

Os Pacientes com Homozigose e Heterozigose Composta para Variantes no Gene TTR da Amiloidose por Transtirretina Apresentam Quadros Clínicos Mais Graves e Precoces?

Do Patients with Homozygosity and Compound Heterozygosity for Variants in the Transthyretin Amyloidosis TTR Gene Have More Severe and Earlier Clinical Conditions?

Tonnison de Oliveira Silva,^{1,2} Samuel Ulisses Chaves Nogueira do Nascimento³

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública,¹ Salvador, BA – Brasil

Cardio Pulmonar Hospital,² Salvador, BA – Brasil

Universidade Federal da Bahia,³ Salvador, BA – Brasil

A prevalência de homozigotos para a variante genética Val142Ile no gene da transtirretina (TTR) é extremamente baixa na população geral (0,72%) e um pouco maior em estudos de biópsia endomiocárdica (de 6% a 10%) e em coortes que envolvem centros de referência em amiloidose cardíaca por TTR (de 4% a 14%).^{1,2}

Os homozigotos representam uma subpopulação distinta dentro do espectro da amiloidose cardíaca, com características clínicas que parecem apresentar diferenças substanciais em relação às dos heterozigotos não compostos. Essa variação genética foi associada ao início de manifestações clínicas em pacientes mais jovens, em relação aos heterozigotos, e também a um maior risco de eventos cardiovasculares graves, como insuficiência cardíaca e arritmias ventriculares.³ Além da apresentação mais precoce, estudos observacionais indicam que, em pacientes homozigotos, a doença apresenta um comportamento fenotípico mais agressivo, caracterizado por maior espessamento ventricular, pior função diastólica e maior carga de fibrilas amiloides no coração.³ Em comparação com os heterozigotos, os homozigotos habitualmente apresentam maior risco de desenvolver insuficiência cardíaca precoce e de maior gravidade.¹⁻³

A homozigose, definida como a herança de duas cópias idênticas de um alelo mutado em um mesmo locus gênico, e a heterozigose composta, caracterizada pela presença de duas variantes patogênicas distintas em alelos diferentes, são condições genéticas que, em teoria, podem exacerbar a gravidade e antecipar o início da doença devido à ausência de um alelo funcional compensatório.⁴ Contudo, a penetração incompleta e a expressividade variável causam modulação significativa no fenótipo clínico dessa patologia.⁴

A penetração incompleta implica que nem todos os portadores de variantes patogênicas no gene TTR

manifestarão a doença. Já a expressividade variável reflete a diversidade de manifestações clínicas entre portadores da mesma variante. A Val50Met, por exemplo, associa-se à polineuropatia de início precoce em regiões endêmicas, como em Portugal e no Japão, mas pode apresentar fenótipo predominantemente ocular ou cardíaco em outros contextos, como na Suécia.⁵ Um estudo com 13 homozigotos para Val142Ile revelou início dos sintomas cardíacos cerca de uma década mais cedo (63 anos), em comparação com heterozigotos (72 anos).⁶ No entanto, esses achados não são universais. Na variante Val50Met, homozigotos suecos apresentaram fenótipo predominantemente ocular, sem diferença significativa na idade de início em relação aos heterozigotos, sugerindo que a gravidade depende da variante específica e do contexto genético.⁵

A heterozigose composta também parece predispor quadros mais precoces e agressivos. Casos com combinações como Val142Ile/Ile88Leu ou Val142Ile/Thr80Ala apresentaram sintomas cardíacos na quinta ou sexta década de vida, significativamente mais cedo que homozigotos ou heterozigotos para casos de Val142Ile isolada.⁶

Num estudo conduzido por Micaglio et al., observou-se que a heterozigose composta confere aos pacientes comprometimento cardíaco significativo, semelhante ao observado em homozigotos, sugerindo que o efeito combinado das variantes genéticas exacerba a deposição de fibrilas amiloides e leva a uma progressão mais rápida da cardiomiopatia.⁷ Apesar dessas associações entre homozigose/heterozigose composta e maior gravidade e precocidade da doença, fatores como sexo, localização geográfica, ancestralidade, modificadores genéticos, somados à penetração e à expressividade variável do gene TTR, influenciam a expressão fenotípica e, por vezes, dificultam as previsões clínicas.

Em suma, a homozigose e a heterozigose composta com frequência associam-se a quadros mais graves e precoces, mas a penetração incompleta e a expressividade variável, interagindo com fatores epigenéticos, limitam a possibilidade de generalizações. É interessante destacar também que, talvez, sobretudo nesse grupo de maior complexidade de doença, haja uma melhor aplicabilidade clínica do uso da terapia combinada com estabilizadores da TTR somados aos silenciadores de RNA.

Palavras-chave

Amiloidose; Pré-Albumina; Homozigoto

Correspondência: Tonnison de Oliveira Silva •

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Rua Dom João VI. CEP:

40285-001. Brotas, Salvador, BA – Brasil

E-mail: tonnisonosilva@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abcimg.20250027>

Referências

1. Dzung JN, Papadopoulos SA, Wykes K, Mahmood I, Marshall J, Valencia O, et al. Afro-Caribbean Heart Failure in the United Kingdom: Cause, Outcomes, and ATTR V122I Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail.* 2016;9(9):e003352. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003352.
2. Brown EE, Lee YZJ, Halushka MK, Steenbergen C, Johnson NM, Almansa J, et al. Genetic Testing Improves Identification of Transthyretin Amyloid (ATTR) Subtype in Cardiac Amyloidosis. *Amyloid.* 2017;24(2):92-5. doi: 10.1080/13506129.2017.1324418.
3. Buxbaum JN, Ruberg FL. Transthyretin V122I (pV142I)* Cardiac Amyloidosis: An Age-Dependent Autosomal Dominant Cardiomyopathy Too Common to be Overlooked as a Cause of Significant Heart Disease in Elderly African Americans. *Genet Med.* 2017;19(7):733-42. doi: 10.1038/gim.2016.200.
4. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson Genetics and Genomics in Medicine. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2023.
5. Holmgren G, Hellman U, Lundgren HE, Sandgren O, Suhr OB. Impact of Homozygosity for an Amyloidogenic Transthyretin Mutation on Phenotype and Long Term Outcome. *J Med Genet.* 2005;42(12):953-6. doi: 10.1136/jmg.2005.033720.
6. Reddi HV, Jenkins S, Theis J, Thomas BC, Connors LH, Van Rhee F, et al. Homozygosity for the V122I Mutation in Transthyretin is Associated with Earlier Onset of Cardiac Amyloidosis in the African American Population in the Seventh Decade of Life. *J Mol Diagn.* 2014;16(1):68-74. doi: 10.1016/j.jmoldx.2013.08.001.
7. Micaglio E, Santangelo G, Moscardelli S, Rusconi D, Musca F, Verde A, et al. Case Report: A Rare Homozygous Patient Affected by TTR Systemic Amyloidosis with a Prominent Heart Involvement. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1164916. doi: 10.3389/fcvm.2023.1164916.



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