

# Miocardiopatia na Amiloidose Sistêmica Hereditária Ligada à Mutação Val30met da Transtirretina

*Cardiomyopathy related to Transthyretin Val30met Mutation in Hereditary Systemic Amyloidosis*

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

## Introdução

A amiloidose ligada à transtirretina (TTR) é o tipo mais comum de amiloidose sistêmica hereditária, também denominada polineuropatia amiloidótica familiar tipo I, em razão de suas manifestações neurológicas. É uma condição com herança autossômica dominante, causada principalmente por uma mutação Val30Met, em que ocorre a troca da valina da posição 30 pela metionina, gerando uma proteína TTR mutante<sup>1</sup>. Normalmente, a proteína TTR circula como um tetrâmero, mas, devido à mutação, ela tende a se dissociar em monômeros, originando fibrilas amiloides que se depositam nos tecidos. Essa deposição proteica é a essência da fisiopatogenia da amiloidose decorrente do acúmulo de TTR no sistema nervoso periférico e no coração, principalmente; ocasionando, neste último, hipertrofia da parede ventricular, disfunção diastólica e distúrbios de condução<sup>2</sup>.

Existe relação entre amiloidose e a nacionalidade dos afetados, sendo mais frequente em pessoas de origem portuguesa, japonesa e sueca. Portanto, é de grande importância o seu reconhecimento e estudo no Brasil, em razão da colonização portuguesa<sup>3</sup>.

## Objetivos

Descrevemos o caso de uma paciente com amiloidose familiar, apresentando complicações cardíacas, com o objetivo de discutir avanços diagnósticos, especialmente no campo da imagem cardiovascular, e terapêuticos sobre essa condição.

## Relato do Caso

Paciente feminina, 32 anos, previamente hígida, ascendência portuguesa; iniciou com diarreia, cólicas abdominais, náuseas

## Palavras-chave

Cardiomiopatias/complicações; Amiloidose familiar/complicações; Mutação; Pré-albumina/genética; Amiloide/genética; Ecocardiografia.

**Correspondência:** 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

Artigo recebido em 16/10/2014; revisado em 02/01/2015; aceito em 05/01/2015.

**DOI:** 10.5935/2318-8219.20150012

e perda ponderal há quatro anos; apresentando melhora com uso de cloridrato de loperamida 2 mg, 1 comprimido de 8/8h, e Tiorfan 100 mg, 1 comprimido de 8/8h, associado ao tratamento de reidratação oral. Há aproximadamente três anos e meio, surgiram episódios de tonturas, fraqueza muscular e perda de sensibilidade em membros inferiores, sendo submetida a eletromiografia e biópsia do nervo sural esquerdo, na qual a coloração pelo vermelho do Congo mostrou depósitos de substância amiloide ao redor de vasos e endoneuro, concluindo-se tratar de uma neuropatia axonal crônica por amiloidose.

