pode ter introduzido um viés de seleção. Por último, um efeito adverso comum dos corticoides que não foi estudado foi o desenvolvimento de cataratas; seria outro fator importante para relatar a segurança deste implante.

## Conclusão

Os doentes com edema macular por RAA associada à mutação V30M tratados com o implante de FAc mostraram um aumento sustentado dos resultados funcionais e uma melhoria anatómica, comparativamente à *baseline*. A IOP manteve-se estável durante os 12 meses de *follow-up*.

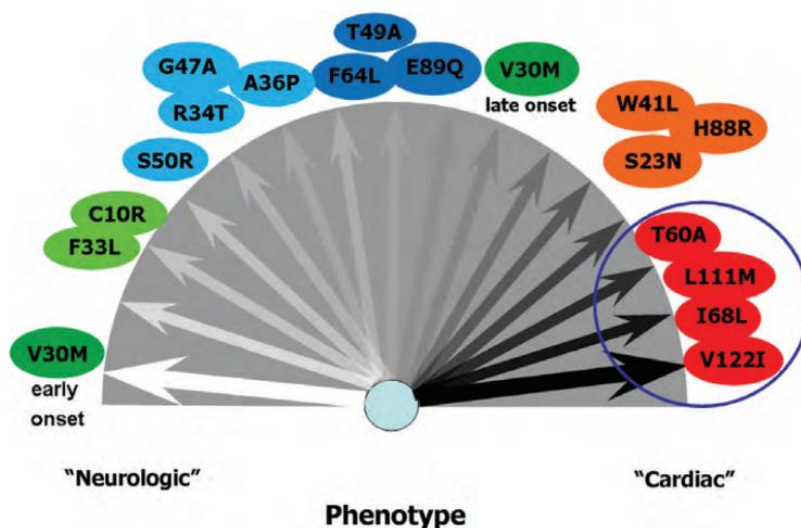
# Apêndices

## Tabelas

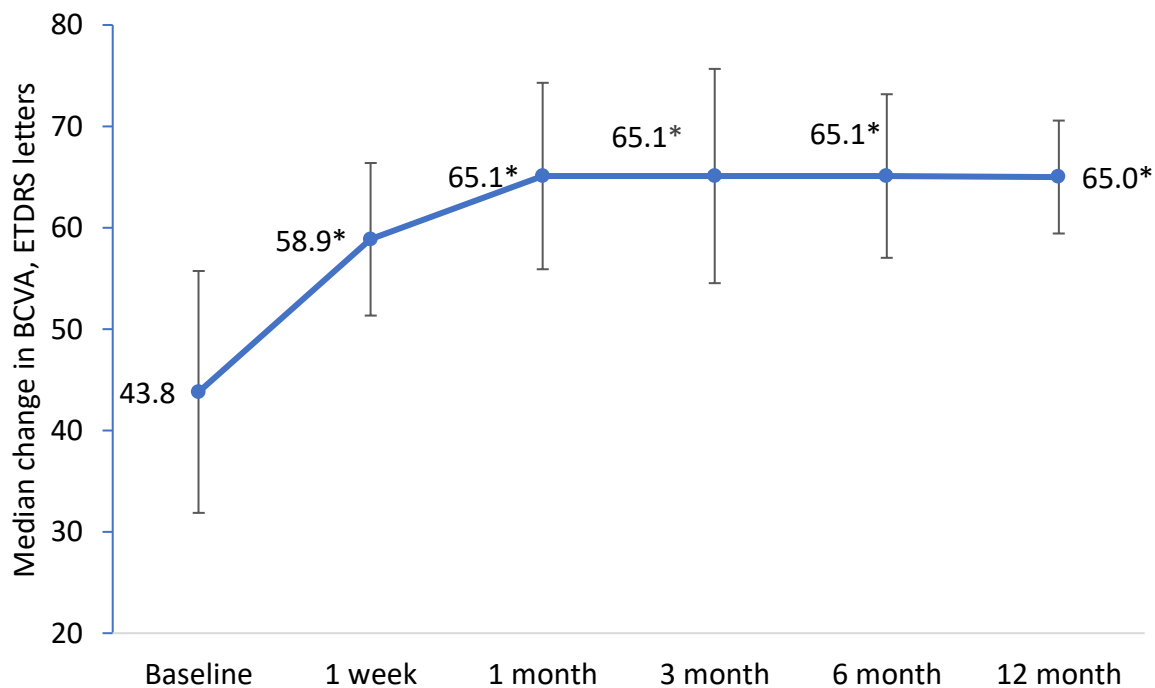
**Tabela I:** Características demográficas e clínicas dos doentes com amiloidose por ATTRv associada à mutação V30M com o implante de FAc.

