

## Amiloidose Cardíaca e Estenose Aórtica: Quando Devemos Pensar e Como Tratar?

*Cardiac Amyloidosis and Aortic Stenosis: When to Consider it and How to Treat it?*

Marcelo Kirschbaum, Aristóteles Conte Alencar Neto, Vitor Emer de Egypto Rosa, Félix José Alvarez Ramires, Alexandre Antonio Cunha Abizaid, Fábio Sandoli de Brito Junior Flávio Tarasoutchi, Roberto Kalil Filho, Fábio Fernandes<sup>✉</sup>  
Instituto do Coração Incor-HC FMUSP, São Paulo, SP – Brasil

### Resumo

Estenose aórtica é a doença valvar mais prevalente na prática clínica. A forma selvagem da amiloidose por transtiretina tem incidência aumentada em indivíduos idosos, usualmente acima de 70 anos de idade. Amiloidose e estenose aórtica são duas doenças que atingem populações semelhantes, logo, podem coexistir no mesmo paciente.

Pacientes com amiloidose e estenose aórtica têm níveis séricos desproporcionalmente mais elevados de troponina e NT-proBNP comparativamente aos pacientes com estenose aórtica importante pura além de maior hipertrofia ventricular. As decisões terapêuticas nesses pacientes têm que ser individualizadas e prontamente discutidas pelo heart team. Nesse artigo discutimos essa associação e as possibilidades terapêuticas valvares além da possibilidade de tratamento específico da amiloidose.

### Relato do Caso

J.P.S, 73 anos, sexo masculino, natural e procedente da Bahia. Antecedente diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica, hiperplasia prostática benigna e glaucoma bilateral. Em seu histórico familiar, seu pai havia falecido de doença de Chagas e sua mãe de infarto agudo do miocárdio. Fazia uso de losartana 50 mg, ácido acetilsalicílico 100 mg, e finasterida/doxazosina.

Procurou atendimento ambulatorial, referindo que há 2 meses iniciou quadro de dispneia progressiva aos moderados esforços, ortopneia e palpitações taquicardíacas. Ao exame físico chamava atenção presença de um sopro ejetivo rude mesossistólico 3+/6 com irradiação para carótidas e um sopro protodiastólico aspirativo 3+/6, ambos em foco aórtico. Não apresentava sinais de edema ou turgência jugular significativos. Na ocasião, foi aventado o diagnóstico síndrome de insuficiência cardíaca; diagnóstico anatômico/etiológico de dupla lesão aórtica degenerativa. Foi prescrito furosemida 40 mg e solicitado exames complementares.

### Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Fração de Ejeção Preservada.

#### Correspondência: Fábio Fernandes •

Grupo de Miocardiopatias. Av Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-000, Cerqueira César, SP - Brasil.

E-mail: fabio.fernandes@incor.usp.br

Artigo recebido em 19/09/2021, revisado em 30/09/2021, aceito em 30/09/2021.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210027>

Retornou após 2 meses, apresentando dispneia aos mínimos esforços e com seguintes exames complementares:

-Eletrocardiograma de 12 derivações: bradicardia sinusal e sobrecarga de câmaras esquerdas.

-Ecocardiografia bidimensional: Fibrocalcificação importante em valva aórtica, com redução da mobilidade de suas válvulas, velocidade máxima do jato de 4,9 m/s e gradiente sistólico médio de 50 mmHg (velocidades > 4 m/s e gradiente médio > 40 mmHg significam estenose importante); regurgitação aórtica discreta a moderada e pressão sistólica da artéria pulmonar estimada em 50 mmHg. A função sistólica biventricular era preservada; havia disfunção diastólica grau I e aumento atrial moderado.

Com essas novas informações, foi indicada a troca valvar aórtica por prótese biológica e solicitados exames pré-operatórios. Cineangiogramia não demonstrou lesões obstrutivas. Euroscore II era de 1,45%.

Após 3 anos da primeira avaliação, o paciente foi submetido a troca valvar aórtica com prótese biológica nº 23, e realização de miectomia devido a achado de membrana subvalvar aórtica em intraoperatório. A cirurgia ocorreu sem intercorrências.