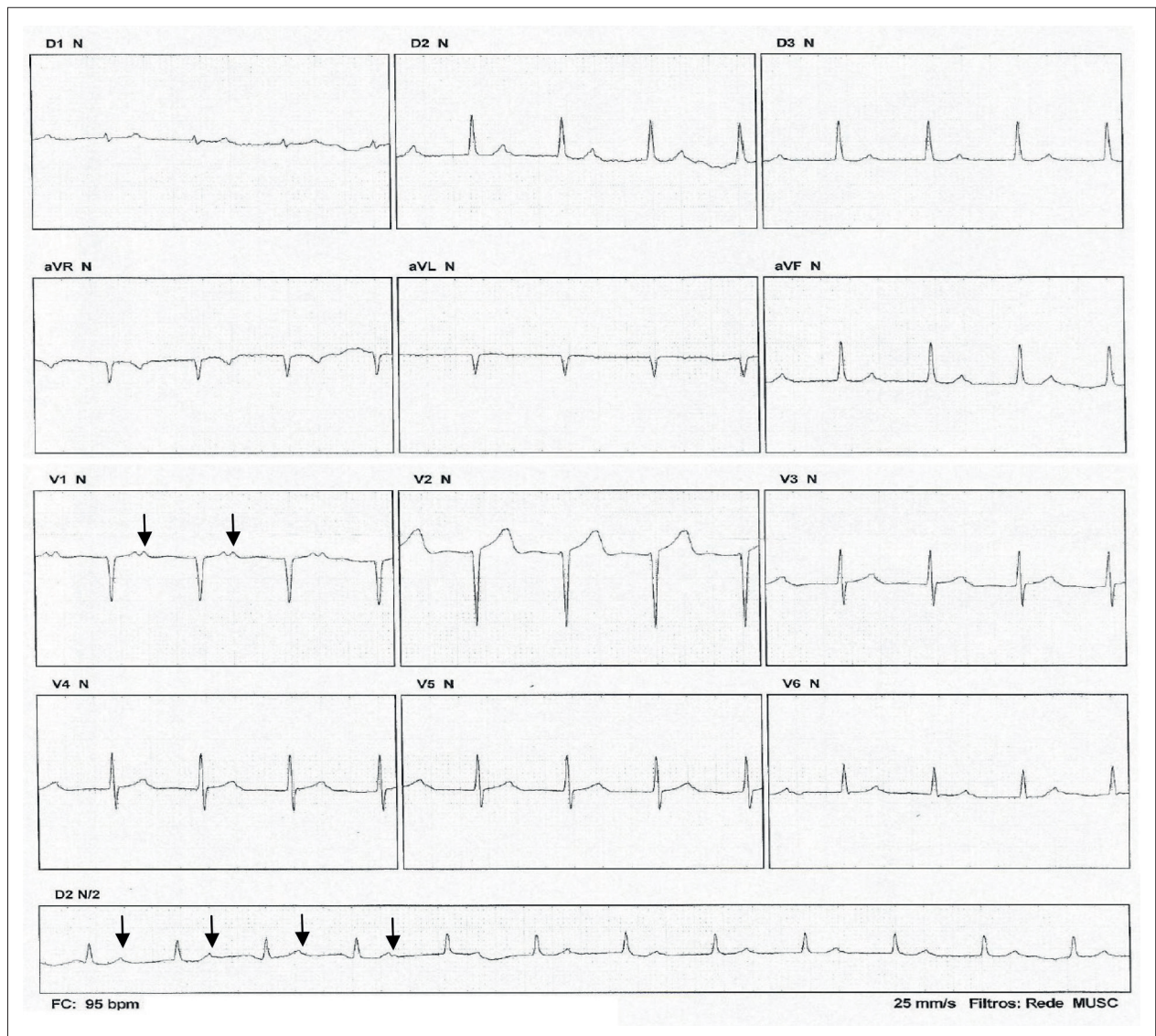
A paciente possuía histórico familiar de amiloidose. Assim, foi solicitada análise de sequência do DNA no Exon2 do gene TTR, que revelou mutação pontual na posição 1208, gerando o genótipo G/A (Heterozigose), responsável pela mutação *missense* Val30Met. O diagnóstico foi de amiloidose sistêmica hereditária por TTR, sendo indicado transplante hepático, pelo qual a paciente aguarda.

Há um ano, iniciou quadro de dispneia aos grandes esforços, síncope, incontinência urinária, astenia, dificuldade na marcha e piora do quadro sensitivo.

Devido a esse quadro e ao potencial de acometimento cardíaco pela doença, a paciente foi encaminhada à Cardiologia do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP) para investigação. Ao exame, apresentava bulhas hipofônicas, B4, sopro sistólico (2+/6+) audível em todos os focos, principalmente em foco aórtico e em bordo esternal esquerdo, sem irradiação e inalterado à ausculta dinâmica. Ao exame neurológico, apresentou-se lúcida e orientada, sem sinais focais, marcha lentificada, diminuição da sensibilidade algica, tátil-leve e térmica, e os reflexos tendinosos profundos reduzidos em membros superiores e abolidos nos inferiores.

Para investigação diagnóstica foram solicitados exames laboratoriais que evidenciaram troponina de 0,01 ng/mL e Pró BNP de 581 pg/mL. Em seguida, foram realizados eletrocardiograma (Figura 1) e ecocardiografia com *SpeckleTracking*, mostrando aumento da espessura parietal média, mesmo sem aumento do índice de massa do VE (Figura 2).

