

Amiloidose

Atenção aos detalhes é essencial na hora de descobrir uma doença rara

Estima-se que no Brasil 13 milhões de pessoas sejam afetadas por alguma doença rara. Parece pouco, mas para os pacientes raros, é muito importante evitar o diagnóstico tardio, iniciar o tratamento e ter a oportunidade de viver com mais qualidade.¹

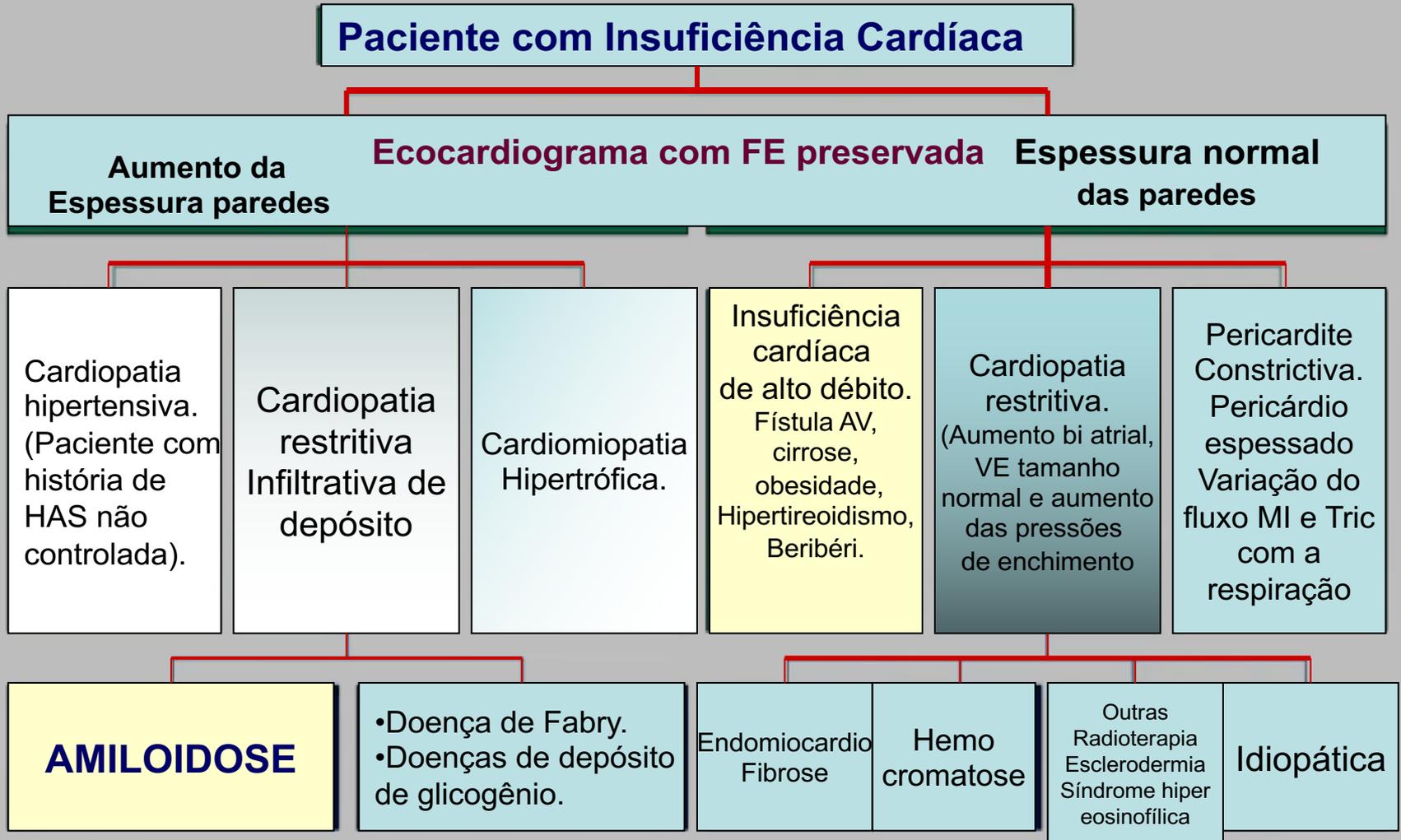
Amiloidose é uma doença rara em que proteínas dobradas de forma anormal formam fibrilas de amiloide que se acumulam em vários tecidos e órgãos, às vezes levando à disfunção ou insuficiência do órgão e morte. Os sintomas e a gravidade da Amiloidose dependem de quais órgãos vitais foram afetados.



Fluxograma Para Diagnóstico de pacientes com insuficiência cardíaca e FE preservada



Modificado por Pereira, N. Let al .JACC 2018



Amiloidoses



- São um grupo heterogêneo de distúrbios, caracterizados pelo depósito de proteínas insolúveis nos tecidos, o que impacta a estrutura e a função desses tecidos.
- Já foram identificadas 30 proteínas causadoras e a doença é classificada de acordo com a proteína envolvida.

• **Formais mais comuns:**

1. Amiloidose AL ou primária

Deposição excessiva de fragmentos de imunoglobulina de cadeia leve.

2. Amiloidose AA ou secundária

Presença de níveis elevados de proteína amilóide **A** como resposta a infecções e inflamações.

3. **Amiloidose ATTR** – Acúmulo de Transtirretina (TTR)

3 a. Tipo selvagem: ATTRwt - Também conhecida como senil. Doença de início tardio que afeta principalmente o coração.

3 b. Tipo hereditário ATTRh: Afeta múltiplos órgãos (coração, sistema nervoso, TGI, Rins).

Amiloidose Cardíaca



Cardiomiopatia restritiva causada pelo acúmulo de depósitos de proteínas mal dobradas no miocárdio, denominada de fibrilas amilóides.

A Amiloidose cardíaca possui 2 tipos de proteínas precursoras:

1. Cadeia leve de imunoglobulina monoclonal tipicamente produzida por células plasmáticas da medula óssea (AL) e 30 a 50% dos casos tem acometimento cardíaco.

2. Transtirretina (TTR), uma proteína de transporte no soro para o hormônio Tireoidiano e Retinol e é sintetizada principalmente no fígado.) Proteína de ligação).

Amiloidose Cardíaca

Existe 2 tipos de Amiloidose ATTR

1. ATTR herdada com característica autossômica dominante com penetrância variável causada por variantes patogênicas no gene da Transtirretina (ATTRm) também chamada de ATTRh (hereditária).
2. ATTRwt - (Proteína transtirretina do tipo selvagem), anteriormente chamada de amiloidose cardíaca senil.
Mais comum nos homens maior de 65 anos, IC com FE preservada, estenose aórtica.





Fisiopatologia da Amiloidose Hereditária ATTRh



A ATTRh é uma doença rara, progressiva e fatal.

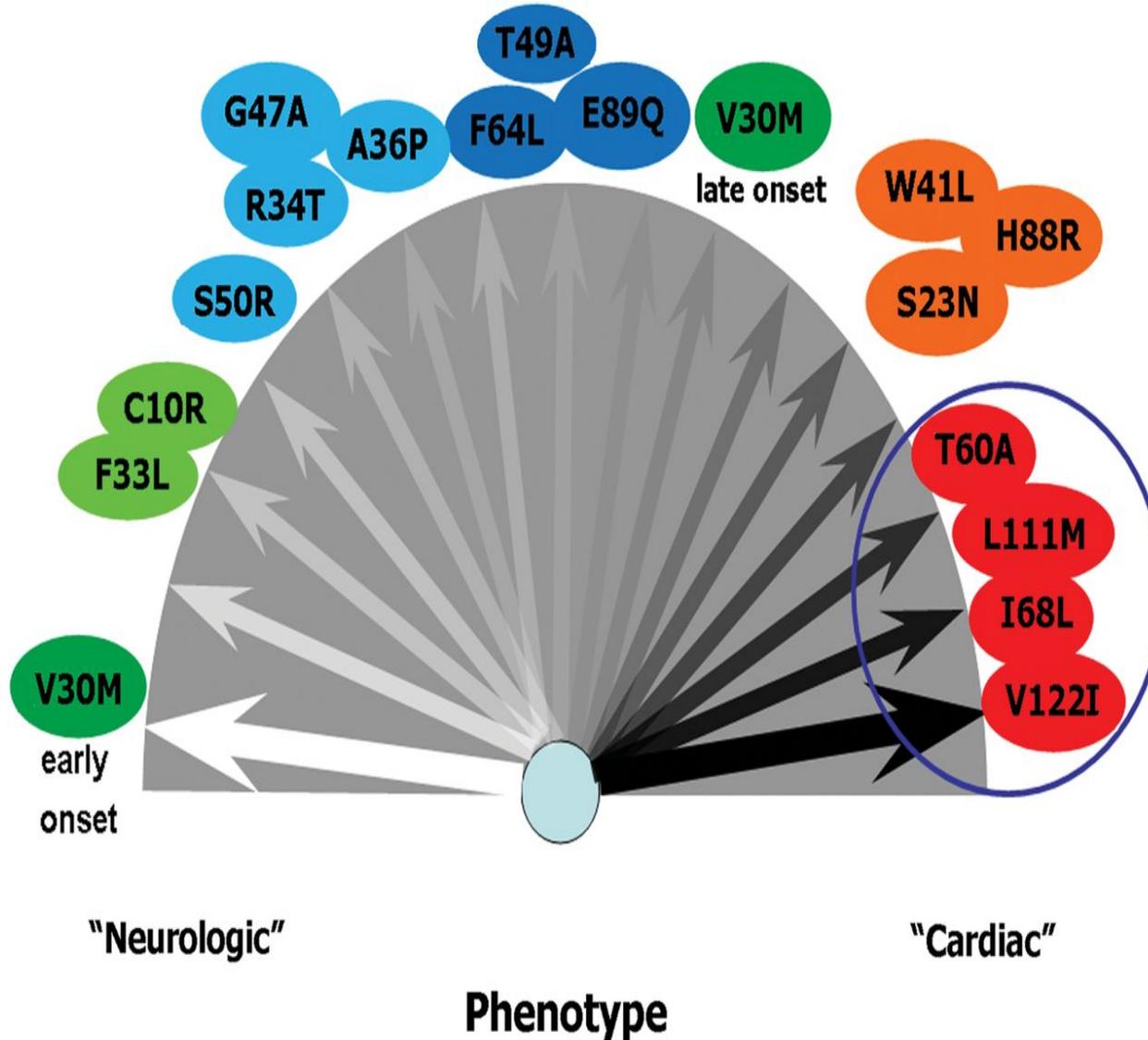
A TTR é uma proteína sintetizada e secretada principalmente pelo fígado que transporta Tiroxina (T4) e retinol (Vitamina A).

As mutações genéticas alteram o formato dessas proteínas, que se dobram e agregam, formando fibras rígidas e lineares (**fibrilas amilóides insolúveis**) que se acumulam nos órgãos e tecidos, principalmente em nervos periféricos, coração, TGI, rins, olhos e SNC. Já foram identificadas mais de 120 mutações e a expressão fenotípica varia amplamente desde o envolvimento quase que exclusivamente neurológico até exclusivamente cardíaco.



ATTRh

Fenótipos Mistos, Neurológicos e Cardíacos São Comuns





Amiloidose

Fenótipos Mistos, Neurológicos e Cardíacos são Comuns

A mutação V122I está relacionada a doença cardíaca em 97% dos pacientes, porém mais da metade também apresenta sinais e sintomas de síndrome do túnel do carpo e neuropatia sensoriais. Da mesma forma, embora a mutação da V30M esteja predominantemente relacionada a polineuropatia, muitos pacientes apresenta envolvimento cardíaco, além de outros sintomas como acometimento do TGI.



