

Amiloidose: Doença Rara ou Subdiagnosticada?

Amyloidosis: Rare or Underdiagnosed Disease?

Mariano Napoli Llobera¹  e Atilio Costa Vitali² 

Research fellowship, Division of Cardiology, Health Sciences North Hospital, Sudbury,¹ Ontario - Canadá

Medical Director of Heart Failure Disease Management Program, Division of Cardiology, Health Sciences North Hospital,² Sudbury, Ontario - Canadá

em nome do Conselho de Miocardiopatia da Sociedade Interamericana de Cardiologia

Amiloidose é o termo geral para uma condição clínica causada quando uma entre mais de 30 proteínas precursoras diferentes com estrutura terciária instável se dobra de forma alterada e agrega como fibrilas amiloides insolúveis que se depositam no espaço extracelular de órgãos e tecidos moles. A classificação da amiloidose é baseada no tipo de proteína precursora.^{1,2}

Especificamente, a amiloidose cardíaca (AC) é um tipo de cardiomiopatia restritiva, na qual a infiltração de fibrilas amiloides no tecido miocárdico resulta em rigidez ventricular progressiva, espessamento da parede e disfunção diastólica devido à fisiologia restritiva, que normalmente se manifesta como insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP). Quando a doença está avançada, também pode ser observada disfunção sistólica.^{3,4}

A AC pode clinicamente simular outras doenças cardiovasculares; portanto, acredita-se que seja subdiagnosticada e a verdadeira prevalência e incidência são incertas.²

Entre os muitos tipos de amiloidose, quase todos os casos de AC clínica (> 95%) são de amiloidose por transtirretina (ATTR) ou amiloidose de cadeias leves (AL).

Amiloidose por transtirretina

A amiloidose por transtirretina (ATTR) é causada pela deposição de transtirretina (TTR), proteína sintetizada pelo fígado, que possui estrutura tetramérica estável e cuja função é o transporte de hormônios tireoidianos e retinol. A TTR pode se dissociar em monômeros e oligômeros e, em seguida, ser depositada como fibrilas amiloides, de forma natural (wtATTR ou “tipo selvagem”, anteriormente conhecida como amiloidose sistêmica senil) ou genética (hATTR ou “hereditária”).⁴

O número de pacientes que recebem diagnóstico de ATTR tem aumentado ao longo dos anos, e considera-se que pode ser mais prevalente do que a AL.

Palavras-chave

Amiloidose; Insuficiência Cardíaca; Cardiomiopatia Restritiva.

Correspondência: Mariano Napoli Llobera •

41 Ramsey Lake Road, Sudbury ON P3E 5J1, Canadá

E-mail: mariano.napoli1@gmail.com

Artigo recebido em 09/09/2021, revisado em 24/09/2021, aceito em 24/09/2021.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210019>

Segundo diversos estudos, depósitos de ATTR têm sido identificados em 25% das autópsias em pacientes acima de 80 anos. Utilizando métodos não invasivos de imagem, estimou-se que a ATTR representa 13% dos pacientes com ICFEP e 16% daqueles submetidos à troca valvar aórtica transcutânea para estenose aórtica grave de baixo fluxo e baixo gradiente com fração de ejeção preservada (paradoxal).⁵

Se a instabilidade da estrutura tetramérica da TTR for devida a uma mutação genética, ocorrerá uma condição predominantemente neurológica ou cardíaca. A hATTR é considerada uma doença rara, com prevalência inferior a 1 por 100.000 habitantes. Atualmente, existem mais de 120 mutações que podem causar a ATTR, a mutação mais frequente em todo o mundo tem sido a Val30Met, que é endêmica em Portugal, Suécia, Japão, Brasil e Espanha. Essa mutação pode causar polineuropatia sensorio-motora simétrica e ascendente, disautonomia e, em 43% dos casos, acometimento cardíaco.⁵

Amiloidose por cadeias leves de imunoglobulina

A amiloidose por cadeias leves de imunoglobulina (AL) é causada pelo depósito multissistêmico de cadeias leves de imunoglobulina, consequência da discrasia das células plasmáticas. A incidência atualmente relatada é de 1 em 100.000 pessoas, sendo mais frequente naquelas com idade superior a 40 anos, comprometendo fígado, pulmões, rins, baço e sistema nervoso autônomo e periférico. O acometimento cardíaco, que ocorre de 50% a 70% dos casos, é considerado um fator prognóstico, pois as cadeias leves apresentam maior cardiotoxicidade que a TTR e, consequentemente, menor resposta ao tratamento da insuficiência cardíaca.⁶

É importante diferenciar clinicamente ATTR de AL, pois têm diversos cursos clínicos.