Em estudo anatomopatológico de produto de miectomia, observaram-se alterações morfológicas e imuno-histoquímicas consistentes com amiloidose cardíaca do tipo transtiretina. Posteriormente, excluiu-se gamapatia monoclonal através de imunofixação sérica e urinária e dosagem de imunoglobulina kappa e lambda e submeteu-se à cintilografia com pirofosfato demonstrando captação grau III de Perugini (figura1) e teste genético com ausência de variantes que justifiquem o quadro clínico. Esse caso ilustra a associação concomitante de amiloidose sistêmica transtiretina, forma selvagem (ATTRwt), com acometimento cardíaco associado com estenose aórtica e a dificuldade do diagnóstico clínico.

### Introdução

Estenose aórtica é a doença valvar mais prevalente na prática clínica, com sua prevalência estimada em 0,2% em pessoas acima dos 50 anos e com prevalência de até 10% em octogenários. Esta condição se caracteriza pela degeneração e calcificação valvar aórtica causando uma obstrução fixa na via de saída do ventrículo esquerdo. Devido à sobrecarga de pressão causada pela estenose aórtica, o coração é acometido por um remodelamento concêntrico caracterizado pela hipertrofia da parede ventricular esquerda e pelo aumento das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo.<sup>1</sup>

A amiloidose é caracterizada pela deposição de fibrilas amiloides no espaço extracelular de diversos órgãos, tais como o coração, nervos periféricos e trato gastrointestinal. Os dois tipos mais comuns de amiloidose são as derivadas das proteínas monoclonais (AL) e aquelas derivadas das proteínas transtirretina hepáticas (TTR). A forma TTR ainda pode ser dividida em dois tipos: hereditária, quando há uma mutação genética conhecida que cause a doença (ATTRh) e a tipo selvagem (ATTRwt, anteriormente conhecido como amiloidose senil)(2). A amiloidose ATTR era considerada uma causa rara de insuficiência cardíaca, mas talvez fosse somente subdiagnosticada. A forma selvagem ATTRwt tem incidência aumentada em indivíduos idosos, usualmente acima de 70 anos de idade. Já estudos em necropsias demonstram prevalência de até 25% de amiloidose nos pacientes com mais de 80 anos.<sup>2,3</sup>

ATTR e estenose aórtica são duas doenças que atingem populações semelhantes, logo, podem coexistir no mesmo paciente.

A prevalência de concomitância da amiloidose e estenose aórtica variam de 4% a 16%. A menor casuística ocorreu em pacientes submetidos à cirurgia de troca valvar aórtica e biópsia durante o procedimento.<sup>4</sup> Já em um estudo sistemático em dois centros estadunidenses utilizando a cintilografia miocárdica com tecnécio em todos os pacientes com estenose aórtica submetidos a implante de válvula aórtica transcaterter (TAVI), foi descrita uma prevalência de 13%.<sup>5</sup> Por outro lado, em dados do Centro Nacional de Amiloidose do Reino Unido numa coorte de 1.240 pacientes com amiloidose submetidos a ecocardiograma, foi encontrada a presença de estenose aórtica severa em 1,8%.<sup>6</sup>

Na grande maioria dos casos de coexistência de estenose aórtica e amiloidose, a forma de amiloide é, geralmente, ATTRwt com menos de 5% da forma AL.<sup>7</sup>

Por ambas as doenças serem prevalentes na população idosa e causarem alterações estruturais semelhantes no coração (hipertrofia desproporcional, aumento das pressões de enchimento, alteração precoce do strain longitudinal global), é difícil diferenciar o paciente com estenose aórtica com e sem amiloidose.

Estabelecer o diagnóstico de amiloidose requer alto índice de suspeita clínica. O diagnóstico correto e exato é necessário, pois a terapêutica convencional de insuficiência cardíaca nem sempre é bem tolerada na amiloidose cardíaca. O prognóstico é diferente das demais etiologias de insuficiência cardíaca, além de apresentar evolução e manejo clínico diferentes das demais cardiomiopatias de fenótipo hipertrofico. Além disso, as possibilidades terapêuticas específicas atuais podem modificar a história natural da doença.

Em alguns estudos,<sup>8</sup> o tempo médio para o início dos sintomas até o estabelecimento do diagnóstico chega a ser de até 4 anos na ATTRwt. No caso apresentado, é possível observar essa longa jornada do paciente, 36 meses, para receber o diagnóstico definitivo. Neste contexto, os exames de imagem, principalmente ecocardiograma, cintilografia e ressonância magnética cardíaca, têm contribuído cada vez mais para o reconhecimento de amiloidose cardíaca. Porém, o mais importante é pensar na doença.