Amiloidose Hereditária Associada a Transtirretina

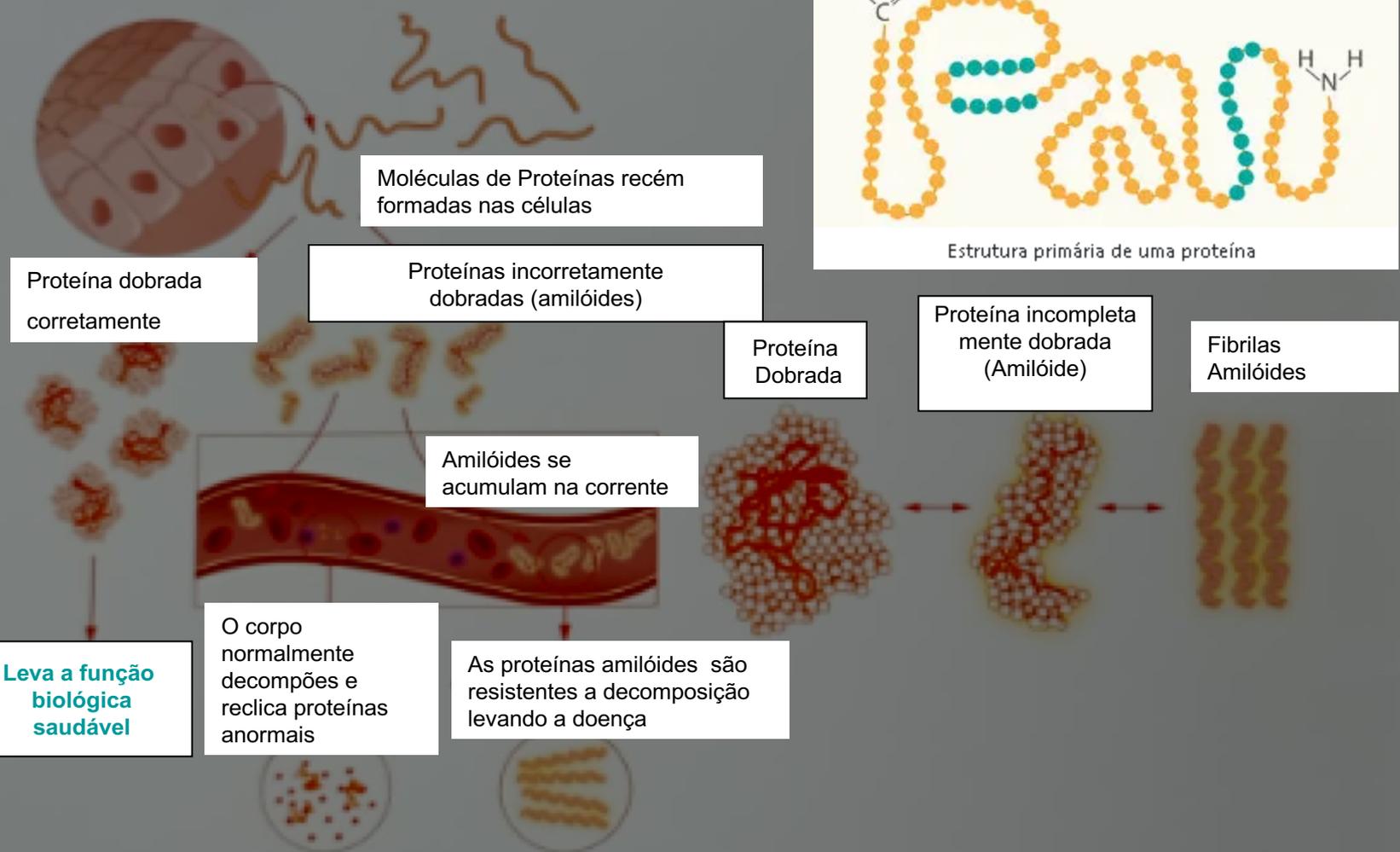


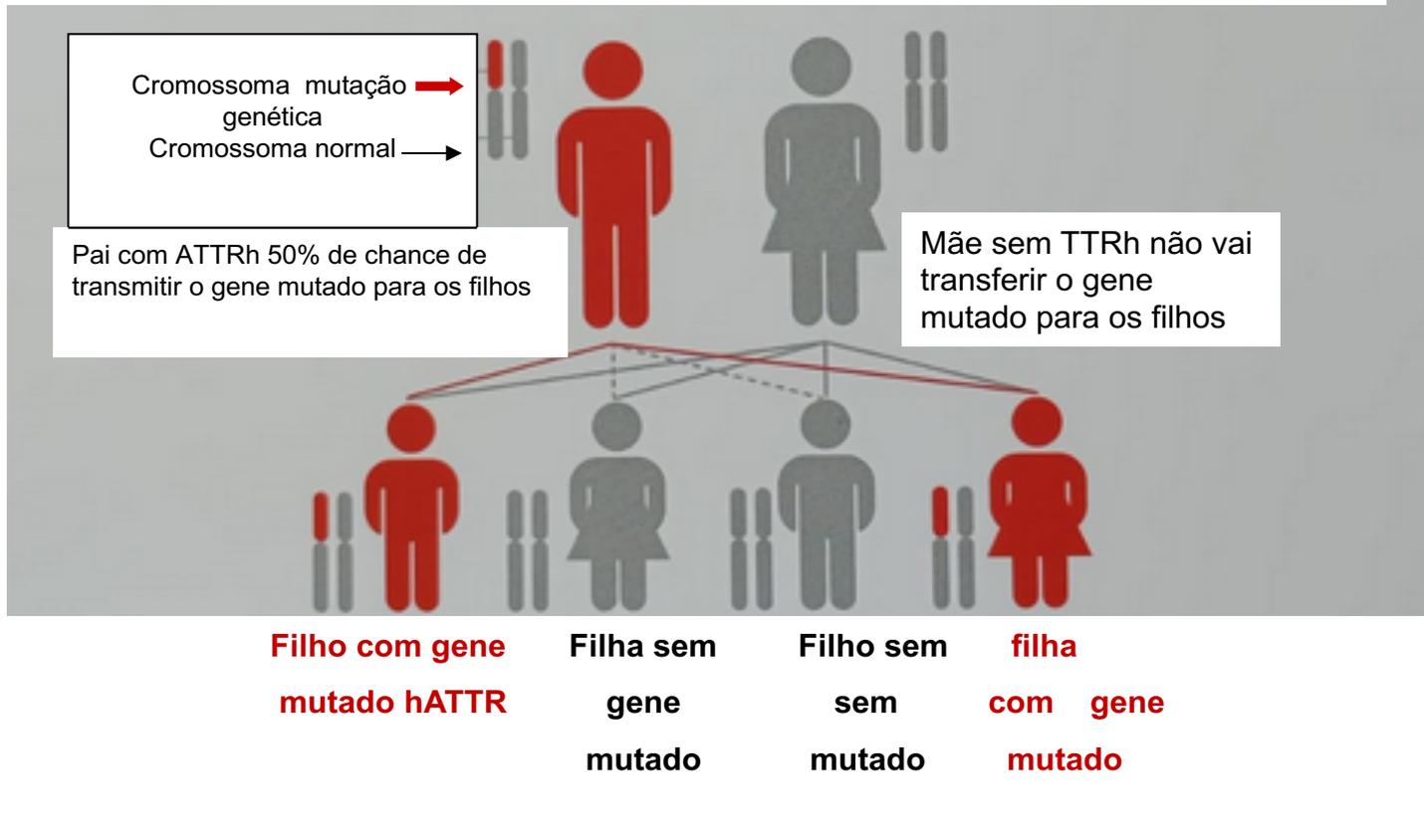
Figura 1. Formação das fibrilas amiloides.

Adaptada de: Amyloidosis Support Groups, 2013.² [acesso em 17 nov 2018]. Disponível em: http://amyloidosisupport.org/AmyloidAware_Portuguese.pdf.ci



Aspectos Genéticos

A ATTRh é uma condição Autossômica dominante, ou seja, é necessário receber apenas uma cópia do gene mutado de um dos pais para desenvolver a doença, com 50% de chance de herdar a mutação.



Amiloidose Transtirretina

Manifestações Oculares

Opacidade do Vítreo
Glaucoma
Vasos conjuntivais anormais
Anormalidades palilares

Proteinúria
Insuficiência Renal

Síndrome do Túnel do Carpo
Bilateral
Com histórico Familiar

Neuropatia Autonômica
Hipotensão Ortostática
Infecções urinárias(Retenção)
Disfunção sexual
Transpiração anormal.

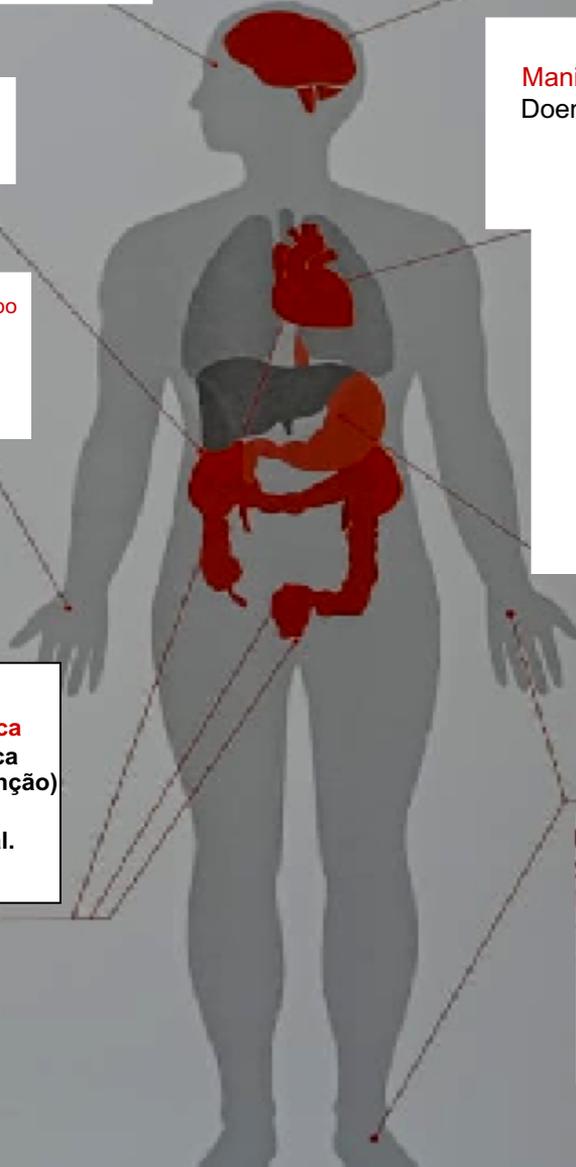
Sistema Nervoso Central
Demência Progressiva
Cefaléia
Ataxia
Convulsões
Paraparesia espástica
AVC

Manifestações Cardiovasculares
Doença do sistema de condução
Miocardiopatia
Arritmias

Manifestações SGI
Náusea e Vômito
Saciade precoce
Diarréia e constipação em
períodos alternados.
Perda de peso

**Neuropatia sensitivo
motora
periférica**

Dificuldade para andar
Fraqueza Muscular
Dor neuropática



Amiloidose



Idade e Gênero

- As manifestações clínicas normalmente se desenvolvem entre 30 e 50 anos de idade e afeta igualmente homens e mulheres.

No entanto, a ATTRh com cardiopatia geralmente tem início tardio e é mais observada em pacientes com 60 anos de idade ou mais , principalmente em homens.

- A idade média de início dos sintomas varia de acordo com o país .

Brasil 31 anos

Portugal 32 anos

EUA 68 anos

Amiloidose Cardíaca



O entusiasmo sobre a Amiloidose TTR cresceu como resultado de três áreas simultâneas de avanço:

1. As técnicas de imagem que permitem um diagnóstico não invasivo preciso sem a necessidade de biópsias endomiocárdicas confirmatórias.
2. Estudos observacionais indicam que o diagnóstico de ATTR pode ser sub-reconhecido em uma proporção significativa de pacientes com insuficiência cardíaca.
3. Com base na elucidação dos mecanismos de formação de amilóide, terapias agora são aprovadas para o tratamento de ATTR. A terapia ATTR pode ser mais eficaz quando administrado antes de disfunção cardíaca e assim a identificação precoce de indivíduos afetados com testes não invasivos disponíveis são essenciais.



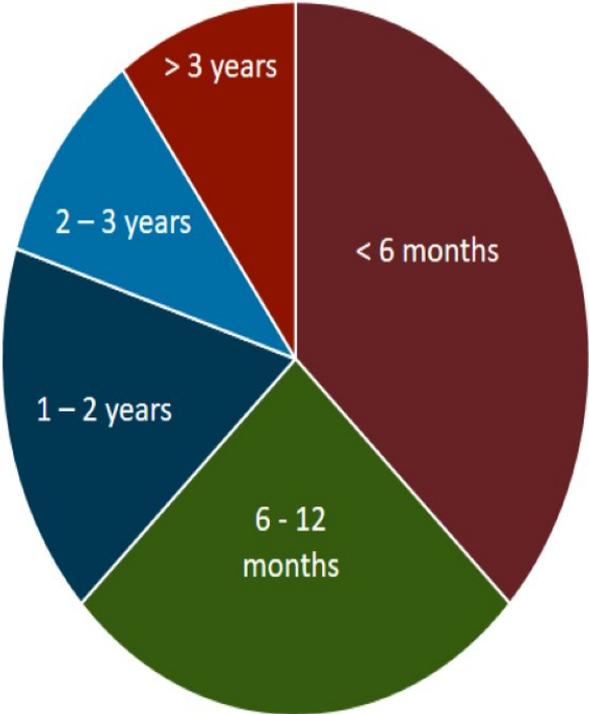
Amiloidose – Acometimento cardíaco

Tipo Amiloidose	Proteína	Hereditário	Acometimento Cardíaco
AL	Imunoglobulina leve	não	70%
ATTRwt	Transtirretina	não	100%
ATTRh	Transtirretina	Sim	70 a 100%

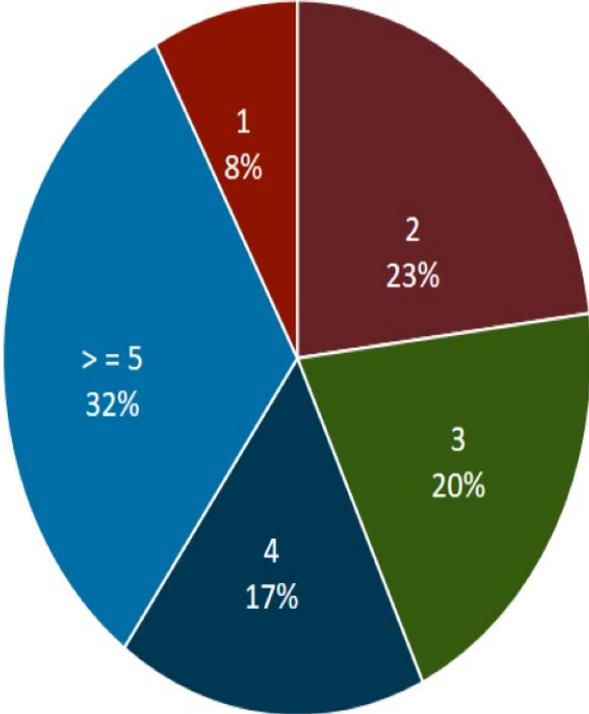


Delays in the Diagnosis of AL Amyloidosis

Symptoms to diagnosis



Numbers of doctors visited



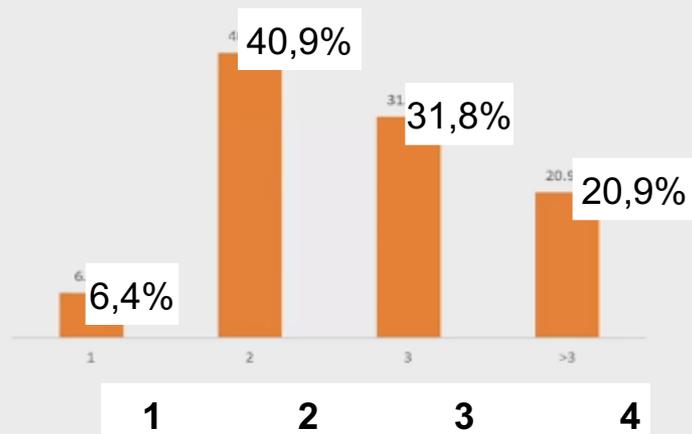
Lousada I, et al. *Adv Ther.* 2015;32(10):920-928.

