

Amiloidose Cardíaca Transtirretina Familiar Homozigótica Val122Ile Mimetizando Cardiomiopatia Hipertrófica

Familial Transthyretin Cardiac Amyloidosis with Homozygous Val122Ile Mutation Mimicking Hypertrophic Cardiomyopathy

Caio Rebouças Fonseca Cafezeiro,¹ Aristoteles Comte de Alencar Neto,¹ Bruno Vaz Kerges Bueno,¹ João Henrique Rissato,¹ André Luiz Dabarian,¹ Viviane Tiemi Hotta,¹ Fábio Fernandes¹

Instituto do Coração de São Paulo (Incor),¹ São Paulo, SP – Brasil

Resumo

A amiloidose sistêmica é um grupo de doenças causadas pela deposição de uma proteína amiloide que forma fibrilas e deposita nos tecidos. Pacientes com mutação de transtirretina (TTR) Val122Ile têm idade e um fenótipo semelhante àqueles com amiloidose cardíaca do tipo selvagem, causando uma cardiomiopatia restritiva de início tardio com neuropatia mínima em uma idade média de início de 69 anos. A mutação homozigótica é rara. Relatamos um paciente do sexo masculino que apresentava insuficiência cardíaca de início recente e fenótipo de cardiomiopatia hipertrófica. A cintilografia com tecnécio evidenciou captação cardíaca e ausência de imunoglobulinas circulantes, sugerindo amiloidose cardíaca TTR. A análise genética confirmou a amiloidose cardíaca causada pela proteína TTR mutante homozigótica Val122Ile.

Introdução

Amiloidose é um grupo de doenças causadas pela deposição de uma proteína insolúvel e anormalmente dobrada que pode se acumular em vários órgãos, causando disfunção progressiva e irreversível.¹ As doenças causadas por mutações no gene da transtirretina (TTR), descritas como amiloidose cardíaca hereditária ou variante (ATTRv), são endêmicas em determinadas regiões geográficas. Existe uma correlação genótipo-fenótipo, com mutações de TTR específicas sendo associadas a doença puramente neurológica, doença cardíaca ou ambas.²

A mutação Val122Ile, que afeta quase exclusivamente indivíduos de ascendência africana ou afro-caribenha, tem uma prevalência populacional de 3% a 4%. Essa mutação foi descrita pela primeira vez em 1989 em um caso de 3 pacientes com amiloidose sistêmica hereditária.³ Pacientes com mutação TTR Val122Ile têm idade e um fenótipo semelhante à amiloidose cardíaca do tipo selvagem (ATTRwt), causando

uma cardiomiopatia restritiva de início tardio com neuropatia mínima em uma idade média de início de 69 anos.^{4,5}

A maioria dos pacientes com ATTR é heterozigótica, o que significa que eles têm um defeito em apenas um dos cromossomos homólogos. Embora os casos homozigotos, com defeitos em ambos os cromossomos, sejam raros, já foram relatados. A homozigosidade para a mutação Val122Ile pode estar associada ao início precoce da doença cardíaca. A maior coorte de Val122Ile homozigótica demonstrou o início dos sintomas uma década antes do que os indivíduos com uma mutação heterozigota (62 versus 72 anos) e todos eles eram afro-americanos, com uma predileção pelo gênero masculino em uma proporção de 6:1.⁶

Relatamos o caso de um paciente homozigoto para gene com mutação da TTR que causa cardiomiopatia amiloidótica familiar.

Relato de Caso

Um homem afro-americano de 64 anos relata que em maio de 2015 apresentou cansaço, fraqueza e emagrecimento em torno de 7 kg (71 a 64 kg). Ele tinha história de hipertensão estágio I e síndrome do túnel do carpo há 5 anos. Ele relata que a fadiga tem sido progressiva e associada à ortopneia, dispnéia paroxística noturna e edema de membros inferiores. Ao ECG inicial evidenciou ritmo sinusal, bloqueio atrioventricular de primeiro grau e desvio do eixo para a esquerda, com voltagem normal. O ecocardiograma revelou hipertrofia ventricular esquerda com aumentos simétricos de espessura do septo e da parede posterior.