## Diagnóstico

Existem sinais de alerta (*red flags*) descritos na literatura que podem ajudar a diferenciar entre os pacientes com estenose aórtica e aqueles que podem ter amiloidose concomitante. Pacientes com amiloidose e estenose aórtica têm níveis séricos desproporcionalmente mais elevados de troponina e NT-proBNP comparativamente aos pacientes com estenose aórtica importante pura, podem ter maior espessura ventricular e podem apresentar alterações mais típicas no ecocardiograma strain, como o padrão de preservação do strain apical (*apical sparing*).<sup>9,10</sup> Temos que levar em consideração, porém, que o paciente com estenose aórtica importante costuma apresentar alterações no strain longitudinal global de forma precoce, fato esse que pode atrapalhar o surgimento do *apical sparing* causado pela amiloidose. Em um estudo que avaliou o padrão ecocardiográfico da velocidade média da onda S < 6 cm/s foi considerado o melhor preditor independente de cardiomiopatia amiloidótica com 100% sensibilidade.<sup>9</sup>

Outra condição que pode estar relacionada com a amiloidose cardíaca é a estenose aórtica de baixo fluxo e baixo gradiente. Podendo observar nos casos de fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) reduzida, quando o paciente apresenta gradiente sistólico médio na valva aórtica > 40mmHg porém com área valvar ≤ 1,0 cm<sup>2</sup>. E nos casos de estenose aórtica paradoxal, na qual o paciente apresenta cavidades pequenas por remodelamento concêntrico, gerando uma estenose aórtica de baixo fluxo e baixo gradiente com fração de ejeção normal, gradiente sistólico médio < 40mmHg, área valvar ≤ 1,0 cm<sup>2</sup> e FEVE normal.

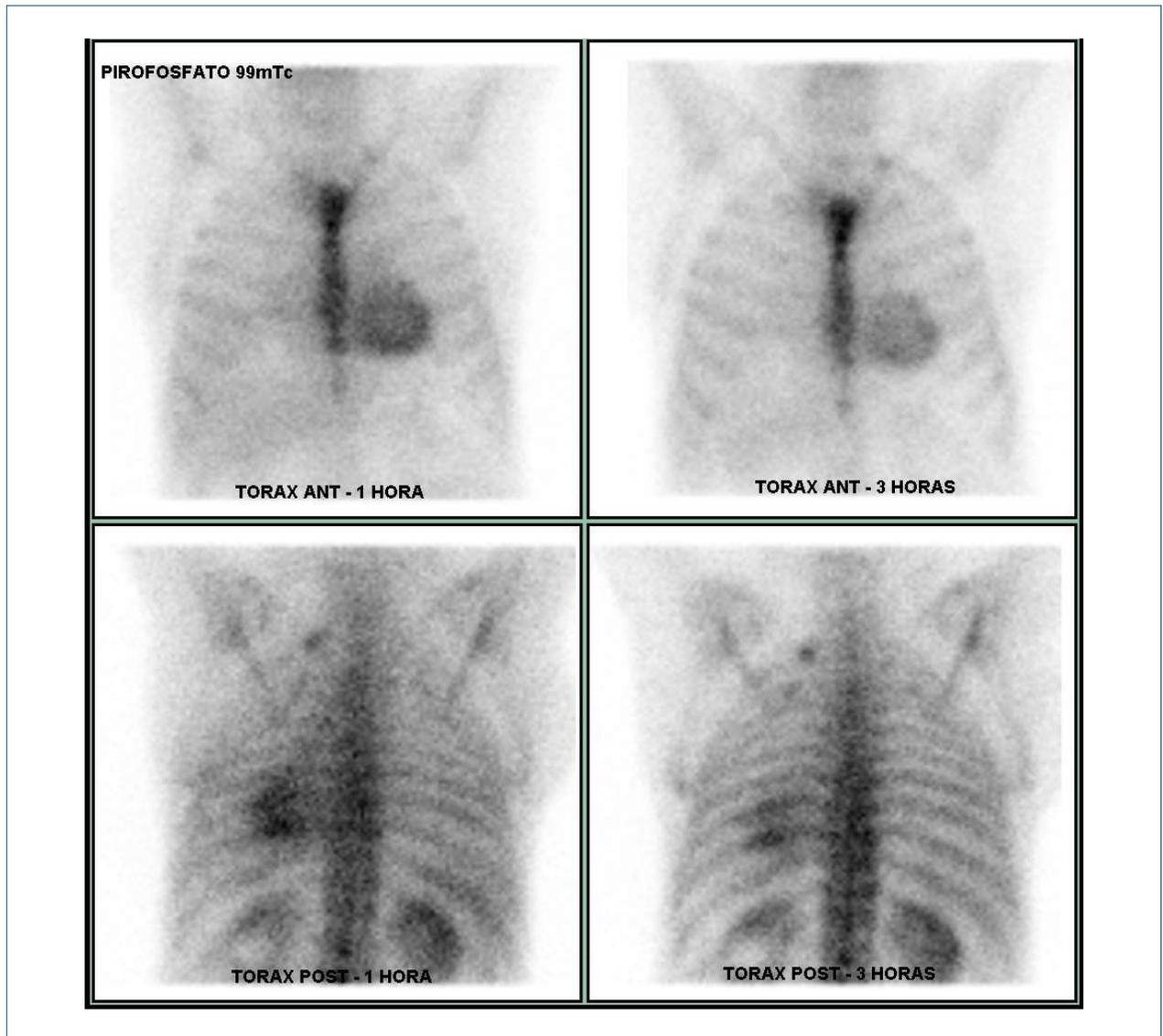
Apesar de descritos na literatura, nenhum estudo encontrou *red flags* adequados para suspeitarmos de amiloidose cardíaca no paciente com estenose aórtica, já que o remodelamento cardíaco causado em ambas as doenças tem características semelhantes e que se confundem.

