

## Insuficiência Cardíaca Secundária a Amiloidose Transtirretina

### Heart Failure Due to Cardiac Transthyretin Amyloidosis

Humberto Butzke da Motta,<sup>1</sup> Guilherme Oliveira Magalhães Costa,<sup>2</sup> Andreia Biolo<sup>1,2</sup>

Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre<sup>1</sup>, Porto Alegre, RS – Brasil

Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul<sup>2</sup>, Porto Alegre, RS – Brasil

### Resumo

Um paciente de 90 anos buscou atendimento com queixas e exame físico compatíveis com insuficiência cardíaca descompensada. Eletrocardiograma demonstrou fibrilação atrial e baixa voltagem em derivações dos membros, e ecocardiograma identificou dilatação biatrial, além de discreto aumento das espessuras parietais e do diâmetro do ventrículo esquerdo. A ressonância magnética demonstrou realce tardio subendocárdico confirmando a suspeita de amiloidose cardíaca. Com eletroforese e imunofixação de proteínas séricas e urinárias negativas e cintilografia com pirofosfato positiva, foi confirmado diagnóstico de amiloidose transtirretina. O sequenciamento do gene da transtirretina não detectou mutações, sendo caracterizado um caso de amiloidose transtirretina selvagem.

### Relato de caso

Um homem de 90 anos procurou a emergência de um hospital com queixa de dispneia aos pequenos esforços, ortopneia, dispneia paroxística noturna e edema de membros inferiores há 3 semanas. Até 4 meses antes da apresentação, conseguia caminhar perto de sua residência sem maiores limitações, bem como subir 2 lances de escadas. Desde então, apresentou um declínio da capacidade funcional, com dispneia aos esforços progressiva. Não apresentava queixa de dor no peito, palpitações ou síncope.

Previamente, tinha diagnósticos de glaucoma, hiperplasia prostática benigna e depressão, para os quais realizava tratamento com colírios de timolol e travoprost, finasterida 5 mg ao dia, doxazosina 2 mg à noite e escitalopram 10 mg ao dia. No passado, havia sido submetido a hernioplastia inguinal e apendicectomia, bem como ressecção transuretral de próstata. Negava tabagismo ou etilismo. Após o falecimento da esposa, ocorrido 3 meses antes da internação, residia com a filha. Não havia realizado viagens recentes e não apresentava histórico de alergias.

### Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca, Amiloidose, Pré-Albumina.

#### Correspondência: Andreia Biolo •

Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos, 2350, Sala 2060. CEP 90035-903, Bairro Santa Cecília, Porto Alegre, RS - Brasil.

Email: biolo.andreia@gmail.com

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

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210024>

Ao exame físico na chegada ao hospital, estava em regular estado geral, com mucosas bem hidratadas e coradas, anictéricas e acianóticas, alerta, orientado e colaborativo. A pressão arterial era 107/62 mmHg, a frequência cardíaca 110 bpm, frequência respiratória de 24 irpm, estava afebril e a saturação periférica de oxigênio era 93% enquanto respirava espontaneamente com cateter nasal de O<sub>2</sub> a 3 L/min. Apresentava turgência jugular a 45° e ausculta cardíaca irregular, em 2 tempos, bulhas normofonéticas, sem sopros. À ausculta pulmonar, o murmúrio vesicular estava abolido em base direita, com estertores crepitantes até terços médios bilateralmente. A palpação do quadrante superior direito do abdome era dolorosa, e havia edema com cacifo de membros inferiores até abaixo dos joelhos. As extremidades estavam aquecidas e o tempo de enchimento capilar era adequado.

