



UNIRIO - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

**Centro de Ciências Biológicas e da
Saúde (CCBS) Escola de Medicina e
Cirurgia (EMC)**

MATHEUS MEDEIROS FOUREAUX

Amiloidose Cardíaca: estudo retrospectivo de série de casos

RIO DE JANEIRO

FEVEREIRO/2024

MATHEUS MEDEIROS FOUREAUX

Amiloidose Cardíaca: estudo retrospectivo de série de casos

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO.

Orientador: **Prof. Dr. FÁBIO DE SOUZA**

Co-orientadora: **Dra. CAROLINE BITTAR BRAUNE**

RIO DE JANEIRO

FEVEREIRO/2024

MATHEUS MEDEIROS FOUREAUX

Amiloidose Cardíaca: estudo retrospectivo de série de casos

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO e aprovado pela banca examinadora

Rio de Janeiro, 28 de fevereiro de 2024

Data da aprovação:

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Fabio de Souza. MD. PhD
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
Orientador

Prof.^a Caroline Bittar Braune
Coorientadora

Prof.^a Dra Celia Regina de Oliveira Garritano
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Wilson Braz Corrêa Filho
Hospital Universitário Gaffrée Guinle

Prof.^a Ana Paula Cassetta dos Santos Nucera
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Este trabalho é dedicado
ao meu irmão Natan
Medeiros Foureaux, que
foi o meu maior apoiador
e inspirador. Sem ele não
estaria aqui hoje.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha mãe, que sempre acreditou em mim, incondicionalmente, por muitas vezes muito mais do que eu mesmo acreditava, e que nunca me deixou desistir, vivendo comigo esse sonho, me aconselhando, comemorando as vitórias e lamentando as derrotas, sem nunca ter saído do meu lado. Ao meu irmão Natan, que não pôde me ver realizando essa conquista, mas que sempre esteve comigo e sempre estará. Ao meu irmão Thales, companheiro de jogos de fada e confissões que só poderiam ser feitas de irmão para irmão. À minha avó Lúcia, abdicou da sua vida para cuidar de mim, com todo o carinho e determinação do mundo, sendo a avó mais orgulhosa do mundo pelos seus netos. Ao meu pai, que acompanhou comigo todo esse trajeto do seu jeito, tentando ser o melhor pai que ele podia ser, mesmo sem ter tido um.

Agradeço aos meus amigos da vida: Andressa, Daniel, Gui, Bel, João, Maryele, Rony, Thamires e Thaylana, por meio de vocês eu descobri o valor da amizade e a certeza de que nunca estarei sozinho. Aos meus amigos Felipe e Luiza, obrigado pela paciência e por todos os conselhos, sermões, abraços chorosos e alegrias que me proporcionaram nesses tantos anos de amizade. Vocês são genuínos presentes de Deus na minha vida. Aos meus amigos queridos do internato: Amanda, Bianca, João, Luana, Matheus e Pedro, vocês fizeram desses seis anos especiais, das risadas mais sabor e dos lamentos mais afago. Sem vocês, tudo teria sido mais difícil.

Agradeço à Larissa, pessoa a qual eu não tinha a dimensão da importância que teria na minha vida quando ocasionalmente nos conhecemos. Graças a você, eu passei a dar mais valor às pequenas coisas, a ser mais responsável, paciente e não aceitar fazer menos do que o meu melhor. Obrigado por dividir comigo essa jornada que chamamos de vida.

Também agradeço aos meus professores, em especial os professores Fabio de Souza, Celia Garritano e Gustavo Mourão, que compartilharam comigo o melhor que possuíam de si, que muitas das vezes foram amigos, conselheiros e críticos como nossos pais, que permitiram a continuação do progresso do saber e que me moldaram além do conhecimento técnico. Seus valores e ideais serão passados adiante.

Por fim, agradeço a Deus, que me mostrou que às vezes o fim pode ser um começo e que sempre me permitiu estar cercado de tantas pessoas que me amam, sempre deixando muito claro que eu nunca estaria desamparado.

“Quando crianças, raramente pensamos no futuro. Essa inocência nos deixa livres para nos divertirmos como poucos adultos conseguem. O dia que nos inquietamos com o futuro é aquele em que deixamos a infância para trás.”

Kvothe

FOUREAUX, Matheus Medeiros. **Amiloidose Cardíaca: estudo retrospectivo de série de casos**. 2024. 37 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) – Escola de Medicina e Cirurgia, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

RESUMO

A amiloidose hereditária por transtirretina (ATTRv) é uma doença sistêmica autossômica dominante, grave, com início na idade adulta, causada por mutações patogênicas no gene da proteína transtirretina (*TTR*). A presença da mutação na proteína *TTR* precede a deposição extracelular de fibrilas amiloides em múltiplos órgãos, incluindo o coração, rins, sistema nervoso periférico e autonômico e olhos, levando à disfunção orgânica. O acometimento cardíaco pode ser descrito a partir de uma disfunção diastólica e posteriormente sistólica, associada à insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. Foi realizada uma avaliação transversal de pacientes ATTRv acompanhados no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle. Dados referentes ao genótipo, fenótipo e triagem cardiológica foram coletados dos prontuários. Consideramos envolvimento cardíaco quando septo interventricular (SIV) ≥ 12 mm. O strain longitudinal global (SLG) pela ecocardiografia com *speckle-tracking* foi reduzido quando $<20\%$. Os exames confirmatórios foram cintilografia com pirofosfato (PYP), escore Perugini grau 2/3 ou ressonância magnética (RMC) com padrão típico de realce tardio com gadolínio (RTG) e aumento do volume extracelular (VEC). Nesse estudo, foram avaliados 73 pacientes; 13 (17,8%) pacientes apresentaram SIV ≥ 12 mm (mediana 13 mm, IIQ 12-17); O SLG foi reduzido em 11 (85%) dos 13 pacientes com espessamento do SIV. O PYP foi realizado em 10 casos (77%) com resultados positivos em todos eles; A ressonância magnética foi realizada em apenas 5 (38%) pacientes, mostrando RTG típico e ECV aumentado (mediana 43%, IIQ 36-58). Val122Ile ocorreu em 6 (46%), Val30Met em 6 e outros genes em 1 paciente. Foi evidenciado que, em pacientes ATTRv, a triagem ecocardiográfica com SIV ≥ 12 mm e SLG $<20\%$, associada a alterações clínico-laboratoriais sugestivas, foram altamente eficientes para o diagnóstico de envolvimento cardíaco. O diagnóstico precoce, associado à descrição do tipo de amiloidose e consequente início de terapêutica adequada são essenciais para uma

evolução prognóstica mais favorável aos pacientes portadores dessa doença.

