

# POLINEUROPATIA AMILOIDÓTICA FAMILIAR OCASIONA ALTERAÇÕES COGNITIVAS?



DOES FAMILIAL AMYLOIDOTIC POLYNEUROPATHY  
CAUSE COGNITIVE CHANGES?

¿LA POLINEUROPATÍA AMILOIDÓTICA FAMILIAR  
CAUSA ALTERACIONES COGNITIVAS?

ARTIGO  
ORIGINAL

SAÚDE PÚBLICA/COLETIVA

## RESUMO

**Objetivo:** O objetivo desse estudo foi avaliar as funções cognitivas dos pacientes portadores de polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) acompanhados em um hospital terciário de Fortaleza-CE. **Métodos:** Foi realizado estudo de corte transversal de Janeiro-Novembro de 2019. A população consistiu em pacientes portadores de PAF confirmada por meio de teste genético. O grupo de pacientes foi comparado ao grupo controle. Para a avaliação cognitiva, foram utilizadas a ACE-R (Revised Addenbrooke Cognitive Examination), FAB (Bateria de Avaliação Frontal) e Bateria Cognitiva Breve. O desempenho cognitivo foi comparado com grupo de voluntários pareados por idade e escolaridade. **Resultados:** A população final constituiu-se de 8 pacientes e 16 controles. Houve tendência de pior desempenho em memória anterógrada no grupo de pacientes. O grupo de pacientes apresentou pior desempenho no item memória imediata da bateria breve. **Conclusão:** Pacientes com PAF apresentam discreta alteração em memória imediata em relação a controles saudáveis.

**Descritores:** Neuropatias Amiloidoses Familiares; Demência; Testes de Estado Mental e Demência; Cognição; Hereditariedade.

## ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to evaluate the cognitive functions of patients with familial amyloid polyneuropathy followed up in a tertiary hospital in Fortaleza- CE. **Methods:** A cross-sectional study was carried out from January- November 2019. The population consisted of patients with FAP confirmed by genetic testing. The group of patients was compared to the control group. For the cognitive evaluation, the ACE-R (Revised Addenbrooke Cognitive Examination), FAB (Frontal Evaluation Battery) and Brief Cognitive Battery were used. **Results:** The final population consisted of 8 patients and 16 controls. There was a trend towards worse performance in antegrade memory in the group of patients. The group of patients performed worse in the item immediate memory of the short battery. **Conclusion:** Our study carried out the first cognitive evaluation in the Ceará population of patients with FAP. Neuroimaging can bring more data.

**Descriptors:** Amyloid Neuropathies Familiar; Dementia; Mental Status and Dementia Tests; Cognition; Heredity.

## RESUMEN

**Objetivo:** El objetivo de este estudio fue evaluar las funciones cognitivas de pacientes con polineuropatía amiloide familiar seguidos en un hospital terciario de Fortaleza-CE. **Métodos:** se realizó un estudio transversal de enero a noviembre de 2019. La población estuvo conformada por pacientes con PAF confirmada mediante pruebas genéticas. El grupo de pacientes se comparó con el grupo de control. Para la evaluación cognitiva se utilizó el ACE-R (Revised Addenbrooke Cognitive Examination), FAB (Frontal Evaluation Battery) y Brief Cognitive Battery. **Resultados:** La población final estuvo constituida por 8 pacientes y 16 controles. Las puntuaciones de ACE-R, FAB, MMSE y las puntuaciones por área cognitiva específica fueron menores en el grupo de pacientes. Hubo una tendencia de peor desempeño en el grupo de pacientes en la memoria anterógrada. **Conclusión:** Nuestro estudio realizó la primera evaluación cognitiva en la población de Ceará de pacientes con PAF. La neuroimagen puede aportar más datos.

**Palavras Chave:** Neuropatías Amiloides Familiares; Demencia; Pruebas de estado mental y demencia; Cognición; Herencia.

## AUTORES



**Danielle Mesquita Torres**  
Neurologista pelo Hospital Geral de Fortaleza, com ano de formação adicional em Neurologia Geral, Fortaleza, Ceará, Brasil.



**Lara Albuquerque de Brito**  
Neurologista pelo Hospital Geral de Fortaleza, com ano de formação adicional em Neurologia Geral, Fortaleza, Ceará, Brasil.