Foi realizada uma radiografia do tórax em incidência anteroposterior, que demonstrou derrame pleural bilateral, maior à direita e extenso infiltrado intersticial predominante em bases, compatível com a hipótese clínica de insuficiência cardíaca descompensada. O eletrocardiograma da chegada mostrava ritmo de fibrilação atrial com extrasístoles ventriculares monomórficas frequentes, bloqueio de ramo esquerdo e baixa voltagem nas derivações dos membros (Figura 1a). Exames laboratoriais demonstraram troponina I ultrasensível de 59.1 pg/mL (valor de referência 0 - 34,2 pg/mL) e peptídeo natriurético cerebral de 1243.2 pg/mL (valor de referência 0 - 100 pg/mL).

O ecocardiograma transtorácico revelou dilatação de ambos átrios, diâmetros ventriculares levemente aumentados, espessura septal de 13 mm e da parede posterior de 11 mm, com fração de ejeção do ventrículo esquerdo de 35% (Figura 1b). O ventrículo direito era normal e havia insuficiência tricúspide moderada, sem sinais de hipertensão pulmonar significativa. Os demais parâmetros ecocardiográficos estão descritos na Tabela 1.

Os achados clínicos, eletro e ecocardiográficos levaram à suspeita de amiloidose cardíaca. Para a definição do diagnóstico, foram realizados inicialmente ressonância magnética cardíaca e eletroforeses de proteínas do sangue e urina com imunofixação. A ressonância demonstrou anulação parcial do sinal do miocárdio com extenso realce tardio de aspecto não-isquêmico mesocárdico e endocárdico, com acometimento circunferencial, predominantemente nas porções basais, com acometimento adicional do ventrículo direito e dos átrios -- características e distribuição associadas à amiloidose (Figura 2). As eletroforeses não identificaram nenhuma paraproteinemia monoclonal.