Amiloidose

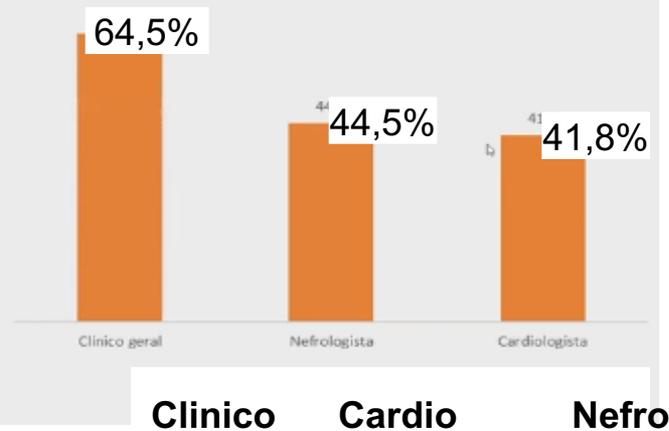


“Jornada” do paciente do início dos sintomas até o diagnóstico

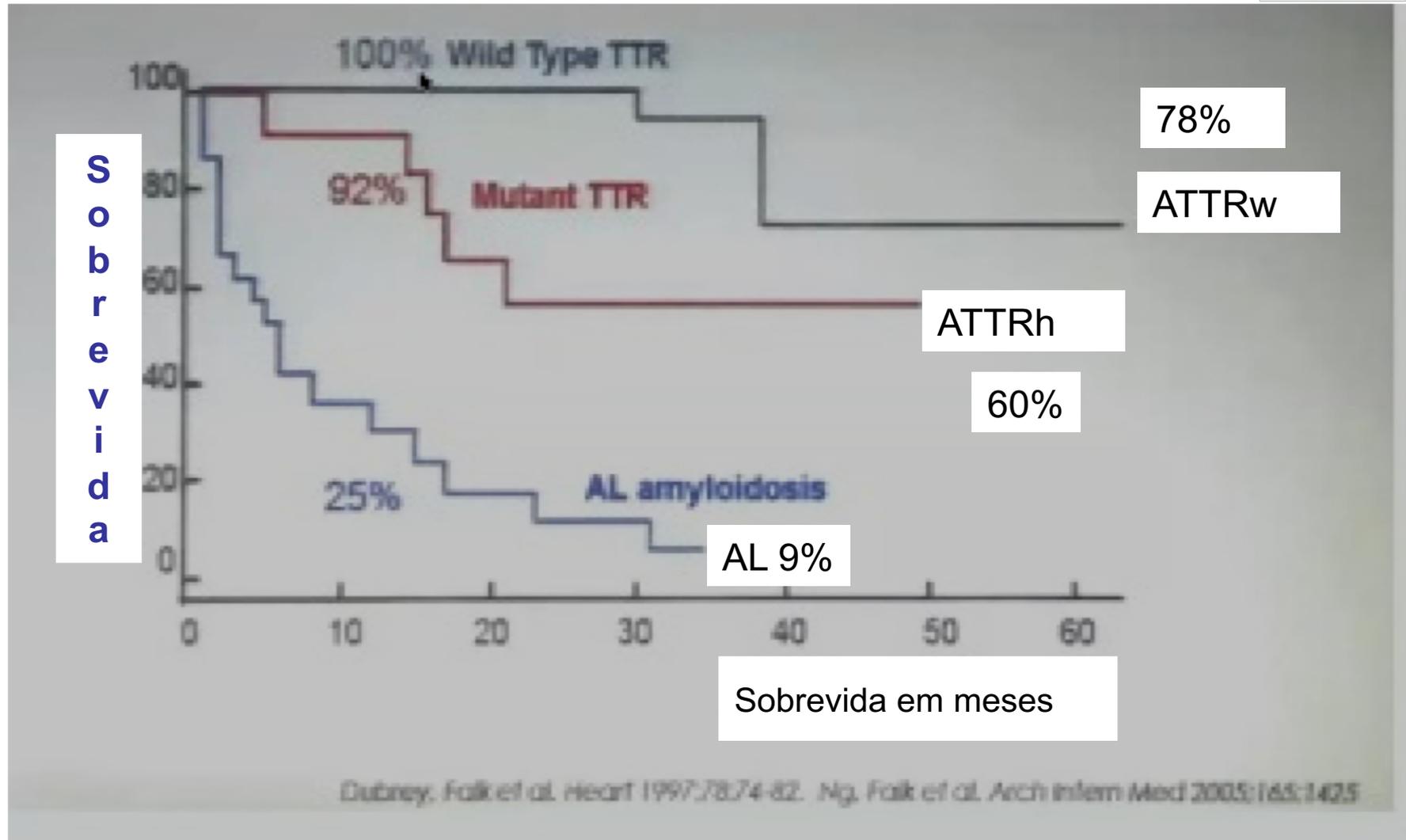
Número de especialistas consultados



Tipos de especialistas consultados



Amiloidose Sobrevida Sem Tratamento



Suspeita do Diagnóstico – Seleção dos pacientes para investigação

**Espessamento da
parede do VE
≥ 12 mm**

+

**≥ 1 dos
Achados**

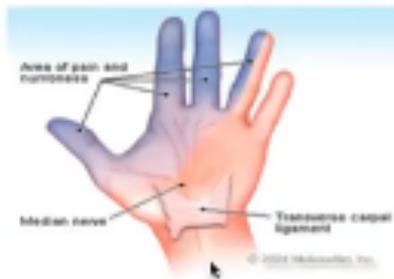
- Insuficiência cardíaca ≥ 65 anos
- Estenose aórtica ≥ 65 anos
- Hipotensão ou normotensão em previamente hipertensos
- Disfunção autonômica
- Neuropatia periférica
- Proteinúria
- Púrpura Peri orbitária
- Síndrome do túnel carpo bilateral
- Ruptura do tendão do bíceps
- Achados ecocardiográficos
- Achados na ressonância
- Redução da voltagem dos “QRS”
- Pseudo ondas “Q” no ECG
- Distúrbios de condução
- Possível historia familiar



Amiloidose Selvagem

ATTRwt ou Selvagem

Síndrome do Túnel do Carpo



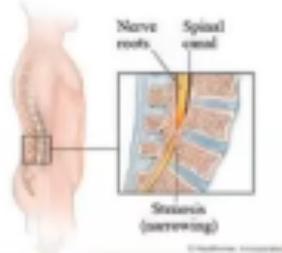
Ruptura do Tendão do Bíceps



Cardiomiopatia



Estenose do Canal Medular



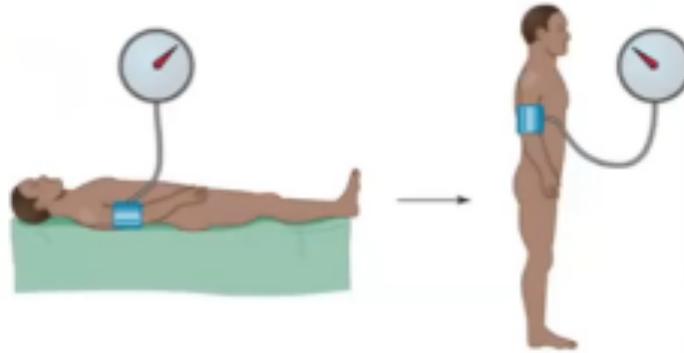
Doença do sistema de
condução

Amiloidose ATTRh - Manifestações

Polineuropatia



Neuropatia autonômica



Cardiomiopatia IC

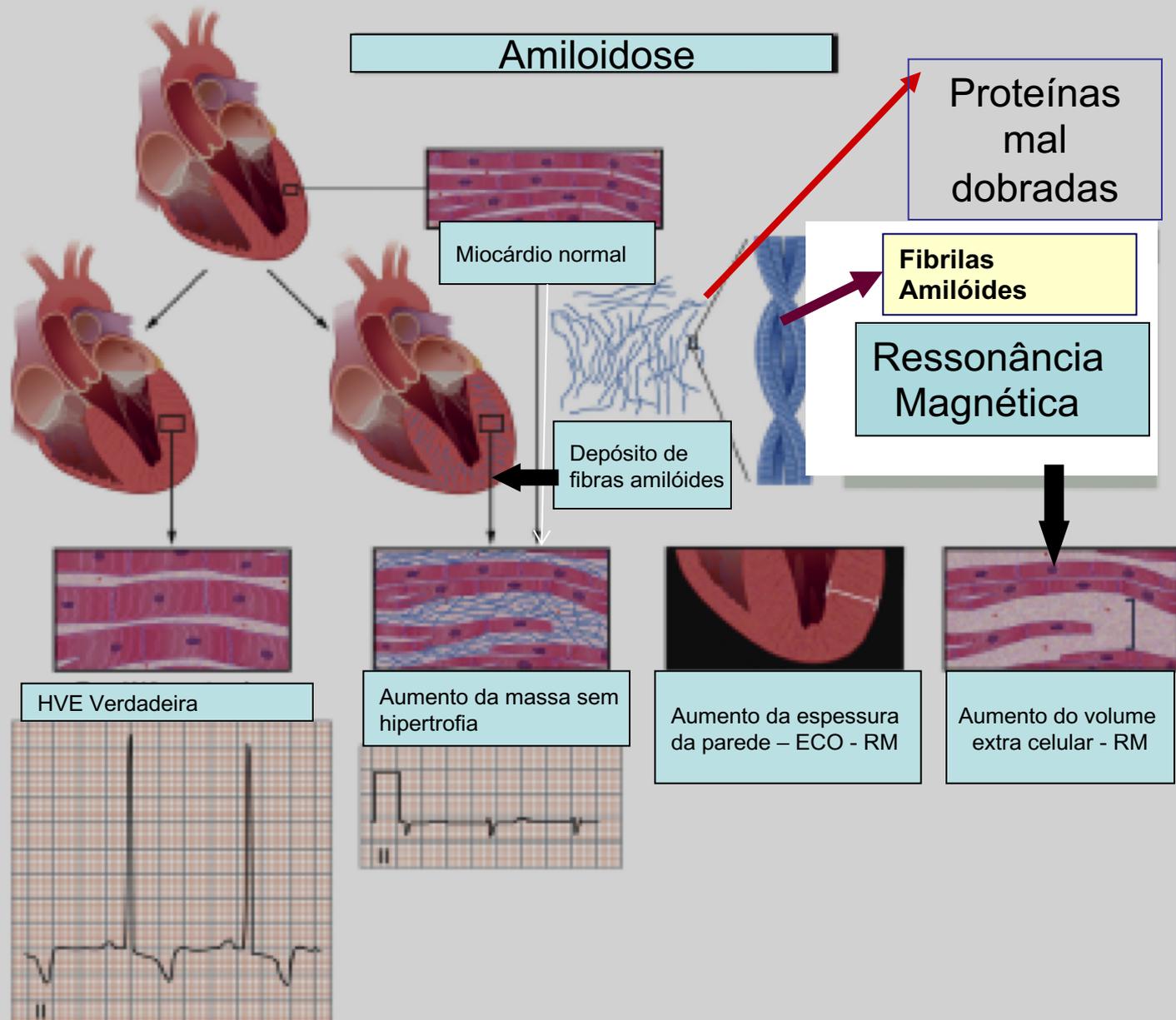


Envolvimento Ocular



Distúrbios de condução

CENTRAL ILLUSTRATION Imaging Targets in Cardiac Amyloidosis

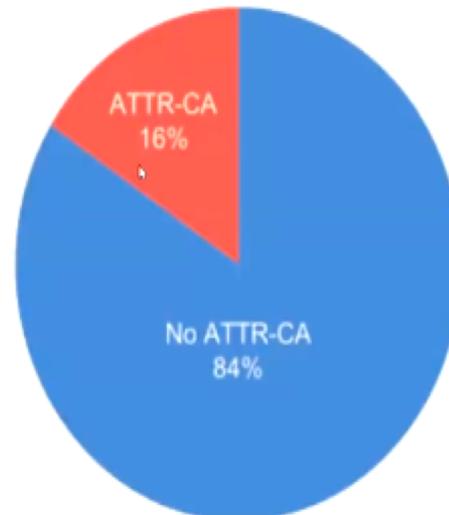


Amiloidose Cardíaca e Estenose Aórtica

A Prevalence of ATTR-CA

All Patients

TAVR



More "Low-Flow Low-Grad" Aortic Stenosis
Lower mitral annular velocity (≤ 6 cm/s)

Castaño et al. *EHJ* 2017

Manifestações Extra Cardíacas

Pistas para o Diagnóstico



- Neuropatia periférica sensorial e motora (parestesia , fraqueza)
- Disfunção autonômica (hipotensão ortostática, diarreia ou constipação, gastroparesia, retenção ou incontinência urinária.
- Túnel do carpo ou do tarso,estenose do canal medular, ruptura do tendão do bíceps, artrose do quadril ou joelho.
- **Raça Negra**
- História familiar de neuropatia
- Intolerância aos medicamentos anti-hipertensivos ou para IC.
- **Elevação persistente de Troponina e NT Pro BNP**
- **Dilatação atrial e alterações eletrocardiográficas**
- História familiar de Cardiomiopatia.



