

“ Dissertação / Projeto / Relatório de Estágio “

Mestrado Integrado em Medicina

2011/2012

Dissertação - Artigo de Investigação:

**Perturbações da Condução Cardíaca na Polineuropatia
Amiloidótica Familiar e Indicações para a Implantação de
Pacemaker.**

ESTUDANTE:

Marco António da Silva Bernardes

ORIENTADOR:

Dr. António Hipólito Reis

Porto, 8 de junho de 2012

ESTUDANTE:

Marco António da Silva Bernardes

Nº de aluno: 061001001

Contacto telefónico: 916475935

Correio eletrónico: marquitobernades@hotmail.com

ORIENTADOR:

Dr. António Hipólito Reis

Grau académico: Licenciatura em Medicina

Título profissional: Assistente Hospitalar Graduado em Cardiologia

Índice

Resumo	1
<i>Abstract</i>	2
Introdução.....	5
População e Métodos.....	7
Estatística.....	7
Resultados.....	8
Características da população.....	8
Clínica.....	9
Indicações para a implantação de pacemaker.....	10
Vias de acesso.....	11
Modo de <i>Pacing</i>	12
Evolução dos doentes.....	13
Discussão.....	15
Referências bibliográficas.....	19
Agradecimentos.....	21

Resumo

Introdução: A Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) é uma doença hereditária, de transmissão autossômica dominante. Resulta de uma mutação pontual no gene da transtirretina (TTR), dando origem a uma proteína plasmática anómala que se deposita em vários órgãos, levando à disfunção progressiva dos mesmos.

As perturbações do automatismo e da condução cardíaca são secundárias à deposição, lenta e progressiva, da substância amiloide no miocárdio, envolvendo o tecido de condução cardíaco; surgem precocemente e apresentam um padrão evolutivo constante, pelo que uma percentagem significativa de doentes com PAF necessita da implantação de pacemaker definitivo. Estas manifestações têm uma relação temporal com o grau de evolução da doença e/ou grau de repercussão neurológica.

Objetivos: Avaliar as indicações para a colocação de pacemaker na PAF e correlacionar o momento do aparecimento das perturbações do ritmo e/ou da condução com as restantes manifestações da doença.

População e Métodos: estudo retrospectivo, da população de doentes com PAF submetidos a implantação de pacemaker, durante um período de 10 anos no HSA – CHP; nesta população foram avaliadas as perturbações do ritmo e / ou da condução cardíaca que motivaram a indicação para pacemaker e quais as manifestações não cardíacas presentes no momento da necessidade da colocação de pacemaker.

Resultados: Na população estudada, encontraram-se alterações da automaticidade e da condução cardíaca a nível sino-auricular (43%), a nível do nó aurículo-ventricular (36%) e a nível intraventricular (11%). Em 37% dos doentes foi possível evidenciar alterações eletrocardiográficas, não associadas a sintomas. Verificou-se o comprometimento neurológico significativo em 9 doentes (8,3%). À data da implantação, 7,4% dos doentes apresentavam insuficiência renal crónica em estadio avançado e 9,3% eram doentes já submetidos, previamente, a transplante hepático, terapêutica indicada para estabilização da evolução da doença. Durante o seguimento, faleceram 35% dos doentes.

Discussão e Conclusões: As perturbações do ritmo e/ou da condução cardíaca são uma manifestação comum durante a evolução da doença, podendo condicionar um desfecho desfavorável para o doente. Assim, pode ser necessária a colocação de pacemaker, para suporte do ritmo, numa fase precoce da doença (após as primeiras manifestações de envolvimento do tecido de condução).

Palavras Chave: Polineuropatia amiloidótica familiar; perturbações do automatismo/condução cardíaca; disautonomia; miocardiopatia; pacemaker.

Abstract

Background: Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP) is an autosomal dominant hereditary disease which results from a mutation in the transthyretin (TTR) gene, leading to an abnormal plasma protein which deposits in various organs causing its progressive dysfunction.