Figura 1a

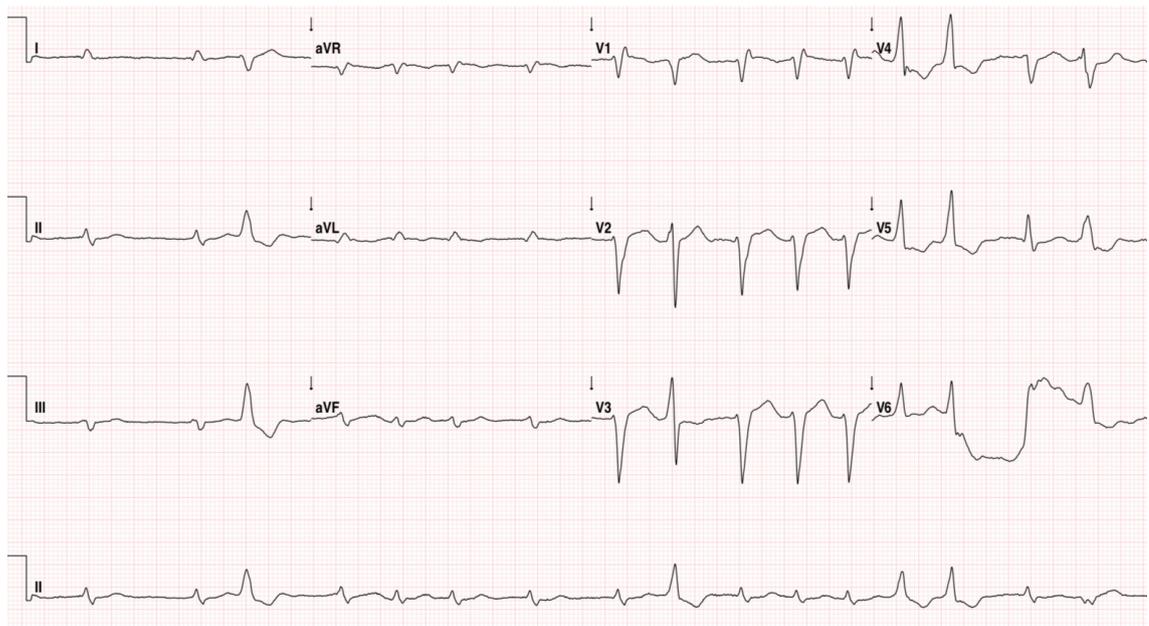


Figura 1b

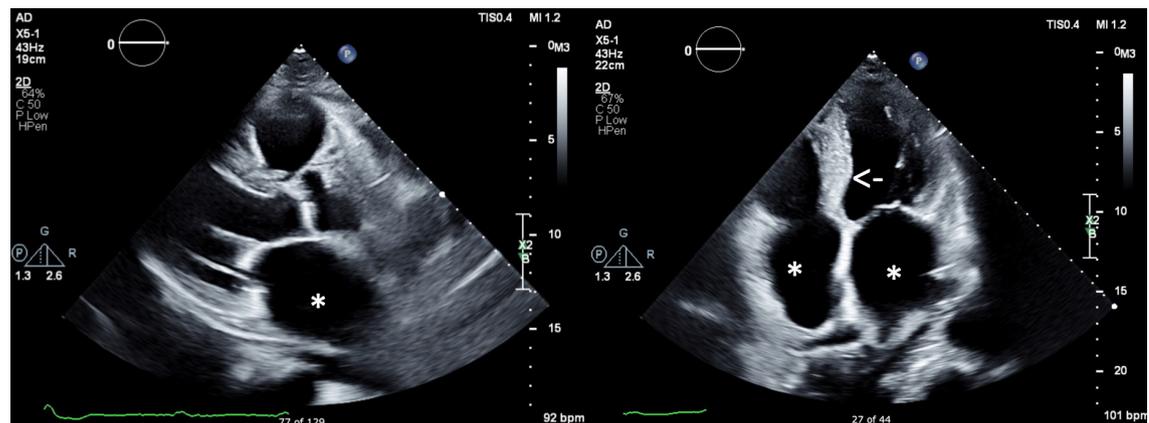
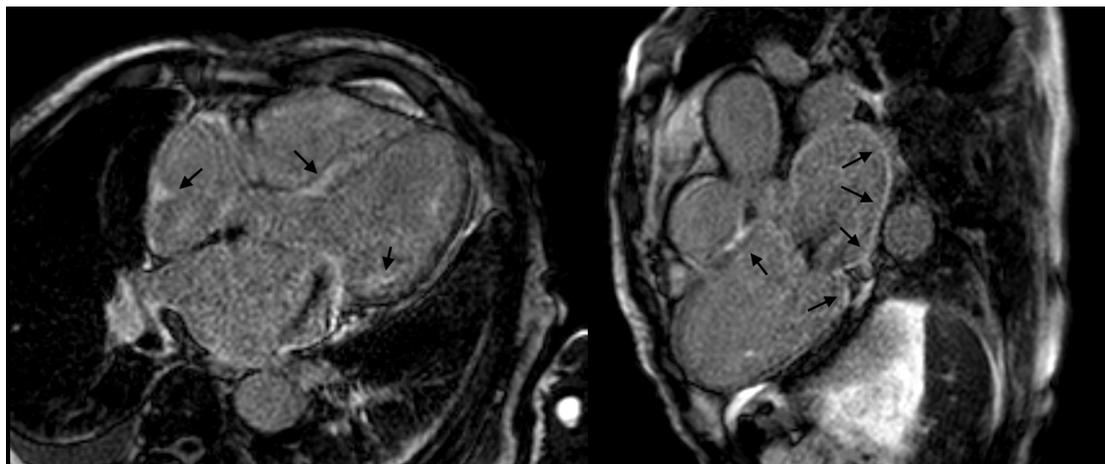


Figura 1 – 1a. Eletrocardiograma demonstrando fibrilação atrial com extrasístoles ventriculares frequentes, bloqueio de ramo esquerdo e baixa voltagem em derivações de membros. 1b. Ecocardiograma transtorácico com dilatação atrial (\*) e espessura aumentada do septo interventricular (-).

