

## ASPECTOS ECOCARDIOGRÁFICOS EM PACIENTES COM POLINEUROPATIA AMILOIDÓTICA FAMILIAR COM A MUTAÇÃO VAL30MET: PADRÃO DA FUNÇÃO DIASTÓLICA

**Amanda Cardoso Berensztejn** Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto do Coração Edson Saad.

**Roberto Coury Pedrosa** Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto do Coração Edson Saad.

**Márcia Cavalcanti de Campos Queiroz** Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto do Coração Edson Saad. Marinha do Brasil, Hospital Naval Marcílio Dias - Serviço de Cardiologia.

**Basílio de Bragança Pereira** Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto do Coração Edson Saad. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós- Graduação e Pesquisa em Engenharia.

**Emília Matos do Nascimento** Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós- Graduação e Pesquisa em Engenharia.

**Martha Maria Turano Duarte** Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto do Coração Edson Saad.

**Márcia Waddington Cruz** Universidade Federal Rio de Janeiro, Centro de Estudos em Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello.

Endereço para correspondência: amandacard@hotmail.com

### RESUMO

**Introdução:** A Polineuropatia Amiloidótica Familiar com a mutação Val30Met é a mais comum dentre as amiloidoses hereditárias, com manifestação fenotípica majoritariamente neurológica. Acredita-se que a prevalência do acometimento cardiovascular esteja subestimada no Brasil. **Materiais e Métodos:** Foram realizados 42 estudos ecocardiográficos em pacientes com a mutação da transtirretina, incluindo os carreadores assintomáticos. Análise multivariada utilizando o modelo de regressão pelo método de rede de regularização elástica (*elastic net regularization*) foi usada para identificar as variáveis consideradas relevantes. A árvore de classificação foi a técnica estatística empregada para se detectar a relação entre as variáveis selecionadas. A análise de concordância intraobservador e interobservador foi realizada utilizando-se o método de Luiz (*Survival Agreement Plot*). **Resultados:** Na presença de idade  $\leq 40$  anos, a probabilidade do paciente não ter disfunção diastólica é maior que 90%. O estágio neurológico PND não se correlacionou com as variáveis ecocardiográficas. **Conclusões:** Nesta população de pacientes com PAF Val30Met, o conhecimento de que a idade pode desempenhar um papel na predição da presença de disfunção diastólica pode contribuir para melhor estratificação dos pacientes e potencialmente prever desfechos cardiovasculares.

**Palavras-chave:** Polineuropatia amiloidótica; Transtirretina; Ecocardiograma.

## ECHOCARDIOGRAPHIC FEATURES IN VAL30MET TRANSTHYRETIN-RELATED FAMILIAL AMYLOIDOTIC POLYNEUROPATHY: DIASTOLIC FUNCTION PATTERN.

### ABSTRACT

**Introduction:** The Val30Met transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy (ATTR) is the most common of the hereditary amyloidosis, mainly with the neurological phenotypical presentation. It is believed that the prevalence of its cardiovascular manifestations may be underestimated in Brazil. **Methods:** Echocardiographic studies were performed in 42 patients with ATTR, symptomatic and asymptomatic carriers of the mutation Val30Met. Multivariate analysis was applied using the regression model by the elastic net regularization method in order to identify the relevant variables. The classification tree was the statistical method employed to detect the relationship between the selected variables. In order to assess the reliability of the echocardiographic quantitative measures (left ventricular atrial volume and deceleration time) the interobserver and intraobserver agreement analysis was performed using the Survival Agreement Plot. **Results:** In patients  $\leq$  40 years of age, there is a 90% probability of not having diastolic dysfunction. The PND score was not related to the echocardiographic variables. **Conclusion:** In this population of ATTR patients, the knowledge that age could play a role in predicting the presence of diastolic dysfunction may contribute to better stratification of subjects and potentially predict cardiovascular outcomes.

**Keywords:** Amyloidotic polyneuropathy; Transthyretin; Echocardiogram.

## 1 INTRODUÇÃO

A Polineuropatia Amiloidótica Familiar tipo I, também denominada Amiloidose Ligada à Transtirretina, é a mais comum dentre as amiloidoses hereditárias, de transmissão autossômica dominante.<sup>(1)</sup> A mutação mais comumente observada e estudada mundialmente na amiloidose ligada à transtirretina é a Val30Met, em que ocorre a troca do aminoácido valina da posição 30 pelo aminoácido metionina. É a mutação mais prevalente em diversos focos no mundo, notoriamente em Portugal, no Japão e na Suécia.<sup>(2)</sup> Portanto, é de grande importância o seu reconhecimento e estudo no Brasil devido à sua colonização portuguesa.<sup>(3)</sup>

A apresentação clínica da PAF tipo I é majoritariamente neurológica, contudo, sua expressão fenotípica é heterogênea, variando desde um envolvimento neurológico exclusivo a casos esporádicos com manifestação estritamente cardiológica.<sup>(4)</sup>

Atualmente, não existem relatos na literatura nacional sobre a prevalência do acometimento cardiovascular através de avaliações ecocardiográficas nos pacientes portadores da doença em questão.

