



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

SUSANA RAQUEL PINTO GOMES AMARAL PEREIRA

***TRANSPLANTE HEPÁTICO SEQUENCIAL: O FIM
DE UMA TÉCNICA CIRÚRGICA?***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE CIRURGIA GERAL

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
DRA DULCE HELENA SARAMAGO DIOGO CORTES
DR EMANUEL SAN BENTO FURTADO**

JANEIRO 2015

**Transplante Hepático Sequencial:
o fim de uma técnica cirúrgica?**

Dissertação de acesso ao grau de Mestre em Medicina

Susana Raquel Pinto Gomes Amaral Pereira

2009017165

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

spereira0608@gmail.com

Orientadora: Dulce Helena Saramago Diogo Cortes

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

dudiogo@gmail.com

Co-orientador: Emanuel San Bento Furtado

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

esbfurtado@gmail.com

RESUMO

O Transplante Hepático Sequencial (THS) utilizando fígados de doentes com Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) é um procedimento cirúrgico introduzido inicialmente em Portugal em 1995 com vista a ultrapassar a crescente escassez de órgãos. Desde então já foram realizados 1085 THS de acordo com «Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry», dados de 31 de Dezembro de 2012. Estudos realizados demonstram excelentes resultados a curto e médio prazo, contudo, é agora demonstrado nesta pesquisa que a sintomatologia PAF ocorre em média 7.6 anos após o transplante. Este estudo reveste-se de particular importância uma vez que englobou doentes com um tempo de *follow-up* médio de 8.5 anos, o que nos permitiu averiguar as consequências a longo-prazo desta técnica cirúrgica. A amostra avaliada consistiu em 72 doentes seguidos no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) que receberam THS/PAF entre Outubro de 1995 e Novembro de 2010.

A análise de factores implicados no aparecimento e evolução de Polineuropatia Familiar Adquirida (PNAA) realçou potenciais características benéficas como a presença do vírus da hepatite C. Contrariamente, constatou-se que a idade do receptor e consumo de álcool contribuem para uma evolução mais precoce de PNAA, assim como, doença avançada no dador. A sobrevida dos pacientes após o THS/PAF foi de 76.8%, 62.5% e 33.9% aos 1, 5 e 10 anos e a função do enxerto estava preservada em 90.7% e 93.3% aos 1 e 10 anos respectivamente. A pesquisa e identificação de factores que facilitem o depósito da amiloide e acelere a neuropatia são uma mais-valia quer para a compreensão mais aprofundada do mecanismo da doença, quer para uma selecção mais cuidadosa de potenciais receptores e dadores.

Palavras-chave: Transplante Hepático Sequencial; Polineuropatia Amiloidótica Adquirida.

ABSTRACT

Sequential Liver Transplantation (THS) using livers from patients with Familial Amyloidotic Polyneuropathy (PAF) is a surgical procedure first developed in Portugal in 1995 in order to overcome the growing scarcity of organs. Since then, 1085 THS have been made according to data from the "Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry" that dates of 31th December 2012. Studies show excellent results in short and medium term, however, it is now shown in this study that the PAF symptoms occurs in average 7.6 years after transplantation. This study was of particular importance as it included patients with a mean *follow-up* time of 8.5 years, which allowed us to investigate the consequences of this surgical technique in long term. The analyzed sample consisted of 72 patients followed at the "Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra" (CHUC) who received THS / PAF between October 1995 and November 2010.

The analysis of the factors involved in the onset and progression of Acquired Amyloid Polyneuropathy (PNAA) highlighted the potential beneficial features such as the presence of hepatitis C virus. In contrast, it was found that the age of the recipient and alcohol consumption contribute to an earlier evolution of PNAA, as well as advanced disease in the donor. Patient survival after THS / PAF was 76.8%, 62.5% and 33.9% at 1, 5 and 10 years and graft function was preserved in 90.7% and 93.3% at 1 and 10 years respectively. Research and identification of factors that facilitate the

deposit of amyloid and accelerate the neuropathy are an asset both for the better understanding of the disease mechanism, as for a more careful selection of potential recipients and donors.

Keywords: Sequential Liver Transplantation; Acquired Amyloid Polyneuropathy

INTRODUÇÃO

A PAF é uma doença genética neurodegenerativa que se caracteriza pela deposição sistémica de variantes anormais da transtirretina (TTR) particularmente no sistema nervoso periférico, dando origem a uma polineuropatia sensitivo-motora progressiva. Esta doença manifesta-se maioritariamente entre os 25 e os 30 anos de vida com o quadro típico de dores, parestesias e fraqueza muscular, bem como disfunção autonómica (1). Os rins e o coração são afectados em estado terminal, sendo invariavelmente fatal, na ausência de tratamento (1). Portugal é dos países que detêm maior número de casos de doentes com PAF por 100 mil habitantes com indicação para tratamento o que originou, no passado, uma acumulação de doentes em lista de espera para transplante hepático e em alguns Centros a PAF chegou a ultrapassar as outras indicações (2).

Apesar dos enormes progressos no número de transplantes hepáticos realizados, a escassez de órgãos continua a ser uma realidade no nosso país. Algumas medidas têm sido adoptadas para aumentar o número de órgãos disponíveis, entre as quais o aproveitamento dos fígados explantados dos doentes com PAF para implante em doentes hepáticos crónicos ou com tumores malignos (transplante sequencial ou em dominó), com idade superior a 50 anos. Apesar de ser considerado por alguns autores como fígado marginal, o fígado PAF é anatómica e funcionalmente normal com origem de um dador mais jovem e permitindo um tempo de isquémia mais curto (3). As primeiras estimativas do início da sintomatologia da doença foram baseadas na evolução natural da PAF, ou seja, esperava-se o aparecimento da sintomatologia num prazo não inferior a 15 anos após o transplante (2). No entanto, os resultados não foram

os esperados e os doentes receptores dominó manifestaram PNAA poucos anos após o transplante.

Face ao exposto, será lícito continuar a usar os fígados explantados de doentes com PAF para transplante hepático? Deste modo, realizou-se o presente estudo retrospectivo, utilizando dados de 72 pacientes tratados no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, analisando a incidência da PNAA, da função e sobrevida do enxerto, do tempo decorrente entre o transplante e o aparecimento da sintomatologia de PNAA nos receptores do transplante dominó e avaliou-se ainda possíveis factores que poderiam estar implicados no aparecimento precoce da PNAA através da análise de informações do dador, do receptor e do enxerto. Pretende-se comparar alguns resultados com a literatura disponível e, se possível, acrescentar informações relevantes.

ABREVIATURAS

PAF: Polineuropatia Amiloidótica Familiar;

THS: Transplante Hepático Sequencial;

PNAA: Polineuropatia Amiloidótica Adquirida;

CHUC: Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

HCV: Vírus da Hepatite C

HBV: Vírus da Hepatite B

TTR: Proteína Transtirretina

TIF: Tempo de Isquémica Fria

TIQ: Tempo de Isquémia Quente

TTI: Tempo Total de Isquémia

TTC: Tempo Total da Cirurgia

EMG: Electromiografia

HTA: Hipertensão

DM: Diabetes Mellitus

EAM: Enfarte Agudo do Miocárdio

MI: Membros Inferiores

PFH: Preservação da Função Hepática

MATERIAIS E MÉTODOS

Entre Outubro de 1995 e Novembro de 2010, foram realizados 83 THS no CHUC utilizando fígados de doentes com PAF. Na impossibilidade de avaliar a totalidade dos casos, tendo em conta que nove encontravam-se indisponíveis, o presente estudo retrospectivo conta com os dados de 74 THS/FAP realizados a 72 doentes. A informação foi recolhida até 31 de Julho de 2014, através da consulta dos processos clínicos em papel, microfilmados, dados informáticos e da análise minuciosa da evolução sintomática dos doentes pela presença nas consultas de seguimento e da observação das técnicas cirúrgicas e de preservação do enxerto comparecendo em cirurgias realizadas pela equipa de Transplantes Hepáticos dos CHUC. Dados da literatura foram recolhidos recorrendo à base de dados online Pubmed utilizando os seguintes termos científicos: «Liver Transplantation» e «Familial Amyloid Polyneuropathy».