Tabela 1 – Ecocardiograma transtorácico

Medidas ecocardiográficas		Valores de referência
Raiz da aorta	37 mm	até 39 mm
Diâmetro átrio esquerdo	58 mm	até 40
Volume indexado átrio esquerdo	72 mL/m <sup>2</sup>	até 34 mL/m <sup>2</sup>
Ventrículo esquerdo sistólico	53 mm	até 59 mm
Ventrículo esquerdo diastólico	44 mm	até 40 mm
Espessura septal	13 mm	até 11 mm
Espessura parede posterior	11 mm	até 11 mm
Fração de ejeção ventrículo esquerdo	35%	> 50%
Ventrículo direito - basal	40 mm	até 41 mm

## Relato de Caso



**Figura 2** – Ressonância magnética cardíaca com realce tardio de aspecto não-isquêmico predominantemente em porções basais do ventrículo esquerdo, ventrículo direito e dos átrios (flechas).

O paciente recebeu tratamento para insuficiência cardíaca descompensada com diurético, com resolução da congestão, persistindo limitação funcional compatível com classe funcional III da New York Heart Association. Além disso, foi iniciada anticoagulação com rivaroxabana para prevenção de fenômenos tromboembólicos secundários à fibrilação atrial.

No momento da alta, foram encaminhadas pesquisa de mutação genética da transtirretina (TTR) e cintilografia miocárdica com pirofosfato. Trinta dias após, no retorno ambulatorial, se apresentava com melhora clínica, conseguindo realizar pequenas caminhadas, sem ortopneia ou sinais clínicos de congestão pulmonar. A pesquisa para mutação do gene da transtirretina foi negativa, e a cintilografia demonstrou captação miocárdica grau 2 (Figura 3). Estes achados, na ausência de evidência de discrasia plasmocitária, são compatíveis com o diagnóstico de amiloidose TTR do tipo selvagem - ou *wild type*. Deste modo, foi prescrito tratamento com tafamidis 80 mg ao dia, e mantido o acompanhamento ambulatorial. O paciente aguarda o fornecimento da medicação.