Palavras-chave: “Amiloidose”; “Amiloidose hereditária”; “Amiloidose por Transtirretina”; “Amiloidose cardíaca”

FOUREAUX, Matheus Medeiros. **Cardiac Amyloidosis: retrospective case series study**. 2024. 37 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) – Escola de Medicina e Cirurgia, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

ABSTRACT

Hereditary transthyretin amyloidosis (ATTRv) is a severe, adult-onset, autosomal dominant systemic disease caused by pathogenic mutations in the transthyretin (*TTR*) protein gene. The presence of the mutation in the *TTR* protein precedes the extracellular deposition of amyloid fibrils in multiple organs, including the heart, kidneys, peripheral and autonomic nervous systems and eyes, leading to organ dysfunction. The cardiac involvement can be described as a result of diastolic and later systolic dysfunction, associated with heart failure with preserved ejection fraction. A cross-sectional evaluation of ATTRv patients followed at university hospital Gaffrée e Guinle. Data regarding genotype, phenotype and cardiological screening were collected from medical records. We consider cardiac involvement when interventricular septum (IVS) ≥ 12 mm. Global longitudinal strain (GLS) by speckle-tracking echocardiography was reduced when $<20\%$. Confirmatory tests were pyrophosphate scintigraphy (PYP), Perugini score grade 2/3 or magnetic resonance imaging (NMR) with a typical pattern of late gadolinium enhancement (LGE) and increased extracellular volume (ECV).

In this study, 73 patients were evaluated; 13 (17.8%) patients had SIV ≥ 12 mm (median 13 mm, IQR 12-17); GLS was reduced in 11 (85%) of 13 patients with SIV thickening. PYP was performed in 10 cases (77%) with positive results in all of them; MRI was performed in only 5 (38%) patients, showing typical LGE and increased ECV (median 43%, IQR 36-58). Val122Ile occurred in 6 (46%), Val30Met in 6 and other genes in 1 patient. It was shown that, in ATTRv patients, echocardiographic screening with SIV ≥ 12 mm and GLS $<20\%$, associated with suggestive clinical and laboratory changes were highly efficient for diagnosing cardiac involvement. Early diagnosis, associated with the description of the type of amyloidosis and consequent initiation of appropriate therapy are essential for a more favorable prognostic evolution for patients with this disease.

Keywords: “Amyloidosis”; “Hereditary Amyloidosis”; “Transthyretin Amyloidosis”;
“Cardiac Amyloidosis”

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.....	23
Figura 2.....	27
Figura 3.....	27
Figura 4.....	28
Figura 5.....	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.....	24
Tabela 2.....	25
Tabela 3.....	26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA - Amiloidose secundária

AC- Amiloidose cardíaca

AE- Átrio esquerdo

AL - Amiloidose por cadeias leves

ATTRv - Amiloidose hereditária por transtirretina

ATTRwt - Amiloidose do tipo selvagem (*wild-type*)

ECG - Eletrocardiograma

Eco 2D - Ecocardiograma bidimensional

FE - Fração de ejeção

HVE – Hipertrofia Ventricular esquerda

HUGG – Hospital Universitário Gaffrée e Guinle

IC – Insuficiência cardíaca

ICFEP - Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

PAF - Polineuropatia amiloidótica familiar

RMC – Ressonância magnética cardíaca

RTG – Realce tardio com gadolínio

SIV - Septo Interventricular

SLG - Strain longitudinal global

TTR – Transtirretina

VEC - Volume extracelular

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	16
2. OBJETIVOS.....	19
3. JUSTIFICATIVA.....	20
4. MÉTODO.....	21
5. RESULTADOS.....	23
6. DISCUSSÃO.....	30
7. CONCLUSÃO.....	34
REFERÊNCIAS.....	35

1.INTRODUÇÃO

A amiloidose caracteriza-se pela deposição localizada ou sistêmica de proteínas com estrutura terciária instável, que se agregam e formam fibrilas amiloides (1). A formação de fibrilas amiloides resulta de uma mudança conformacional das proteínas precursoras de amilóide e essas fibrilas são hidrofóbicas, insolúveis, não funcionais e resistentes à degradação, resultando em seu acúmulo e promovendo destruição da arquitetura tecidual habitual (2). Os principais tipos de amiloidose são a amiloidose por cadeias leves (AL), amiloidose secundária (AA) e a amiloidose relacionada à proteína transtirretina (ATTR), a qual pode ocorrer na forma hereditária (ATTRv) e na forma selvagem - também denominada wild-type (ATTRwt), esta anteriormente designada amiloidose senil (3). No contexto do acometimento cardíaco pela amiloidose, denominada amiloidose cardíaca (AC), as formas AL e ATTR são responsáveis por cerca de 95% dos casos (4).

A amiloidose hereditária relacionada à proteína transtirretina (ATTRv) é uma doença com padrão de herança autossômica dominante e decorre da presença de mutação patogênica no gene que codifica a proteína transtirretina, localizada braço longo do cromossomo 18. A transtirretina (*TTR*) é uma proteína produzida majoritariamente no fígado e plexo coróide, sua estrutura é composta por quatro monômeros, que circulam como um tetrâmero e age como um transportador de tiroxina (T4) e retinol, em condições fisiológicas (5). Na presença da mutação patogênica no gene *TTR*, tais tetrâmeros apresentam-se instáveis e com tendência à dissociação em monômeros; por sua vez, estes monômeros sofrem mudança em sua estrutura terciária, com conseqüente agregação e depósito tecidual na forma de fibrilas amiloides (4,6). A manifestação clínica da ATTRv depende do sítio de deposição destas fibrilas amiloides, ocorrendo mais comumente nos nervos periféricos e no músculo cardíaco. Ademais, variações fenotípicas entre indivíduos também podem decorrer do tipo de mutação patogênica no gene *TTR*, da localização geográfica do paciente, entre outros fatores (7).

A ATTRv, em sua forma neurológica, denomina-se polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) e se apresenta como uma neuropatia autonômica sensitiva e motora axonal de caráter progressivo, inicialmente acometendo os

segmentos mais distais dos membros inferiores, evoluindo aos segmentos proximais dos mesmos e, finalmente, aos membros superiores (7). Outrossim, a manifestação cardiovascular tem caráter progressivo e descrita como cardiomiopatia amiloidótica familiar, na qual há depósito de fibrilas amiloides no espaço extracelular de todas as câmaras cardíacas, alterando a estrutura e função miocárdica, resultando em uma cardiomiopatia infiltrativa (7).