Um estudo de Sperry et al. delimitando fatores que mostram essa associação chama a atenção à presença de síndrome de túnel do carpo e desproporção baixa voltagem ao eletrocardiograma e massa ventricular do eletrocardiograma.<sup>11</sup> Nitsche et al. desenvolveu um escore RAISE, que leva em conta remodelamento ventricular, idade, troponina, envolvimento sistêmico e alterações eletrocardiográficas que apresentaram boa especificidade e sensibilidade para suspeita de amiloidose em pacientes com estenose aórtica importante.<sup>12</sup> Um escore maior ou igual a 2 mostrou sensibilidade de 84% e um escore maior ou igual a 3 tem especificidade de 94% para detecção de amiloidose cardíaca. Sendo assim, um escore maior ou igual a 2, já é um bom marco para iniciar uma investigação confirmatória de amiloidose cardíaca, porém esse escore necessita de outros estudos para validação (Tabela 1).

Os pacientes que são submetidos a TAVI realizam tomografia para avaliação pré-procedimento e hoje esse método permite uma avaliação do espaço extravascular, o qual se encontra aumentado na amiloidose.<sup>13</sup> Dessa forma, esse poderia ser mais um exame no auxílio de rastreio dessas duas afecções.

**Tabela 1 – Multiparâmetros utilizados por Nitsche et al. (2021)**

Idade > 85 anos	1 ponto
Síndrome túnel do carpo	3 pontos
Bloqueio de ramo direito	2 pontos
Índice de Sokolow-Lyon < 1,9 mV	1 ponto
Troponina de alta sensibilidade > 29 ng/mL	1 ponto
E/A > 1.4	1 ponto

**Figura 1 –** Cintilografia óssea com pirofosfato de tecnécio demonstrando captação grau III de Perugini, 1 e 3 horas.

## Tratamento

Ambas as doenças apresentam mal prognóstico se não identificadas e tratadas. O tratamento da estenose aórtica consiste em realizar intervenção na valva aórtica para reversão da doença estrutural. Em pacientes idosos, a TAVI vem se mostrando o procedimento de escolha em todos os perfis de paciente por sua segurança e eficácia.<sup>14,15</sup>

A grande questão seria se a sintomatologia seria decorrente do problema valvar hemodinâmico ou consequência da doença miocárdica decorrente dos depósitos amiloides. A partir disso, vários estudos avaliam a efetividade do tratamento da estenose aórtica no paciente com amiloidose cardíaca TTR.