A função sistólica ventricular esquerda na amiloidose com manifestações cardíacas permanece normal até estágios mais avançados da patologia. No entanto, a disfunção diastólica é a característica predominante da amiloidose cardíaca e pode ser avaliada através da ecocardiografia convencional e da Dopplerfluxometria.<sup>(4)</sup>

No Brasil não há dados precisos sobre a frequência de acometimento cardíaco através da avaliação pelo ecocardiograma na Amiloidose Ligada à Transtirretina. Acredita-se que o mesmo seja pouco diagnosticado, podendo ser mais freqüente do que se estima.

O objetivo deste estudo foi descrever os aspectos ecocardiográficos e sua prevalência, com enfoque no padrão da função diastólica do ventrículo esquerdo em uma série de casos não selecionados de pacientes portadores de Polineuropatia Amiloidótica Familiar com a mutação Val30Met, inclusive naqueles ditos carreadores assintomáticos. Além disso, verificar a associação entre os dados ecocardiográficos e demográficos com o estágio evolutivo neurológico conforme o escore PND (*Polyneuropathy Disability Score*) modificado.<sup>(5)</sup>

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

Estudos ecocardiográficos foram realizados em 42 pacientes com PAF, carreadores sintomáticos e assintomáticos da mutação Val30Met, que se encontravam em acompanhamento no Centro de Estudos em Paramiloidose Antonio Rodrigues de Mello (CEPARM), no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Conforme rotina de atendimento do CEPARM, o diagnóstico desses pacientes foi feito através de anamnese, incluindo detalhada história familiar e o teste genético com sequenciamento total do gene como maior definidor. Na presença da mutação, sem sintomas relacionados à doença, o paciente era considerado carreador assintomático. Quando havia sintomatologia, a biópsia de glândula salivar era realizada.<sup>(6)</sup>

Cardiomiopatia amiloidótica foi definida pelo teste genético com a presença de mutação da transtirretina associado à evidência ecocardiográfica de amiloidose e considerando-se como critérios para a última a presença de espessura média da parede do VE  $\geq 12$  mm e 2 ou mais dos seguintes: espessamento valvar homogêneo, espessura do septo interatrial, aspecto granular do septo interventricular e disfunção diastólica com padrão restritivo de enchimento do ventrículo esquerdo.<sup>(7)</sup> Cada paciente do estudo assinou um termo de consentimento livre e esclarecido no momento da sua inclusão.

Utilizou-se análise multivariada com o modelo de regressão pelo método de rede de regularização elástica (*elastic net regularization*) para identificar as variáveis consideradas relevantes. A árvore de classificação foi a técnica estatística empregada para se detectar a relação entre as variáveis selecionadas (idade, sexo, disfunção diastólica, volume atrial esquerdo, espessura das paredes ventriculares septal e posterior, espessamento valvar e

aparência granular do septo interventricular). A regressão logística foi aplicada para o desfecho estágio neurológico conforme o PND modificado e como variável explicativa, disfunção diastólica e seus graus.

Os exames foram realizados por um único examinador. Um segundo profissional que desconhecia o resultado dos exames procedeu com a leitura das variáveis selecionadas de uma amostra aleatória de 14 estudos ecocardiográficos, para a avaliação da concordância interobservador. As mesmas variáveis foram reavaliadas pelo primeiro examinador para a detecção da concordância intraobservador.

Para a análise de concordância foram selecionados o volume atrial esquerdo e tempo de desaceleração da onda E do fluxo mitral por serem ligados à variável de interesse disfunção diastólica. Para avaliar a confiabilidade das medidas quantitativas das variáveis ecocardiográficas, a análise de concordância intraobservador e interobservador foi realizada utilizando-se o método de Luiz.<sup>(8)</sup>

### 3 RESULTADOS

Foram estudados 42 pacientes com Polineuropatia Amiloidótica Familiar Val30Met com idade de média de  $40 \pm 12$  anos (18 a 72 anos), com leve predomínio do sexo feminino (57%), demais características na Tabela 1. Em relação ao estágio evolutivo neurológico conforme o escore PND modificado, 45% eram portadores assintomáticos da mutação (estágio zero); no estágio I: 14 pacientes (33%); estágio II: 4 pacientes (10%); estágio IIIa: 3 pacientes (7%) e estágio IIIb: 2 pacientes (5%).

