

A Amiloidose Cardíaca Transtirretina do Tipo Selvagem Ainda e Considerada uma Doença Rara?

Is Wild-type Transthyretin Cardiac Amyloidosis Still Considered a Rare Disease?

Luis Enrique Sanchez Siancas¹ 

Hospital III Suarez-Angamos Essalud,¹ Lima – Peru

Resumo

A amiloidose cardíaca por transtirretina (TTR) era considerada uma doença rara, com prognóstico ruim devido à falta de tratamento efetivo e à detecção desafiadora. Isso mudou nos últimos anos, com um aumento na prevalência e incidência da doença devido a um melhor reconhecimento da doença, à disponibilidade de novos métodos diagnósticos e aos tratamentos modificadores da doença. Apresentamos o caso de um paciente do sexo masculino de 62 anos, com sinais e sintomas de insuficiência cardíaca associada a envolvimento do sistema nervoso periférico e disfunção autonômica. O uso de ecocardiograma transtorácico, ressonância magnética cardíaca, cintilografia cardíaca, análise de cadeias leves no sangue e teste genético possibilitou o diagnóstico de amiloidose por TTR (ATTR) do tipo selvagem (ATTRs).

Introdução

A amiloidose é uma doença caracterizada pelo depósito extracelular de proteínas insolúveis, resultando em disfunção orgânica. Existem mais de 30 proteínas conhecidas capazes de se agregarem a fibrilas amiloides; entre essas, a amiloidose causada por imunoglobulina de cadeia leve (AL) e a amiloidose por transtirretina (ATTR) representam 98% das amiloidoses cardíacas.¹ A transtirretina (TTR) é uma proteína tetramérica cuja função é transportar tiroxina e proteínas de ligação ao retinol. Ela é produzida principalmente no fígado, com menores quantidades encontradas no plexo coroide e no epitélio pigmentar da retina.²

Existem duas formas distintas de ATTR: a hereditária, causada por mutações patogênicas que desestabilizam a proteína, e a adquirida, também conhecida como tipo selvagem (ATTRs), que resulta do acúmulo da proteína ATTRs. Em relação às manifestações clínicas da ATTR, no tipo hereditário, elas dependem da variante genética envolvida e podem causar comprometimento cardíaco e extracardíaco, incluindo neuropatias periféricas sensitivas e motoras,

neuropatias autonômicas, manifestações gastrointestinais, entre outras. No caso de ATTRs, o envolvimento cardíaco é a manifestação predominante, caracterizado por insuficiência cardíaca, distúrbios de condução e arritmias.³⁻⁴ O padrão-ouro para o diagnóstico de amiloidose cardíaca é a demonstração de birrefringência verde-maçã sob microscopia de luz polarizada após coloração do tecido com vermelho-Congo.⁵ No entanto, atualmente, é possível realizar o diagnóstico sem a necessidade de biópsia confirmatória quando os seguintes critérios são atendidos: insuficiência cardíaca com achados ecocardiográficos ou de ressonância magnética cardíaca consistentes com amiloidose, uma captação de grau 2 ou 3 na cintilografia com radionuclídeo com 99m-Tecnécio marcado com ácido 3,3-difosfato-1,2-propanodicarboxílico ou pirofosfato (PYP) e ausência de gamopatia monoclonal detectável.⁶ Atualmente, existem novas opções terapêuticas modificadoras da doença disponíveis tanto para a ATTR hereditária quanto para a adquirida. Entre os medicamentos disponíveis, estão os estabilizadores seletivos da TTR, como tafamidis, e silenciadores genéticos, como inotersena ou patisirana, que proporcionam maior benefício nos estágios iniciais da doença.⁷

Relato de caso

Um homem de 62 anos, sem doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco, foi encaminhado para o nosso hospital. Ele vinha apresentando sintomas nos últimos 5 meses, incluindo dispnéia classificada como classe II da New York Heart Association (NYHA), parestesias nos membros inferiores e episódios de síncope.

