

## Miocardopatía en la Amiloidosis Sistémica Hereditaria Ligada a la Mutación Val30met de la Transtirretina

Caio Passos Cordeiro, Rodrigo Roitman Pozzatti, Suzane Garcia Ferreira, Marcella Severiano de Freitas, Alexandre Marins Rocha, Mario Luiz Ribeiro, Osvaldo Moreira do Nascimento, Claudio Tinoco Mesquita

Hospital Universitário Antônio Pedro, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

### Introducción

La amiloidosis ligada a la transtirretina (TTR) es el tipo más común de amiloidosis sistémica hereditaria, también denominada polineuropatía amiloidótica familiar tipo I, en razón de sus manifestaciones neurológicas. Es una condición con herencia autosómica dominante, causada principalmente por una mutación Val30Met, en que ocurre el cambio de la valina de la posición 30 por la metionina, generando una proteína TTR mutante<sup>1</sup>. Normalmente, la proteína TTR circula como un tetrámero, pero, debido a la mutación, ella tiende a disociarse en monómeros, originando fibrillas amiloides que se depositan en los tejidos. Ese depósito proteico es la esencia de la fisiopatología de la amiloidosis resultante de la acumulación de TTR en el sistema nervioso periférico y en el corazón, principalmente; ocasionando, en este último, hipertrofia de la pared ventricular, disfunción diastólica y trastornos de conducción<sup>2</sup>.

Existe relación entre amiloidosis y la nacionalidad de los afectados, siendo más frecuente en personas de origen portugués, japonés y sueco. Por lo tanto, es de gran importancia su reconocimiento y estudio en el Brasil, en razón de la colonización portuguesa<sup>3</sup>.

### Objetivos

Describimos el caso de una paciente con amiloidosis familiar, presentando complicaciones cardíacas, con el objetivo de discutir avances diagnósticos, especialmente en el campo de la imagen cardiovascular, y terapéuticos sobre esa condición.

### Relato del Caso

Paciente femenina, 32 años, previamente sana, ascendencia portuguesa; inició con diarrea, cólicas abdominales, náuseas y pérdida ponderal hace cuatro años; presentando mejoría con uso de clorhidrato de loperamida 2 mg, 1 comprimido de 8/8h, y Tiorfan 100 mg, 1 comprimido de 8/8h, asociado

### Palabras clave

Cardiomiopatías/complicaciones; Amiloidosis familiar/complicaciones; Mutación; Pre-albúmina/genética; Amiloide/genética; Ecocardiografía.

Correspondencia: Claudio Tinoco Mesquita •

Rua Marquês de Paraná, 303, Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares, Prédio Anexo, 4º andar, CEP 24033-900 - Centro, Niterói, RJ - Brasil

E-mail: claudiotinocomesquita@gmail.com

Artículo recibido el 16/10/2014; revisado el 2/1/2015; aceptado el 5/1/2015.

DOI: 10.5935/2318-8219.20150012

al tratamiento de rehidratación oral. Hace aproximadamente tres años y medio, surgieron episodios de mareos, debilidad muscular y pérdida de sensibilidad en miembros inferiores, siendo sometida a electromiografía y biopsia del nervio sural izquierdo, en la cual la coloración por el rojo del Congo mostró depósitos de sustancia amiloide alrededor de vasos y endoneuro, concluyéndose que se trataba de una neuropatía axonal crónica por amiloidosis.