Para calcular o tempo de *follow-up* considerou-se o último registo clínico nos doentes ainda vivos e a data da última consulta nos doze casos de doentes que deixaram de comparecer às consultas de revisão; excluíram-se doentes que faleceram no pós-operatório ou que necessitaram de retransplante num período inferior a dois meses.

Foram investigadas e documentadas as características dos receptores de THS/PAF, desde parâmetros gerais a hábitos e indicação para transplante. Determinou-se o início e evolução da sintomatologia e tendo em conta que a PNAA segue a mesma sequência sintomática da PAF, adaptou-se a classificação de *Coutinho et al.* em 1980 e de *Yamamoto et al.* em 2007 com a indicação de três estadios de acordo com o grau de compromisso motor, sensitivo e autonómico (4). Estas classificações surgiram devido à

diversidade de sintomatologia expressa pelos pacientes e à necessidade de classificar a doença segundo estadios para facilitar o diagnóstico.

Quando se menciona a presença de patologia cardíaca considerou-se doenças como arritmias e alteração na condução, angina por cardiopatia isquémica, valvulopatia e insuficiência cardíaca; por sua vez, na patologia renal podemos encontrar casos de doentes com insuficiência renal aguda que necessitaram de hemodiálise (por hipoperfusão ou ainda nefrotoxicidade medicamentosa) ou ainda doentes com patologia crónica. Quando se avalia as complicações pós-THS/PAF e se refere a presença de infecções pretende-se agrupar desde bacterianas – pneumonias, infecções do local cirúrgico, colecções intra-abdominais infectadas e infecções urinárias a infecções oportunistas como fúngicas – Candidíase e infecções parasitárias - Toxoplasmose. As neoplasias de novo identificadas foram linfomas de células B, carcinoma de células escamosas e carcinoma renal de células claras.

Doentes que faleceram, necessitaram de retransplante ou deixaram de comparecer às consultas de seguimento num prazo inferior a 24 meses foram excluídos da análise da incidência e evolução da PAF pois considerou-se esse tempo limite de *follow-up* para poder obter informação verossímil sobre a aquisição iatrogénica de PAF por THS (5). Para esta análise, seleccionaram-se então 48 doentes dos 72 presentes no estudo. Para possibilitar a realização da estatística indiferencial entre a aquisição e evolução da PNAA e as características dos receptores e dadores de órgão foram criados quatro grandes grupos de indicações para transplante, sendo eles, neoplasias, viral, neoplasia e viral, alcoólica e outros.

Não foi possível ter acesso ao *score* PAF de todos os dadores pois muitos dos enxertos foram fornecidos por outros centros.

Relativamente às intervenções cirúrgicas, apurou-se quer o tipo de técnica utilizada quer os valores de TIF – tempo desde a clampagem da aorta na colheita até à remoção do enxerto do gelo para iniciar o transplante; o TIQ – tempo decorrido desde a remoção do enxerto do gelo até à reperfusão do segundo vaso; TTI – tempo desde a clampagem da aorta durante a colheita até à reperfusão do primeiro vaso e TTC – tempo decorrido desde a incisão na pele até ao encerramento abdominal.

Foram avaliadas as complicações médicas e cirúrgicas, assim como a sobrevivência dos doentes aos 1, 5 e 10 anos pós-transplante, causas de mortalidade e a função hepática; relacionaram-se as diferentes variáveis com dados da literatura de transplantes realizados recorrendo a fígados de doadores cadavéricos e calculou-se a possível relação existente entre a reacção inflamatória inerente às complicações (ex. rejeição) e o aparecimento precoce da PNAA. Para calcular a função hepática procedeu-se à recolha e análise dos valores de INR e da bilirrubina total; considerou-se haver boa função hepática quando ambos os valores se apresentavam normais, INR <1.2, bilirrubina total 0.3-1.2 mg/dl. Na análise da preservação da função hepática nos diferentes períodos, a amostra foi sendo cada vez menor, devido à morte de doentes, ao não comparecimento às consultas e/ou necessidade de retransplante.

O tratamento estatístico foi realizado recorrendo ao SPSS versão 20.0 e o estudo foi feito ao nível de significância de 0.05 com intervalo de confiança de 95%. As variáveis quantitativas foram expressas em média \pm desvio padrão e as qualitativas em número e percentagem. Na estatística inferencial quando se pretendeu analisar a relação entre duas variáveis qualitativas recorreu-se ao teste do Qui-quadrado da independência ou teste de Fischer de acordo com as regras de Cochran. Para comparar uma variável quantitativa entre dois grupos usou-se o Test T-Student ou Mann-Whitney conforme a variável seguisse uma distribuição normal ou não, respectivamente. Para testar a

normalidade das variáveis usou-se o Test Kolmogorov-Smirnoff. Para avaliar a correlação entre duas variáveis quantitativas foi utilizado o Teste de Pearson ou de Spearman conforme a variável seguisse uma distribuição normal ou não, respectivamente.

RESULTADOS**ANÁLISE DESCRITIVA DAS VARIÁVEIS**

As características dos receptores de THS e indicações para THS/PAF encontram-se na Tabela 1. O tempo de *follow-up* médio foi de 102.86 ± 56.00 (4-212) meses.

Tabela 1: Características dos receptores THS/PAF

Receptores/THS/FAP	72
Idade (anos) (média +- SD, range)	50.58 ± 7.93 (28-64)
Sexo (masculino/feminino)	53/19 (73.6%/26.4%)
Grupo Sanguíneo A/B/O/AB	34/5/29/4 (47.2%/6.9%/40.3%/5.6%)
Hábitos/Doenças Associadas	
Fumador	17 (23.6%)
Alcoólico	32 (44.4%)
Toxicodependente	1 (1.4%)
Diabetes Mellitus tipo 2	21 (29.2%)
HTA	13 (18.1%)
Doença Cardíaca	10 (13.9%)
Doença Renal	7 (9.7%)
Indicação para Transplante	
Cirrose Alcoólica	19 (26.4%)
Carcinoma Hepatocelular	6 (8.3%)
Carcinoma Hepatocelular e Cirrose por HCV	6 (8.3%)
Carcinoma Hepatocelular e Cirrose por HBV	5 (6.9%)
Carcinoma Hepatocelular e Cirrose por HCV e HBV	1 (1.4%)
Cirrose por HCV	9 (12.5%)
Cirrose por HBV	3 (4.2%)
Cirrose Biliar Primária	3 (4.2%)
Cirrose por Hepatite Auto-Imune	1 (1.4%)
Hemocromatose	1 (1.4%)
Doença de Wilson	1 (1.4%)
Hemangioendotelioma Epitelióide Hepático	2 (2.8%)
Metastização de Tumor Neuroendócrino	7 (9.7%)
Metastização de Tumor do Recto	1 (1.4%)
Cirrose Criptogénica	2 (2.8%)
Falência Hepática Aguda	5 (6.9%)

Dos 72 doentes submetidos a THS/PAF, 17 necessitaram de retransplante, 10 dos quais por PNAA. As causas de retransplante encontram-se na tabela 2; estão divididas em precoces, com um tempo pós-THS inferior a 30 dias, e tardias.

Tabela 2: Causas de Retransplante

Retransplantes		17
Precoces		
Trombose da Artéria Hepática	2 (11.8%)	
Não Função do Enxerto	2 (11.8%)	
Falência hepática fulminante	1 (5.9%)	
Tardios		
PAF adquirida	10 (58.8%)	
Rejeição Crónica	1 (5.9%)	
Colangiopatia Isquémica	1 (5.9%)	

Todos os dadores eram pacientes com PAF tipo I (Val30Met); as suas características e respectivos *scores* da doença no momento do transplante encontram-se na Tabela 3.