Dados demográficos e clínicos dos doentes com amiloidose por ATTRv associada à mutação V30M	n=15 doentes/olhos
Sexo feminino, %	66,7%
Tempo da doença, mediana [IC 95%], anos	22,0 [22,0-23,0]
Transplante hepático, %	100,0%
Tempo entre o início da doença e o transplante hepático, mediana [IC 95%], anos	3,0 [2,0-6,0]
Implante de válvula de Ahmed, %	86,7%
Tempo entre a colocação da válvula de Ahmed e o início do desenvolvimento da angiopatia retiniana, mediana [IC 95%], anos	2,0 [2,0-3,7]
Vitrectomia <i>pars plana</i> , %	80,0%
Tempo entre a vitrectomia <i>pars plana</i> e o implante de FAc, mediana [IC 95%], anos	1,8 [1,3-4,5]

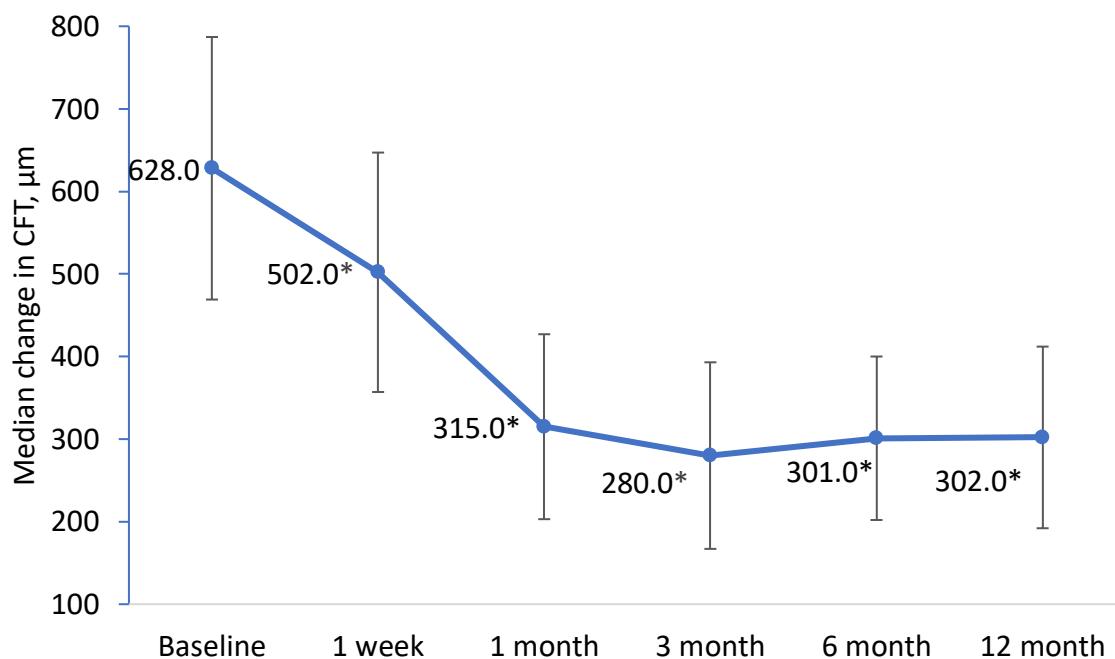
## Figuras



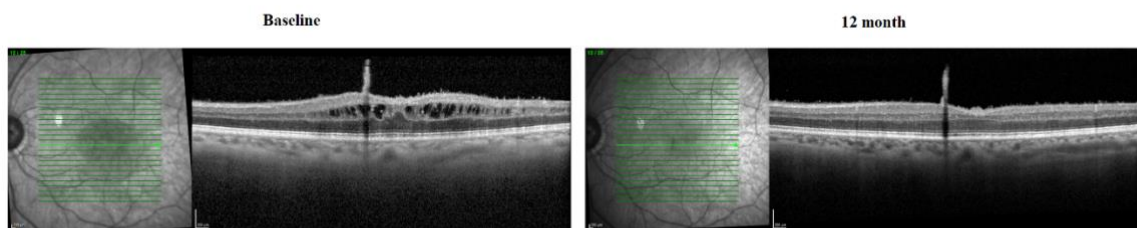
**Figura 1:** Correlação genótipo-fenótipo na amiloidose por ATTR. Adaptado da *European Society of Cardiology: Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective* <sup>17</sup>