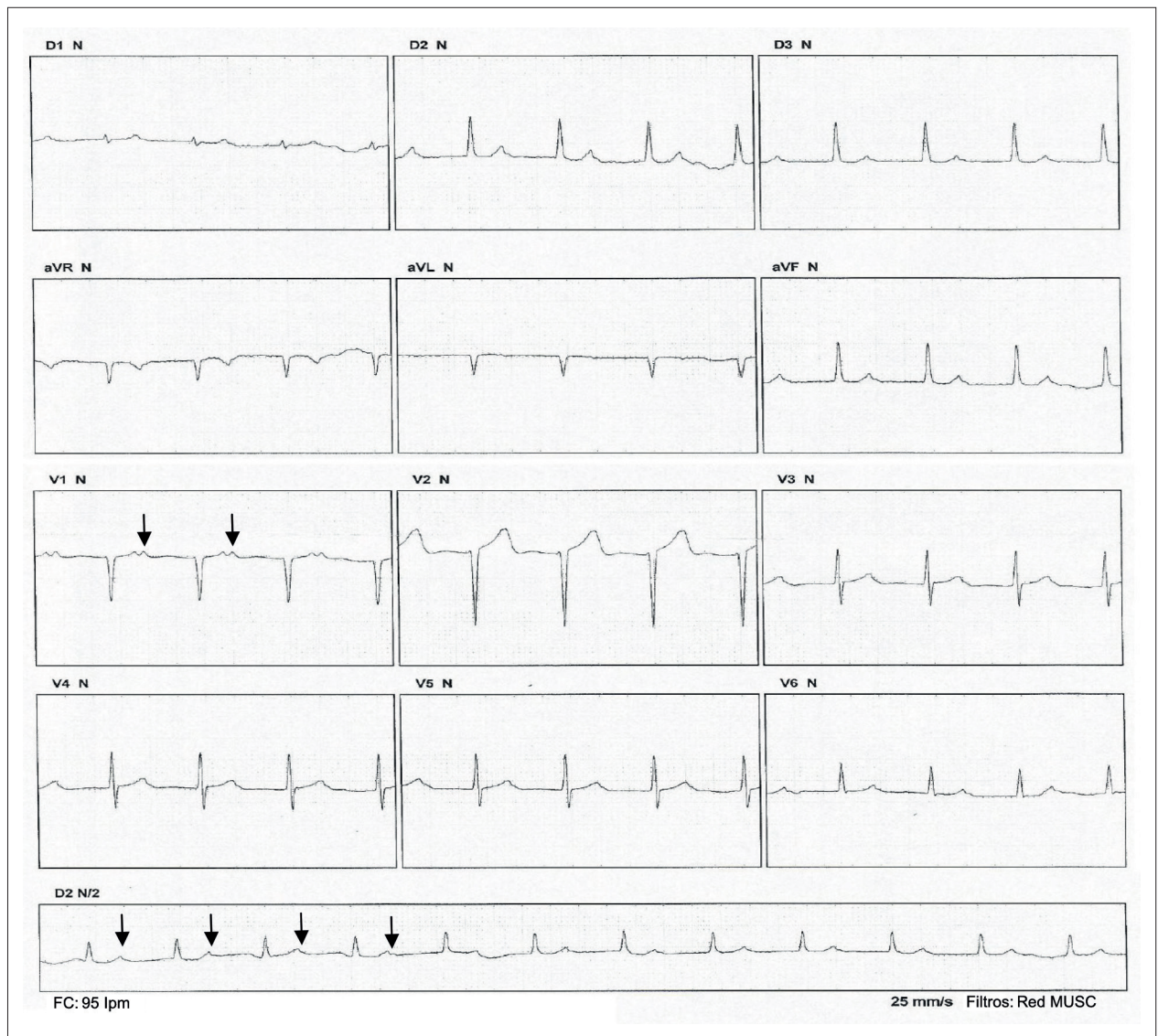
La paciente tiene histórico familiar de amiloidosis. Así, fue solicitado análisis de secuencia del DNA en el Exon2 del gen TTR, que reveló mutación puntual en la posición 1208, generando el genotipo G/A (Heterozigosis), responsable por la mutación *missense* Val30Met. El diagnóstico fue de amiloidosis sistémica hereditaria por TTR, siendo indicado trasplante hepático, por el cual la paciente aguarda.

Hace un año, inició cuadro de disnea a los grandes esfuerzos, síncope, incontinencia urinaria, astenia, dificultad en la marcha y empeoramiento del cuadro sensitivo.

