
RELATO DE CASO DE POLINEUROPATIA AMILOIDÓTICA FAMILIAR (PAF): DO PRIMEIRO SINTOMA AO DIAGNÓSTICO GENÉTICO

Rodrigo Kenedy Souza VIEIRA¹; Camila Caroline Domingues ALVERNAZ²; Elisa Araújo ULHÔA³; Analina Furtado VALADÃO⁴; Sávio Francisco ULHÔA^{5*}

1. Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil – E-mail: rodrigokenedy1@gmail.com. 2. Acadêmica do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil – E-mail: alvernazcamila@gmail.com. 3. Acadêmica do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil – E-mail: Elisaulhoa20@gmail.com. 4. Docente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. E-mail: analina.valadao@afya.com.br. 5. Docente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. E-mail: savioulhoa@gmail.com.

Recebido em: 30/09/2025 Aceito em: 03/11/2025

RESUMO: Introdução: a Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) é uma doença genética rara, autossômica dominante. De caráter progressivo e potencialmente fatal, apresenta manifestações neurológicas heterogêneas. No Brasil, a limitação de centros especializados e a escassez de conhecimento clínico sobre a enfermidade reforçam a necessidade de maior sensibilização dos profissionais de saúde. **Método:** relato de caso obtido em consultório médico, com coleta de dados de prontuário, exames laboratoriais, imunológicos e radiológicos, anamnese e exame físico detalhado. Para subsidiar a discussão, realizou-se busca estruturada nas bases PubMed, EBSCO e Periódicos CAPES, no período de 2020 a 2025, com seleção de dez artigos relevantes. **Relato de caso:** Paciente brasileiro, 74 anos, início dos sintomas aos 66 anos, apresentou evolução com parestesia, hipoestesia, fraqueza muscular e ataxia. O sequenciamento genético confirmou a mutação TTR Val50Met. Exames complementares evidenciaram polineuropatia sensitivo-motora axonal grave, sem sinais de acometimento cardíaco. Foi instituído tratamento com Tafamidis Meglumina, associado à Pregabalina, além de acompanhamento multiprofissional. **Discussão:** O caso ressaltava a dificuldade de reconhecimento precoce da PAF e os impactos clínicos, emocionais e sociais decorrentes do atraso diagnóstico. Destaca-se a necessidade de suspeição clínica em neuropatias progressivas de etiologia indefinida e a importância do acesso ampliado a exames confirmatórios, como o sequenciamento genético. **Conclusão:** o diagnóstico oportuno da PAF é fundamental para retardar a progressão da doença. A ampliação do acesso a exames genéticos, terapias específicas e acompanhamento multiprofissional, aliada à capacitação dos profissionais de saúde, constitui medida essencial para reduzir as disparidades e promover melhores desfechos clínicos e sociais.

PALAVRAS-CHAVE: Neuropatias Amiloides Familiares. Neuropatias Amiloides. Polineuropatias. Doenças Raras. Relatos de Casos.

INTRODUÇÃO

A Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) é uma patologia genética rara, de herança autossômica dominante, caracterizada pela deposição progressiva de fibrilas amiloides em diferentes tecidos, principalmente no sistema nervoso periférico. Essa condição integra o espectro das amiloidoses e apresenta elevada morbimortalidade quando não diagnosticada e tratada de forma precoce (Kato *et al.*, 2024). Sua principal etiologia está relacionada a mutações no gene da transtirretina (TTR), localizado no cromossomo 18, que codifica uma proteína transportadora de tiroxina e de retinol, sintetizada predominantemente pelo fígado (Loscalzo *et*

*Sávio Francisco ULHÔA

al., 2024). A instabilidade conformacional induzida por mutações patogênicas promove a dissociação da TTR nativa em monômeros que, por sua vez, tendem a se agregar e a formar depósitos insolúveis. Esses depósitos geram toxicidade direta aos tecidos, promovem estresse oxidativo, reduzem o suprimento sanguíneo local e culminam em degeneração axonal progressiva (Pinto *et al.*, 2023).

Dessa forma, as manifestações clínicas da PAF são heterogêneas, com espectro fenotípico que varia desde sintomas neurológicos periféricos isolados até apresentações sistêmicas complexas. Em sua forma clássica, a doença inicia-se com queixas sensitivas em extremidades distais, incluindo parestesia, hipoestesia e dor neuropática, geralmente em padrão simétrico e ascendente. Com a evolução, ocorre comprometimento motor, traduzido por fraqueza muscular, atrofia, perda da motricidade fina e ataxia, repercutindo negativamente sobre a funcionalidade e a independência para as atividades da vida diária. Alterações autonômicas também são frequentes, englobando disfunções gastrointestinais, alterações urinárias, impotência sexual e hipotensão ortostática. A deposição cardíaca de amiloide, quando presente, configura uma complicação grave, resultando em cardiomiopatia restritiva e arritmias potencialmente fatais, que constituem causa central do pior prognóstico da doença (Volpentesta *et al.*, 2024).

Epidemiologicamente, a PAF apresenta distribuição geográfica peculiar, com prevalência significativamente aumentada em regiões endêmicas como Portugal, Japão e Suécia, além de áreas específicas da América do Sul, especialmente Brasil e Argentina, onde a influência da colonização europeia exerceu papel fundamental na disseminação de variantes mutacionais do gene TTR (Roos; Wärmländer, 2024; Delgado *et al.*, 2025). No Brasil, estima-se a existência de cerca de cinco mil casos, número provavelmente subestimado em virtude do elevado índice de subdiagnóstico, reflexo da inespecificidade clínica inicial e da baixa familiaridade de profissionais de saúde com a patologia (Cruz *et al.*, 2019). O diagnóstico da PAF é desafiador, uma vez que a diversidade fenotípica e a sobreposição de sintomas com polineuropatias mais prevalentes, como a diabética, alcoólica e inflamatória, dificultam o reconhecimento precoce (Loscalzo *et al.*, 2024). Embora a confirmação dependa de métodos avançados, como exames histopatológicos, eletroneuromiográficos e, sobretudo, do sequenciamento genético, o acesso a essas tecnologias ainda é limitado em muitos contextos, retardando a instituição de terapias modificadoras da doença (Adams *et al.*, 2020; Hebrard *et al.*, 2024). Tal atraso diagnóstico impacta diretamente a sobrevida, que pode ser reduzida para

menos de dez anos após o início dos sintomas na ausência de tratamento adequado (Pinto *et al.*, 2023).