De modo geral, a ATTR apresenta desenvolvimento lentamente progressivo, sendo mais frequente em idosos do sexo masculino. A AL geralmente tem um curso rapidamente progressivo, apresentando-se em idades mais jovens e com menor predominância masculina.⁴

Diagnóstico e manejo

Deve-se suspeitar de AC quando o paciente apresentar sintomas e sinais de ICFEP com aumento inexplicável da espessura da parede do ventrículo esquerdo (> 12 mm) e 1 ou mais manifestações clínicas.^{5,7,8} (Tabela 1)

Sinais clínicos da AC com ecocardiografia, ressonância magnética cardíaca, biomarcadores elevados e captação de grau 2-3 com 99mTc-PYP (pirofosfato) na cintilografia, com exclusão de proteína monoclonal pelo teste de cadeias leves no soro e na urina que poderia causar AL, confere um valor preditivo positivo de 100% para o diagnóstico da ATTR.⁸ (Tabela 2)

Nestes casos, a biópsia não é necessária e o teste genético deve ser realizado para distinguir entre a variante “hereditária” e a “selvagem”. Quando há suspeita de AL, a biópsia de medula óssea e outros tecidos são indicados (almofada de gordura, salivar ou endomiocárdico). O exame microscópico mostrará uma birrefringência verde-maçã pelo vermelho Congo.^{5,8} (Figura 1)

Em pacientes com insuficiência cardíaca por amiloidose, será fundamental a manutenção da euvolemia por meio de restrição hídrica e diuréticos. Não há evidências em favor do uso de betabloqueadores, inibidores de neprilina, bloqueadores de receptores da angiotensina ou bloqueadores de receptores de aldosterona. Ao contrário, estes podem induzir hipotensão, expondo uma neuropatia autonômica.⁵

O primeiro e único medicamento indicado para reduzir a mortalidade cardiovascular e a hospitalização cardiovascular em adultos com hATTR ou wtATTR é tafamidis, em uma dose diária de 80 mg, que estabiliza o tetrâmero da TTR e reduz a formação da TTR.^{8,9}

Tabela 1 – Manifestações extracardíacas dos subtipos comuns da amiloidose cardíaca

Manifestações extracardíacas	AL	hATTR	wtATTR
Renais	Insuficiência renal Síndrome nefrótica	Insuficiência renal mais leve (devido principalmente à insuficiência cardíaca)	
Autonômicas		Hipotensão ortostática Gastroparesia Disfunção sexual	
Neurológicas		Neuropatia sensorio-motora periférica (predominante na hATTR) Síndrome do túnel do carpo (bilateral) Estenose espinhal (predominantemente lombar)	
Musculoesqueléticas	Pseudohipertrofia (macroglossia)	Fraqueza muscular Artropatia Fadiga Caquexia	Ruptura do tendão do bíceps
Gastrointestinais	Náusea, constipação, saciedade precoce, inchaço abdominal	Enzimas hepáticas elevadas	
Hematológicas	Sangramento e hematomas periorbitais		
Manifestações oculares		Opacidades vítreas	

AL: amiloidose por cadeias leves de imunoglobulina; hATTR: amiloidose hereditária por transtirretina; wtATTR: amiloidose por transtirretina, tipo selvagem
Adaptado de Fine M, Davis M, Anderson K, Delgado D, et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Failure Society Joint Position Statement on the Evaluation and Management of Patients with Cardiac Amyloidosis. CJA. 2020; 20:322-334

Tabela 2 – Achados principais na amiloidose cardíaca

Eletrocardiografia	Ecocardiografia	Biomarcadores	Ressonância magnética cardíaca
-QRS de baixa voltagem (desproporcional à espessura da parede do VE) -Anormalidades de baixa progressão da onda R (padrão de pseudoinfarto) -Bloqueio de ramo esquerdo -Fibrilação atrial -Bloqueio AV	-Hipertrofia VE inexplicada -Dilatação biatrial -Hipertrofia da parede livre do VD -Aspecto granular do miocárdio -Disfunção VE diastólica -Estenose aórtica baixo fluxo e baixo gradiente -GLS anormal com <i>apical sparing</i> (padrão de “cereja no bolo”) -Strain apical/ média do médio e basal > 1,0 -Hipertensão pulmonar moderada -Pequenos derrames pericárdicos e pleurais	-Elevação inexplicada e persistente da troponina cardíaca de baixo nível -Elevação significativa de BNP ou NT-proBNP -BNP e troponina são mais elevados na AL	-RTG subendocárdico difuso -RTG transmural posterior -Aumento de T1 miocárdico nativo -Volume extracelular alto