Tabela 3: Características dos dadores THS/PAF

Dadores/THS/FAP		74
Idade (anos) (média +- SD, range)	36.56 ± 7.94 (24-55)	
Sexo Dador (masculino/feminino)	43/31 (58.1%/41.9%)	
Grupo Sanguíneo A/B/O/AB	33/6/33/2 (44.6%/8.1%/44.6%/2.7%)	
		32
Score PAF (média +- SD, range)	27.16 ± 9.88 (11-48)	

Foi avaliada a compatibilidade ABO e verificou-se que na grande maioria dos casos (85.1%) dadores e receptores eram isogrupais (Tabela 4).

Tabela 4: Estudo do Sistema ABO

Compatibilidade ABO	
Isogrupal	63 (85.1%)
Compatível	9 (12.2%)
Incompatível	2 (2.7%)

Dados apurados relativos à técnica cirúrgica revelaram a opção pela técnica Piggy-Back; os valores de TIF, TIQ, TTI e TTC encontram-se na tabela 5.

Tabela 5: Tempos de isquémia do enxerto

Características das intervenções cirúrgicas	
Tempo de Isquémia Fria	8.24 ± 2.83 (2.25-15) horas
Tempo de Isquémia Quente	1.06 ± 0.34 (0.48-2.25) horas
Tempo Total de Isquémia	8.76 ± 2.81 (2.45-16.3) horas
Tempo Total de Cirurgia	7.06 ± 1.90 (3-11.75) horas

AVALIAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO DA PNAA

Constatou-se que dos 48 doentes seleccionados para esta análise, 30 desenvolveram PNAA (62.5%) e o tempo decorrido desde o THS até ao início da sintomatologia foi de 91.60 ± 31.38 (25-146) meses. A primeira manifestação em 93.3% (n=28) dos doentes foi alteração da sensibilidade nos membros inferiores, sendo que nos restantes a sintomatologia teve início a nível autonómico com diarreia. Nenhum dos doentes referia qualquer problema neuropático pré-transplante. A manifestação mais comumente referida por todos os doentes foi distúrbios da sensibilidade, seguindo-se perda de força em 66.7% (n=20) dos doentes e diarreia em 60% (n=18). Outra sintomatologia foi também referida como impotência sexual (50%, n=15), dor neuropática (46.7%, n=14), reflexos abolidos (40%, n=12), hipotensão ortostática (30%, n=9) e atrofia muscular/úlceras cutâneas (26.7%, n=8). Adaptou-se a classificação de *Coutinho et al.* em 1980 e de *Yamamoto et al.* em 2007 e verificou-se que dos 30 doentes que desenvolveram PNAA, 17 encontram-se no Estadio 1 (56.7%), 11 no Estadio 2 (36.7%) e apenas 2 no Estadio 3 (6.7%). A duração média de cada estadio encontra-se na Tabela 6. O tempo decorrido entre o início da sintomatologia até a

verificação de alterações na EMG foi de 16.47 ± 16.71 (0-62) meses. EMG seriadas demonstraram agravamento progressivo da PNAA.

Tabela 6: Classificação da PAF segundo estadios (4)

	Coutinho et aL. (1980)	Yamamoto et aL. (2007)	Duração do Estadio PAF	Duração do Estadio PNAA
Estadio 1	Doença limitada aos MI; caminha sem ajuda; diminuição significativa da sensibilidade térmica e dolorosa	Perturbações sensíveis nas extremidades; capacidade de caminhar preservada	5.6 ± 2.8 anos	3.26 ± 1.43 anos
Estadio 2	Sinais motores progridem nos MI com <i>steppage</i> e amiotrofias distais; enfraquecimento muscular da mão; necessita de ajuda para caminhar	Dificuldades em caminhar mas sem necessidade de apoio	4.8 ± 3.6 anos	1.54 ± 1.42 anos
Estadio 3	Acamado ou em cadeira de rodas; Arreflexia e fraqueza generalizadas	IIIa – Apoio unilateral necessário para caminhar IIIb – Apoio bilateral necessário para caminhar IV – alectuado ou em cadeira de rodas	2.3 ± 3.1 anos	1 ± 0.59 anos

FACTORES IMPLICADOS NO APARECIMENTO DE PNAA

Pretendia-se identificar possíveis factores que poderiam estar implicados na incidência e aparecimento precoce da PNAA através da análise de informações do dador, do receptor e do enxerto; sendo assim, relacionou-se, nos 48 doentes seleccionados ao estudo, o sexo do receptor com o aparecimento de PNAA, assim como a idade e os seus hábitos tabágicos e alcoólicos concluindo-se que, nesta amostra, nenhuma dessas variáveis contribui para o aparecimento de PNAA (Tabela 7).

Tabela 7: Relação entre características do receptor e aparecimento da PNAA

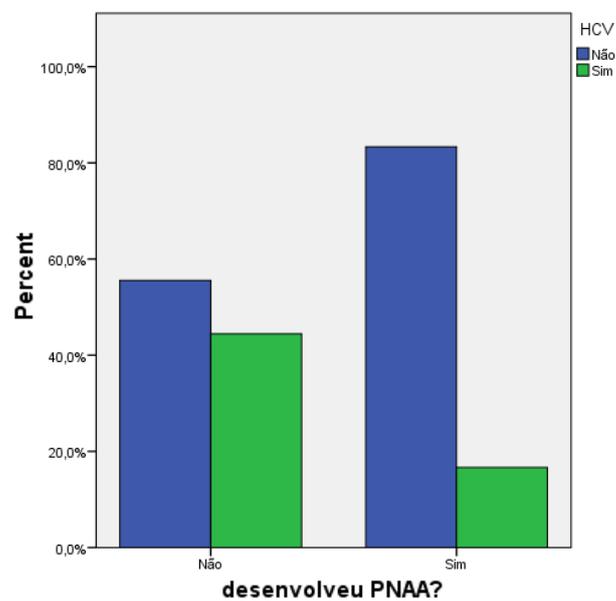
		Aparecimento da PNAA?		P-value	OR
		Não	Sim		
Sexo	Masculino	12 (66.7%)	25 (83.3%)	0.288	0.4
	Feminino	6 (33.3%)	5 (16.7%)		
Idade		53.44 ± 7.88	51.87 ± 5.94	0.435	
Hábitos tabágicos	Não	14 (77.8%)	22 (73.3%)	1	1.273
	Sim	4 (22.2%)	8 (26.7%)		
Hábitos alcoólicos	Não	11 (61.1%)	14 (46.7%)	0.332	1.796
	Sim	7 (38.9%)	16 (53.3%)		

Procurou-se correlacionar comorbilidades do receptor como hipertensão, diabetes mellitus, patologia cardíaca e renal com o aparecimento da doença iatrogénica e também aqui não se encontrou relação estatisticamente significativa entre os dois grupos (Tabela 8). No entanto, encontrou-se dependência entre as variáveis HCV e aparecimento de PNAA, $p=0.049$; a maior parte dos doentes HCV positivo não desenvolveram PNAA e simultaneamente a maioria dos doentes que desenvolveu PNAA eram HCV negativos (Tabela 8, Gráfico 1).