Debido a ese cuadro y al potencial de afectación cardíaca por la enfermedad, la paciente fue encaminada a la Cardiología del Hospital Universitario Antônio Pedro (HUAP) para investigación. Al examen, presentaba ruidos hipofonéticos, B4, soplo sistólico (2+/6+) audible en todos los focos, principalmente en foco aórtico y en borde esternal izquierdo, sin irradiación e inalterado a la auscultación dinámica. Al examen neurológico, se presentó lúcida y orientada, sin señales focales, marcha lentificada, disminución de la sensibilidad algica, táctil-leve y térmica, y reflejos tendinosos profundos reducidos en miembros superiores y abolidos en los inferiores.

Para investigación diagnóstica fueron solicitados exámenes de laboratorio que evidenciaron troponina de 0,01 ng/mL y Pro BNP de 581 pg/mL. Enseguida, fueron realizados electrocardiograma (Figura 1) y ecocardiografía con *SpeckleTracking*, mostrando aumento del grosor parietal medio, aun sin aumento del índice de masa del VI (Figura 2).

La conducta indicada fue la implantación de marcapasos cardíaco, inicio de anticoagulación oral con warfarina, 10 mg, 1 vez al día, con control del INR, y fue prescrito Tafamidis 20 mg, 1 vez al día. La paciente, con todo, aguarda decisión judicial para obtener el medicamento, no comercializado en el Brasil. La paciente fue invitada a participar del proyecto de investigación sobre evaluación de los métodos de imagen en la amiloidosis cardiovascular, aprobado por el comité de ética n° 384150. La utilización de su historia clínica fue autorizada a través de término de consentimiento libre y aclarado. A continuación, fue realizada cámara gamma de esqueleto con utilización de <sup>99m</sup>Tc-MDP y <sup>99m</sup>Tc-DPD, que mostró ausencia de



**Figura 1** – Electrocardiograma con disociación isorritmica atrioventricular con frecuencia cardíaca de 95 lpm, ángulo del QRS +90°, con intervalo PR de 720 ms, bajo voltaje en el PF y disminución de fuerzas septales. Las flechas demuestran las ondas P cercanas al término de la onda T. Flechas indicando onda p.

captación del radiofármaco en topografía cardíaca y distribución fisiológica del radiotrazador por la estructura ósea (Figura 3).

## Discusión

La amiloidosis por TTR es una condición con herencia autosómica dominante y es causada, normalmente, por una mutación Val30Met que genera la proteína TTR mutante, aunque otras mutaciones sean asociadas a la enfermedad<sup>4</sup>.

La mayoría de los pacientes presenta involucramiento del sistema nervioso, pudiendo presentar amiloidosis cardíaca, ambas condiciones observadas en el caso relatado. Las mutaciones que frecuentemente inducen la afectación cardíaca son SSA, V122I, V30M y T60A. La población de

riesgo inmediato para la expresión clínica de cardiomiopatía por TTR es la de negros, mayores de 65 años de edad, con la mutación V122I. Los depósitos de TTR pueden ocurrir en otros tejidos y producir sintomatología variada<sup>1</sup>.

El diagnóstico requiere identificación histológica de depósitos amiloides con colorante rojo Congo. La inmuno-histoquímica identifica el tipo de amiloidosis, pero la microscopía electrónica y la espectrometría de masa son más sensibles y específicas<sup>1</sup>. La biopsia cardíaca permanece como estándar de referencia para el diagnóstico de amiloidosis cardíaca, pero el abordaje integrando la clínica con exámenes no invasivos y la identificación de depósitos amiloides en tejidos extracardíacos puede ser utilizada<sup>4</sup>, como fue hecho en el caso presentado. Los exámenes complementarios más empleados para ese

