

Síncope de Repetição: Cenário Inicial de Apresentação da Amiloidose por Transtirretina. Benefícios do Tratamento Modificador da Doença

Recurrent Syncope: Initial Presentation of Transthyretin Amyloidosis. Benefits of Disease-Modifying Treatment

Edileide de Barros Correia,¹  Larissa Ventura Ribeiro Bruscky,¹ Berenice Cataldo Oliveira Valério,¹ Ana Cristina de Souza Murta,¹  Fabiano Castro Albrecht,¹ Ibraim Masciarelli Francisco Pinto,¹ Paola Emanuela Poggio Smanio¹
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Centro de Amiloidose Cardíaca,¹ São Paulo, SP – Brasil

Introdução

Síncope é um sintoma que pode ocorrer em corações normais, como também pode ter múltiplas causas, tanto cardiológicas, como neurológicas.¹ Não é frequentemente relatada como manifestação inicial da amiloidose cardíaca, mas quando ocorre pode ser determinada por bloqueios atrioventriculares acentuados, taquiarritmias ventriculares ou, como descreveremos no caso a seguir, por disfunção autonômica e hipotensão arterial postural.² O objetivo deste estudo foi descrever o caso de um paciente portador de amiloidose cardíaca por transtirretina (TTR) com a mutação Val50Met, historicamente conhecida como Val30Met, com quadro de síncope como apresentação clínica inicial.

Relato de Caso

JLS, 63 anos, masculino, branco, ourives, natural da Bahia e procedente de São Paulo, com quadro de síncope de repetição 2 anos antes do primeiro atendimento no pronto socorro. Eram precedidas por sensações de calor e escurecimento visual, com recuperação rápida, sem liberação esfínteriana ou traumas, que aconteciam imediatamente após parar de fazer uma caminhada. Também referia sensação de peso precordial aos esforços habituais, aliviada após um minuto de repouso, perda ponderal de 15 kg nos últimos 6 meses e disfunção erétil há 2 anos. Negava comorbidades ou uso de medicações. Refere história familiar paterna de insuficiência cardíaca sem etiologia definida.

Exame físico sem alterações significativas, frequência cardíaca (FC) de 67 bpm e pressão arterial de 110/70 mmHg (deitado) e 90/50 mmHg (em pé). Exames laboratoriais com NT-proBNP de 898. Eletrocardiograma evidenciava ritmo sinusal, área inativa em parede inferior, baixa progressão de onda r de V1-V3. Holter sem alterações, com FC média de 75 bpm, mínima de 63 bpm e máxima de 104 bpm.

Palavras-chave

Amiloidose Familiar; Cardiomiopatia Restritiva; Síncope; Disautonomias Primárias.

Correspondência: Edileide de Barros Correia •

Avenida Dante Pazzanese, 500. CEP 04012-909, Ibirapuera, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: edileide.barros@dantepazzanese.org.br

Artigo recebido em 06/09/2021, revisado em 24/09/2021, aceito em 24/09/2021.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210014>

Teste ergométrico com comportamento deprimido da FC (déficit cronotrópico 58% e índice cronotrópico de 0,18). Observada queda patológica da pressão arterial sistólica no esforço com elevação paradoxal na recuperação e normal da diastólica, extrassístoles supraventriculares polimórficas isoladas e raras. Doppler de carótidas, tomografia de crânio e cintilografia miocárdica com MIBI sem alterações.

Tilt test realizado em protocolo passivo sem sensibilização, evidenciando déficit cronotrópico (ausência de incremento da FC após inclinação) com hipotensão postural 3 minutos após a inclinação (assintomático) e pré-síncope 5 minutos após a inclinação, com queda importante da pressão arterial, sem alterações da FC, configurando resposta de hipotensão postural. (Figura 1) Ecocardiograma com função sistólica biventricular preservada, disfunção diastólica de grau I, cavidades cardíacas com dimensões normais, aumento difuso da espessura miocárdica do ventrículo esquerdo, (septo 17 mm e parede posterior de 13 mm) e do ventrículo direito, ausência de hipertensão arterial pulmonar. Strain global de 15,1% com maior redução nos segmentos médios e basais inferior, lateral, anterior e infero-septal. Derrame pericárdico discreto, maior lâmina de 4 mm (Tabela 1). Ressonância magnética cardíaca com realce tardio padrão não-coronariano, semi-circunferencial endocárdico, nas porções basal e média (poupando o segmento inferolateral) e circunferencial na porção apical do ventrículo esquerdo, também envolvendo ventrículo direito, átrios e septo interatrial.

Exames laboratoriais negativos para amiloidose de cadeias leves, com relação kappa/lambda 1,1 (valor de referência: 0,26 a 1,65). Imunofluorescência de soro e urina sem pico monoclonal. Dosagem da enzima alfa-galactosidase A = 6,26, excluindo-se doença de Fabry. Cintilografia com pirofosfato marcado com tecnécio-99m para pesquisa de amiloidose com grau 3 e relação HTE/HTD 2,0.