Ao se avaliar as mutações patogênicas relacionadas à ATTRv, destacam-se as mutações Val122Ile, Ile68Leu, Thr60Ala, Leu111Met cursando com um acometimento predominantemente cardíaco. Por outro lado, outras variantes, como a Val30Met, designam manifestações primariamente neuropáticas, embora ambas as manifestações possam estar presentes em diferentes proporções. A Val30Met é a mutação patogênica relacionada à ATTR mais prevalente no mundo, apresentando maior concentração em Portugal, Brasil, Suécia e Japão. Por outro lado, as variantes cardíacas são encontradas principalmente na Dinamarca e na população afro-americana. Contudo, todas as mutações foram identificadas em todo o mundo (8).

As manifestações cardíacas da ATTRv resultam da infiltração da matriz extracelular cardíaca por fibrilas amiloides, causando aumento progressivo da espessura da parede ventricular e da rigidez das câmaras e, conseqüentemente, comprometendo a função diastólica, condição que culmina em uma insuficiência cardíaca (IC) com fisiologia restritiva, mais comumente com fração de ejeção preservada (ICFEP); apesar disso, a fração de ejeção pode se reduzir nos estágios mais avançados da doença (3,4). Outra característica importante é a baixa voltagem no exame de eletrocardiograma, apesar da hipertrofia ventricular, haja vista a perda de tecido miocárdico em decorrência da deposição das fibrilas amiloides, que são proteínas eletricamente inertes (9). Além disso, frequentemente há também infiltração amiloide atrial, que torna por causar uma disfunção contrátil (4).

A clínica atrelada ao acometimento cardíaco da ATTRv envolve sintomas predominantes de IC esquerda (dispneia, ortopneia, dispneia paroxística noturna) decorrentes de hipertensão pulmonar, ou sintomas de IC direita (edema, ascite, hepatomegalia, fadiga extrema) (4).

Outros achados podem ser valiosos para um correto diagnóstico da ATTRv, tais como derrame pericárdico, bloqueio atrioventricular, história de síndrome do

túnel do carpo bilateral (principalmente em homens), dores neuropáticas inexplicáveis, hipotensão ortostática, alterações com achado de *apical sparing* ao ecocardiograma e ruptura atraumática do tendão do bíceps (3,4). Por fim, mostra-se de suma importância a atenção a sintomas sugestivos de Polineuropatia amiloidótica familiar (PAF), como acometimento neuropático (dor e parestesia nos membros inferiores, associados a perda das modalidades sensitivas térmica e tátil), gastrointestinal (alternância entre diarreia e constipação, perda de peso), autonômico (disfunção erétil e sexual, incontinência urinária, dificuldade de acomodação visual) e ocular (opacidade vítrea e glaucoma), haja vista as manifestações correlatas entre os dois fenótipos da doença (10).

A amiloidose cardíaca relacionada à proteína transtirretina, em sua forma hereditária, ocorre com maior frequência na população idosa, a depender da variante patogênica, sem predominância de gênero e com frequência incerta por ser uma condição subdiagnosticada. Tal afirmação explica-se a partir da estimativa de que exista um atraso de cerca de 2 anos do início dos sintomas até o diagnóstico (4). Tal fato desnuda a necessidade urgente de ampliar o conhecimento acerca da doença, de modo que seja possível capacitar o médico a um olhar mais atento, em direção a um diagnóstico menos moroso de uma doença tratável.

O presente estudo descreveu uma série de casos de pacientes com diagnóstico de amiloidose familiar associada à transtirretina com acometimento cardíaco, em acompanhamento no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle para, a partir da descrição das características clínicas e demográficas, da avaliação do perfil genético e das alterações complementares, contribuir à comunidade acadêmica com conhecimentos importantes sobre essa doença veiculada.

2.OBJETIVOS

Descrever série de casos clínicos de pacientes com cardiopatia secundária à amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (ATTRv) em acompanhamento no serviço de cardiologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG).

3.JUSTIFICATIVA

A adequada investigação das cardiopatias associada ao diagnóstico de amiloidose hereditária por transtirretina permite, por meio da melhor compreensão acerca da doença, reduzir o atraso comum a tal diagnóstico, em decorrência de sua variada apresentação. Desse modo, pode-se considerar o início de condutas terapêuticas mais precoces, fato que gera impacto positivo no desfecho dos pacientes e de seus familiares.

4. MÉTODO

Trata-se de um estudo de casos, com caráter descritivo, com dados coletados a partir do registro de prontuários médicos de pacientes com diagnóstico de amiloidose hereditária relacionada à transtirretina acompanhados no ambulatório de cardiologia do HUGG. Foram utilizados como critérios de inclusão: idade igual ou maior que 18 anos; possuir prontuário no HUGG com avaliação prévia pelo ambulatório de cardiologia; teste genético confirmando a presença de mutação patogênica no gene *TTR*. Foram considerados casos: pacientes com exame de imagem (ecocardiograma, cintilografia com pirofosfato e/ou ressonância magnética cardíaca) que indique acometimento cardíaco pela amiloidose. Pacientes descritos como portadores assintomáticos da mutação (teste genético positivo sem evidência de acometimento cardíaco) não foram incluídos no presente estudo.

Os casos foram descritos com foco na apresentação clínica, características demográficas, genótipo, resultado dos principais exames laboratoriais e exames de imagem realizados - ecocardiograma bidimensional, ressonância nuclear magnética e cintilografia com pirofosfato marcado com tecnécio-99. O exame físico foi realizado em todos os participantes e incluiu avaliação antropométrica com peso, altura, cálculo do índice de massa corporal (IMC) e cintura abdominal, aferição da pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC). Os participantes também foram submetidos a eletrocardiograma de repouso de 12 derivações (ECG) e exames laboratoriais de rotina incluindo hemograma, glicemia, lipidograma, determinação do nível sérico NT-proBNP e troponina.

Para avaliação dos exames de imagem foram observados:

- 1- Ecocardiograma transtorácico com Doppler evidenciando espessura do septo ventricular (SIV) ≥ 12 mm (critério obrigatório); outros critérios avaliados incluíram tamanho do átrio esquerdo (AE), e parâmetros de função diastólica determinados pelo Doppler tissular.
- 2- Ecocardiograma com estudo da deformação cardíaca (*speckle-tracking*) com

determinação do Strain Longitudinal Global (SLG); considerando alterados exames com SLG <20% com ou sem padrão definido como “*apical sparing*”.

3 - Ressonância do coração em repouso e avaliação do realce tardio por gadolínio (RTG); avaliação do volume extracelular (VEC) alterado quando >30%, e padrão do RTG subendocárdico.

4 - Cintilografia do miocárdio com pirofosfato(PYP-99mTc); observação do padrão de captação do miocárdio de acordo com escala de Perugini (exame positivo quando graduação >1).