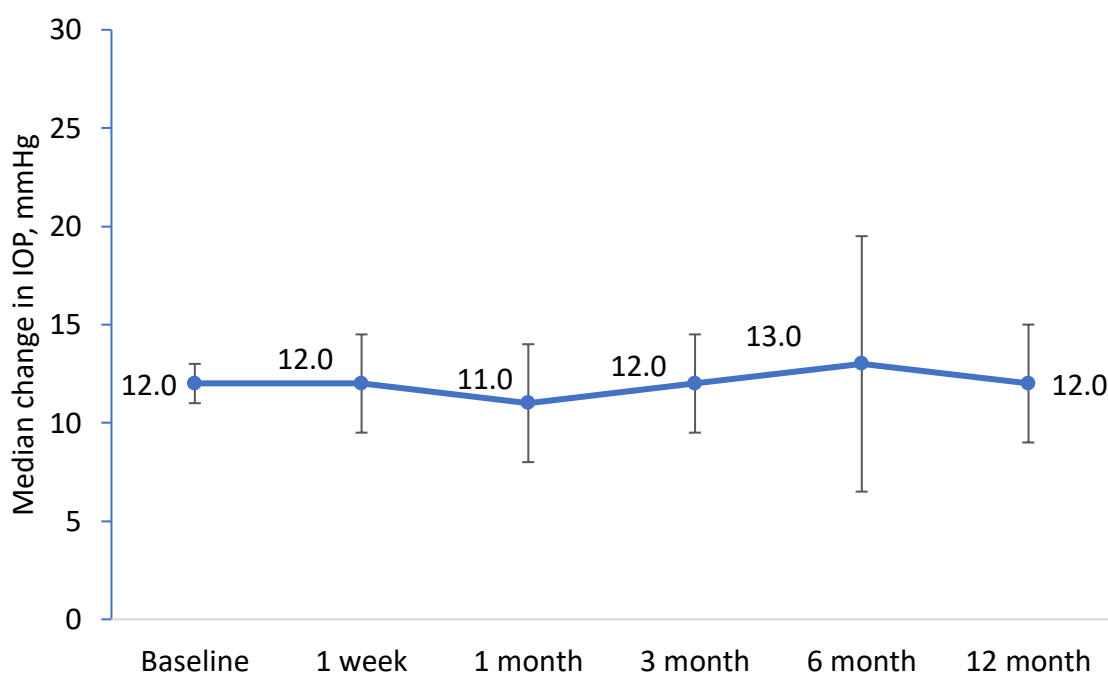
**Figura 2:** Alterações na mediana da BCVA (letras ETDRS) desde a *baseline* até ao mês 12. \* $p < 0.001$  vs *baseline*. As barras de erro representam o intervalo de confiança de 95%.



**Figura 3:** Alterações na mediana da CMT ( $\mu\text{m}$ ) desde a *baseline* até ao mês 12. \* $p < 0.001$  vs *baseline*. As barras de erro representam o intervalo de confiança de 95%.



**Figura 4:** Imagens de OCT de um doente na *baseline* e no mês 12. Na imagem da esquerda (*baseline*), observa-se um aumento da CFT, bem como espaços quísticos na camada nuclear interna. Na imagem da direita (após 12 meses de tratamento com o implante FAc), verifica-se uma evidente redução na CFT.



**Figura 5:** Alterações na mediana da IOP (mmHg) desde a *baseline* até ao mês 12. As barras de erro representam o intervalo de confiança de 95%.