**Cleonísio Leite Rodrigues**  
Doutor em Neurologia pela Universidade de São Paulo. Coordenador do ambulatório de doenças neuromusculares do Hospital Geral de Fortaleza, Ceará, Brasil.



**Marcondes Cavalcante França Júnior**  
Professor Livre-Docente do Departamento de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas-UNICAMP. Campinas, São Paulo, Brasil.



**Norberto Anízio Ferreira Frota**  
Professor Adjunto do Curso de Medicina da Unifor. Coordenador do Ambulatório de Neurologia Cognitiva e do Comportamento do Hospital Geral de Fortaleza, Ceará, Brasil.

## AUTOR

### CORRESPONDENTE:

NORBERTO ANÍZIO FERREIRA FROTA  
[naffrota@gmail.com](mailto:naffrota@gmail.com)

## INFORMAÇÕES DE

### PUBLICAÇÃO

SUBMETIDO DIA

14/04/21

ACEITO DIA

06/05/21

PUBLICADO DIA

27/07/21



## INTRODUÇÃO

A amiloidose hereditária por transtirretina (PAF-TTR) é uma doença genética causada por mutações no gene TTR que codifica a proteína transtirretina, envolvida no transporte de tiroxina e retinol, sendo sintetizada principalmente no fígado<sup>1,2</sup>. Classicamente, a doença se manifesta precocemente ou de forma tardia durante a vida adulta como uma polineuropatia autonômica sensitivo-motora comprimento-dependente simétrica, também conhecida como Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF-TTR)<sup>3</sup>. A polineuropatia pode ser sobrepujada por cardiomiopatia ou pelo envolvimento de outros órgãos como rins e acometimento oculoleptomeningeo<sup>4,5</sup>.

A prevalência geral é estimada em 0,87 a 1,1 para 10.000.000 de pessoas<sup>6</sup>. A PAF-TTR tem sido considerada uma doença endêmica em alguns países, incluindo o Norte de Portugal, Japão e Suécia, atingindo prevalência de 1: 1.000 habitantes em alguns distritos<sup>7,8</sup>.

O genótipo mais comum é V30M (*TTRVal30Met*), porém, mais recentemente, a heterogeneidade genética tem sido descrita na Europa com mais de 30 variantes reportadas em 04 países europeus, bem como nos Estados Unidos<sup>9,10</sup>.

O genótipo *TTRVal30Met* também parece ser endêmico no Brasil, provavelmente secundário à forte descendência portuguesa<sup>11</sup>. Lavigne-Moreira et al, em uma coorte brasileira com PAF-TTR, encontraram 129 mutações distintas em 448 testes de DNA. A mutação *TTRVal30Met* foi identificada em 116 pacientes (90,6%). Dois pacientes pertencentes à mesma família apresentaram *TTRAsp38Tyr*; dois membros de outra família apresentaram *TTRIle107Val*; um paciente apresentou a variante patogênica *Val71Ala* e outro apresentou *TTRVal122Ile12*.

Até recentemente existia uma crença de que as

manifestações da mutação *TTRVal30Met* eram limitadas ao sistema nervoso periférico. Contudo, envolvimento patológico e silencioso do sistema nervoso central foi descrito há mais de 20 anos<sup>13</sup>. A deposição central de amiloide estimula o questionamento sobre o risco de declínio cognitivo e demência entre pacientes portadores de *PAF-TTR* de alta longevidade<sup>14,5</sup>.

Martins da Silva et al<sup>15</sup> realizaram a primeira análise neuropsicológica em pacientes portadores da mutação *TRRVal30Met* não tratados. Eles encontraram que a presença de disfunção cognitiva foi maior em portadores sintomáticos. Houve relação estatisticamente significativa entre maior idade e disfunção da memória/aprendizagem, linguagem, atenção e funções executivas. Foi observada correlação positiva também entre tempo de doença e disfunção da atenção e disfunção cognitiva. Em uma análise cognitiva de uma amostra de 16 pacientes portadores da mutação *TRRVal30Met*, tratados com transplante hepático, e portadores da doença há mais de 10 anos, os achados foram prejuízo da memória episódica e disfunção executiva<sup>16</sup>.

No Brasil, a baixa escolaridade é comum em nossa população, principalmente na Região Nordeste<sup>17</sup>. Está relacionada a maior risco de declínio cognitivo e de demência. Não existe na nossa população estudos sobre o desempenho cognitivo de pacientes com PAF. Devido à baixa escolaridade, poderia ser observado comprometimento cognitivo de forma mais precoce do que a observada em outros estudos. Com este estudo, avaliamos as funções cognitivas de pacientes portadores de PAF, acompanhados no ambulatório neuromuscular de um hospital terciário situado no Nordeste do Brasil, a fim de melhor compreender seu espectro de manifestações na população.