A despeito do estudo inicial de Cavalcante et al. que evidenciou maior mortalidade nos pacientes submetidos

a TAVI portadores de amiloidose comparativamente aos pacientes com estenose aórtica pura,<sup>16</sup> os últimos estudos publicados que se utilizaram de cintilografia com pirofosfato para o rastreamento de amiloidose nos pacientes com estenose aórtica evidenciaram que os pacientes que foram submetidos à intervenção em valva aórtica se beneficiam do procedimento independente da amiloidose cardíaca.<sup>12,16</sup>

Quanto à definição entre qual intervenção valvar optar para o paciente com amiloidose cardíaca, Treibel et al. identificou depósitos de proteína amiloide em 6% dos pacientes submetidos à biópsia endomiocárdica durante cirurgia de troca valvar aórtica e a presença de amiloidose foi um preditor de desfechos negativos nesses pacientes avaliados.<sup>4</sup> Rosenblum et al. identificou 13% de casos de amiloidose cardíaca em pacientes que foram submetidos a TAVI e, nessa população, a presença de amiloidose não foi identificada como preditor de desfechos.<sup>5</sup> Apesar de todos esses estudos, ainda não temos ensaios clínicos randomizados que demonstrem a melhor intervenção para estenose aórtica no paciente com amiloidose cardíaca.

Considerando que a amiloidose causa um estado de fragilidade no paciente, predispõe a arritmias e bloqueios atrioventriculares e a TAVI vem se mostrando segura nessa população. Consideramos que, quando possível, a TAVI deve ser o procedimento de escolha para o paciente idoso com estenose aórtica e amiloidose concomitante. O tratamento específico da cardiopatia amiloidótica com drogas estabilizadoras da transtiretina podem impactar o curso clínico dos pacientes.

O uso de tafamidis foi testado no estudo ATTR-ACT (*Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy*). Este foi um estudo clínico multicêntrico e randomizado contra o placebo, envolvendo 441 pacientes com amiloidose cardíaca, dos quais 264 receberam o medicamento em doses de 20 mg ou 80 mg ao dia. Os principais resultados mostraram que o uso de tafamidis se associou à redução de 30% no desfecho primário de mortalidade por qualquer causa (RR = 0,70 [IC 95%: 0,51 – 0,96]), além de reduzir as internações por causa cardiovascular em 32% (RR = 0,68 [IC 95%: 0,56 – 0,81]) e a piora da capacidade funcional e da qualidade de vida. Esses resultados embasaram, no Brasil, a aprovação pela Anvisa do uso do fármaco para o tratamento da amiloidose cardíaca por TTR na dose de 80 mg/dia.<sup>17</sup>

No momento, ainda nenhum estudo publicado avaliou o papel do tafamidis especificamente no paciente com estenose aórtica, porém podemos inferir que a medicação se mantenha

efetiva, já que a fisiopatologia da amiloidose cardíaca TTR não difere no contexto da estenose aórtica.

## Conclusão

Estenose aórtica e amiloidose cardíaca TTR são duas doenças com associação muito frequente e a importância da sua associação ainda é pouco conhecida. São duas doenças prevalentes em idosos e que tem prognóstico reservado se não prontamente identificadas e tratadas. As decisões terapêuticas nesses pacientes têm que ser individualizadas e prontamente discutidas pelo heart team para benefício do paciente. É muito importante identificarmos qual paciente com estenose aórtica devemos rastrear para que não tenhamos o subdiagnóstico de amiloidose cardíaca nessa população e possamos oferecer o melhor tratamento para todos os pacientes.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Fernandes F, Kirschbaum M, Kalil Filho R, Tarasoutchi F. Obtenção de dados: Kirschbaum M, Alencar Neto AC, Rosa VEE, Ramires FJA. Análise e interpretação dos dados: Fernandes F, Tarasoutchi F, Brito Junior FS, Brito Junior FS. Redação do manuscrito: Fernandes F, Kirschbaum M, Kalil Filho R, Tarasoutchi F, Alencar Neto AC. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Fernandes F, Kirschbaum M, Kalil Filho R, Tarasoutchi F, Alencar Neto AC, Rosa VEE, Ramires FJA, Brito Junior FS, Abizaid AAC. Supervisão / como investigador principal: Fernandes F, Kirschbaum M, Tarasoutchi F.

