

Amiloidose Cardíaca: Protótipo de Miocardiopatia Restritiva e Disfunção Diastólica – Relato de Caso

Cardiac Amyloidosis: Restrictive Cardiomyopathy Prototype and Diastolic Dysfunction – Case Report

Thiago Augusto Vieira, Sandra de Barros Cobra Negreiros, Diogo Wagner da Silva de Sousa, Rodrigo de Freitas Garbero, Carla de Oliveira Capanema

Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília, DF - Brasil

Introdução

A amiloidose é uma condição rara que se manifesta de forma isolada ou sistêmica e pode se apresentar sob diferentes formas, de acordo com a etiologia e com a natureza bioquímica da fibra amiloide.

As manifestações clínicas mais pronunciadas resultam do desenvolvimento de miocardiopatia restritiva e disfunção diastólica progressiva.¹ O diagnóstico definitivo e padrão de referência é concedido pela biópsia endomiocárdica, com demonstração do depósito amiloide, utilizando-se técnica de coloração específica.²

Outras modalidades diagnósticas não invasivas assumem importância no diagnóstico presuntivo, dentre elas a ecocardiografia, que se destaca na avaliação das alterações estruturais e hemodinâmicas impostas pela doença infiltrativa.³ O tratamento e o prognóstico da doença dependem da etiologia e da extensão da deposição amiloide.

Relatamos, a seguir, um caso clínico de uma paciente com insuficiência cardíaca refratária. A análise ecocardiográfica demonstrava um padrão clássico de miocardiopatia restritiva e a avaliação anatomopatológica confirmou acentuado depósito amiloide sistêmico.

Relato do Caso

Paciente do sexo feminino, 65 anos, admitida na cardiologia do Hospital de Base do Distrito Federal, em agosto de 2015, com dispneia aos mínimos esforços e no repouso, distensão abdominal, edema progressivo de membros inferiores, astenia, perda ponderal e fadiga. No histórico pregresso não se identificavam hipertensão arterial, diabetes melito e doença arterial coronariana, porém apresentava internações recorrentes por quadro similar recebendo alta hospitalar logo após a compensação clínica.

Palavras-chave

Amiloidose; Cardiomiopatia Restritiva; Disfunção Ventricular Esquerda; Ecocardiografia Doppler; Quimioterapia.

Correspondência: Thiago Augusto Vieira •

SMAS trecho 01, lote C, bloco H, apto. 905, Condomínio Living.

CEP 71218-010, Zona Industrial, Guará, DF - Brasil

E-mail: thiago_escs@yahoo.com.br

Artigo recebido em 22/03/2016; revisado em 04/06/2016; aprovado em 18/07/2016

DOI: 10.5935/2318-8219.20160035

Ao exame físico encontrava-se com dispneia, taquipneia (FR 28 irpm), hipotensa (PA: 80/60 mmHg), estertores crepitantes nos terços inferiores de ambos os hemitórax, ritmo cardíaco regular, com presença da B3, bulhas hipofonéticas e abdome ascítico com hepatomegalia dolorosa até 6 cm do rebordo costal direito.

Foi submetida a ecocardiografia transtorácica, que evidenciou: hipertrofia ventricular esquerda concêntrica importante com miocárdio de aspecto granuloso (Figura 1); aumento importante biatrial; derrame pericárdico moderado, sem sinais de restrição ao enchimento ventricular (Figura 2). A função diastólica pelo fluxo transmitral apresentava velocidade diastólica inicial – onda E – elevada, velocidade diastólica final – onda A – diminuída, relação E/A marcadamente aumentada e tempo de desaceleração encurtado (Figura 3), acompanhado de onda E' do Doppler tecidual do anel mitral acentuadamente reduzida, compatível com disfunção diastólica do tipo restritiva.

Foram instituídos tratamentos otimizados, entretanto prosseguiu apresentando polisserosite recorrente com necessidade de numerosas paracenteses aliviadoras. Necessitou de hemodiálise para controle da volemia e da disfunção renal. Evoluiu com progressivo aumento do líquido pericárdico, acompanhado de sinais de restrição diastólica nos ecocardiogramas seriados para o controle.