## Bibliografia

1. Picken MM. The pathology of amyloidosis in classification: A review. *Acta Haematol.* 2020;143(4):322-334. doi:10.1159/000506696
2. Gertz MA, Dispenzieri A. Systemic Amyloidosis Recognition, Prognosis, and Therapy: A Systematic Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association.* 2020;324(1):79-89. doi:10.1001/jama.2020.5493
3. Muchtar E, Dispenzieri A, Magen H, et al. Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review. *J Intern Med.* 2021;289(3):268-292. doi:10.1111/joim.13169
4. Wisniewski B, Wechalekar A. Confirming the diagnosis of amyloidosis. *Acta Haematol.* 2020;143(4):312-321. doi:10.1159/000508022
5. Buxbaum JN, Dispenzieri A, Eisenberg DS, et al. Amyloid nomenclature 2022: update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee. *Amyloid.* 2022;29(4):213-219. doi:10.1080/13506129.2022.2147636
6. Latasiewicz M, Sala-Puigdollers A, Gonzalez-Ventosa A, Milla E, Adan Civera A. Multimodal retinal imaging of familial amyloid polyneuropathy. *Ophthalmic Genet.* 2019;40(5):407-420. doi:10.1080/13816810.2019.1666413
7. Adams D, Koike H, Slama M, Coelho T. Hereditary transthyretin amyloidosis: a model of medical progress for a fatal disease. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(7):387-404. doi:10.1038/s41582-019-0210-4
8. Inês M, Coelho T, Conceição I, Duarte-Ramos F, de Carvalho M, Costa J. Epidemiology of Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy in Portugal: A Nationwide Study. *Neuroendocrinology.* 2018;51(3-4):177-182. doi:10.1159/000490553
9. Schmidt HH, Waddington-Cruz M, Botteman MF, et al. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 2018;57(5):829-837. doi:10.1002/mus.26034
10. Ueda M. Transthyretin: Its function and amyloid formation. *Neurochem Int.* 2022;155. doi:10.1016/j.neuint.2022.105313
11. Adams D, Ando Y, Beirão JM, et al. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *J Neurol.* 2021;268(6):2109-2122. doi:10.1007/s00415-019-09688-0
12. Minnella AM, Rissotto R, Maceroni M, et al. Ocular involvement in hereditary transthyretin amyloidosis: A case series describing novel potential biomarkers. *Genes (Basel).* 2021;12(6). doi:10.3390/genes12060927
13. Schwartzlow C, Kazamel M. *Hereditary Transthyretin Amyloidosis: Clinical Presentation and Management Updates.* Vol 21.; 2020. <http://journals.lww.com/jcnmd>
14. Mayberry J, D. Hobson-Webb L, Gable KL. Transthyretin Familial amyloid neuropathy. *Neuromuscular disorders.* Published online 2020:33-36.
15. Luigetti M, Romano A, Di Paolantonio A, Bisogni G, Sabatelli M. Diagnosis and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis (Hattr) polyneuropathy: Current perspectives on improving patient care. *Ther Clin Risk Manag.* 2020;16:109-123. doi:10.2147/TCRM.S219979