Na avaliação inicial, o diagnóstico sindrômico era de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e o diagnóstico etiológico era cardiopatia hipertensiva ou possível cardiomiopatia hipertrófica e o paciente foi encaminhado ao nosso hospital, centro de referência em cardiomiopatia hipertrófica.

Ao exame físico, apresentava pressão venosa jugular elevada e edema de membros inferiores. Os exames laboratoriais: leucócitos, 3320/mm³; hemoglobina, 14,6/mm³; contagem de plaquetas 202/mm³; ureia plasmática 36 mg/dL; creatinina, 0,99 mg/dL; glicemia de jejum, 98 mg/dL; sódio, 141 mEq/dL; potássio, 4,2 mEq/dL; proteinúria de 24 h, 0,05 g/24 h; troponina I ultra-sensível 135 ng/L (valor de referência < 46) e BNP 1191 pg/ml (valor de referência < 25). A ecocardiografia revelou hipertrofia ventricular esquerda e disfunção diastólica com padrão restritivo, dilatação atrial esquerda, aumento de espessuras valvares e do septo interatrial, derrame pericárdico discreto e fração de ejeção

Palavras-chave

Amiloidose; Cardiomiopatia Hipertrófica; Cardiomiopatia Restritiva; Insuficiência Cardíaca.

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 15/09/2021, revisado em 26/09/2021, aceito em 26/09/2021.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210023>

do ventrículo esquerdo de 54% (Figura 1). A ressonância magnética cardíaca mostrou realce tardio com gadolínio com padrão circunferencial, sugerindo amiloidose cardíaca. A pesquisa para exclusão de amiloidose por cadeias leves resultou na ausência de gamopatia monoclonal por meio da pesquisa de cadeias leves e imunofixação sérica e urinária de 24 horas.

A cintilografia óssea com tecnécio foi realizada e mostrou captação cardíaca grau 3 sugerindo ATTR (Figura 2). A análise genética confirmou a forma hereditária por mutação homozigótica da proteína transtirretina (Val122Ile).

Discussão

Relatamos o caso de um homem afro-americano com mutação homozigótica Val122Ile para amiloidose. Esta é uma condição extremamente rara com apenas 25 pacientes relatados até o momento. Quase todas as mutações relatadas foram Val122Ile e a etnia Afro-americana é a regra, com apenas um caso relatado de homem caucasiano.⁷

Os sintomas do paciente citado começaram aos 59 anos, mas seu diagnóstico foi realizado 5 anos depois. A mutação encontrada (Val122Ile) ocasiona amiloidose cardíaca em pessoas com mais de 60 anos com um fenótipo semelhante ao da ATTRwt. Reddi e cols. estudaram 13 homozigotos e

encontraram uma idade de início significativamente mais precoce definida pela idade do diagnóstico ($62 \pm 5,75$ anos) do que os 24 heterozigotos ($72 \pm 8,14$ anos). A análise da literatura demonstrou uma maior porcentagem de homozigotos do sexo masculino em relação aos heterozigotos.

Apesar do acometimento precoce, os sintomas geralmente são os mesmos dos heterozigotos. Cardiomiopatia restritiva e raramente neuropatia são observadas. A neuropatia pode ser periférica e/ou autonômica. O envolvimento dos tecidos moles leva a um aumento da incidência de síndrome do túnel do carpo bilateral, estenose espinhal ou ruptura espontânea do tendão do bíceps.^{4,8} O prognóstico pode ser pior. Há relato de fenótipo grave com rápida progressão para insuficiência cardíaca, classe funcional II/IV da New York Heart Association, disfunção ventricular esquerda e elevação considerável do peptídeo natriurético N-terminal pró-cérebro.⁷