The progressive deposition of the amyloid in the myocardium, involving the cardiac conduction tissue, causes disturbances in cardiac conduction and automaticity. These disturbances appear early and have a constant pattern of evolution, so that a significant percentage of patients with FAP need pacemaker implantation. These events have a temporal relationship with the severity of disease progression and neurological involvement.

Purposes: To evaluate the indications for pacemaker implantation in patients with FAP and correlate the timing of the appearance of conduction and rhythm disorders with the appearance of the other manifestations of the disease.

Population and methods: Retrospective study of the population of patients with FAP that were submitted to pacemaker implantation in the HSA - CHP for 10 years. In this population rhythm and/or conduction disturbances which led to pacemaker implantation were evaluated and the non-cardiac manifestations that were present at the time of pacemaker implantation were analyzed.

Results: In this population, they were found disturbances in automaticity and cardiac conduction at sinoatrial level (43%), atrioventricular node level (36%) and intraventricular level (11%). In 37% of patients it were observed electrocardiographic changes which were not associated with symptoms. There was a significant neurological involvement in 9 patients (8.3%). At the time of implantation, 7.4% of patients had advanced stage chronic renal failure and 9.3% of the patients had already been submitted to liver transplantation, the therapy indicated to stabilize the progression of the disease. During the follow up 35% of patients died.

Discussion and Conclusions: The cardiac rhythm and/or conduction disorders are common manifestations during the course of FAP and they may have a negative influence in the outcome of these patients. It may be necessary to implant a pacemaker to give rhythm support in an early stage of the disease (after the first manifestations of conduction tissue involvement).

Keywords: Familial Amyloid Polyneuropathy; automaticity/conduction disturbances; autonomic dysfunction, cardiomyopathy, pacemaker.

Introdução

Amiloidose é o termo genérico, utilizado para designar um grupo heterogéneo de distúrbios, caracterizado pela deposição de proteínas, de estrutura fibrilar, no espaço extracelular de diferentes tecidos. É conhecida como entidade nosológica há quase quatro séculos [1].

A constatação da ocorrência de um padrão familiar associado a algumas formas de amiloidose foi-se verificando ao longo dos anos. As primeiras descrições de famílias com PAF remontam a 1929 e 1938, mas a designação inicial atribuída foi a de “amiloidose primária”, por oposição à “secundária” (associada às doenças inflamatórias crónicas, infecciosas ou reumáticas) [1].

A PAF tipo I, ou tipo Português, foi descrita em 1952, pelo neurologista português, Corino de Andrade, na população do litoral norte de Portugal - Póvoa de Varzim e Vila do Conde. A partir da publicação na revista “Brain” do artigo “Uma forma peculiar de Neuropatia Periférica – amilóidose generalizada, atípica, familiar, com especial envolvimento dos nervos periféricos”, a amilóidose hereditária passou a ser mundialmente reconhecida [2].

A PAF é uma doença hereditária, de transmissão autossómica dominante, com penetrância variável. Resulta de uma mutação pontual no gene da transtirretina (TTR), localizado no cromossoma 18, dando origem a uma proteína plasmática anómala produzida, essencialmente, pelo fígado (98%), retina e plexos coróideus. A transtirretina é responsável pelo transporte sanguíneo da tiroxina e do retinol. A deposição continuada dessa proteína anómala (substância amiloide) em vários órgãos leva à disfunção progressiva dos mesmos. A doença afeta o sistema nervoso periférico nas suas vertentes

motora, sensitiva e autonómica. Nos casos típicos, a doença inicia-se por volta dos 40 anos, o curso clínico é progressivo e verifica-se um desfecho fatal, em média, ao fim de 11 anos [3].

A repercussão do envolvimento cardiovascular pela doença incide em três diferentes componentes habituais: a disautonomia, as perturbações do automatismo e / ou da condução cardíaca e a miocardiopatia.

Relativamente às perturbações do automatismo e / ou da condução cardíaca, estas são secundárias à deposição, lenta e progressiva, da substância amiloide no miocárdio, envolvendo o tecido de condução cardíaco. Estas perturbações surgem precocemente, precedendo a miocardiopatia, e apresentam um padrão evolutivo constante, pelo que uma percentagem significativa de doentes com PAF necessita da implantação de pacemaker definitivo. Estas manifestações têm uma relação temporal com o grau de evolução da doença e/ou grau de atingimento neurológico.