Na cintilografia miocárdica com PYP-99mTc foi avaliada a captação de imagem após 1 e 3 horas da injeção do traçador. Quando houve captação na área cardíaca, realizaram-se imagens SPECT de tórax, para permitir a identificação dos limites cardíacos e evitar que o pool interferisse na interpretação das imagens. Utilizou-se o critério visual para avaliação da imagem. Tal comparação chama-se Critério de Perugini, graduando entre 0 (sem captação cardíaca), 1 (captação miocárdica inferior à dos arcos costais adjacentes), 2 (captação semelhante à dos arcos costais) e 3 (superior à dos arcos costais). Nesse sentido, intensidades de captação graus 2 ou 3 são fortemente sugestivas de ATTRv (11).

Os exames de ressonância magnética cardíaca foram realizados para avaliar a morfologia e as funções ventriculares esquerda e direita, por meio da identificação SIV, identificação de fibrose e observação do padrão de RTG e porcentagem de volume extracelular (VEC).

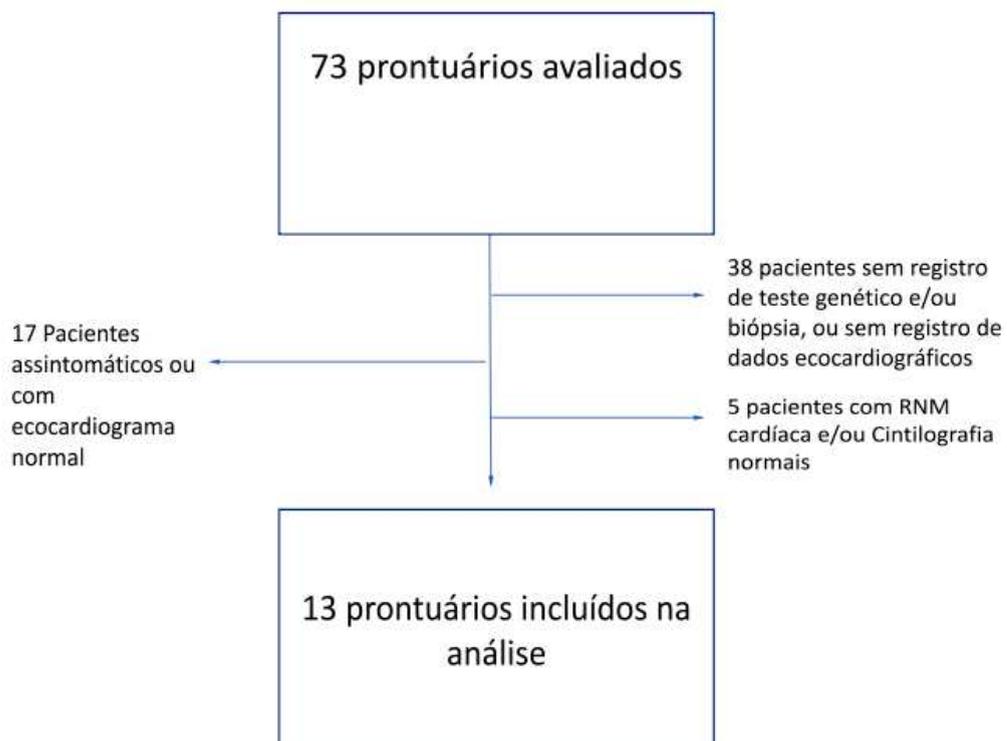
Foi realizada uma análise descritiva das semelhanças e diferenças entre os casos, confrontando o perfil encontrado com as características descritas na literatura. As informações foram armazenadas e digitalizadas no banco de dados do setor de cardiologia- HUGG utilizando o banco REDCap*/Ebserh, assim como demais informações demográficas coletadas na inclusão do estudo.

O presente estudo está incluso no projeto de pesquisa “Acometimento cardíaco em pacientes com Amiloidose familiar associada à transtirretina” aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUGG parecer nº 5.376.270.

5.RESULTADOS

Foram avaliados 73 prontuários e, a partir desses, foram incluídos 13 prontuários de pacientes portadores de mutações patogênicas no gene *TTR* no presente estudo, respeitando os critérios de inclusão. Conforme ilustrado na figura 1.

FIGURA 1 - Fluxograma de seleção de pacientes



As características clínicas, demográficas e laboratoriais, incluindo o tipo de mutação, estão demonstradas na tabela 1. Houve uma predominância do sexo masculino, com média de idade 72 ± 11 anos. A medicação de uso regular mais comum foi a espironolactona e as mutações genotípicas mais comuns foram a Val30Met e Val122Ile em proporção equivalente. De forma geral, observamos um

valor elevado de peptídeo natriurético e elevação de troponina nos casos estudados.

TABELA 1 - Características basais das participantes

Características	Amostra total (n=13)
Sexo masculino (%)	76,9
Idade (anos)	72 (11)
Cor, não brancos (%)	46,1
Peso (kg)	69,5 (35,5)
IMC (kg/m ²)	25,1 (9,5)
PAS, mmHg	110 (20)
PAD, mmHg	66 (18)
FC, bpm	68,5 (10,5)
Comorbidades	
HAS, (%)	53,8
DM (%)	7,6
Dados laboratoriais	
Hemoglobina, mg/dL	12,8 [11,8 – 14,3]
Glicose	92,5 [85 – 108]
Creatinina, mg/dL	0,90 [0,8 – 1,2]
Albumina, g/dL	2,1 [3,05 – 6]
NT-proBNP, pg/mL	1238 [674 – 3532]
Troponina I, ng/L	34,7 [16 – 60]
Medicações de uso regular	
IECA ou BRA (%)	38,4
Betabloqueador (%)	15,3
Furosemida (%)	23
Espironolactona (%)	61,5
Inibidor SGLT2 (%)	15,3
Genótipo	
Val30Met (%)	46,1
Val122Ile (%)	46,1
Outros (%)	7,6

Pacientes portadores da mutação na proteína TTR acompanhados no ambulatório de cardiologia do HUGG. Valores representam mediana [intervalo interquartil].IMC: índice de massa corpórea; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; NT-proBNP: N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B; IECA: Inibidor da enzima de conversão da angiotensina; BRA: Bloqueador do receptor de angiotensina; SGLT2: Inibidor do cotransportador sódio-glicose 2. 10 participantes apresentaram dados de PAS e PAD. 9 participantes apresentaram dosagem de glicose. 12 participantes apresentaram dosagem de creatinina. 4 participantes apresentaram dosagem de Albumina.11 participantes apresentaram dosagem de NT-proBNP e Troponina.

As principais características individuais relacionadas a parâmetros clínicos e eletrocardiográficos dos casos estudados estão representadas na tabela 2. Pôde-se observar que 92,3% dos pacientes apresentavam algum sintoma na apresentação inicial, ritmo majoritariamente sinusal, com padrão ao ECG de baixa voltagem e/ou padrão de pseudoinfarto.