Assim, o presente estudo tem como objetivo relatar o percurso clínico e diagnóstico de um paciente portador de PAF, enfatizando as manifestações neurológicas progressivas, as estratégias terapêuticas empregadas e os desafios enfrentados até a confirmação da doença.

MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de uma pesquisa com delineamento observacional do tipo relato de caso. Para a sua elaboração, o recrutamento do participante foi realizado em consultório médico do geriatra acompanhante do caso. Os pesquisadores entraram em contato com o paciente para agendamento do encontro domiciliar. No primeiro encontro, os pesquisadores informaram a ele a proposta e a dinâmica do projeto, bem como os benefícios e os riscos associados, a fim de obter o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE, presente no APÊNDICE A). A coleta de dados foi realizada por meio de acesso à cópia do prontuário médico e aos resultados dos exames laboratoriais, imunológicos e radiológicos. Foi realizada uma anamnese, baseada em um formulário elaborado pelos autores da pesquisa (APÊNDICE B), focada em antecedentes pessoais e familiares, bem como na história da moléstia atual. Além disso, foi aplicado um exame físico completo, focado no sistema neurológico, o qual incluiu testes de força, teste de Romberg (estático e dinâmico) e avaliação de sensibilidade (térmica, vibratória e dolorosa), com o uso de tubos de ensaio, algodão, diapasão e estesiômetro.

Para a elaboração da discussão, foi realizada uma busca estruturada em bases de dados científicas PubMed, EBSCO e Periódicos CAPES, considerando o intervalo temporal de 2020 a 2025, com prioridade para artigos mais recentes. Foram empregados descritores provenientes dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e do Medical Subject Headings (MeSH): “Amyloid Neuropathies, Familiar”, “Amyloid Neuropathies”, “Rare Diseases”, “Review (publication type)” e “Case Reports (publication type)”. Para refinar os resultados e excluir estudos centrados exclusivamente em manifestações cardíacas, aplicou-se o operador booleano “NOT Cardiomyopathy”, de modo a privilegiar publicações direcionadas à polineuropatia. Os critérios de inclusão adotados foram: disponibilidade gratuita e integral do texto em meio eletrônico, pertinência temática aferida a partir da leitura do título e, quando necessário, do resumo, além da adequação aos idiomas português, inglês ou espanhol. Após a aplicação dos

filtros e critérios definidos, foram selecionados dez artigos, sendo cinco provenientes da PubMed, quatro da EBSCO e um do Periódicos CAPES. Esses trabalhos compuseram o referencial utilizado para fundamentar a análise crítica e orientar a discussão do presente estudo.

RESULTADOS

Paciente do sexo masculino, de etnia branca, brasileiro, mineiro, descendente de segunda geração de italianos, casado, previamente hígido e aposentado na área siderúrgica, procurou atendimento com neurologista em 2016, aos 66 anos de idade, devido à apresentação de sintomas de parestesia e hipoestesia nas extremidades dos membros superiores, não associados a demais queixas e nem a fatores de melhora ou de piora. A princípio, foram descartados diagnósticos relevantes epidemiologicamente e causadores de polineuropatias sensitivas, sobretudo Diabetes Mellitus e Síndrome do Túnel do Carpo, por meio de exames como glicemia de jejum e hemoglobina glicada, os quais se revelaram normais. Diante disso, o neurologista optou pela prescrição do medicamento Pregabalina, 75 mg por dia, para alívio sintomático da condição.

Nos quatro anos subsequentes, o paciente relatou que a medicação resultou em melhora parcial de seus sintomas. Porém, seu quadro clínico evoluiu rapidamente, com piora da parestesia e da hipoestesia, além de uma redução significativa da força nas extremidades, não apenas dos membros superiores, mas também dos inferiores. Por esse motivo, o paciente procurou diversos especialistas, o que incluiu mais de cinco neurologistas, realizando várias avaliações médicas e exames laboratoriais periódicos, em diferentes instituições de saúde e cidades. Contudo, nenhum resultado conseguiu determinar um diagnóstico preciso, nem instituir tratamento específico para cura dessa condição.

Em 2020, aos 70 anos de idade, o paciente buscou a avaliação de mais um neurologista, devido à piora substancial de suas queixas e ao aparecimento de uma nova manifestação: a ataxia sensitiva (a qual prejudicou sua funcionalidade, incluindo a prática de atividades físicas). Coletada a história clínica, o profissional suspeitou de Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) e solicitou o exame de sequenciamento do gene TTR, utilizando uma amostra da mucosa oral. O diagnóstico foi confirmado em agosto do mesmo ano, após o envio do DNA do paciente (swab bucal) para análise em São Paulo, cujo exame constatou mutação no gene TTR, variante Val50Met (Figura 1). O tratamento com a medicação Tafamidis Meglumina 20 mg/dia foi

iniciado dois meses após o diagnóstico, por intermédio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) do Sistema Único de Saúde (SUS). Além disso, o paciente continuou o uso da Pregabalina 75 mg/dia, conforme a prescrição em 2016, e iniciou o uso de Rosuvastatina 20 mg/dia, em razão de um quadro de dislipidemia adjacente. O paciente negou possuir outras comorbidades e utilizar demais medicações contínuas. Também afirmou desconhecer a existência de outros membros de sua família portadores de PAF ou de doenças genéticas.

Figura 1 - Resultado do exame genético de sequenciamento do gene TTR.