As causas mais frequentes para a implantação de pacemaker, nesta população, não se encontram ainda descritas, motivo pelo qual foi considerado de grande interesse o presente trabalho.

População e Métodos

Estudo retrospectivo da população de doentes com PAF submetidos a implantação de pacemaker durante 10 anos (de 1999 a 2008) no HSA – CHP. Nessa população foram avaliadas as perturbações do ritmo, da automaticidade e / ou da condução cardíaca que motivaram a indicação para pacemaker e quais as manifestações não cardíacas presentes no momento da necessidade da colocação de pacemaker, de forma a situar o envolvimento cardíaco na evolução natural da doença. Nesta análise foram excluídos os doentes submetidos a colocação de pacemaker profilático, como preparação para transplante hepático.

Os dados foram obtidos a partir dos processos clínicos dos doentes, incluindo o Processo da Consulta de Pacemaker. O *seguimento* baseou-se na consulta do Processo Clínico e no contacto telefónico.

Estatística

A análise dos dados foi feita com base no programa estatístico PASW *statistics* 18.

Resultados

1- Características da População

Entre 1999 e 2008, foram referenciados 357 doentes com PAF à Unidade de Arritmologia, Pacing e Eletrofisiologia do HSA-CHP, para implantação de pacemaker permanente. Desses, 249 foram referenciados para implantação profilática, ou seja, com vista a entrarem em lista de espera, ativa, de transplante hepático, e não foram alvo de análise. Os restantes 108 foram referenciados para implantação de pacemaker definitivo com base na clínica e/ou alterações da automaticidade e/ou da condução ou do ritmo, no respetivo ECG. Esses doentes eram predominantemente do sexo feminino [Figura (fig.) 1] e, à data de implantação, tinham uma média de idades de 50 anos (± 13) anos (fig.2.)

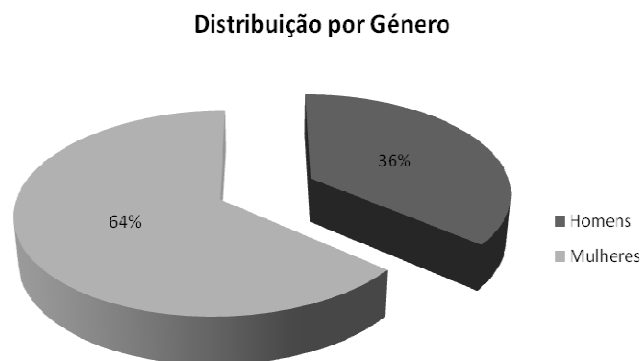


Fig.1.- Distribuição dos doentes por género.