Tabela 8: Relação entre comorbilidades do receptor e aparecimento da PNAA

		Aparecimento da PNAA?		P-value	OR
		Não	Sim		
HTA	Não	14 (77.8%)	24 (80.0%)	1	0.875
	Sim	4 (22.2%)	6 (20%)		
DM	Não	10 (55.6%)	21 (70.0%)	0.311	0.536
	Sim	8 (44.4%)	9 (30.0%)		
Patologia Cardíaca	Não	14 (77.8%)	28 (93.3%)	0.179	0.250
	Sim	4 (22.2%)	2 (6.7%)		
Patologia Renal	Não	15 (83.3%)	29 (96.7%)	0.142	0.172
	Sim	3 (16.7%)	1 (3.3%)		
HCV	Não	10 (55.6%)	25 (83.3%)	0.049	0.250
	Sim	8 (44.4%)	5 (16.7%)		

Gráfico 1: Relação entre HCV e aparecimento de PNAA

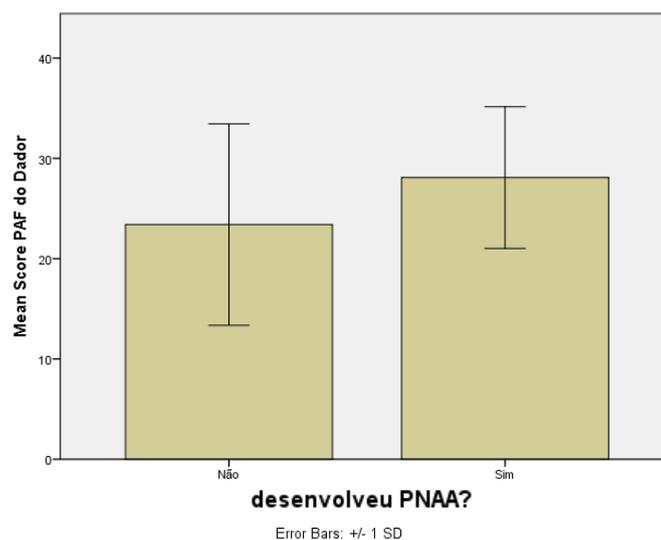


Concluiu-se ainda que, nesta amostra, a compatibilidade ABO no transplante não interfere com o aparecimento de PNAA (Tabela 9). Em seguida, procedeu-se ao estudo das características do dador e concluiu-se que quer o sexo do dador, quer a idade, não influenciam o aparecimento da PNAA (Tabela 9). No entanto, verificou-se que a média do *score* de doença PAF dos dadores é superior no grupo que desenvolveu PNAA (28.09 ± 7.06 vs 23.40 ± 10.05), apesar de não ser uma diferença estatisticamente significativa, $p=0.227$ (Tabela 9, Gráfico 2).

Tabela 9: Relação entre compatibilidade ABO e características do dador com aparecimento da PNAA

		Aparecimento da PNAA?		<i>P-value</i>	<i>OR</i>
		Não	Sim		
Compatibilidade ABO	Isogrupal	13 (72.2%)	28 (93.3%)	0.086	0.186
	Compatível	5 (27.8%)	2 (6.7%)		
Sexo	Masculino	9 (50%)	17 (56.7%)	0.654	0.765
	Feminino	9 (50%)	13 (43.3%)		
Idade		36.50 ± 8.93 anos	36.57 ± 8.29 anos	0.898	
<i>Score</i> PAF		23.40 ± 10.05	28.09 ± 7.06	0.227	

Gráfico 2: Relação entre o *score* PAF do dador e aparecimento de PNAA

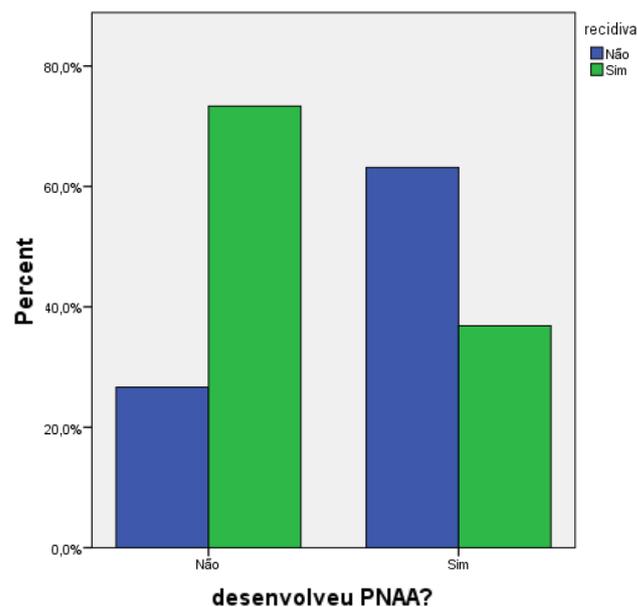


Investigou-se ainda a possível relação entre a reacção inflamatória associada aos fenómenos de rejeição aguda, infecção e recidiva com o aparecimento da PNAA, no entanto, as variáveis mostraram-se independentes (Tabela 10, Gráfico 3). Na procura de relação entre recidiva da doença primária e desenvolvimento de PNAA excluíram-se 14 doentes cuja doença primária foi cirrose alcoólica (n=34).

Tabela 10: Relação entre rejeição aguda, infecção e recidiva da doença primária com aparecimento da PNAA

		Aparecimento da PNAA?		<i>P-value</i>	<i>OR</i>
		Não	Sim		
Rejeição aguda	Não	12 (66.7%)	19 (63.3%)	0.815	1.158
	Sim	6 (33.3%)	11 (36.7%)		
Infecção	Não	12 (66.7%)	18 (60.0%)	0.644	1.333
	Sim	6 (33.3%)	12 (40.0%)		
Recidiva da doença primária	Não	4 (26.7%)	12 (63.2%)	0.077	0.212
	Sim	11 (73.3%)	7 (36.8%)		

Gráfico 3: Relação entre recidiva da doença primária e aparecimento de PNAA



Averiguou-se a relação entre comorbilidades adquiridas de forma iatrogénica com o aparecimento de PNAA e verificou-se a relação de dependência existente entre a patologia cardíaca iatrogénica e o desenvolvimento de PNAA, $p=0.035$ (Tabela 11).

Tabela 11: Relação entre comorbilidades adquiridas de forma iatrogénica e desenvolvimento de PNAA

		Aparecimento da PNAA?		<i>P-value</i>	<i>OR</i>
		Não	Sim		
DM iatrogénico	Não	15 (83.3%)	22 (73.3%)	0.499	1.818
	Sim	3 (16.7%)	8 (26.7%)		
Patologia Cardíaca Iatrogénica	Não	15 (83.3%)	16 (53.3%)	0.035	4.375
	Sim	3 (16.7%)	14 (46.7%)		
Patologia Renal Iatrogénica	Não	11 (61.1%)	22 (73.3%)	0.376	0.571
	Sim	7 (38.9%)	8 (26.7%)		

FACTORES IMPLICADOS NA EVOLUÇÃO DE PNAA

Além do estudo das variáveis inerentes ao aparecimento da PNAA, também se pretendeu pesquisar factores que pudessem afectar o seu desenvolvimento precoce. Assim sendo, estudaram-se os 30 doentes que desenvolveram PNAA; relativamente às características do receptor, verificou-se que não há diferenças estatisticamente significativas entre o sexo do receptor e o intervalo após o transplante até o doente manifestar sintomatologia PNAA, no entanto, verificou-se que os receptores do sexo feminino desenvolveram mais precocemente PNAA (Tabela 12). Há também uma relação inversa entre a idade do receptor e o tempo até desenvolver PNAA, $r = -0.096$, $p=0.613$, no entanto, não é estatisticamente significativa. Constatou-se que há diferença entre a indicação de transplante e o intervalo até início de sintomatologia; indivíduos cuja causa do transplante foi viral manifestaram PNAA mais tardiamente, no entanto, não é estatisticamente significativa, $p=0.065$ (Gráfico 4). Relativamente aos hábitos

tabágicos e alcoólicos do doente, não se verificou diferença entre o facto de ser ou não fumador, no entanto, constatou-se que indivíduos com hábitos alcoólicos manifestam PNAA precocemente, $p=0.017$ (Gráfico 5). Comorbilidades associadas como hipertensão, diabetes mellitus e doença cardíaca não parecem estar implicadas no aparecimento precoce de PNAA (Tabela 12). As médias do tempo até à manifestação de PNAA parecem também ser semelhantes entre indivíduos com e sem HCV (Tabela 12).