Em homozigotos para a mutação ATTR Val30Met com polineuropatia amiloidótica familiar parece haver maior probabilidade de evoluir com envolvimento do sistema nervoso central do que aqueles que são heterozigotos para a mutação.⁹

Evidências das drogas que se ligam e estabilizam o homotetrâmero TTR especificamente em homozigotos estão ausentes. O manejo de suporte é baseado no ajuste adequado

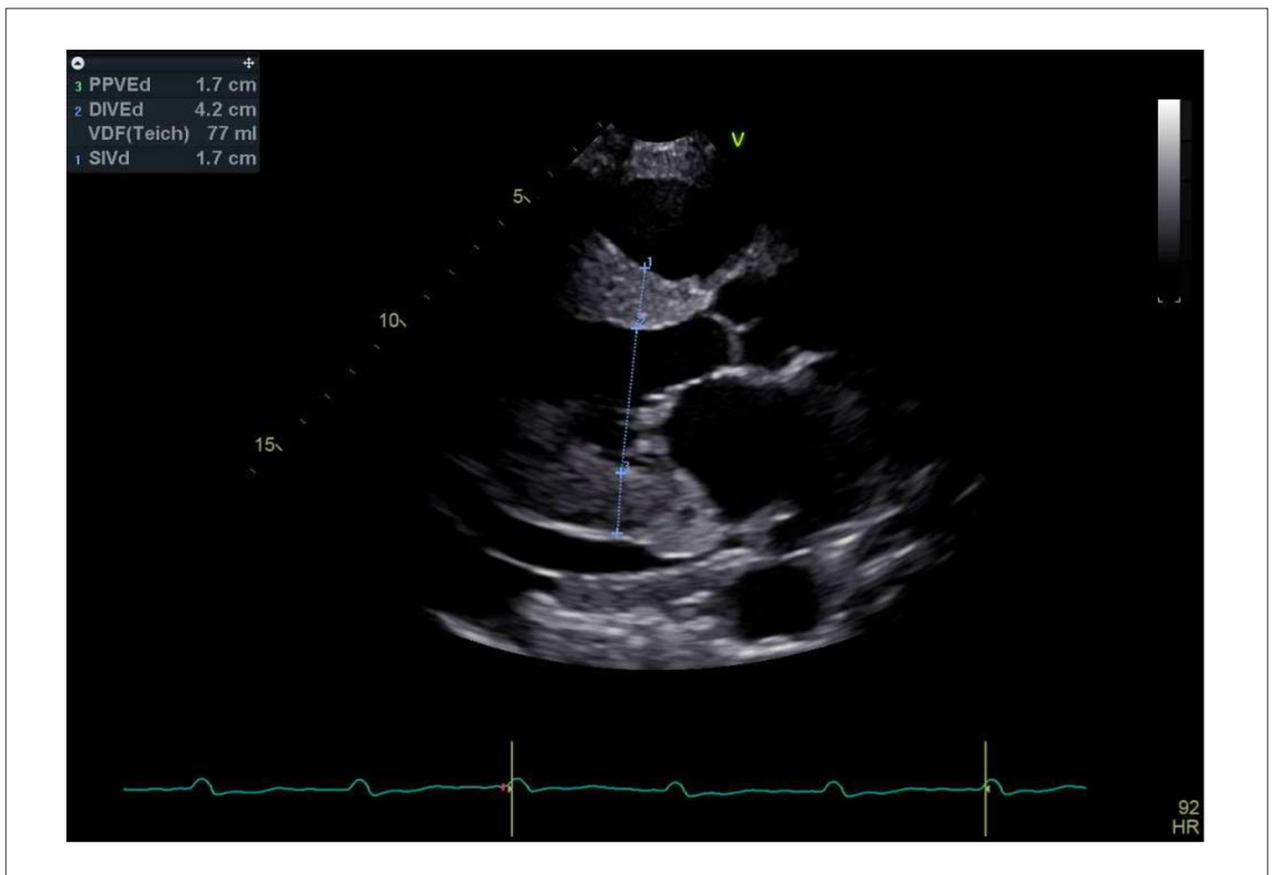


Figura 1 – Ecocardiograma com aumento das espessuras das paredes septal e lateral inferior, aumento da espessura do septo interatrial e das válvulas mitral e aórtica e derrame pericárdico.