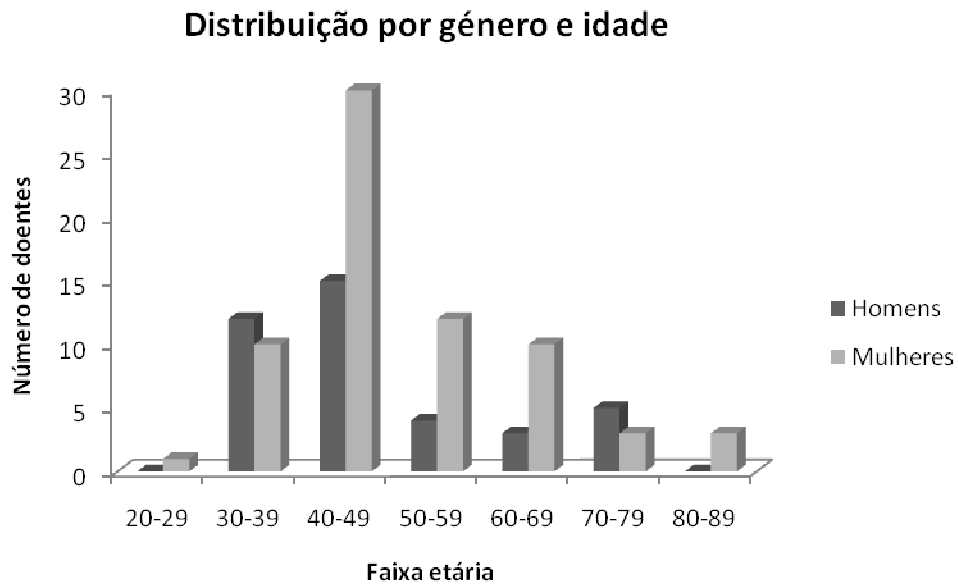


Fig.2.-Distribuição dos doentes por género e idade

2-Clínica

Relativamente aos sinais e sintomas que motivaram a implantação de pacemaker nestes doentes, o mais frequente foi a presença de tonturas, seguindo-se a síncope, a bradicardia e a insuficiência cardíaca (Fig.3.). Em 37% dos doentes não houve referência a qualquer sinal ou sintoma.

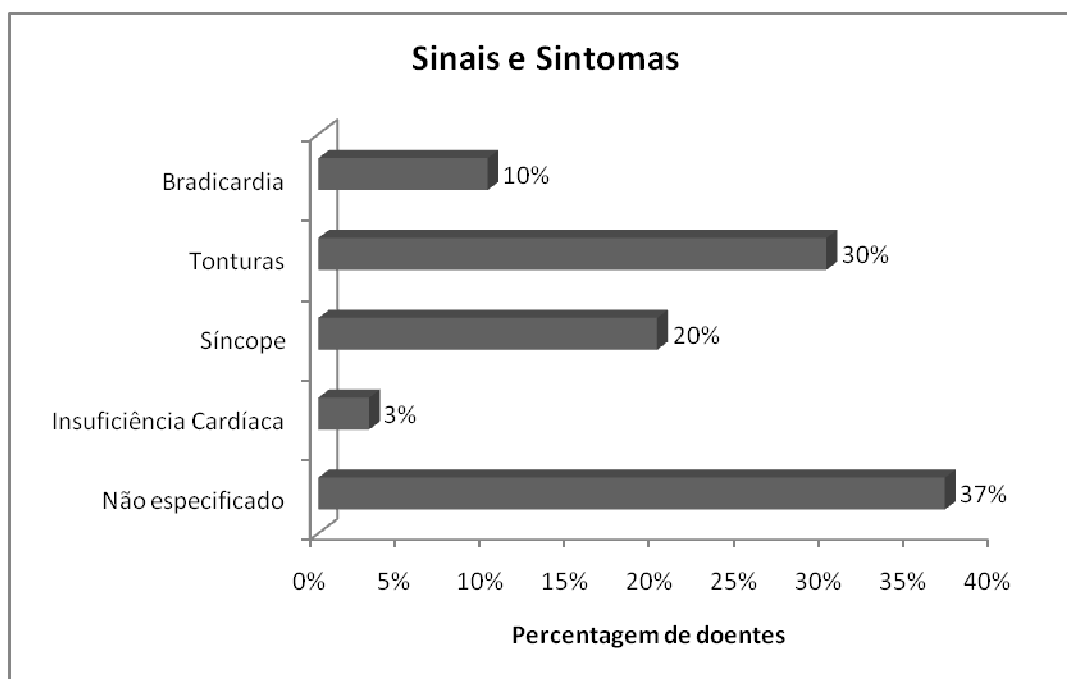


Fig.3.- Sinais e sintomas que motivaram implantação de pacemaker

3- Perturbações da automaticidade, condução e ritmo cardíaco que motivaram implantação de pacemaker definitivo.

As principais perturbações da automaticidade e/ou da condução que motivam a implantação de pacemaker permanente foram a disfunção sino-auricular e os bloqueios aurículo-ventriculares. O flutter/fibrilhação auricular com resposta ventricular lenta constituiu motivo de implantação de pacemaker definitivo em 8% dos doentes.