Amiloidose

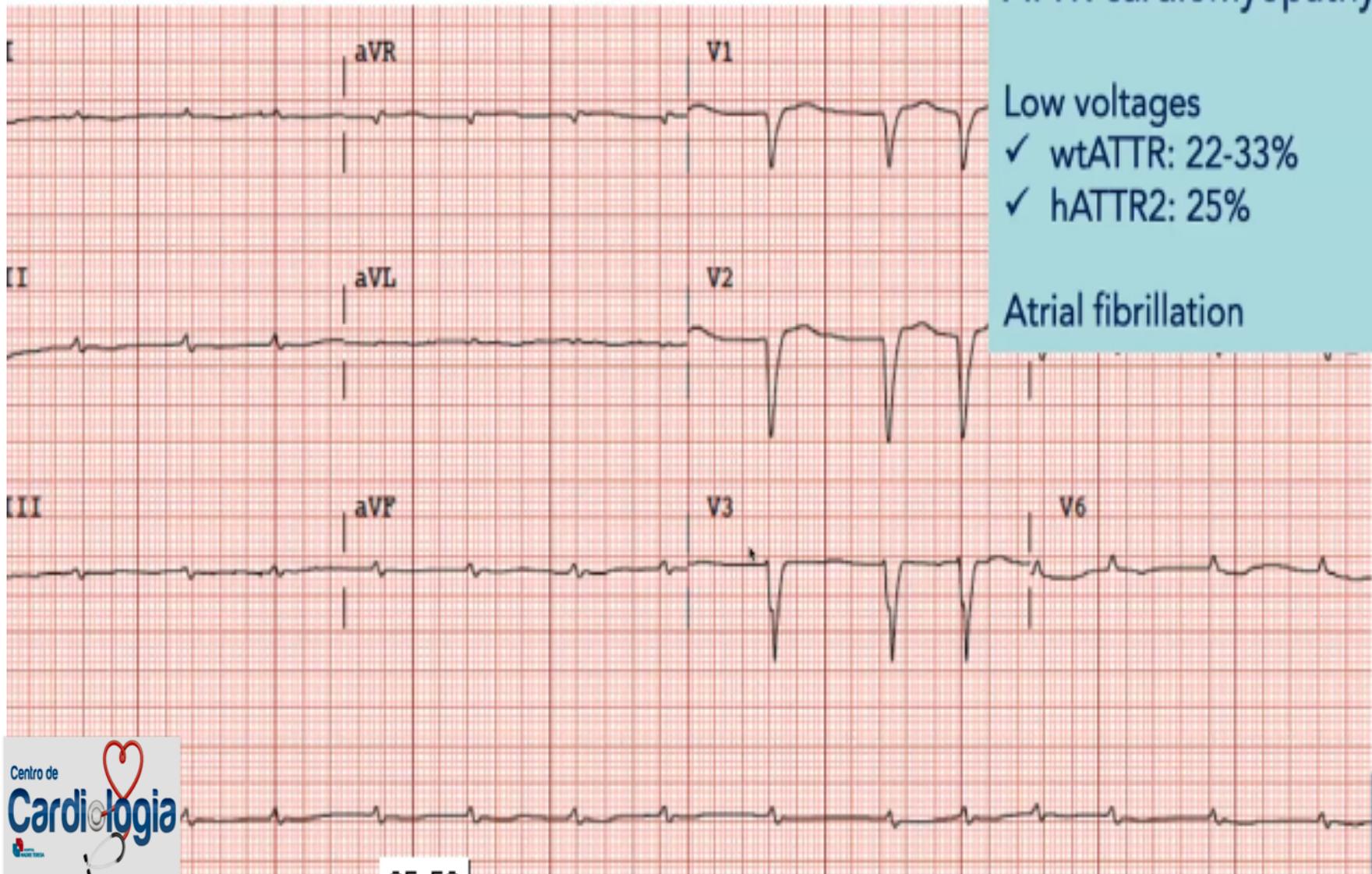
ATTR cardiomyopathy

Low voltages

✓ wtATTR: 22-33%

✓ hATTR2: 25%

Atrial fibrillation



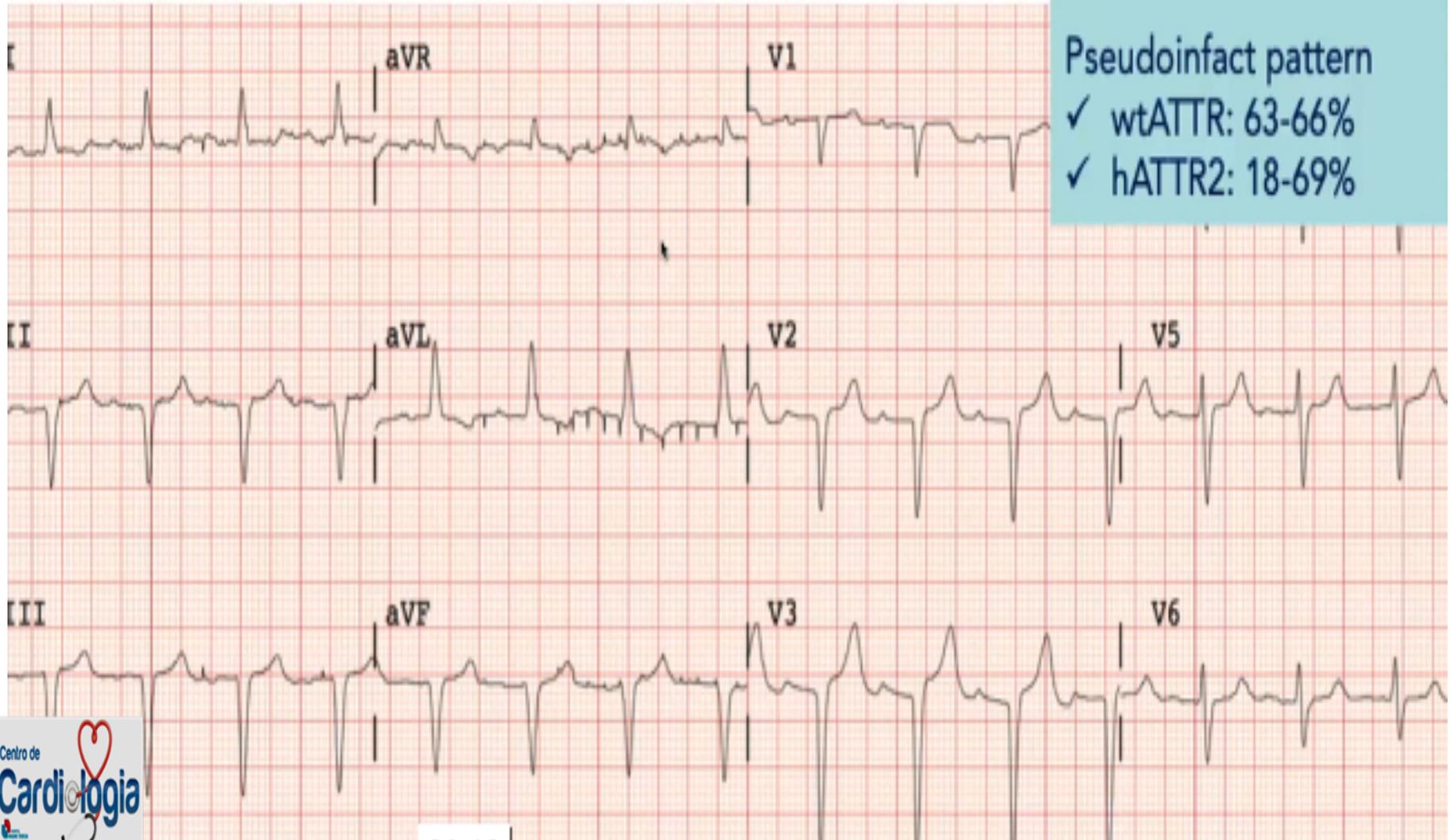


ATTR cardiomyopathy

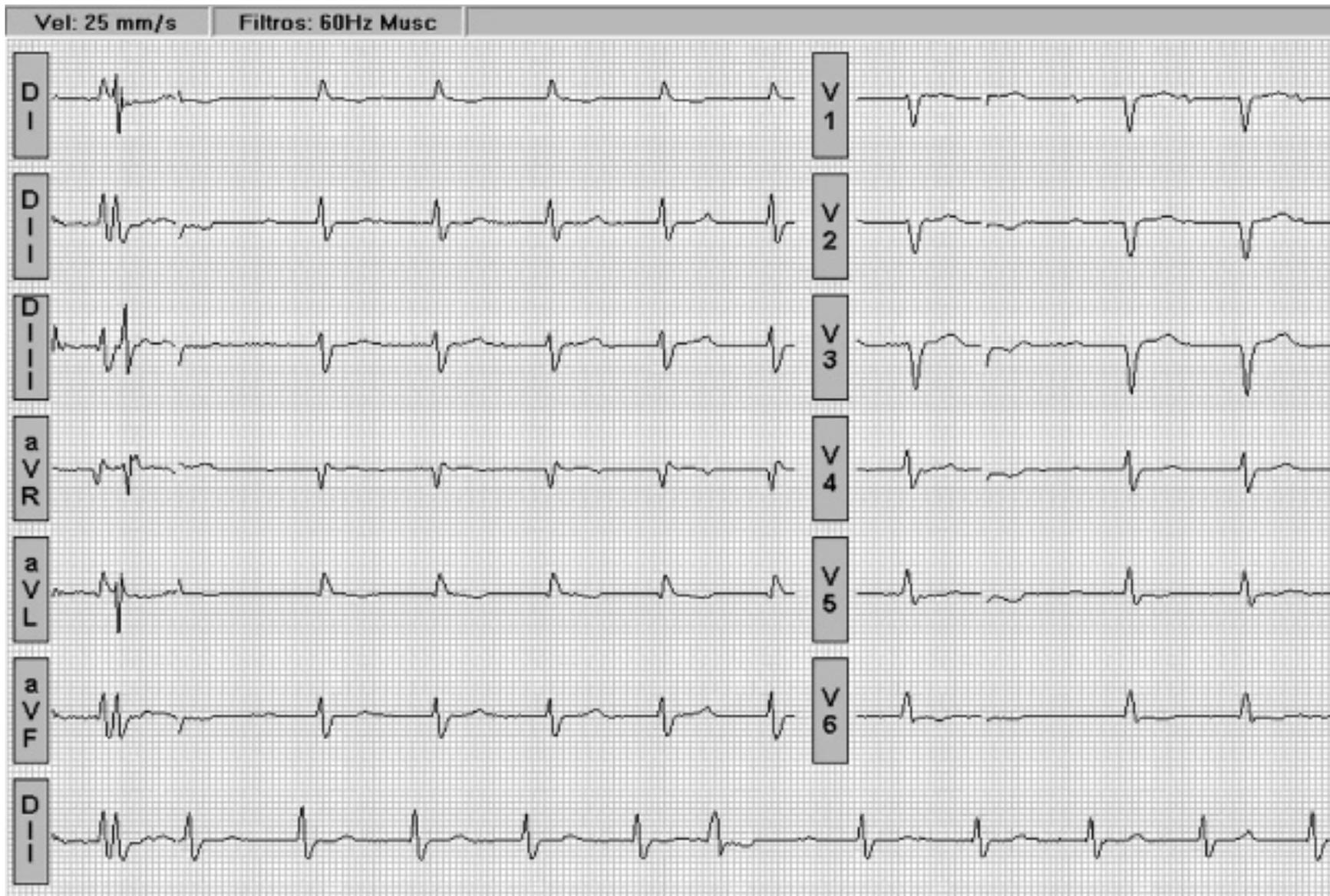
Pseudoinfart pattern

✓ wtATTR: 63-66%

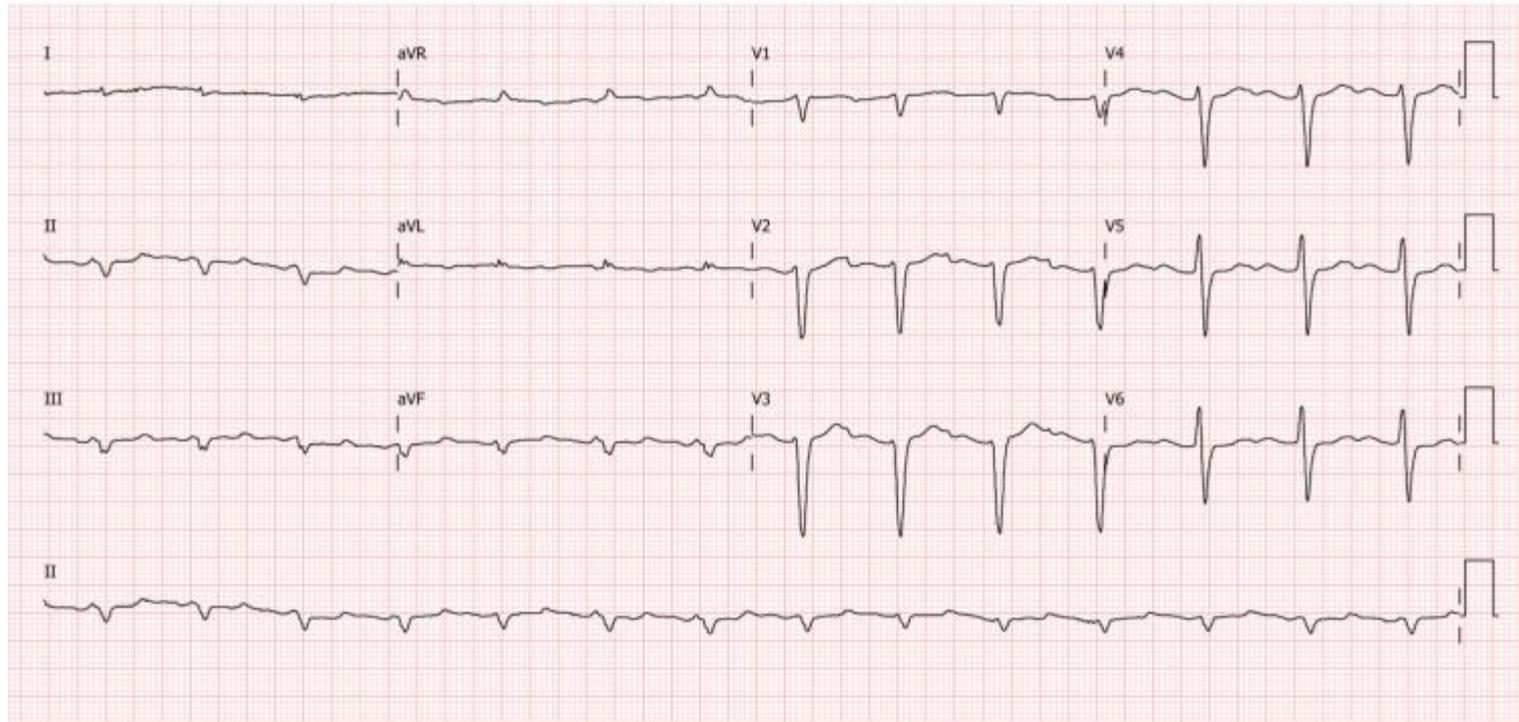
✓ hATTR2: 18-69%



Amiloidose Cardíaca



Amiloidose Cardíaca



Amiloidose

Investigação Inicial



1. Imunofixação Sanguínea
2. Imunofixação Urinária
3. Dosagem das cadeias leves livres das imunoglobulinas

Como Documentar a Presença de Pico Monoclonal?

1. **Imunoelectroforese de Proteínas (estudo da gamopatia) - pesquisa e/ou dosagem sangue.**
2. **Imunoelectroforese de Proteínas (estudo da gamopatia) - pesquisa e/ou dosagem Urina de 24 Horas.**
3. **Dosagem das Cadeias leves livres Kappa / Lambda, dosagem, sangue.(Freelite)**

**O teste de
Imunofixação e mais específico para a caracterização dessa proteína.**

Amiloidose



A cadeia leve das imunoglobulinas é a subunidade polipeptídica pequena de um anticorpo (imunoglobulina), que se encontra nos braços da molécula com a forma de Y dos anticorpos. O típico anticorpo é composto por **duas cadeias pesadas de IG e duas cadeias leves. Existem dois tipos de cadeias leves em humanos:**

Cadeia kappa (κ), codificada no locus kappa da imunoglobulina (IGL@) situado no cromossoma 2.

Cadeia lambda (λ), codificada pelo locus lambda da imunoglobulina (IGL@) situado no cromossoma 22.

Os anticorpos são produzidos nos linfócitos B. Em um indivíduo sem doença a proporção kappa e lambda é de aproximadamente 2:1 no soro.

Amiloidose Cardíaca

Como diferenciar a forma AL X TTR

TABLE 3 Normal Values of Commonly Used sFLC Assays

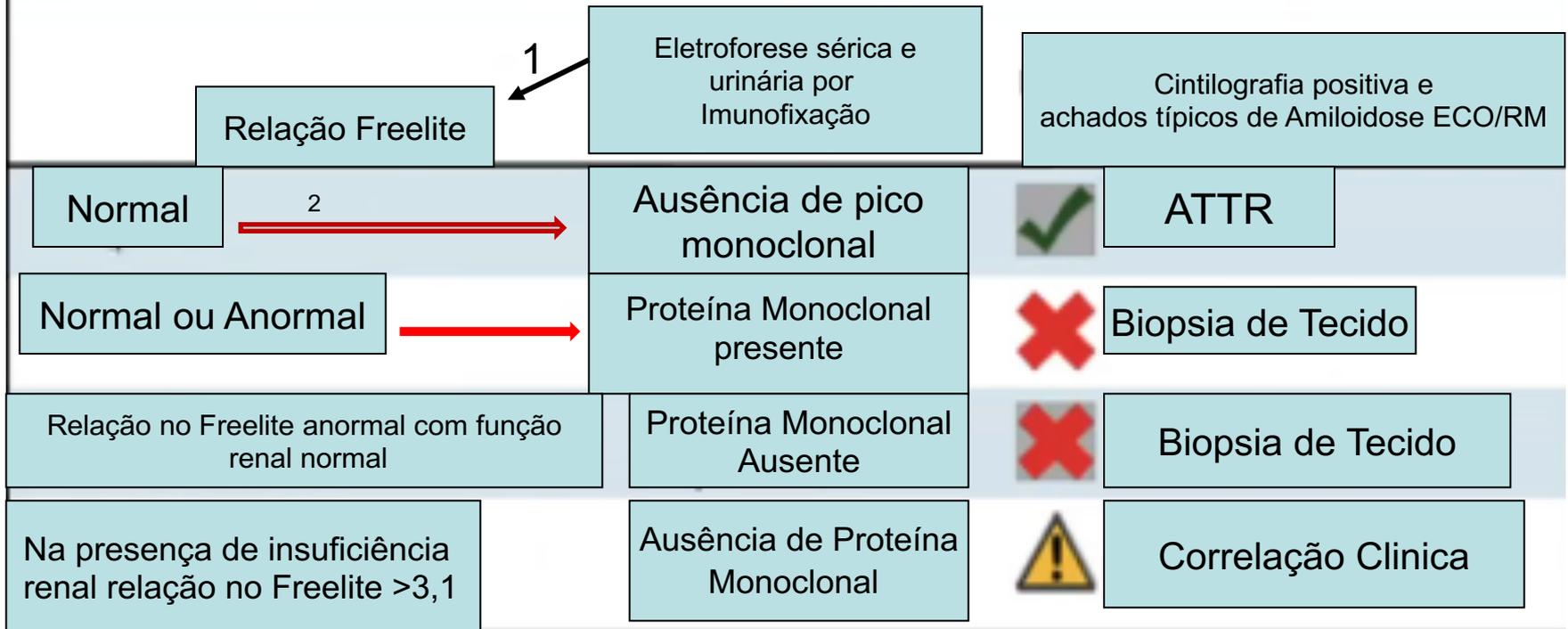
Assay	Kappa	Lambda	sFLC Ratio	Renal Range*
Freelite				
mg/dl†	0.33-1.94	0.57-2.63	0.26-1.65	0.37-3.1
mg/l	3.3-19.40	5.71-26.30		
Siemens N-Latex				
mg/dl	0.82-2.89	0.91-3.26	0.53-1.51	Not applicable
mg/l	8.24-28.9	9.10-32.6		

*Proposed extended range of sFLC ratio using the Freelite assay in patients with renal dysfunction, from The Binding Site, Inc. This correction is not applicable to Siemens N-Latex sFLC assay. †Units may be reported as mg/dl or mg/l, a cause of confusion when comparing results from different laboratories.

sFLC = serum free light chain.