Relato de Caso

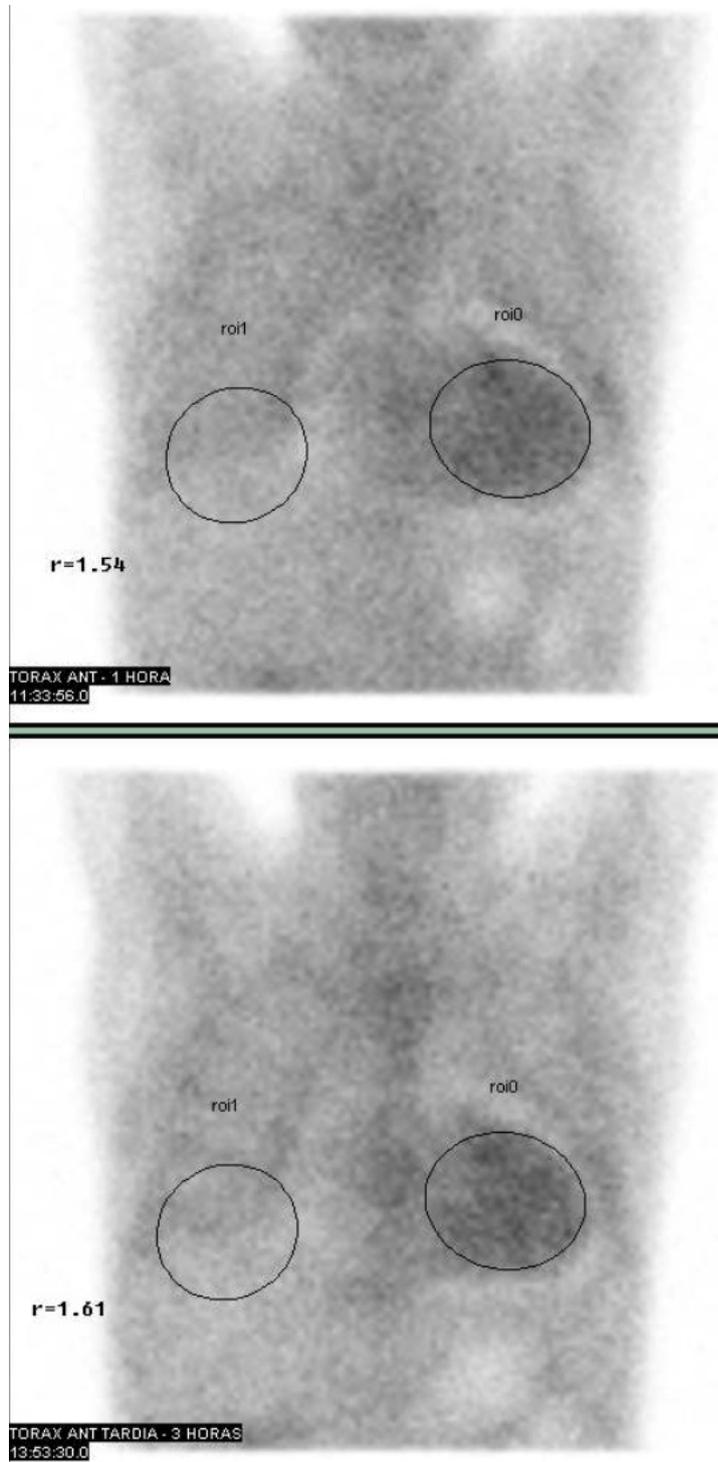


Figura 2 – Cintilografia cardíaca com pirofosfato em 1 hora e em 3 horas evidenciando grau 3 de captação cardíaca.