Sumário clínico: Polineuropatia axonal sensitiva.
Material: DNA extraído de SWAB bucal enviado ao laboratório.
Entrada no laboratório: 03/08/2020
Liberação do resultado: 22/08/2020

Exame: Amiloidose Familiar (sequenciamento do gene TTR)

Resultado

Diagnóstico: Suscetibilidade para a amiloidose associada ao gene TTR. (OMIM # 105210)

Gene	Posição	Variação	Consequência	Cópias
TTR	chr18:31.592.974	G > A	p.Val50Met ENST00000237014	Heterozigose (1 cópia)

5 Patológico

Comentários

A análise molecular por sequenciamento de nova geração foi realizada para investigar se existem variantes potencialmente patogênicas no gene TTR (Transferrina, OMIM # 176300), tendo se identificado em heterozigose (uma cópia alterada):

- A variante Chr18:31.592.974 G>A (ou alternativamente, c.148G>A - ENST00000237014), que promove a substituição do aminoácido valina na posição 50 por metionina (p.Val50Met, previamente conhecida como p.Val30Met, ou V30M). Esta variante encontra-se presente em heterozigose em 26 entre cerca de 141 mil indivíduos brasileiros e estrangeiros (aproximadamente 1/5.400 indivíduos) e já foi inúmeras vezes associada ao quadro de polineuropatia amiloidótica

*Fonte: arquivo pessoal.

Além do exame genético, foram realizados exames laboratoriais, sem alterações, exceto pela constatação de dislipidemia. A avaliação cardíaca foi realizada por meio de

eletrocardiograma e de ecocardiograma, também normais. Ao estudo eletroneuromiográfico, foi evidenciado polineuropatia sensitivo-motora desmielinizante com degeneração axonal grave, simétrica, sem bloqueio de condução ou dispersão temporal (Figura 2).

Figura 2 - Resultado do exame de eletroneuromiografia.

Relatório de Eletroneuromiografia

Paciente: [REDACTED], 73 anos

Data: [REDACTED]

Suspeita diagnóstica: " polineuropatia amiloidótica familiar "

Condições técnicas:

Exame realizado com equipamento Neurosoft, em boas condições técnicas e com adequada colaboração da paciente.

Nos estudos das conduções nervosas foram utilizados eletrodos de superfície, sendo a calibração e filtros variáveis conforme os nervos examinados.

Na eletromiografia foram utilizados eletrodos de agulha monopolar descartável, com calibração e filtros variáveis conforme os músculos examinados.

Impressão

Estudo de Condução Nervosa Motora ANORMAL devido potencial de ação muscular composto com latência distal aumentada, amplitude e velocidade de condução nervosa diminuída em mediano bilaterais.

Não há resposta no PAMC nos nervo Tibial e Fibular bilaterais.

Onda F ANORMAL devido ausência de resposta nos nervos Tibial e Fibular bilateralmente.

Estudo de Condução Nervosa Sensitiva ANORMAL devido ausência de resposta nos MMII.

Eletromiografia de agulha ANORMAL devido sinais de desnervação crônica (potencial de ação da unidade motora com recrutamento diminuído, amplitude e/ou duração aumentadas) nos músculos analisados (vide tabela em anexo).

Conclusão

Estudo eletroneuromiográfico dos membros superiores e inferiores evidencia **polineuropatia sensitivo-motora desmielinizante com degeneração axonal grave, simétrica**, sem bloqueio de condução ou dispersão temporal, como pode ser encontrado polineuropatias genéticas, entre outras causas.

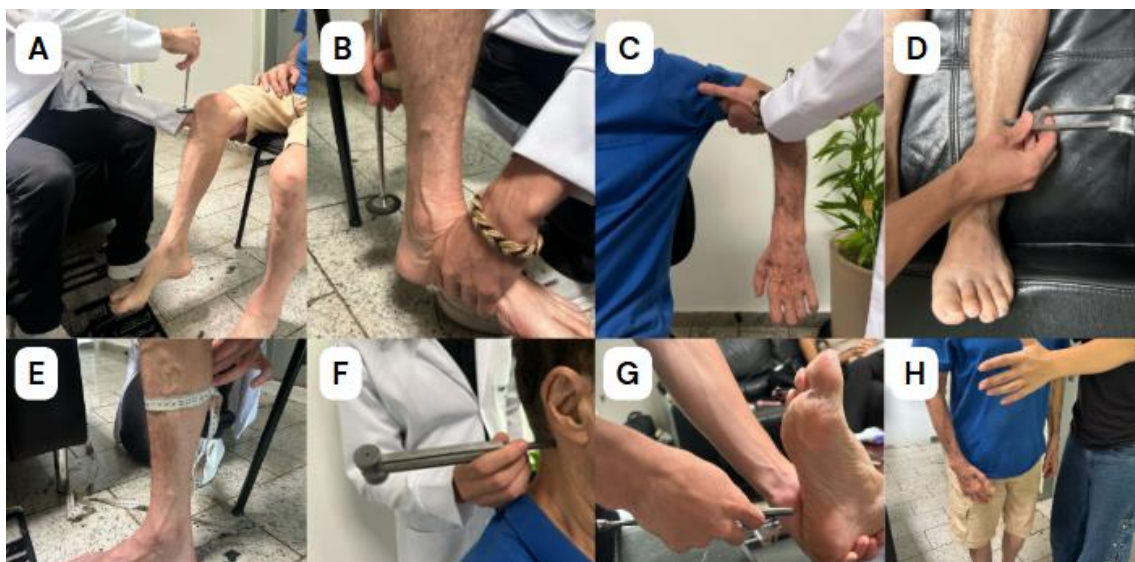
Correlacionar com o quadro clínico.

*Fonte: arquivo pessoal.