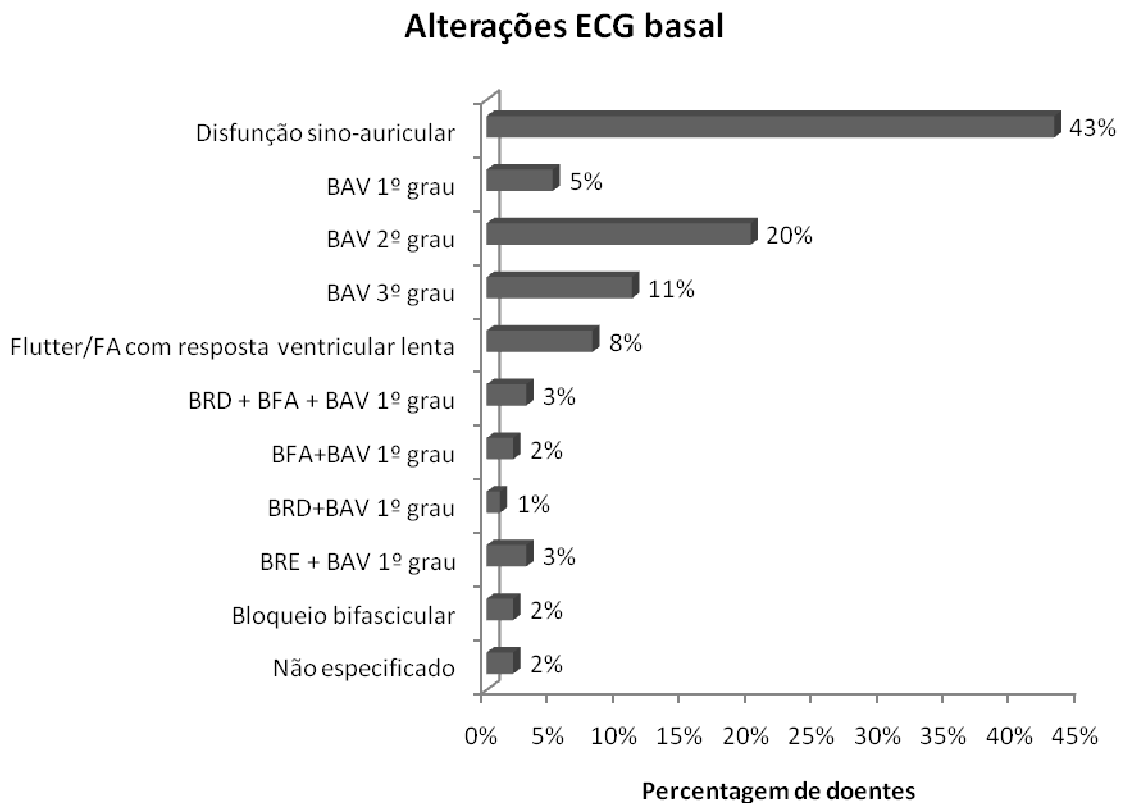


Fig.4.- Perturbações da automaticidade, da condução e do ritmo cardíaco que motivaram implantação de pacemaker definitivo. (BAV – Bloqueio aurículo ventricular, BRD – Bloqueio de ramo direito, BRE – bloqueio de ramo esquerdo, BFA – Bloqueio fascicular anterior, FA – Fibrilhação auricular).

4-Vias de acesso venoso

Na maioria dos doentes (78%) foi implantado um sistema de dupla câmara (elétrodo auricular + elétrodo ventricular). A maioria foi colocada por acesso venoso esquerdo (90%), com predomínio da veia cefálica esquerda (57%).

O elétrodo ventricular foi colocado, maioritariamente, por acesso venoso esquerdo (86%), também com predomínio da veia cefálica esquerda (65%).

Não se verificaram complicações de relevo associadas à implantação do pacemaker.

5- Modo de *pacings*

Houve um predomínio de implantação de pacemakers de dupla câmara (DDD e DDDR), implantados em 79 % dos doentes. Os pacemakers de câmara única (VVI, VVIR) foram implantados predominantemente nos doentes com arritmias supraventriculares (flutter/fibrilhação auricular) com períodos de resposta ventricular lenta. Os modos de *pacings* estão especificados na figura 5.