## Caso Clínico

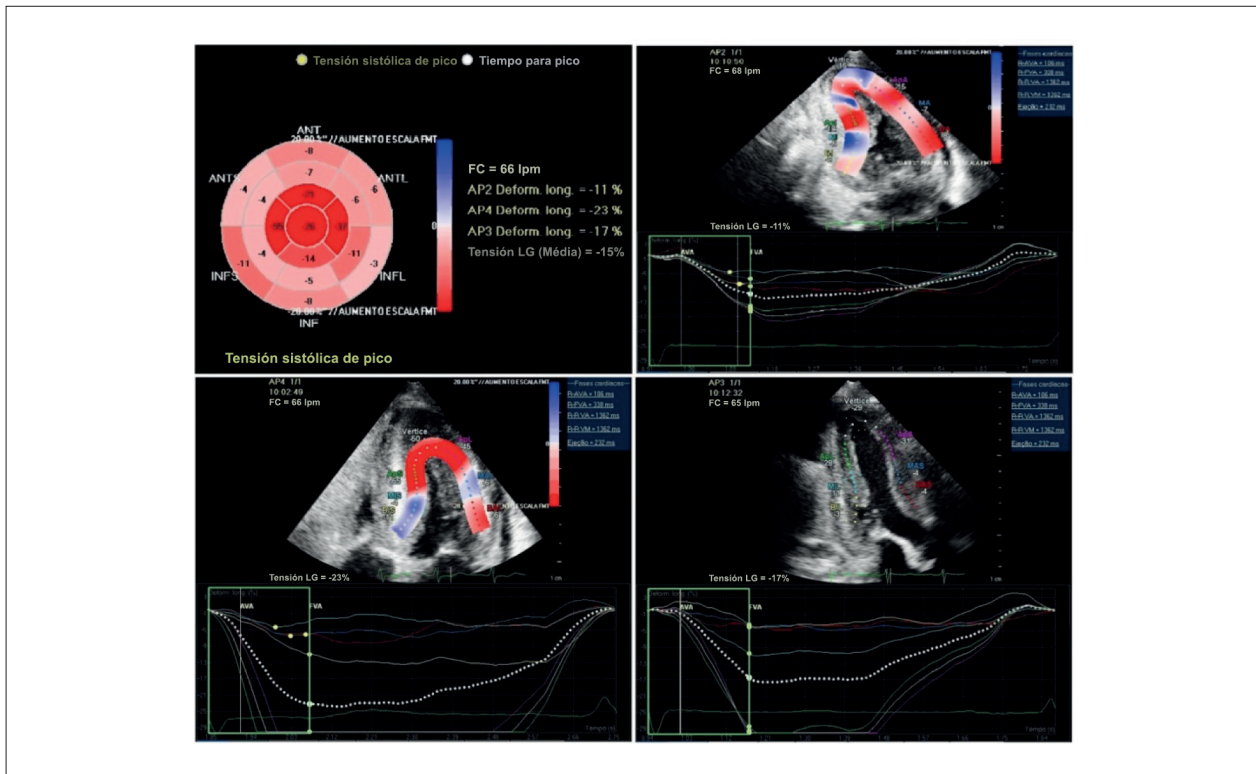


Figura 2 – Ecocardiografía Speckle Tracking de paciente con amiloidosis. Videos y laudo completo en anexo.

fin son ecocardiografía, resonancia magnética cardíaca, electrocardiograma, cámara gamma de esqueleto de cuerpo entero con Pirofosfato de Tecnecio<sup>99m</sup> y cardíaca con MIBG, y biomarcadores séricos, incluyendo el péptido natriurético tipo B (BNP) y las troponinas cardíacas (T o I)<sup>1,5</sup>.