Em 2024, os pesquisadores entraram em contato com o paciente, sob a orientação do médico geriatra responsável pelo acompanhamento do caso. Sendo assim, o relato foi elaborado a partir de visitas domiciliares e da realização de um exame físico minucioso, com ênfase no sistema neurológico (Figura 3). O paciente apresentou marcha escarvante, caracterizada por dificuldades no deslocamento, com indícios de distúrbios na coordenação motora. No teste de equilíbrio estático, o teste de Romberg foi positivo, evidenciando prejuízo no equilíbrio, sobretudo sem apoio e imediatamente ao fechar os olhos, indicando comprometimento do sistema nervoso central e não de síndromes vestibulares ou cerebelares. A avaliação dos doze

pares de nervos cranianos não revelou anormalidades. A testagem dos reflexos tendinosos revelou diminuição do reflexo patelar direito e abolição do esquerdo. O reflexo aquileu estava diminuído à direita e abolido à esquerda, assim como o reflexo tricipital. O reflexo de Babinski estava ausente, sugerindo ausência de lesões piramidais. A avaliação da sensibilidade revelou perda sensitiva significativa, seguindo o padrão típico das neuropatias periféricas. O acometimento das sensibilidades térmica, vibratória, tátil e dolorosa foi identificado nos membros superiores e inferiores, com maior prejuízo no membro inferior direito e no membro superior esquerdo. Foi observado que os acometimentos eram mais acentuados nas extremidades.

Figura 3 - Realização do exame físico geral e neurológico no paciente.



*Fonte: arquivo pessoal.

****Nota:** A - Teste de reflexo patelar; B - Teste de reflexo aquileu; C - Teste de reflexo tricipital; D - Avaliação de sensibilidade vibratória; E - Medida de circunferência de panturrilha; F- Teste de Rinne; G - Teste de Babinski; H - Teste de Romberg.

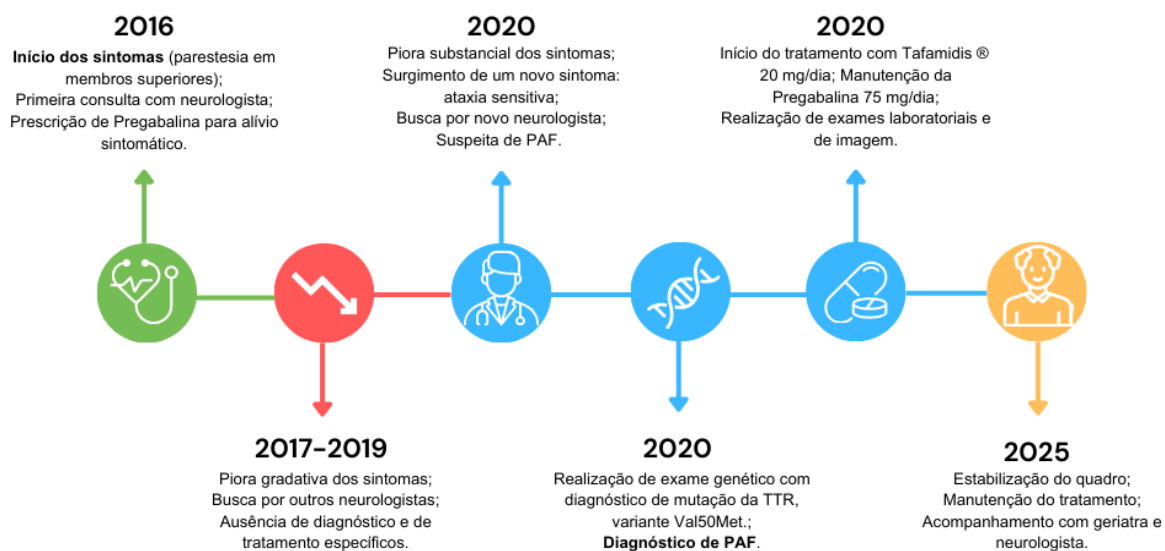
Em relação à força muscular, o teste de Mingazzini para membros superiores não apresentou alterações. No entanto, ao realizar o teste de Barré, o paciente demonstrou dificuldade para manter a perna esquerda elevada, necessitando de maior esforço muscular para mantê-la. Além disso, os testes de Rinne e Weber foram positivos, indicando ausência de alterações na condução óssea e aérea. Portanto, esse conjunto de achados clínicos sugere um comprometimento neurológico com envolvimento de vias sensoriais e motoras, além de distúrbios no equilíbrio. Os sinais vitais e os demais sistemas, como cardiovascular e

respiratório, estavam normais.

No que diz respeito ao impacto na qualidade de vida, o paciente mencionou que deixou de realizar algumas atividades por causa da patologia e que o quadro afetou principalmente a prática de exercícios físicos, como ciclismo e corrida, modalidades que ele praticava antes do início dos sintomas. Além disso, relatou dificuldades em realizar tarefas que exigem motricidade fina, como calçar sapatos, escrever, abrir garrafas e subir escadas, utilizando uma bengala ocasionalmente. O paciente negou a presença de tremores, de cefaleia, de alterações nas percepções visuais, olfativas e gustativas, e não apresenta histórico de cardiopatias ou doenças respiratórias. Apesar das alterações sensitivas-motoras e da redução da motricidade fina, da força e da sensibilidade, o paciente alegou independência para as atividades da vida diária, como tomar banho, preparar refeições, sair de casa, fazer compras, organizar suas finanças e dirigir.

Quanto ao impacto financeiro da patologia, o paciente informou que o medicamento Tafamidis Meglumina, cujo custo é de aproximadamente 40 mil reais mensais, continuou sendo disponibilizado gratuitamente pelo SUS. Ele seguiu acompanhamento regular com neurologista, cardiologista e geriatra, realizando exames, como eletrocardiograma e ecocardiograma, durante as avaliações anuais, os quais revelaram normalidade até o presente momento. Negou acompanhamento com fisioterapeuta, psicólogo, fonoaudiólogo ou demais profissionais de saúde. O paciente possui plano de saúde vinculado à empresa na qual se aposentou, o qual cobre a maior parte dos custos com consultas e exames desde antes de 2016, o que lhe confere sentimento de privilégio. Por fim, no que tange aos seus sentimentos em relação à doença, o paciente manifestou ansiedade quanto à possível deterioração de seu quadro clínico, especialmente se ocorrer de forma abrupta. Cabe ressaltar que o paciente demonstra grande interesse em compreender sua patologia, realizando constantemente pesquisas sobre a doença, possíveis tratamentos e os estudos mais recentes acerca da PAF. A linha do tempo da evolução do quadro clínico deste relato de caso se encontra na Figura 4 e o relatório médico do paciente, em 2024, se encontra na Figura 5.