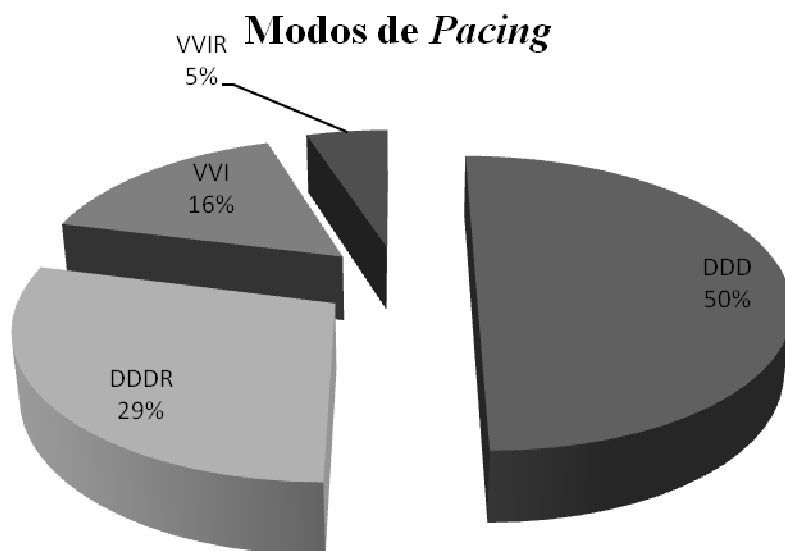


Fig.5. Modos de *pacings* utilizados.

(VVI – ventricle, ventricle, inhibition; VVIR – ventricle, ventricle, inhibition, rate responsive; DDD – dual, dual, inhibition + triggered; DDDR – dual, dual, inhibition + triggered, rate responsive)

6-Evolução dos doentes

O tempo médio que decorreu entre o aparecimento dos sintomas de PAF (conhecido em 28% dos doentes) e a implantação de pacemaker foi $10\pm 1,4$ anos.

À data de implantação de pacemaker, o comprometimento neurológico significativo (neuropatia periférica), condicionando incapacidade nas atividades de vida diária, foi reportado em 9 doentes (8,3%).

No momento da implantação, 7,4% dos doentes apresentavam insuficiência renal crónica em estadio avançado e 9,3% tinham sido submetidos, previamente, a transplante hepático.

Considerando a população de doentes que necessitou da colocação de pacemaker, observou-se durante o período de estudo o falecimento de 35% dos doentes (fig.6.). O tempo médio entre a implantação de pacemaker e a ocorrência desse evento foi $3\pm 0,4$ anos. O tempo médio entre o aparecimento dos sintomas da doença e a ocorrência de morte foi $12\pm 4,4$ anos.

Mortalidade

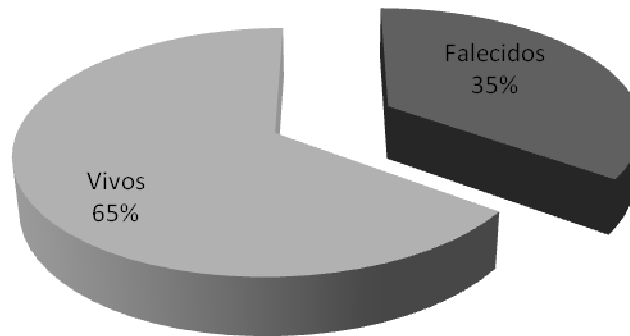


Fig.6.-Mortalidade na população de doentes orientados para colocação de pacemaker.

Discussão

Na população de doentes com PAF, encontraram-se alterações da automaticidade e / ou da condução cardíaca a nível sino-auricular (43%), a nível do nó aurículo-ventricular (36%) e a nível intraventricular (11%), este a maioria das vezes em associação com alterações a nível aurículo-ventricular (bloqueio aurículo-ventricular de 1º grau).