16. Gupta N, Kaur H, Wajid S. Renal amyloidosis: an update on diagnosis and pathogenesis. *Protoplasma*. 2020;257(5):1259-1276. doi:10.1007/s00709-020-01513-0
17. Zeldenrust SR, Cooper LT. Getting to the heart of the matter: Cardiac involvement in transthyretin-related amyloidosis. *Eur Heart J*. 2013;34(7):483-485. doi:10.1093/eurheartj/ehs238
18. Minnella AM, Rissotto R, Antoniazzi E, et al. Ocular Involvement in Hereditary Amyloidosis. *Genes (Basel)*. 2021;12(7). doi:10.3390/genes12070955
19. 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. doi:10.1155/2015/282405
20. Beiraõ JM, Malheiro J, Lemos C, Beiraõ I, Costa P, Torres P. Ophthalmological manifestations in hereditary transthyretin (ATTR V30M) carriers: A review of 513 cases. *Amyloid*. 2015;22(2):117-122. doi:10.3109/13506129.2015.1015678
21. 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. doi:10.1155/2015/282405
22. Nuno J, Beirão M. *OCULOPATIA NA POLINEUROPATIA AMILOIDOTICA FAMILIAR TIPO PORTUGUÊS.*; 2014.
23. 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:S14-S26. doi:10.1097/WCO.0000000000000289
24. Koike H, Okumura T, Murohara T, Katsuno M. Multidisciplinary Approaches for Transthyretin Amyloidosis. *Cardiol Ther*. 2021;10(2):289-311. doi:10.1007/s40119-021-00222-w
25. Vélez-Santamaría V, Nedkova-Hristova V, de la Prida MM, Casasnovas C. Hereditary Transthyretin Amyloidosis with Polyneuropathy: Monitoring and Management. *Int J Gen Med*. 2022;15:8677-8684. doi:10.2147/IJGM.S338430
26. *Biochemical Effect of Liver Transplantation in Two Swedish Patients with Familial Amyloidotic Polyneuropathy (FAP-MeeO)*.
27. Buxbaum JN, Brannagan T, Buades-Reinés J, et al. Transthyretin deposition in the eye in the era of effective therapy for hereditary ATTRV30M amyloidosis. *Amyloid*. 2019;26(1):10-14. doi:10.1080/13506129.2018.1554563
28. Ericzon BG, Wilczek HE, Larsson M, et al. Liver Transplantation for Hereditary Transthyretin Amyloidosis: After 20 Years Still the Best Therapeutic Alternative? *Transplantation*. 2015;99(9):1847-1854. doi:10.1097/TP.0000000000000574
29. Gertz MA, Mauermann ML, Grogan M, Coelho T. Advances in the treatment of hereditary transthyretin amyloidosis: A review. *Brain Behav*. 2019;9(9). doi:10.1002/brb3.1371
30. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, et al. *Tafamidis for Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy A Randomized, Controlled Trial.*; 2012. www.neurology.org
31. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(11):1007-1016. doi:10.1056/nejmoa1805689

32. Koike Masahisa Katsuno H. Transthyretin Amyloidosis: Update on the Clinical Spectrum, Pathogenesis, and Disease-Modifying Therapies. *Nurol Ther*. Published online 2020:317-333. doi:10.6084/m9.figshare.12841199
33. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(1):11-21. doi:10.1056/nejmoa1716153
34. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(1):22-31. doi:10.1056/nejmoa1716793
35. 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. doi:10.3109/13506129.2014.989318
36. Monteiro C, Martins da Silva A, Ferreira N, et al. Cerebrospinal fluid and vitreous body exposure to orally administered tafamidis in hereditary ATTRV30M (p.TTRV50M) amyloidosis patients. *Amyloid*. 2018;25(2):120-128. doi:10.1080/13506129.2018.1479249
37. Casal I, Monteiro S, Beirão JM. Tafamidis in hereditary ATTR amyloidosis—our experience on monitoring the ocular manifestations. *Amyloid*. 2016;23(4):262-263. doi:10.1080/13506129.2016.1236332
38. Buxbaum JN, Brannagan T, Buades-Reinés J, et al. Transthyretin deposition in the eye in the era of effective therapy for hereditary ATTRV30M amyloidosis. *Amyloid*. 2019;26(1):10-14. doi:10.1080/13506129.2018.1554563
39. Brown KM, Nair JK, Janas MM, et al. Expanding RNAi therapeutics to extrahepatic tissues with lipophilic conjugates. *Nat Biotechnol*. 2022;40(10):1500-1508. doi:10.1038/s41587-022-01334-x
40. Fleming CE, Saraiva MJ, Sousa MM. Transthyretin enhances nerve regeneration. *J Neurochem*. 2007;103(2):831-839. doi:10.1111/j.1471-4159.2007.04828.x
41. Fleming CE, Mar FM, Franquinho F, Saraiva MJ, Sousa MM. Transthyretin internalization by sensory neurons is megalin mediated and necessary for its neuritogenic activity. *Journal of Neuroscience*. 2009;29(10):3220-3232. doi:10.1523/JNEUROSCI.6012-08.2009
42. Sousa JC, Marques F, Dias-Ferreira E, Cerqueira JJ, Sousa N, Palha JA. Transthyretin influences spatial reference memory. *Neurobiol Learn Mem*. 2007;88(3):381-385. doi:10.1016/j.nlm.2007.07.006
43. Brouillette J, Quirion R. Transthyretin: A key gene involved in the maintenance of memory capacities during aging. *Neurobiol Aging*. 2008;29(11):1721-1732. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2007.04.007
44. Gomes JR, Nogueira RS, Vieira M, et al. Transthyretin provides trophic support via megalin by promoting neurite outgrowth and neuroprotection in cerebral ischemia. *Cell Death Differ*. 2016;23(11):1749-1764. doi:10.1038/cdd.2016.64
45. Santos SD, Lambertsen KL, Clausen BH, et al. CSF transthyretin neuroprotection in a mouse model of brain ischemia. *J Neurochem*. 2010;115(6):1434-1444. doi:10.1111/j.1471-4159.2010.07047.x