TABELA 2 - Principais características individuais, ECG e dados laboratoriais dos 13 pacientes com amiloidose cardíaca associada à *TTR* avaliados no estudo

Caso	Idade, anos	Sexo	Genótipo	Número de familiares afetados	Sintomas na apresentação inicial	Sintomas extras cardíacos	Ritmo ao ECG	PR,ms	Baixa voltagem e/ou pseudo infarto	NT-proBNP (pg/ml)	Troponina (ng/L)
1	81	Masc	Val122Ile	6	DE	Sim	Sinusal	222	Não/Sim	1104	60
2	66	Masc	Val122Ile	-	DE, ortopneia e palpitação	Sim	Sinusal	230	Sim/Não	2989	103,4
3	66	Masc	Outros	-	DE	Sim	Sinusal	168	Sim/Sim	406	30
4	88	Fem	Val122Ile	1	DE	Sim	Sinusal	240	Sim/Sim	1372	70
5	80	Fem	Val30Met	2	Lipotimia	Sim	Sinusal	182	Não/Sim	736	11
6	74	Masc	Val30Met	1	Lipotimia	Sim	Sinusal	200	Não/Sim	-	-
7	70	Masc	Val30Met	0	Nenhum	Sim	Sinusal	200	Sim/Não	-	-
8	85	Masc	Val122Ile	0	DE	Sim	FA	-	Não/Sim	12421	-
9	74	Masc	Val30Met	0	Síncope, Lipotimia	Sim	MP	200	Sim/Sim	9041	16
10	66	Masc	Val122Ile	-	DE, palpitação	Sim	Sinusal	180	Sim/Não	674	47
11	70	Masc	Val122Ile	1	DE	Sim	Sinusal	200	Sim/Não	3532	16
12	44	Fem	Val30Met	4	DE, palpitação	Sim	Sinusal	300	Sim/Não	111	4,2
13	74	Masc	Val30Met	1	Síncope	Sim	Sinusal	264	Não/Não	-	39,4

Os achados ecocardiográficos foram avaliados em todos os participantes e estão representados na tabela 3. A maioria dos pacientes apresentou fração de ejeção (FE) preservada (>50%); 12 de 13 pacientes incluídos foram avaliados com ecocardiograma *speckle-tracking*, com SLG reduzido identificado em 11 pacientes (85%).

TABELA 3 - Parâmetros ecocardiográficos dos 13 pacientes com amiloidose cardíaca associada à TTR avaliados no estudo.

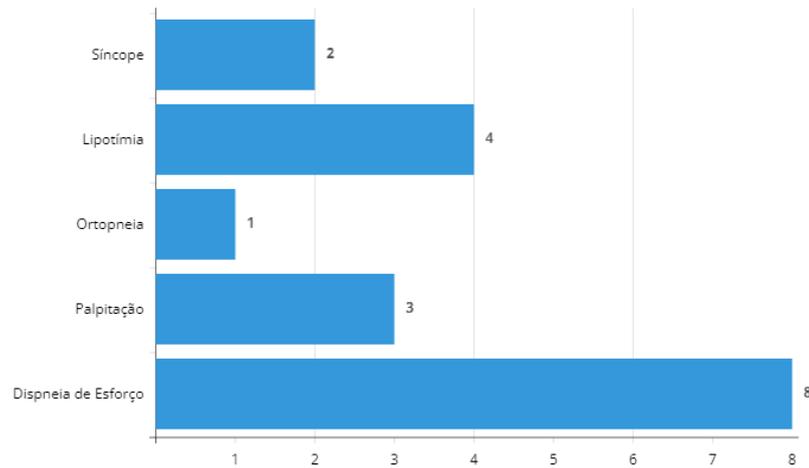
Caso	Aorta, mm	AE, mm	Espessura do SIV, mm	FE, %	SLG, %	Apical Sparing	Relação E/E'
1	29	41	13	57	-13	Sim	15
2	35	48	19	51	-	-	23,3
3	32	47	12	55	-16	Sim	14
4	29	31	13	62	-17,3	Sim	-
5	36	45	16	69	-17,8	Sim	18
6	39	36	12	62	-13	-	9
7	33	28	13	65	-7,7	Sim	-
8	36	-	14	21	-10,8	Sim	25
9	37	38	21	51	-8,8	Sim	32
10	34	52	13	54	-14,5	Sim	-
11	40	54	16	41	-9,5	Sim	14
12	26	33	12	63	-22,3	Não	5
13	20	49	19	54	-13	Sim	23

Dados ecocardiográficos dos pacientes portadores da mutação da proteína TTR acompanhados no setor de cardiologia do HUGG. AE: átrio esquerdo; SIV: espessura diastólica do septo interventricular; Relação E/E': relação da onda E pela onda E'; FE: fração de ejeção; SLG: strain longitudinal global. Os parâmetros SLG e AE foram avaliados em 12 participantes. O parâmetro Apical Sparing foi avaliado em 11 participantes. O parâmetro relação E/E' foi avaliado em 10 participantes.

Na avaliação cardiológica, 12 participantes apresentaram sintomatologia no momento do diagnóstico, associados ou não a sintomas extracardíacos, sendo a dispnéia de esforço a mais presente, representando 61,5% da amostra. Síncope e lipotímia também foram frequentemente observados, sendo em geral o motivo de

busca por acompanhamento médico para iniciar a investigação, haja vista o efeito comprometedor desses sintomas nas atividades diárias do paciente.

FIGURA 2 - Principais sintomas apresentados ao diagnóstico



Entre os casos estudados, 11 participantes apresentaram valores de SLG <20%, representando 85% da amostra, sugerindo importante correlação dos casos descritos por esse estudo com um quadro de IC. Apesar da importante alteração observada nos valores de SLG, nota-se que apenas 2 participantes apresentaram fração de ejeção reduzida, corroborando a disposição dos pacientes com ATTRv a apresentar insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. (ICFEp).

FIGURA 3 - Correlação entre a Fração de Ejeção e Strain longitudinal global.

