

TRANSPLANTE HEPÁTICO NA POLIAMILOIDOSE FAMILIAR: RELATO DE CASO

Liver transplantation in familial polyamyloidosis: case report

Gabriela Tomaz Martinho ¹, Pedro de Souza Lucarelli Antunes ¹, Talita Di Santi ¹, Danilo Nakaya Alvarenga de Rezende ¹, Natalia Campregher Confuorto Romano ¹, Marcelo Callado Fantauzzi ¹, Bruno Vaz Kerges Bueno² e Andre Ibrahim David ³.

RESUMO

Objetivo: Relatar um caso de transplante hepático em paciente portadora de Cardiopatia Amiloide Familiar (Transtirretina). O transplante de fígado é um tratamento já estabelecido para o genótipo clássico da Polineuropatia Amiloide Familiar, com predomínio do comprometimento neurológico; neste reporte ocorre também a degeneração cardíaca. **Métodos:** Relatado o caso com os dados retrospectivos no Sistema Tasy do Hospital Samaritano, sobre o transplante hepático devido a apresentação atípica de amiloidose transtirretina, com sintomas neurológicos graves e cardíacos leves. **Resultados:** Um ano após o transplante, a paciente obteve melhora das características clínicas, com estabilização dos sintomas. **Conclusões:** Este caso mostra que um transplante de fígado pode ser eficiente no tratamento da amiloidose transtirretina com características neurológicas e cardiológicas. A literatura é consistente na seleção de pacientes com neuropatia periférica para transplante, mas não com paciente com características cardiológicas. Este relato mostra que o transplante deve ser considerado quando as características clínicas são complexas.

Descritores: Transplante de Fígado; Amiloidose Familiar; Pré-Albumina; Amiloide.

Instituições:

¹ Acadêmico da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo/SP

² Departamento de Cardiologia do Hospital Samaritano, São Paulo/SP

³ Núcleo de Gastroenterologia do Hospital Samaritano, São Paulo/SP

Correspondência:

Gabriela Tomaz Martinho.
Rua Agissê, 172 / 52 – São Paulo /SP.
Tel.: (11) 99434-1881.
E-mail: gabitm29@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A amiloidose é decorrente da deposição extracelular de substância amiloide, insolúvel, afuncional e fibrilar.¹ De acordo com a Sociedade Internacional de Amiloidose, 31 tipos diferentes de substância amiloide foram identificadas, sendo os espectros da doença classificados de acordo com a natureza da proteína amiloide precursora. O fenótipo clínico da doença dependerá, portanto, do tipo, quantidade e local de deposição.

Recebido em: 15/12/2017

Aceito em: 28/12/2017

A substância amiloide deriva de precursores solúveis, muitas vezes circulantes no plasma, que passam por alterações conformacionais que favorecem sua deposição. A Transtirretina (TTR) é um exemplo de proteína amiloidogênica e sua deposição, sob sua forma variante, é responsável pela etiologia da amiloidose transtirretina (ATTR). Essa é uma forma hereditária autossômica dominante, na qual mais de 120 mutações do gene da TTR já foram descritas como amiloidogênicas.²

A ATTR tem como manifestações clínicas principais a Polineuropatia Amiloide Familiar, a Cardiomiopatia Amiloide Familiar e a Amiloidose Leptomeníngea Familiar. O fenótipo nem sempre é uniforme, podendo um paciente com a mesma mutação apresentar dois ou mais comemorativos da doença.² O diagnóstico da condição é baseado na história familiar, nos dados clínicos e detecção da mutação.³

A Cardiomiopatia Amiloide Familiar (CAF), que se caracteriza por insuficiência cardíaca, arritmias e bloqueios de condução,² tem como principal etiologia molecular a mutação Val122Ile (p. Val142Ile). Atualmente, o tratamento preconizado para tal forma é clínico, com estabilizadores dos tetrâmeros de TTR^{4,5} e outros novos modificadores da substância amiloide.^{6,7}

O tratamento cirúrgico, com transplante hepático, visando a inibição da produção de tetrâmeros anômalos de TTR pelo fígado, tem se mostrado eficiente nas mutações Val30Met, pouco cardiomiopáticas e pouco eficiente nas formas cardiofibróticas,⁸ não sendo, portanto, recomendado nesse grupo de pacientes.