AL: amiloidose por cadeias leves de imunoglobulina; AV: atrioventricular; BNP: brain natriuretic peptide; GLS: global longitudinal strain; NT-proBNP: N-terminal proBNP; RTG: realce tardio pelo gadolínio; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo
Adaptado de Papinglotis G, Basmpa L, Farmakis D. Cardiac Amyloidosis: epidemiology, diagnosis and therapy. ESC. 2021; 19:19-21

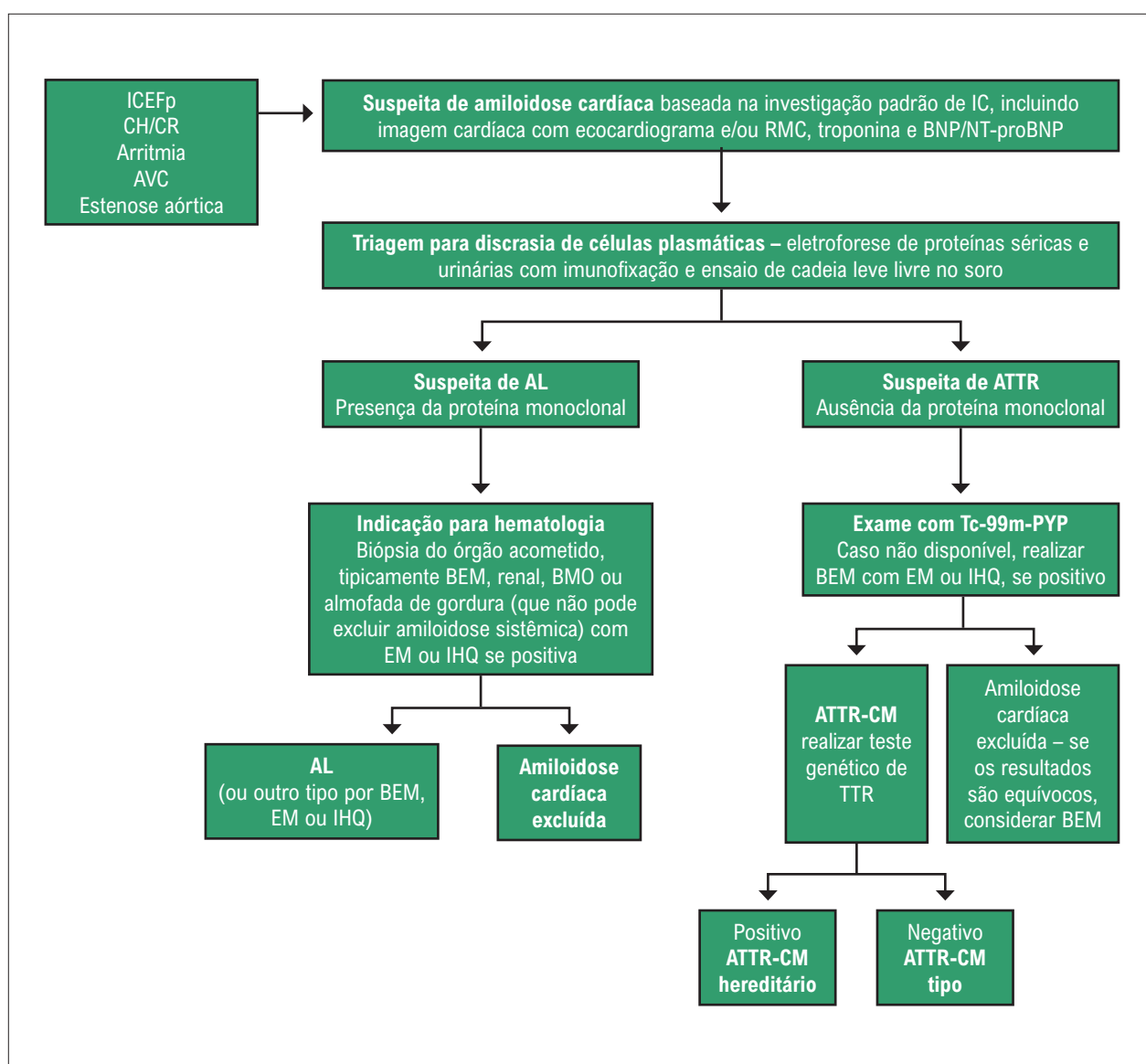


Figura 1 – Algoritmo diagnóstico para avaliação suspeita de amiloidose cardíaca. AL: amiloidose por cadeias leves de imunoglobulina; ATTR: amiloidose por transtiretina; AVC: acidente vascular cerebral; BEM: biópsia endomiocárdica; BMO: biópsia da medula óssea; BNP: brain natriuretic peptide; CH: cardiomiopatia hipertrófica; CR: cardiomiopatia restritiva; EM: espectrometria de massa; IC: insuficiência cardíaca; ICEFp: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; IHQ: imunohistoquímica; PYP: pirofosfato; RMC: ressonância magnética cardíaca. Adaptado de Fine M, Davis M, Anderson K, Delgado D, et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Failure Society Joint Position Statement on the Evaluation and Management of Patients with Cardiac Amyloidosis. *CJCA*. 2020; 20:322-334

O transplante cardíaco desempenha um papel pequeno devido ao acometimento de múltiplos órgãos. Pacientes com AL têm amiloidose não cardíaca significativa e não são candidatos adequados para transplante cardíaco, exceto quando são submetidos a transplante autólogo de células-tronco ou quimioterapia em altas doses. Os pacientes com wtATTR têm a doença clinicamente isolada no coração e, como tal, parecem ser candidatos mais adequados. No entanto, a maioria dos pacientes recebe o diagnóstico na sétima ou oitava década de vida e são excluídos com base na idade. Os pacientes com hATTR são mais jovens e podem ser candidatos se a neuropatia amiloide for ausente ou leve.^{6,8}

Outros mecanismos terapêuticos continuam a ser investigados, como a supressão da proteína TTR, por meio de transplante hepático ou silenciadores genéticos, e a eliminação de depósitos pela doxíciclina e epigallocatequina-3-galato.^{1,8}