A pericardiocentese com a drenagem de 1.300 mL de líquido serossanguinolento não resultou na melhora do quadro hemodinâmico. Evoluiu então com parada cardiorrespiratória, não responsiva às manobras de reanimação cardiopulmonar.

Após consentimento dos familiares, foi encaminhada para a realização da necropsia. A avaliação patológica evidenciou um importante acúmulo de proteína amiloide no miocárdio, valvas cardíacas e artérias coronarianas, além dos rins, pâncreas, fígado e tecido nervoso.

Discussão

A amiloidose é caracterizada pela deposição extracelular de material proteico originário do metabolismo inadequado de proteínas séricas, denominadas amiloides, cujo termo deriva da observação de Rudolf Virchow em 1854 de depósitos tissulares céreos e eosinofílicos corados pelo iodo e ácido sulfúrico semelhantes ao amido.⁴

Pode ser classificada de acordo com a extensão de acometimento: localizada ou sistêmica; e com etiologia associada: primária (AL) caracterizada pela deposição de proteínas monoclonais de cadeia leve secundária à discrasia

Relato de Caso

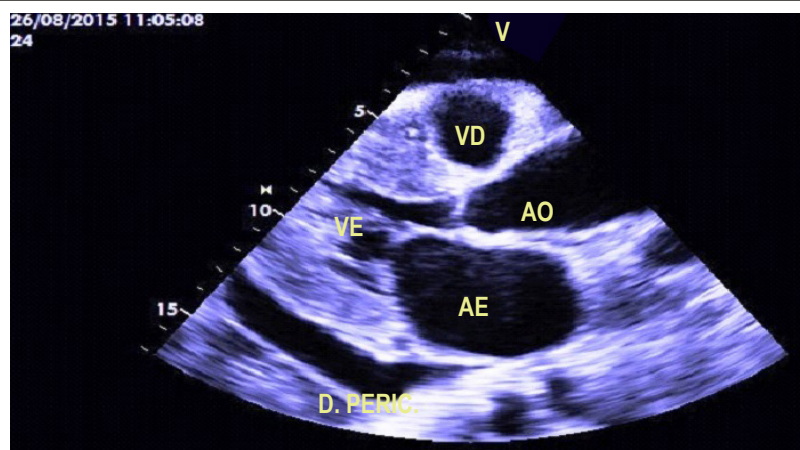


Figura 1 – Ecocardiograma bidimensional. VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito; AO: aorta; AE: átrio esquerdo; D. PERIC.: derrame pericárdico.

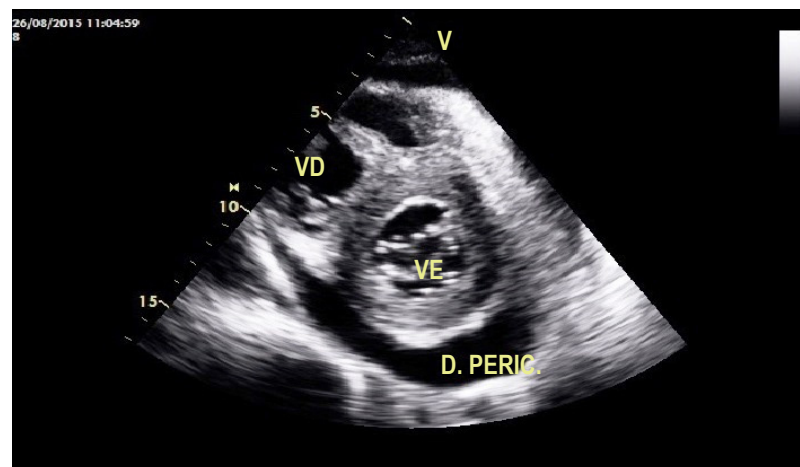


Figura 2 – Ecocardiograma bidimensional. VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito; D. PERIC.: derrame pericárdico.