A combinação de Imunoeletroforese no sangue e urina e quantificação pelo Freelite sérico tem uma sensibilidade de 99% para identificar precursor pró-amiloidótico anormal na Amiloidose AL.

Guia para realização dos testes hematológicos e Cintilografia Óssea



Hematology consultation is recommended for abnormal values. *sFLC normal values vary according to assay, see [Table 3](#). †Values for Freelite assay. Renal ranges do not apply to Siemens N-Latex assay. ‡Need to assess patient for other manifestations of AL amyloidosis including jaw claudication, macroglossia, periorbital purpura, proteinuria, peripheral neuropathy, and autonomic neuropathy.

Abbreviations as in [Tables 1 and 4](#).

Fluxo Diagnóstico

Suspeita clínica de Amiloidose e/ou alterações sugestivas no ECO/RM

Solicitar Imunofixação sérica e urinária e dosagem de cadeias leves livres

Rota Hematológica

Rota Cardiológica

Presença de pico monoclonal

Sim

Não

Aspirado/Biopsia de gordura abdominal ou de outro local (conforme experiência do serviço) Realizar biopsia de medula óssea

Confirmação histológica da Amiloidose

+

Achados característicos no ECO/RM Cardíaca

+

Amiloidose cardíaca confirmada (forma AL)

Suspeita clínica persiste

-

Biopsia endomiocárdica

+

Amiloidose cardíaca excluída

-

Amiloidose cardíaca confirmada identificar o subtipo através de imunohistoquímica/ Microdissecção a laser com espectrometria de massa

Cintilografia Cardíaca (PYP, MDP, DPD)

Captação (maior ou igual ao osso)

+

Seqüenciamento da Transtirretina (pesquisa da mutação)

+

Amiloidose Hereditária (ATTRh)

-

Amiloidose (ATTRw)

Teste genético através de análise do DNA em swab de saliva.



SUSPEITA CLÍNICA DE AMILOIDOSE CARDÍACA BASEADA EM HISTÓRIA EXAME FÍSICO, COM ACHADOS SUGESTIVOS NO ECG, ECOCARDIOGRAMA, RMC - TABELAS 2 E 4

INVESTIGAÇÃO PARA CADEIAS LEVES MONOCLONAIS:

• Dosagem da relação Kappa/lambda sérica • Imunofixação sérica • Imunofixação urinária

Presentes

Ausentes

Rota 1 Rota Hematológica

Consulta com hematologista (urgência)

+

Biópsia detectados periféricos

Amiloidose encontrado

NÃO

SIM ↓

Amiloidose cardíaca confirmada

Tipagem de proteína amiloide (espectroscopia de massa ou IH)*

Suspeita clínica persistente: Ir para Rota 2B

Rota 2 Rota Cardiológica

Cintilografia cardíaca com traçado ósseo, Pirofosfato - Tc-99m, disponível?

Rota 2A

SIM

NÃO

Rota 2B

Captção cardíaca grau 2,3
Relação coração/contralateral $\geq 1,5$
Confirmadas com SPECT

Biópsia endomiocárdica (vermelho congo)

NÃO

SIM

NÃO

SIM

Amiloidose cardíaca improvável

Amiloidose cardíaca confirmada

Amiloidose cardíaca descartada

Amiloidose cardíaca confirmada

Sequenciamento genético para TTR
Positivo
ATTR hereditária (ATTRm)

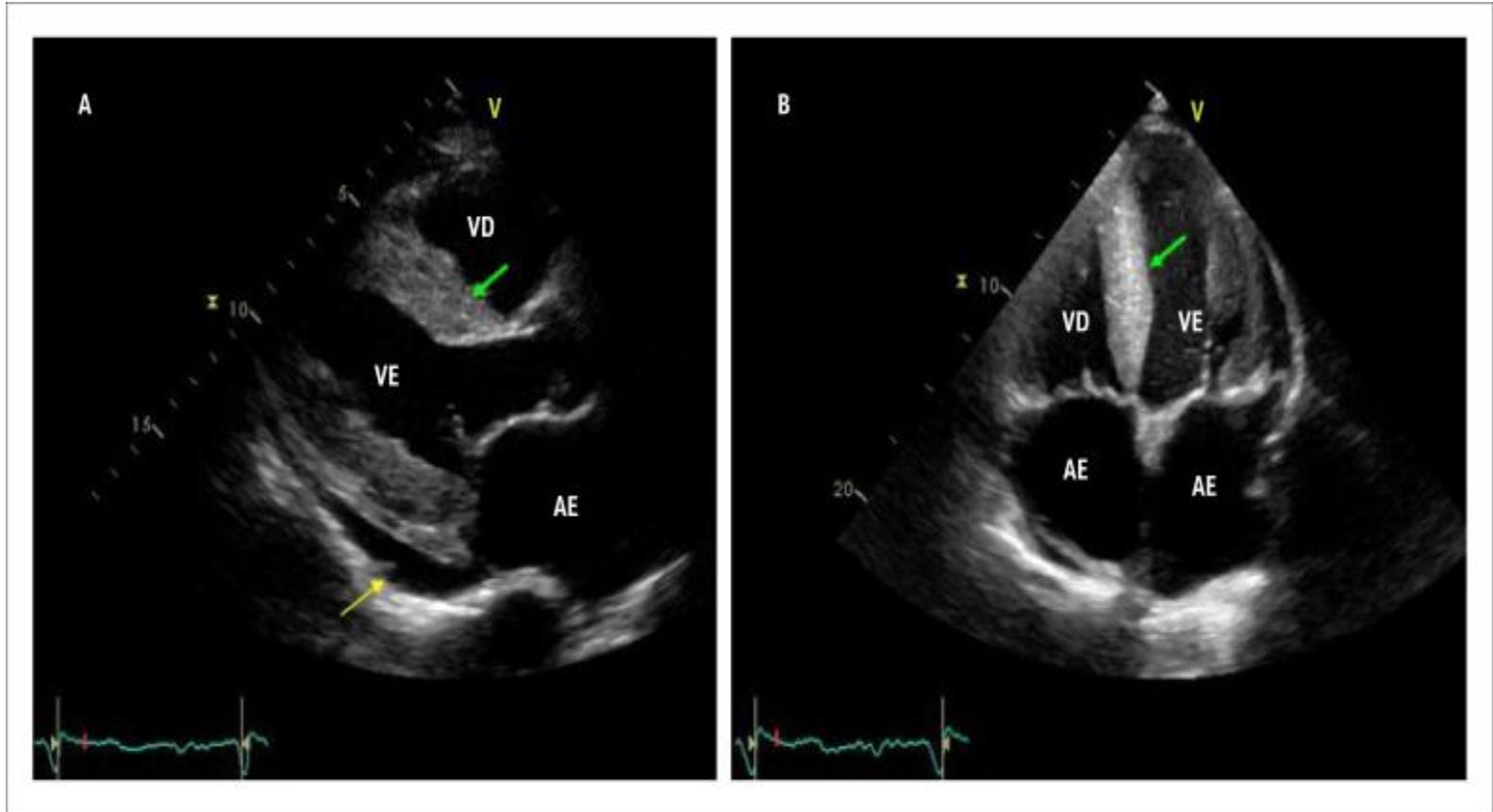
Negativo
ATTR selvagem (ATTRwt)

Tipagem da proteína amiloide (espectroscopia de massa ou IH)*

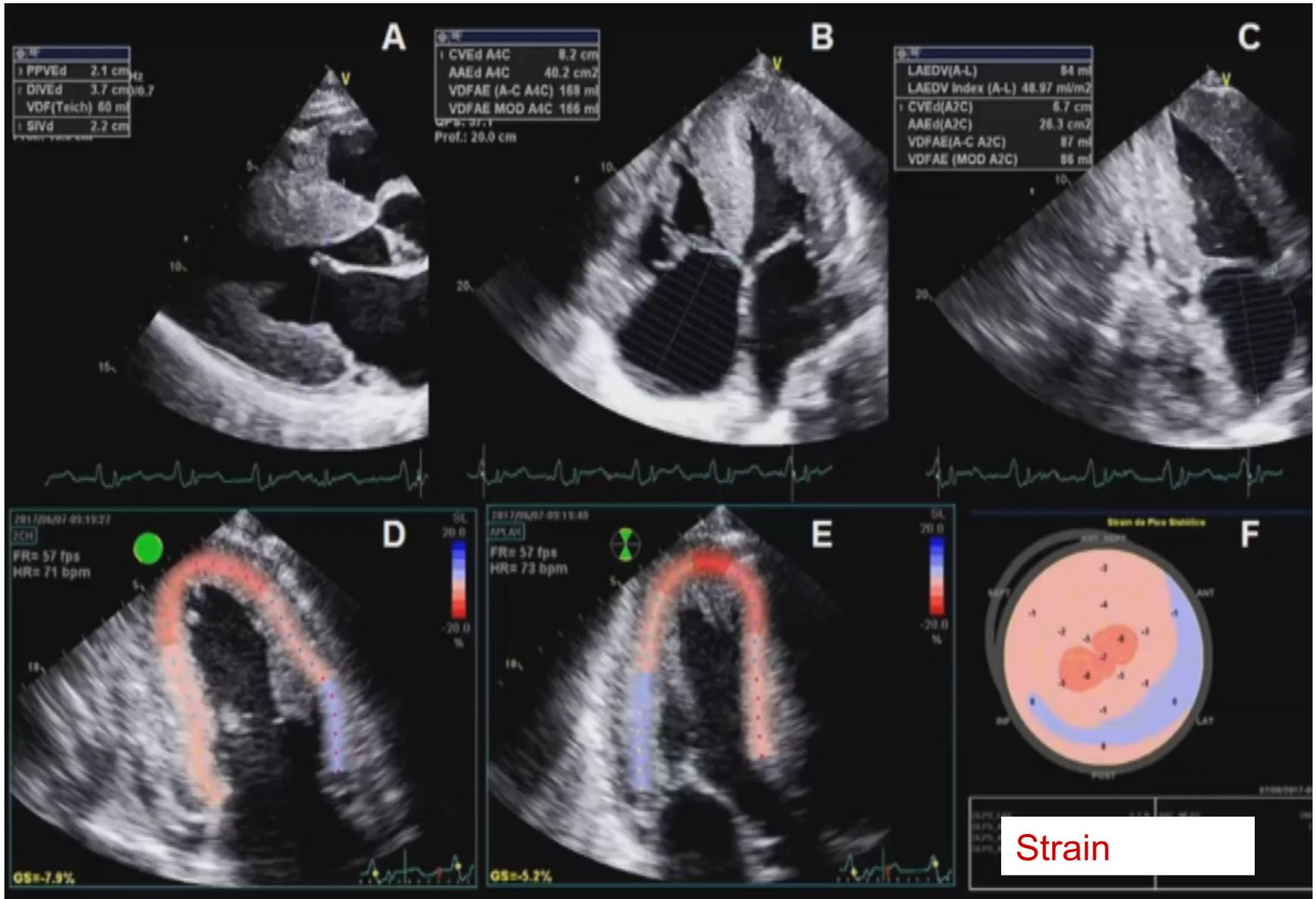
* Se TTR presente, prosseguir com sequenciamento genético

Amiloidose Cardíaca

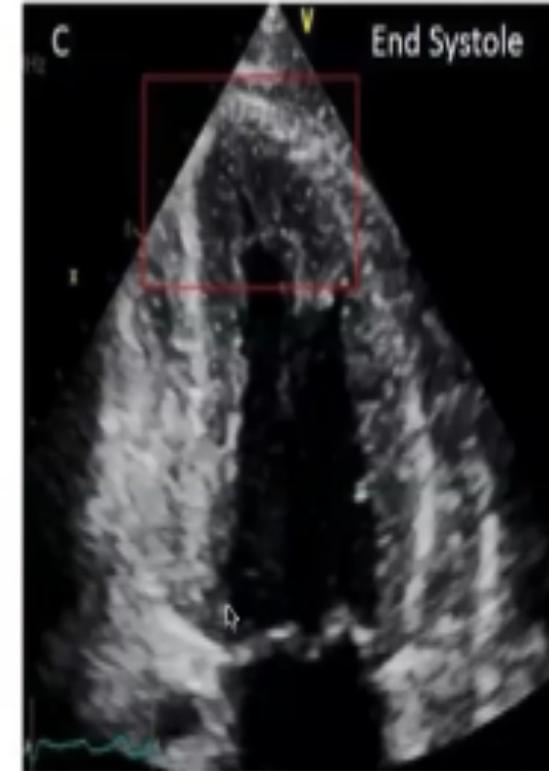
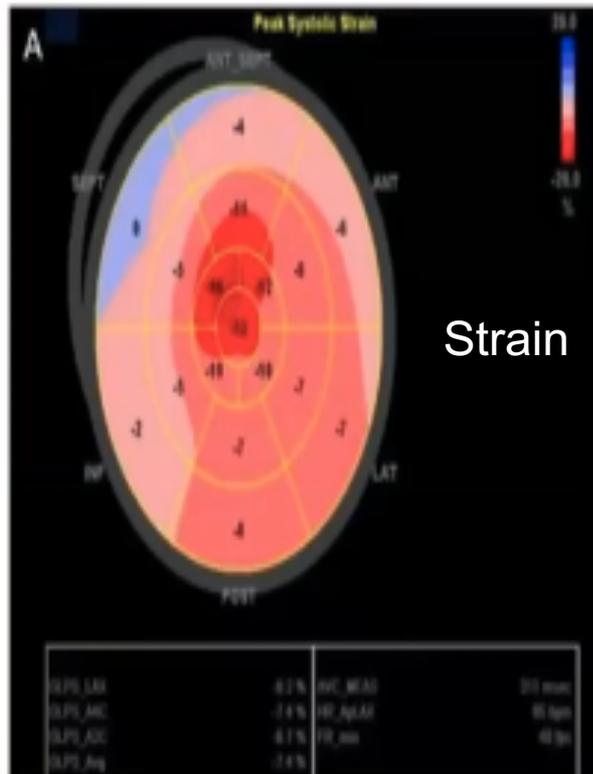
Ecodopplercardiograma



Amiloidose Cardíaca - ECO



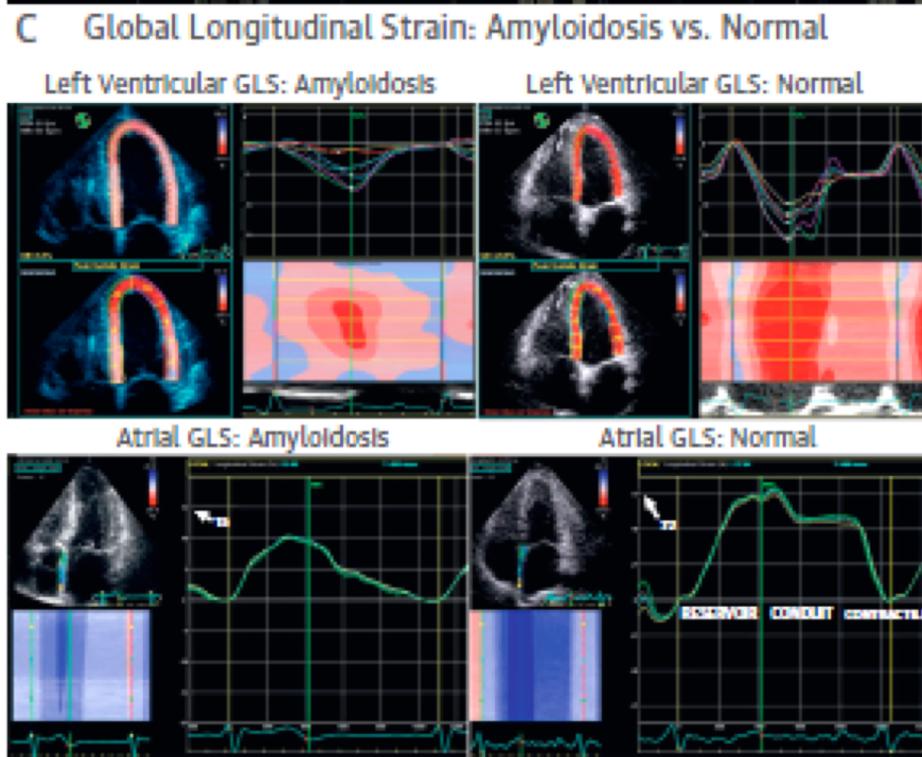
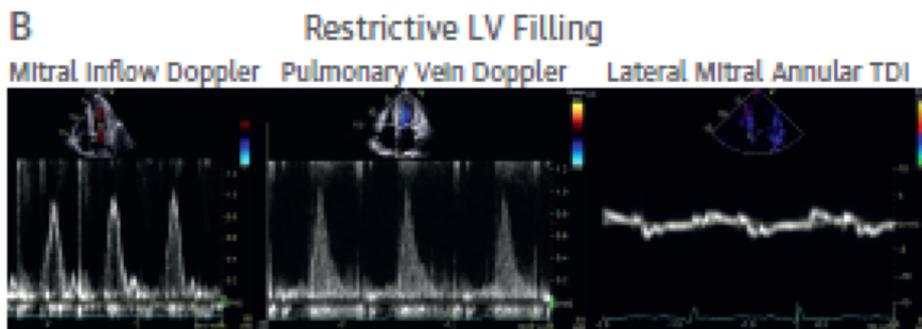
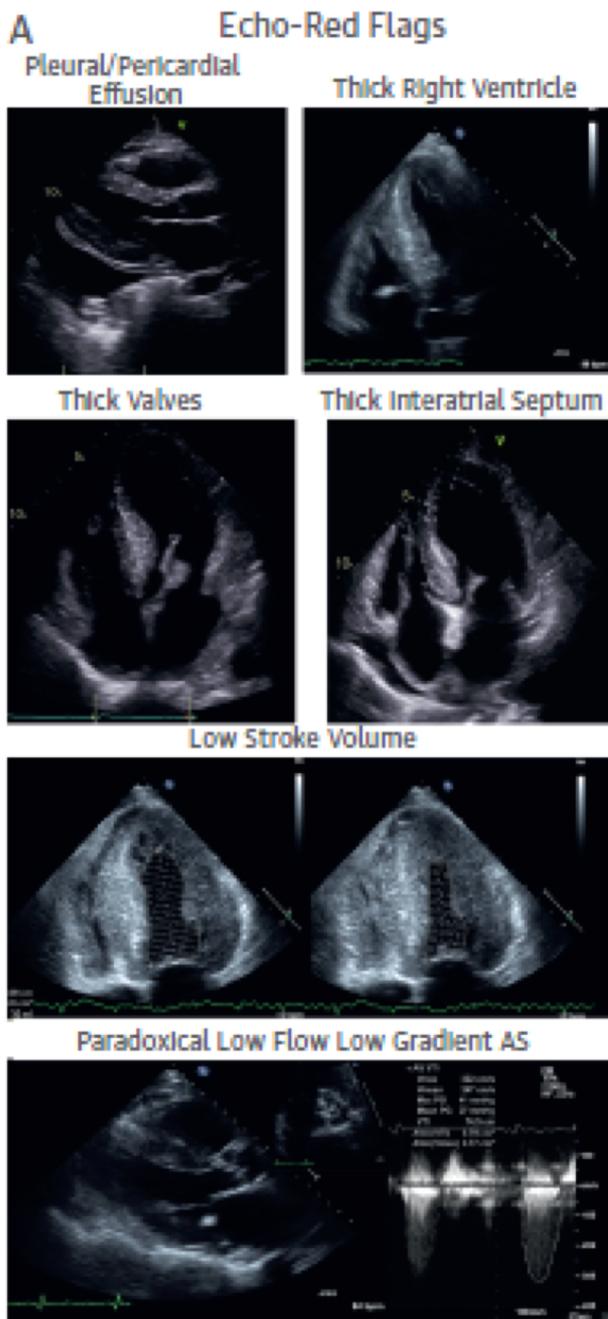
Amiloidose Cardíaca – Ecocardiograma



Apical sparing pattern

APICAL SPARRING, ou recentemente chamado de “cherry on the top”.

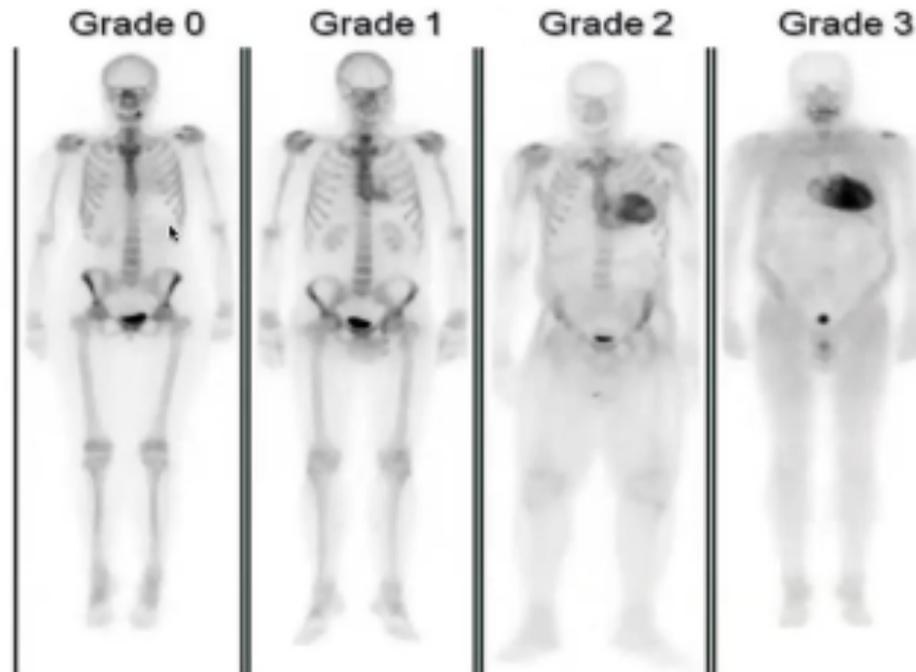
Amiloidose Cardíaca – Ecocardiograma



Cintilografia na Amiloidose



Perugini score



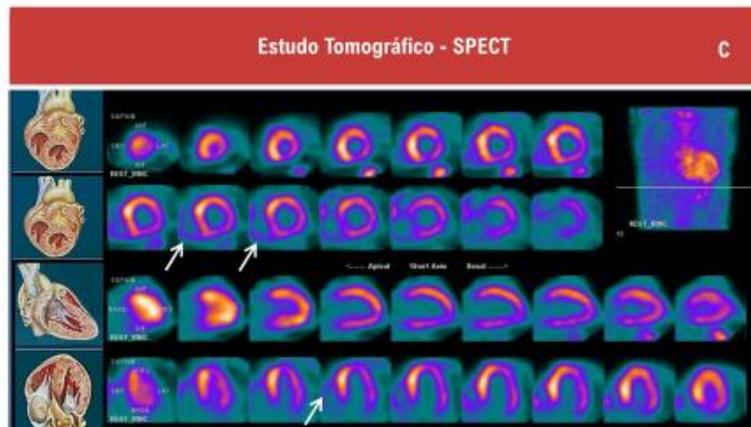
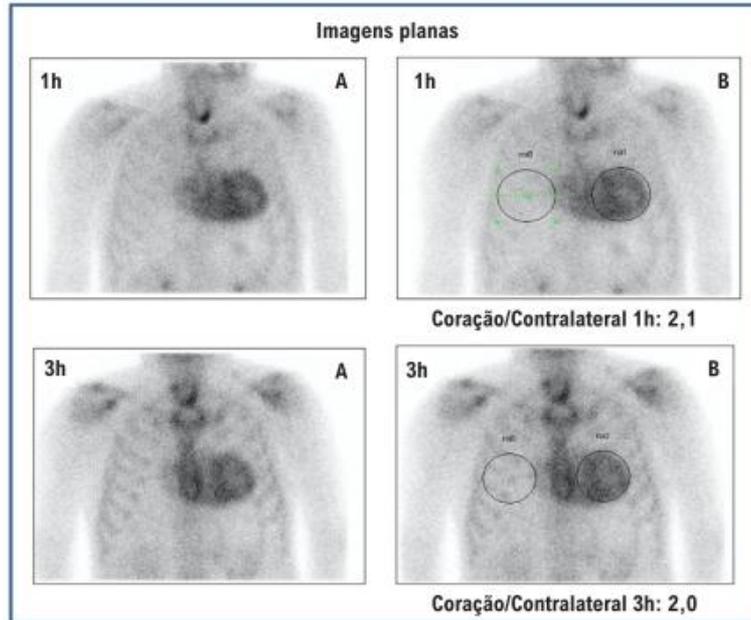
Grau 0: ausência de concentração

Grau 1: menor que gradil costal

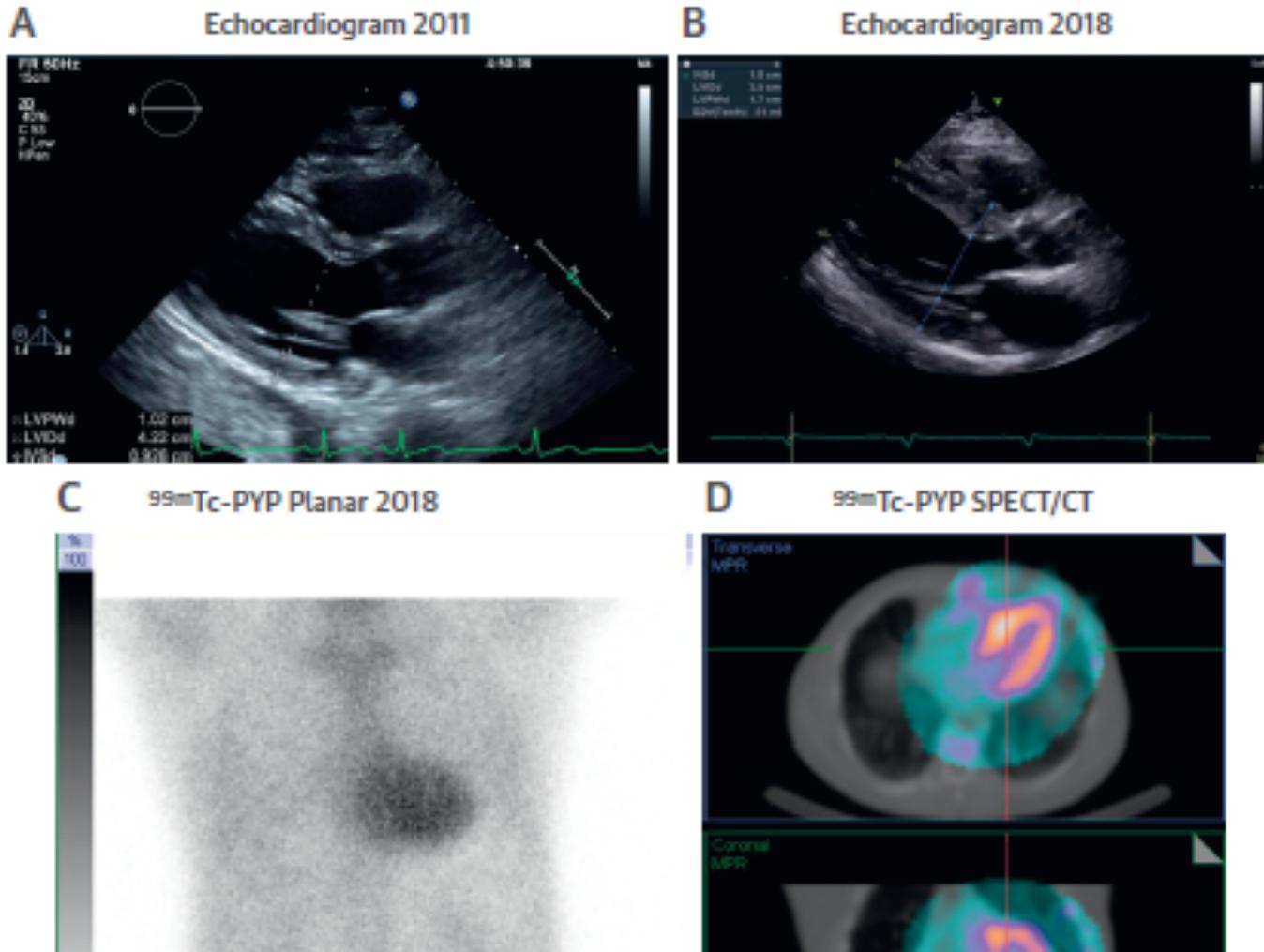
Grau 2: igual ao gradil costal

Grau 3: maior que o gradil costal

Amiloidose Cardíaca Cintilografia



Amiloidose Cardíaca – Ecocardiograma – Cintilografia com PIRO



Imagens de um homem de 76 anos com história de hipertensão e aumento progressivo da espessura da parede do VE de (A) 10 mm em 2011 para (B) 18 mm em 2018. Seu cardiologista questionou se isso poderia ser explicado apenas com base na hipertensão. A ecocardiografia também revelou espessamento da parede ventricular direita, aumentando a possibilidade de transtirretina (ATTR) CA. Estudos de imunofixação sérica e urinária e soro os níveis da cadeia leve eram normais. (C e D) Uma varredura Tc-99-PYP revelou captação miocárdica de grau 3, confirmando amiloidose ATTR

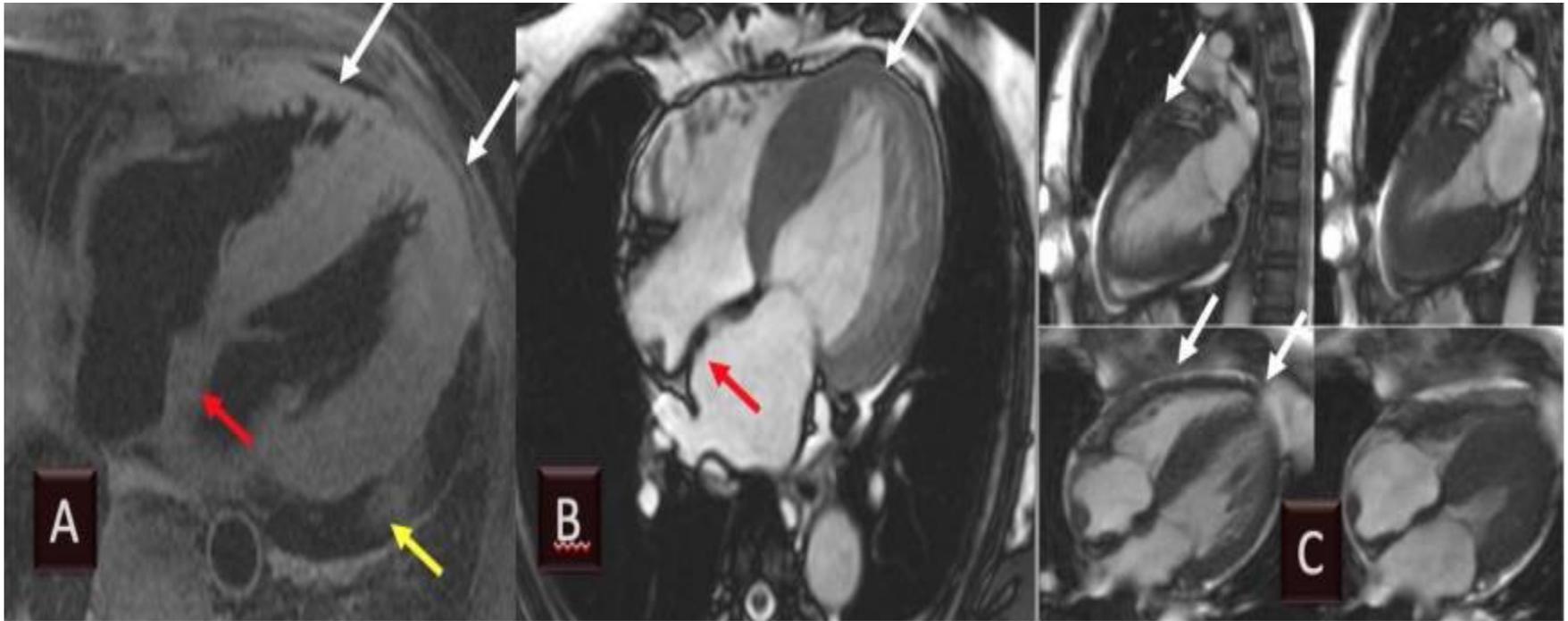


Amiloidose



Causas de Falso Positivo da Cintilografia

- Amiloidose AL de cadeias Leves
- Blood Pool (Imagens Planares)
- Infarto do Miocárdio Agudo ou Subagudo
- Uso de Hidroxicloroquina
- Outras formas de Amiloidose



Paciente com amiloidose por TTR, mostrando derrame pericárdico (A, seta amarela e C), aumento das dimensões dos átrios (A e B), aumento da espessura do septo interatrial (A e B, setas vermelhas) e das paredes ventriculares (A a C, setas brancas). A função diastólica é diminuída, mas a contratilidade pode estar preservada até as fases mais avançadas da doença.

Amyloidose

Treatment of Cardiac Complications and Comorbidities in Cardiac Amyloidosis

Aortic Stenosis

- Severe AS confers worse prognosis.
- Concomitant ATTRwt risk factor for periprocedural AV block.
- TAVR improves outcome in amyloid-AS.

Heart failure

- Control fluid.
- Diuretics.
- Deprescribe B-Blockers.
- Avoid ACEI/ARB.
- LVAD not suitable for most patients.
- Heart transplant for selected cases.

Thromboembolism

- High risk, common.
- Anticoagulate if AF, consider in selected cases in SR.
- Anticoagulate independent of CHADS-VASC score.

Atrial Fibrillation

- Amiodarone, preferred AA.
- Use digoxin cautiously.
- Electrical CV has significant risk of complications and AF recurrence is frequent.
- Exclude thrombi before electrical CV.
- AF ablation data scarce and controversial.

Conduction disorders

- PPM according to standard indications.
- Consider CRT if high paced burden expected.

Ventricular arrhythmias

- ICD for secondary prevention.
- ICD in primary prevention usually not recommended.
- Transvenous ICD preferred over subcutaneous ICD.

Amiloidose Tratamento

Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis

1:

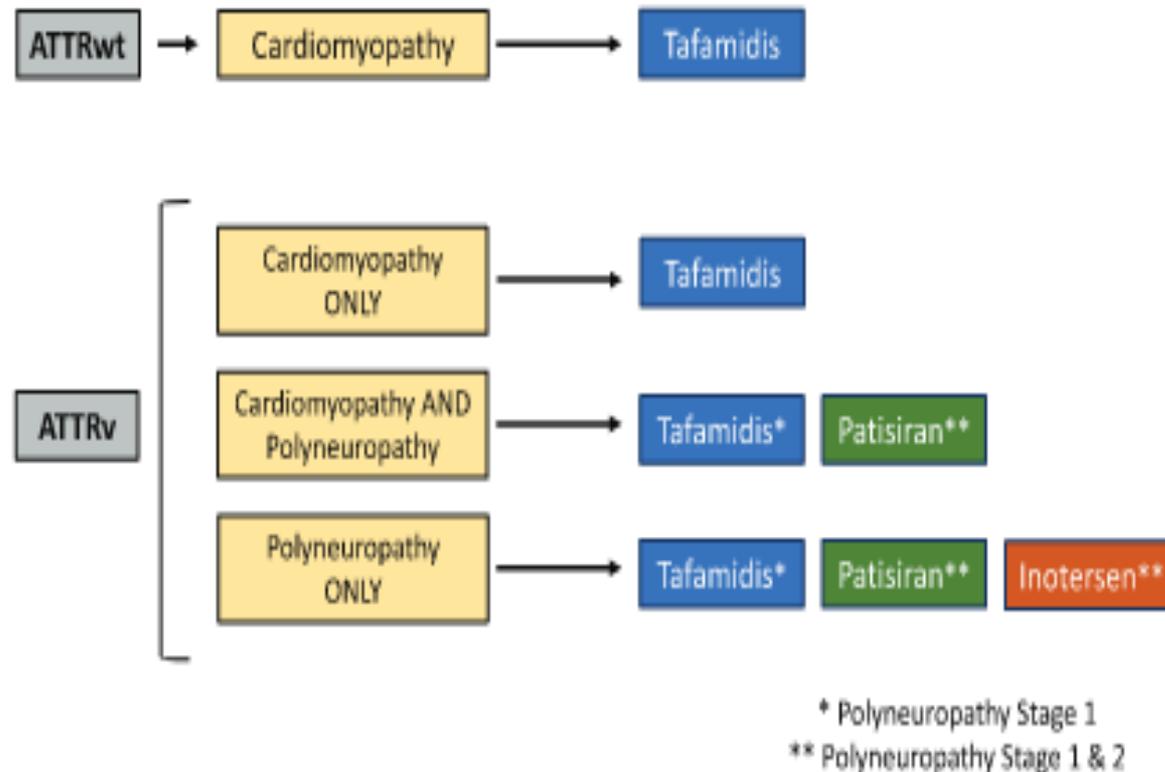


Figure 7 Proposed therapeutic alternatives in transthyretin amyloidosis patients. ATTRv, hereditary transthyretin amyloidosis; ATTRwt, wild-type transthyretin amyloidosis.

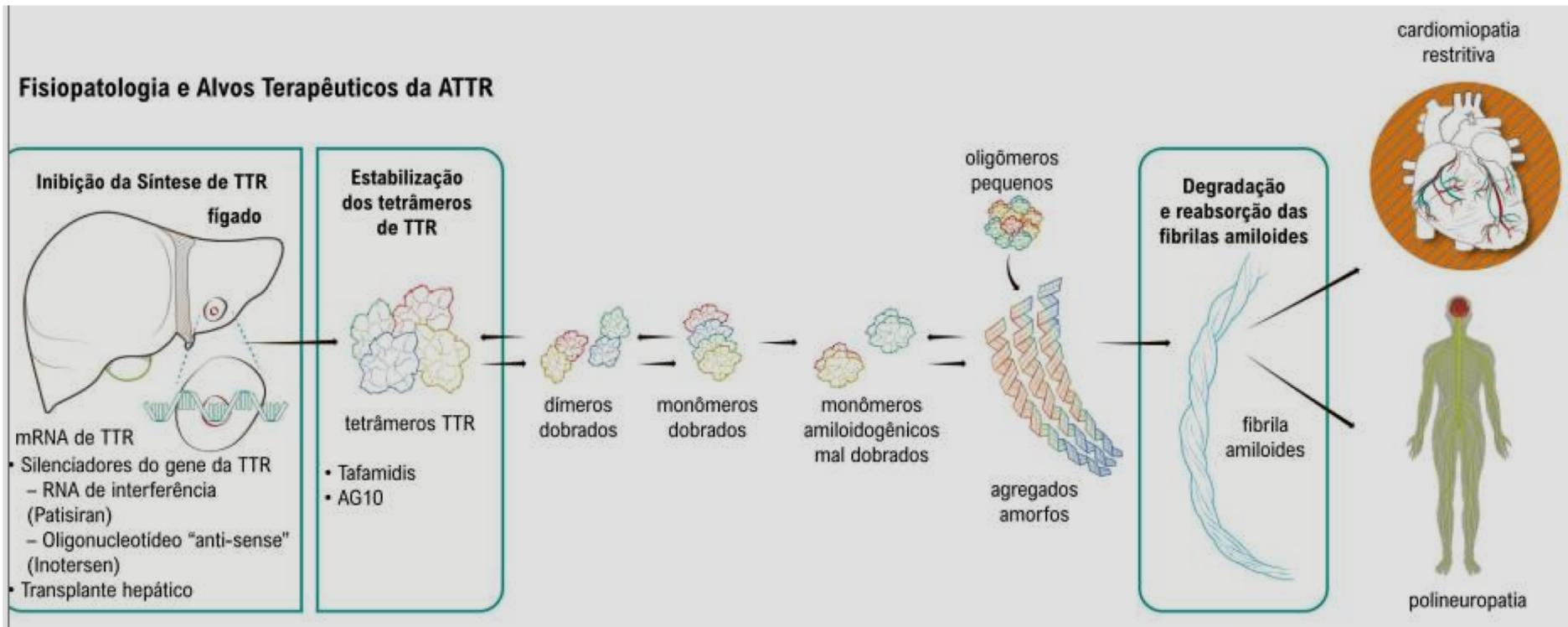
ATTR-ACT

TRANSTHYRETIN AMYLOID CARDIOMYOPATHY
TAFAMIDIS STUDY

Tafamidis

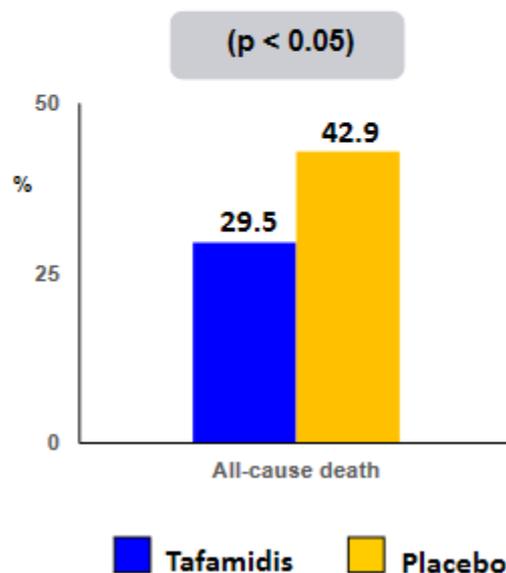
- 441 patients, 18-90 years-old.
- HF due to ATTR hereditary or wild-type.
- Tafamidis vs Placebo (3:2)
- 30 months of follow-up
- Primary End-point: All-cause mortality + CV Hospitalizations

Amiloidose Tafamidis



Tafamidis é uma molécula pequena que inibe seletivamente a dissociação dos tetrâmeros de TTR ao ligar-se aos sítios de ligação da tiroxina (T4) e, assim, inibindo efetivamente a cascata que resulta na formação das fibrilas amilóides.

Trial design: Patients with amyloidosis were randomized to tafamidis (n = 264) vs. placebo (n = 177). Tafamidis was given at a dose of 80 mg daily or 20 mg daily.



RESULTS

- All-cause death: 29.5% of the tafamidis group vs. 42.9% of the placebo group (p < 0.05)
- Cardiovascular-related hospitalization: 0.48 per year for tafamidis vs. 0.70 per year for placebo (p < 0.05)

CONCLUSIONS

- Among patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy, tafamidis was superior to placebo at preventing death, cardiovascular-related hospitalizations, or functional decline

Maurer MS, et al. *N Engl J Med* 2018;379:1007-16



AMERICAN
COLLEGE of
CARDIOLOGY