

## Primeiro Transplante Duplo Coração-Fígado em Amiloidose por Mutação da Transtirretina no Brasil: Impacto do Fígado na Redução de Anticorpos anti-HLA

*First Combined Heart-Liver Transplant in Amyloidosis Due to Transthyretin Mutation in Brazil: Impact of the Liver on Reducing anti-HLA Antibodies*

Sandriago Mangini,<sup>1B</sup> Bianca de Cássia Sabbion,<sup>1B</sup> Robinson Poffo,<sup>1B</sup> Sérgio Paiva Meira Filho,<sup>1B</sup> Márcio Dias de Almeida,<sup>1B</sup> Fernando Bacal<sup>1B</sup>

Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP - Brasil

### Introdução

A amiloidose cardíaca caracteriza-se pela presença de depósitos de material amilóide entre as fibras miocárdicas, levando ao comprometimento da sua função. Em 95% dos casos, pode ser secundária à produção excessiva de imunoglobulinas de cadeia leve anômalas ou às alterações da transtirretina (TTR), quer seja por mutação ou selvagem. A TTR é uma proteína produzida principalmente pelo fígado, responsável pelo transporte do retinol e hormônio tireoidiano. A polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) é uma doença genética autossômica dominante devido à mutação da TTR com elevada morbimortalidade, especialmente quando existe acometimento cardíaco. Mais de 130 mutações já foram descritas e determinam fenótipos de predomínio neurológico e/ou cardíaco. Historicamente, o transplante hepático era o tratamento padrão para reduzir a evolução da PAF; na presença de cardiopatia com insuficiência cardíaca (IC) avançada, o transplante cardíaco pode ser considerado.<sup>1</sup> O transplante duplo coração-fígado (TxDCF), apesar de pouco frequente, tem na amiloidose por transtirretina (ATTR) uma indicação bem estabelecida,<sup>2</sup> com bons resultados; além disso, a presença do fígado parece minimizar os riscos de rejeição, quer seja celular ou mediada por anticorpos, o que poderia ser interessante em pacientes com alto risco imunológico, em especial, hipersensibilizados HLA.<sup>3</sup>

### Objetivo

Relatar o primeiro caso nacional de TxDCF em uma paciente portadora de ATTR com fenótipo misto, no contexto de choque cardiogênico, tendo, como fator adicional, um padrão de hipersensibilização HLA.

### Palavras-chave

Amiloidose; Transplante Duplo Coração-fígado

Correspondência: Sandriago Mangini •

Rua Lúcio Martins Rodrigues, 330, ap 13. CEP:05621-025, Jardim Leonor, São Paulo, SP - Brasil.

E-mail: sandrigomangini@cardiol.br, sandrigoman@uol.com.br

Artigo recebido em 27/09/2021, revisado em 12/10/2021, aceito em 12/10/2021.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210029>

### Relato de Caso

Paciente RGP, do sexo feminino, 50 anos, dona-de-casa, 2 filhos, iniciou quadro de IC, associada à polineuropatia sensitivo motora, hipotensão ortostática e diarreia em 2013; referia história de pai e irmão falecidos por doença cardíaca não definida aos 50 anos; em 2015, sinais e sintomas de IC com necessidade de internações frequentes. Eletrocardiograma com padrão de área eletricamente inativa ântero-septal e baixa voltagem no plano frontal; ecocardiograma com espessamento de septo e parede posterior de 13 mm, diâmetros do ventrículo esquerdo de 54 × 43 mm, fração de ejeção do ventrículo esquerdo 32%, disfunção diastólica grave (padrão restritivo). Ressonância magnética com realce tardio difuso de padrão não-coronariano, sugerindo doença de depósito. Neste contexto, submetida à biopsia endomiocárdica que foi positiva para vermelho Congo, definindo o diagnóstico de amiloidose cardíaca. Eletroneuromiografia com padrão sensitivo-motor de membros superiores e inferiores. Encaminhada ao serviço de transplante hepático do Hospital Israelita Albert Einstein, sendo descartada amiloidose por cadeia leve (cadeia leve livre, imunofixação sérica e urinária negativas), confirmada a mutação Glu89Lys da TTR em heterozigose e solicitada avaliação do grupo de transplante cardíaco. Pelas internações recorrentes por IC descompensada e o difícil manejo clínico, foram solicitados exames de avaliação pré-transplante, incluindo a avaliação imunológica através da coleta de painel de reatividade contra linfócitos (PRA) sendo identificada a presença de anticorpos anti-HLA em 51% classe I e negativo em classe II.