Figura 4 - Linha do tempo da evolução do paciente.



*Fonte: Autoria própria. **Figura 5 - Relatório médico neurológico.**

Relatório Médico

Paciente: [REDACTED]

Idade: 73 anos

Diagnóstico: Amiloidose Hereditária (polineuropatia Amiloidótica Familiar – PAF)

1. Histórico Clínico:

O [REDACTED], 73 anos, foi diagnosticado com Amiloidose Hereditária (Polineuropatia Amiloidótica Familiar - PAF). A condição foi identificada em estágio avançado e atualmente o paciente encontra-se no estágio II de Coutinho. O paciente apresenta polineuropatia progressiva com comprometimento motor e sensorial significativo.

2. Estágio de Coutinho:

- Estágio de Coutinho II:
 - Progressão da polineuropatia.
 - Consegue caminhar com auxílio.

3. Avaliação Neurológica:

- Comprometimento Motor:
 - Progressão do comprometimento motor nos membros inferiores.
 - Fraqueza muscular distal nos membros superiores.
- Incapacidade de Neuropatia Periférica:
 - Grau IIIa, conforme avaliação clínica.
 - Perda sensorial severa nas extremidades, especialmente nas mãos e pés.

[REDACTED], 19 de Julho de 2024

[REDACTED]

*Fonte: Arquivo pessoal.

DISCUSSÃO

O vasto espectro de possibilidades de manifestações clínicas dos pacientes portadores de PAF dificulta a identificação precoce da doença e, por consequência, o seu tratamento. Tal obstáculo se traduz como potencial prejuízo na qualidade de vida e na sobrevivência desses pacientes. Portanto, visando demonstrar suas possibilidades de fenótipos, segue abaixo um quadro comparativo entre o caso clínico deste trabalho e diferentes relatos de casos identificados na literatura.

Quadro 3 - Comparação entre as características de relatos de casos encontrados na literatura.

CITAÇÃO	SEXO	IDADE	CLÍNICA	MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO	NOME DO DIAGNÓSTICO	TEMPO ENTRE INÍCIO DOS SINTOMAS E DIAGNÓSTICO

Este artigo	M	70	Dormência, formigamento e perda de sensibilidade nos membros superiores; piora progressiva com fraqueza nos membros superiores e inferiores; ataxia; impacto na motricidade fina e funcionalidade	Sequenciamento do gene TTR a partir da mucosa oral	Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF), TTR, variante Val50Met	4 anos (2016-2020)
Adam <i>et al.</i> (2020)	M	78	Palidez, baixo peso, edema periférico, arritmia, sopro sistólico	Ecocardiograma, cintilografia, ressonância magnética, sequenciamento do gene TTR	Amiloidose cardíaca tipo transtirretina (ATTRwt)	5 anos
Junqueira; Mestre (2024)	M	68	Perda de peso abrupta, diarreia, perda de sensibilidade nos pés, distúrbios na marcha	Biópsia da glândula salivar	Polineuropatia amiloide adquirida	4 anos
Keh <i>et al.</i> (2022)	M	67	Fraqueza bilateral, arreflexo global, perda de sensibilidade vibracional, perda de sensibilidade tátil, ataxia sensorial	Biópsia do nervo sural, biópsia da pele, teste genético	Amiloidose familiar (mutação V30M no gene TTR)	2 anos
Lee <i>et al.</i> (2022)	M	64	Perda de peso, dormência, queimação nas mãos e pés, diarreia, fraqueza, urgência miccional, disfunção erétil	Biópsia, espectrometria de massa, teste genético	Amiloidose TTR hereditária (hATTR)	18 meses
Lino <i>et al.</i> (2021)	M	67	Perda de peso, dormência, incapacidade de andar, arreflexia global, atrofia muscular	ENMG, biópsia do nervo sural	Amiloidose familiar (TTR)	2 anos
Pidello <i>et al.</i> (2020)	M	62	Neuropatia progressiva, hipotensão ortostática, sintomas cardíacos	Ecocardiograma, biópsia do coração explantado	Amiloidose familiar (PAF)	6 anos
Rohatgi <i>et al.</i> (2022)	M	45	Dor neuropática periférica, surdez, bloqueio cardíaco completo, neuropatia sensitivo-motora	Biópsia do nervo sural, análise genética	Amiloidose familiar (PAF)	5 meses
Toppeta <i>et al.</i> (2023)	M	60	Diarreia crônica, hipotensão ortostática, má absorção, perda de peso	Biópsia, teste genético	Amiloidose transtirretina (ATTRv)	Não especificado
Ungericht <i>et al.</i> (2023)	M	56 e 73 (dois pacientes)	Fraqueza muscular, parestesia, câibras, neuropatia periférica progressiva	Biópsia muscular, cintilografia	Amiloidose transtirretina variante (ATTRv)	Paciente 1: <1 ano; Paciente 2: 2 anos

Zaki <i>et al.</i> (2024)	M	65	Síndrome do túnel do carpo bilateral, fraqueza, formigamento, perda de sensibilidade nas extremidades	Ressonância magnética cardíaca, biópsia do nervo	Amiloidose cardíaca	7 anos
---------------------------	---	----	---	--	---------------------	--------

*Fonte: autoria própria.

**Nota: M = Masculino; F = Feminino.

Ao analisar o caso do paciente em questão e compará-lo com os relatos encontrados na literatura, observam-se tanto semelhanças quanto diferenças importantes. O paciente deste estudo é do sexo masculino e possui 70 anos ao diagnóstico, características que são comuns nos casos relatados em diversos trabalhos, como Adam *et al.* (2020), Junqueira; Mestre (2024) e Keh *et al.* (2022), os quais descrevem predominantemente pacientes masculinos, com idades variando entre 60 e 78 anos.