Tabela 1 - Características Clínicas da População Estudada

Variáveis	n (42)
Idade (média ± DP)	40,14 ± 11,96
Sexo, F (n, %)	24 (57%)
Carreadores Assintomáticos (n, %)	17 (40%)
Transplante Hepático (n,%)	8 (19%)
Uso de Tafamidis (n,%)	6 (14%)
Mutação Val30Met (n,%)	41 (98%)
HAS (n,%)	2 (5%)
DM (n, %)	1 (2%)
IRC (n,%)	2 (5%)
Cor de pele branca (n,%)	28 (67)%

Entre os 42 pacientes estudados, 5 (12%) apresentavam critérios para cardiomiopatia amiloidótica, A maioria deles apresentava ecocardiograma normal (88%), sendo que nenhum apresentava disfunção sistólica ventricular esquerda ou direita, conforme os critérios previamente descritos (fração de ejeção de VE média de 71%), conforme descrito na Tabela 2.

Tabela 2 - As características ecocardiográficas – variáveis categóricas (população estudada)

<b>Características</b>	<b>Número (%)</b>
Ecocardiograma anormal	5 (12)
Função sistólica VE normal	42 (100)
Disfunção diastólica grau I	10 (24%)
Disfunção diastólica grau II	1 (2,4%)
Espessamento valvar	5 (12%)
Ecogenicidade miocárdica aumentada	5 (12%)

Em relação aos padrões de função diastólica, o predomínio foi do padrão normal, com 31 pacientes (74%) incluídos nesta categoria (Figura 3). Alteração do relaxamento foi encontrada em 10 pacientes, padrão pseudonormal em apenas 1 paciente. Dentre os 10 pacientes com alteração do relaxamento, metade (5) eram carreadores assintomáticos da mutação Val30Met.

Nesta série de casos não foi observada a presença de espessamento do septo interatrial, embora 5 (12%) apresentassem aumento da espessura do septo interventricular. Em 5 (12%) pacientes, documentou-se a presença de ecogenicidade miocárdica aumentada, atribuída nesta população à infiltração amiloide.

Na Tabela 3 estão demonstradas algumas das principais características clínicas e ecocardiográficas dos 11 (26%) pacientes com disfunção diastólica, e sua comparação com a população com função diastólica normal.

Tabela 3 - Características clínicas e ecocardiográficas dos pacientes com e sem disfunção diastólica

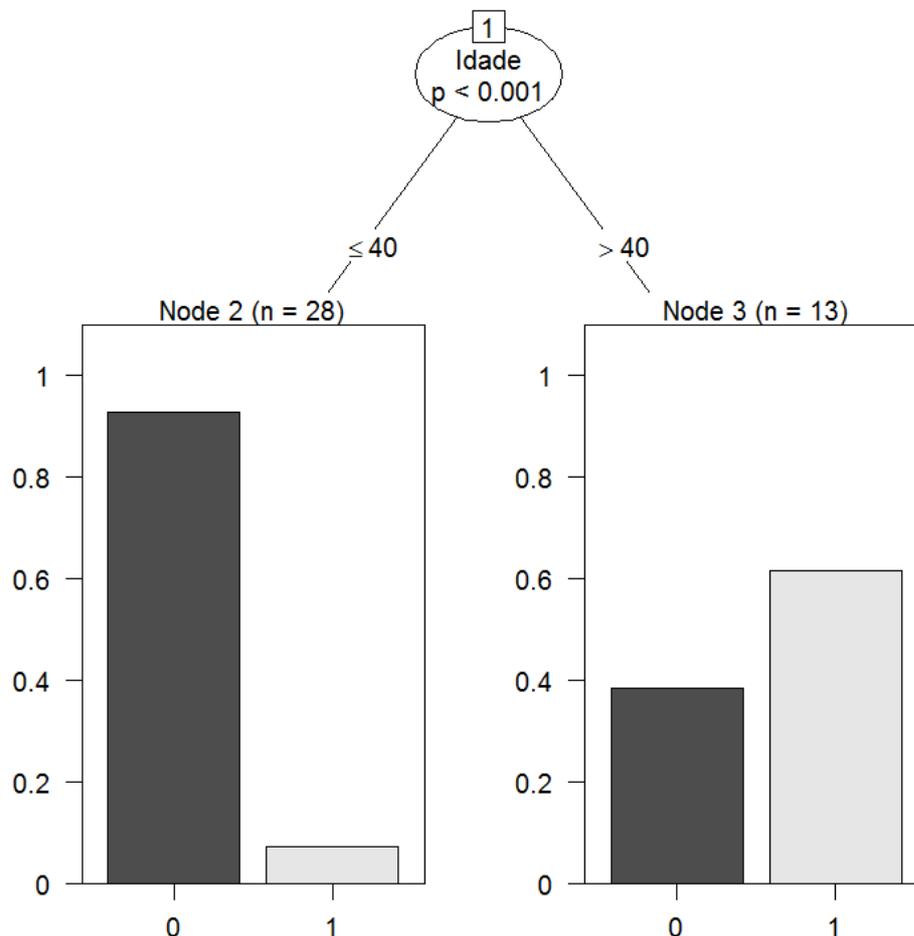
<b>Características</b>	<b>Com disfunção diastólica (11 )</b>	<b>Sem disfunção diastólica (31 )</b>
Idade (anos, média ± DP)	52,6 ± 12,1	35,6 ± 8,1
Sexo, F (n, %)	7 (64%)	17 (55%)
Carreadores Assintomáticos (n, %)	2 (18%)	15 (48%)
Transplante Hepático (n,%)	5 (45%)	3 (10%)
Uso de Tafamidis (n,%)	1 ( 9%)	5 (16%)
HAS (n,%)	2 (18%)	0 (0)
DM (n, %)	1 (9%)	0 (0)
IRC (n,%)	2 (18%)	0 (0)
Diâmetro AE (mm, média ± DP)	35 ± 0,35	34 ± 0,30
Volume AE (ml, média ± DP)	34 ± 7,3	33 ± 9,7
VSF VE (ml, média ± DP)	27 ± 7,4	28 ± 8,4