da volemia e no tratamento das arritmias. Em geral, os inibidores da enzima conversora da angiotensina e os betabloqueadores são mal tolerados nesse grupo de pacientes, assim como em outros tipos de amiloidose cardíaca.¹⁰ Em casos graves de insuficiência cardíaca, há relato de transplante cardíaco.¹¹

Em conclusão, nosso paciente homocigoto apresentou início precoce simulando cardiomiopatia hipertrófica. Dessa forma a cardiopatia amiloidótica deve ser ponderada como diagnóstico diferencial de hipertrofias cardíacas, em especial a cardiopatia hipertrófica. O diagnóstico precoce permite o início do tratamento específico com drogas estabilizadoras evitando a progressão da doença.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Cafezeiro C, Alencar A. Obtenção de dados: Bueno B, Rissato J. Redação do manuscrito: Cafezeiro C. Revisão crítica do manuscrito quanto

ao conteúdo intelectual importante: Hotta V, Dabarian A. Supervisão / como investigador principal: 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.

Referências

1. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic Amyloidosis. *Lancet*. 2016;387(10038):2641-54. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01274-X.
2. Buxbaum JN, Tagoe CE. The Genetics of the Amyloidoses. *Annu Rev Med*. 2000;51:543-69. doi: 10.1146/annurev.med.51.1.543.
3. Gorevic PD, Prelli FC, Wright J, Pras M, Frangione B. Systemic Senile Amyloidosis. Identification of a New Prealbumin (transthyretin) Variant in Cardiac Tissue: Immunologic and Biochemical Similarity to One Form of Familial Amyloidotic Polyneuropathy. *J Clin Invest*. 1989;83(3):836-43. doi: 10.1172/JCI113966.
4. Dzungu JN, Papadopoulou 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.
5. Connors LH, Prokaeva T, Lim A, Théberge R, Falk RH, Doros C, et al. Cardiac Amyloidosis in African Americans: Comparison of Clinical and Laboratory Features of Transthyretin V122I Amyloidosis and Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis. *Am Heart J*. 2009;158(4):607-14. doi: 10.1016/j.ahj.2009.08.006.
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. Negrín NM, Gil JMM, Cruz MLG, Cabrera FJ. Transthyretin Cardiac Amyloidosis Due to Homozygous Val122Ile Mutation in a Caucasian Man. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019;72(12):1086-8. doi: 10.1016/j.rec.2019.06.007.
8. Westermark P, Westermark GT, Suhr OB, Berg S. Transthyretin-Derived Amyloidosis: Probably a Common Cause of Lumbar Spinal Stenosis. *Ups J Med Sci*. 2014;119(3):223-8. doi: 10.3109/03009734.2014.895786.
9. Maetani Y, Agari D, Nomura E, Ueda M, Ando Y, Yamawaki T. Familial amyloid polyneuropathy involving a homozygous Val30Met mutation in the amyloidogenic transthyretin gene presenting with superficial siderosis: a case report. *Rinsho Shinkeigaku*. 2016;56(6):430-4. doi: 10.5692/clinicalneuro.16-000869.
10. Dubrey SW, Burke MM, Khaghani A, Hawkins PN, Yacoub MH, Banner NR. Long Term Results of Heart Transplantation in Patients with Amyloid Heart Disease. *Heart*. 2001;85(2):202-7. doi: 10.1136/heart.85.2.202.
11. Hamour IM, Lachmann HJ, Goodman HJ, Petrou M, Burke MM, Hawkins PN, et al. Heart Transplantation for Homozygous Familial Transthyretin (TTR) V122I Cardiac Amyloidosis. *Am J Transplant*. 2008;8(5):1056-9. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02162.x.



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