46. Buxbaum JN, Ye Z, Reixach N, et al. *Transthyretin Protects Alzheimer's Mice from the Behavioral and Biochemical Effects of A Toxicity*. Vol 105.; 2008. [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0712197105](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0712197105)
47. Costa R, Gonçalves A, Saraiva MJ, Cardoso I. Transthyretin binding to A-Beta peptide - Impact on A-Beta fibrillogenesis and toxicity. *FEBS Lett*. 2008;582(6):936-942. doi:10.1016/j.febslet.2008.02.034
48. Silva CS, Eira J, Ribeiro CA, et al. Transthyretin neuroprotection in Alzheimer's disease is dependent on proteolysis. *Neurobiol Aging*. 2017;59:10-14. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2017.07.002
49. Alemi M, Silva SC, Santana I, Cardoso I. Transthyretin stability is critical in assisting beta amyloid clearance— Relevance of transthyretin stabilization in Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther*. 2017;23(7):605-619. doi:10.1111/cns.12707
50. Shao J, Xin Y, Yao Y. Correlation of misfolded transthyretin in abnormal vitreous and high myopia related ocular pathologies. *Clinica Chimica Acta*. 2011;412(23-24):2117-2121. doi:10.1016/j.cca.2011.07.021
51. Liz MA, Coelho T, Bellotti V, Fernandez-Arias MI, Mallaina P, Obici L. A Narrative Review of the Role of Transthyretin in Health and Disease. *Neurol Ther*. 2020;9(2):395-402. doi:10.1007/s40120-020-00217-0
52. Koike H, Ikeda S, Takahashi M, et al. Schwann cell and endothelial cell damage in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Neurology*. 2016;87(21):2220-2229. doi:10.1212/WNL.0000000000003362
53. Kawaji T, Ando Y, Nakamura M, et al. Ocular amyloid angiopathy associated with familial amyloidotic polyneuropathy caused by amyloidogenic transthyretin Y114C. *Ophthalmology*. 2005;112(12):2212.e1-2212.e8. doi:10.1016/j.ophtha.2005.05.028
54. Rousseau A, Terrada C, Touhami S, et al. Angiographic Signatures of the Predominant Form of Familial Transthyretin Amyloidosis (Val30Met Mutation). *Am J Ophthalmol*. 2018;192:169-177. doi:10.1016/j.ajo.2018.05.023
55. Marques JH, Coelho J, Menéres MJ, Beirão JM. Monitoring the Patient with Retinal Angiopathy Associated with Hereditary Transthyretin Amyloidosis: Current Perspectives. *Clinical Ophthalmology*. 2022;16:2227-2233. doi:10.2147/OPHTH.S359312
56. Daruich A, Matet A, Moulin A, et al. Mechanisms of macular edema: Beyond the surface. *Prog Retin Eye Res*. 2018;63:20-68. doi:10.1016/j.preteyeres.2017.10.006
57. O'Hearn TM, Fawzi A, He S, Rao NA, Lim JJ. Early onset vitreous amyloidosis in familial amyloidotic polyneuropathy with a transthyretin Glu54Gly mutation is associated with elevated vitreous VEGF. *British Journal of Ophthalmology*. 2007;91(12):1607-1609. doi:10.1136/bjo.2007.119495
58. Zou X, Dong F, Zhang S, Tian R, Sui R. Transthyretin Ala36Pro mutation in a Chinese pedigree of familial transthyretin amyloidosis with elevated vitreous and serum vascular endothelial growth factor. *Exp Eye Res*. 2013;110:44-49. doi:10.1016/j.exer.2013.02.005
59. Daruich A, Matet A, Moulin A, et al. Mechanisms of macular edema: Beyond the surface. *Prog Retin Eye Res*. 2018;63:20-68. doi:10.1016/j.preteyeres.2017.10.006
60. Scholl S, Kirchhof J, Augustin AJ. Pathophysiology of macular edema. *Ophthalmologica*. 2010;224(SUPPL. 1):8-15. doi:10.1159/000315155