Verificaram-se sintomas associados a essas alterações em 63% dos casos. No entanto, em 37% dos doentes não havia qualquer sintoma específico relacionado com as perturbações da automaticidade e/ou da condução cardíaca encontradas. As alterações da automaticidade e/ou da condução cardíaca presentes nesses doentes “assintomáticos” foram doença do nó sinusal (12 doentes), BAV de 1º grau (4), BAV de 2º grau (13), BAV do 3º grau (3) e atrasos da condução intraventricular (3). Assim, verificou-se que a população de doentes com PAF pode apresentar alterações da condução “malignas”, aparentemente “assintomáticas”, pelo que esta população deverá ser alvo de monitorização periódica para estas alterações da automaticidade e/ou da condução cardíaca. Em contrapartida, também se verificou que estes doentes poderão ser candidatos a implantação de pacemaker, mesmo em situações de alterações da automaticidade e/ou condução “benignas” “assintomáticas”, como é o caso da disfunção sino-auricular e do BAV de 1º grau, assintomáticos. Esta medida justifica-se pela elevada probabilidade de progressão dessas alterações para perturbações da condução aurículo-ventricular mais avançadas, potencialmente fatais. Na verdade, essas perturbações podem traduzir a primeira manifestação do envolvimento do tecido de condução. Assim, as indicações para implantação de pacemaker permanente devem ser adequadas a este comportamento da

doença, diferindo das recomendações para a implantação do mesmo na população geral [4].

As disritmias supraventriculares com períodos de resposta ventricular lenta foram motivo de referenciação para implantação de pacemaker definitivo em 8% dos doentes. Em contrapartida, não foram registadas arritmias ventriculares malignas em qualquer doente, o que está de acordo com o descrito na literatura, para esta população de doentes [5].

Relativamente às manifestações da doença, constatou-se que o desenvolvimento de perturbações da automaticidade e/ou da condução cardíaca ocorreram, em média, cerca de $10 \pm 1,4$ anos após o aparecimento dos sintomas da doença. Este período entre os dois momentos na doença, possibilita uma vigilância apertada destes doentes, clínica e eletrocardiográfica, dada a morbilidade e mortalidade que pode advir das mesmas alterações e da disponibilidade de tratamento desta complicação.

Relativamente ao tratamento da PAF, este é complexo e exige uma avaliação multidisciplinar. Inclui tratamentos específicos para controlar a progressão da amiloidogénese sistémica, o tratamento sintomático da neuropatia periférica e autonómica (digestiva, urinária, hipotensão postural, sexual) e o tratamento de órgãos gravemente envolvidos por amilóidose (coração, olhos, rins). O tratamento específico de primeira linha da PAF do tipo Português é o transplante hepático, que permite suprimir a principal fonte de produção da TTR mutante e, assim, estabilizar a progressão da neuropatia a longo prazo, em 70% dos casos, e duplicar a sobrevida média [6]. No caso das insuficiências renal ou cardíaca graves associadas, o transplante duplo rim-fígado ou coração-fígado deve ser equacionado. Embora o mecanismo permaneça por esclarecer, parece poder existir

progressão da doença a nível cardiovascular após transplante hepático [7-13]. Foram descritas alterações da automaticidade e/ou da condução cardíacas, com referência em algumas séries, à necessidade da implantação de pacemaker permanente no pós-operatório tardio, bem como alguns casos de morte súbita. No HSA-CHP, está protocolada a implantação de pacemaker permanente a todos os doentes portadores de PAF que são propostos para transplante hepático.

O *tafamidis* é um medicamento que confere estabilização da TTR tetramérica, e que mostrou, em fases iniciais de PAF do tipo português, ter a capacidade de impedir a progressão da neuropatia periférica em 60% dos casos, versus 38 % com placebo. Deve ser proposto no caso de contraindicação para transplante hepático (idade > 70 anos [20% dos casos]), em fases precoces da doença, ou para um período de espera prolongado para transplante hepático; num futuro próximo poderá mesmo tratar-se de uma alternativa àquele procedimento.

Estão em desenvolvimento novos fármacos para o tratamento desta doença, com atuação a diferentes níveis (produção hepática de TTR, remoção de depósitos de amiloide, formação de depósitos de TTR) [6].