## MÉTODOS

Foi realizado estudo transversal, durante os meses de janeiro a novembro de 2019, cuja população constituiu-se de 8 pacientes portadores de PAF-TTR confirmada por meio de teste genético, acompanhados no Ambulatório de Neuromuscular do Hospital Geral de Fortaleza. O desempenho cognitivo de tal população foi comparado ao do grupo controle, composto por 16 indivíduos saudáveis da comunidade, pareados por sexo, idade e escolaridade.

Foram excluídos os pacientes que não aceitaram participar do estudo e os que de alguma forma não puderem ser submetidos à avaliação cognitiva. Todos os pacientes preencheram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes de participarem do estudo, por meio do qual concordaram com a participação e declararam estar de acordo com os riscos da presente pesquisa.

Os dois grupos foram submetidos à entrevista estruturada, quando se coletou em ambos os grupos informações sobre idade, escolaridade, sexo e medicações utilizadas. No grupo de pacientes foram coletadas informações sobre o tempo de doença, assim como os sintomas associados.

Ambos os grupos foram submetidos à avaliação cognitiva em consulta ambulatorial única, utilizando-se com os pacientes e controles o teste ACE-R (Addenbrooke Cognitive Examination revisado) para avaliação cognitiva global, FAB (bateria de avaliação frontal) para avaliar disfunção executiva e Bateria Cognitiva Breve para avaliar a memória<sup>18-21</sup>. Para a realização dos testes, foram utilizadas as escalas cognitivas impressas de acordo com as referências da literatura. O humor foi avaliado por meio do Inventário de Depressão de Hamilton<sup>22</sup>.

A análise estatística foi realizada por meio do programa SPSS versão 20. Foi realizada análise

descritiva dos dados por meio de frequências, médias e medianas. Para comparação de variáveis contínuas entre grupos, foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Para análise de variáveis categóricas, foi utilizado o teste do Qui-quadrado. O nível de significância estatística foi de  $p < 0.05$ . O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do hospital terciário, sob o parecer nº 3.410.987 e obedeceu à Resolução 466/12.

## RESULTADOS

A população final do estudo constituiu-se de 08 pacientes portadores de PAF-TTR e 16 controles. Seis pacientes pertencem ao mesmo grupo familiar residente no interior do estado (Trairi-CE). Dois pertencem a um segundo grupo familiar residente em Fortaleza-CE. O primeiro grupo apresenta a mutação *Ile127Val* e o segundo grupo apresenta a mutação *Thr80Ala*.

No grupo em estudo, houve predomínio do sexo feminino (62,5%). A mediana de idade dos grupos foi de 30 anos. Apenas dois indivíduos do grupo em estudo apresentaram idade superior a 50 anos. A mediana de tempo de escolaridade dos grupos foi de 13 anos de estudo, conforme pode ser avaliado na Tabela 1.

TABELA 1: Dados demográficos dos grupos, incluindo escolaridade

	Pacientes	Controle	P
Sexo	1	1	0
Idade	30	30	.881
Escolaridade	13	13	1

Os dados foram apresentados por valor de mediana e intervalo interquartil (IIQ). Foi utilizado para análise estatística o teste de Mann-Whitney.

Os escores globais de ACE-R, FAB, MEEM e os escores por área cognitiva (memória, linguagem, atenção e cálculo, fluência verbal, habilidades visuoespaciais) foram menores no grupo de pacientes, porém não houve diferença estatística. Avaliando as três pacientes que estão em tratamento irregular com Tafamidis, 02 delas apresentaram escore global de memória e linguagem inferior à média. Uma das

pacientes, de 35 anos, manifesta sintomas de polineuropatia sensitiva periférica desde os 28 anos. Esta pontuou 20 em linguagem (mediana do grupo 24.5) e 21 em memória (mediana do grupo 22.5). A outra paciente, de 52 anos, pontuou 22 nos escores globais de memória e linguagem. Esta também apresentou baixo escore de FAB (12) se comparada à mediana do grupo (15.5). Os escores globais podem ser visualizados na Tabela 2.