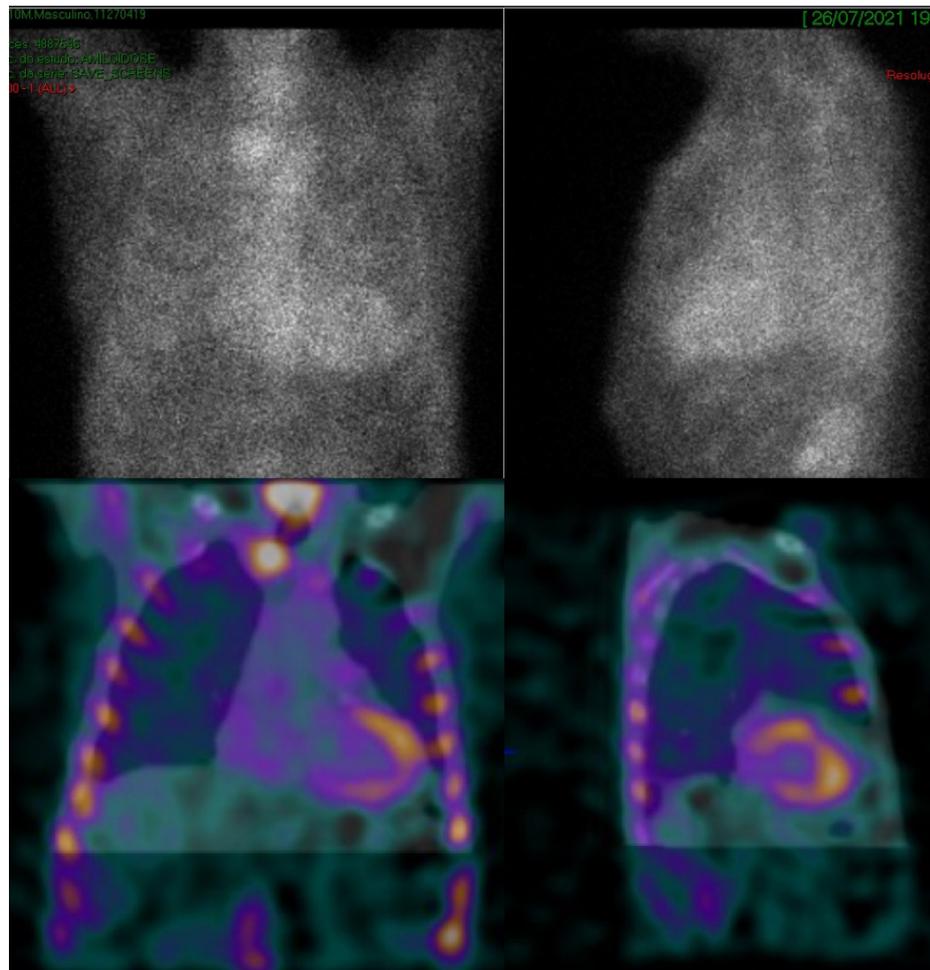
### Discussão

A amiloidose é uma doença sistêmica ou localizada caracterizada por deposição tecidual de proteínas fibrilares insolúveis, resistentes à proteólise e que perderam a sua conformação, podendo acarretar em disfunção orgânica, inclusive do coração. Existem mais de 30 tipos de proteínas descritas com potencial amiloidogênico. Contudo, cerca de 95% dos casos de amiloidose cardíaca estão relacionados a 2 tipos de deposição: imunoglobulinas de cadeia leve (AL) ou de transtirretina (ATTR), essa última podendo ter caráter secundário à sua mutação (ATTRm) ou ser selvagem (ATTRwt) - geralmente induzida por alterações ligadas ao envelhecimento.<sup>1</sup> Embora seja uma das cardiopatias mais

rapidamente progressivas e de pior prognóstico, com média de sobrevida, sem tratamento, de menos de 6 meses para a forma AL e entre 3 e 5 anos para ATTR, o diagnóstico muitas vezes passa despercebido ou é tardio. Estima-se que a prevalência da amiloidose AL seja em torno de 8 a 12 casos por milhão, sendo que 30% a 50% desses indivíduos desenvolverão algum sintoma cardíaco. Já a estimativa da prevalência da forma ATTR é mais incerta, com dados recentes sugerindo subdiagnóstico principalmente em idosos. Estudos de autópsia demonstraram depósito de TTR amilóide no miocárdio de 25% dos indivíduos com idade superior a 80 anos.<sup>1,2</sup>

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, principalmente em homens idosos, é uma manifestação precoce característica da amiloidose cardíaca, acompanhada, na maioria das vezes, de alterações ecocardiográficas (hipertrofia concêntrica, disfunção diastólica, espessamento septal).<sup>2</sup> Fibrilação ou flutter atriais ou anormalidades no sistema de condução também são achados comuns.<sup>3</sup> A síndrome do túnel do carpo bilateral apresenta-se cerca de 5 a 10 anos antes do diagnóstico de amiloidose ATTRwt em até 70% dos pacientes, podendo indicar manifestação inicial dos depósitos de transtirretina. Neuropatia sensorial e autonômica, hipotensão ortostática, ruptura do tendão do bíceps, estenose do canal vertebral, e alterações digestivas também estão entre as manifestações multissistêmicas que podem levantar a suspeita de ATTR. Portanto, pacientes com queixa de intolerância progressiva aos esforços associada a alguma dessas condições e imagem cardíaca sugestiva de espessamento concêntrico de ventrículo esquerdo, com fenótipo infiltrativo ou padrão restritivo deve alertar para a possibilidade de amiloidose cardíaca.<sup>2,3</sup>

Por se tratar de uma patologia de diagnóstico complexo, a alta suspeita clínica é fundamental. Conforme salientado no recente Posicionamento da Sociedade Brasileira de Cardiologia,<sup>4</sup> há alguns sinais de alerta -- pistas clínicas



**Figura 3** – Cintilografia miocárdica com pirofosfato com imagens planares (quadrantes superiores) e SPECT (quadrantes inferiores) demonstrando captação cardíaca aumentada em relação ao tórax contralateral, com intensidade semelhante à dos arcos costais (grau 2).

