

Avanços no Diagnóstico Genético e Tratamento da Amiloidose Cardíaca



25 e 26 de outubro/2019

Hotel Rio Othon Palace
Rio de Janeiro

Dra. Ândrea Chaves

Docente da UNINASSAU – PE

Doutoranda da Pós-Graduação em Inovação Terapêutica – UFPE

Certificate of Genetics – HMX Fundamentals – Harvard Medical School

Cardiologista do RARUS – Serviço de Referência em Doenças Raras de Pernambuco

Coordenadora do Grupo de Estudos de Doenças Raras da Sociedade Brasileira de Cardiologia – PE

Declaração de conflitos/interesses

- De acordo com a Norma 1595/2000 do Conselho Federal de Medicina e a Resolução 96/2008 da Vigilância Sanitária, declaro que:
- (X) Recebo honorários para apresentação de aulas da PTC Therapeutics
- "A apresentação a seguir é de minha exclusiva responsabilidade, toda e qualquer imagem, texto e/ou conteúdo que não sejam de minha autoria estão adequadamente referenciados. A presente contratação não exerce influência ou prejudica a minha independência no que se refere ao exercício de minhas atividades profissionais."

Definição



- Doença de depósito – proteína amiloide mal dobrada
- Distorção da arquitetura tissular
- Disfunção do órgão acometido
- Fibrila amiloide – afinidade pelo vermelho Congo (birrefringência “**verde maçã**”)
- Hereditária ou não-hereditária
- Localizada ou sistêmica
- Diferentes órgãos envolvidos
- Diferentes prognósticos

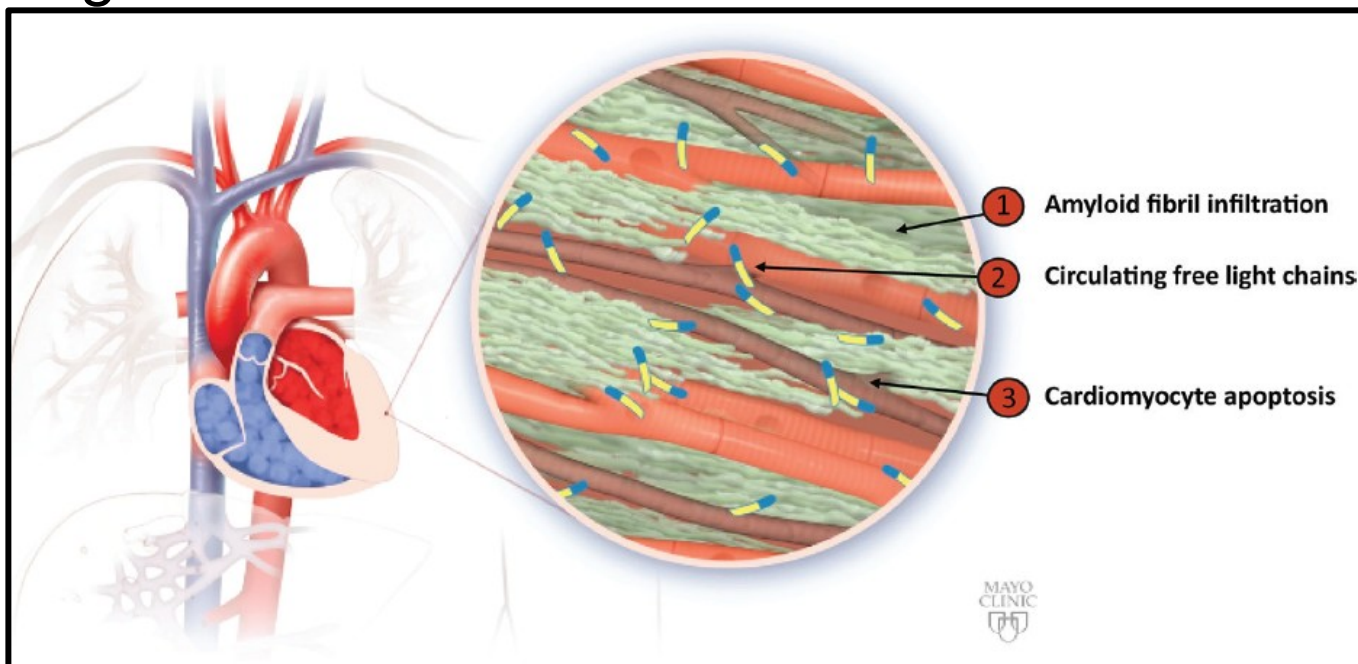
Classificação

Formas mais comuns de amiloidose (>30 proteínas amiloides):

- Amiloidose de cadeia leve (AL) →
 - Amiloidose AA ou secundária – infecção →
 - Amiloidose transtirretina (TTR) →
- 95%
das amiloidoses
- Hereditária
 - Selvagem

☐ Cadeia leve (*light chain* – AL)

- Amiloidose primária
- Agregação de imunoglobulina de cadeia leve
- Rara – 3000/casos novos ano nos EUA
- Coração e rins (70%)/ trato GI e SN
- Prognóstico reservado



Grogan M, et al. Heart 2017;103:1065–1072. doi:10.1136/heartjnl-2016-310704

☐ Cadeia leve (*light chain* – AL)

- Mieloma múltiplo – 10-15%
- MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined Significance) – 9%