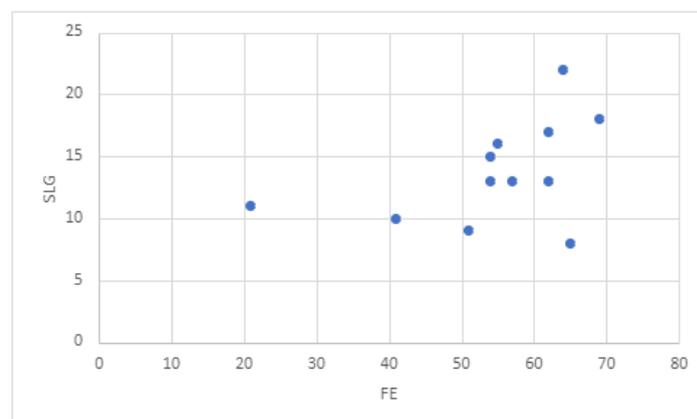
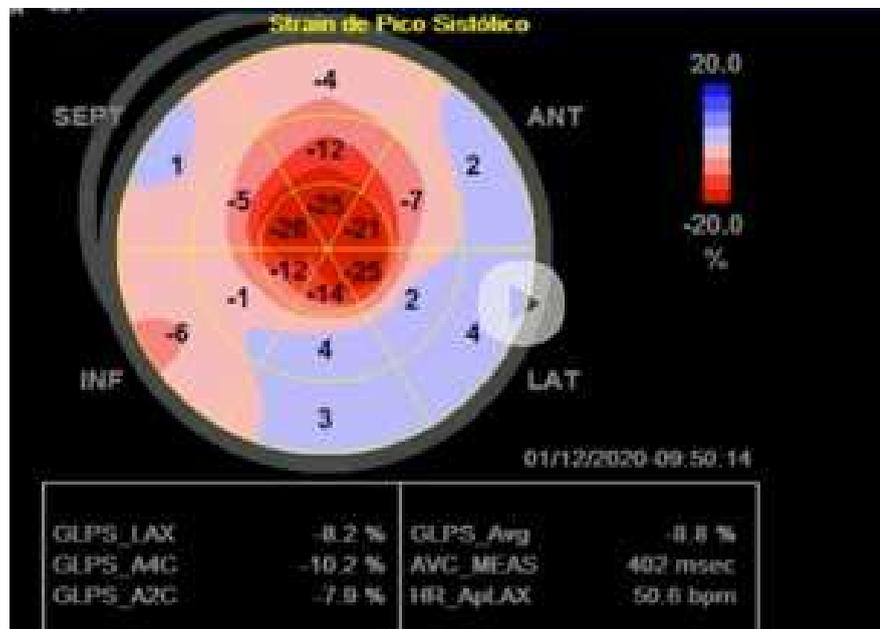


Gráfico de dispersão entre FE (eixo das abscissas) e SLG em valores absolutos (eixo das ordenadas). FE: Fração de ejeção; SLG: Strain Longitudinal Global.

A análise do strain longitudinal global (SLG), obtido pelo ECO, permite a construção de um mapa resultante com todos os segmentos do ventrículo esquerdo, representados em um formato chamado "*bull's-eye*". Tal mapa permite avaliar, dentre outras, a presença de um padrão denominado "*apical sparing*", o qual se refere à redução do componente longitudinal nas porções mediobasais, preservando a porção apical, determinando a presença de uma cardiomiopatia hipertrófica (4). Veja-se, por exemplo, o mapa de um participante do estudo na figura 4.

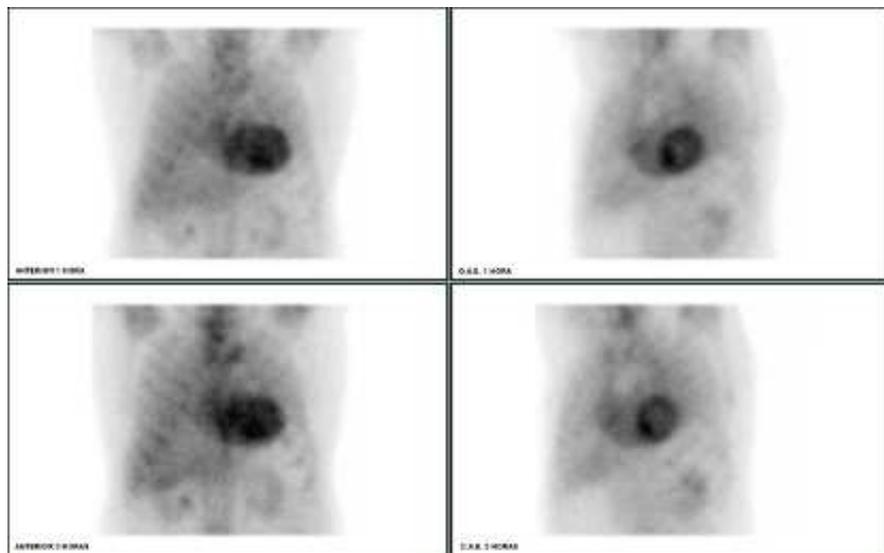
FIGURA 4 - Imagem do "*Bullseye*" referente ao SGL demonstrando aspecto sugestivo de *apical sparing*



Fonte: Do autor. Dados coletados no prontuário físico de paciente, no HUGG

Um total de 10 pacientes foram avaliados com cintilografia-PYP, sendo todos resultados positivos (grau de Perugini 2 ou 3). Um exemplo de captação positiva encontra-se demonstrado na figura 5.

FIGURA 5 - Imagem de Cintilografia-PYP demonstrando grau 3 de Perugini



Fonte: Do autor. Dados coletados no prontuário físico de paciente, no HUGG

Dados referentes à avaliação por RMC foram disponíveis em 5 pacientes (38%). Todos os pacientes avaliados apresentavam padrão de RTG característico com VEC elevado (mediana 43%, IQ 36 a 58%).

6.DISSCUSSÃO

Apresentamos nesse estudo de caso, 13 pacientes com acometimento cardíaco associada a ATTRv. Os casos foram caracterizados individualmente em relação às características clínicas, laboratoriais, eletrocardiográficas e estudos de imagem cardíaca. Além disso, destacamos também algumas características mais frequentes considerando o grupo avaliado.

Do ponto de vista genético, há mais de 120 variantes patogênicas identificadas no gene *TTR* (2). Nesse sentido, algumas variantes são mais relacionadas à neuropatia, tal qual a Val30Met, enquanto outras são mais relacionadas à cardiomiopatia, como Val122Ile, Ile68Leu e Thr60Ala (4). Em relação às mutações relacionadas à ATTRv, esse estudo apresentou proporções iguais entre as principais mutações, Val30Met e Val122Ile com 46,1%, seguidas de outros com 7,6%, enquanto, de maneira geral, outros estudos compreendem a Val30Met como a mutação relacionada à ATTRv mais disseminada no mundo, sendo endêmica em países com forte relação migracional com o Brasil, tais como Portugal e Japão (4,12,13,14,15,16,17). Dessa maneira, Simões MV, et al. (4) descreve a Val30Met como a provável mais comum do Brasil, em decorrência da intensa presença dessas populações endêmicas no país. Outro estudo, publicado em 2022 pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), avaliou 105 pacientes e, desses, as mutações mais prevalentes foram a Val122Ile (45,6%) e a Val30Met (40,3%) (16). Tais dados, a despeito dos outros estudos, concordam com maior relevância com o presente estudo.