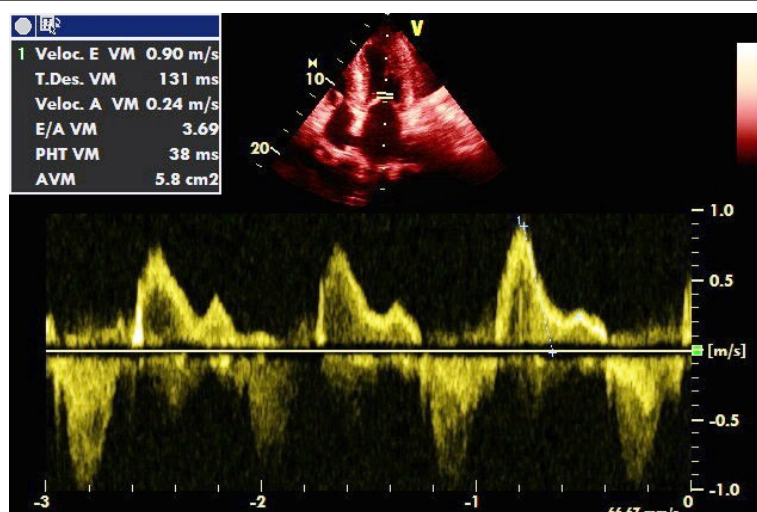


Figura 3 – Registro espectral do fluxo transmitral.

de células plasmáticas, sobretudo mieloma múltiplo (MM); ou secundária (AA) quando associada a condições crônicas, como doenças inflamatórias, neoplasia e hemodiálise. Todas apresentam maior prevalência no idoso e podem acometer o tecido cardíaco, sendo mais comum na amiloidose associada ao MM.^{1,5}

Sua fisiopatologia se divide em duas fases: 1) proliferação de células do sistema reticuloendotelial a partir de um distúrbio imune levando a síntese aumentada de gamaglobulinas séricas; 2) distúrbio da síntese proteica com consequente deposição tecidual de material proteico autólogo no meio extracelular. A via final é a disfunção orgânica dos locais acometidos, responsável pelas manifestações clínicas, morbidade e mortalidade.⁶

A apresentação clínica é variável em razão da diversidade de instalação nos órgãos e pela importância do seu comprometimento. A forma cardíaca é heterogênea, com deposição amiloide no miocárdio, septo interatrial, valvas cardíacas, músculos papilares e artérias coronarianas. Pode haver distúrbio na condução, baixo débito cardíaco, disfunção autonômica, disfunção sistólica, derrame pericárdico e arritmias, tais como: fibrilação atrial, taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular.⁷

Sua principal forma de manifestação cardíaca é a miocardiopatia restritiva, um quadro de insuficiência cardíaca crônica intratável de etiologia desconhecida em pacientes acima de 50 anos.⁸ Caracteriza-se pela presença de miocárdio e endocárdio espessados, com complacência reduzida e sítios de fibrose intersticial. A consequência é a restrição a enchimento ventricular, aumento atrial, redução do débito cardíaco e aumento nas pressões de enchimento.

As manifestações clínicas incluem: sintomas inespecíficos, como fadiga, perda de peso, astenia, púrpuras, sangramento e diarreia ou constipação devido a disfunção autonômica; e sintomas cardiovasculares: angina; síncope, seja por falência autonômica, seja por arritmias graves, e o espectro de apresentação da disfunção ventricular que varia de assintomática até a fase evolutiva final da insuficiência cardíaca.⁷

O ecocardiograma com Doppler identifica as alterações anatômicas impostas pelo depósito amiloide e a repercussão hemodinâmica. Os achados da imagem bidimensional incluem miocárdio de textura refringente, ecogenicidade granular brilhante,⁷ espessamento simétrico biventricular, átrios dilatados, derrame pericárdico e espessamento valvar.

O comportamento hemodinâmico predominante é a disfunção diastólica com intensidade proporcional ao grau de infiltração. Progredir do padrão de alteração do relaxamento nas fases iniciais, para pseudonormal em condições intermediárias e restritivo nos estágios avançados. Essa fase final é responsável pela maior repercussão clínica e caracterizada por pressões de enchimento elevadas, tempo de desaceleração encurtado (< 150 ms) e relação E/A elevada ($> 2,0$) pelo fluxo transmitral. O Doppler tecidual do anel mitral mostra redução na velocidade de pico da onda E', achado de alta sensibilidade observado até mesmo em acometimentos incipientes.⁹

No nosso caso, a paciente apresentava as manifestações clínicas esperadas no contexto da amiloidose cardíaca. Os sintomas congestivos refratários, bem como as alterações ecocardiográficas estruturais e hemodinâmicas evidenciadas reforçaram nossa suspeita.