Em resumo, a AC é uma entidade que está sendo diagnosticada com mais frequência. O uso de técnicas não invasivas, como a cintilografia com 99mTc-PYP, ressonância magnética cardíaca e análise de cadeias leves no sangue e na urina, permitem a identificação e o tratamento precoce desta doença, cuja incidência e prevalência continuam incertas.

Referências

1. García-Pavía P, Tomé-Esteban MT, Rapezzi C. Amiloidosis. También una Enfermedad del Corazón. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(9):797-808. doi: 10.1016/j.recsp.2011.05.003.
2. Rapezzi C, Lorenzini M, Longhi S, Milandri A, Gagliardi C, Bartolomei I, et al. Cardiac Amyloidosis: The Great Pretender. *Heart Fail Rev*. 2015;20(2):117-24. doi: 10.1007/s10741-015-9480-0.
3. Fontana M, Ćorović A, Scully P, Moon JC. Myocardial Amyloidosis: The Exemplar Interstitial Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(11):2345-56. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.06.023.
4. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, et al. Wild-Type Transthyretin Amyloidosis as a Cause of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2585-94. doi: 10.1093/eurheartj/ehv338.
5. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, Grogan M, Coelho T, Cruz M, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(21):2451-66. doi: 10.1016/j.jacc.2015.09.075.
6. Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(12):1323-41. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.053.
7. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda SI, Merlini G, Saraiva MJ, et al. Amyloid Fibril Proteins and Amyloidosis: Chemical Identification and Clinical Classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid*. 2016;23(4):209-13. doi: 10.1080/13506129.2016.1257986.
8. Fine NM, Davis MK, Anderson K, Delgado DH, Giraldeau G, Kitchlu A, et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Failure Society Joint Position Statement on the Evaluation and Management of Patients with Cardiac Amyloidosis. *Can J Cardiol*. 2020;36(3):322-34. doi: 10.1016/j.cjca.2019.12.034.
9. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379(11):1007-16. doi: 10.1056/NEJMoa1805689.



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