Em relação à apresentação clínica, o paciente apresenta sintomas clássicos da PAF, como dormência, formigamento, perda de sensibilidade nos membros superiores e fraqueza progressiva nos membros inferiores, além de ataxia, os quais são consistentes com os quadros descritos por Lee *et al.* (2022), Keh *et al.* (2022), Lino *et al.* (2021) e Pidello *et al.* (2020), todos relatando neuropatia sensitivo-motora, perda de sensibilidade e distúrbios motores como sinais predominantes da doença.

A forma como o diagnóstico foi realizado também está alinhada com os métodos usados na literatura. O sequenciamento genético do gene TTR a partir da mucosa oral foi a abordagem escolhida, sendo semelhante ao método utilizado em outros relatos, como Keh *et al.* (2022), Lino *et al.* (2021) e Lee *et al.* (2022), que também realizaram diagnóstico por meio de teste genético para a confirmação de mutações no gene transtirretina. Além disso, o tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 4 anos, o que se alinha aos relatos de Keh *et al.* (2022), que documenta um tempo de diagnóstico de 2 anos, e de Pidello *et al.* (2020), que descreve um período de 6 anos, demonstrando que, apesar das variações, o diagnóstico da PAF costuma ocorrer após um tempo considerável desde o início dos sintomas, o que é um desafio no manejo da doença.

No entanto, existem ainda diferenças notáveis quando se compara o paciente com outros relatos. O paciente em questão não apresenta sinais típicos de comprometimento cardíaco, como arritmias ou sopro sistólico, frequentemente encontrados em casos de amiloidose cardíaca, como observado em Adam *et al.* (2020) e Zaki *et al.* (2024), que

descrevem quadros cardíacos associados à PAF. Além disso, não há a presença de diarreia crônica ou hipotensão ortostática, que são sintomas descritos em outros casos de PAF com envolvimento visceral, como nos estudos de Toppeta *et al.* (2023) e de Pidello *et al.* (2020), em que esses sinais foram identificados como indicadores importantes da progressão da doença. Tais diferenças podem refletir a variação clínica da PAF, que se manifesta de maneira diversa dependendo da mutação genética envolvida, do órgão afetado e da evolução da doença ao longo do tempo, conforme sugerem os achados de Junqueira; Mestre (2024) e Rohatgi *et al.* (2022), que também relataram diferenças no envolvimento de sistemas distintos.

CONCLUSÃO

O caso relatado evidencia não apenas os desafios clínicos inerentes à Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF), mas também as repercussões emocionais, sociais e financeiras que a doença impõe ao paciente. Observa-se, desde o aparecimento dos primeiros sintomas até a definição diagnóstica, que o longo percurso percorrido pode gerar angústia, ansiedade e incertezas quanto à evolução clínica. Ademais, o acesso a consultas especializadas, exames complementares e, sobretudo, ao diagnóstico genético, envolve barreiras estruturais e financeiras que ainda restringem a investigação adequada a uma parcela privilegiada da população brasileira. Nesse contexto, o prognóstico do paciente passa a depender não apenas de fatores clínicos, mas também de condições socioeconômicas, geográficas e da existência de políticas públicas efetivas que garantam equidade no acesso ao diagnóstico e ao tratamento. Assim, o presente relato reforça a importância da ampliação da rede de atenção à saúde, do fortalecimento da capacitação profissional e da incorporação de estratégias que reduzam desigualdades, assegurando um cuidado integral e centrado no paciente.

CASE REPORT OF FAMILIAL AMYLOIDOTIC POLYNEUROPATHY (FAP): FROM THE FIRST SYMPTOM TO GENETIC DIAGNOSIS

ABSTRACT: Introduction: Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP) is a rare, autosomal dominant genetic disease resulting from mutations in the transthyretin (TTR) gene. Progressive and potentially fatal, it presents heterogeneous neurological manifestations, which hinder early diagnosis and compromise prognosis. In Brazil, the limited number of specialized centers and the lack of clinical knowledge about the disease reinforce the need for greater awareness among healthcare professionals. **Method:** Case report obtained in a physician's office, with

data collection through medical records, laboratory, immunological, and radiological tests, structured history taking, and detailed physical examination, with an emphasis on neurological issues. To support the discussion, a structured search was conducted in the PubMed, EBSCO, and CAPES Journals databases, from 2020 to 2025, with ten relevant articles selected. **Case report:** A 74-year-old Brazilian patient, whose symptoms began at age 66, presented with paresthesia, hypoesthesia, muscle weakness, and ataxia. Genetic sequencing confirmed the TTR Val50Met mutation. Additional tests revealed severe axonal sensorimotor polyneuropathy, with no signs of cardiac involvement. Treatment with tafamidis meglumine combined with pregabalin was instituted, in addition to multidisciplinary monitoring. **Discussion:** This case highlights the difficulty in early recognition of FAP and the clinical, emotional, and social impacts resulting from delayed diagnosis. It highlights the need for clinical suspicion in progressive neuropathies of unknown etiology and the importance of expanded access to confirmatory tests, such as genetic sequencing. It also highlights the socioeconomic and geographic barriers that interfere with diagnosis and treatment, exacerbating health inequalities. **Conclusion:** Timely diagnosis of FAP is essential to slow disease progression and improve patients' quality of life. Expanding access to genetic testing, specific therapies, and multidisciplinary monitoring, combined with training for healthcare professionals, is an essential measure to reduce disparities and promote better clinical and social outcomes.

KEYWORDS: Amyloid Neuropathies, Familial. Amyloid Neuropathies. Polyneuropathies. Rare Diseases. Case Reports.