O padrão de referência para o diagnóstico é a biópsia endomiocárdica¹⁰ e o diagnóstico definitivo requer a demonstração histológica dos depósitos amiloide pela coloração com hematoxilina-eosina (HE) que demonstra substância amórfica e eosinofílica ou pela coloração com o vermelho do Congo, que revela uma aparência vermelho-laranja na microscopia de luz com birrefringência quando observada à luz polarizada.² Depois de confirmado o depósito, segue-se à determinação das fibrilas envolvidas utilizando-se da imunofluorescência e imuno-histoquímica.

Nossa avaliação histológica foi realizada por meio da coloração com HE que evidenciou extensa deposição de material amiloide envolvendo o miocárdio ventricular e as artérias coronarianas (Figura 4).

O diagnóstico diferencial da amiloidose cardíaca se faz com a pericardite constrictiva, que possui manifestações clínicas e aspectos hemodinâmicos similares, porém com parâmetros ecocardiográficos específicos diferentes; e com condições que comprometem a complacência do miocárdio ventricular. Dessas, destacam-se as doenças infiltrativas (sarcoidose e doença de Gaucher), de depósito (doença de armazenamento do glicogênio, hemocromatose e doença de Fabry), não infiltrativas (idiopática, diabética) e endomiocárdica (endomiocardiopatia fibrose, hipereosinofilia e pós-irradiação).

O tratamento da amiloidose sistêmica engloba o suporte das disfunções orgânicas, tratamento das condições clínicas associadas, sobretudo processos inflamatórios visando evitar a formação de novos precursores da fibrila amiloide e o tratamento específico para remover os depósitos amiloides já existentes. A opção de primeira linha nos últimos anos para controle dos depósitos amiloide é o tratamento de quimioterapia e imunomodulação, destacando-se o melfalam, o dimetilsulfóxido, a colchicina e os corticosteroides.¹¹

Em relação ao acometimento cardíaco, o suporte engloba: 1) manejo da volemia, fator fundamental de descompensação, com restrição de sódio, associada a uma administração cuidadosa de diuréticos; 2) manejo das arritmias ventriculares geralmente com amiodarona; 3) cuidado com uso de alguns fármacos, entre eles a digoxina,⁹ devido à sua ligação específica às fibrilas amiloides e a uma elevada incidência de toxicidade, mesmo dentro de níveis séricos normais. Outras medidas de suporte geral incluem o uso de gabapentina para manejo da dor neuropática, controle de possíveis comorbidades e complicações.

A história natural da amiloidose em geral é lentamente progressiva e leva à morte se não diagnosticada precocemente e adequadamente tratada. O desenvolvimento de cardiomiopatia restritiva é um fator importante de pior prognóstico,¹² ocorrendo em cerca de 25% dos pacientes com a forma AL e responsável por grande parte dos óbitos.⁷

Relato de Caso

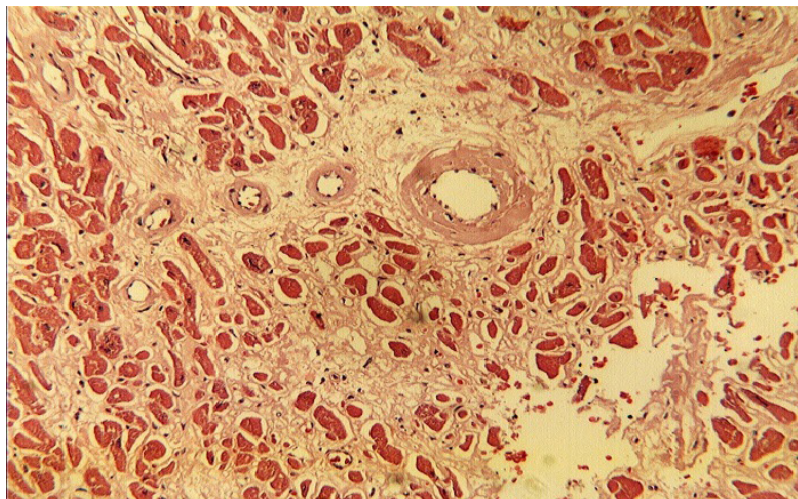


Figura 4 – Deposição amiloide miocárdica - corado com hematoxilina-eosina.