Internada em choque cardiogênico, mantida compensada com inotrópicos e diurético endovenoso; três meses após admissão, em 17 de outubro de 2017, foi submetida ao transplante cardíaco e hepático simultâneo, em regime de prioridade, por dependência de inotrópico; crossmatch virtual positivo (HLA do doador A 11,23 / B 07,35 / DR 03,04 e presença de antiB35-MFI 2094), *crossmatch* real por citotoxicidade dependente de complemento negativo. Recebeu indução com basiliximab. A coleta de PRA na veia porta pré-reperusão e na veia cava, pós-reperusão demonstraram um efeito imediato da redução de anticorpos após a passagem do sangue pelo fígado transplantado. Coração e fígado explantados apresentaram vermelho congo positivo. Biopsia hepática "time zero" demonstrou lesão de preservação/reperusão grau 1. Imunossupressão de manutenção iniciada

com corticosteróide, tacrolimus e micofenolato. Apresentou no PO3 do transplante, episódio de dor abdominal intensa, caracterizada por abdome agudo secundário à extenso hematoma intramural do cólon ascendente, sendo submetida à hemicolecomia direita e colostomia. Necessidade de hemodiálise por insuficiência renal aguda (ureia de 104 mg/dl e creatinina 1,4 mg/dl no dia anterior ao transplante), manteve dependência de vasopressor por período prolongado, necessitando associação de fludrocortisona e venlafaxina para desmame da noradrenalina. Devido à intensa diarreia e dor abdominal, não tolerou uso de micofenolato, sendo mantida a imunossupressão com corticosteróide e tacrolimus. Biopsias endomiocárdicas seriadas sem rejeição celular (OR); além disso, não evidenciados sinais histológicos ou imunohistológicos (c4d e CD68) de rejeição mediada por anticorpos (pAMR0). Apresentou boa evolução hepática, em relação à função e integridade, sem necessidade de biopsia. Recebeu alta em 11 de janeiro de 2018, no PO 86, em uso de tacrolimus e prednisona, em hemodiálise intermitente.

Submetida à reconstrução do trânsito intestinal 6 meses após a hemicolecomia (abril 2018). Episódios recorrentes de infecção urinária motivaram a não indicação de transplante renal, além do contexto de disautonomia e risco de perda do enxerto renal por hipotensão. PRAs colhidos seriadamente demonstraram uma flutuação dos níveis de anticorpos anti-HLA, porém sempre com negatividade do anticorpo doador específico (B35) (Tabela 1). Biopsias endomiocárdicas sem rejeição (Tabela 2) e avaliações não-invasivas de doença coronariana negativas. Ao longo do tempo, episódios de internação por infecção de cateter de hemodiálise de longa permanência e no último ano, necessidade de cirurgia por

fratura de tíbia, devido à queda. Estável do ponto de vista dos sintomas de polineuropatia. Mantém seguimento ambulatorial, sem sintomas de IC, com enxertos cardíaco e hepático sem sinais de disfunção, mantendo hemodiálise intermitente. Um dos filhos e sobrinha de 30 anos apresentam a mesma mutação, tem polineuropatia e cardiopatia incipientes, iniciaram tafamidis após o diagnóstico.

## Discussão

À luz do nosso conhecimento, este é o primeiro TxDCF realizado no Brasil e além do caráter inédito em nosso meio, uma característica adicional interessante foi a presença da hipersensibilização HLA, em que o transplante hepático promoveu redução imediata de anticorpos.

O TxDCF pode ser indicado no contexto de doenças cardíacas que levam à cirrose cardíaca, em especial as doenças congênitas, na cirrose hepática em pacientes com doença cardíaca concomitante e na PAF com miocardiopatia. Pelo registro da ISHLT o TxDCF foi responsável por menos de 1% dos transplantes cardíacos realizados em 2019, sendo a PAF a causa mais comum, com mais da metade dos casos.<sup>4</sup> Pode ser realizado de forma simultânea (transplante cardíaco sucedido imediatamente pelo hepático, com o mesmo doador) ou sequencial (transplante cardíaco precedido ou sucedido pelo hepático, com doadores diferentes); na PAF o transplante simultâneo tem sido o mais frequente. Outro aspecto interessante é a possibilidade de se utilizar o fígado de paciente com PAF (transplante dominó), apesar do risco de indução de PAF nos receptores.<sup>5</sup>