La amiloidosis sistémica primaria presenta gran relación con biomarcadores séricos, frecuentemente detectables en la enfermedad, mientras en la amiloidosis relacionada a transtirretina hay menor alteración en los niveles de troponina T y I, siendo el pro BNP un marcador más sensible<sup>6</sup>, como es visto en nuestro caso. Los valores plasmáticos alterados de troponina en pacientes con amiloidosis están asociados con la gravedad de la afectación cardíaca, y su uso asociado al pro BNP se mostró útil para control de la terapéutica y para pronóstico<sup>6</sup>. Los hallazgos clásicos en la ecocardiografía son la hipertrofia de la pared ventricular con aspecto salpicado del miocardio, la reducción del volumen del ventrículo izquierdo, el engrosamiento valvular, el ensanchamiento atrial y las señales de presiones de llenado elevadas<sup>4</sup>. El aumento del grosor de la pared ventricular izquierda mayor que 12 mm, en la ausencia de hipertensión arterial u otra causa de hipertrofia, es la principal característica diagnóstica de la amiloidosis. Encontramos aumento del grosor parietal medio, aun sin aumento del índice de masa del VI, en nuestra paciente; ese parámetro es compatible con amiloidosis cardíaca, teniendo la paciente genotipo para ATTR y biopsia positiva demostrando enfermedad activa en otro órgano. Pacientes con hipertrofia del ventrículo

derecho, disfunción diastólica y una presión arterial normal deben ser considerados para biopsia endomiocárdica<sup>7</sup>. El ecocardiograma con análisis del *SpeckleTracking* han mostrado excelente precisión en la diferenciación entre hipertrofia por cardiomiopatía hipertrófica y por amiloidosis<sup>8</sup>. Los hallazgos electrocardiográficos característicos son: bajo voltaje, asociado al aumento del grosor de la pared ventricular; trastornos de conducción, como bloqueos atrioventriculares, presencia de áreas inactivas, alteraciones de repolarización ventricular y arritmias, principalmente fibrilación atrial<sup>1</sup>. En nuestro relato, la paciente presentó una disociación isorrítmica atrioventricular con frecuencia cardíaca de 95 lpm, ángulo del QRS +90° con intervalo PR de 720 ms, bajo voltaje en el PF y disminución de fuerzas septales.

La cámara gamma miocárdica con fármacos con aivez por la proteína TTR ofrece una nueva posibilidad de diagnóstico no invasivo. Estudios con el radiofármaco <sup>99m</sup>Tc-DPD sugieren que ese fármaco es superior a los demás en la detección de la enfermedad<sup>9</sup>. A pesar de eso, nuestros exámenes usando los trazadores <sup>99m</sup>Tc-MDP y <sup>99m</sup>Tc-DPD se mostraron negativos en ese caso.

El tratamiento de la amiloidosis cardíaca se basa en el control sintomático de la insuficiencia cardíaca, siendo utilizados los diuréticos de asa y la espironolactona. Los betabloqueantes frecuentemente son mal tolerados. Los bloqueadores del canal de calcio y los digitálicos son contraindicados debido a la ligación de fibrillas amiloides y a la potencial toxicidad de