Devido à indisponibilidade de realização de biópsia endomiocárdica, o diagnóstico definitivo *in vivo* não foi possível e o tratamento específico não foi instituído. Entretanto, baseado nos dados clínicos e ecocardiográficos, foi possível estabelecer um diagnóstico presuntivo confiável de miocardiopatia restritiva por deposição amiloide, permitindo a realização do tratamento de suporte adequado. O tratamento específico por sua vez provavelmente não mudaria o desfecho do caso, devido à relação direta existente entre o pior prognóstico e essa forma de envolvimento cardíaco.

Conclusão

A amiloidose é uma condição rara, resultante de uma ampla gama de alterações precursoras: genética, neoplásica, inflamatória ou autoimune. O envolvimento cardíaco impõe pior prognóstico e tem como marca o desenvolvimento de uma cardiomiopatia infiltrativa com comportamento hemodinâmico restritivo. Nesse cenário, ressaltamos sua importância entre as possibilidades diagnósticas de insuficiência cardíaca de evolução desfavorável.

O diagnóstico precoce e a instituição do tratamento tem modificado a história natural da doença, de fatal para um curso com remissão parcial ou completa. Embora se tenham

obtido grandes avanços, principalmente nas modalidades diagnósticas, deve-se ainda avançar na investigação dos mecanismos moleculares envolvidos no desenvolvimento da doença, pois poderão oferecer novas possibilidades de opções terapêuticas.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Vieira TA, Negreiros SBC; Obtenção de dados: Vieira TA, Negreiros SBC; Redação do manuscrito: Vieira TA, Negreiros SBC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Vieira TA, Negreiros SBC, Garbero RF, Capanema CO.

Potencial Conflito de Interesses

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.

Referências

1. Dubrey SW, Cha K, Anderson J, Chamarthi B, Reisinger J, Skinner M, et al. The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement. *QJM*. 1998;91(2):141-57.
2. Roberts WC, Waller BF. Cardiac amyloidosis causing cardiac dysfunctions: analysis of 54 necropsy patients. *Am J Cardiol*. 1983;52(1):137-46.
3. Kholová I, Niessen HWM. Amyloid in the cardiovascular system: a review. *J Clin Pathol*. 2005;58(2):125-33.
4. Hesse A, Altland K, Linke RP, Almeida MR, Saraiva MJ, Steinmetz A, et al. Cardiac amyloidosis: a review and report of a new transthyretin (prealbumin) variant. *Br Heart J*. 1993;70(2):111-5.
5. Bortoli R, Lima IVS, Queiroz AC, Santiago MB. Amiloidose manifestando-se com pseudo-hipertrofia muscular. *Rev Bras Reumatol*. 2007;47(6):455-7.
6. Pinto MRA. Amiloidose renal. *J. Bras. Nefrol*. 1995;17(2):90-6.

7. Di Bella G, Pizzino F, Minutoli F, Zito C, Donato R, Dattilo G, et al. The mosaic of the cardiac amyloidosis diagnosis: role of imaging in subtypes and stages of the disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(12):1307-15.
8. Petersen EC, Engel JA, Radio SJ, Canfield TM, McManus BM - The clinical problem of occult cardiac amyloidosis. Forensic implications. *Am J Forensic Med Path*. 1992;13(3):225-9.
9. Al-Zahrani GB, Bellavia D, Pellikka PA, Dispenzieri A, Hayman SR, Oh JK, et al. Doppler myocardial imaging compared to standard two-dimensional and Doppler echocardiography for assessment of diastolic function in patients with systemic amyloidosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(3):290-8.
10. Dember LM. Amyloidosis-associated kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(12):3458-71.
11. Seldin, D, Sanchorawala, V. Adapting to AL amyloidosis. *Haematologica*. 2006;91(12):1591-5.
12. Klein AL, Hatle LK, Taliencio CP, Oh JK, Kyle RA, Gertz MA, et al. Prognostic significance of Doppler measures of diastolic function in cardiac amyloidosis. A Doppler echocardiography study. *Circulation*. 1991;83(3):808-16.