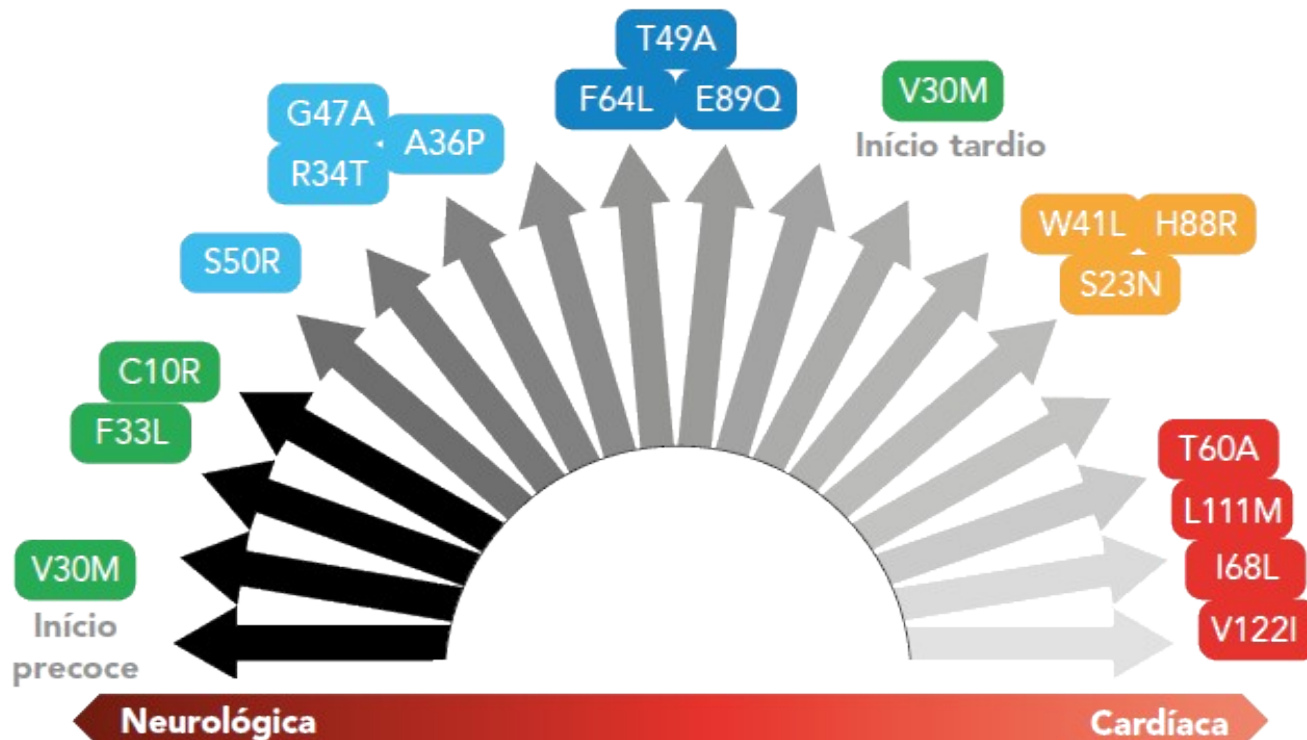
HEMATOLOGISTA

- Quadro Clínico:

- Insuficiência Cardíaca
- Neuropatia
- Síndrome nefrótica
- Sangramento periorbital
- Macroglossia

☐ Transtirretina

- Selvagem – não há mutação identificada
- Hereditária (>100 variantes)
- Gene TTR – cromossomo 18
- Mais de 120 mutações – fenótipo variável

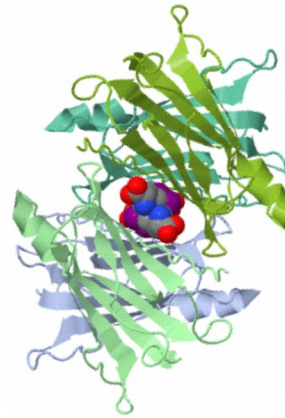


☐ Transtirretina

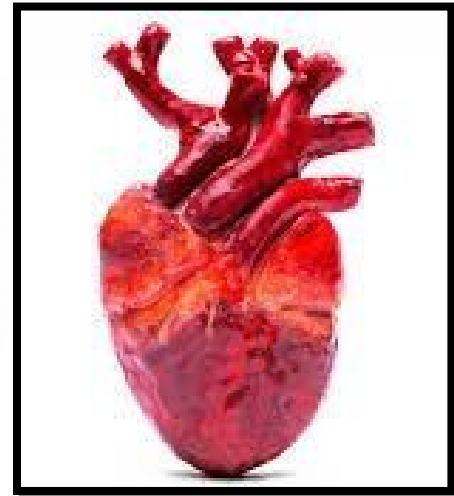
AF – polineuropatia amiloidótica familiar



<http://www.abpar.org.br/tratamentos-1.html>



Imol

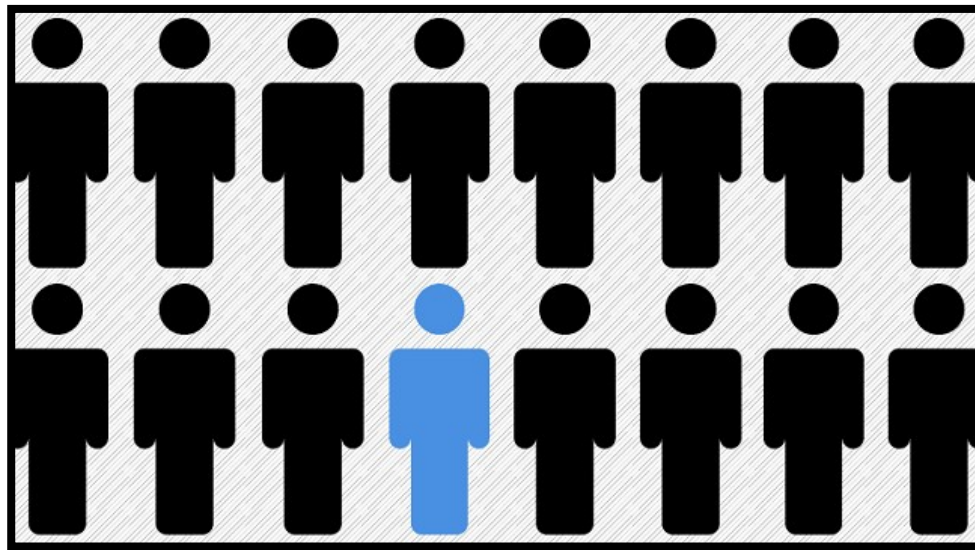


<http://sopronocoracao.com/miocardopatia-restritiva-sintomas-tratamento>

CAF – cardiomiopatia amiloidótica familiar

Prevalência

- Subdiagnosticada
- Variável de acordo com o país
- TTR Val122Ile – 2% americanos afro descendentes – 97% manifestação CAF