No exame físico, sua pressão arterial era de 80/50 mmHg, a frequência cardíaca era de 62 batimentos por minuto, a frequência respiratória era de 20 respirações por minuto e a saturação de oxigênio era de 97%. Não havia sinais de hipoperfusão periférica ou edema nos membros. Os sons respiratórios vesiculares estavam claros em ambos os campos pulmonares, com algumas crepitações. No exame cardiovascular, foram notados sons cardíacos rítmicos de boa intensidade, sem murmúrios ou distensão das veias jugulares. O eletrocardiograma mostrou ritmo sinusal, hemibloqueio anterior esquerdo e bloqueio atrioventricular de primeiro grau com um intervalo PR de 240 milissegundos.

A ecocardiografia transtorácica revelou hipertrofia difusa do ventrículo esquerdo, com uma espessura máxima no septo interventricular de 18 mm (Figura 1). A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e a função sistólica do ventrículo direito estavam preservadas (FEVE de 58%). Havia dilatação biauricular (volume atrial esquerdo indexado de 51

Palavras-chave

Amiloidose; Pré-Albumina; Doenças Raras.

Correspondência: Luis Enrique Sanchez Siancas •

Hospital III Suarez-Angamos Essalud. Avenida Angamos Este, 261. CEP: 15074. Lima – Peru.