Tabela 12: Relação entre as características do receptor e evolução de PNAA

		Evolução de PNAA	<i>P-value</i>
Sexo	Masculino (n=25)	94.16 ± 28.16 meses	0.326
	Feminino (n=5)	78.80 ± 46.22 meses	
Causa do transplante	Neoplásica (n=6)	89,67 ± 24,639 meses	0.065
	Virusal (n=6)	121,50 ± 27,912 meses	
	Neoplásica e Virusal (n=3)	81,00 ± 19,672 meses	
	Alcoólica (n=11)	76,91 ± 20,931 meses	
	Outras (n=4)	98,00 ± 52,313 meses	
Hábitos tabágicos	Não (n=22)	93 ± 35.46 meses	0.59
	Sim (n=8)	87.75 ± 16.85 meses	
Hábitos alcoólicos	Não (n=14)	105.86 ± 36.04 meses	0.017
	Sim (n=16)	79.13 ± 20.55 meses	
HTA	Não (n=24)	94.33 ± 29.78 meses	0.349
	Sim (n=6)	80.67 ± 38.12 meses	
DM	Não (n=21)	97.10 ± 30.56 meses	0.146
	Sim (n=9)	78.78 ± 31.16 meses	
Doença Cardíaca	Não (n=28)	89.86 ± 31.45 meses	0.262
	Sim (n=2)	116 ± 24.04 meses	
HCV	Não (n=25)	91.80 ± 32.39 meses	0.939
	Sim (n=5)	90.60 ± 29.03 meses	

Gráfico 4: Relação entre causa primária de transplante e evolução de PNAA

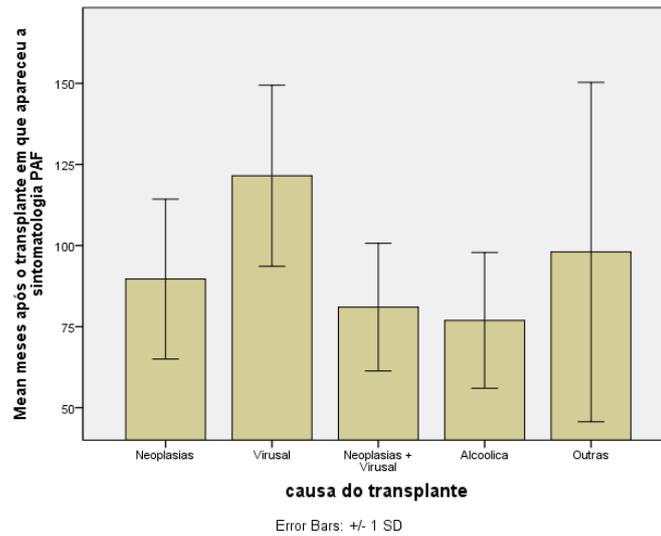
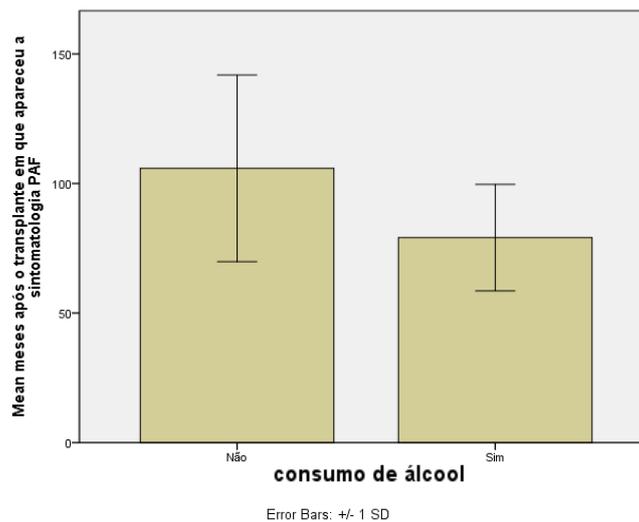


Gráfico 5: Relação entre o consumo de álcool e evolução precoce de PNAA

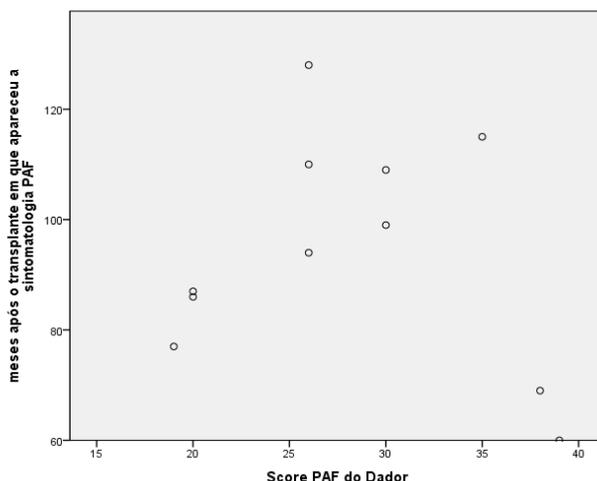


Relativamente às características do dador, não se constatou a influência do sexo do dador no desenvolvimento precoce da PNAA, no entanto, verificou-se que há uma relação inversa entre a idade do mesmo e os meses após o transplante até adquirir PNAA, $r = -0.067$, $p = 0.724$. Existe ainda uma relação inversa entre o *score* PAF do dador e o tempo até adquirir PNAA, $r = -0.191$ e $p = 0.595$ (Gráfico 6).

Tabela 13: Relação entre as características do dador e evolução de PNAA

		Evolução de PNAA	<i>P-value</i>
Sexo	Masculino (n=17)	94.29 ± 31.33 meses	0.6
	Feminino (n=13)	88.08 ± 32.35 meses	

Gráfico 6: Relação entre o *score* PAF do dador e evolução de PNAA

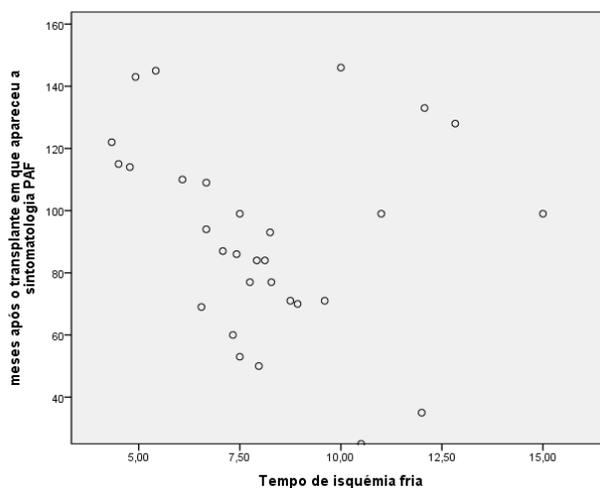


Pretendeu-se ainda verificar se havia relação entre os TIQ, TIF, TTI e TTC com o aparecimento precoce da PNAA e em todas se verificou a existência de uma relação inversa, no entanto, a relação não tem significado estatístico (Tabela 14, Gráfico 7).

Tabela 14: Relação entre TIF, TIQ, TTI e TTC e evolução de PNAA

	Evolução de PNAA	
Tempo de Isquémia Fria	$r=-0.205$	$p=0.276$
Tempo de Isquémia Quente	$r=-0.215$	$p=0.254$
Tempo Total de Isquémia	$r=-0.209$	$p=0.268$
Tempo Total de Cirurgia	$r=-0.165$	$p=0.394$

Gráfico 7: Relação entre o Tempo de Isquémia Fria e evolução de PNAA



AVALIAÇÃO DAS COMPLICAÇÕES PÓS-TRANSPLANTE

Foi realizada a pesquisa e documentação das complicações cirúrgicas, complicações relacionadas com o enxerto e relacionadas com a imunossupressão dos 74 THS/PAF que se realizaram nos CHUC (Tabela 15). Optou-se pela divisão em complicações precoces, observadas até aos 30 dias do pós-operatório, e tardias.