A rede de regularização elástica (*elastic net regularization*) selecionou como variáveis relevantes: idade no dia da realização do ecocardiograma (anos); sexo (masculino ou feminino); volume atrial esquerdo; espessura das paredes ventriculares septal e posterior; espessamento valvar e aparência granular do septo interventricular.

O modelo de regressão logística para o desfecho disfunção diastólica, tendo como variável explicativa as demais variáveis selecionadas pela rede de regularização elástica, mostrou que a idade ( $p=0.13$ ) foi a única variável com significância aceitável clinicamente.

A árvore de classificação identificou a idade no exame, com ponto de corte em 40 anos, como a variável explicativa de maior relevância para o desfecho disfunção diastólica. Nenhuma outra variável se apresentou como relevante no modelo. Em pacientes abaixo de 40 anos, há 90% de probabilidade de não haver disfunção diastólica (dado para estratificação).

Figura 4 - Árvore de classificação relacionando idade com a presença de disfunção diastólica (com exclusão do único paciente com disfunção diastólica grau II). Estão representados em preto os pacientes com função diastólica normal e em cinza os com disfunção diastólica



O escore PND (polyneuropathy disability score) modificado não foi variável selecionada pelo EN. Da mesma forma, não se relacionou com as variáveis ecocardiográficas pela regressão logística e nem pela árvore de classificação.

Na aferição do volume atrial esquerdo houve uma concordância interobservador de 85% e intraobservador de 90%. Em relação ao tempo de desaceleração mitral da onda E do fluxo mitral, a concordância intraobservador e interobservador foi de 100%.

#### 4 DISCUSSÃO

Este estudo avaliou pacientes brasileiros com Polineuropatia Amiloidótica Familiar tipo I ou amiloidose ligada à transtirretina, majoritariamente portadores da mutação Val30Met

(somente 1 com a mutação Val122Ile) acompanhados por um centro de referência brasileiro (CEPARM). Incluiu portadores assintomáticos e pacientes com manifestações da patologia. O mesmo gerou indícios de que a idade ( $\leq 40$  e  $> 40$ anos) é uma boa variável para discriminar pacientes com disfunção diastólica. Isto foi demonstrado pela árvore de classificação que identificou como relevante a idade. Na presença de idade  $\leq 40$ , a probabilidade de pacientes não ter disfunção diastólica é cerca de 90%.

É consensual que, em uma população geral, a ausência de disfunção diastólica em indivíduos com idade  $\leq 40$  anos é comum. Não obstante, a maioria dos estudos em amiloidose com ecocardiograma apontam para um acometimento cardíaco maior, principalmente no que se refere à disfunção diastólica, independentemente da idade da população em questão. Isto se deve ao fato de que a doença se manifesta por infiltração da substância amiloide no coração. Tais estudos, apesar de sua importância, refletem a realidade da amiloidose cardíaca em geral. Entretanto, a extrapolação dos seus resultados para pacientes com amiloidose ligada à transtirretina, majoritariamente portadores da mutação Val30Met, pode não ser adequada, uma vez que a evolução dos pacientes com esta mutação difere das demais formas. Portanto, a informação da relação entre idade e disfunção diastólica nos portadores da mutação Val30Met é provida de relevância clínica considerável.