Assim, o presente artigo tem como objetivo relatar o transplante hepático, terapia já estabelecida para fenótipos de Polineuropatia Amiloide Familiar (PAF), com bons resultados e melhora do prognóstico,⁹ como estratégia bem sucedida de tratamento de paciente portadora de CAF, incitando uma análise cuidadosa dos pacientes com amiloidose familiar como candidatos a tal terapia, independentemente do fenótipo.

Relato de Caso

Relata-se o caso de uma paciente do sexo feminino de 51 anos, submetida a transplante hepático devido à CAF, que desenvolveu quadro clínico de PAF com heterozigose no gene TTRm e mutação Val142Ile. Esse diagnóstico efetivou-se após a investigação minuciosa de sintomas de disautonomia, dos quais se destacavam: hipotensão arterial (PA basal: 70 x 40 mmHg), bexiga neurogênica,

dismotilidade esofágica, alteração da marcha, histórico de síncope e movimentos involuntários.

A paciente foi investigada por cerca de cinco neurologistas, os quais chegaram a dois possíveis diagnósticos: PAF ou adrenoleucodistrofia. Um quadro importante de derrame pericárdico apresentado pela paciente teve impacto no diagnóstico da CAF, cuja biópsia apresentou transudato e inflamação inespecífica. A área cardíaca mais afetada foi a região septal. Além disso, a paciente evoluiu com disfunção ventricular direita súbita, evoluindo com edema de extremidades e sem quadro clínico importante. Essa alteração não trouxe repercussão eletrocardiográfica.

Após o diagnóstico, a paciente recebeu Tafamides durante quatro meses, porém não obteve respostas. Isso porque a PAF estava em grau 2, enquanto o Tafamides é mais eficaz para pacientes em grau 1. Devido ao insucesso dessa terapia, bem como à evolução da doença, optou-se pelo transplante hepático, o qual foi realizado em setembro de 2017.

O fígado da receptora foi separado dos ligamentos hepáticos. Isolaram-se o ducto colédoco, a artéria hepática e a veia porta. O fígado foi dissecado da veia cava inferior, através do método PiggyBack, retirado da cavidade e preparado com solução de preservação para ser transplantado em um paciente cirrótico (dominó).

A duração dos tempos cirúrgicos do transplante está apresentada na tabela 1.

Não ocorreram intercorrências durante a cirurgia.

No primeiro dia de pós-operatório, foi realizada ultrassonografia com doppler do sistema porta hepático que demonstrou veia porta apresentando material ecogênico no seu interior, com extensão ao segmento distal, apresentando fluxo laminar de permeio em pequeno segmento hilar, sugerindo trombose parcial ou recanalizada. A veia porta apresenta velocidade de 10,3 cm/s. Calibre da veia porta hilar era 0,6 cm. Identificou-se fluxo laminar nos ramos direito e esquerdo da veia porta, com velocidades de 11,5 e 23,0 cm/s, respectivamente.

Na angiotomografia computadorizada de abdome total, foram evidenciados sinais de trombose aguda total do tronco da veia porta e seus ramos intra-hepáticos direito e esquerdo, estendendo-se até o plano da junção esplênomesentérica. Associava-se distúrbio perfusional do parênquima hepático, com áreas hipoperfundidas periféricas bilobares. As anastomoses e os vasos se mantinham pervios (figura 1 e figura 2).