TABELA 2: Desempenho cognitivo nos dois grupos, considerando a Escala de Addenbrook, Bateria de Avaliação Frontal (FAB) e Miniexame do Estado Mental (MEEM)

	Pacientes	Controle	P
ACE-R Total (IIQ)	90 (82,7-93,70)	92,5 (86,5-97)	,452
Linguagem (IIQ)	24,5 (20,5-26)	25 (23,2-25)	,787
Memória (IIQ)	22,5 (21,2-25,7)	24,5 (21-25,7)	,697
Atenção e Orientação (IIQ)	18 (15,5-18)	18 (16,2-18)	,976
Fluência Verbal (IIQ)	9,5 (8-11,75)	11,0 (10-13)	,120
Visuoespacial (IIQ)	15 (14,25-16)	16 (14,25-16)	,742
FAB (IIQ)	15,5 (15-16,7)	16,5 (15,2-17)	,153
MEEM (IIQ)	29,5 (28,25-30)	30 (29-30)	,787

Os dados foram apresentados por valor de mediana e intervalo interquartil (IIQ). Foi utilizado para análise estatística o teste de Mann-Whitney.

Ao avaliar-se a escala de ACE, houve tendência de pior desempenho no grupo de pacientes no item de memória anterógrada (memorização do endereço), porém sem significância estatística. Os demais itens não demonstraram diferença entre os grupos avaliados, conforme visualizado na Tabela 3.

TABELA 3: Escores ACE (Bateria de Addenbrook)

	Pacientes	Controle	P
Orientação Temporal (IIQ)	5 (5-5)	5 (5-5)	1
Orientação Espacial (IIQ)	5 (5-5)	5 (5-5)	,653
Registro (IIQ)	3 (3-3)	3 (3-3)	1
Atenção e Concentração (IIQ)	5 (2,75-5)	5 (3,25-5)	,697
Evocação (IIQ)	3 (2-3)	3 (3-3)	,490
Memória Anterógrada (IIQ)	6,5 (6-7)	7 (7-7)	,052
Memória Retrógrada (IIQ)	3 (2-4)	3 (3-4)	,787
Fluência Fonêmica (IIQ)	5 (3,25-6)	6 (5-6)	,238
Fluência Semântica (IIQ)	5,5 (4-6)	6 (5-7)	,153
Nomeação(IIQ)	10,5 (7,75-12)	11 (10-11,75)	,742

Os dados foram apresentados por valor de mediana e intervalo interquartil (IIQ). Foi utilizado para análise estatística o teste de Mann-Whitney.

Utilizando-se os valores de corte da pontuação da ACE-R propostos por Cesar et al<sup>21</sup>, observou-se que o grupo em estudo apresentou pior desempenho nos campos de fluência, memória e linguagem, conforme visualizado na Tabela 4.

TABELA 4: Proporção de indivíduos nos grupos paciente e controle com desempenho alterado nas diferentes escalas cognitivas e considerando a pontuação da ACE-R adaptada à população brasileira

	Pacientes	Controles	Qui-quadrado
FAB	1/8 (12,5%)	0	0,149
ACE	3/8 (37,5%)	3/16 (18,7%)	0,314
Visuoespacial	0	2/16 (12,5%)	0,296
Fluência	4/8 (50%)	3/16 (18,7%)	0,112
Atenção	2/8 (25%)	4/16 (25%)	1
Memória	3/8 (37,5%)	4/16 (25%)	0,525
Linguagem	4/8 (50%)	5/16 (31,2%)	0,371

Os dados foram apresentados por meio de distribuição de frequências e porcentagens. Foi utilizado para análise o teste do Qui-quadrado.

Na avaliação da Bateria Breve, houve pior desempenho do grupo em estudo na memória imediata, maior diferença encontrada nos pacientes com idade superior a 50 anos. A memória incidental também apresentou tendência a menor desempenho em grupo estudado, porém não houve significância estatística (Tabela 5).

TABELA 5: Desempenho dos grupos na Escala da Bateria Breve

	Pacientes	Controle	P
Nomeação (IIQ)	10 (10-10)	10 (10-10)	1
Memória Incidental (IIQ)	7,5 (6-8,75)	8,5 (8-9)	,192
Memória Imediata 1 (IIQ)	9 (8-9)	10 (9-10)	,006
Memória Imediata 2 (IIQ)	10 (9,25-10)	10 (9,25-10)	,928
Evocação (IIQ)	9 (8,25-9,75)	10 (9-10)	,264
Reconhecimento (IIQ)	10 (10-10)	10 (10-10)	,834

Os dados foram apresentados por valor de mediana e intervalo interquartil (IIQ). Foi utilizado para análise estatística o teste de Mann-Whitney.