Tabela 15: Avaliação das complicações pós-transplante

Complicações pós-transplante	74 THS/PAF
Complicações cirúrgicas	
Complicações cirúrgicas precoces	
Hemorragia pós-operatória	12 (16.2%)
Trombose da veia porta	8 (10.8%)
Trombose da artéria hepática	5 (6.8%)
Complicações cirúrgicas tardias	
Estenose biliar	13 (17.6%)
Complicações relacionadas com o enxerto	
Complicações precoces relacionadas com o enxerto	
Falência de função do enxerto	3 (4.1%)
Complicações tardias relacionadas com o enxerto	
Recidiva da doença primária	30 (40.5%)
Rejeição celular aguda	24 (32.4%)
Rejeição celular crónica	4 (5.4%)
Complicações relacionadas com a imunossupressão	
Infecções	31 (41.9%)
Sépsis	7 (9.5%)
Neoplasias de novo	4 (5.4%)

Procedeu-se à identificação dos doentes que desenvolveram DM tipo 2, patologia cardíaca e renal de forma iatrogénica (Tabela 16).

Tabela 16: Avaliação das comorbilidades dos doentes

	Pré - transplante	Doença iatrogénica	Total
Diabetes Mellitus tipo 2	21 (29.2%)	11 (15.3%)	32 (44.4%)
Patologia Cardíaca	10 (13.9%)	17 (23.6%)	27 (37.5%)
Patologia Renal	7 (9.7%)	25 (34.7%)	32 (44.4%)

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO HEPÁTICA E SOBREVIDA

Dos 72 doentes que constam no estudo, 36 encontravam-se vivos no momento final do estudo em 31 de Julho de 2014. A Tabela 17 evidencia as sobrevidas dos pacientes após o THS/FAP, diferenciando os que foram retransplantados e permitindo apurar as diferenças entre aqueles cuja causa de THS foi neoplásica ou não neoplásica; os Gráficos 8 e 9 ilustram o mesmo.

Tabela 17: Sobrevida dos doentes aos 1, 5 e 10 anos pós-THS.

	Sobrevida ao 1 ano	Sobrevida aos 5 anos	Sobrevida aos 10 anos
Transplantados e Retransplantados (n=72)	80.6% (n=58)	65.3% (n=47)	40.3% (n=29)
Transplantados (n=55)	76.4% (n=42)	61.8% (n=34)	32.7% (n=18)
Retransplantados (n=17)	94.1% (n=16)	76.5% (n=13)	64.7% (n=11)
Causa de THS neoplásica (n=21)	76.2% (n=16)	57.1% (n=12)	33.3% (n=7)
Causa de THS não neoplásica (n=34)	76.5% (n=26)	64.7% (n=22)	32.4% (n=11)

Gráfico 8: Relação entre a sobrevida dos transplantados e retransplantados

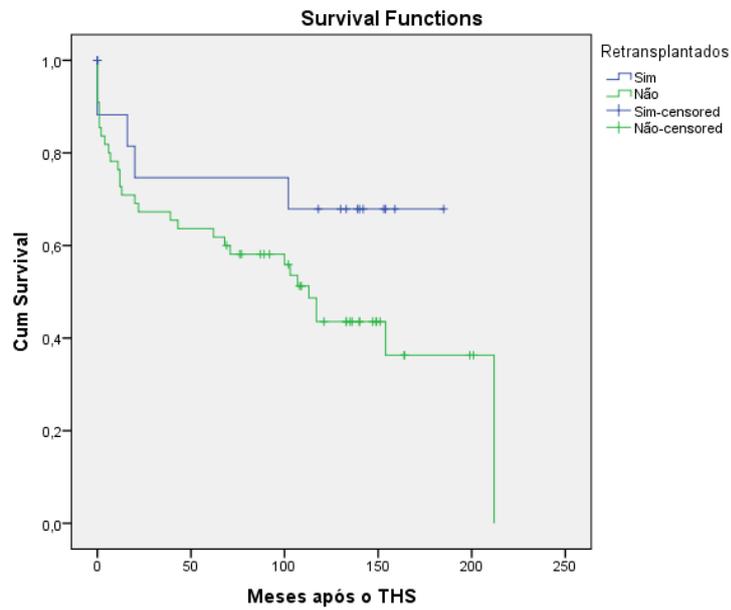
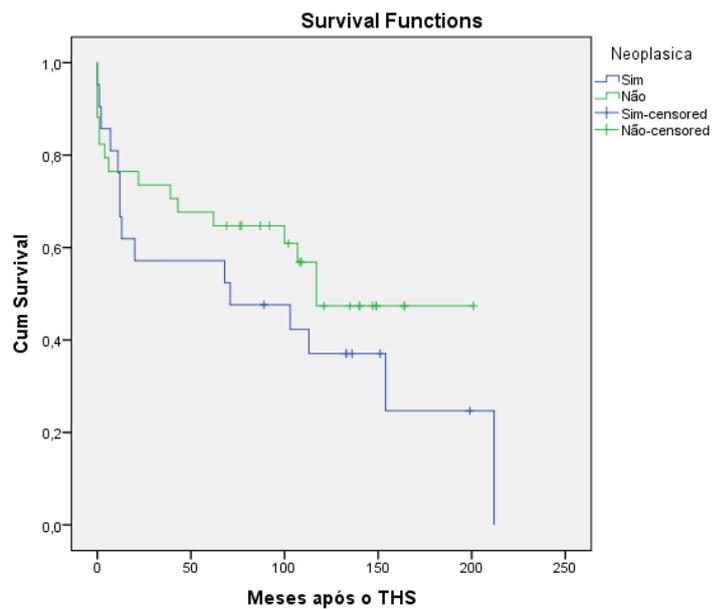


Gráfico 9: Relação entre a sobrevida dos doentes cuja causa de THS foi neoplásica e não neoplásica



As causas de mortalidade encontram-se na tabela 18, salienta-se a recidiva da doença primária que foi responsável por 30.5% (n=11) das mortes. A função hepática aos 3 meses, 1, 3 e 10 anos pós-THS foi de 87.7%, 90.7%, 93.5% e 93.3%, respectivamente.

Tabela 18: Causas de Mortalidade

Causa de Mortalidade	36
Recidiva de doença primária	11 (30.5%)
Sépsis	5 (13.9%)
Insuficiência respiratória	5 (13.9%)
Falência multiorgânica	3 (9.4%)
Hemorragia	2 (5.6%)
Falência cardíaca	1 (2.8%)
EAM	1 (2.8%)
Rejeição crônica e falência do enxerto	1 (2.8%)
Encefalopatia anóxica	1 (2.8%)
Hemorragia cerebral	1 (2.8%)
Neoplasia de novo	1 (2.8%)
Não apurada	4 (11.1%)

Tabela 19: Preservação da Função Hepática aos 3 meses, 1 ano, 3 anos e 10 anos

PFH aos 3 meses (n=57)	87.7% (n=50)
PFH ao 1 ano (n=54)	90.7% (n=49)
PFH aos 3 anos (n=46)	93.5% (n=43)
PFH aos 10 anos (n=30)	93.3% (n=28)

DISCUSSÃO

Portugal foi o país com maior número de doentes com PAF em lista de espera para transplante hepático, factor que condicionou a possibilidade de realizar o transplante a pacientes com resultados menos favoráveis, tais como doença maligna hepática (2). Sendo uma área endémica de doença PAF, pareceu aliciante a realização de transplantes hepáticos sequenciais, estimando à partida que a doença evoluísse como o curso original da PAF e o início da sintomatologia fosse passado, pelo menos, 20 anos (6). Efectivamente a doença, que se manifestou em 62.5% (n=30) dos doentes sujeitos a THS/PAF parece evoluir cronologicamente como a doença hereditária (4), no entanto, a evolução processa-se muito mais rapidamente, em média 7.6 anos pós-THS, e a duração de cada estadio é muito menor (Tabela 6), obrigando assim a repensar o pressuposto que incentivou esta técnica cirúrgica.