-- que devem levar ao seguimento da investigação. No caso apresentado, havia considerável desproporção entre a hipertrofia concêntrica ventricular esquerda e as manifestações eletrocardiográficas, mais notadamente nas derivações dos membros.

Frente à suspeita clínica de amiloidose cardíaca, a análise criteriosa dos exames cardiovasculares é essencial. O eletrocardiograma em repouso pode apresentar alterações sugestivas como baixa voltagem, ausência de progressão de ondas R em derivações precordiais ou alterações do ritmo cardíaco. Ao ecocardiograma, podemos identificar características de cardiomiopatia restritiva do tipo infiltrativa, com disfunção diastólica, espessamento de paredes e septo, aumento das pressões de enchimento, bem como dilatação biatrial. A fração de ejeção geralmente permanece preservada até estágios mais avançados da doença. A ressonância magnética cardíaca permite avaliar de forma

precisa alterações do tecido miocárdico, como o aumento da espessura ventricular, e presença de realce tardio, que apresentam sensibilidade de 85% e especificidade de 92% para diagnóstico da amiloidose cardíaca.

Para diferenciação entre as formas AL e ATTR, deve-se proceder com pesquisa de cadeias leves monoclonais, sendo necessárias dosagem da relação kappa/lambda sérica, e imunofixação sérica e urinária. Em caso de positividade para um dos exames acima, um hematologista deve ser consultado e biópsia de tecidos periféricos obtidas para análise e confirmação do diagnóstico e da tipagem da proteína amiloide.

Na ausência de proteínas monoclonais, segue-se a rota cardiológica conforme fluxograma do Posicionamento Brasileiro de Amiloidose<sup>4</sup> (Figura 4). A cintilografia cardíaca com pirofosfato é o exame de escolha para a confirmação do diagnóstico, uma vez que pode apresentar 99% de sensibilidade e 86% de especificidade no diagnóstico da forma ATTR. O