## Aprovação Ética e consentimento informado

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

## 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.

## Referências

- Otto CM, Prendergast B. Aortic-Valve Stenosis – From Patients at Risk to Severe Valve Obstruction. *N Engl J Med*. 2014 A;371(8):744-56. doi: 10.1056/NEJMra1313875.
- Simões MV, Fernandes F, Marcondes-Braga FG, Scheinberg P, Correia EB, Rohde LEP et al. Posicionamento sobre Diagnóstico e Tratamento da Amiloidose Cardíaca – 2021. *Arq. Bras. Cardiol*. 2021;117(3):561-98. doi: 10.36660/abc.20210718.
- Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, Notkola IL, Sulkava R, Hardy J, et al. Senile Systemic Amyloidosis Affects 25% of the Very Aged and Associates with Genetic Variation in Alpha2-Macroglobulin and Tau: A Population-Based Autopsy Study. *Ann Med*. 2008;40(3):232-9. doi: 10.1080/07853890701842988.
- Treibel TA, Fontana M, Gilbertson JA, Castelletti S, White SK, Scully PR, et al. Occult Transthyretin Cardiac Amyloid in Severe Calcific Aortic Stenosis: Prevalence and Prognosis in Patients Undergoing Surgical Aortic Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(8):e005066. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005066.
- Rosenblum H, Masri A, Narotsky DL, Goldsmith J, Hamid N, Hahn RT, et al. Unveiling Outcomes in Coexisting Severe Aortic Stenosis and Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(2):250-8. doi: 10.1002/ehfj.1974.
- Chacko L, Martone R, Bandera F, Lane T, Martinez-Naharro A, Boldrini M, et al. Echocardiographic Phenotype and Prognosis in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Eur Heart J*. 2020;41(14):1439-47. doi: 10.1093/eurheartj/ehz905.

7. Rapezzi C, Giannini F, Campo G. Aortic Stenosis, Transcatheter Aortic Valve Replacement and Transthyretin Cardiac Amyloidosis: Are We Progressively Unraveling the Tangle? *Eur J Heart Fail.* 2021;23(2):259-63. doi: 10.1002/ejhf.2057.
8. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BC, Ikeda S, et al. Guideline of Transthyretin-Related Hereditary Amyloidosis for Clinicians. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:31. doi: 10.1186/1750-1172-8-31.
9. Scully PR, Patel KP, Treibel TA, Thornton GD, Hughes RK, Chadalavada S, et al. Prevalence and Outcome of Dual Aortic Stenosis and Cardiac Amyloid Pathology in Patients Referred for Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Eur Heart J.* 2020;41(29):2759-67. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa170.
10. Peskó G, Jenei Z, Varga G, Apor A, Vágó H, Czibor S, et al. Coexistence of Aortic Valve Stenosis and Cardiac Amyloidosis: Echocardiographic and Clinical Significance. *Cardiovasc Ultrasound.* 2019;17(1):32. doi: 10.1186/s12947-019-0182-y.
11. Milandri A, Farioli A, Gagliardi C, Longhi S, Salvi F, Curti S, et al. Carpal Tunnel Syndrome in Cardiac Amyloidosis: Implications for Early Diagnosis and Prognostic Role Across the Spectrum of Aetiologies. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(3):507-15. doi: 10.1002/ejhf.1742.
12. Nitsche C, Scully PR, Patel KP, Kammerlander AA, Koschutnik M, Dona C, et al. Prevalence and Outcomes of Concomitant Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(2):128-39. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.006.
13. Oda S, Takashio S, Nagamatsu S, Yamashita T, Uchimura R, Kidoh M, et al. Myocardial Extracellular Volume Quantification Using CT for the Identification of Occult Cardiac Amyloidosis in Patients with Severe Aortic Stenosis Referred for Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Amyloid.* 2019;26(2):97-8. doi: 10.1080/13506129.2019.1597701.
14. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2019;380(18):1706-15. doi: 10.1056/NEJMoa1816885.
15. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2019;380(18):1695-705. doi: 10.1056/NEJMoa1814052.
16. Cavalcante JL, Rijal S, Abdelkarim I, Althouse AD, Sharbaugh MS, Fridman Y, et al. Cardiac Amyloidosis is Prevalent in Older Patients with Aortic Stenosis and Carries Worse Prognosis. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2017;19(1):98. doi: 10.1186/s12968-017-0415-x.
17. 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.