Em relação às características demográficas, encontramos 77% dos indivíduos do sexo masculino. Paralelamente, a literatura relacionada à amiloidose cardíaca descreve uma equivalência entre os sexos, com discreta maioria em homens para com as mulheres (8,12). Porém, ASH, S. et al. (18) descreve uma predominância relevante do sexo masculino (76-86%), tal qual esse estudo. Essa inconsistência pode depender da localização do estudo, assim como ao acesso da população estudada aos serviços de saúde e à disposição cultural do homem à busca por assistência quando necessário. Haja vista a amiloidose ser uma doença subnotificada, muitos dados epidemiológicos permanecem ainda dissidentes.

No que tange o acometimento cardíaco, a ATTRv causa um

comprometimento da função diastólica, que leva a uma insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, em decorrência da infiltração da matriz extracelular cardíaca pelas fibrilas amiloides, resultando em sintomas decorrentes dessa IC (3). Esse estudo apresentou como principal sintoma no diagnóstico a dispneia (61,5%), seguida por lipotimia (30,7%), palpitação (23%) e síncope (15,3%). Tais dados mostram-se assertivos com outros estudos que também avaliaram esses parâmetros, os quais evidenciam o sintoma mais prevalente como o de dispneia, isolada ou muitas das vezes associada a outros sintomas como síncope, tontura ou neuropatia (4,16,17).

Em relação aos exames complementares realizados na investigação da ATTRv, o eletrocardiograma (ECG) é um exame de baixo custo muito utilizado e, a partir desse, o presente estudo observou sinais de baixa voltagem em 61,5% da amostra e padrão de pseudoinfarto em 53,8% dos casos. Além disso, um paciente (7,7%) apresentou ritmo de fibrilação atrial. Outros estudos apresentaram principalmente alterações com sinais de baixa voltagem (variando entre 19,6 a 40%) e padrão de pseudoinfarto (variando entre 20 e 70%), pela ausência de progressão de ondas R em derivações precordiais (4,17,18). O estudo já previamente citado, publicado pela SBC, observou que 20% dos pacientes estudados apresentavam ritmo diferente ao sinusal, sendo a fibrilação atrial (FA) a mais encontrada (16). Tal cenário se mostra próximo aos dados compartilhados pela literatura, apesar desse estudo exibir maior frequência dos sinais de baixa voltagem, quando comparado ao padrão de pseudoinfarto, o qual se mostra predominante nos outros estudos.

Os dados ecocardiográficos desse estudo demonstraram que 85% dos pacientes apresentaram fração de ejeção preservada, 60% com aumento de pressão de enchimento ventricular e 85% apresentou redução do SLG com padrão de *apical sparing*. A literatura relacionada à amiloidose cardíaca evidencia principalmente uma fração de ejeção preservada, associada a um espessamento de septo interventricular (SIV), aumento das dimensões atriais, disfunção diastólica e aumento da pressão de enchimento ventricular (16,17,18) - representado pela razão $E/E' > 15$ (19). Além disso, observou-se também um padrão de *apical sparing* associado a uma redução do strain longitudinal global (2,16,17,18). Portanto, ao comparar os achados, pode-se observar uma alta consonância entre os resultados, corroborando a frequência dessas manifestações ao investigar a

ATTRv por meios ecocardiográficos, fato que evidencia a importância desse exame para um diagnóstico mais acurado.

Dados de RMC foram disponíveis em apenas 5 casos (38%). Em nosso estudo, isso se justifica pela dificuldade de acesso dos pacientes a esse exame, assim como a indisponibilidade da realização de tal na rede pública. No entanto, na avaliação de VEC miocárdico, todos apresentaram aumento desse parâmetro (mediana 43%), que em condições normais se apresenta entre 22 e 27% (20). Outrossim, ao investigar o padrão de realce tardio, a apresentação mais comum foi a de padrão não isquêmico e os aspectos mediobasais, difusos de VD, VE e AE e mesocárdio-subendocárdica. Nos demais estudos, observou-se na maioria dos casos um aumento do VEC, em decorrência do depósito proteico das fibrilas, que torna por causar uma atração osmótica por água para o meio extracelular. Além disso, o contraste gadolínio, que atravessaria o espaço extracelular sem atrasos, passa ter seu trânsito retido, fazendo com que o miocárdio realce. Nesse cenário, observa-se um padrão de realce tardio principalmente subendocárdico e transmural, sendo de padrão não isquêmico em geral (16,17,18). Dessa forma, observa-se uma proximidade entre os resultados objetivos para com a literatura, tendo suas variações de localização dependentes de onde as fibrilas amiloides se depositaram majoritariamente.

A cintilografia PYP-99mTc tem se mostrado um importante método diagnóstico para amiloidose cardíaca associada a ATTRv, principalmente para diferenciá-lo da AL, que apresenta prognóstico e conduta radicalmente diferentes. Nesse estudo, 77% da amostra realizou o exame e todos os pacientes apresentaram critério de Perugini 2 ou 3. Pode-se afirmar a grande relação positiva desses resultados com outros estudos, que também associaram os pacientes com diagnóstico de amiloidose cardíaca associada a ATTRv a resultados de cintilografia com critério de Perugini com valores de 2 ou 3, assim como a relevância da cintilografia PYP-99mTc para o correto diagnóstico da ATTRv, contribuindo para afastar diagnósticos diferenciais (11,12,16). No entanto, considerando o grupo de pacientes avaliados, já com rastreio genético positivo para ATTRv, observamos que tanto a cintilografia quanto a RMC foram úteis porém não essenciais ao diagnóstico uma vez que os demais diagnósticos diferenciais são menos prováveis nesses casos.

Esse estudo apresenta algumas limitações, entre as quais destacamos uma

avaliação retrospectiva com número de amostra reduzido, assim como a heterogeneidade das fontes realizadoras dos exames e a dificuldade de acesso a exames específicos pelos pacientes, o que pode ter causado uma subavaliação aos diagnósticos.

7.CONCLUSÃO

Nesse estudo, construiu-se uma série de casos relacionados à ATTRv, com descrições detalhadas, em que foi possível relatar as manifestações clínicas e análise de exame de imagens apresentadas pelos pacientes estudados, cujo direcionamento era o acometimento cardíaco. Foi possível apresentar os achados clínicos, laboratoriais e de imagem mais sugestivos que podem ser encontrados nos exames complementares, correlacionando com o que já foi descrito na literatura.

Tais resultados mostram-se de suma importância para os profissionais de saúde, ao permitir observar as semelhanças e diferenças fenotípicas dos pacientes diante de cada mutação relacionada à ATTRv, assim como permitir um olhar minucioso aos exames complementares, os quais apresentam características muito específicas para a ATTRv.