E-mail: lesanchezsiancas@gmail.com

Artigo recebido em 03/06/2024; revisado em 04/07/2024; aceito em 29/07/2024

Editor responsável pela revisão: Marcelo Tavares

DOI: <https://doi.org/10.36660/abcimg.20240050>

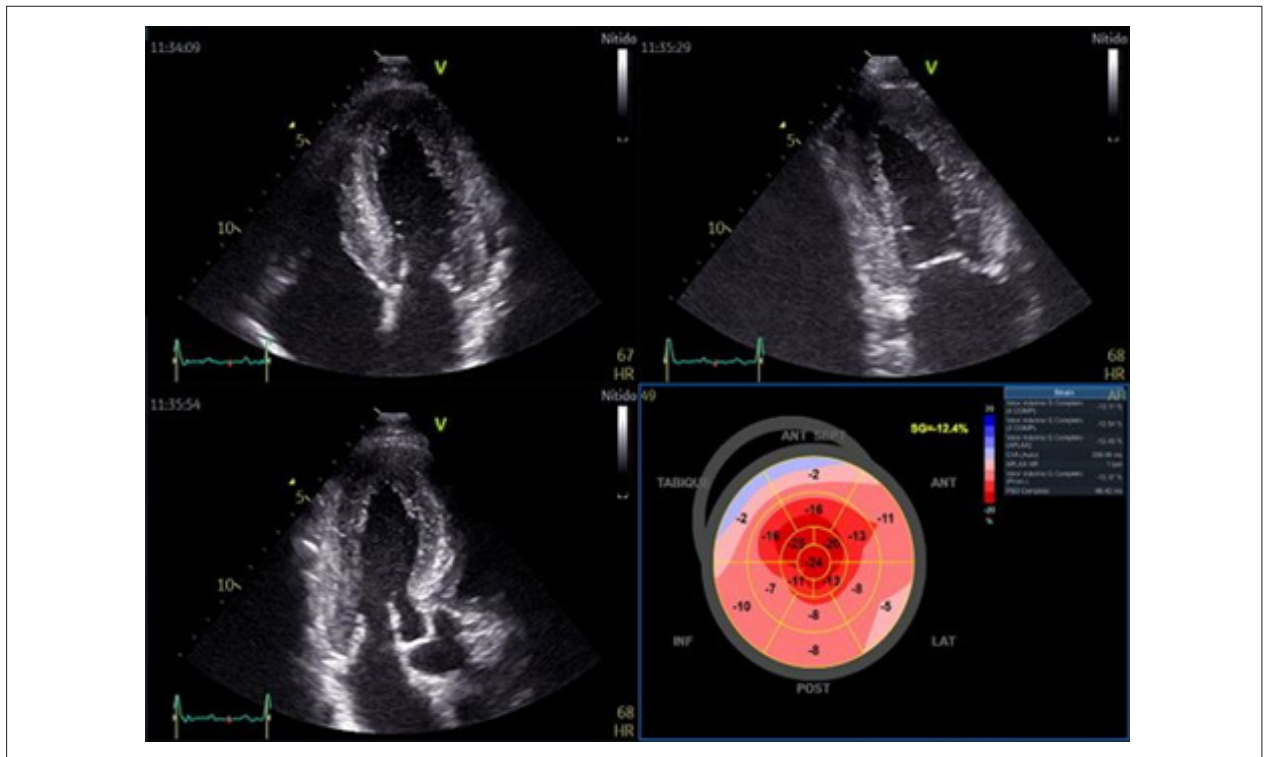


Figura 1 – Ecocardiograma transtorácico mostrando hipertrofia ventricular concêntrica severa nos planos apicais e padrão de sparing apical no gráfico de strain longitudinal em forma de alvo.

mL/m², área atrial esquerda de 19 cm²), com regurgitação tricúspide leve. Foi observada disfunção diastólica tipo III, com aumento das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo e baixa probabilidade de hipertensão pulmonar. A análise de rastreamento por *speckle* no ventrículo esquerdo mostrou comprometimento das fibras subendocárdicas, com *strain* longitudinal global (SLG) de -14%, comprometimento mais pronunciado nos segmentos medial e basal e preservação relativa dos segmentos apicais (Figura 2). O *sparing* apical relativo (RELAPS) foi 1,06, a razão entre o *strain* longitudinal apical e basal (SAB) foi 12,5 e a razão entre a fração de ejeção e o SLG (EFSR) foi 4,14.

Foram medidas as cadeias leves livres no sangue, com uma relação Kappa/Lambda de 0,34, que está dentro da faixa normal (0,26-1,65). A cintilografia cardíaca com tecnécio-99m PYP mostrou captação miocárdica moderada (grau Perugini 2) (Figura 3). A ressonância magnética cardíaca revelou edema miocárdico avaliado por sequências T2 STIR e mapeamento T2, fibrose intersticial difusa com um volume extracelular elevado de 59% e fibrose subendocárdica difusa avaliada por realce tardio com gadolínio e mapeamento T1 nativo (Figura 4). O estudo genético apresentou resultados negativos para variantes patogênicas no gene da TTR.

Discussão

Apresentamos o caso de um paciente idoso que procurou atendimento ambulatorial de cardiologia devido a

sintomas de insuficiência cardíaca, disfunção autonômica e comprometimento neuropático periférico.

A ecocardiografia é uma ferramenta importante para o diagnóstico da doença. Existem parâmetros ecocardiográficos que podem ser úteis para diferenciar a amiloidose cardíaca de outras condições que causam hipertrofia ventricular, como RELAPS > 1, SAB > 2,1 e EFSR > 4,1.⁸⁻¹⁰ No nosso paciente, o valor de SAB foi 12,5, com RELAPS de 1,06 e EFSR de 4,8, que são sugestivos de amiloidose cardíaca. Além disso, foi realizada ressonância magnética cardíaca, que revelou fibrose subendocárdica difusa associada a valores elevados de mapeamento T1 nativo e volume extracelular, considerados parâmetros característicos para a amiloidose cardíaca.¹¹

A cintilografia cardíaca é crucial para definir a presença de ATTR sem a necessidade de biópsia endomiocárdica. No paciente, a cintilografia PYP mostrou captação miocárdica com grau Perugini II.¹² Além disso, a medição das cadeias leves livres no sangue mostrou uma relação Kappa/Lambda normal de 0,34.

Finalmente, o teste genético resultou negativo para variantes patogênicas no gene da TTR, confirmando o diagnóstico de ATTRs.