Podemos comparar apenas, as manifestações clínicas e as EMG dos doentes desta série com os que têm síndrome clínico na PAF, uma vez que foram poucos os casos em que se realizaram biópsias para comprovar o depósito da substância amilóide nos diferentes órgãos, incluindo ao nervo sural que seria a técnica mais fidedigna de comprovar que realmente a neuropatia é provocada pela amiloidose (7).

Alterações na EMG só foram observadas em média, 1.4 anos após o início da sintomatologia. Este exame deve ser requisitado mais cedo e pode ser ainda completado pelo estudo da neurocondução pois permite detectar a patologia subclínica e possibilitar uma terapêutica precoce, tendo em conta que é uma ferramenta altamente sensível (8).

A ausência de protocolos bem definidos no seguimento da PNAA torna difícil a compreensão do início e da evolução da sintomatologia o que impede também o conhecimento de certos aspectos importantes para o correcto estadio dos doentes.

É de salientar que muitos doentes envolvidos no estudo tinham hábitos alcoólicos e eram diabéticos, factores que podem influenciar a patogénese da polineuropatia (5). Daí a importância de relacionar a clínica com o resultado das biópsias ao nervo sural ou aos diferentes órgãos envolvidos (7). Dos 30 doentes que desenvolveram PNAA, contamos apenas com a biópsia do nervo sural de 3 doentes que revelou amilóide e outros 3 doentes tinham o resultado de biópsias gástricas, renais e rectais que mostraram igualmente depósitos de amilóide. De acordo com este estudo a diabetes não contribui nem para o aparecimento nem para a evolução de PNAA, pois ao relacionarmos as variáveis concluiu-se que são independentes, ou seja não há associação/relação entre elas e as médias do intervalo desde o THS até desenvolver PNAA são iguais nos dois grupos. Seguindo o mesmo raciocínio, estudou-se o aparecimento e evolução da PNAA com os hábitos alcoólicos dos doentes e, como anteriormente descrito, não há relação entre o consumo de álcool e aparecimento da sintomatologia, no entanto, indivíduos que consomem álcool manifestam PNAA mais cedo (Tabela 12, Gráfico 5). A explicação pode residir no facto do álcool contribuir por si só para a polineuropatia por aumento do stress oxidativo e activação de radicais livres e respostas inflamatórias capazes também de promover a amiloidogénese (7,9).

A neuropatia periférica é também uma complicação, embora rara, das hepatites virais (10). O presente estudo revelou um efeito como que protector que o vírus pode ter no desenvolvimento da neuropatia. Confirmou-se a relação existente entre HCV e aparecimento de PNAA ($p=0.049$), revelando que a maior parte dos doentes HCV positivo não desenvolveram PNAA e simultaneamente a maioria dos doentes que desenvolveu PNAA eram HCV negativos. Concomitantemente, a análise revelou que a PNAA ocorreu mais tardiamente em indivíduos cuja doença primária era viral. Estudos demonstraram que o vírus contribui para a disfunção do sistema nervoso pelo

aumento da resposta imune do hospedeiro e consequente aumento de produção de autoanticorpos, complexos imunes e crioglobulinas e pela sua replicação extra-hepática nomeadamente nos tecidos nervosos e consequente efeito das quimiocinas e citocinas (11,12,15). Perante isto, pesquisas devem ser realizadas no sentido de identificar possíveis alterações imunológicas e bioquímicas que expliquem a relação entre HCV e o desenvolvimento de PNAA e a importância da influência da imunossupressão nestes doentes.

Identificou-se na presente análise que existe uma correlação inversa entre a idade do receptor e o tempo pós-THS até aparecer sintomatologia; ou seja quanto mais velho o receptor, mais cedo ocorre a manifestação de sintomatologia. O mesmo já tinha sido referido por *Lladó et al.* sugerindo o papel da idade do receptor na promoção da amiloidogénese (9,17). A presente análise sugere também um desenvolvimento precoce de PNAA nas mulheres.

A média do *score* de doença PAF dos dadores é superior no grupo que desenvolveu PNAA, simultaneamente, há uma relação inversa quer entre o *score* PAF quer entre a idade do dador e o intervalo até manifestar PNAA; aspectos que reforçam a ideia de que quanto mais avançada a doença no dador mais alta será a incidência e mais rápida a evolução da PNAA no receptor.

Foi avaliado o papel de outros factores, directamente relacionados com o transplante, no desenvolvimento precoce de PNAA. *Lladó et al.* tinha já mencionado aspectos que poderiam promover a produção de amiloide e acelerar o desenvolvimento da doença, relacionados com a cirurgia e com a reacção inflamatória inerente à rejeição e infecção (7). A análise estatística revelou a existência de relação inversa entre os TIQ/TIF/TTI/TTC e o tempo pós-THS até desenvolver PNAA. O atraso na reperfusão e a apoptose celular hepática concomitante podem acelerar assim a manifestação da

doença (14). Nesta série não houve relação quer entre rejeição aguda e aparecimento de PNAA, quer entre infecção e aparecimento de PNAA.

O presente estudo revela ainda a relação existente entre o aparecimento de complicações cardíacas no pós-THS/PAF e o desenvolvimento de PNAA; as arritmias e miocardiopatias podem estar mais relacionadas com cardiomiopatias restritivas amiloidogénicas com problemas de condução associados do que com as complicações inerentes ao transplante; seriam necessárias biópsias endocárdicas para esclarecer o problema (3).

Não houve a possibilidade de relacionar o aparecimento e evolução de PNAA com o tipo de mutação do dador, uma vez que todos eles tinham mutação VAL30MET, no entanto, seria uma análise relevante uma vez que na doença original, a idade do início dos sintomas depende da mutação genética envolvida (15,16).

A base de doentes foi constituída com fundamento no prognóstico da doença de base, urgência na transplantação, disponibilidade de órgãos e sempre de acordo com a vontade expressa do doente, após assinar o consentimento informado (17). No entanto, um factor que nos limita a comparação desta série de doentes com os que receberam fígados de cadáveres é a inexistência de um protocolo que delimite os candidatos para THS/PAF. Os critérios de selecção para THS não definem um limite mínimo de idade, houve muitas situações especiais de jovens com prognósticos desfavoráveis a curto e médio prazo que não teriam outra solução a não ser a de um THS /PAF. Este grupo de doentes com pior prognóstico acaba também por influenciar as curvas de sobrevivência, uma vez que muitos destes THS/PAF foram realizados por ausência de alternativa (6,18). Como exposto na tabela 1, cerca de 36% dos THS foram realizados em pacientes com doença maligna e 10% em retransplantes, proporção similar a dados expostos pela FAPWTR. Tal enxerto justificava-se em doentes cuja expectativa de vida fosse menor

que o estimado tempo para a ocorrência clínica de PNAA (5). Efectivamente a principal causa de morte foi a recidiva da doença primária em 30.5% dos casos, no entanto, o risco de transmissão de PNAA aos receptores não pode ser negligenciado e é de grande preocupação. O tempo de sobrevida mostrou-se consideravelmente inferior nos doentes cuja doença primária era neoplásica. Simultaneamente, a sobrevida dos doentes retransplantados, cujas causas estão na tabela 2, é significativamente maior. Comparando os dados da sobrevida com outros centros onde o mesmo tipo de transplante foi realizado verifica-se que os números são muito semelhantes (19), no entanto, não é equiparável à amostra de doentes que recebem fígados de cadáver: sobrevida a 1 ano (76.4% vs 91.4%), sobrevida a 5 anos (61.8% vs 82.5%) e sobrevida a 10 anos (32.9% vs 68.2%) (20). Por sua vez, os enxertos têm uma boa função a longo prazo, observando-se uma função hepática preservada a 1 ano de 90.7% e a 10 anos de 93.3% contrastando com valores da literatura com fígados de dadores cadavéricos que referem boa função hepática de 85.8% e 67.3%, a 1 e 10 anos, respectivamente (20). O mesmo reforça a viabilidade destes enxertos de doentes PAF que são funcionalmente e morfológicamente normais (3).