Não houve diferença entre os dois grupos quanto à análise da Bateria de Avaliação Frontal. Foram analisados os itens de similaridades, fluência lexical para letra S, série motora, instruções conflitantes, teste vai não vai, comportamento de prensão.

Quando foi avaliado o desempenho entre grupos na escala de depressão de Hamilton, apenas uma paciente do grupo em estudo demonstrou escore de 25, relacionando-se à depressão grave. Tal paciente apresenta idade acima de 50 anos. Esta apresentou também pior desempenho nos campos de linguagem e memória, assim como menor pontuação da FAB.

## DISCUSSÃO

Nosso estudo realizou avaliação cognitiva de amostra de pacientes residentes no Ceará, portadores de mutações distintas da mutação endêmica. As mutações encontradas foram *Ile127Val* e *Thr80Ala*. Em nosso estudo, os pacientes portadores de PAF-TTR tiveram comprometimento da memória incidental na avaliação da Bateria Breve, apresentando diferença significativa quando comparados ao grupo controle. Houve tendência a pior desempenho no item de memória anterógrada da ACE-R, mas não houve diferença estatisticamente significativa.

Os resultados do presente estudo diferiram em

parte dos encontrados em um estudo que apresentou que os principais domínios cognitivos afetados nessa população foram memória episódica, disfunção executiva e atenção<sup>16</sup>. A alteração observada no nosso estudo de comprometimento em memória incidental pode refletir disfunção em atenção, conforme observado na pesquisa há pouco citada<sup>16</sup>.

Duas de nossas pacientes, em tratamento irregular com Tafamidis, apresentaram pior desempenho nos escores globais de linguagem e memória, porém não foi visto diferença estatística com o grupo controle. Uma dessas pacientes tem 52 anos e também apresentou pior desempenho na FAB, pontuando apenas 12. Entretanto, esta também pontuou 25 na escala de depressão de Hamilton, o que sugere existir componente de transtorno de humor associado a tais alterações. Uma paciente de 60 anos, em estágio avançado de doença, apresentando inclusive amiloidose cardíaca, apresentou alteração executiva, não conseguindo realizar o desenho do cubo. Utilizando os cortes de avaliação da ACE, pelo estudo de validação para a população brasileira<sup>21</sup>, observamos que os domínios mais prejudicados no grupo de pacientes foram os de fluência, linguagem e memória.

Nossa população apresenta média de idade de 30 anos, ao contrário dos estudos prévios relatados, que incluíram população de maior faixa etária, além da maioria dos pacientes não apresentarem sintomas da doença, o que pode contribuir para a pequena incidência de disfunção cognitiva em nossa amostra, ao contrário do revelado por estudos prévios. Uma análise identificou média de idade de 50 anos, e a disfunção cognitiva foi mais prevalente no grupo de sintomáticos<sup>15</sup>.

A concentração de transtirretina (TTR) no líquido é aproximadamente 10 vezes menor do que a concentração plasmática e 80% da TTR no líquido encontra-se ligada à tirosina. Tais fatos, combinados às

evidências que demonstram que a agregação da TTR é concentração-dependente, explicam, pelo menos em parte, o acometimento mais tardio do sistema nervoso central. Portanto, um maior tempo é necessário para que haja agregação de TTR no SNC, desencadeando alterações de funções mentais superiores<sup>23</sup>.

Entre as limitações de nosso estudo, estão a amostra total de 08 pacientes apenas, além de não ter sido realizado estudo de imagem mediante dificuldades estruturais. Contudo, foi o primeiro estudo realizado em população brasileira de pacientes portadores das mutações citadas. Em estudos prévios, foi utilizado o MEEM como teste de avaliação cognitiva. Nós utilizamos a ACE-R, Bateria Breve e FAB, melhores instrumentos para avaliar comprometimento cognitivo leve e funções executivas. Há descrição na literatura sobre uso do PET amiloide na avaliação de portadores de PAF e acreditamos que essa seja uma boa perspectiva para estudos futuros<sup>24</sup>.