**Tabela 1 – Reatividade contra painel de linfócitos (PRA) evolutiva**

Data		Classe I	Classe II	DSA/MFI
04/03/2016	Pré-transplante	51%	negativo	B35 3753
17/10/2017	Pré-transplante	46,7%	negativo	B35 2094
17/10/2017	Porta pré-reperusão	18,1%	negativo	B35 1044
17/10/2017	Cava pós-reperusão	2,6%	negativo	B35 979
07/11/2017	Pós-transplante	73,1%	negativo	ausente
13/11/2017	Pós-transplante	73,8%	negativo	ausente
11/12/2017	Pós-transplante	61%	negativo	ausente
29/01/2018	Pós-transplante	61%	negativo	ausente
14/03/2018	Pós-transplante	30,3%	negativo	ausente
22/05/2018	Pós-transplante	62,3%	negativo	ausente
31/07/2018	Pós-transplante	35,4%	negativo	ausente
29/10/2018	Pós-transplante	0%	negativo	ausente
06/08/2019	Pós-transplante	0%	negativo	ausente
21/09/2020	Pós-transplante	6,6%	negativo	ausente
15/12/2020	Pós-transplante	6,6%	negativo	ausente
19/04/2021	Pós-transplante	6,6%	negativo	ausente

HLA do doador: A 11,23 / B 07,35 / DR 03,04; DSA: donor specific antibody – anticorpo doador específico; MFI: median fluorescence intensity – mediana da intensidade de fluorescência.

## Relato de Caso

**Tabela 2 – Biopsias endomiocárdicas**

Data	Rejeição Celular	Rejeição Humoral	Vermelho Congo
01/11/2017	OR	pAMR 0	Negativo
07/12/2017	OR	pAMR 0	negativo
15/02/2018	OR	pAMR 0	negativo
06/11/2018	OR	pAMR 0	negativo
08/04/2021	OR	pAMR 0	negativo

*pAMR: pathology antibody mediated rejection*

Na literatura e no Brasil, a mutação Val30Met parece ser a mais comum e sua relação com o desenvolvimento de miocardiopatia avançada é menos frequente e geralmente mais tardia, com bons resultados através do transplante hepático isolado.<sup>6</sup> Já a mutação Val122Ile, presente em 4% dos Afro-Americanos apresenta fenótipo de predomínio cardíaco, acometendo pacientes acima dos 60 anos, sendo um diagnóstico diferencial para ATTR selvagem; devido à idade mais avançada de acometimento e o risco inerente de um transplante duplo nesta faixa etária, alguns relatos demonstraram boa evolução envolvendo apenas o transplante cardíaco.<sup>7</sup> Outras mutações podem apresentar características mistas de acometimento e muitas delas já foram descritas em séries de casos, incluindo a Glu89Lys, como indicação de TxDCF. Parece haver melhores resultados com o transplante duplo em relação ao transplante hepático isolado, porém, cada caso deve ser avaliado de forma individualizada, levando em consideração a mutação e seu fenótipo/manifestação da doença no momento da avaliação.<sup>8</sup> Com o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que atuam em diferentes fases da evolução da ATTR é provável que os transplantes hepáticos e cardíacos relacionados à PAF sejam ainda menos frequentes, porém, em nosso caso, devido à avançada miocardiopatia, com necessidade inclusive de inotrópico, a indicação do TxDCF simultâneo era inquestionável. Pelo tamanho reduzido da cavidade do ventrículo esquerdo e o frequente acometimento do ventrículo direito, pode haver limitação ao uso de dispositivos de assistência circulatória mecânica de longa duração.<sup>1</sup>

Do ponto de vista imunológico, o TxDCF demonstra menor incidência de rejeição, quer seja celular ou mediada por anticorpos.<sup>3,4,9</sup> Muitos mecanismos tem sido propostos para explicar as propriedades de tolerância do fígado e possivelmente, atuam simultaneamente reduzindo o risco de rejeição; dentre eles podemos destacar a habilidade de secreção de antígenos HLA de classe I solúveis, aliada à grande capacidade de absorção e neutralização de aloanticorpos direcionados contra os antígenos HLA.<sup>10</sup> Em nosso caso, foi possível demonstrar a capacidade de redução de anticorpos anti-HLA já na primeira passagem do sangue pelo fígado transplantado; apesar do crossmatch virtual positivo, houve redução progressiva dos títulos de anticorpos específicos contra o doador, até a sua negatificação; além disso, as biopsias

seriadas nunca demonstraram rejeição celular ou mediada por anticorpos.