A conduta indicada foi a implantação de marca-passo cardíaco, início de anticoagulação oral com warfarin, 10 mg, 1 vez ao dia, com acompanhamento do INR, e foi prescrito Tafamidis 20 mg, 1 vez ao dia. A paciente, contudo, aguarda decisão judicial para obter o medicamento, não comercializado no Brasil. A paciente foi convidada a participar do projeto de pesquisa sobre avaliação dos métodos de imagem na amiloidose cardiovascular, aprovado



**Figura 1** – Eletrocardiograma com dissociação isorrítmica atrioventricular com frequência cardíaca de 95 bpm, ângulo do QRS +90°, com intervalo PR de 720 ms, baixa voltagem no PF e diminuição de forças septais. As setas demonstram as ondas P próximas ao término da onda T. Setas indicando onda p.

pelo comitê de ética nº 384150. A utilização de seu histórico médico foi autorizada através de termo de consentimento livre e esclarecido. Em seguida, foi realizada cintilografia de esqueleto com utilização de  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP e  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD, que mostrou ausência de captação do radiofármaco em topografia cardíaca e distribuição fisiológica do radiotraçador pelo arcabouço ósseo (Figura 3).

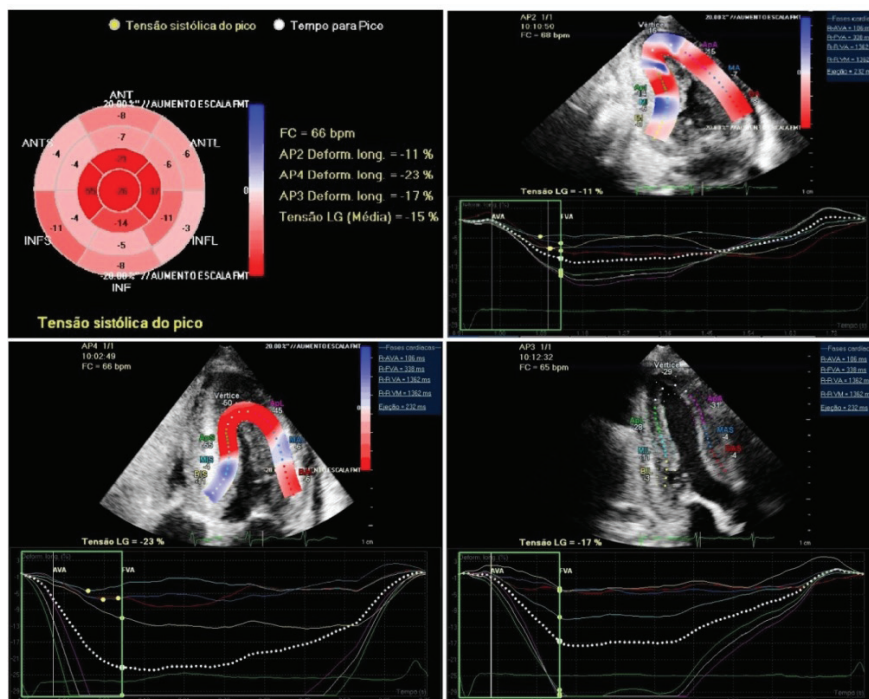
## Discussão

A amiloidose por TTR é uma condição com herança autossômica dominante e é causada, normalmente, por uma mutação Val30Met que gera a proteína TTR mutante, embora outras mutações sejam associadas à doença<sup>4</sup>.

A maioria dos pacientes apresenta envolvimento do sistema nervoso, podendo apresentar amiloidose cardíaca, ambas condições observadas no caso relatado. As mutações que frequentemente induzem o acometimento cardíaco são SSA, V122I, V30M e T60A. A população de risco imediato para a expressão clínica de cardiomiopatia por TTR são a de negros, maiores de 65 anos de idade, com a mutação V122I. Os depósitos de TTR podem ocorrer em outros tecidos e produzir sintomatologia variada<sup>1</sup>.

O diagnóstico requer identificação histológica de depósitos amiloides com corante vermelho Congo. A imuno-histoquímica identifica o tipo de amiloidose, mas a microscopia eletrônica e a espectrometria de massa são mais sensíveis e específicas<sup>1</sup>. A biopsia cardíaca