61. Marques JH, Coelho J, Malheiro J, Pessoa B, Beirão JM. Subclinical retinal angiopathy associated with hereditary transthyretin amyloidosis—assessed with optical coherence tomography angiography. *Amyloid*. 2021;28(1):66-71. doi:10.1080/13506129.2020.1827381
62. Beirão NM, Miranda V, Beirão I, et al. *THE USE OF INTRAVITREAL RANIBIZUMAB TO TREAT NEOVASCULAR GLAUCOMA BECAUSE OF RETINAL AMYLOID ANGIOPATHY IN FAMILIAL AMYLOIDOSIS TRANSTHYRETIN V30M RELATED*. Vol 7.; 2013.
63. Syed YY. Fluocinolone Acetonide Intravitreal Implant 0.19 mg (ILUVIEN®): A Review in Diabetic Macular Edema. *Drugs*. 2017;77(5):575-583. doi:10.1007/s40265-017-0722-4
64. Ribeiro F, Falcão MS. Off-Label Use of 0.19 mg Fluocinolone Acetonide Intravitreal Implant: A Systematic Review. *J Ophthalmol*. 2021;2021. doi:10.1155/2021/6678364
65. Haritoglou C, Mayer W, Wolf A. Fluocinolone acetonide for the treatment of diabetic macular edema. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(3):367-374. doi:10.1586/17512433.2016.1133287
66. Figueira J, Henriques J, Amaro M, Rosas V, Alves D, Cunha-Vaz J. A Nonrandomized, Open-Label, Multicenter, Phase 4 Pilot Study on the Effect and Safety of ILUVIEN® in Chronic Diabetic Macular Edema Patients Considered Insufficiently Responsive to Available Therapies (RESPOND). *Ophthalmic Res*. 2017;57(3):166-172. doi:10.1159/000455235
67. Nica M, Sousa M, Yan S Du, et al. Familial Amyloid Polyneuropathy: Receptor for Advanced Glycation End Products-Dependent Triggering of Neuronal Inflammatory and Apoptotic Pathways. *The Journal of Neuroscience*. 2001;21:7576-7586.
68. Macedo B, Magalhães J, Batista AR, Saraiva MJ. Carvedilol treatment reduces transthyretin deposition in a familial amyloidotic polyneuropathy mouse model. *Pharmacol Res*. 2010;62(6):514-522. doi:10.1016/j.phrs.2010.08.001
69. Gonçalves NP, Vieira P, Saraiva MJ. Interleukin-1 signaling pathway as a therapeutic target in transthyretin amyloidosis. *Amyloid*. 2014;21(3):175-184. doi:10.3109/13506129.2014.927759
70. Azevedo EP, Guimaraes-Costa AB, Bandeira-Melo C, et al. Inflammatory profiling of patients with familial amyloid polyneuropathy. *BMC Neurol*. 2019;19(1). doi:10.1186/s12883-019-1369-4
71. Beirão J, Miranda V, Pinheiro-Torres B, Coelho J, Menéres MJ, Menéres P. Anterior chamber flare as an objective and quantitative noninvasive method for oculopathy in transthyretin V30M amyloidosis patients. *J Ophthalmol*. 2018;2018. doi:10.1155/2018/3727543
72. Marques JH, Abreu AC, Silva N, Meireles A, Pessoa B, Beirão JM. Fluocinolone acetonide 0.19 mg implant in patients with cystoid macular edema due to irvine–gass syndrome. *Int Med Case Rep J*. 2021;14:127-132. doi:10.2147/IMCRJ.S295045
73. Kumamoto M, Fukuoka N, Kyoto T, Sapporo Niigata T. Ten Years of Experience with Liver Transplantation for Familial Amyloid Polyneuropathy in Japan: Outcomes of Living Donor Liver Transplantations. *Internal Medicine*. 2005;44(11):1151-1556.
74. Dohrn MF, Ihne S, Hegenbart U, et al. Targeting transthyretin - Mechanism-based treatment approaches and future perspectives in hereditary amyloidosis. *J Neurochem*. 2021;156(6):802-818. doi:10.1111/jnc.15233