Gabriela Tomaz Martinho, Pedro de Souza Lucarelli Antunes, Talita Di Santi¹, Danilo Nakaya Alvarenga de Rezende, Natalia Campregher Confuorto Romano¹, Marcelo Callado Fantauzzi, Bruno Vaz Kerges Bueno e Andre Ibrahim David.

Paciente foi submetida à relaparotomia com retirada do trombo da veia porta e lavagem do fígado com heparina, apresentou excelente evolução e foi mantida com ácido acetilsalicílico e anticoagulante.

Tabela 1 - Duração dos tempos cirúrgicos no transplante

Tempos cirúrgicos	Tempo
Tempo de isquemia morna	28 minutos
Tempo de isquemia fria	8 horas e 29 minutos
Tempo de isquemia total	8 horas e 57 minutos

Figura 1 - Trombo em Veia Porta Intra-Hepática



Figura 2 - Tomografia Computadorizada de abdome, mostrando trombo em Veia porta Extra-Hepática



DISCUSSÃO

A amiloidose possui como denominador comum a deposição extracelular de fibrilas, cujas subunidades são de baixo peso molecular (de 5 a 25kD) e derivadas de proteínas séricas, que assumem estrutura quaternária de folhas beta pregueadas, corando-se em Vermelho Congo à microscopia óptica.¹⁰ Devido à similaridade das manifestações clínicas, o diagnóstico de PAF e CAF, muitas vezes, é complexo, necessitando de profissionais especializados no diagnóstico e condução do caso.

No caso relatado, após investigação suscitada pelo quadro clínico sugestivo de PAF, constatou-se a mutação Val142Ile, sugestiva da variante cardíaca da amiloidose familiar. Nesta variante, os pacientes cursam com insuficiência cardíaca, arritmias e distúrbios de condução, isto é, sinais mais específicos do aparelho cardiovascular. Contudo, a paciente, além de apresentar quadro específico cardíaco, evoluiu também com sintomas disautonômicos, como bexiga neurogênica, dismotilidade esofágica, alteração da marcha, histórico de síncope e movimentos involuntários. Tal quadro clínico é mais comum na variante da polineuropatia amiloidótica familiar, a qual apresenta como principal mutação a Val30Met. O caso, portanto, demonstra um fenótipo clínico espectral, que não se restringiu às manifestações clássicas de nenhum grupo específico das principais amiloidoses familiares, dificultando a conduta terapêutica do caso.

Calculando-se na inespecificidade do quadro, a conduta terapêutica também admitiria certa labilidade. Alguns estudos^{2,3} confirmam a tendência mundial do transplante hepático como terapia de escolha nos pacientes com PAF. Isso ocorre porque a produção da variante mutante da TTR é realizada, majoritariamente, pelo fígado, e serão estas que, depositadas, causam distúrbios neuropáticos.

Contudo, há uma discussão sobre a indicação de transplante hepático para os casos de CAF, ao se considerar que, em alguns pacientes, ocorre a progressão da amiloidose cardíaca, apesar do transplante, o que muitas vezes contraindica o procedimento devido aos riscos cirúrgicos não compensados pelos benefícios terapêuticos.² Por outro lado, o quadro inespecífico, muitas vezes confuso do ponto de vista diagnóstico, apresentando características claras de ambas variantes, fez pesar os possíveis benefícios do transplante para a progressão da doença da paciente. Dessa maneira, foi considerada a possibilidade de transplante hepático devido às suas manifestações clínicas que abrangiam

tanto o quadro da PAF, com a intenção de melhorar o quadro neuropático, quanto o quadro da CAF. Isto porque alguns estudos antigos da literatura ¹¹ constataam que o transplante hepático, além de não ser maléfico para a progressão da doença, pode retardar, em uma minoria dos casos, a progressão dos sintomas cardíacos nos quadros de PAF.

Baseado nisso, o transplante foi proposto e realizado e, apesar das complicações inerentes ao procedimento cirúrgico e ao quadro clínico, pode-se afirmar que foi assertivamente indicado, tendo em vista a estabilização do quadro neurológico e cardíaco.

