

Teste Genético na Amiloidose: Para quem?

Genetic Testing in Amyloidosis: For Whom?

Paulo Vinicius Ramos Souza,^{1,2} Fabio Fernandes,¹ Felix José Alvarez Ramires¹ 

Unidade Clínica de Miocardiopatias e Doenças da Aorta do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – InCor HC FMUSP,¹ São Paulo, SP – Brasil
Universidade Metropolitana de Santos – UNIMES,² Santos, SP – Brasil

Nos últimos anos, o reconhecimento do acometimento cardíaco pela deposição de substância amiloide vem ganhando destaque. A então chamada amiloidose cardíaca (AC) tem se mostrado causa de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada mais prevalente do que em outras décadas, ainda que seu diagnóstico seja um desafio constante.

Com a evolução do conhecimento fisiopatológico dessa doença e os relevantes progressos nos seus métodos diagnósticos, particularmente no campo da imagem cardiovascular, houve uma contribuição significativa para a identificação mais precoce da AC, assim como uma mudança consistente no curso natural da doença, uma vez que assistimos ao surgimento de terapias capazes de prolongar a sobrevida destes pacientes.

Dentro desta evolução diagnóstica, vemos também um aumento expressivo do conhecimento no campo genético, o que vem se tornando uma grande arma no arsenal propedêutico do diagnóstico da AC. Para entendermos melhor o papel do teste genético na AC, vale a pena pormenorizarmos as principais formas de alterações cardíacas na amiloidose.

Dentre as formas de amiloidose que podem acometer o coração, ganham grande destaque 5 tipos distintos de proteínas amiloidogênicas: cadeias pesadas e leves de imunoglobulina, transtirretina (TTR), amiloide A e apo A1. Sendo que destas, duas delas são responsáveis por cerca de 95% dos casos de AC: depósito de cadeias leve de imunoglobulinas (forme AL) e transtirretina (forma ATTR).¹⁻³

Na forma AL, a cadeia leve de proteína amiloide tem origem em plasmócitos ou em linfócitos B anômalos, configurando uma doença clonal ou neoplásica hematológica.⁴

Outra forma típica de apresentação da AC ocorre por acúmulo e deposição de uma proteína amiloide chamada TTR. A TTR é uma proteína composta por quatro monômeros, que circulam como um tetrâmero,⁵ e que em condições fisiológicas funcionam como transportador de tiroxina (T4) e de retinol (vitamina E). A etapa limitante na taxa de formação

das fibrilas amiloides pela TTR é a dissociação do tetrâmero em monômeros, o que possivelmente envolve proteólise. Posteriormente, a desnaturação parcial do monômero pode levar à montagem incorreta desta proteína em várias estruturas agregadas.⁶

Quando essa montagem inadequada se dá por uma mutação do gene da TTR, alterando a sequência de aminoácidos, chamamos de amiloidose por TTR variante ou hereditária (ATTRv). Essa mutação tem caráter autossômico dominante; seu gene está localizado no cromossomo 18, e vários tipos de mutações já foram descritos.⁷

Todavia, também existe o acúmulo da TTR adquirida, denominada de forma selvagem, em que a sequência de aminoácidos é normal, não deixando completamente esclarecido o processo pelo qual essa proteína selvagem se torna instável e se agrega em fibrilas amiloides, cursando com a amiloidose por TTR selvagem (ATTRwt).⁷

É justamente nesse cenário, da diferenciação entre ATTRv (forma hereditária) e ATTRwt (forma adquirida), que o teste genético diagnóstico ganha força e tem sua melhor indicação. Conforme o Posicionamento sobre o Diagnóstico e Tratamento da Amiloidose⁶ da Sociedade Brasileira de Cardiologia, essa indicação tem grau de recomendação I com nível de evidência B, baseada nos achados do estudo espanhol que estimou a prevalência de variantes alélicas no gene da TTR por meio da análise de dados de sequenciamento em grande escala.⁸

Dentre os aspectos genéticos, outro ponto importante que ganha cada vez mais robustez, é o rastreo de pacientes pré-sintomáticos. Enquadram-se nessa categoria parentes de pessoas sabidamente afetadas pela forma hereditária ATTRv.