Ainda em relação à avaliação das complicações cirúrgicas e médicas, denotaram-se algumas diferenças nos transplantes realizados com fígados de dadores PAF e com dadores cadavéricos: trombose artéria (6.8% vs 2.6%), trombose da porta (10.8% vs 1.2%), estenose biliar (17.6% vs 5.6%), rejeição aguda (32.4% vs 41.6%), rejeição crónica (5.4% vs 1.5%) infecção (41.9% vs 42.1%), DM iatrogénica (15.3% vs 12.1%), patologia cardíaca iatrogénica (23.6% vs 7.9%); patologia renal iatrogénica (34.7% vs 40%) (20). Podemos observar um maior número de trombozes da artéria e da porta possivelmente relacionadas com os depósitos de amilóide que estão presentes nas artérias da zona hilar de alguns dadores PAF (3).

Concluindo, a amiloidose sistémica após THS poderá ser mais frequente e aparecer mais precocemente do que inicialmente se pressupôs. A pesquisa de factores que facilitem o depósito da amilóide e acelere a neuropatia é uma mais-valia quer para a compreensão mais aprofundada do mecanismo da doença, quer para uma selecção mais cuidadosa de potenciais receptores. Estes pacientes necessitam de uma monitorização neurológica durante muitos anos para futura discussão de necessidade de retransplante que, por sua vez, tem mostrado resultados favoráveis ao reduzir os níveis da variante de TTR em circulação e conseqüentemente parar a progressão da doença (1). Dez dos doentes que desenvolveram PNAA foram retransplantados, mas, por vezes, as comorbilidades não relacionadas com a doença PAF impedem o acto cirúrgico.

Na nossa opinião, o THS/PAF não deve ser completamente erradicado, no entanto, deve haver uma melhor selecção de doentes pois são inúmeras as suas vantagens, desde a expansão do número de dadores, da dádiva de fígados ideais funcionalmente normais a partir de um dador jovem e estável e ainda têm um menor tempo de isquemia fria (3). Este trabalho pode sugerir a selecção de receptores cuja doença primária seja viral e não tenham hábitos alcoólicos; dadores mais jovens ou cuja sintomatologia seja precoce e tenham baixos *scores* PAF. Salienta-se a importância da rapidez no processo de modo a se conseguir baixos tempos de isquémia do enxerto.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Dra. Dulce Diogo que me sugeriu um tema de trabalho e que desde o início me motivou a prosseguir com entusiasmo. Fico inteiramente grata pelo suporte contínuo, por rever a dissertação nas várias etapas de desenvolvimento e pelas inestimáveis sugestões.

Agradeço ao Dr. Emanuel Furtado pelas orientações cruciais para o desenvolvimento de um trabalho de rigor.

Ao Dr. José Ferrão pela sua total disponibilidade e apoio, pela sua simpatia e generosidade.

Ao Laboratório de Bioestatística e Informática Médica, IBILI-Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, em particular ao Dr. Miguel Patrício, Dra. Margarida Marques e Dra. Marisa Loureiro uma palavra de reconhecimento.

Agradeço ao Micael por ter a virtude rara de usar as melhores palavras para me confortar nos momentos mais difíceis.

Agradeço à Inês pelo encorajamento permanente, pelo ambiente de alegria e boa disposição e por fortalecer diariamente a minha autoconfiança.

Ao Paulo pelo companheirismo e criação das melhores condições de trabalho neste trajecto de naturais obstáculos e complexidade.

Agradeço aos meus pais Rui e Paula, aos meus avós Rui e Salete e à minha Tia Paula pela compreensão e encorajamento, durante todo este período. À Ana, à Daniela, à Susana por serem quem são.

BIBLIOGRAFIA

1. Hemming AW, Cattral MS, Chari RS, Greig PD, Lilly LB, Ashby P, et al. Domino Liver Transplantation for Familial. 1998;4(3):236–8.
2. Institutet K. Domino Transplantation Using Livers from Patients with Familial Amyloidotic Polyneuropathy : Should We Halt ? 2007;185–7.
3. Samuel D, Adams D. Domino liver transplantation from familial amyloidotic polyneuropathy donors: how close is the damocles sword to the recipient? *Transpl Int.* 2007 Nov;20(11):921–3.
4. Barreiros AP, Galle PR, Otto G. Familial amyloid polyneuropathy. *Dig Dis.* 2013 Jan;31(1):170–4.
5. Yamamoto S, Wilczek HE, Iwata T, Larsson M, Gjertsen H, Söderdahl G, et al. Long-term consequences of domino liver transplantation using familial amyloidotic polyneuropathy grafts. *Transpl Int.* 2007 Nov;20(11):926–33.
6. Furtado L, Furtado AJ. Domino liver transplantation using FAP grafts. HUC experience--hopes and realities. *Amyloid.* 2003 Aug;10 Suppl 1:84–7.
7. Lladó L, Baliellas C, Casanovas C, Ferrer I, Fabregat J, Ramos E, et al. Risk of transmission of systemic transthyretin amyloidosis after domino liver transplantation. *Liver Transpl.* 2010 Dec;16(12):1386–92.
8. Solders G, Andersson T, Borin Y, Brandt L, Persson A. Electroneurography index: a standardized neurophysiological method to assess peripheral nerve function in patients with polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 1993 Sep;16(9):941–6.
9. Chopra K, Tiwari V. Alcoholic neuropathy: Possible mechanisms and future treatment possibilities. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73:348–62.
10. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18e.
11. Mestre T a, Correia de Sá J, Pimentel J. Multifocal central and peripheral demyelination associated with hepatitis C virus infection. *J Neurol.* 2007;254:1754–6.
12. Heckmann JG, Kayser C, Heuss D, Manger B, Blum HE, Neundörfer B. Neurological manifestations of chronic hepatitis C. *J Neurol.* 1999;246:486–91.
13. Monaco S, Ferrari S, Gajofatto A, Zanusso G, Mariotto S. HCV-related nervous system disorders. *Clin Dev Immunol.* 2012 Jan;2012:236148.

14. Koike H, Hashimoto R, Tomita M, Kawagashira Y, Iijima M, Nakamura T, et al. Impact of aging on the progression of neuropathy after liver transplantation in transthyretin Val30Met amyloidosis. *Muscle Nerve*. 2012 Dec;46(6):964–70.
15. Ikeda S, Nakazato M, Ando Y, Sobue G. Familial transthyretin-type amyloid polyneuropathy in Japan: clinical and genetic heterogeneity. *Neurology*. 2002 Apr 9;58(7):1001–7.
16. Holmgren G, Costa PM, Andersson C, Asplund K, Steen L, Beckman L, et al. Geographical distribution of TTR met30 carriers in northern Sweden: discrepancy between carrier frequency and prevalence rate. *J Med Genet*. 1994 May;31(5):351–4.
17. Furtado PAJL. Domino liver transplantation using livers from patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Curr Opin Organ Transplant*. 2000 Jun;5(2):69–73.
18. Tomb L, Oliveira FJ. Liver Transplantation. 1997;1345(96):467–8.
19. Bolte FJ, Schmidt HH-J, Becker T, Braun F, Pascher A, Klempnauer J, et al. Evaluation of domino liver transplantations in Germany. *Transpl Int*. 2013 Jul;26(7):715–23.
20. Pfitzmann R, Nüssler NC, Hippler-Benscheidt M, Neuhaus R, Neuhaus P. Long-term results after liver transplantation. *Transpl Int*. 2008 Mar;21(3):234–46.