O escore PND (polyneuropathy disability score) modificado não foi variável selecionada pelo EN. Da mesma forma, não se relacionou com as variáveis ecocardiográficas pela regressão logística e nem pela árvore de classificação. Tal fato poderia ser atribuído à composição de quase metade da população estudada por pacientes carreadores assintomáticos da mutação Val30Met, corroborado pela baixa frequência de cardiomiopatia amiloidótica (12%).

Embora a idade de início da doença seja menor, em concordância com o demonstrado em publicações de pacientes caucasianos originários de área endêmica, utilizá-la como estratégia para o diagnóstico de envolvimento cardíaco, especificamente de disfunção diastólica em pacientes com o diagnóstico de Polineuropatia Amiloidótica Familiar com mutação Val30Met, nunca foi relatado em estudo prévio. O maior achado deste trabalho é que nos pacientes portadores de PAF Val30Met, o conhecimento de que a idade pode desempenhar um papel na predição da presença de disfunção diastólica, o que poderá contribuir para melhor estratificação dos pacientes e potencialmente prever desfechos cardiovasculares.

A importância da realização do ecocardiograma na PAF tem sido consistentemente demonstrada por fornecer o grau de comprometimento cardíaca.<sup>(7)</sup> Entretanto, na maioria das regiões brasileiras, o exame ecocardiográfico bidimensional não está disponível a todos, e a predição de comprometimento cardíaco deve se assentar em bases clínicas, radiológicas e eletrocardiográficas, o que ressalta a relevância do resultado deste estudo.

Sabe-se que pacientes com PAF Val30Met e insuficiência cardíaca têm pior prognóstico.<sup>(9)</sup> Nesta série de casos, a insuficiência cardíaca foi incomum (somente 1 paciente apresentava insuficiência cardíaca diastólica). Foi demonstrado que a idade  $\leq 40$  anos praticamente exclui a possibilidade de envolvimento cardíaco, particularmente, a presença de disfunção diastólica. A estratificação ecocardiográfica de acometimento cardíaco decorrente da amiloidose se mostrou de maior relevância no subgrupo de pacientes com PAF Val30Met acima de 40 anos.

Para aplicações práticas, os autores sugerem que todo paciente com PAF Val30Met no seu primeiro contato médico deva ter um exame clínico completo e um ECG. Aqueles com insuficiência cardíaca descompensada devem ser tratados como tal e aqueles com idade  $\leq 40$  anos sem sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca devem ser considerados sem comprometimento cardíaco, particularmente os sem disfunção diastólica, e deverão ser seguidos com ECG anuais. Aqueles pacientes sem insuficiência cardíaca e com idade  $> 40$  anos deverão realizar o estudo ecocardiográfico. Se o ecocardiograma for normal, tal paciente deverá ser seguido semestralmente. Se o ecocardiograma for anormal, dependendo das alterações encontradas, os pacientes deverão ser tratados de acordo e seguidos proximamente.

## REFERÊNCIAS

1. Benson MD. The hereditary amyloidosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, Netherlands. 2003;17(6):909-27.
2. Ando Y, Nakamura M, Araki S. Transthyretin- related familial amyloidotic polyneuropathy. *Arch Neurol*. 2005; 62:1057-62
3. Cruz MW. Regional differences and similarities of familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) presentation in Brazil. *Amyloid*. 2012; 19(S1): 65-7.
4. Rapezzi C et al Transthyretin-related amyloidoses and the heart: a clinical overview. *Nat Rev Cardiol*. 2010 Jul;7(7):398-408.
5. Suhr OB et al. Do troponin and B-natriuretic peptide detect cardiomyopathy in transthyretin amyloidosis? *J Intern Med*. 2008;263(3):294-301.

6. Ando Y et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis.* 2013, 8:31.
7. Hongo M, Ikeda S. Echocardiographic assessment of the evolution of amyloid heart disease: a study with familial amyloid polyneuropathy *Circulation.* 1986;73(2):249-256.
8. Luiz RR, Costa AJ, Kale PL, Werneck GL. Assessment of agreement of a quantitative variable: a new graphical approach. *J Clin Epidemiol.* 2003;56:963-967 .
9. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Leone O et al. Systemic cardiac amyloidoses. Disease profiles and clinical courses of the three main types. *Circulation.* 2009;120:1203-1212.