REFERÊNCIAS

- ADAM, R.; MUNTEANU, A.; MITITELU, R.; ONCIUL, S.; DELEANU, D.; ILIESCU, V. A. *et al.* Severe Aortic Stenosis and ATTRwt Amyloidosis – Beware in the Aging: A Case Report and Review of the Literature. **Clinical Interventions in Aging**, [s. l.], v. 15, p. 1863–1872, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/CIA.S265103>. Acesso em: 8 jan. 2025.
- ADAMS, D.; ANDO, Y.; BEIRÃO, J. M.; COELHO, T.; GERTZ, M. A.; GILLMORE, J. D. *et al.* Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. **Journal of Neurology**, [s. l.], v. 268, n. 6, p. 2109–2122, 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-019-09688-0>. Acesso em: 16 mar. 2025.
- CRUZ, M. W.; PINTO, M. V.; PINTO, L. F.; GERVAIS, R.; DIAS, M.; PEREZ, C. *et al.* Baseline disease characteristics in Brazilian patients enrolled in Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS). **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [s. l.], v. 77, n. 2, p. 96–100, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/mbDJcRLh3thsmkJtS4jYSVJ/?lang=en>. Acesso em: 14 mar. 2025.
- DELGADO, D.; DABBOUS, F.; SHIVAPPA, N.; MAZHAR, F.; WITTBRODT, E.; SHRIDHARMURTHY, D. *et al.* Epidemiology of transthyretin (ATTR) amyloidosis: a systematic literature review. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, [s. l.], v. 20, n. 1, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39021317/>. Acesso em: 15 mar. 2025.
- HEBRARD, B.; BABONNEAU, M.-L.; CHARRON, P.; CONSOLINO, E.; DAURIAT, B.; DUPIN-DEGUINE, D. *et al.* Improving genetic testing pathways for transthyretin amyloidosis in France: challenges and strategies. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, [s. l.], v. 19, n. 1, 2024. Disponível em: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-024-03370-z>. Acesso em: 8 mar. 2025.
- JUNQUEIRA, B.; MESTRE, C. Iatrogenic Amyloid Polyneuropathy Following Domino Liver Transplantation: A Case Report. **Cureus**, [s. l.], v. 16, n. 2, p. e53605, 2024. Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/216735-iatrogenic-amyloid-polyneuropathy-following-domino-liver-transplantation-a-case-report#!/>. Acesso em: 8 abr. 2025.
- KATO, S.; AZUMA, M.; HORITA, N.; UTSUNOMIYA, D. Monitoring the Efficacy of Tafamidis in ATTR Cardiac Amyloidosis by MRI-ECV: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Tomography**, [s. l.], v. 10, n. 8, p. 1303–1311, 2024. Disponível em: Acesso em: 8 mar. 2025.

KEH, R. Y.; FITZGERALD, D.; GREEN, R.; RONCAROLI, F.; LAVIN, T. Hereditary transthyretin amyloidosis presenting with neuropathy and a bullous rash. **British Journal of Hospital Medicine**, [s. l.], v. 83, n. 1, p. 1-4, 2022. Disponível em: <https://www.magonlinelibrary.com/doi/full/10.12968/hmed.2021.0370>. Acesso em: 6 fev. 2025.

LEE, A.; FINE, N. M.; BRIL, V.; DELGADO, D.; HAHN, C. Hereditary transthyretin amyloidosis: a case report. **Journal of Medical Case Reports**, [s. l.], v. 16, n. 248, 2022. Disponível em: <https://jmedicalcasereports.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13256-022-03437-0>. Acesso em: 12 jan. 2025.

LOSCALZO, J.; FAUCI, A. S.; KASPER, D. L.; HAUSER, S. L.; LONGO, D. L.; JAMESON, J. L. **Medicina Interna de Harrison**. 21^a ed. Porto Alegre: Grupo A, 2024.

PIDELLO, S.; SIMONATO, E.; ORZAN, F.; FREA, S.; BARRECA, A.; RINALDI, M. *et al.* Interventricular Septal Rupture in a 62-Year-Old Man With Familial Amyloid Polyneuropathy. **Texas Heart Institute Journal**, [s. l.], v. 47, n. 4, p. 302–305, 2020. Disponível em: <https://thij.kglmeridian.com/view/journals/thij/47/4/article-p302.xml>. Acesso em: 16 mar. 2025.

PINTO, M. V.; FRANÇA, M. C.; GONÇALVES, M. V. M.; MACHADO-COSTA, M. C.; FREITAS, M. R. G.; GONDIM, F. A. A. *et al.* Brazilian consensus for diagnosis, management and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis with peripheral neuropathy: second edition. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [s. l.], v. 81, n. 3, p. 308–321, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37059440/>. Acesso em: 16 mar. 2025.

ROHATGI, S.; NIRHALE, S.; MANOHAR, P.; RAO, P.; NAPHADE, P.; KHAN, F. M. A. *et al.* Novel transthyretin gene mutation in familial amyloid neuropathy in India: Case. **Annals of African medicine**, India, v. 21, n. 3, p. 296–298, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36204920/>. Acesso em: 3 mar. 2025.

ROOS, P. M.; WÄRMLÄNDER, S. Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR) with Polyneuropathy Clusters Are Located in Ancient Mining Districts: A Possible Geochemical Origin of the Disease. **Biomolecules**, [s. l.], v. 14, n. 6, p. 652–652, 2024. Disponível em: <https://typeset.io/papers/hereditary-transthyretin-amyloidosis-hattr-with-59vpfbq9s>. Acesso em: 6 mar. 2025.

TOPPETA, A.; DELL'ERA, A.; MOLTENI, P.; ARDIZZONE, S. Severe chronic diarrhoea caused by hereditary transthyretin amyloidosis. **BMJ Case Reports**, [s. l.], v. 16, n. 10, p. e256673, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10583022/>. Acesso em: 25 mar. 2025.

UNGERICHT, M.; WANSCHITZ, J.; KROISS, A. S.; RÖCKEN, C.; SCHUETZ, T.; MESSNER, M. *et al.* Amyloid myopathy: expanding the clinical spectrum of transthyretin amyloidosis—case report and literature review. **Journal of Nuclear Cardiology**, [s. l.], v. 30, n. 4, p. 1420–1426, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35581484/>. Acesso em: 20 mar. 2025.