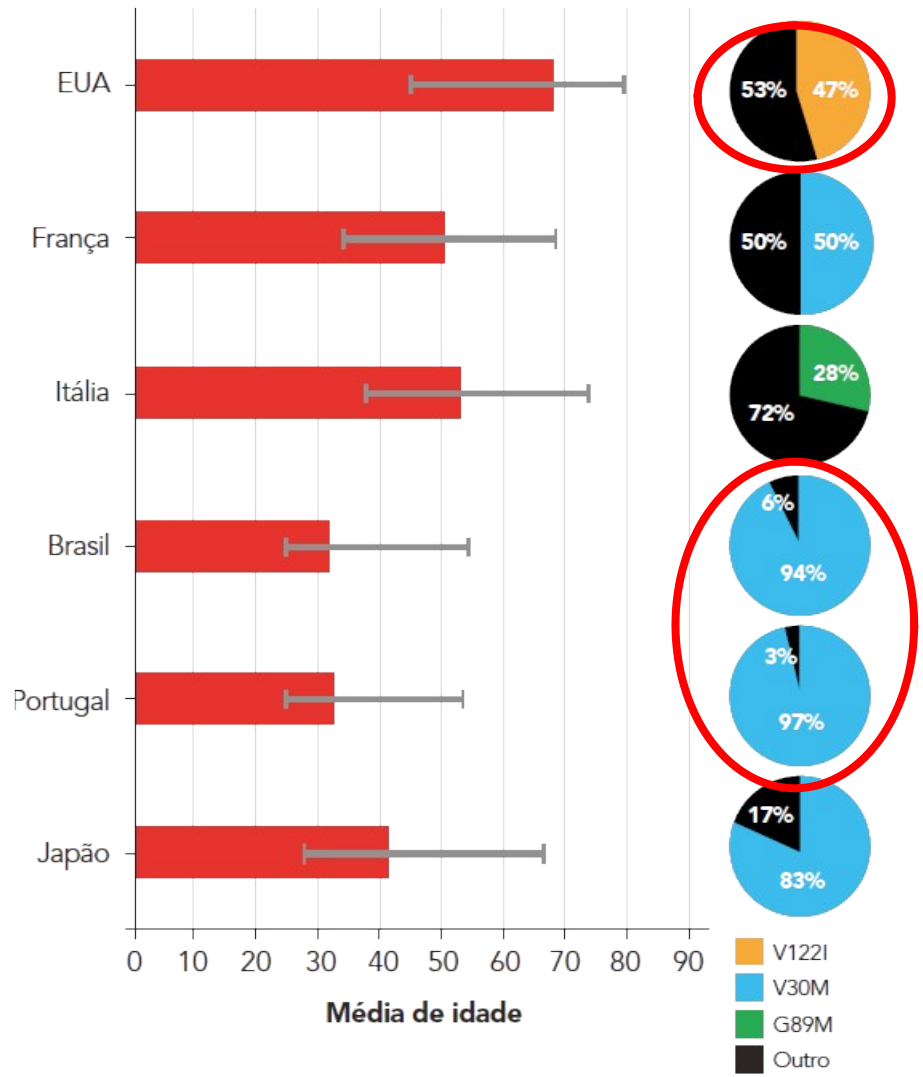


<https://www.nrshealthcare.co.uk/articles/news/what-is-it-like-to-live-with-a-rare-disease>