Diferentemente do teste diagnóstico genético, o rastreo de pacientes pré-sintomáticos deve ser feito somente se o paciente manifestar expressamente que esta é sua vontade e for considerado psicologicamente preparado. Para isso, o teste deve ser feito por profissionais treinados e deve haver uma equipe de suporte psicológico. Além de incluir obrigatoriamente uma fase de preparação pré-diagnóstica, o teste genético neste cenário também necessita fornecer uma fase de suporte pós-resultado.⁹

Como todas as formas de amiloidose hereditária tem início na idade adulta, o teste genético de menores é desencorajado. O teste genético pode ser oferecido durante a idade adulta jovem se a informação genética for útil para orientar as escolhas profissionais ou para o planejamento reprodutivo. Como a idade de início, a penetrância e a progressão da doença dependem da variante genética, a avaliação da penetrância em portadores do alelo é

Palavras-chave

Amiloidose; Testes Genéticos; Pré-Albumina.

Correspondência: Felix José Alvarez Ramires •

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, AB-C6. CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: felix.ramires@incor.usp.br

Artigo recebido em 16/09/2021, revisado em 26/09/2021, aceito em 26/09/2021.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210025>

geralmente recomendado a partir de 10 anos antes da idade de início da doença no membro familiar afetado (ou outros indivíduos com a mesma mutação), ou assim que os sintomas compatíveis com amiloidose se desenvolvam.¹⁰

Além das recomendações citadas, os testes genéticos nos permitem inferir algumas correlações entre as mutações e os possíveis fenótipos de acometimento da amiloidose. Já foram identificados mais de 140 tipos de mutações diferentes, sendo que nem todas são patológicas.¹¹

Apesar da correlação genotípica e fenotípica não ser estrita, podemos citar mutações patogênicas com maior predileção por acometimento neurológico (TTRv V30Met), cardiológico (TTRv V122I), e as que cursam tanto com neuropatia quanto com cardiopatia (Leu58Hist).¹²

Portanto, concluímos que o teste genético na amiloidose tem indicação precisa na distinção da forma TTR hereditária (ATTRv) da TTR adquirida (ATTRwt), assim como no rastreamento de pacientes pré-sintomáticos (parente de pessoas sabidamente afetadas pela ATTRv), desde que os mesmos manifestem essa vontade.

Referências

1. 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.
2. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 2012;126(10):1286-300. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.078915.
3. Gertz MA, Dispenzieri A, Sher T. Pathophysiology and TREATMENT OF Cardiac Amyloidosis. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(2):91-102. doi: 10.1038/nrcardio.2014.165.
4. Mankad AK, Sesay I, Shah KB. Light-Chain Cardiac Amyloidosis. *Curr Probl Cancer*. 2017;41(2):144-56. doi: 10.1016/j.cuprocancer.2016.11.004.
5. Koike H, Katsuno M. Ultrastructure in Transthyretin Amyloidosis: From Pathophysiology to Therapeutic Insights. *Biomedicines*. 2019;7(1):11. doi: 10.3390/biomedicines7010011.
6. Simões MV, Fernandes F, Marcondes-Braga FG, Scheinberg P, Correia EB, Rohde LE, et al. Posicionamento sobre Diagnóstico e Tratamento da Amiloidose Cardíaca – 2021. *Arq. Bras. Cardiol*. 2021;117(3):561-98. doi: 10.36660/abc.20210718.
7. 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.
8. Pueyo CL, Arregui MÁA, Gutierrez AG, Juana EB, Guillén SM. Estimating the Prevalence of Allelic Variants in the Transthyretin Gene by Analysing Large-Scale Sequencing Data. *Eur J Hum Genet*. 2019;27(5):783-91. doi: 10.1038/s41431-019-0337-1.
9. Obici L, Kuks JB, Buades J, Adams D, Suhr OB, Coelho T, et al. Recommendations for Presymptomatic Genetic Testing and Management of Individuals at Risk for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *Curr Opin Neurol*. 2016;29(Suppl 1):27-35. doi: 10.1097/WCO.0000000000000290.
10. Conceição I, Coelho T, Rapezzi C, Parman Y, Obici L, Galán L, et al. Assessment of Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis - Understanding the Impact of Management and Disease Progression. *Amyloid*. 2019;26(3):103-11. doi: 10.1080/13506129.2019.1627312.
11. Park GY, Jamerlan A, Shim KH, An SSA. Diagnostic and Treatment Approaches Involving Transthyretin in Amyloidogenic Diseases. *Int J Mol Sci*. 2019;20(12):2982. doi: 10.3390/ijms20122982.
12. Maurer MS, Bokhari S, Damy T, Dorbala S, Drachman BM, Fontana M, et al. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail*. 2019;12(9):e006075. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006075.

Contribuição dos autores

Redação do manuscrito; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual; Supervisão: Souza PVR, Ramires FJA, Fernandes F.

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.



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