VOLPENTESTA, E.; KHAROUBI, M.; DONADIO, C.; REBIAI, K.; FANEN, P.; FUNALOT, B. *et al.* Phenotype and prognostic factors in geriatric and non-geriatric patients with transthyretin cardiomyopathy. **ESC Heart Failure**, [s. l.], v. 11, n. 6, p. 3814–3832, 2024. Disponível em: Acesso em: 8 mar. 2025.

ZAKI, N.; MILLER, N. J.; FROSK, P.; SHARMA, A. Hereditary transthyretin amyloidosis presenting with carpal tunnel syndrome. **Canadian Medical Association Journal**, [s. l.], v. 196, n. 3, p. 95–99, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38286493/>. Acesso em: 8 abr. 2025.

APÊNDICES

APÊNDICE A: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)



**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA RELATO DE CASO
MODELO PARA ADULTO**

Título da pesquisa: **DIAGNÓSTICO RARO DE POLINEUROPATIA AMILOIDÓTICA FAMILIAR (PAF) NO LESTE DE MINAS GERAIS: relato de caso e revisão de literatura**

Pesquisador(a) Responsável: **Sérvio Francisco Ulião**

Telefone(s) de contato: **(31) 99124-8855**

E-mail: **saviouliho@gmail.com**

Período total de duração da pesquisa **28 / 02 / 24 a 01 / 07 / 24**

1. Eu, **[Redacted]**, estou sendo convidado (a) a permitir que o meu caso clínico seja estudado e publicado pelos pesquisadores **Elisa Araújo Ulião, Camilla Caroline Rommelp, Anthony Rodrigo Kennedy, Souza, Vieira, Sérgio Francisco Ulião** na forma de um relato de caso, em encontros científicos e acadêmicos além da possível publicação em revista científica;
2. O objetivo dessa pesquisa é relatar um caso raro da doença Polineuropatia Amiloidótica Familiar;
3. Minha participação incluirá responder às perguntas feitas pelos pesquisadores para fornecer informações acerca da história clínica da minha doença, autorizar a coleta dos dados dos resultados de exames que realizei e das informações contidas na cópia do meu prontuário médico sobre a minha doença;
4. Ao participar desta pesquisa posso não ter benefícios diretos, mas possíveis benefícios da realização desse estudo, quando existirem, serão compartilhados e discutidos comigo. As informações que serão avaliadas poderão ampliar o conhecimento sobre a minha doença e com isso os médicos e outros profissionais da saúde terão mais informações para cuidar de outros pacientes com a mesma doença;
5. Os riscos ou desconfortos que podem me ocorrer, se eu concordar em participar desse estudo estão relacionados (1) à quebra accidental de confidencialidade, a qual pode trazer danos materiais e morais ao participante e a terceiros, (2) à criação de expectativas irreais de que essa pesquisa possa melhorar a minha situação clínica e (3) ao risco de desconforto emocional e/ou psicológico ao relatar a história de sua doença. Foi informado (a) também que minha identidade não será revelada, ou seja, meu nome e dados pessoais não irão aparecer na divulgação desse trabalho;
6. Estou ciente de que os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios de Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução nº. 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, e, portanto, esta pesquisa não oferece riscos à minha dignidade. Ao participar não irei sofrer nenhum preconceito, discriminação ou desigualdade social;
7. Tenho liberdade de não querer participar desse estudo agora ou em qualquer parte da pesquisa, sem qualquer prejuízo. Sempre que quiser poderei pedir mais informações sobre esse estudo



através do telefone dos pesquisadores;

8. Não terei nenhum tipo de despesa se escolher participar desta pesquisa, também não terei nenhum ganho material por aceitar participar. Se por causa dessa pesquisa, eu tiver alguma despesa, essa será reembolsada pelos responsáveis por essa pesquisa;
9. Qualquer dúvida quanto aos meus direitos como participante desta pesquisa, ou se sentir que fui colocado (a) em riscos não previstos, eu poderei contatar um Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos para esclarecimentos.

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO

Li as informações acima, recebi as explicações sobre a natureza, os riscos e benefícios do projeto. Compreendi-me a colaborar voluntariamente e compreendo que posso retirar meu consentimento e interrompê-lo a qualquer momento, sem penalidade ou perda de benefício.

Ao assinar duas vias deste termo, não estou desistindo de quaisquer direitos meus. Uma via deste termo me foi dada e a outra arquivada.

Nome do Participante: _____

Assinatura do participante: _____

CPF: _____

Nome do Pesquisador Responsável: _____

Assinatura do Pesquisador Responsável: _____

CPF: _____

Data 28/02/24

APÊNDICE B: FORMULÁRIO UTILIZADO PELOS AUTORES PARA O RELATO DE CASO

Qual é a sua data de nascimento? ____ / ____ / ____

Qual é a sua nacionalidade? _____

Em qual cidade reside atualmente? _____

Qual é a sua profissão? _____

Possui doenças crônicas, como diabetes e hipertensão?

É portador de alguma outra doença, além das já citadas?

Como a doença impactou o seu trabalho e o seu dia a dia?

Quais foram os primeiros sintomas apresentados?

Como foi o processo de aparecimento dos sintomas até o diagnóstico da doença?

Quando você recebeu o diagnóstico de PAF? _____

O que te levou a procurar um especialista em neurologia? _____

Há outros casos de PAF na sua família? () SIM () NÃO

Seus familiares possuem outra doença genética? Se sim, qual? _____

Atualmente, quais os sintomas que você apresenta dessa doença?

Possui alguma cardiomiopatia (alteração cardiológica)? Se sim, qual?

Como é o seu tratamento? Faz uso de qual medicamento e desde quando?

Como se sente em relação ao diagnóstico?

Quais são os seus sentimentos em relação à doença?

Como a doença impactou sua vida? No âmbito familiar, profissional e vida social?

Está fazendo acompanhamento com quais profissionais? Com qual frequência?

☐ Médico geriatra

☐ Médico neurologista

☐ Médico cardiologista

☐ Outro(s) médico(s): _____

☐ Psicólogo

☐ Fisioterapeuta

☐ Fonoaudiólogo

☐ Outro(s) profissional(s): _____