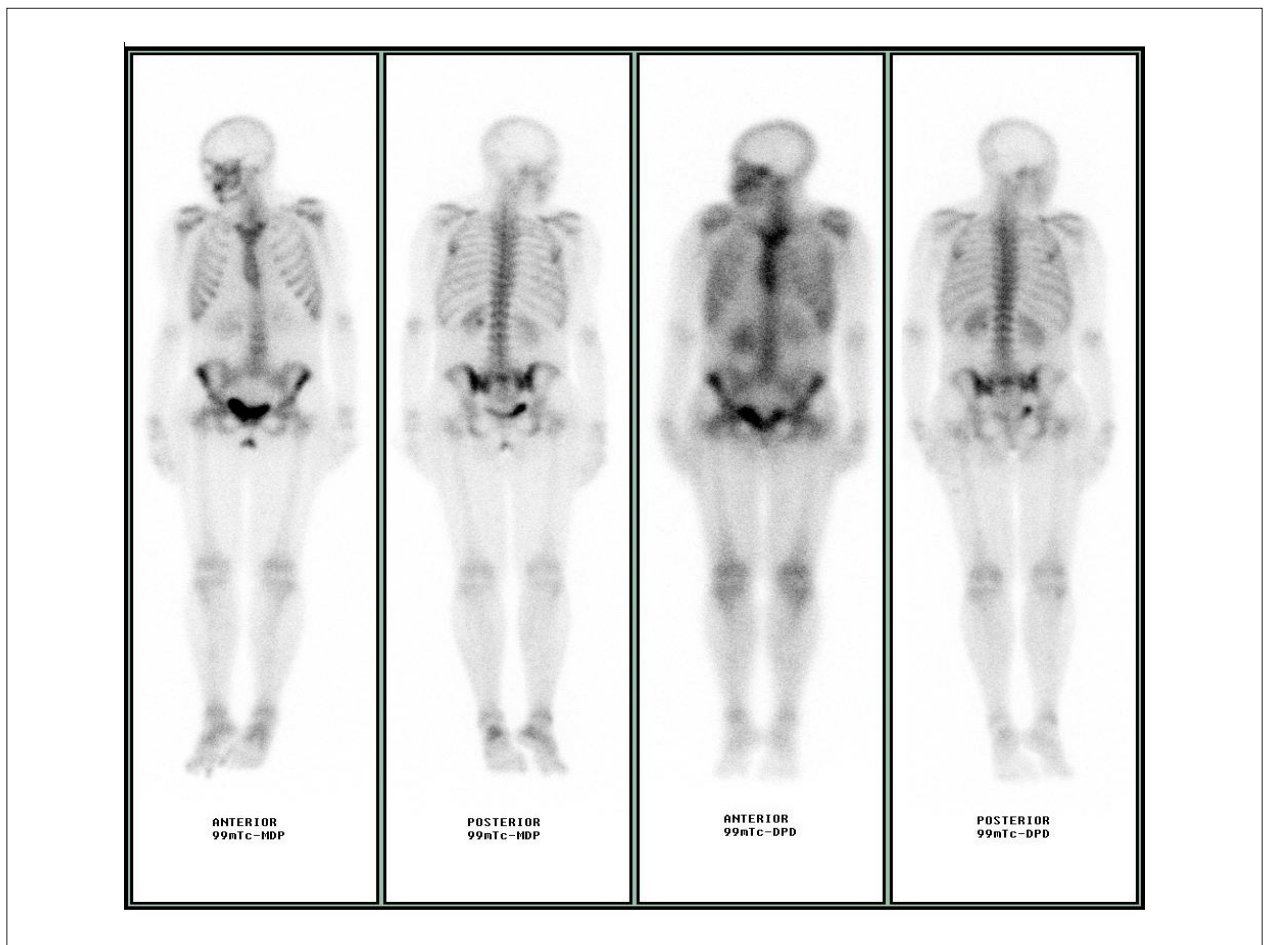


Figura 3 – Cámara gamma de esqueleto con utilización de  $^{99m}\text{Tc-MDP}$  y  $^{99m}\text{Tc-DPD}$  no demostró anomalías.

esos agentes. El manejo de las arritmias debe estar de acuerdo con la disfunción eléctrica presentada, siendo frecuentemente necesaria la anticoagulación<sup>1</sup>. El trasplante hepático es utilizado en el tratamiento, pero es observada reinfiltración del tejido cardíaco con los años de seguimiento. El trasplante cardíaco asociado al hepático ha sido estudiado, mostrando buenos resultados<sup>4</sup>. Agentes inhibidores de la disociación de los tetrámeros, como el Tafamidis, un estabilizador del tetrámero de TTR<sup>1</sup>, han sido estudiados, pero aun tienen alto costo y no son comercializadas en el Brasil. La terapia con RNA de interferencia (RNAi), que inhibe la transcripción del RNAm que codifica la TTR, está en fase 1 de prueba y ya mostró reducción de más de 80% de los niveles séricos de TTR en voluntarios sanos<sup>10</sup>.