## Relato de Caso



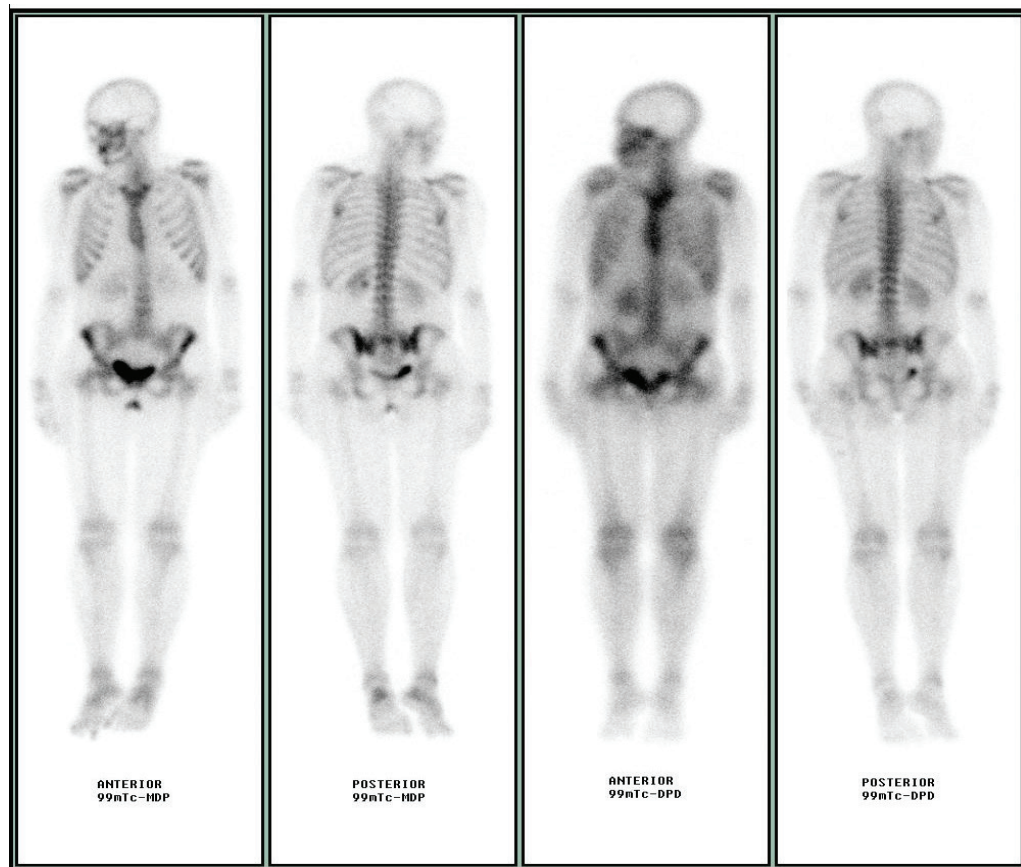
**Figura 2** – Ecocardiografia Speckle Tracking de paciente com amiloidose. Vídeos e laudo completo em anexo.

permanece como padrão de referência para o diagnóstico de amiloidose cardíaca, mas a abordagem integrando a clínica com exames não invasivos e a identificação de depósitos amiloides em tecidos extracardíacos pode ser utilizada<sup>4</sup>, como foi feito no caso apresentado. Os exames complementares mais empregados para esse fim são ecocardiografia, ressonância magnética cardíaca, eletrocardiograma, cintilografia de esqueleto de corpo inteiro com Pirofosfato de Tecnécio<sup>99m</sup> e cardíaca com MIBG, e biomarcadores séricos, incluindo o peptídeo natriurético tipo B (BNP) e as troponinas cardíacas (T ou I)<sup>1,5</sup>.

A amiloidose sistêmica primária apresenta grande relação com biomarcadores séricos, frequentemente detectáveis na doença, enquanto na amiloidose relacionada a transtirretina há menor alteração nos níveis de troponina T e I, sendo o pro BNP um marcador mais sensível<sup>6</sup>, como visto em nosso caso. Os valores plasmáticos alterados de troponina em pacientes com amiloidose estão associados com a gravidade do acometimento cardíaco, e seu uso associado ao pro BNP mostrou-se útil para acompanhamento da terapêutica e para prognóstico<sup>6</sup>. Os achados clássicos na ecocardiografia são a hipertrofia da parede ventricular com aspecto salpicado do miocárdio, a redução do volume do ventrículo esquerdo, o espessamento valvar, o alargamento atrial e os sinais de pressões de enchimento elevadas<sup>4</sup>. O aumento da espessura da parede ventricular esquerda maior que 12 mm, na ausência de hipertensão arterial ou outra causa