75. Obici L, Berk JL, González-Duarte A, et al. Quality of life outcomes in APOLLO, the phase 3 trial of the RNAi therapeutic patisiran in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Amyloid*. 2020;27(3):153-162. doi:10.1080/13506129.2020.1730790
76. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al. Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):626-635. doi:10.1016/j.ophtha.2010.12.028
77. Singer MA, Sheth V, Mansour SE, Coughlin B, Gonzalez VH. Three-Year Safety and Efficacy of the 0.19-mg Fluocinolone Acetonide Intravitreal Implant for Diabetic Macular Edema: The PALADIN Study. *Ophthalmology*. 2022;129(6):605-613. doi:10.1016/j.ophtha.2022.01.015
78. Chakravarthy U, Taylor SR, Koch FHJ, Castro De Sousa JP, Bailey C. Changes in intraocular pressure after intravitreal fluocinolone acetonide (ILUVIEN): Real-world experience in three European countries. *British Journal of Ophthalmology*. 2019;103(8):1072-1077. doi:10.1136/bjophthalmol-2018-312284
79. Coelho J, Pessoa B, Meireles A. Long-term management of non-ischemic central retinal vein occlusion with fluocinolone acetonide intravitreal implant 190 µg (ILUVIEN®). *Ther Adv Ophthalmol*. 2019;11:251584141882075. doi:10.1177/2515841418820755
80. Ong SS, Walter SD, Chen X, Thomas AS, Finn AP, Fekrat S. *BILATERAL INTRAVITREAL 0.19-MG FLUOCINOLONE ACETONIDE IMPLANT FOR PERSISTENT NONDIABETIC CYSTOID MACULAR EDEMA AFTER VITRECTOMY.*; 2018.
81. Eaton Sean Koh Jaime Jimenez Christopher D Riemann AS. The USER Study: A Chart Review of Patients Receiving a 0.2 µg/day Fluocinolone Acetonide Implant for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmol Ther*. 2018;8:51-62. doi:10.6084/m9.figshare.7352066
82. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012;119(10):2125-2132. doi:10.1016/j.ophtha.2012.04.030
83. Carneiro A, Meireles A, Castro Sousa JP, Teixeira C. Clinical impact of the 0.2 µg/day fluocinolone acetonide intravitreal implant: outcomes from the ILUVIEN® clinical evidence study in Portugal . *Ther Adv Ophthalmol*. 2020;12. doi:10.1177/2515841420917768
84. Mansour SE, Kiernan DF, Roth DB, et al. Two-year interim safety results of the 0.2 µg/day fluocinolone acetonide intravitreal implant for the treatment of diabetic macular oedema: The observational PALADIN study. *British Journal of Ophthalmology*. 2021;105(3):414-419. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-315984
85. Meireles A, Goldsmith C, El-Ghrably I, et al. Efficacy of 0.2 µg/day fluocinolone acetonide implant (ILUVIEN) in eyes with diabetic macular edema and prior vitrectomy. *Eye (Basingstoke)*. 2017;31(5):684-690. doi:10.1038/eye.2016.303
86. Lebrize S, Arnould L, Bourredjem A, et al. Intraocular Pressure Changes After Intravitreal Fluocinolone Acetonide Implant: Results from Four European Countries. *Ophthalmol Ther*. 2022;11(3):1217-1229. doi:10.1007/s40123-022-00504-z
87. Steeples LR, Pockar S, Jones NP, Leal I. Evaluating the safety, efficacy and patient acceptability of intravitreal fluocinolone acetonide (0.2mcg/day) implant in the treatment of non-infectious uveitis affecting the posterior segment. *Clinical Ophthalmology*. 2021;15:1433-1442. doi:10.2147/OPHT.S216912
88. Phulke S, Kaushik S, Kaur S, Pandav SS. Steroid-induced Glaucoma: An avoidable irreversible blindness. *J Curr Glaucoma Pract*. 2017;11(2):67-72. doi:10.5005/jp-journals-10028-1226



**INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR**