Conclusões

A ATTRs era considerada uma doença rara. No entanto, essa percepção tem mudado nos últimos anos, devido a novos métodos diagnósticos disponíveis e ao aumento da

Relato de Caso

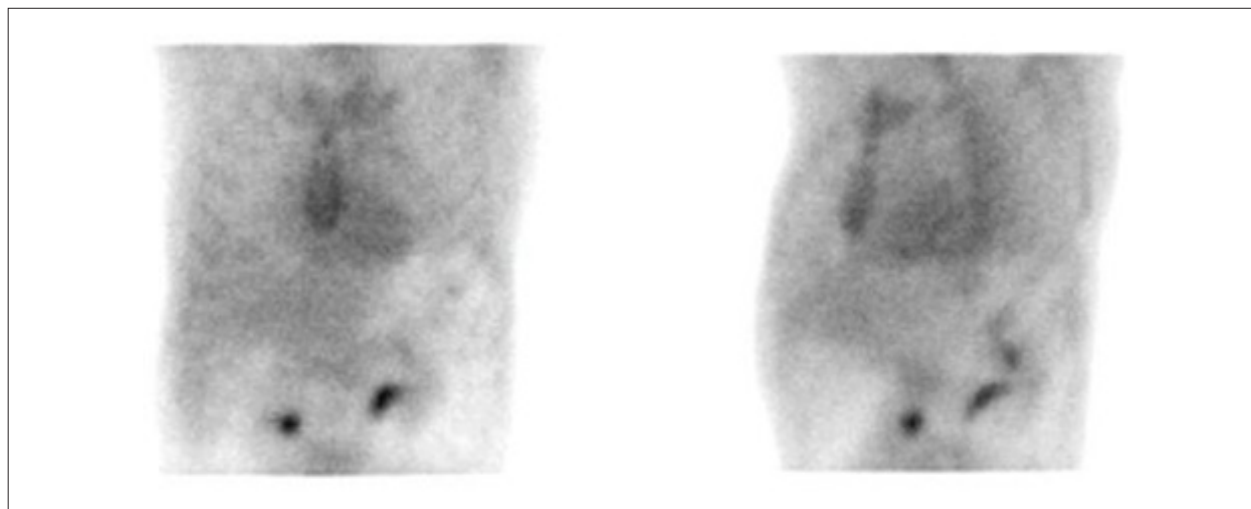


Figura 2 – Captação miocárdica de grau Perugini 2 na cintilografia cardíaca (planos anterior e oblíquo anterior esquerdo).