de hipertrofia, é a principal característica diagnóstica da amiloidose. Encontramos aumento da espessura parietal média, mesmo sem aumento do índice de massa do VE, em nossa paciente; esse parâmetro é compatível com amiloidose cardíaca, tendo a paciente genótipo para ATTR e biópsia positiva demonstrando doença ativa em outro órgão. Pacientes com hipertrofia do ventrículo direito, disfunção diastólica e uma pressão arterial normal devem ser considerados para biópsia endomiocárdica<sup>7</sup>. O ecocardiograma com análise do *SpeckleTracking* tem mostrado excelente acurácia na diferenciação entre hipertrofia por cardiomiopatia hipertrófica e por amiloidose<sup>8</sup>. Os achados eletrocardiográficos característicos são: baixa voltagem, associada ao aumento da espessura da parede ventricular; distúrbios de condução, como bloqueios atrioventriculares, presença de áreas inativas, alterações de repolarização ventricular e arritmias, principalmente fibrilação atrial<sup>1</sup>. Em nosso relato, a paciente apresentou uma dissociação isorrítmica atrioventricular com frequência cardíaca de 95 bpm, ângulo do QRS +90° com intervalo PR de 720 ms, baixa voltagem no PF e diminuição de forças septais.

A cintilografia miocárdica com fármacos com aveloz pela proteína TTR oferece uma nova possibilidade de diagnóstico não invasivo. Estudos com o radiotraçador <sup>99m</sup>Tc-DPD sugerem que esse fármaco é superior aos demais na detecção da doença<sup>9</sup>. Apesar disso, nossos exames usando os traçadores <sup>99m</sup>Tc-MDP e <sup>99m</sup>Tc-DPD se mostraram negativos nesse caso.



**Figura 3** – Cintilografia de esqueleto com utilização de  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP e  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD não demonstrou anormalidades.

O tratamento da amiloidose cardíaca se baseia no controle sintomático da insuficiência cardíaca, sendo utilizados os diuréticos de alça e a espironolactona. Os betabloqueadores frequentemente são mal tolerados. Os bloqueadores do canal de cálcio e os digitálicos são contraindicados devido à ligação de fibrilas amiloides e à potencial toxicidade desses agentes. O manejo das arritmias deve ser de acordo com a disfunção elétrica apresentada, sendo frequentemente necessária a anticoagulação<sup>1</sup>. O transplante hepático é utilizado no tratamento, mas é observada reinfusão do tecido cardíaco com os anos de seguimento. O transplante cardíaco associado ao hepático tem sido estudado, mostrando bons resultados<sup>4</sup>. Agentes inibidores da dissociação dos tetrâmeros, como o Tafamidis, um estabilizador do tetrâmero de TTR<sup>1</sup>, têm sido estudadas, mas ainda possuem alto custo e não são comercializadas no Brasil. A terapia com RNA de interferência (RNAi), que inibe a transcrição do RNAm que codifica a TTR, está em fase 1 de teste e já mostrou redução de mais de 80% dos níveis séricos de TTR em voluntários saudáveis<sup>10</sup>.

Apresentamos um caso de amiloidose sistêmica hereditária por mutação no gene que codifica a proteína TTR, com repercussão cardíaca. Apesar de o padrão de referência permanecer sendo a biópsia endomiocárdica, a evidênciação

de depósitos amiloides em outros tecidos, associada a exames de imagem cardiovasculares anormais, tem se mostrado como uma possibilidade viável de diagnóstico menos invasivo. Em nosso caso, o ecocardiograma com análise do *SpeckleTracking* se mostrou útil para esse fim. A cintilografia com  $^{99m}\text{Tc}$  que tem mostrado resultados encorajadores em diversos estudos<sup>9</sup>, se mostrou negativa no nosso caso, com  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP e  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD, o que reforça a necessidade de maiores estudos nessa área.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Cordeiro CP; Pozzatti RR; Ferreira SG; Freitas MS; Rocha AM; Ribeiro ML; Nascimento OM; Mesquita CT. Obtenção de dados: Cordeiro CP; Pozzatti RR; Ferreira SG; Freitas MS; Rocha AM; Ribeiro ML; Nascimento OM; Mesquita CT. Análise e interpretação dos dados: Cordeiro CP; Pozzatti RR; Ferreira SG; Freitas MS; Rocha AM; Ribeiro ML; Nascimento OM; Mesquita CT. Análise estatística: Ferreira SG. Obtenção de financiamento: Mesquita CT. Redação do manuscrito: Cordeiro CP; Pozzatti RR; Ferreira SG; Freitas MS; Rocha AM; Ribeiro ML; Nascimento OM; Mesquita CT. Revisão

## Relato de Caso

crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Cordeiro CP; Pozzatti RR; Ferreira SG; Ribeiro ML; Nascimento OM; Mesquita CT.

### Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado por Faperj.

### Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

## Referências

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, Tessonnier 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.