Apesar da excelente sobrevida até o momento e normalidade da função dos enxertos cardíaco e hepático, múltiplas intercorrências ocorreram ao longo do transplante relatado, incluindo o abdome agudo e necessidade de colectomia/reconstrução do trânsito, múltiplas infecções, fratura e a insuficiência renal crônica dialítica, demonstrando assim a complexidade e o desafio inerentes ao TxDCF na população de pacientes com PAF.

### Conclusão

Pacientes com PAF e acometimento cardíaco podem se beneficiar do TxDCF, como demonstrado neste primeiro relato de caso nacional. Apesar da presença de hipersensibilidade HLA e anticorpos específicos contra o doador, houve redução dos títulos logo na primeira passagem do sangue pelo fígado e evolução sem rejeição até o momento, reforçando o conceito da proteção hepática, no contexto do TxDCF.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Mangini S, Sabbion BC, Poffo R, Meira Filho SP, Almeida MD, Bacal F. Redação do manuscrito: Mangini S, Sabbion BC. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Mangini S, Sabbion BC, Bacal F.

### Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

### Aprovação Ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

---

## Referências

1. Simões MV, Fernandes F, Marcondes-Braga FG, Scheinberg P, Correia EB, Rohde LEP, et al. Posicionamento sobre Diagnóstico e Tratamento da Amiloidose Cardíaca – 2021. *Arq. Bras. Cardiol.* 2021;117(3):561-98. doi: 10.36660/abc.20210718.
2. Sousa M, Monohan G, Rajagopalan N, Grigorian A, Guglin M. Heart Transplantation in Cardiac Amyloidosis. *Heart Fail Rev.* 2017;22(3):317-27. doi: 10.1007/s10741-017-9601-z.
3. Gong T, Hall S. Considerations and Experience Driving Expansion of Combined Heart-Liver Transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2020;25(5):496-500. doi: 10.1097/MOT.0000000000000804.
4. Rizvi SSA, Challapalli J, Maynes EJ, Weber MP, Choi JH, O'Malley TJ, et al. Indications and Outcomes of Combined Heart-Liver Transplant: A Systematic Review and Met-Analysis. *Transplant Rev.* 2020;34(2):100517. doi: 10.1016/j.trre.2019.100517.
5. Vollmar J, Schmid JC, Hoppe-Lotichius M, Barreiros AP, Azizi M, Emrich T, et al. Progression of transthyretin (TTR) amyloidosis in Donors and Recipients After Domino Liver Transplantation-A Prospective Single-Center Cohort Study. *Transpl Int.* 2018;31(11):1207-15. doi: 10.1111/tri.13326.
6. Okumura K, Yamashita T, Masuda T, Misumi Y, Ueda A, Ueda M, et al. Long-Term Outcome of Patients with Hereditary Transthyretin V30M Amyloidosis with Polyneuropathy After Liver Transplantation. *Amyloid.* 2016;23(1):39-45. doi: 10.3109/13506129.2015.1123149.
7. Thenappan T, Fedson S, Rich J, Murks C, Husain A, Pogoriler J, et al. Isolated Heart Transplantation for Familial Transthyretin (TTR) V122I Cardiac Amyloidosis. *Amyloid.* 2014;21(2):120-3. doi: 10.3109/13506129.2013.853660.
8. Suhr OB, Larsson M, Ericzon BC, Wilczek HE. Survival After Transplantation in Patients with Mutations Other Than Val30Met: Extracts From the FAP World Transplant Registry. *Transplantation.* 2016;100(2):373-81. doi: 10.1097/TP.0000000000001021.
9. Chou AS, Habrtheuer A, Chin AL, Sultan I, Vallabhajosyula P. Heart-Kidney and Heart-Liver Transplantation Provide Immunoprotection to the Cardiac Allograft. *Ann Thorac Surg.* 2019;108(2):458-66. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.02.012.
10. Cheng EY. The Role of Humoral Alloreactivity in Liver Transplantation: Lessons Learned and New Perspectives. *J Immunol Res.* 2017;2017:3234906. doi: 10.1155/2017/3234906.