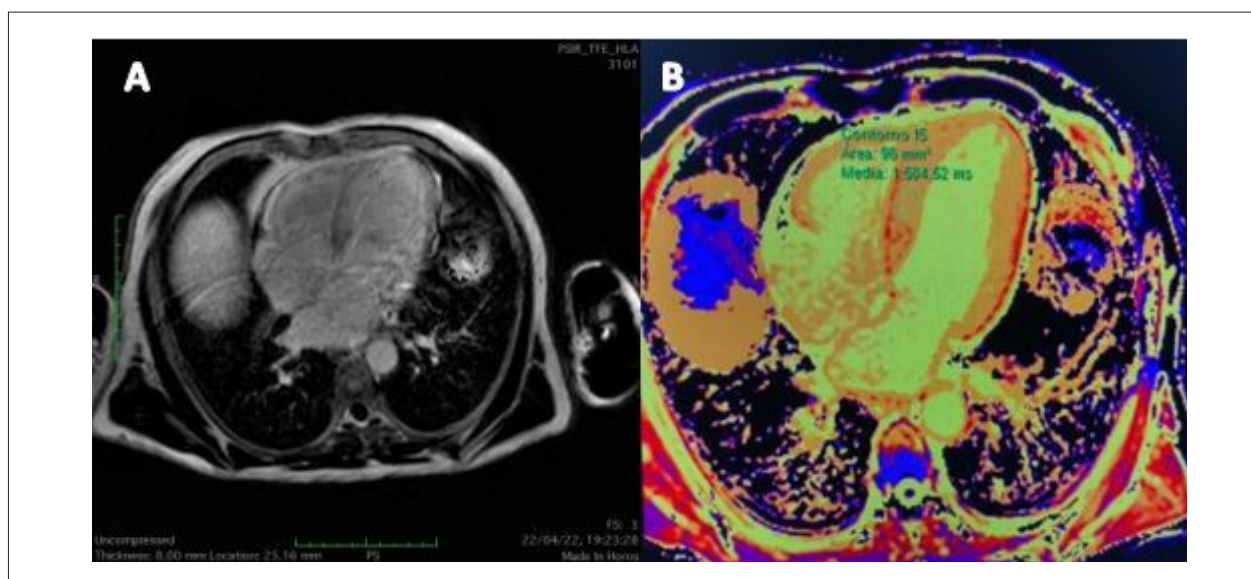


Figura 3 – Imagem por ressonância magnética cardíaca. A) Plano em quatro câmaras com realce tardio difuso subendocárdico com gadolínio; B) mapeamento T1 elevado.

compreensão da doença. O caso descrito neste relato enfatiza a importância de incentivar os cardiologistas a identificarem os pacientes que ainda estão subdiagnosticados.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa, obtenção de dados, análise e interpretação dos dados, análise estatística, obtenção de financiamento, redação do manuscrito e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Siancas LES.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

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

Aprovação Ética e Consentimento Informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Maleszewski JJ. Cardiac Amyloidosis: Pathology, Nomenclature, and Typing. *Cardiovasc Pathol.* 2015;24(6):343-50. doi: 10.1016/j.carpath.2015.07.008.
2. Vieira M, Saraiva MJ. Transthyretin: A Multifaceted Protein. *Biomol Concepts.* 2014;5(1):45-54. doi: 10.1515/bmc-2013-0038.
3. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(22):2872-91. doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.003.
4. Dispenzieri A, Coelho T, Conceição I, Waddington-Cruz M, Wixner J, Kristen AV, et al. Clinical and Genetic Profile of Patients Enrolled in the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS): 14-Year Update. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):236. doi: 10.1186/s13023-022-02359-w.
5. Ash S, Shorer E, Ramgobin D, Vo M, Gibbons J, Golamari R, et al. Cardiac Amyloidosis-A Review of Current Literature for the Practicing Physician. *Clin Cardiol.* 2021;44(3):322-31. doi: 10.1002/clc.23572.
6. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation.* 2016;133(24):2404-12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612.
7. Zhou J, Li Y, Geng J, Zhou H, Liu L, Peng X. Recent Progress in the Development and Clinical Application of New Drugs for Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2023;82(6):427-37. doi: 10.1097/FJC.0000000000001478.
8. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, Popović ZB, Hanna M, Plana JC, et al. Relative Apical Sparing of Longitudinal Strain Using Two-dimensional Speckle-tracking Echocardiography is Both Sensitive and Specific for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *Heart.* 2012;98(19):1442-8. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302353.
9. Liu D, Hu K, Niemann M, Herrmann S, Cikes M, Störk S, et al. Effect of Combined Systolic and Diastolic Functional Parameter Assessment for Differentiation of Cardiac Amyloidosis from Other Causes of Concentric Left Ventricular Hypertrophy. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6(6):1066-72. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000683.
10. Pagourelias ED, Duchenne J, Mirea O, Vovas G, van Cleemput J, Delforge M, et al. The Relation of Ejection Fraction and Global Longitudinal Strain in Amyloidosis: Implications for Differential Diagnosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9(11):1358-9. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.11.013.
11. Martinez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A, Bulluck H, Zumbo G, Knight DS, et al. Magnetic Resonance in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(4):466-77. doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.053.
12. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RM, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive Etiologic Diagnosis of Cardiac Amyloidosis Using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic Acid Scintigraphy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(6):1076-84. doi: 10.1016/j.jacc.2005.05.073.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons