

# **Amiloidose Cardíaca**

Uma visão atual

Julien Oliveira Lopes

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(Mestrado Integrado)

Orientador: Dra. Ana Catarina Moutinho Ferreira

maio de 2020



## **Dedicatória**

*Ao Paulo, pela sua força e coragem.*

*Às minhas avós.*



## **Agradecimentos**

À minha orientadora, Dra. Catarina Ferreira, por toda a ajuda, sugestões e conhecimento partilhado, bem como pela sua contribuição por este gosto especial pela Cardiologia.

Aos meus pais e irmão, pelo carinho, apoio e incentivo durante todo o meu percurso.

À Marta, pelo apoio, paciência, motivação e por acreditar sempre em mim.

A todos os meus amigos e família, que de forma direta ou indireta, foram parte integrante ao longo destes 6 anos.



## **Resumo**

A amiloidose representa um grupo de doenças que se caracterizam pela deposição extracelular de fibrilhas proteicas insolúveis devido a alterações no seu desdobramento - proteína amiloide - podendo ser sistêmicas ou localizadas. O envolvimento cardíaco neste grupo de doenças dá-se especialmente em três tipos: na amiloidose AL, na amiloidose do tipo ATTRh e na amiloidose do tipo ATTRwt, antigamente denominada de amiloidose sistêmica senil.

A deposição da proteína amiloide no coração é responsável por uma miocardiopatia de padrão restritivo que habitualmente cursa com sintomas de insuficiência cardíaca e que, não infrequentemente, pode ser confundida ou coexistir com outras patologias (por exemplo, estenose aórtica, cardiopatia hipertensiva), levando a um subdiagnóstico desta entidade.

Com o aparecimento de novas terapêuticas para tipos específicos de amiloidose, torna-se de extrema importância um diagnóstico precoce, de forma a poder tratar da forma mais dirigida possível estes doentes. Com este trabalho pretende-se fazer uma revisão da literatura existente, abordando a fisiopatologia dos principais tipos de amiloidose que afetam o coração, o diagnóstico e as estratégias terapêuticas atualmente existentes.

## **Palavras-chave**

Amiloidose cardíaca; Miocardiopatias; Etiologia; Diagnóstico; Tratamento



## **Abstract**

Amyloidosis represents a range of diseases that are characterized by the extracellular deposition of insoluble amyloid fibrils due to their misfolding, called amyloid, and can be systemic or localized. The cardiac involvement is due to 3 main causes: AL amyloidosis, hATTR amyloidosis and wtATTR, formerly known as senile systemic amyloidosis.

The deposition of amyloid in the heart is responsible for a restrictive cardiomyopathy, usually characterized by heart failure symptoms that not infrequently can be mistaken or coexist with other diseases (such as aortic stenosis or hypertensive heart disease), making it an underdiagnosed entity.

With the development of new therapies specific for the amyloid type, an early diagnosis is extremely important in order to treat patients in the most appropriate way. In this dissertation I will do a literature review addressing the physiopathology of the main types of cardiac amyloidosis, their diagnosis and the treatment currently available.

## **Keywords**

Cardiac amyloidosis;Cardiomyopathies;Etiology;Diagnosis;Treatment.



# Índice

Dedicatória .....	iii
Agradecimentos .....	v
Resumo .....	vii
Abstract .....	ix
Índice.....	xi
Lista de Figuras.....	xiii
Lista de Acrónimos.....	xv
1. Introdução .....	1
1.1 Metodologia .....	4
1.2 Objetivos da Dissertação .....	4
2. Amiloidose por cadeias leves .....	5
2.1 Fisiopatologia e Epidemiologia .....	5
2.2 Manifestações clínicas .....	6
2.3 Diagnóstico .....	7
2.4 Tratamento e Prognóstico.....	11
3. Amiloidose por transtirretina hereditária .....	15
3.1 Fisiopatologia e Epidemiologia .....	15
3.2 Manifestações clínicas .....	16
3.3 Diagnóstico .....	17
3.4 Tratamento e Prognóstico.....	20
4. Amiloidose por transtirretina <i>wild-type</i> .....	25
4.1 Fisiopatologia e Epidemiologia .....	25
4.2 Manifestações clínicas .....	26
4.3 Diagnóstico .....	27
4.4 Tratamento e Prognóstico .....	28
Conclusões.....	31
Bibliografia.....	33



## Lista de Figuras

Figura 1 – Comparação dos mecanismos fisiopatológicos na amiloidose AL e amiloidose ATTR

Figura 2 – Alterações eletrocardiográficas passíveis de ser encontradas em doentes com amiloidose cardíaca

Figura 3 – Ecocardiograma de um doente com amiloidose cardíaca

Figura 4 – RMC com o padrão clássico de realce tardio subendocárdico

Figura 5 – Cintigrafia óssea com Tc99mPYP num doente com amiloidose ATTR com *uptake* cardíaco de radioisótopo em comparação com um doente com amiloidose AL

Figura 6 – Alvos terapêuticos na amiloidose ATTR



## Lista de Acrónimos

SAP	Componente sérico amiloide P
AL	Amiloidose por cadeias leves
ATTR	Amiloidose por transtirretina
MM	Mieloma Múltiplo
FA	Fibrilhação auricular
AVC	Acidente vascular cerebral
NT-proBNP	Porção N-terminal do péptido natriurético tipo B
ECG	Eletrocardiograma
Bloqueio AV	Bloqueio aurículo-ventricular
VE	Ventrículo esquerdo
VD	Ventrículo direito
RMC	Ressonância Magnética Cardíaca
BB	Beta-bloqueantes
IECA	Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina
BCC	Bloqueadores dos canais de cálcio
CDI	Cardiodesfibrilhador implantável
RBP	Retinol binding protein
ATTRh	Amiloidose por transtirretina hereditária
PAF	Polineuropatia amilóidótica familiar
ATTRwt	Amiloidose por transtirretina wild-type
Tc99m-PYP	Tecnésio 99 pirofosfonato
Tc99m-DPD	Tecnésio 99 difosfónico-1,2-propano carboxílico
TC99m-HMDP	Tecnésio 99 hidroximetileno difosfonato
RNA <sub>m</sub>	Ácido ribonucleico mensageiro
siRNA	Small-interfering RNA
AINE	Anti-inflamatório não esteróide
ATTR-ACT	The Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy Clinical Trial
NYHA	New York Heart Association
FDA	Food and Drug Administration
TUDCA	Ácido tauroursodesoxicólico

EGCG	Epigallocatequina-3-galato
CPHPC	R-1-[6-[R-2-carboxy- -pyrrolidin-1-yl]-6-oxo-hexanoyl] pyrrolidine-2- -carboxylic acid
TAVR	Transcatheter aortic valve replacement
STC	Síndrome do túnel cárpico



# Capítulo 1

## 1. Introdução

Foi por volta do ano de 1886 que Wild descreveu um caso de uma mulher de meia-idade com “fraqueza do músculo cardíaco”, que apresentava à autopsia ventrículos firmes e resistentes e que continham um material hialino que corava com iodo/ácido sulfúrico. Esta doente terá sido, possivelmente, o primeiro relato de amiloidose cardíaca (1).

A amiloidose é um espectro de doenças que se caracterizam pela deposição extracelular de fibrilhas amiloides (2,3). Estas fibrilhas são constituídas por proteínas que são normalmente solúveis e que devido a um erro no seu desdobramento fisiológico, se agregam e adquirem uma conformação em forma de  $\beta$ -sheet, tornando-se insolúveis e resistentes à degradação, acabando por se depositar em vários tecidos (2,3). O termo “amiloide” foi utilizado pela primeira vez por volta do século XIX por se acreditar que estes depósitos eram constituídos por hidratos de carbono graças à sua capacidade para corar com iodo, tendo a sua natureza proteica sido estabelecida mais tarde (2). Com o aparecimento de técnicas mais sofisticadas, percebeu-se que a substância amiloide é constituída por uma estrutura proteica em forma de  $\beta$ -sheet juntamente com outras substâncias que tornam as fibrilhas amiloides mais estáveis, como o componente sérico amiloide P (SAP) e proteoglicanos (2–4).

Foram descobertas, até ao momento, mais de 30 proteínas diferentes que têm a capacidade de formar substância amiloide e causar doença (4). Existem diversos mecanismos pelos quais estas proteínas podem ter um desdobramento defeituoso e tornarem-se amiloidogénicas (3). Primeiro, a proteína pode ter uma propensão intrínseca para assumir uma conformação patológica, a qual se vai tornando evidente com a idade, como é o caso da transtirretina do tipo *wild-type*, ou com alta concentração dessa proteína no soro, como é o caso da  $\beta$ 2-microglobulina em doentes sob diálise. Outro mecanismo é através de uma mutação genética que leva à substituição de um único aminoácido na cadeia peptídica, como acontece nas amiloidoses hereditárias. Um terceiro mecanismo é através de um *remodeling* proteolítico de um precursor proteico, como é o caso da proteína amiloide  $\beta$  na doença de Alzheimer (3).

As doenças conhecidas como “Amiloidoses” devem-se então à deposição destas fibrilhas amiloides, podendo ser sistémicas ou localizadas a um órgão específico. Estas classificam-se segundo a sua proteína precursora, em que a forma amiloide desta é

indicada pela letra “A” seguida da abreviatura da proteína precursora, como por exemplo ATTR (amiloidose por deposição de transtirretina) (5).

A amiloidose cardíaca surge quando esta substância amiloide se deposita no tecido cardíaco, podendo surgir como parte de uma síndrome sistêmica ou sob a forma de amiloidose cardíaca isolada(6), sendo a principal causa de miocardiopatia restritiva nos países desenvolvidos (6–8). Apesar disso, há uma grande diferença no fenótipo entre os diferentes tipos de amiloidose e mesmo a forma como se manifesta no coração pode variar muito de doente para doente, o que torna esta entidade subdiagnosticada podendo levar ao atraso no início do tratamento dirigido, configurando um prognóstico reservado a estes doentes (7,9,10).

O principal tipo de amiloidose sistêmica que afeta o coração é a amiloidose por cadeias leves (amiloidose AL), havendo atingimento cardíaco em cerca de 50% dos doentes, podendo surgir de forma isolada em cerca de 5% (8). Outro tipo em que a afetação cardíaca é encontrada frequentemente é a amiloidose por transtirretina (amiloidose ATTR), podendo esta ocorrer na sua forma hereditária devido a uma mutação no gene da transtirretina ou ser do tipo *wild-type*. Pela sua relevância na prática clínica, estes serão os tipos de amiloidose abordados nesta dissertação. Apesar disso, o envolvimento cardíaco não é exclusivo destas entidades.

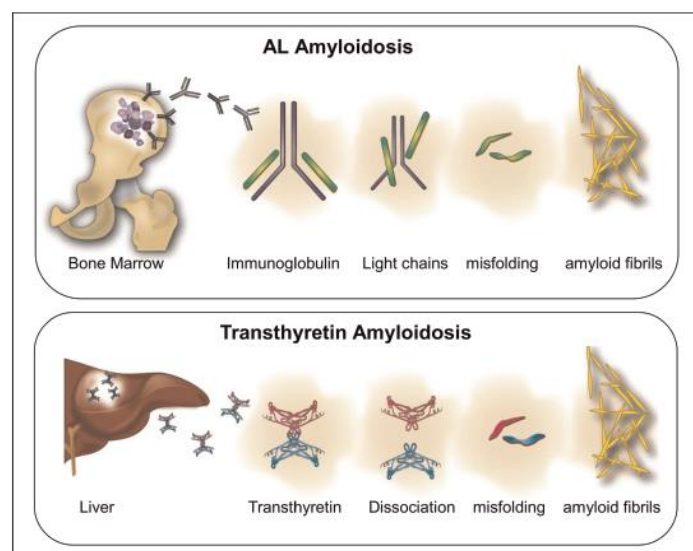


Figura 1: Comparação dos mecanismos fisiopatológicos na amiloidose AL e amiloidose ATTR. Retirado de Nativi-Nicolau et al. (11)

A amiloidose AA, ou amiloidose sistêmica reativa, é caracterizada pela deposição de proteína sérica amiloide A, um reagente de fase aguda produzido no fígado, e surge como complicação de diversas doenças inflamatórias crônicas, como a Artrite Reumatoide, Doença Inflamatória Intestinal, entre outras (6). O envolvimento cardíaco é raro, ocorrendo em apenas 2% dos doentes, estando a sua incidência a diminuir nos países desenvolvidos, refletindo a melhoria existente no tratamento destas doenças inflamatórias (10,12). O envolvimento cardíaco pode ainda surgir noutros tipos de amiloidose mais raros tais como a amiloidose por apolipoproteína AI (Amiloidose AApoI) e a amiloidose auricular isolada (9,10).

A deposição de substância amiloide no coração dá-se normalmente no miocárdio, entre os miócitos (extracelular), levando a atrofia destes e da qual resulta um aumento da rigidez ventricular, um padrão típico das miocardiopatias restritivas, sendo esta considerada o protótipo das formas infiltrativas de miocardiopatia restritiva (7,13,14). Este aumento da rigidez ventricular tem como consequência um padrão de enchimento restritivo com pressões de enchimento elevadas, cavidades ventriculares de dimensões normais (podendo até estar reduzidas) e aurículas dilatadas, gerando uma disfunção diastólica que pode evoluir para uma disfunção sistólica com o passar do tempo (9,14). Isto leva a que os sintomas de insuficiência cardíaca sejam geralmente a forma de apresentação inicial, com dispneia para esforços cada vez menores devido à incapacidade de o ventrículo ter um enchimento adequado com frequências cardíacas elevadas, o que leva a aumentos modestos no volume de ejeção (14). Com a dilatação progressiva e contratilidade diminuída por parte das aurículas há também uma maior probabilidade de arritmias supra-ventriculares e de fenómenos tromboembólicos, mesmo na ausência de fibrilhação auricular (14).

A deposição de amiloide no miocárdio leva também a um aumento da espessura dos ventrículos, o que faz com que esta entidade seja frequentemente confundida com uma miocardiopatia hipertrófica (8).

Pode ainda haver deposição amiloide noutros locais, como no tecido de condução, gerando arritmias, nos vasos sanguíneos, particularmente a nível microvascular, gerando sintomas de isquemia, ou ainda nas válvulas cardíacas, podendo cursar com estenose e/ou regurgitação valvular associadamente (5,7).

Com o aparecimento de novas terapêuticas específicas para o tipo de proteína precursora, torna-se de extrema importância um diagnóstico rápido e que identifique o tipo de amiloidose responsável pelo quadro clínico.

## 1.1 Metodologia

Para a realização desta dissertação foi efetuada uma revisão bibliográfica de artigos científicos na plataforma “Pubmed”. Foram utilizados os *MeSH terms*: “cardiomyopathies”, “arrhythmias”, “heart failure” e “amyloidosis” tendo sido cruzados com os *subheadings*: “diagnosis”; “classification”, “etiology”; “therapy”; “physiopathology”. Desta pesquisa resultaram 1800 artigos, tendo sido incluídos apenas os artigos dos últimos 10 anos, em língua portuguesa ou inglesa, perfazendo um total de 664 artigos.

Foram depois selecionados para análise os artigos de maior relevância no âmbito desta dissertação. A pesquisa foi ainda suplementada com referências bibliográficas dos artigos previamente selecionados.

## 1.2 Objetivos da Dissertação

Com esta revisão bibliográfica pretende-se atingir os seguintes objetivos:

- Compreender a fisiopatologia da amiloidose cardíaca;
- Identificar as manifestações clínicas existentes e relacionar com os mecanismos fisiopatológicos;
- Compreender e sintetizar os achados nos exames complementares de diagnóstico;
- Explorar as diversas terapêuticas existentes no tratamento da amiloidose cardíaca.

## Capítulo 2

### 2. Amiloidose por cadeias leves

#### 2.1 Fisiopatologia e Epidemiologia

A amiloidose AL é a principal causa de amiloidose nos países desenvolvidos (7). Surge pela deposição de cadeias leves de imunoglobulinas monoclonais, sendo considerada uma discrasia dos plasmócitos (9,10). Apesar de estar intimamente relacionada com o mieloma múltiplo (MM), é uma entidade distinta, sendo que apenas 10% dos doentes com amiloidose AL são diagnosticados com MM enquanto cerca de 10% dos doentes com MM apresentam amiloidose AL (13). Contrariamente ao MM, na amiloidose AL a infiltração medular por plasmócitos é <20%, sendo geralmente entre 5-10% (12,13,15).

Em cerca de 80% dos doentes, a cadeia leve identificada como anormal é a cadeia  $\lambda$ , contrariamente aos doentes com MM e gamopatias monoclonais de significado indeterminado em que há um predomínio de cadeias  $\kappa$ , o que pode sugerir uma maior propensão para um desdobramento anormal por parte das primeiras (4,9,16,17).

É uma doença que afeta de forma equitativa ambos os sexos e que surge normalmente entre a quinta e a sexta décadas de vida, apesar de poder surgir mais cedo (6,12). Tendo em conta a sua natureza sistémica, a amiloidose AL pode afetar múltiplos órgãos, entre os quais os rins, fígado, sistema nervoso periférico e sistema nervoso autónomo, baço, pulmões, glândulas suprarrenais e tecidos moles (7,12).

O envolvimento cardíaco surge em cerca de 50% dos doentes, sendo o segundo órgão mais afetado, depois dos rins (10,12). Pode surgir como miocardiopatia isolada sem afetação de outros órgãos em cerca de 5% dos doentes, apesar de se acreditar que este é um valor subestimado devido à rápida progressão até à morte em doentes não diagnosticados (18).

Apesar de ocorrer uma infiltração miocárdica por parte das cadeias leves, acredita-se que estas também possam um efeito tóxico direto nos cardiomiócitos, contrariamente a outros tipos de precursores proteicos (18). Verificou-se que nos doentes com amiloidose

AL os achados clínicos eram mais severos comparativamente com os doentes com amiloidose ATTR, apesar de os primeiros poderem apresentar menor espessura das paredes ventriculares (18). Foi observado, em modelos animais, que as cadeias leves amiloidogénicas aumentariam as espécies reativas de oxigénio celulares e que isso levava a uma disfunção na contratilidade e relaxamento dos cardiomiócitos (14). Considera-se assim, que a amiloidose AL pode ser responsável por uma miocardiopatia tóxica e infiltrativa (18).

## **2.2 Manifestações clínicas**

As manifestações clínicas podem-se dividir em manifestações cardíacas e extra-cardíacas.

Relativamente às manifestações cardíacas, os sintomas derivados da insuficiência cardíaca predominam, sendo a dispneia de esforço geralmente o primeiro sintoma na amiloidose AL (18). Os doentes podem apresentar também ascite e edemas periféricos (18). Na doença avançada, a síncope é um indicador de mau prognóstico, sendo frequentemente um precursor de morte súbita, que nestes doentes se deve mais frequentemente a dissociação eletromecânica do que a arritmias ventriculares (8,18,19). Outras manifestações decorrentes da deposição de substância amiloide são as arritmias (sendo a mais frequente a fibrilhação auricular), angina, claudicação periférica e nalguns casos, claudicação mandibular (8,18). O tromboembolismo resultante da disfunção auricular, mesmo na ausência de fibrilhação auricular (FA), pode ser outra manifestação inicial da doença, geralmente sob a forma de AVC isquémico (15).

Quanto às manifestações extra-cardíacas, a afetação renal manifesta-se geralmente como síndrome nefrótica, com proteinúria marcada e hipoalbuminemia que podem agravar ainda mais a ascite e os edemas periféricos (7,18). Pode ocorrer hepatomegalia, tanto pela congestão, devido à insuficiência cardíaca, como pela infiltração de amiloide (18). A pressão arterial é normalmente baixa, devido a uma combinação de baixo débito cardíaco e baixas resistências periféricas, devendo ser sempre medida tanto em supina como em ortostatismo, de forma a descartar hipotensão postural por disfunção autonómica (18). A neuropatia periférica, apesar de ser mais característica da amiloidose ATTR, pode existir também na amiloidose AL, sendo geralmente simétrica e predominantemente sensorial (18). A síndrome do túnel cárpico é outra manifestação

possível, apesar de ser mais frequente na amiloidose ATTR. Por fim, é importante realçar as manifestações que em combinação com a insuficiência cardíaca são consideradas muito sugestivas de amiloidose AL, que são a macroglossia, a púrpura peri-orbital (ou “olhos em guaxinim”) e a artropatia do ombro, conhecida como sinal de “*shoulder pad*” (12,18,20).

## 2.3 Diagnóstico

Devido às manifestações pouco específicas, o diagnóstico é muitas vezes tardio. Os exames laboratoriais *standard* são pouco específicos podendo ser possível encontrar uma hipoalbuminemia e/ou hipercolesterolemia devido a síndrome nefrótica (18).

Quanto aos marcadores cardíacos, apesar de o NT-proBNP estar elevado em qualquer causa de insuficiência cardíaca, pode estar desproporcionalmente elevado na amiloidose cardíaca quando em comparação com a função sistólica ventricular (18). As troponinas poderão também estar ligeira e cronicamente elevadas, o que na ausência de valores prévios poderá levar erradamente a um diagnóstico de síndrome coronária aguda (18).

Relativamente à eletroforese de proteínas, e apesar de estarmos perante uma discrasia dos plasmócitos, é um exame pouco sensível, visto que o componente M (o pico monoclonal) está muitas vezes ausente devido à baixa concentração de proteínas monoclonais em circulação (15). Contrariamente, a imunofixação de proteínas do soro e da urina, juntamente com a quantificação das cadeias leves livres no soro, que permite calcular o seu ratio, têm uma sensibilidade de cerca de 99% para o diagnóstico de amiloidose AL (19,21).

Quando há uma suspeita forte de amiloidose AL deve ser feita uma biopsia óssea, de forma a determinar a percentagem de infiltração de plasmócitos e descartar outras doenças hematológicas, como MM ou macroglobulinemia de Waldenström (18). Geralmente, é demonstrada uma infiltração de 5-7%, mas por vezes pode nem existir infiltração plasmocitária no medulograma (8,17). Importa referir também que cerca de 5% da população acima de 65 anos têm uma gamopatia monoclonal de significado indeterminado, o que faz com que um aumento das cadeias leves em circulação não seja necessariamente patológico (9). Nestes casos, o ratio *kappa/lambda* é normal, contrariamente aos casos de amiloidose, onde o predomínio de cadeias *lambda* torna este ratio baixo (8,19). Deve-se ter em conta que, em doentes com insuficiência renal, as

cadeias leves são afetadas de forma diferente e por isso no ratio cadeias  $\kappa$ /cadeias  $\lambda$ , os valores de referência usados devem ser superiores, tornando a técnica menos sensível em doentes com insuficiência renal avançada (19,21).

Quanto ao eletrocardiograma (ECG), os achados típicos na amiloidose cardíaca são a baixa voltagem do complexo QRS (amplitude inferior a 5mm nas derivações dos membros) e um padrão de pseudo-enfarte (ondas Q patológicas em duas derivações contíguas na ausência de doença coronária) com má progressão da onda R nas derivações pré-cordiais (10,11). A combinação de baixa voltagem no ECG com hipertrofia concêntrica no ecocardiograma é altamente sugestivo de amiloidose cardíaca, tendo no entanto de se descartar outras causas de baixa voltagem, como obesidade, enfisema, hipotireoidismo ou derrame pleural (6,10). A baixa voltagem deve-se à deposição da substância amiloide, eletricamente “silenciosa”, e perda de miocárdio viável (8,19).

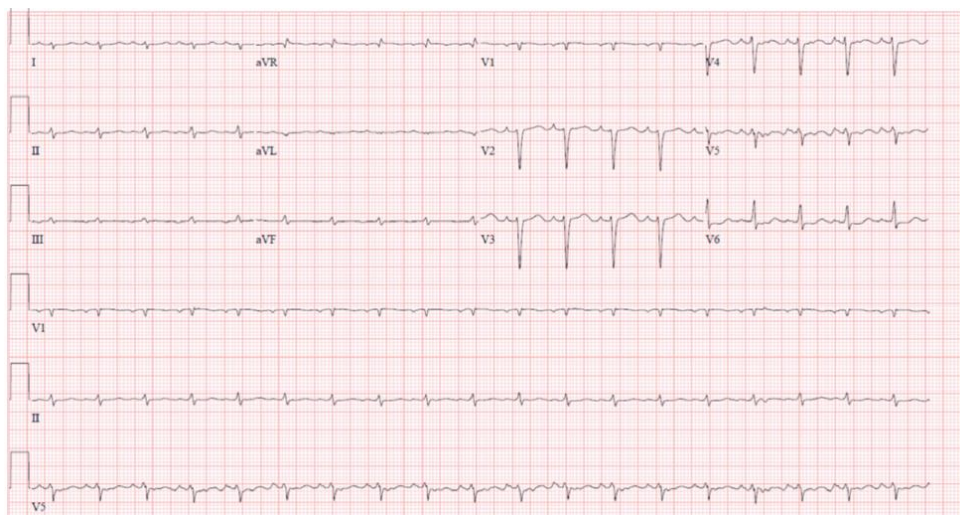


Figura 2: Alterações eletrocardiográficas passíveis de ser encontradas em doentes com amiloidose cardíaca. Retirado de Falk et al. (18)

Em contraste com a baixa voltagem dos complexos QRS, a onda P apresenta uma voltagem normal, tendo no entanto uma morfologia anormal, com uma duração maior devido à condução auricular ser mais lenta pela infiltração amiloide (18). Apesar da disfunção auricular, o ritmo é na maior parte das vezes sinusal (12). Outros achados possíveis de ser encontrados são o bloqueio AV (1º grau em cerca de 21% dos doentes, 2º ou 3º grau em 3%), bloqueios de ramo, fibrilhação/flutter auricular ou taquicardia ventricular (10).

O ecocardiograma é um exame que deve ser feito a todos os doentes com suspeita de amiloidose cardíaca pois consegue identificar os doentes que provavelmente terão a doença e guiar relativamente a outros exames a serem pedidos (6,22). Nas fases iniciais da doença revela uma disfunção diastólica com evidência de padrão restritivo (ratio E/E' elevado), podendo, em fases mais avançadas, apresentar uma disfunção sistólica com redução da fração de ejeção (6,8,11,18,23). É possível encontrar um espessamento concêntrico do VE, frequentemente acima dos 15 mm (contrariamente à cardiopatia hipertensiva que cursa com hipertrofia inferior a 15mm, a menos que seja uma hipertensão grave), podendo haver também do VD, associado a baixa voltagem no ECG (18,23). Esta discrepância pode ser calculada através do ratio voltagem/massa e deve levantar a suspeita de amiloidose cardíaca (23). Um achado frequente nesta doença é o facto de haver uma reduzida deformação longitudinal do VE no estudo de *strain* por *speckle-tracking*, numa fase da doença em que a fração de ejeção ainda está preservada (8). Existe uma marcada diminuição do *strain* da base do ventrículo estando o *strain* apical normal, ou quase normal (18,23). Ao adicionar cor ao estudo de *strain*, pode ser identificado um padrão típico, com um padrão em forma de “alvo” (23).

Outros achados possíveis de ser encontrados no ecocardiograma são a presença de derrame pleural e o espessamento valvular que pode contribuir para uma regurgitação valvular, sem que esta seja, habitualmente, severa ou significativa (18,23). Quanto à função auricular, está muitas vezes diminuída, existindo um alargamento das aurículas, típico do padrão restritivo, podendo ser encontrados trombos intra-cardíacos em cerca de 35% dos doentes (6,23). Por fim, outro achado relativamente específico é o aumento da ecogenicidade do miocárdio devido à presença de amiloide, levando a uma aparência brilhante no ecocardiograma que pode não ser visto em aparelhos mais modernos ou quando há um ajuste dos ganhos (6,22).

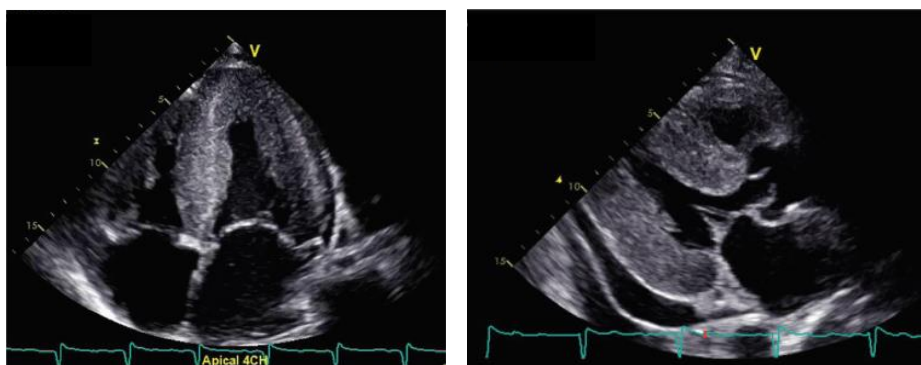


Figura 3: Ecocardiograma de um doente com amiloidose cardíaca. Retirado de Rubin et al. (24)

Apesar de úteis, o ECG e o ecocardiograma são exames com algumas limitações, tendo uma baixa especificidade. Neste contexto, surge a ressonância magnética cardíaca (RMC) como uma técnica não invasiva com uma boa sensibilidade e especificidade para detetar o envolvimento cardíaco na amiloidose (25). Através da administração intravenosa de um contraste à base de gadolínio, é possível observar um padrão de realce tardio com predomínio subendocárdico e difuso, circunferencial, sem relação com nenhum território de perfusão coronária (8,25,26). Este realce tardio deve-se a alterações como o aumento de volume extracelular secundário à deposição de amiloide, que leva à acumulação de contraste, produzindo este padrão típico, tendo uma sensibilidade de 80% e uma especificidade de cerca de 90% (13,22,25). É importante ter em conta que este padrão de realce tardio não é um marcador de infiltração amiloide, sendo apenas uma consequência desta devido ao aumento do volume extracelular e que por isso pode estar presente noutras patologias (9).

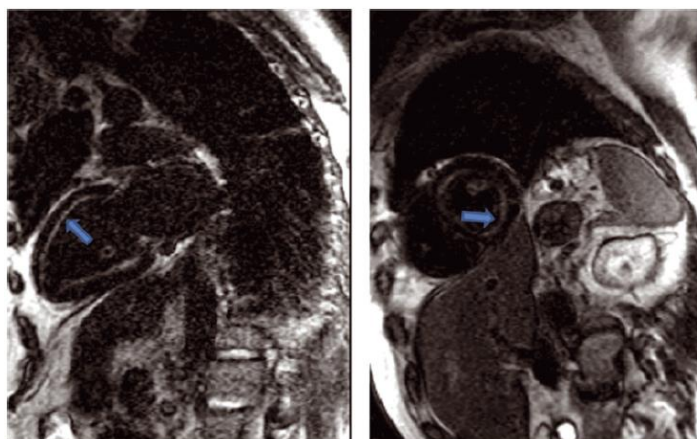


Figura 4: RMC com o padrão clássico de realce tardio subendocárdico. Retirado de Banyersad et al. (10)

As técnicas de *mapping* têm surgido como potencialmente úteis no diagnóstico e avaliação da evolução destes doentes nomeadamente naqueles com insuficiência renal em que o uso do contraste deverá ser equacionado, ponderando riscos/benefícios (25–27). A demonstração de valores de T1 nativo aumentados, de acordo com os valores de referência, podem desempenhar um papel importante no diagnóstico desta patologia em fases mais precoces, bem como no diagnóstico diferencial. (19,26)

Aliados aos dados obtidos de forma não invasiva, a demonstração histológica de substância amiloide através de uma biópsia mantém-se o *gold-standard* no diagnóstico de amiloidose (9). O corante mais usado é o vermelho do Congo, sendo possível observar-se

depósitos amorfos de cor rosa que mostram uma birrefringência verde-maçã à luz polarizada (6,8,11). Pode ser usado, em alternativa, a coloração com sulfato azul de Alcian que tem uma maior especificidade para os depósitos amiloides (6,8).

É geralmente preferível começar por se obter uma biópsia extra-cardíaca através de métodos menos invasivos de locais como as gengivas, glândulas salivares, pele ou trato gastrointestinal, sendo o local de eleição o tecido subcutâneo abdominal (8,21). A biópsia endomiocárdica fica reservada para os casos em que haja uma grande suspeita clínica mas em que a biópsia extra-cardíaca seja negativa, quando há envolvimento cardíaco isolado ou na presença de outras patologias que possam ser responsáveis pela hipertrofia observada no ecocardiograma, como hipertensão arterial ou estenose aórtica, e que possam ser fatores de confusão (10,12,20). É uma técnica invasiva, feita através de um cateterismo, e que apesar de ser relativamente segura, apresenta algumas complicações tais como perfuração da parede ventricular, tamponamento cardíaco, pneumotórax, arritmias ou hemorragia (20,28).

Através da obtenção de material histológico, para além da demonstração da presença de substância amiloide, é importante a determinação do tipo de proteína. Esta pode ser feita através do estudo imuno-histoquímico do tecido (através da utilização de antissoros dirigidos às proteínas precursoras) ou da microscopia imunoelétrica (8,9,28). O *gold-standard* é a análise proteómica através da espetrofotometria de massa que consegue determinar com precisão os componentes dos depósitos amiloides, tendo a desvantagem de só estar disponível em alguns centros especializados (8,18,28).

## **2.4 Tratamento e Prognóstico**

O tratamento da amiloidose cardíaca por cadeias leves assenta em dois pilares: o tratamento sintomático, nomeadamente da insuficiência cardíaca, e o tratamento da discrasia dos plasmócitos (8,18).

Tendo em conta as comorbilidades renais e do sistema nervoso autónomo existentes nestes doentes, o tratamento da insuficiência cardíaca torna-se particularmente desafiante (29).

A base do tratamento dos sintomas congestivos são os diuréticos (tanto os diuréticos de ansa como os antagonistas dos recetores dos mineralocorticóides) que devem, no entanto, ser usados de forma cautelosa pois podem levar a uma redução muito marcada da pré-carga o que, tendo em conta o padrão restritivo, pode levar a uma diminuição da pressão de enchimento ventricular e causar hipotensão marcada (8,14,29). Adicionalmente, estes doentes são também muito dependentes da frequência cardíaca para manterem o débito cardíaco e por isso os beta bloqueantes (BB) não devem ser usados, com exceção de alguns casos na presença de FA com resposta ventricular rápida em que podem ser usados de forma cautelosa para controlo da frequência (10,18). Os IECA's e os BCC também estão contraindicados pelo risco de hipotensão que têm (8,10). Quanto aos digitálicos, devem ser usados com muita cautela, visto que as moléculas de digoxina se ligam às fibrilhas amiloides, aumentando o risco de intoxicação por digitálicos, mesmo em concentrações sanguíneas nos limites terapêuticos (8,18).

A hipotensão postural existente nestes doentes é, na grande maioria das vezes, devida a disfunção do sistema nervoso autónomo, podendo no entanto ser também consequência de uma diurese excessiva (10,18). Nestes casos, para manter uma pressão arterial adequada, podem ser utilizados agentes agonistas alfa, como a midodrina, que permitem a utilização de doses maiores de diuréticos (10,18).

A infiltração amiloide nas aurículas tem como consequência uma maior prevalência de arritmias supra-ventriculares nestes doentes, em especial a FA, que predispõe à formação de trombos (8,18). Mesmo na ausência de FA, existe uma disfunção auricular que pode ser demonstrada no ecocardiograma e que leva à formação de trombos (18). Assim, a decisão de hipocoagular estes doentes deve ser tomada de forma individual, pois apesar do maior risco tromboembólico, existe um maior risco hemorrágico pela disfunção renal e pela discrasia plasmocitária (8).

Quanto aos dispositivos cardíacos, a implantação de *pacemaker* segue as *guidelines* gerais, estando indicado em casos de perturbações de condução, cuja incidência é maior nestes doentes (8,10). Quanto ao CDI, está raramente indicado, visto que apesar de a morte súbita ser um evento relativamente comum, na grande maioria das vezes deve-se a uma dissociação eletromecânica, o que torna o CDI ineficaz (8,14).

O outro pilar da terapêutica é o tratamento da discrasia dos plasmócitos. O objetivo é parar a produção de cadeias leves e reduzir a infiltração amiloide já existente (14).

O tratamento *standard* específico é dirigido ao clone plasmocitário e consiste em quimioterapia com ou sem transplante autólogo de *stem-cells*, dependendo do estadió e das comorbilidades do doente (8,14). As opções terapêuticas disponíveis incluem agentes alquilantes, inibidores do proteossoma, corticosteroides e medicamentos imunomoduladores (29).

A quimioterapia é baseada nos regimes existentes no tratamento do MM, com algumas alterações (30). A base do tratamento durante décadas tem sido os agentes alquilantes, em específico o melfalano em dose *standard* em associação com a dexametasona em alta dose, que apresenta bons *outcomes* em doentes de baixo e intermédio risco (30). Outro esquema possível de ser usado é a combinação de ciclofosfamida, dexametasona e lenalidomida (17). A instituição de agentes inibidores do proteossoma levou a uma melhoria no prognóstico dos doentes com amiloidose por induzir boas respostas hematológicas rapidamente (18,30). A associação de um agente alquilante, como a ciclofosfamida, a um regime de bortezomib mais dexametasona é um esquema que tem sido cada vez mais usado como primeira linha no tratamento da amiloidose AL (30). É preciso ter em atenção que existe cardiotoxicidade associada ao bortezomib, e que, apesar de rara, se deve suspeitar desta caso haja um declínio significativo da fração de ejeção comparativamente ao pré-tratamento (18,23).

O transplante autólogo de *stem-cells* seguido de quimioterapia de consolidação pode ser realizado em doentes seleccionados, nomeadamente caso tenham um nível de troponina T inferior a 0,06 µg/L, uma pressão arterial sistólica superior a 90 mmHg e fração de ejeção superior a 45% (17,20,29).

A avaliação da existência de resposta hematológica é feita através da medição da quantidade de cadeias leves livres no soro, com medição da diferença entre a concentração de cadeias leves *involved* e cadeias leves *uninvolved* (17,30). Uma resposta parcial é definida por uma diminuição desta diferença acima de 50%, uma resposta parcial muito boa por concentrações inferiores a 40 mg/L e uma resposta completa é definida como uma normalização da diferença entre as cadeias leves, ou seja um ratio normal, e uma imunofixação do soro e da urina negativas (17,30).

A transplantação cardíaca é outra hipótese para estes doentes, apesar de ser uma hipótese algo controversa devido ao facto de haver risco de deposição amiloide no coração transplantado, de progressão da doença noutros órgãos e da escassez de doadores (8,20).

Assim, este deve ser considerado em doentes jovens com doença limitada ao coração e nos quais há a expectativa de que a doença hematológica conseguirá ser controlada (14,17). Deverá ser seguido um protocolo de transplantação sequencial de coração seguido de *stem-cells* (8).

Apesar do prognóstico dos doentes com amiloidose AL ter melhorado muito ao longo dos anos, este continua a ser desfavorável (8,13). Sem tratamento, a sobrevida média destes doentes é de 10 a 14 meses nos doentes sem afetação cardíaca (8). Quando esta acontece, é um importante fator de prognóstico, sendo a principal causa de morte, tanto por disritmias como por insuficiência cardíaca, sendo que a sobrevida é de cerca de 6 meses após o início do tratamento da insuficiência cardíaca (8,10). Vários parâmetros ecocardiográficos e eletrocardiográficos podem contribuir para estimar a sobrevida, contudo para achados semelhantes, os doentes com amiloidose AL têm pior prognóstico que os doentes com outros tipos de amiloidose cardíaca, o que poderá estar relacionado com a toxicidade das fibrilhas amiloides na amiloidose por cadeias leves (7,20). A presença de síncope é também um fator de mau prognóstico e está associado a um maior risco de morte súbita por dissociação eletromecânica (20).

O sistema de estadiamento da clínica *Mayo* é um score de risco usado pré-tratamento para prever a sobrevida dos doentes nos dois anos seguintes (13,14). Este utiliza, de forma a estadiar os doentes, os níveis de NT-proBNP, os valores da troponina cardíaca T e a diferença absoluta entre as cadeias leves livres no soro. Isto permite estadiar os doentes em quatro grupos, de acordo com a sua sobrevida, tendo os doentes no estadio 1 uma sobrevida média de 94,1 meses e os doentes no estadio 4 uma sobrevida média de 5,8 meses (13,14). É com base nestes estádios que os doentes são selecionados para os diferentes regimes de tratamento (13).

## Capítulo 3

### 3. Amiloidose por transtirretina hereditária

#### 3.1 Fisiopatologia e Epidemiologia

A transtirretina, antigamente denominada de pré-albumina, é uma proteína homotetramérica composta por quatro monómeros iguais entre si que apresentam uma estrutura secundária em forma de  $\beta$ -sheet (3,31). É majoritariamente produzida pelo fígado, sendo secretada para a corrente sanguínea, com uma pequena parte a ser produzida no plexo coroide e nas células epiteliais pigmentadas da retina, podendo por isso ser também encontrada no líquido cefalorraquidiano e no humor vítreo (31). A sua principal função é de transporte, servindo de proteína transportadora para a hormona tiroxina (T4) e para o complexo proteico ligante de retinol (RBP) (31).

O gene que codifica a transtirretina está presente no cromossoma 18 (31). Na amiloidose ATTR hereditária (ATTRh) existe, em cerca de 91% dos casos, uma mutação pontual no gene da transtirretina que leva à substituição de um único aminoácido na cadeia polipeptídica por outro aminoácido (31,32). Nos restantes casos, esta substituição deve-se a mutações duplas ou deleções no gene da transtirretina (32). A substituição de um aminoácido na cadeia polipeptídica torna o tetrâmero de transtirretina menos estável o que leva a que este se dissocie em monómeros. Os monómeros de transtirretina têm uma maior propensão para se agregarem e formarem fibrilhas amiloides que se depositam nos tecidos (3,31).

A nomenclatura usada para classificar estas mutações coloca uma abreviatura do aminoácido da cadeia pré-mutada, seguido da posição deste na cadeia e depois pela abreviatura do novo aminoácido pós-mutação (por exemplo, a mutação Val30Met refere-se à substituição do aminoácido valina na posição 30 pelo aminoácido metionina) (31).

São conhecidas cerca de 130 variantes patogénicas do gene que têm uma transmissão hereditária dominante, com penetrância variável dependendo do tipo de mutação (16). A grande maioria destas apresenta-se clinicamente como polineuropatia amiloidótica familiar (PAF), estando o envolvimento cardíaco presente numa percentagem menor dos casos (33).

Na variante genética Val122Ile existe uma afetação quase exclusiva do coração, num fenótipo semelhante àquele encontrado na amiloidose ATTRwt (16,34). Esta variante é encontrada em cerca de 3,4% dos afro-americanos. Outra variante genética com afetação predominantemente cardíaca é a Thr60Ala, sendo a mais prevalente no Reino Unido, particularmente entre irlandeses (16,33).

A principal variante genética encontrada mundialmente é a Val30Met, mutação endêmica em algumas regiões de Portugal, Japão e Suécia (9,31). Esta mutação é o protótipo da PAF, estando o envolvimento cardíaco presente numa minoria dos doentes (9). A idade de apresentação segue um padrão bimodal, havendo um pico na terceira década de vida, responsável por um fenótipo em que a afetação cardíaca é rara, e outro mais tardio, após a quinta década de vida, onde há uma maior prevalência de miocardiopatia (16,34). Em Portugal, nas zonas endémicas, a incidência é de cerca de 1 em cada 538 habitantes (9).

Para além dos fatores genéticos, outro aspeto que pode ter implicações nas manifestações clínicas é o subtipo de fibrilha amiloide. Na amiloidose ATTRh, há um subtipo A, constituído maioritariamente por fragmentos C-terminais, ao invés de toda a cadeia polipeptídica de transtirretina, que é responsável por uma miocardiopatia do tipo restritivo (32,35). As fibrilhas do tipo B são constituídas pela cadeia de transtirretina completa e acumulam-se no coração de forma diferente das do tipo A, de maneira que não são responsáveis por uma miocardiopatia, podendo no entanto levar a distúrbios de ritmo (35).

### **3.2 Manifestações clínicas**

A amiloidose ATTRh pode apresentar-se como uma neuropatia periférica e autonómica, como uma miocardiopatia restritiva ou com um fenótipo misto (31). Em Portugal, a grande maioria dos doentes apresenta neuropatia, sendo que alguns deles apresentam uma miocardiopatia concomitante.

As manifestações clínicas relativas à miocardiopatia resultam, fundamentalmente, da insuficiência cardíaca (33). Assim, os doentes apresentam-se com dispneia progressiva e intolerância ao exercício (34). Os sinais de insuficiência cardíaca, como hepatomegalia,

ascite, edemas dos membros inferiores e pulso venoso jugular aumentado podem também estar presentes (34). Contrariamente aos doentes com amiloidose AL, estes doentes podem apresentar uma infiltração miocárdica extensa com sintomas mínimos de insuficiência cardíaca devido ao facto de as fibrilhas amiloides na amiloidose ATTR não serem diretamente tóxicas para os cardiomiócitos (34). Podem existir ainda sintomas de angina ou sintomas resultantes de arritmias, como síncope ou palpitações, visto que o sistema de condução elétrico também pode ser afetado (34).

A principal manifestação clínica extra-cardíaca é a neuropatia, que se apresenta frequentemente como uma polineuropatia sensitivo-motora com início nos membros inferiores e com um padrão ascendente (32,36). Pode também apresentar-se como uma neuropatia autonómica, que pode gerar sintomas de hipotensão ortostática, disfunção erétil, incontinência urinária ou sintomas gastrointestinais (36). Pode haver também perda de peso que pode ser secundária à caquexia cardíaca ou ao envolvimento gastrointestinal (14,34).

Pode ocorrer afetação ocular em cerca de 20% dos doentes, que podem apresentar opacidades do humor vítreo, visto que uma pequena parte da transtirretina se forma a esse nível (12,14,33).

O envolvimento renal pode existir em fases avançadas da doença, contudo é muito menos frequente comparativamente à amiloidose AL (12,37).

### **3.3 Diagnóstico**

Contrariamente aos doentes com amiloidose AL, não existe nenhum marcador sérico específico para a amiloidose ATTR e o doseamento da transtirretina sérica não é útil neste contexto, apesar de o ligando da transtirretina RBP4 estar sob estudo (9,31). Quanto aos marcadores cardíacos, o NT-proBNP, tal como na amiloidose AL, está desproporcionalmente elevado e pode ser um bom marcador de deterioração cardíaca (31,34). Pelo contrário, as concentrações de troponina não estão tão elevadas como na amiloidose AL, o que pode ser justificado pela toxicidade das cadeias leves livres (34).

Relativamente ao ECG, os achados são semelhantes aos encontrados na amiloidose AL, particularmente a baixa voltagem dos QRS bem como a maior prevalência de atrasos

de condução intraventricular, bloqueios auriculo-ventriculares e arritmias supra-ventriculares (33). Apesar disso, a baixa voltagem do QRS é menos prevalente comparativamente à amiloidose AL, estando presente em cerca de 25 a 40% dos doentes (31). Assim, a ausência deste achado não deve ser motivo para descartar a hipótese diagnóstica de amiloidose. Outro achado também possível de ser encontrado, e que tem semelhante prevalência em ambos os tipos, é o padrão de pseudo-enfarte que se deve à substituição do tecido de condução por depósitos amiloides e que leva à formação de ondas Q majoritariamente nas derivações inferiores e septais (34). Na monitorização por Holter, nos doentes em que há disfunção autonómica, é possível encontrar uma reduzida variabilidade da frequência cardíaca (33,37).

No ecocardiograma, as alterações encontradas na amiloidose ATTR não diferem das encontradas na amiloidose AL. É possível observar um *strain* longitudinal reduzido nos segmentos basais e médios e conservado nos segmentos apicais, e uma hipertrofia concêntrica, com uma espessura do septo interventricular acima dos 12 mm (31,36). A hipertrofia ventricular esquerda é geralmente maior, com valores médios de 16 a 18 mm em comparação com os 13 a 15 mm na amiloidose AL. Derrame pericárdico, dilatação auricular e a aparência brilhante granular do miocárdio também podem estar presentes (36).

Como previamente referido, a RMC é outro exame que é útil na suspeita de amiloidose cardíaca, mas que tem valor limitado na diferenciação entre os diversos tipos. O realce tardio difuso e subendocárdico está também presente na amiloidose ATTR podendo, por vezes, ser transmural (33). Podem existir algumas diferenças nos valores de T1 nativo e no volume extracelular, com valores superiores e inferiores respetivamente, comparativamente com a amiloidose AL, o que poderá ser explicado pela presença de edema nesta (14). Esta trata-se, no entanto, de uma área ainda em investigação nomeadamente quanto ao potencial uso prático na diferenciação entre as diferentes entidades.

A possibilidade de identificar a acumulação de transtirretina no coração através da cintigrafia nuclear com isótopos radioativos assenta na base do diagnóstico da amiloidose ATTR (8,14). Existem atualmente três tipos de isótopos que podem ser utilizados, o Tc-99m-PYP (disponível nos EUA) e o Tc99m-DPD e TC99m-HMDP (disponíveis na Europa) (31). Através da administração intravenosa de um destes fosfonatos radioativos é possível medir a radiação emitida após a absorção destes pelo tecido cardíaco (22). O *uptake* do radioisótopo no coração é depois comparado com o *uptake* ósseo de uma costela através

de métodos semi-quantitativos e graduado numa escala de 0 a 3, onde o grau 0 significa ausência de *uptake* no coração e o grau 3 significa que o *uptake* cardíaco é superior ao do osso (31,38). O mecanismo através do qual este exame funciona é desconhecido, apesar de se achar que o isótopo se liga ao cálcio das microcalcificações que estão presentes na substância amiloide (31). A razão pela qual estas microcalcificações existem na amiloidose ATTR e não na amiloidose AL é desconhecida.

A presença de um *uptake* de grau 2 ou 3 na cintigrafia na ausência de uma proteína monoclonal no soro ou na urina tem uma especificidade de 100% para amiloidose cardíaca por transtirretina podendo dispensar a necessidade de uma biópsia (31). Tendo em conta que por vezes na amiloidose AL pode haver um *uptake* de grau 1 ou até maior, a presença de uma proteína monoclonal no soro ou na urina obriga a uma investigação diagnóstica mais alargada (31). Assim, a cintigrafia não deve ser usada isoladamente para descartar amiloidose AL e deve ser sempre complementada com o estudo das gamopatias (31).



Figura 5: Cintigrafia óssea com Tc99mPYP num doente com amiloidose ATTR com *uptake* cardíaco de radioisótopo em comparação com um doente com amiloidose AL. Retirado de Falk et al. (18)

Tendo em conta que na cintigrafia não há distinção entre transtirretina mutada ou do tipo *wild-type*, caso esta seja sugestiva de amiloidose ATTR, o próximo passo deve ser a realização de um teste genético da transtirretina (8,14). A sequenciação do gene da transtirretina na busca de alguma mutação é fundamental para distinguir a amiloidose ATTRwt e a ATTRh (32). Tendo em conta que a mutação apresenta uma transmissão autossómica dominante, naqueles em que é identificada uma mutação, os seus familiares de primeiro grau devem ser rastreados de forma a procurar portadores assintomáticos para que possam receber aconselhamento genético (32,36).

De forma semelhante à amiloidose AL, o *gold-standard* para o diagnóstico é a biópsia (31). A amiloidose ATTR é mais difícil de detetar em biopsias extra-cardíacas, como a biópsia de gordura abdominal ou de gordura retal, e por isso uma biópsia negativa nestes locais não exclui a possibilidade do diagnóstico (31,32,36). Apesar disso, deve ser sempre equacionada antes de passar à biópsia endomiocárdica, um procedimento mais invasivo e com alguns riscos (32). O envolvimento cardíaco pode ser inferido caso a biópsia não cardíaca seja positiva e os restantes exames complementares de diagnóstico favoreçam a hipótese de amiloidose cardíaca (32). Através da amostra obtida, deve ser feita a coloração com vermelho do Congo ou outro corante, bem como a microscopia de fluorescência (34). Depois de identificada a substância amiloide, deve ser feita a identificação da proteína precursora no tecido biopsado através da imuno-histoquímica ou da espectrofotometria de massa, caso esta seja possível (31,39). Deve-se ter em conta que a utilização de antissoros na imuno-histoquímica pode por vezes apresentar positividade tanto para transtirretina como para cadeias leves *lambda* ou *kappa*, não pela presença dos dois tipos de proteínas, mas porque os anticorpos se ligam a proteínas circulantes que estão presentes no material histológico o que leva a um elevado número de falsos positivos (9,39).

### 3.4 Tratamento e Prognóstico

O tratamento na amiloidose cardíaca por transtirretina segue os mesmos objetivos da amiloidose por cadeias leves livres, ou seja, o tratamento de suporte (da insuficiência cardíaca, arritmias, etc.) e o tratamento da doença subjacente (8,14).

O tratamento da insuficiência cardíaca segue as mesmas indicações da amiloidose cardíaca AL. Os diuréticos, principalmente os diuréticos de ansa, são a base do tratamento da insuficiência cardíaca, mas devem ser usados com precaução, pelos motivos já explanados (39). Na amiloidose ATTR os doentes podem ter uma tolerância maior aos BB e os IECAS relativamente à AL, mas não há evidência que mostre um benefício no uso destes, havendo até alguns estudos que mostram um prognóstico pior associado ao seu uso (15,36). Os BCC e os digitálicos, pelo risco de toxicidade, também estão contraindicados (36).

As indicações para a implantação de *pacemaker* são as gerais, apesar da maior incidência de arritmias nestes doentes, sendo indicações comuns a doença do nódulo sinusal, o BAV e a FA com resposta ventricular lenta (31). Relativamente ao CDI, não há

evidência que suporte a sua implementação para prevenção primária, visto que apesar do maior risco de morte súbita, esta se deve na grande maioria dos casos a dissociação eletromecânica (31,37). A prevenção secundária é feita de acordo com as *guidelines* vigentes (31).

Tendo em conta o maior risco tromboembólico devido à disfunção auricular, a decisão de anticoagular não deve ser baseada no CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (36). Como o risco hemorrágico é potencialmente menor do que nos doentes com amiloidose AL, nos doentes em ritmo sinusal mas com função auricular baixa, baseada nas velocidades transmitrais, poderá ser equacionada a hipocoagulação, ponderando cada caso individualmente (36).

O tratamento da doença subjacente implica reduzir ou eliminar a produção de transtirretina, estabilizar a proteína para impedir a dissociação do tetrâmero ou quebrar os depósitos amilóides já existentes (14).

O transplante hepático tem sido, ao longo dos anos, o tratamento de primeira linha para os doentes com amiloidose ATTR (39). Apesar de a produção de transtirretina mutada cessar é preciso ter em conta que os sintomas pré-existentes manter-se-ão e que o transplante não é considerado curativo (36). Em muitos doentes existe até uma progressão da doença mesmo após o transplante (36). Esta progressão deve-se à deposição da transtirretina *wild-type* nas fibrilhas amiloides de transtirretina mutada já existentes, que se acredita que tenham um tropismo aumentado pela proteína normal (8,31).

O transplante hepático tem como indicações primárias doentes jovens, com mutação Val30Met e em estadios iniciais da doença (14,36). Os doentes submetidos a transplante devem ter seguimento anual com realização de eletrocardiograma, doseamento de biomarcadores cardíacos e avaliação neurológica (32). As principais limitações do transplante relacionam-se com a imunossupressão crónica, a escassez de doadores e com o facto de não se terem obtido bons resultados para transplantes em doentes com uma mutação diferente da Val30Met (36). Em doentes selecionados com cardiomiopatia isolada e com comprometimento da função cardíaca, pode equacionar-se a realização de um transplante coração-fígado (8,31).

Um melhor entendimento da fisiopatologia desta doença aliado às limitações do transplante hepático levaram ao desenvolvimento de fármacos que atuam em níveis diferentes na sequência de formação das fibrilhas amiloides a partir da produção de transtirretina mutada e que têm vindo a complementar/substituir o transplante hepático

(36). Estes fármacos podem ser divididos em três categorias de acordo com o seu mecanismo de ação. Os três grupos de fármacos existentes são os silenciadores, os estabilizadores e os que atuam na degradação das fibrilhas (32).

Os fármacos silenciadores atuam ao nível molecular para impedir a tradução do RNAm, diminuindo a expressão génica da transtirretina nos hepatócitos e por conseguinte a sua produção (32,40). Neste grupo existem atualmente dois fármacos com uso aprovado na polineuropatia, com ou sem envolvimento cardíaco associado, mas não para a miocardiopatia isolada (31,32). O patisiran é um *small-interfering* RNA (siRNA), ou seja, uma cadeia não codificante de RNA que se liga ao RNAm mutado e não mutado de transtirretina impedindo a sua tradução (16). Isto leva à diminuição da produção de transtirretina, reduzindo a quantidade de tetrâmeros instáveis em circulação, prevenindo assim que estes se depositem como substância amiloide nos tecidos (16). O outro fármaco deste grupo é o inotersen, um oligonucleótido *antisense* que se liga diretamente ao RNAm de transtirretina, formando uma cadeia dupla de RNA que é reconhecida e clivada. (16,32).

A dissociação do tetrâmero de transtirretina em subunidades é um passo fundamental no processo de amiloidogénese (36). Os fármacos estabilizadores ligam-se à proteína de transtirretina, impedindo sua a dissociação em monómeros (32).

O diflusinal é um anti-inflamatório não esteroide (AINE) que se liga à transtirretina nos dois locais de ligação da tiroxina (T4), estabilizando assim os tetrâmeros (31). A dose usada nos estudos é menor que a dose usada para obter o efeito anti-inflamatório e por isso é observada menor toxicidade (31). No entanto, podem surgir efeitos adversos devido à inibição da enzima ciclooxigenase, como toxicidade gastrointestinal, insuficiência renal, retenção de líquidos e hipertensão (36,41). Foi demonstrado um aumento da sobrevida associado ao seu uso num estudo retrospectivo de caso-controlo, não randomizado (42). Tem a vantagem de ter um baixo custo comparativamente a outros agentes e de ser relativamente seguro, sendo, neste momento, o seu uso *off-label* (31).

O tafamidis é um estabilizador seletivo, que se liga com grande afinidade aos locais de ligação da tiroxina na transtirretina (32). Foi o primeiro medicamento modificador de doença aprovado para a polineuropatia em estadio inicial, tendo depois sido estudada a sua eficácia para a miocardiopatia (43). O ATTR-ACT foi um ensaio clínico de fase 3, multicêntrico, duplo cego, randomizado, que comparou o uso de tafamidis em duas doses diferentes (80 mg e 20mg) com o uso de placebo. (44) Documentou-se uma redução na

mortalidade por todas as causas e uma diminuição das hospitalizações por causas cardiovasculares (com exceção dos doentes com NYHA classe III) no grupo do braço do tafamidis em comparação com o placebo (44,45). É neste momento o único fármaco que foi testado unicamente para a miocardiopatia e que demonstrou ser eficaz (32). Isto levou a que a FDA aprovasse o seu uso na miocardiopatia por transtirretina (46). Não sendo um AINE, tem a vantagem de não ter os efeitos adversos relacionados com estes, não precisando também de ajuste renal ou hepático (45). No entanto, a sua acessibilidade e custos são ainda potenciais fatores limitantes na sua utilização.

Por fim, há ainda a classe dos fármacos que atuam na degradação/disruptores das fibrilhas amilóides. Estes fármacos atuam nas fibrilhas já depositadas, tentando desestabilizar e quebrar as mesmas, promovendo depois a sua reabsorção pelos macrófagos tecidulares (32,43). Atuam, assim, de forma diferente das outras classes de fármacos que não conseguem alterar os depósitos já existentes (32). A combinação de doxiciclina, uma tetraciclina, com ácido tauroursodesoxicólico (TUDCA), um ácido biliar que tem um efeito sinérgico, demonstrou, em modelos animais, ter a capacidade de remover fibrilhas amilóides de tecidos (43). A epigallocatequina-3-galato (EGCG) é uma catequina presente no chá verde e tem a capacidade de se ligar à transtirretina diminuindo a probabilidade de esta se dissociar para além de conseguir desagregar os depósitos amilóides já existentes (41,43). Têm ainda sido desenvolvidos anticorpos que têm como alvo o SAP e que promovem uma reação dependente do complemento e mediada por macrófagos que causa uma remoção dos depósitos amilóides nos tecidos (36). Estes anticorpos podem ser co-administrados com CPHPC, uma molécula que neutraliza o SAP plasmático e permite que os anticorpos atinjam os depósitos teciduais (36). Até à data ainda nenhum destes fármacos demonstrou eficácia em humanos, estando atualmente sob investigação mais alargada (32).

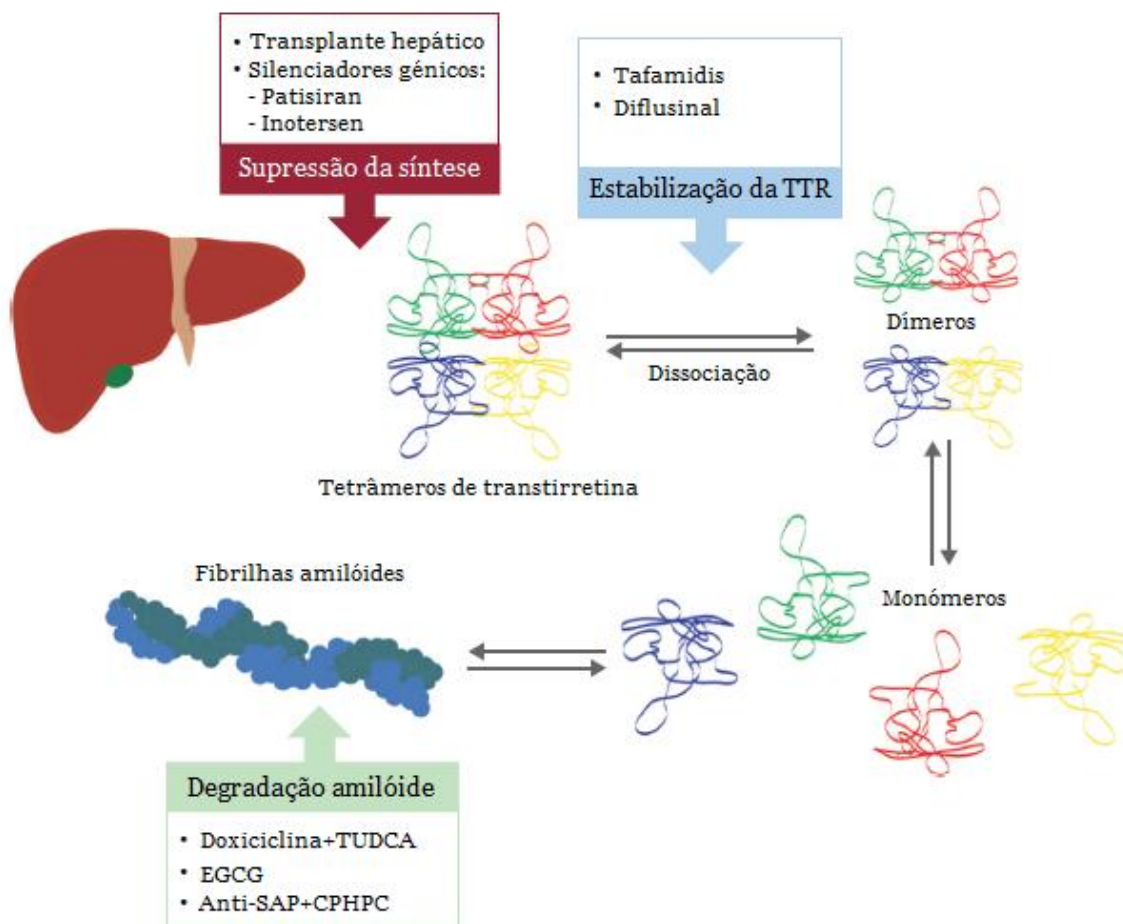


Figura 6: Alvos terapêuticos na amiloidose ATTR. Adaptado de González-López et al. (36)

A sobrevida na amiloidose ATTRh é melhor comparativamente à amiloidose AL (33,34). Na amiloidose cardíaca por transtirretina, a sobrevida média é de 25 a 36 meses após o diagnóstico (37). O prognóstico destes doentes varia consoante a mutação envolvida sendo que a mutação Val30Met é a que possui um melhor prognóstico, com uma sobrevida a 4 anos de cerca de 79% (13). As principais causas de morte nestes doentes são a morte súbita, sépsis e insuficiência cardíaca (37).

## Capítulo 4

### 4. Amiloidose por transtirretina *wild-type*

#### 4.1 Fisiopatologia e Epidemiologia

A amiloidose ATTRwt, antigamente denominada de amiloidose sistêmica senil, deve-se à deposição de fibrilhas amiloides de transtirretina não mutada, ou seja, *wild-type* (12,14). A transtirretina na sua forma *wild-type* tem alguma propensão a um desdobramento anormal, que com a idade e o envelhecimento se torna mais evidente, devido a modificações pós-traducionais ou produção inapropriada de *chaperones*, que leva a uma diminuição da *clearance* destas proteínas com um dobramento aberrante levando à sua acumulação (3,47). Por isso mesmo, é uma doença com uma predominância em indivíduos acima dos 65 anos apesar de ser cada vez mais diagnosticada em doentes mais novos, podendo aparecer até à quinta década de vida (12,14). Para além disso, é uma doença quase exclusiva do sexo masculino, com uma preponderância de cerca de 90 a 95% dos casos, apesar de cada vez mais estarem a ser diagnosticadas mulheres com amiloidose ATTRwt (14). Desconhece-se a razão para esta discrepância entre sexos (16).

Os depósitos de transtirretina *wild-type* são encontrados em autópsias em cerca de 22 a 36% das pessoas acima de 80 anos (12,48). Estes depósitos podem ser encontrados em qualquer parte do corpo, daí a denominação prévia de sistêmica, tendo um maior tropismo pelo coração (12,36). Podem ser encontrados pequenos depósitos de transtirretina nos pulmões, trato gastrointestinal, fígado, baço, glândulas endócrinas, rins e medula óssea (12,19). Apesar da distribuição sistêmica dos depósitos, é muito raro haver compromisso grave destes órgãos, tanto que a principal manifestação clínica deve-se ao envolvimento cardíaco (12,36).

Acredita-se que esta seja uma entidade subdiagnosticada devido à grande reticência que existe em realizar uma biópsia endomiocárdica nos doentes desta faixa etária aliada ao diagnóstico erróneo de outras patologias que podem cursar com hipertrofia ventricular (como a doença hipertensiva ou estenose aórtica, cuja prevalência é também elevada nesta faixa etária) (15). Um estudo demonstrou que cerca de 13% dos doentes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e com uma espessura da parede do ventrículo esquerdo acima de 12 mm teriam amiloidose ATTRwt (14). Outro

estudo descreveu uma prevalência de 16% de amiloidose ATTRwt em doentes com estenose aórtica grave nos quais foi realizada TAVR, 62% dos quais com estenose aórtica de baixo fluxo e baixo gradiente que pode, em parte, ser explicado por uma fisiologia restritiva concomitante (31,49). Com o envelhecimento da população, e com o crescente uso de exames auxiliares de diagnóstico, prevê-se que o número de doentes diagnosticados irá aumentar significativamente nos próximos anos e que se tornará na principal causa de amiloidose cardíaca (48).

## 4.2 Manifestações clínicas

As manifestações clínicas na amiloidose ATTRwt atribuíveis à miocardiopatia são semelhantes às encontradas na amiloidose ATTRh (39,48).

Os distúrbios de condução são mais frequentes na amiloidose ATTRwt, com cerca de um terço dos pacientes a necessitar de *pacemaker* permanente (31). As arritmias supra-ventriculares também são mais frequentes (ocorrendo em cerca de 40 a 60% dos doentes aquando o seu diagnóstico), sendo que a FA se apresenta muitas vezes com resposta ventricular controlada devido aos distúrbios de condução subjacentes (31).

Tal como nos outros tipos de amiloidose cardíaca, pode também haver angina, nomeadamente por doença microvascular associada, e ainda trombos intracardíacos, podendo ocorrer embolização sistémica, com o AVC a ser muitas vezes a manifestação inicial da doença (31,36,48).

Relativamente a manifestações extra-cardíacas, na amiloidose por ATTRwt devem-se sobretudo à deposição desta nos tecidos moles (31). Assim, estes doentes aquando o aparecimento dos sintomas relativos ao envolvimento cardíaco, apresentam história prévia, muitas vezes vários anos antes, de síndrome do túnel cárpico (STC) bilateral, rotura espontânea do tendão bicipital (com o característico “sinal de *Popeye*”) e ainda estenose espinhal (31,36). O STC é especialmente característico desta entidade afetando cerca de 50% dos doentes, podendo preceder as manifestações cardíacas em cerca de 8 a 10 anos (21,39). A deposição de amiloide no tecido tenossinovial cárpico é tão comum, que é encontrada em cerca de 34% dos doentes com STC idiopático (39).

Apesar de muito rara, pode existir neuropatia periférica e/ou autonómica, não estando ainda certo se esta se deve à amiloidose ou a outras etiologias (31).

### 4.3 Diagnóstico

Pelo facto de o diagnóstico diferencial de espessura aumentada da parede ventricular englobar várias entidades, é necessário ter uma suspeita clínica elevada para se fazer o diagnóstico de amiloidose ATTRwt. De forma contrária a outros tipos de amiloidose cardíaca, esta apresenta poucas manifestações extra-cardíacas e por isso deve-se estar atento a algumas “*red-flags*” de forma a incluir esta entidade no diagnóstico diferencial. Destas, destacam-se insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada na ausência de hipertensão arterial, hipotensão num doente que previamente era hipertenso, intolerância a fármacos como os IECAS ou os BB e história de STC bilateral (48).

Por serem entidades muito semelhantes, a estratégia diagnóstica na amiloidose ATTRwt é exatamente a mesma que na amiloidose ATTRh (14).

A baixa voltagem no ECG é ainda menos comum, atingindo cerca de 25% dos doentes, sendo por isso um achado pouco sensível, podendo até existir critérios de hipertrofia ventricular esquerda (14,48).

Relativamente aos achados no ecocardiograma e comparativamente à amiloidose ATTRh, a amiloidose ATTRwt é caracterizada por uma espessura ventricular maior, normalmente com uma fração de ejeção mais reduzida e um *strain* longitudinal pior (14,39). Uma pior função do ventrículo esquerdo está associada a uma maior espessura ventricular (39). Os achados na RMC são semelhantes aos restantes tipos de amiloidose cardíaca, com algumas particularidades na avaliação de mapas de T1, como já referido nos capítulos 2 e 3 (14).

Tendo em conta que as fibrilhas amiloides são constituídas por transtirretina, tal como na amiloidose ATTRh há um aumento do *uptake* dos isótopos radioativos na cintigrafia nuclear e por isso esta técnica é muito útil no diagnóstico de amiloidose ATTRwt (17).

Sabendo que se trata de uma amiloidose ATTR, o último passo diagnóstico passa pelo teste genético para detetar a mutação da transtirretina, ou caso seja negativo, apoiar o diagnóstico de amiloidose ATTRwt (39).

Assim, perante um doente com as características clássicas de amiloidose cardíaca no ecocardiograma e na RMC, na ausência de alterações nas cadeias leves, com uma

cintigrafia nuclear de tecnécio que demonstre um *uptake* forte do radioisótopo e um teste genético que não demonstre uma mutação no gene da transtirretina é considerado como válido para o diagnóstico de amiloidose ATTRwt (39). Um achado que poderá levantar algumas dúvidas é a presença de um pico monoclonal, visto que na faixa etária dos doentes com amiloidose ATTRwt há uma grande prevalência de gamopatias monoclonais de significado indeterminado (14). Em grande parte destes casos é necessário uma biópsia para identificar especificamente o tipo de proteína envolvida (14).

Apesar de poder haver depósitos de amilóide extra-cardíacos, grande parte das biópsias extra-cardíacas são negativas na amiloidose ATTRwt, levando a que, nos doentes em que seja necessária a confirmação histológica, possam ter que ser submetidos a biópsia endomiocárdica (36,39).

Após a detecção de substância amilóide deve ser feita a classificação correta da proteína através da imunohistoquímica ou do uso da espectrometria de massa (36,39).

#### **4.4 Tratamento e Prognóstico**

O tratamento da amiloidose ATTRwt segue as linhas gerais do tratamento da amiloidose ATTRh. Deve ser feito o tratamento da insuficiência cardíaca com diuréticos bem como o controlo das arritmias supraventriculares, particularmente comuns neste tipo de amiloidose cardíaca (14). Devido à elevada incidência de distúrbios de condução, muitos acabam por necessitar de implantação de *pacemaker*, que deve seguir as normas vigentes (14).

O transplante hepático não está recomendado nos doentes com amiloidose ATTRwt visto que o fígado transplantado continuará a produzir transtirretina *wild-type* (31,33).

Apesar de os afetados serem tipicamente doentes mais idosos, o envolvimento cardíaco isolado nestes doentes faz com que possam ser bons candidatos a transplante cardíaco, havendo exemplos relatados de casos de sucesso em doentes com idade inferior a 70 anos (36).

A maior parte dos fármacos modificadores de doença usados na amiloidose ATTRh, como os silenciadores, os estabilizadores ou os que degradam as fibrilhas, podem

também ser usados na amiloidose ATTRwt, estando o tafamidis aprovado pela FDA para ambos os tipos de amiloidose cardíaca (46). É importante salientar que este tipo de fármaco, apesar de poder atrasar a progressão da doença, tem uma capacidade de reverter a doença já estabelecida pequena, o que faz realçar a importância de um diagnóstico precoce (24).

A sobrevida média destes doentes sem tratamento ronda os 3 a 4 anos, dependendo do quão avançada esteja a doença (14,31). O sistema de estadiamento da clínica Mayo utiliza um limiar para os valores de troponinas e de NT-proBNP de forma a classificar os doentes em 3 estadios diferentes, com os doentes em estadio 1 a terem uma sobrevida média de 66 meses e os doentes em estadio 3 tendo uma sobrevida média de 20 meses (31). Estudos indicam que os fatores associados a um pior prognóstico são a presença de troponinas elevadas, a necessidade de implantação de *pacemaker* ou sintomas correspondentes a uma NYHA classe IV (37). Uma função sistólica diminuída é um fator independente preditor de mortalidade (37).



## Conclusões

A amiloidose cardíaca é uma miocardiopatia restritiva do tipo infiltrativo que se deve à deposição de substância amilóide no miocárdio. Existem vários tipos de amiloidose que podem cursar com envolvimento cardíaco, sendo que as três principais são aquelas causadas pela deposição de cadeias leves (AL) ou de transtirretina (ATTR), tanto mutada como *wild-type*. Apesar de não ser uma entidade muito frequente, o diagnóstico de amiloidose ATTRwt tem vindo a aumentar tanto pelo facto de serem realizados mais exames complementares de diagnóstico como pelo envelhecimento da população, podendo vir a tornar-se, no futuro, o tipo de amiloidose cardíaca mais frequente.

Tendo em conta o padrão restritivo, esta doença é responsável por uma insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, podendo numa fase avançada apresentar compromisso sistólico. Pode ainda levar a distúrbios de ritmo, pelo envolvimento do sistema de condução, e a fenómenos tromboembólicos, pela disfunção auricular.

O diagnóstico é, muitas vezes, feito tardiamente, sendo frequentemente diagnosticada como uma outra patologia que apresente o mesmo fenótipo, como a cardiopatia hipertensiva ou a estenose aórtica, sendo que pode coexistir com estas entidades.

Assim, é importante estar atento a eventuais “*red-flags*” que façam alertar para a possibilidade da existência de uma amiloidose cardíaca. Entre estas incluem-se insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada de causa desconhecida, especialmente num doente com hipertrofia ventricular sem história de hipertensão arterial; a existência de baixa voltagem no ECG e hipertrofia ventricular no ecocardiograma; intolerância a fármacos como os beta-bloqueantes ou os IECAs; uma hipertensão arterial que de um momento para o outro necessita de *down-staging* terapêutico ou até que deixa de necessitar de farmacoterapia; e ainda história de síndrome do túnel cárpico bilateral, rotura não traumática do tendão bicipital, neuropatia periférica ou síndrome nefrótica concomitantes.

O diagnóstico pode ser feito através de exames não invasivos, como o ECG, ecocardiograma, ressonância magnética cardíaca e a cintigrafia nuclear, podendo ser, dependendo dos casos e da etiologia, necessário confirmar a presença de substância

amilóide histologicamente através de uma biópsia, a qual pode ser extra-cardíaca ou endomiocárdica.

O tratamento da amiloidose cardíaca assenta no tratamento da insuficiência cardíaca e outras comorbilidades, e no tratamento da doença subjacente. Este baseia-se na utilização de quimioterapia associada ou não a um transplante de *stem-cells* autólogo na amiloidose de cadeias leves. O tratamento da amiloidose por transtirretina hereditária tem sido, ao longo do tempo, baseado no transplante hepático, estando, neste momento, a surgir outras possibilidades no campo dos fármacos modificadores da doença que atuam nas diversas fases do processo de amiloidogénese.

Atualmente, existe já um fármaco aprovado pela FDA para o tratamento da amiloidose ATTR com envolvimento cardíaco isolada, o tafamidis, sendo que o Comité dos Medicamentos para Uso Humano da Agência Europeia de Medicamentos também já adotou um parecer positivo quanto ao seu uso.

No entanto, o arsenal terapêutico à disposição do médico é ainda limitado e, portanto, espera-se que no futuro novos medicamentos sejam aprovados. Estão já em curso ensaios clínicos com diversos fármacos, tanto silenciadores como os que degradam as fibrilhas amilóides, e, portanto, esta é a principal área em desenvolvimento nos próximos anos. Considero que deve ser dada ênfase não só aos fármacos que bloqueiam a amiloidogénese, como aos que degradam os depósitos já existentes, com especial destaque aos anticorpos, de forma a que possam ser usados em fases mais avançadas da doença e em qualquer tipo de amiloidose.

O diagnóstico de amiloidose cardíaca não é benigno, estando associado a um prognóstico reservado, em especial na amiloidose AL. Acredito que, no futuro, com a introdução de novas terapêuticas, se possa aumentar não só a sobrevida como a qualidade de vida destes doentes. No entanto, poderão ser encontrados obstáculos a esse caminho, entre eles o elevado custo e acessibilidade destas novas “armas” terapêuticas.

## Bibliografia

1. Mankad AK, Sesay I, Shah KB. Light-chain cardiac amyloidosis [Internet]. Vol. 41, Current Problems in Cancer. Elsevier; 2017. 144–156 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.currprobcancer.2016.11.004>
2. Rambaran RN, Serpell LC. Amyloid fibrils: abnormal protein assembly. Prion. 2008;2(3):112–7.
3. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. N Engl J Med. 2003;349(6):583–96.
4. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. Lancet [Internet]. 2016;387(10038):2641–54. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01274-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01274-X)
5. Maleszewski JJ. Cardiac amyloidosis: Pathology, nomenclature, and typing. Cardiovasc Pathol [Internet]. 2015;24(6):343–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carpath.2015.07.008>
6. Sharma N, Howlett J. Current state of cardiac amyloidosis. Curr Opin Cardiol. 2013;28(2):242–8.
7. Halwani O, Delgado DH. Cardiac amyloidosis: an approach to diagnosis and management. Expert Rev Cardiovasc Ther [Internet]. 2010 Jul 10;8(7):1007–13. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/erc.10.41>
8. 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 May;35(5):305.e1-305.e7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0870255116000573>
9. Rapezzi C, Lorenzini M, Longhi S, Milandri A, Gagliardi C, Bartolomei I, et al. Cardiac amyloidosis: the great pretender. Heart Fail Rev. 2015;20(2):117–24.
10. Banyersad SM, Moon JC, Whelan C, Hawkins PN, Wechalekar AD. Updates in cardiac amyloidosis: A review. J Am Heart Assoc. 2012;1(2):1–14.
11. Nativi-Nicolau J, Maurer MS. Amyloidosis cardiomyopathy: update in the diagnosis and treatment of the most common types. Curr Opin Cardiol. 2018;33(5):571–9.
12. Dubrey SW, Hawkins PN, Falk RH. Amyloid diseases of the heart: Assessment, diagnosis, and referral. Heart. 2011;97(1):75–84.
13. Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac Amyloidosis: An Update on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment HHS Public Access Introduction and Classification.

- Trends Cardiovasc Med. 2018;28(1):10–21.
14. Pereira NL, Grogan M, Dec GW. Spectrum of Restrictive and Infiltrative Cardiomyopathies: Part 1 of a 2-Part Series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(10):1130–48.
  15. Falk RH. Cardiac amyloidosis: A treatable disease, often overlooked. *Circulation*. 2011;124(9):1079–85.
  16. Sperry BW, Tang WHW. Amyloid heart disease: Genetics translated into disease-modifying therapy. *Heart*. 2017;103(11):812–7.
  17. Gertz MA, Dispenzieri A, Sher T. Pathophysiology and treatment of cardiac amyloidosis. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2015;12(2):91–102. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2014.165>
  18. Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(12):1323–41.
  19. Bhogal S, Ladia V, Sitwala P, Cook E, Bajaj K, Ramu V, et al. Cardiac Amyloidosis: An Updated Review With Emphasis on Diagnosis and Future Directions. *Curr Probl Cardiol* [Internet]. 2018;43(1):10–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2017.04.003>
  20. Kapoor P, Thenappan T, Singh E, Kumar S, Greipp PR. Cardiac amyloidosis: A practical approach to diagnosis and management. *Am J Med* [Internet]. 2011;124(11):1006–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.04.013>
  21. 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.
  22. Kyriakou P, Mouselimis D, Tsarouchas A, Rigopoulos A, Bakogiannis C, Noutsias M, et al. Diagnosis of cardiac amyloidosis: A systematic review on the role of imaging and biomarkers. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(1):1–11.
  23. Falk RH, Quarta CC. Echocardiography in cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev*. 2015;20(2):125–31.
  24. Rubin J, Maurer MS. Cardiac Amyloidosis: Overlooked, Underappreciated, and Treatable. *Annu Rev Med*. 2020;71(1):203–19.
  25. Abecasis J, Machado Gil V. *Ressonância Magnética Cardíaca. Uso corrente e aplicações*. 1º edição. Lidel, editor. 2018.
  26. Tang CX, Petersen SE, Sanghvi MM, Lu GM, Zhang LJ. Cardiovascular magnetic

- resonance imaging for amyloidosis: The state-of-the-art. *Trends Cardiovasc Med* [Internet]. 2019;29(2):83–94. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2018.06.011>
27. Patel AR, Kramer CM. Role of Cardiac Magnetic Resonance in the Diagnosis and Prognosis of Nonischemic Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(10):1180–93.
  28. Flodrova P, Flodr P, Pika T, Vymetal J, Holub D, Dzubak P, et al. Cardiac amyloidosis: from clinical suspicion to morphological diagnosis. *Pathology*. 2018;50(3):261–8.
  29. Grogan M, DiSpensieri A, Gertz MA. Light-chain cardiac amyloidosis: Strategies to promote early diagnosis and cardiac response. *Heart*. 2017;103(14):1065–72.
  30. Kastritis E, Dimopoulos MA. Recent advances in the management of AL Amyloidosis. *Br J Haematol*. 2016;172(2):170–86.
  31. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(22):2872–91.
  32. Di Giovanni B, Gustafson D, Delgado DH. Amyloid transthyretin cardiac amyloidosis: diagnosis and management. *Expert Rev Cardiovasc Ther* [Internet]. 2019;17(9):673–81. Available from: <https://doi.org/10.1080/14779072.2019.1662723>
  33. Dungu JN, Anderson LJ, Whelan CJ, Hawkins PN. Cardiac transthyretin amyloidosis. *Heart*. 2012;98(21):1546–54.
  34. Mankad AK, Shah KB. Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(10).
  35. Galant NJ, Westermark P, Higaki JN, Chakrabartty A. Transthyretin amyloidosis: An under-recognized neuropathy and cardiomyopathy. *Clin Sci*. 2017;131(5):395–409.
  36. González-López E, López-Sainz Á, Garcia-Pavia P. Diagnosis and Treatment of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Progress and Hope. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2017;70(11):991–1004.
  37. Castaño A, Drachman BM, Judge D, Maurer MS. Natural history and therapy of TTR-cardiac amyloidosis: emerging disease-modifying therapies from organ transplantation to stabilizer and silencer drugs. *Heart Fail Rev*. 2015;20(2):163–78.
  38. Bokhari S, Castaño A, Pozniakoff T, Deslisle S, Latif F, Maurer MS. 99m Tc-

- Pyrophosphate Scintigraphy for Differentiating Light-Chain Cardiac Amyloidosis From the Transthyretin-Related Familial and Senile Cardiac Amyloidoses. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2013 Mar;6(2):195–201. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCIMAGING.112.000132>
39. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, Grogan M, Coelho T, Cruz M, et al. Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2015;66(21):2451–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.09.075>
  40. Chakraborty R, Muchtar E, Gertz MA. Newer Therapies for Amyloid Cardiomyopathy. *Curr Heart Fail Rep* [Internet]. 2016;13(5):237–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11897-016-0300-1>
  41. Yamamoto H, Yokochi T. Transthyretin cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment. *ESC Hear Fail*. 2019;6(6):1128–39.
  42. Rosenblum H, Castano A, Alvarez J, Goldsmith J, Helmke S, Maurer MS. TTR (Transthyretin) Stabilizers Are Associated with Improved Survival in Patients with TTR Cardiac Amyloidosis. *Circ Hear Fail*. 2018;11(4).
  43. Emdin M, Aimo A, Rapezzi C, Fontana M, Perfetto F, Seferović PM, et al. Treatment of cardiac transthyretin amyloidosis: An update. *Eur Heart J*. 2019;40(45):3699–706.
  44. 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.
  45. Lorenzini M, Elliott PM. Tafamidis for the treatment of transthyretin amyloidosis. *Future Cardiol*. 2019;15(2):53–61.
  46. Alexander KM, Witteles RM. Management of Cardiac Amyloidosis: Do’s and Don’ts. *Can J Cardiol* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.10.032>
  47. Liu PP, Smyth D. Wild-Type Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: A Missed Cause of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction with Evolving Treatment Implications. *Circulation*. 2016;133(3):245–7.
  48. Narotsky DL, Castano A, Weinsaft JW, Bokhari S, Maurer MS. Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis: Novel Insights From Advanced Imaging. *Can J Cardiol* [Internet]. 2016 Sep;32(9):1166.e1-1166.e10. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0828282X16300915>
  49. Castano A, Narotsky DL, Hamid N, Khalique OK, Morgenstern R, DeLuca A, et al.

Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J.* 2017;38(38):2879–87.