CONCLUSÃO

O caso demonstra uma situação atípica de CAF, com fenótipo incomum. Ao considerar os sintomas clínicos, foi constatado um quadro importante de PAF e a indicação de transplante hepático foi feita baseada na literatura vigente, permitindo uma opção terapêutica adequada à paciente. Além disso, verifica-se que o quadro cardíaco também foi influenciado pelo transplante hepático, fato para o qual a literatura não está bem estabelecida, tornando o relato importante diante de situações dúbias como essa.

ABSTRACT

Purpose: To report hepatic transplant, an established therapy for Familial Amyloidotic Polyneuropathy phenotypes, with good results and improved prognosis, as a successful strategy to treat patients with Familial Amyloid Cardiomyopathy, prompting careful analysis of patients with familial amyloidosis as candidates for this therapy, regardless the phenotype.

Methods: A liver transplant was performed in a patient with atypical presentation of transthyretin amyloidosis, with severe neurologic and mild cardiac symptoms. The graft was taken from a deceased donor. **Results:** One year after transplantation, the patient had improved clinical characteristics, with cardiac and neurological stabilization.

Conclusions: This case shows that a liver transplant could be efficient to treat patients with transthyretin amyloidosis with neurological and cardilogic features. The literature is consistent in the selection of patients with Peripheral neuropathy for transplantation, but it is not in patient with cardiologic features. This report shows that the transplantation should be considered upon complexes clinical features.

Keywords: Liver Transplantation; Amyloidosis, Familial; Prealbumin; Amyloide.

Agradecimentos

Agradecemos toda a equipe multiprofissional do Hospital Samaritano, que proporcionou auxílio ao tratamento da paciente.

Agradecemos ao núcleo de pesquisa do Hospital Samaritano.

Gabriela Tomaz Martinho, Pedro de Souza Lucarelli Antunes, Talita Di Santi, Danilo Nakaya Alvarenga de Rezende, Natalia Campregher Confuorto Romano, Marcelo Callado Fantauzzi, Bruno Vaz Kerges Bueno e Andre Ibrahim David.

REFERÊNCIAS

1. Ferreira MJ. Polineuropatia amiloidótica familiar, desnervação simpática e transplante hepático. *Rev Port Cardiol.* 2017;36:341-2.
2. Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86:1036-43.
3. Lendoire J, Trigo P, Aziz H, Cueto G, Ando Y, Ohlsson PI, et al. Liver transplantation in transthyretin familial amyloid polyneuropathy: first report from Argentina. *Amyloid.* 1999;6:297-300.
4. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:31.
5. Sekijima Y. Recent progress in the understanding and treatment of transthyretin amyloidosis. *J Clin Pharm Ther* 2014;39:225–33.
6. Berk JL, Suhr OB, Obici L, Sekijima Y, Zeldenrust SR, Yamashita T, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:2658–67.
7. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Planté-Bordeneuve V, Lozeron P, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2012;79:785–92.
8. Okamoto S, Wixner J, Obayashi K, Ando Y, Ericzon BG, S Friman, et al. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: impact on Swedish patients' survival. *Liver Transpl* 2009;15:1229–35.
9. Holmgren G, Ericzon BG, Groth CG, Steen L, Suhr O, Andersen O, et al. Clinical improvement and amyloid regression after liver-transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. *Lancet* 1993;341:1113–16.
10. Chiti F, Dobson CM. Protein Misfolding, Amyloid Formation, and Human Disease: A Summary of Progress Over the Last Decade. *Annu Rev Biochem.* 2017;86:27.
11. Dubrey SW, Davidoff R, Skinner H, Bergethon P, Lewis D, Falk RH. Progression of ventricular wall thickening after liver transplantation for familial amyloidosis. *Transplantation.* 1997;64:74.