## CONCLUSÃO

Nosso estudo realizou a primeira avaliação cognitiva na população cearense de portadores de PAF, apresentando as mutações *Ile127Val* e *Thr80Ala*. Nossa amostra é constituída principalmente por indivíduos jovens e com pouco tempo de doença. O grupo de pacientes apresentou tendência a pior desempenho nos domínios de fluência verbal, memória e linguagem, porém sem diferença estatística significativa. Acreditamos que acompanhar tais pacientes, até alcançarem maior idade, poderá trazer dados cognitivos relevantes. Além disso, a realização de exames avançados de neuroimagem poderia ser empregada para melhor estudo dos estágios iniciais do comprometimento do sistema nervoso central nesse grupo.

## REFERÊNCIAS

- 1.Harris PA, Taylor R, Payne J, Gonzalez N, et al. Research electronic data capture (REDCap). A metadata driven methodology and workflow process for providing transla-tional research informatics support. *J Biomed Inform.* 2009; 42(2): 377-81. DOI: 10.1016/j.jbi.2008.08.010.
- 2.Palaninathan SK. Nearly 200 X-ray crystal structures of transthyretin; what do they tell us about this protein and the design of drugs for TRR amyloidosis? *Curr Med Chem*, 2012; 19(15): 2324-42. DOI: 10.2174/092986712800269335.
- 3.Berk JL, Suhr OB, Obici L, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Jama.* 2013; 310(24): 2658-67. DOI: 10.1001/jama.2013.283815.
- 4.Coelho T, Maurer MS, Suhr OB. THAOS- The transthyretin amyloidosis outcomes survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wildtype transthy-retin amyloidosis. *Curr Med Res Opin.* 2013; 29(1): 63-76. DOI: 10.1185/03007995.2012.754348.
- 5.Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015; 86:1036-43. DOI: 10.1136/jnnp-2014-308724.
- 6.Kato-Motozaki Y, Ono K, Shima K, et al. Epidemiology of familial amyloid polyneuropathy in Japan: Identification of a novel endemic focus. *Journal of the neurological sciences.* 2008; 270:133-140. DOI: 10.1016/j.jns.2008.02.019.
- 7.Sousa A, Coelho T, Barros J, Sequeiros J. Genetic epidemiology of familial amyloidotic olyneuropathy (FAP)- type I in Povia do Varzim and Vila do Conde (North of Portugal). *American Journal of Medical Genetics.* 1995; 60(6): 512-21. DOI: 10.1002/ajmg.1320600606.

- 8.Sousa A, Andersson R, Drugge U, et al. Familial amyloidotic polyneuropathy in Sweden: geographical distribution, age of onset, and prevalence. *Hum Hered.* 1993; 43(5): 288-94. DOI: 10.1159/000154146.
- 9.Parman Y, Adams D, Obici L, et al. 60 years of TTR-FAP in Europe- where are we now? A Europe Network approach to defining the epidemiology and management patterns for transthyretin familia amyloid polyneuropathy. *Current Opinion in Neurology.* 2016; 29: S3-S13. DOI:10.1097/WCO.0000000000000288.
- 10.Zhen DB, Swiecicki PL, Zeldenrust SR, et al. Frequencies and geographic distribution of genetic mutations in transthyretin- and non- trans-thyretin- related familial amyloidosis. *Clin Genet.* 2015; 88(4): 396- 400. DOI: 10.1111/cge.12500.
- 11.Cruz MW. Regional differences and similarities of familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) presentation in Brazil. *Amyloid.* 2012; 19: 65-67. DOI: 10.3109/13506129.2012.673183.
- 12.Lavigne-Moreira C, Marques VD, Gonçalves MVM, Oliveira FO, Tomaselli PJ, Nunez JC, Nascimento OJM, Barreira AA, Marques W. The genetic heterogeneity oh hereditary trans-thyretin amyloidosis in a sample of the Brazilian population. *Journal of the Peripheral Nervous System.* 2018; (23):134-7. DOI: 10.1111/jns.12259.
- 13.Misu K, Hattori N, Nagamatsu M, et al. Late-onset familial amyloid polyneuropathy type I (transthyretin Met 30- associated familial amyloid polyneuropathy) unrelated to endemic focus in Japan. *Brain.* 1999; (122):1951-62. DOI: 10.1093/brain/122.10.1951.
- 14.Maia LF, Magalhães R, Freitas J, et al. CNS involvemeente in V30M transthyretin amyloidosis: clinical, neuropathological and biochemical findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015; 86: 159-67.