Reitera-se, portanto, que esse estudo de casos destaca inúmeros aspectos valiosos para a correta investigação dessa doença, a qual por muitas vezes mostra-se negligenciada e requer um alto grau de suspeição clínica. Diante disso, mostra-se crucial reforçar a necessidade de reconhecer a heterogeneidade e o desafio da amiloidose para proporcionar ao paciente um diagnóstico precoce e um melhor desfecho para uma doença tratável.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Quagliato PC, Segundo Neto EMV, Assef JE, Barretto RB de M, Correia E de B, Savioli Neto F, et al. What's new in cardiac amyloidosis? ARQ BRAS DE CARDIOL - IMAGEM CARDIOVASC [Internet]. 2018;31(3). Disponível em: <http://departamentos.cardiol.br/dic/publicacoes/revistadic/revista/2018/portugues/Revista03/revista-abc-imagem-revisao-3103-amilodoise-portugues.pdf>
2. Picken MM. The pathology of amyloidosis in classification: A review. Acta Haematol [Internet]. 2020 [citado 22 de fevereiro de 2024];143(4):322–34. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32392555/>
3. Fernandes A, Caetano F, Almeida I, Paiva L, Gomes P, Mota P, et al. Amiloidose cardíaca – abordagem diagnóstica, a propósito de um caso clínico. Rev Port Cardiol [Internet]. 2016;35(5):305.e1-305.e7. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2016.01.004>
4. Simões MV, Fernandes F, Marcondes-Braga FG, Scheinberg P, Correia E de B, Rohde LEP, et al. Posicionamento sobre Diagnóstico e Tratamento da Amiloidose Cardíaca – 2021. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2021;117(3):561–98. Disponível em: https://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/0066-782X-abc-117-03-0561/0066-782X-abc-117-03-0561.x88402.pdf
5. Gonzalez-Duarte A, Ulloa-Aguirre A. A brief journey through protein misfolding in transthyretin amyloidosis (ATTR amyloidosis). Int J Mol Sci [Internet]. 2021 [citado 22 de fevereiro de 2024];22(23):13158. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34884963/>
6. Costa MZ da, Barenco BP de M, Barenco BP de M, Siqueira EC de. Amiloidose cardíaca. Acervo Médico [Internet]. 2023 [citado 22 de fevereiro de 2024];23(4):e12000. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/medico/article/view/12000>
7. Capeline LS [unifesp]. Avaliação da função ventricular pelo strain sistólico por ecocardiograma bidimensional na amiloidose hereditária transtirretina em indivíduos sem sintomas cardíacos. 2023 [citado 22 de fevereiro de 2024]; Disponível em: <https://repositorio.unifesp.br/handle/11600/67423>
8. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon B-G, Ikeda S-I, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2013;8(1):31. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-8-31>
9. Banypersad SM, Moon JC, Whelan C, Hawkins PN, Wechalekar AD. Updates in cardiac amyloidosis: A review. J Am Heart Assoc [Internet]. 2012 [citado 22 de fevereiro de 2024];1(2). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23130126/>

10. Monteiro BR, Fonseca-Neto OCL da. POLINEUROPATIA AMILOIDÓTICA FAMILIAR: UMA REVISÃO DE LITERATURA. *bjt* [Internet]. 2021;24(4):19–27. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.53855/bjt.v24i4.430>
11. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RMT, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99m Tc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2005 [citado 22 de fevereiro de 2024];46(6):1076–84. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16168294/>
12. Alencar Neto, A. C. Cafezeiro, C. R. F Bueno, B. V. K. Rissato, J. H. Oliveira, F. C, Alencar Filho, et al. Características clínicas e exames complementares em uma coorte de paciente com Amiloidose [Internet]. 2020 [citado 22 de fevereiro de 2024]; Congresso Virtual de Cardiologia SOCESP 2020. Disponível em: <http://soces2020.com.br/trabalho/resumo/1439>
13. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation* [Internet]. 2012 [citado 22 de fevereiro de 2024];126(10):1286–300. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22949539/>
14. Wilczek HE, Larsson M, Ericzon B-G, on behalf of reporting members of the FAPWTR. Long-term data from the familial amyloidotic polyneuropathy world transplant registry (FAPWTR). *Amyloid* [Internet]. 2011 [citado 22 de fevereiro de 2024];18(sup1):193–5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21838484/>
15. Masciarelli Pinto I, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia do Estado de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil, Poggio Smanio PE, de Andrade Vilela A, Cestari Quagliato P, Medeiros Vieira Segundo Neto E, et al. AMILOIDOSE CARDÍACA: AINDA UMA DOENÇA RARA? *Rev SOCESP* [Internet]. 2021;31(2):187–97. Disponível em: <https://fi-admin.bvsalud.org/document/view/4byaw>
16. Fernandes F, Alencar AC de Neto, Bueno BVK, Cafezeiro CRF, Rissato JH, Szor RS, et al. Perfil Clínico, Laboratorial e de Métodos de Imagem na Amiloidose Sistêmica em um Centro de Referência Cardiológico Brasileiro. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2021 [citado 22 de fevereiro de 2024];118(2). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35262576/>
17. Gomes Rocha Júnior JL, Christus University Center, Rocha Liberato IL, Ferreira Lopes L, Queiroz Rocha LM, Bezerra Rocha Liberato C, et al. Cardiac Amyloidosis: Infiltrative Cardiomyopathy with Restrictive Hemodynamic Behavior – Case Report. *Arq Bras Cardiol: Imagem Cardiovasc* [Internet]. 2021;34(2). Disponível em: http://departamentos.cardiol.br/dic/publicacoes/revistadic/revista/2021/ingles/Revista02/L3_RELATO%20DE%20CASO_ABC162_ingles.pdf
18. Ash S, Shorer E, Ramgobin D, Vo M, Gibbons J, Golamari R, et al. Cardiac amyloidosis-A review of current literature for the practicing physician. *Clin Cardiol* [Internet]. 2021 [citado 22 de fevereiro de 2024];44(3):322–31. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33595871/>

19. Avaliação da função e estrutura ventricular esquerda. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2009 [citado 22 de fevereiro de 2024];93(6):265–73. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/8pgqf8Z9pDv9nKDJhxYt9nt/?lang=pt>
20. Macedo Esmeraldo Barbosa P, Hospital do Coração, Magalhães TA. O Papel da Ressonância Magnética Cardíaca em Pacientes com Amiloidose e Estenose Aórtica. Arq Bras Cardiol: Imagem Cardiovasc [Internet]. 2022;35(4). Disponível em: https://www.abcimaging.org/wp-content/uploads/articles_xml/2675-312X-dic-35-04-eabc320/2675-312X-dic-35-04-eabc320-pt.pdf