Na avaliação neurológica referiu sintomas de disfagia, constipação, disfonia, tosse, dores em membros inferiores, fraqueza muscular em pernas e mãos, perda de peso, olhos vermelhos e disfunção erétil. Exame neurológico evidenciou tetraparesia sensitivo-motora de predomínio distal, atrofia de músculos distais, com força proximal preservada com fâneros diminuídos na região distal dos membros inferiores. Anestesia distal membros inferiores e superiores para estímulos dolorosos, alteração cinética postural, arreflexia, marcha talonante, redução da sensibilidade profunda. Conclusão: polineuropatia amiloidótica familiar estágio I. Eletroneuromiografia com polineuropatia periférica crônica, sensitivo-motora acometendo membros inferiores, de padrão primariamente axonal, com total degeneração das fibras

nervosas sensitivas, moderada a acentuada degeneração das fibras nervosas motoras, e sinais de reinervação crônica.

Estudo genético evidenciou a mutação Val50Met, confirmando o diagnóstico de amiloidose cardíaca TTR hereditária com comprometimento neurológico estágio I. Foi então iniciado tratamento com tafamidis 20 mg em 08 de novembro de 2019 associado a fludrocortisona 0,1 mg/dia. Paciente evoluiu sem novas queixas de síncopes após orientação de ingestão maior de líquidos, exercícios posturais e fisioterapia e sem nenhum sintoma cardiológico. Na data de 13 de agosto de 2021 apresentou sintomas de dispneia e ao exame físico foram observados sinais de congestão visceral. Nesta avaliação, foi suspensa a fludrocortisona e prescrito 40 mg por dia de furosemida. O paciente perdeu 4 kg e voltou a apresentar síncopes de repetição, inclusive apresentou uma síncope ao se levantar do consultório médico. Foi novamente reintroduzida a fludrocortisona e suspenso o diurético e o paciente voltou a ficar assintomático.

Níveis séricos de NT-proBNP apresentaram uma elevação ao longo do tempo após introdução do tafamidis, passando do valor inicial de 898 para 1823, e o ecocardiograma de 30 de agosto de 2021 revelou preservação da função sistólica, discreto aumento da espessura de paredes (19 mm), aumento do grau de disfunção diastólica, grau I (anteriormente) para II e mantendo o grau de alteração do strain longitudinal global. (Tabela 1)

Discussão

A apresentação inicial de síncopes de repetição não é um cenário comum de diagnóstico de cardiomiopatia amiloidótica.³ Entre as causas de síncopes por cardiomiopatia, bloqueios atrioventriculares e taquiarritmias ventriculares são causas comuns. Neste paciente, estas causas foram descartadas

e o tilt test foi conclusivo para diagnóstico de hipotensão postural por disautonomia, portanto acometimento do sistema nervoso autônomo e não cardiomiopatia, apesar dos achados de ecocardiograma e ressonância mostrarem inequivocamente achados estruturais de cardiomiopatia amiloidótica, considerada sem repercussão clínica. A ausência de insuficiência cardíaca permitiu o uso de corticoides com ação mineralocorticoide que, eficientemente, suprimiu novos episódios sincopais.

A exata determinação da causa das múltiplas síncopes apresentadas por este paciente permitiu o tratamento adequado e supressão de novos episódios. A suspensão temporária da fludrocortisona por hipervolemia levou à recorrência de episódios sincopais. Na fase atual da doença, quando não está ocorrendo hipervolemia constante por insuficiência cardíaca, o uso da fludrocortisona tem sido apropriado para o tratamento.¹ Havendo progressão da doença, o tratamento passa a ser desafiador já que haverá necessidade de otimização constante do status volêmico para não haver hipovolemia e recorrência de síncopes. O uso de tafamidis na dose de 20 mg/dia neste paciente permitiu a estabilização da doença, sem progressão dos sintomas neurológicos ao longo de quase 2 anos. Nas séries históricas, há uma evolução muito significativa dos sintomas avaliada pela escala de NIS no período de 1 ano.⁴ No estudo ATTR-ACT foi observada diferença de mortalidade e internações hospitalares a partir de 18 meses, exatamente o período em que o paciente se encontra.⁵

Conclusão

A identificação precoce da amiloidose hereditária tem assumido relevância no âmbito clínico não só por detalhes específicos de manejo do comprometimento cardíaco e neurológico, mas também pela possibilidade de tratamento