Presentamos un caso de amiloidosis sistémica hereditaria por mutación en el gen que codifica la proteína TTR, con repercusión cardíaca. A pesar de que el estándar de referencia permanece siendo la biopsia endomiocárdica, la evidencia de depósitos amiloides en otros tejidos, asociada a exámenes de imágenes cardiovasculares anormales, se han mostrado como una posibilidad viable de diagnóstico menos invasivo. En nuestro caso, el ecocardiograma con análisis del

*SpeckleTracking* se mostró útil para ese fim. La cámara gamma con  $^{99m}\text{Tc}$ tecnecio, que ha mostrado resultados estimulantes en diversos estudios<sup>9</sup>, se mostró negativa en nuestro caso, con  $^{99m}\text{Tc-MDP}$  y  $^{99m}\text{Tc-DPD}$ , lo que refuerza la necesidad de mayores estudios en esa área.

### Contribución de los autores

Concepción y diseño de la investigación: Cordeiro CP; Pozzatti RR; Ferreira SG; Freitas MS; Rocha AM; Ribeiro ML; Nascimento OM; Mesquita CT. Obtención de datos: Cordeiro CP; Pozzatti RR; Ferreira SG; Freitas MS; Rocha AM; Ribeiro ML; Nascimento OM; Mesquita CT. Análisis e interpretación de los datos: Cordeiro CP; Pozzatti RR; Ferreira SG; Freitas MS; Rocha AM; Ribeiro ML; Nascimento OM; Mesquita CT. Análisis estadístico: Ferreira SG. Obtención de financiamiento: Mesquita CT. Redacción del manuscrito: Cordeiro CP; Pozzatti RR; Ferreira SG; Freitas MS; Rocha AM; Ribeiro ML; Nascimento OM; Mesquita CT. Revisión crítica del manuscrito respecto al contenido intelectual importante: Cordeiro CP; Pozzatti RR; Ferreira SG; Ribeiro ML; Nascimento OM; Mesquita CT.

## Caso Clínico

### Potencial conflicto de interés

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

### Fuentes de financiamiento

El presente estudio fue parcialmente financiado por Faperj.

### Vinculación académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

## Referencias

1. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 2012; 126(10):1286-300.
2. Sattianayagam PT, Hahn AF, Whelan CJ, Gibbs SDJ, Pinney JH, Stangou AJ, et al. Cardiac phenotype and clinical outcome of familial amyloid polyneuropathy associated with transthyretin alanine 60 variant. *Eur Heart J*, 2012; 33(9):1120-7.
3. Planté-Bordeneuve V. The diagnosis and management of familial amyloid polyneuropathy. *Rev Neurol (Paris)*. 2006; 162(11):1138-46.
4. Banyersad SM, Moon JC, Whelan C, Hawkins PN, Wechalekar AD. Updates in cardiac amyloidosis: a review. *J Am Heart Assoc*. 2012; 1(2):e000364
5. Fadel B, Baldini L, Pergola V, Bulbul ZA, Di Salvo G. Myocardial deformation imaging and rare cardiomyopathies with hypertrophic phenotype: a review focused on Fabry disease, Friedreich ataxia and amyloidosis. *Cardiogenetics* 2013; 3:e4;
6. Biomarcadores em cardiologia – Parte 1 – Na insuficiência cardíaca e nas cardiomiopatias específicas. *Arq Bras Cardiol*. 2014; (online). ahead print, p.0-0.
7. Gertz M, Comenzo R, Falk R, Fermand J, Hazenberg B, Hawkins P, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. *Am J Hematol*. 2005; 79(4):319-28.
8. Baccouche H, Maunz M, Beck T, Gaa E, Banzhaf M, Knayer U, et al. Differentiating cardiac amyloidosis and hypertrophic cardiomyopathy by use of three-dimensional speckle tracking echocardiography. *Echocardiography*. 2012; 29(6):668-77.
9. Rossi P, Tessonier L, Frances Y, Mundler O, Granel B. <sup>99m</sup>Tc-DPD is the preferential bone tracer for diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Clin Nucl Med*. 2012; 37(8):e209-10.
10. Coelho T, Adams D, Silva A, Lozeron P, Hawkins PN, Mant T, et al. Safety and efficacy of RNAi therapy for transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2013; 29(9):819-29.