Idade e gênero

- Homens e mulheres
- 30 – 50 anos

{ Brasil – 31 anos
 { Portugal – 32 anos
 { EUA – 68 anos

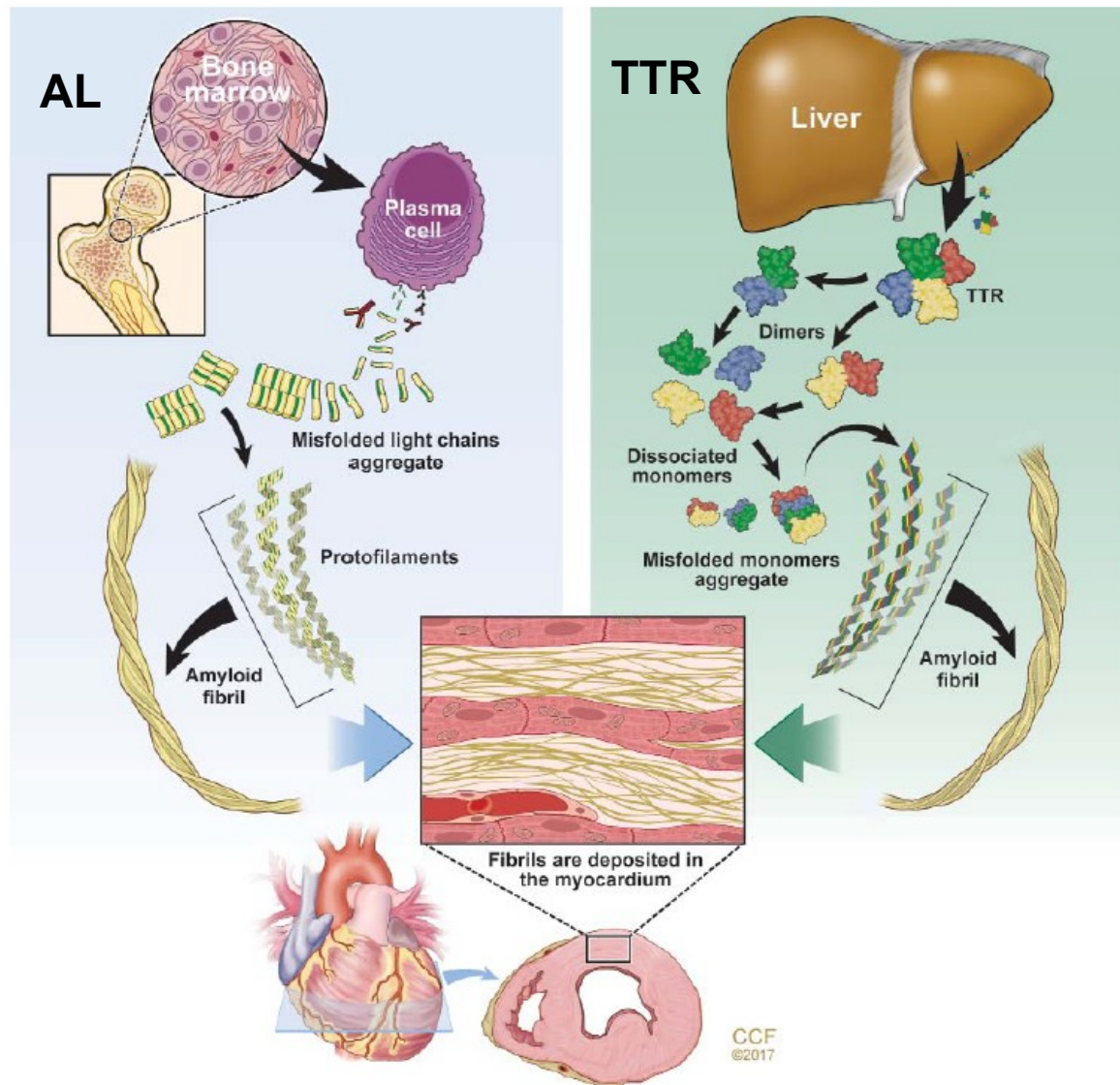


Quando suspeitar?

Sintomas comuns – doença rara!

- Insuficiência cardíaca sem causa aparente
- HVE sem causa aparente
- História de amiloidose na família
- Síndrome do túneo do carpo

Fisiopatologia Amiloidose Cardíaca



Quadro clínico: IC + arritmia

Symptoms that raise suspicion of cardiac amyloidosis

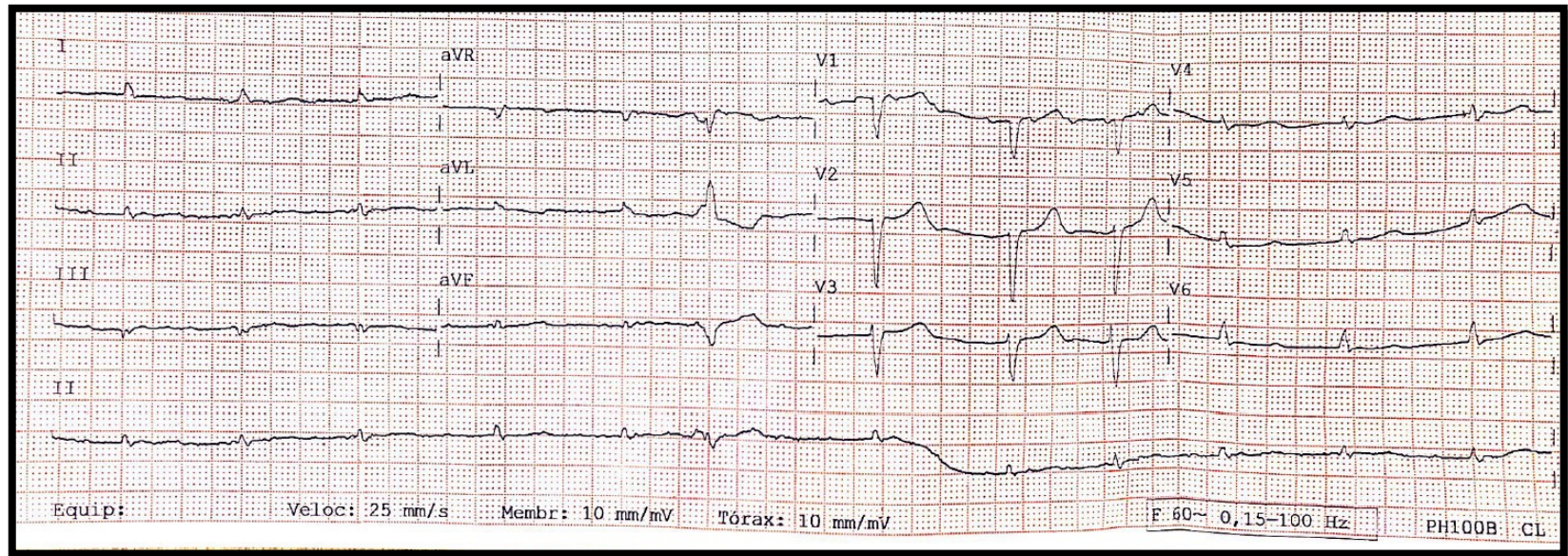
Red Flags for Cardiac Amyloidosis	
<p>Echocardiography:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Low voltage on ECG and thickening of the septum/posterior wall > 1.2 cm ▪ Thickening of right ventricle free wall, valves 	
Intolerance to beta-blockers or ACE inhibitors	
Low normal blood pressure in patients with a previous history of hypertension	
History of bilateral carpal tunnel syndrome, often requiring surgery	
AL	ATTR
HFpEF + nephrotic syndrome	White male age ≥ 60 with HFpEF + history of carpal tunnel syndrome and/or spinal stenosis
Macroglossia and/or periorbital purpura	African American age ≥ 60 with HFpEF without a history of hypertension
Orthostatic hypotension	New diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy in an elderly patient
Peripheral neuropathy	New diagnosis of low flow, low gradient aortic stenosis in an elderly patient
MGUS	Family history of ATTRm amyloidosis

ACE = angiotensin-converting enzyme; AL = immunoglobulin light chain amyloidosis; ATTR = transthyretin amyloidosis; ECG = electrocardiogram; ATTRm = hereditary mutant variant ATTR; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction ("diastolic heart failure"); MGUS = monoclonal gammopathy of undetermined significance

Exames complementares

Eletrocardiograma

Arritmias, bloqueios, sobrecargas,
baixa voltagem

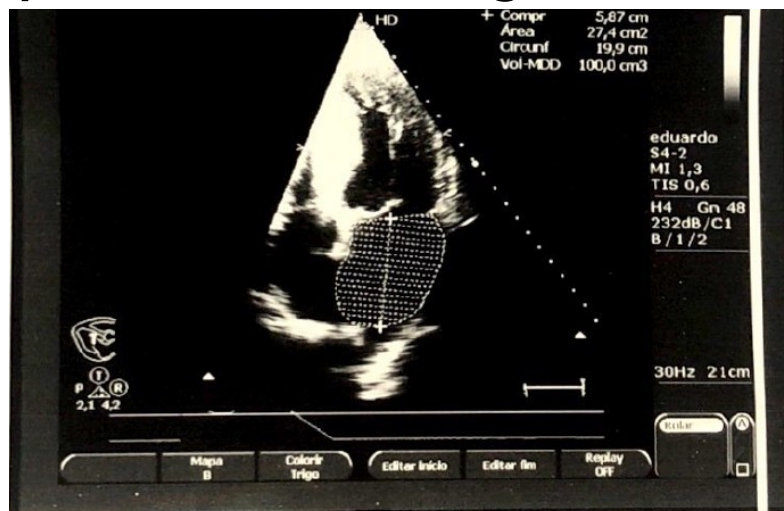


*Casuística própria

Exames complementares

Ecocardiograma

- Disfunção distólica (alteração no relaxamento)
- Aspecto granular + espessamento do músculo cardíaco
- Aumento dos átrios
- *strain* por *speckle-tracking*

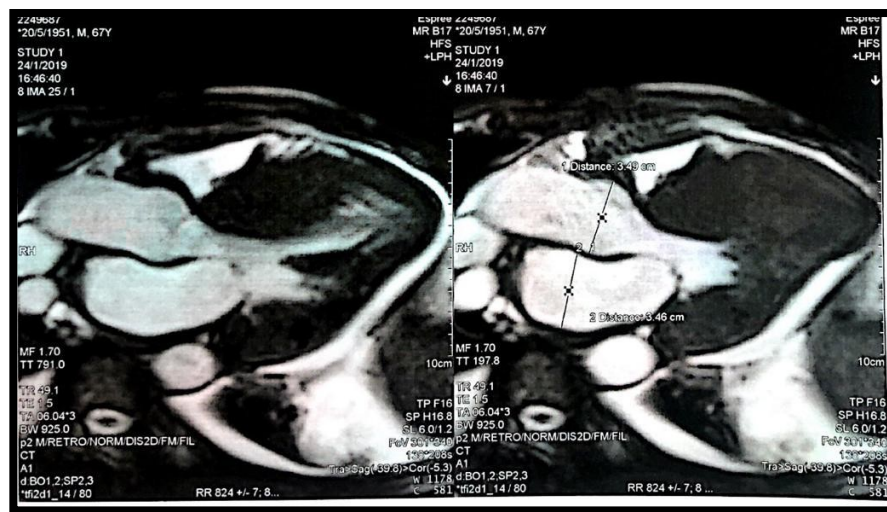


*Casuística própria

Exames complementares

Ressonância nuclear magnética

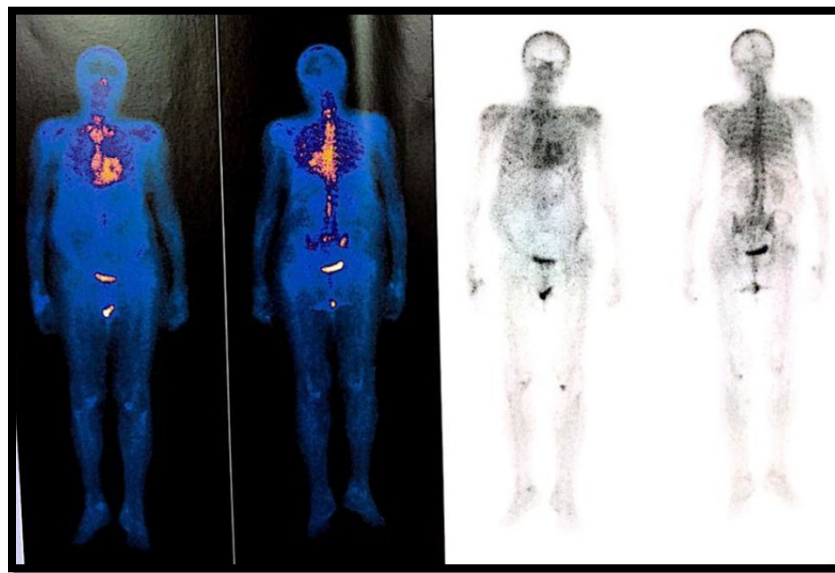
- Avaliação detalhada da função cardíaca
- Caracterização do miocárdio (mapa T1)- RT difuso e subendocárdico, VD e átrios.
- Achados adicionais (derrame pleural, etc.)
- Diagnóstico diferencial



*Casuística própria

Exames complementares

- Cintilografia com Tc99m 2,3-Dicarboxipropano-1,1-Difosfonado (DPD)
- Cintilografia com Pirofosfato: relações maiores que 1,5 – sensibilidade 84,6% e especificidade de 94,5% para o diagnóstico de AC na forma TTR.



*Casuística própria.

VARIANTE VAL142ILE DA TRANSTIRRETINA COM APRESENTAÇÃO TARDIA DA AMILOIDOSE CARDÍACA: RELATO DE CASO

Ándrea Virginia Chaves-Markman^{1,2}, Eveline Barros Calado¹, Camila de Lucena Correia Costa², Vinícius Bevenuto Farias da Rocha², Simone Cristina Soares Brandão^{1,2}



¹Hospital das Clínicas da UFPE (HC-UFPE)
²Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU)



Introdução

A amiloidose cardíaca por transtirretina (ACTTR) é uma doença subdiagnosticada e muitas vezes tardia. A transtirretina é uma proteína plasmática tetramérica e tende a desintegrar-se em fibrilas levando ao processo de deposição.

Existem duas formas clínicas de ACTTR: mutante ou hereditária e a tipo selvagem ou senil. Os depósitos no miocárdio e nos vasos sanguíneos podem ocasionar disfunção diastólica e sistólica, isquemia e arritmias, sendo o retardo do diagnóstico o principal fator da redução na sobrevida dos pacientes.

Embora o eletrocardiograma (ECG) e o ecocardiograma transtorácico (ETT) sejam primordiais na suspeita e na monitorização da ACTTR, são a ressonância nuclear magnética cardíaca (RNMC) e a cintilografia com pirofosfato-^{99m}Tc (CP) as chaves do diagnóstico não invasivo. Além destes exames, a identificação da mutação é importante para o prognóstico dos pacientes e na investigação dos familiares.

Descrição do Caso

Paciente do sexo feminino, 84 anos, diabética, apresentava dispneia e tosse seca aos esforços de caráter progressivo. Na história pregressa negava hipertensão, dislipidemias, palpitações, pré-síncope e síncope.

Ao exame encontrava-se eupneica, hipocorada (++)/4+, acianótica, com edema em membros inferiores (++)/4+, ritmo cardíaco irregular sem sopros, frequência cardíaca 60bpm, pressão arterial 140x80mmHg, ausculta pulmonar normal e um abdome globoso sugestivo de ascite.

O ECG evidenciou fibrilação atrial (FA).

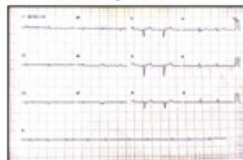


Figura 1: ECG com FA.

ETT mostrou hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo com FE 53% (Teichholz), disfunção diastólica grau III e dilatação biatrial.

A paciente foi submetida à RNMC cujos achados foram sugestivos de amiloidose cardíaca com acometimento biventricular.

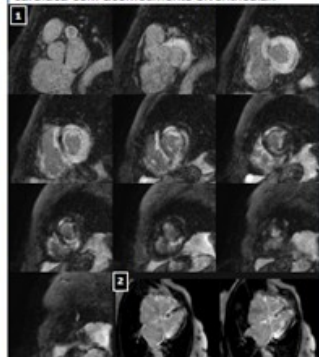


Figura 2: 2.1: realce tardio, miocárdio do eixo curto. 2.2 realce tardio miocárdio, 4 câmeras. Posteriormente a CP demonstrou hipercaptação cardíaca acentuada do pirofosfato-^{99m}Tc.

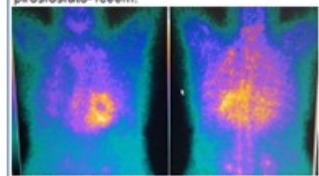


Figura 3: captação miocárdica do pirofosfato pela cintilografia.

A coleta do swab bucal, evidenciou a mutação cuja variante é: G>Ap.Val142Ile. A paciente segue em tratamento específico para a sintomatologia cardíaca, referindo melhora clínica. Os familiares estão sendo investigados.

Conclusão

Na avaliação de pacientes idosos com doença cardíaca sem causa aparente, o diagnóstico da amiloidose por transtirretina deve ser aventado, visando também a investigação dos familiares devido ao caráter hereditário da ACTTR.

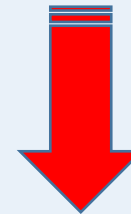
Referências

1. GERTZ, Maria A., DISFENDELER, Angela, SHERL, Terence. Pathophysiologic and treatment of cardiac amyloidosis. *Nature reviews cardiology*, v. 12, p. 91-102, out/Nov 2016.
2. DOMÍNGUEZ-LÓPEZ, Esther, LÓPEZ-GARCÍA, Angélica, GARCÍA-JARA, Pablo. Diagnosis and treatment of transthyretin cardiac amyloidosis: progress and hope. *Revista española de cardiología*, v. 70, n. 11, p. 991-1004, nov 2017.
3. MITSUDA, S. T. et al. Cardiac amyloidosis and its new clinical phenotype: heart failure with preserved ejection fraction. *Am. J. Med. Cardiol.*, São Paulo, v. 108, n. 1, p. 71-80, jul 2017.

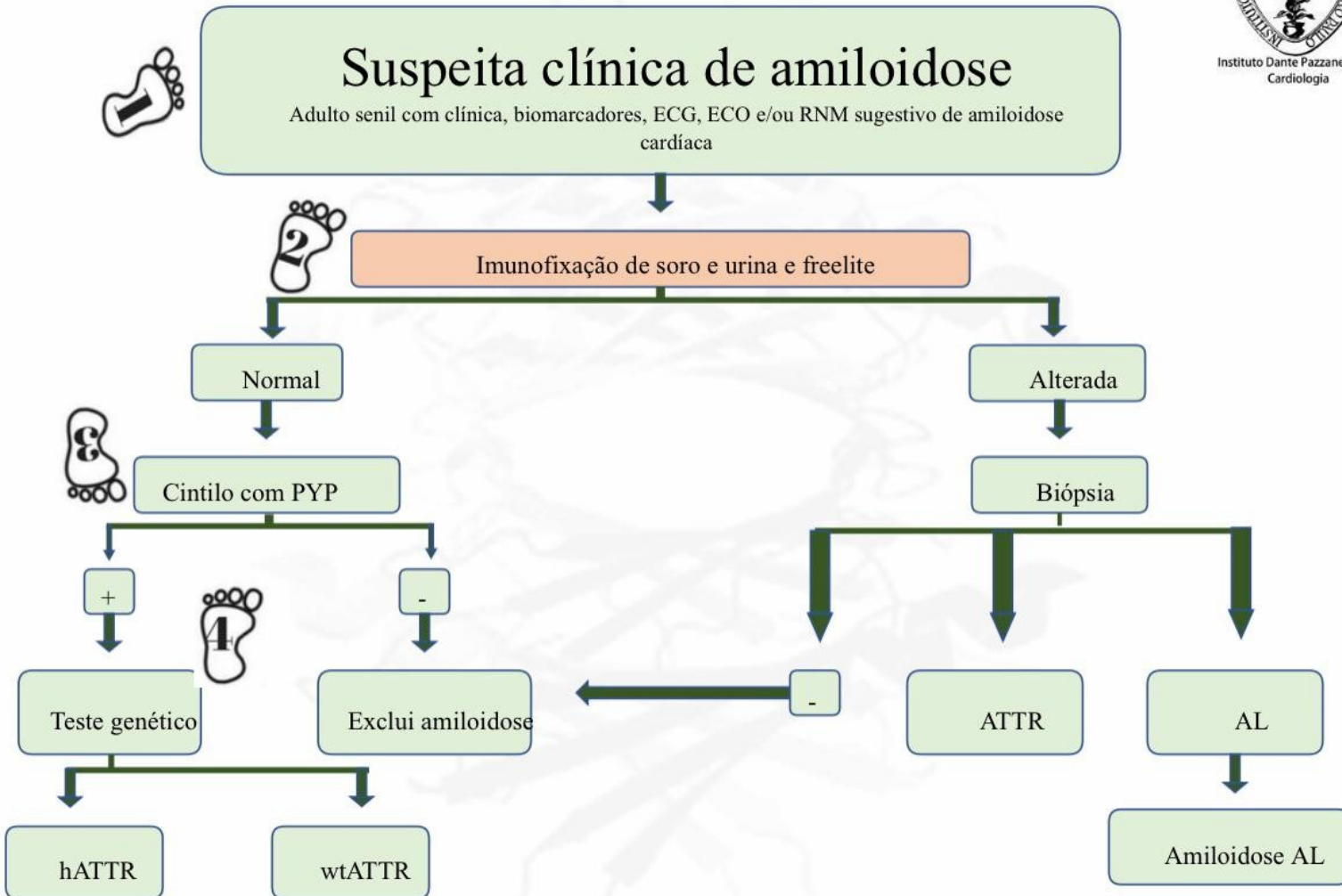
Contato do pesquisador: andreachaves.cardio@gmail.com

1	AGS	M	67	Val142Ile	
2	RGS	F	68	Val142Ile	
3	MAGS	M	59	Val142Ile	
4	Índice	LGSF	M	61	Val142Ile
5		AGSF	M	28	Val142Ile
6		VBGS	F	47	Val142Ile
7		VVS	F	32	Val142Ile
8		ESB	F	23	Val142Ile
9		MAS	F	73	Val142Ile
10		CMB	F	61	Val142Ile
11		EBF	F	30	Val142Ile
12	Índice	JMB	F	56	Val142Ile
13		SEM	F	71	Val142Ile
14	Índice	JMVM	M	66	Val50Met
15		EM	F	43	Val50Met
16		MGPF	M	39	Val50Met
17		LGSS	M	22	Val142Ile
18		JASS	M	24	Val142Ile
19		GGSS	F	36	Val142Ile
20		ACS	F	49	Val50Met
21	Índice	LPF	F	47	Val50Met
22	Índice	JEB	M	71	Val142Ile
23	Índice	SSR	F	87	Val142Ile
24		MDRT	F	71	Val142Ile
25		MVS	F	70	Val142Ile
26	Índice	DMS	M	68	Val142Ile
27		DMS	F	49	Val142Ile
28		JMS	M	60	Val142Ile
29		JMS	M	33	Val142Ile
30		PMS	M	62	Val142Ile
31		DMS	F	36	Val142Ile
32		DMS	M	36	Val142Ile
33		DMS	F	54	Val142Ile
34		MMS	M	63	Val142Ile
35		DMS	M	45	Val142Ile
36		MAS	M	30	Val142Ile
37		JMS	M	60	Val142Ile
38		DMS	M	38	Val142Ile
39		DMS	M	39	Val142Ile
40		JMS	M	61	Val142Ile
41		GRS	M	55	Val142Ile
42		JPS	M	71	Val142Ile
43		JPS	M	43	Val142Ile
44		ASD	M	24	Val142Ile
45		ADN*	M	49	Val142Ile
46		ASN*	M	47	Val142Ile
47		MNAS	F	66	Wt
48		AFS	M	69	Wt
49		GFS	M	57	Wt
50		IK	M	83	Wt

Média idade = 52 anos
 Sexo Masculino = 58%
 Oriundos cardiologia = 60%
 Mutação predominante
 Val142Ile = 82%



100% dos pacientes da
 cardiologia, com avaliação
 neurológica, apresentam
 polineuropatia



* Com autorização da Dra. Edileide de Barros Correia

Tratamento

- Insuficiência cardíaca

TRATAMENTO NÃO MODIFICADOR DA DOENÇA NA IC AMILOIDÓTICA

CONTRA	A FAVOR
BETABLOQUEADORES	DIURÉTICOS DE ALÇA
IECA/BRA/ARNI	ANTAGONISTAS DA ALDOSTERONA
VERAPAMIL IVABRADINA	AMIODARONA
ABLAÇÃO DE FA	CARDIOVERSÃO (ETE PRÉVIO MESMO COM ACO)
CDI	VARFARINA E NOAC
RSC	MARCAPASSO

* Com autorização da Dra. Edileide de Barros Correia

Tratamento

Específico – modificador da doença

- Forma AL – hematologista
- ATTR:
 - Transplante de fígado
 - Estabilização do tetrâmero: Tafamidis e Diflunisal
 - Silenciamento gênico: Patsiran e Inotersen

Tratamento

Específico – modificador da doença

ATTR-ACT TRIAL : set. 2018 – TAFAMIDIS.
Aprovado para PAF/ **Cardiopatia Amiloidótica** –
FDA/ EMA. Redução de morbimortalidade.

APOLLO TRIAL para PAF : set. 2018 –
PATSIAN. Aprovado para PAF – FDA/ EMA.
Redução dos sintomas da PAF.

NEURO-TTR para PAF : set. 2018 – INOTERSEN.
Aprovado para PAF – FDA/EMA. Redução sintomas
PAF.

Table 1 Therapies for cardiac transthyretin amyloidosis (ATTR): evidence from clinical trials

Drug	Author, year	Design	Population	Main efficacy results	Approved indications (FDA/EMA, February 2019)
Tafamidis			<ul style="list-style-type: none"> ATTR cardiomyopathy (wt and v) Pooled tafamidis: n = 264 Placebo: n = 177 	<ul style="list-style-type: none"> Pooled tafamidis vs. placebo: all-cause mortality: 29.5% vs. 42.9%; HR 0.70; 95% CI 0.51–0.96 CV hospitalizations: 0.48 vs. 0.70/year; RR 0.68, 95% CI 0.56–0.81 At month 30, less decline in 6MWD and KCCQ-OS score (both $P < 0.001$) 	<ul style="list-style-type: none"> FDA: not approved EMA: adults with Stage 1 ATTRv-related polyneuropathy
Patisiran	Adams, 2018 ¹³ (APOLLO)	<ul style="list-style-type: none"> Phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial 2:1 randomization to iv patisiran (0.3 mg/kg) or placebo once every 3 weeks for 18 months 	<ul style="list-style-type: none"> ATTRv-related polyneuropathy Cardiac disease: n = 126 (56%) 	<ul style="list-style-type: none"> Subgroup with cardiac disease: patients on patisiran displayed lower decreases in cardiac output, increases in LV end-diastolic volume, and decreases in mean LV wall thickness, relative wall thickness, LV mass and NT-proBNP at 18 months 	<ul style="list-style-type: none"> FDA: adults with ATTRv-related polyneuropathy EMA: adults with Stage 1–2 ATTRv-related polyneuropathy
Inotersen	Benson, 2017 ²⁴	<ul style="list-style-type: none"> Phase 2, single centre, open-label study Inotersen 300 mg weekly for 1 year 	<ul style="list-style-type: none"> ATTR cardiomyopathy n = 15 	<ul style="list-style-type: none"> Disease stabilization (stable LV wall thickness, LVM, 6MWD, and global systolic strain) 	<ul style="list-style-type: none"> FDA: adults with ATTRv-related polyneuropathy EMA: adults with Stage 1–2 ATTRv-related polyneuropathy
	Benson, 2018 ¹⁴	<ul style="list-style-type: none"> Phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial 2:1 randomization to weekly sc inotersen (300 mg) or placebo for 64 weeks 	<ul style="list-style-type: none"> Stage 1–2 ATTRv-related polyneuropathy n = 108 (63%) with cardiac disease 	<ul style="list-style-type: none"> In the cardiac subgroup, slower progression of neurological disease among patients on inotersen, but no differences in global longitudinal strain and other echocardiographic variables 	
Revusiran	NCT02319005 (ENDEAVOUR) ²³	<ul style="list-style-type: none"> Phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial Sc revusiran or placebo for 18 months 	<ul style="list-style-type: none"> ATTR cardiomyopathy n = 206 patients enrolled (revusiran = 140 vs. placebo = 66) 	<ul style="list-style-type: none"> NA 	<ul style="list-style-type: none"> FDA: not approved EMA: not approved
Diflunisal	Castaño, 2012 ³¹	<ul style="list-style-type: none"> Single-arm, open-label study Oral diflunisal 250 mg b.i.d. 	<ul style="list-style-type: none"> ATTR cardiomyopathy n = 13 	<ul style="list-style-type: none"> No significant change in LV mass, LVEF, or cardiac biomarkers over 0.9 ± 0.3 years 	<ul style="list-style-type: none"> FDA: not approved EMA: not approved
EGCG	Kristen, 2012 ³³	<ul style="list-style-type: none"> Single-centre study 	<ul style="list-style-type: none"> ATTR cardiomyopathy n = 19 	<ul style="list-style-type: none"> No increase in LV wall thickness or mass at echocardiography 	<ul style="list-style-type: none"> FDA: not approved EMA: not approved

• Aprovado FDA – cardiomiopatia e PAF

• Aprovado pela ANVISA PAF



Obrigada!