Este trabalho atingiu os objetivos a que se propôs: identificou as alterações do ritmo, automaticidade e / ou da condução cardíaca que surgem com mais frequência nos doentes com PAF e que motivaram a implantação de pacemaker definitivo. Além disso, permitiu estabelecer uma relação temporal, embora com as limitações inerentes à amostra, entre o aparecimento dos sintomas da doença e aqueles associados a alterações do ritmo, da automaticidade e / ou da condução cardíaca, bem como estimar a correlação entre o

aparecimento destas perturbações e o prognóstico dos doentes. De realçar que, a maioria destes doentes não foi submetida a transplante hepático, o único tratamento que, na atualidade, pode alterar o prognóstico, embora não impeça a progressão das perturbações do ritmo e/ou da condução. Tal facto poderá ser explicado, provavelmente, por estadios mais avançados da doença que poderão ter impedido a orientação dos doentes para essa modalidade terapêutica.

Por último, é importante realçar a segurança da implantação de pacemaker, uma vez que não ocorreu nenhuma complicação de relevo na amostra de doentes estudada. Assim, esta modalidade terapêutica deve ser encarada como complemento fundamental na orientação destes doentes.

Referências:

- [1] Lobato L, Beirão I, Silva M, et al. End-stage renal disease and dialysis in hereditary amyloidosis TTR V30M: presentation, survival and prognostic factors. In: A Nefropatia na Polineuropatia Amiloidótica Familiar de tipo Português (TTR V30M). Luísa Lobato, Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, 2004, 130-10.
- [2] Andrade, C. A peculiar form of peripheral neuropathy: familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain* 1952; 75: 408-19.
- [3] Costa PP, Figueira A, Bravo F. Amyloid fibril protein related to prealbumin in familial amyloidotic polyneuropathy. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1978; 75:4499-503.
- [4] European Society of Cardiology. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal* 2007; 28: 2256–2295
- [5] Fonseca C, Ceia F, Carvalho A, Nogueira J, Morais H, Conceição I, Luis M, Luis A. História natural do envolvimento cardíaco na polineuropatia amiloidótica familiar de tipo português. *Rev Port Cardiol* 1997; 16(1):101-5.
- [6] Adams D, Samuel D, Slama M. Treatment of familial amyloid polyneuropathy. *Presse Med* 2012 Feb 15.
- [7] Liepnieks, Juris J, Benson, Merrill D. Progression of cardiac amyloid deposition in hereditary transthyretin amyloidosis patients after liver transplantation. *Amyloid* 2007; 14:277-82.
- [8] Herola A, Prieto M, Pascual S, Berenguer M, Viedma B, Mir J, Vilchez J, Berenguer J. Progression of cardiomyopathy and neuropathy after liver transplantation in a patient with familial amyloidotic polyneuropathy caused by tyrosine-77 transthyretin variant. *Hepatology* 2003; 5:246-48.
- [9] Abe, M. Cautions after Liver Transplantation for Familial *Polyneuropathy*. *Internal Medicine* Vol. 40, No. 3 (March 2001).

[10] Herlenius, Gustaf, Wilczek, Henryk E, Larsson, Marie, Ericzon, Bo-Goran; on behalf of reporting members of the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry. Ten years of international experience with liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: results from the familial amyloidotic polyneuropathy world transplant registry. *Transplantation* 2004;77(1):64-71.

[11] Stangou A, Hawkins P, Heaton N, et al. Progressive cardiac amyloidosis following liver transplantation for familial polyneuropathy: implications for amyloid fibrillogenesis. *Transplantation* 1998; 66:229-233.

[12] Robin J, Meyers S, Nahlawi M, Puthumana J, Lomasney J, Mehlman D, Rigolin V, Davidson C. Accelerating restrictive cardiomyopathy after liver transplantation in patient with familial amyloidotic polyneuropathy: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2008; 2:35.

[13] Olofsson B, Backman C, Kmap K. Progression of cardiomyopathy after liver transplantation in patients with familial amyloidotic polyneuropathy, portuguese type. *Transplantation* 2002; 73(5):745-751.

Um abraço ao Dr. Hipólito Reis por toda a ajuda e disponibilidade.