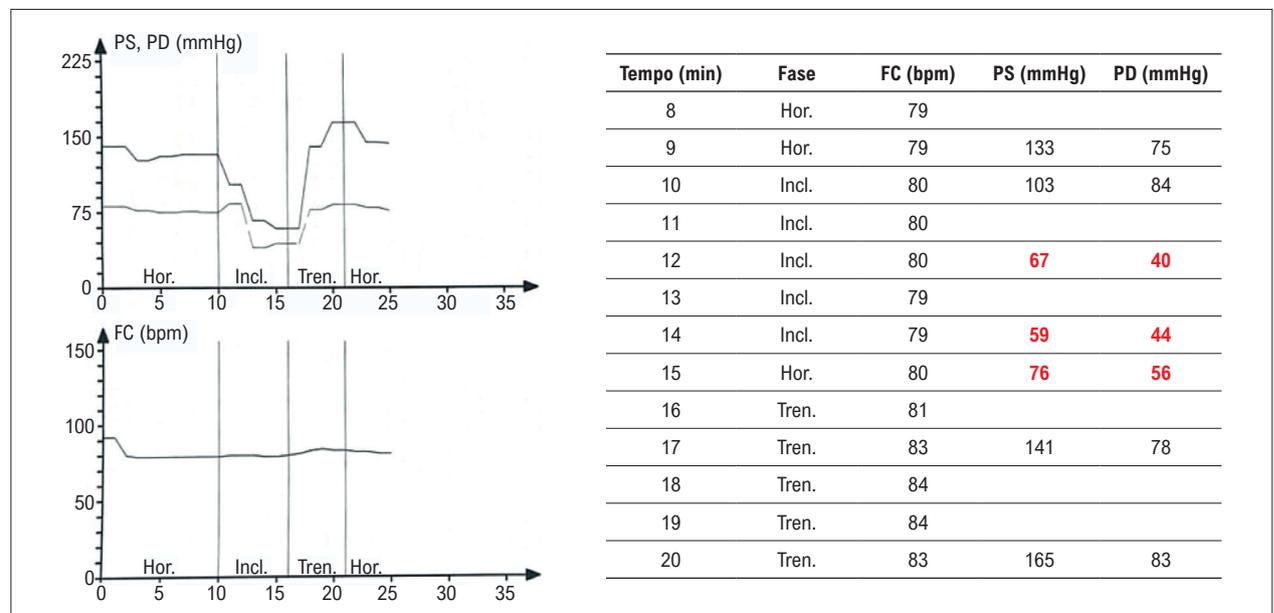


Figura 1 – Tilt test configurando resposta de hipotensão postural. FC: frequência cardíaca; PD: pressão diastólica; PS: pressão sistólica; Hor.: posição horizontal; Incl.: posição inclinada; Tren.: posição de trendelenburg.

Relato de Caso

Tabela 1 – Ecocardiogramas evolutivos

Parâmetro ECO	2019	2021
Aorta	30 mm	32 mm
Átrio esquerdo	33 mm	34 mm
Septo	17 mm	19 mm
Parede posterior	13 mm	14 mm
VE	42 mm 28 mm	40 mm 28 mm
Fração de ejeção VE	62%	63%

ECO: ecocardiograma; VE: ventrículo esquerdo

específico da doença. Ressaltamos neste caso o benefício do tratamento modificador da doença na estabilização dos sintomas neurológicos e cardiológicos.

Agradecimentos

Agradecimento especial ao Setor de Miocardiopatias e ao Centro de Amiloidose do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia por prestar serviço médico à comunidade e contribuir para o desenvolvimento de pesquisa nessa área de doenças negligenciadas da saúde brasileira. Agradecimento à direção do hospital e as equipes médicas setoriais pelo trabalho em conjunto em prol do paciente. Agradecimento especial aos pacientes que depositam sua confiança na equipe multidisciplinar do hospital para cuidado com sua saúde.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Correia EB, Bruscky LVR, Valério BCO, Murta ACS; Obtenção de dados: Correia EB, Bruscky LVR, Murta ACS, Albrecht FC; Análise e interpretação dos dados: Correia EB, Bruscky LVR, Murta ACS, Albrecht FC, Pinto IMF; Análise estatística: Smanio

PEP; Redação do manuscrito: Correia EB, Bruscky LVR, Valério BCO, Murta ACS, Albrecht FC, Pinto IMF, Smanio PEP; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Correia EB, Bruscky LVR, Pinto IMF, Smanio PEP.

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. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrieux FCC, et al. 2019 HRS Expert Consensus Statement on Evaluation, Risk Stratification, and Management of Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2019;16(11):301-72. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.05.007.
2. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, Bullock-Palmer RP, Chang PP, Eisen HJ, et al. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(1):7-22. doi: 10.1161/CIR.0000000000000792.
3. Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F, Büchel R, Kindermann I, Klingel K, et al. Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis: Position Statement of the German Cardiac Society (DGK). *Clin Res Cardiol*. 2021;110(4):479-506. doi: 10.1007/s00392-020-01799-3.
4. Castaño A, Drachman BM, Judge D, Maurer MS. Natural History and Therapy of TTR-Cardiac Amyloidosis: Emerging Disease-Modifying Therapies from Organ Transplantation to Stabilizer and Silencer Drugs. *Heart Fail Rev*. 2015;20(2):163-78. doi: 10.1007/s10741-014-9462-7.
5. 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.