## Relato de Caso

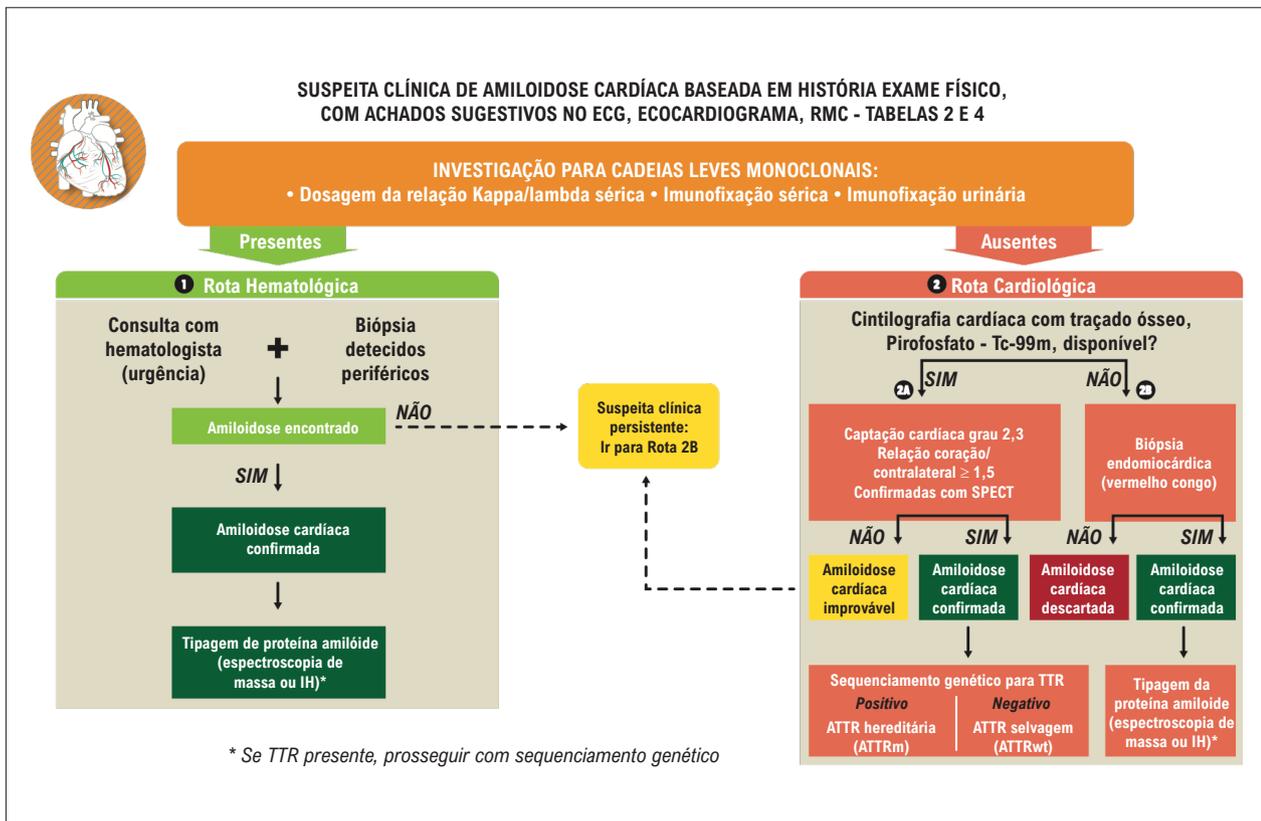


Figura 4 – Fluxograma de investigação diagnóstica de amiloidose cardíaca, conforme Posicionamento da Sociedade Brasileira de Cardiologia.

sequenciamento genético é recomendado para diferenciação entre as formas selvagem e hereditária.

O tratamento da ATTR envolve tanto o tratamento da síndrome clínica, como abordagens específicas que interferem com a formação e deposição das fibrilas amiloides. O transplante hepático já foi opção preferencial, mas atualmente o uso de estabilizadores das cadeias de TTR, inibidores da síntese hepática de TTR e degradação e reabsorção das fibrilas de TTR tem recebido destaque. Dentre essas estratégias, o tafamidis, uma molécula que inibe efetivamente a cascata de formação das fibrilas amiloides, é a única droga que comprovadamente prolonga a sobrevida em pacientes portadores de ATTR.<sup>5</sup> Dentre terapias em fase experimental, destacam-se o patisiran<sup>6</sup> -- microRNA que inibe a expressão dos genes que codificam a produção hepática de TTR -- bem como compostos que estabilizam a TTR, e compostos que induzem a degradação e reabsorção da TTR.

### Agradecimento

Agradecemos ao Dr Gabriel Grossmann (Serviço de Medicina Nuclear, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre - RS), que gentilmente cedeu as imagens da cintilografia.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Motta HB, Biolo A. Obtenção de dados: Motta HB, Costa GOM, Biolo A. Redação do manuscrito: Motta HB, Costa GOM, Biolo A. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Motta HB, Biolo A.

### 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. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 2017;135(14):1357-77. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024438.
2. Dorbala S, Cuddy S, Falk RH. How to Image Cardiac Amyloidosis: A Practical Approach. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(6):1368-83. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.07.015.
3. Muchtar E, Dispenzieri A, Magen H, Grogan M, Mauermann M, McPhail ED, et al. Systemic Amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): A Review. *J Intern Med*. 2021;289(3):268-92. doi: 10.1111/joim.13169.
4. 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.
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.
6. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1716153.



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