

Avaliação da Amiloidose Cardíaca: Como eu Faço

My Approach to Evaluation of Cardiac Amyloidosis

Nuno Miguel Cardim^{1,2}

¹ NOVA Medical School (Universidade Nova de Lisboa – NOVA); ² Congenital Heart Disease Center (Centro de doenças Cardíacas Hereditárias – CDCH), Hospital da Luz, Lisbon, Portugal.

A Amiloidose Cardíaca (AC) é uma doença cuja importância tem aumentado, devido a avanços recentes em seu diagnóstico e tratamento.^{1,4}

Tipos de amiloidose cardíaca

A AC¹⁻⁴ pode ser do tipo AL (amiloidose primária) ou do tipo TTR genética (TTR_m mutante, familiar) ou não genética (TTR_{wt}, wild type).

A amiloidose AL, ocorre no contexto de displasias plasmocitárias, como, por exemplo, no mieloma múltiplo. É uma doença sistêmica, em que os plasmócitos produzem fragmentos de cadeias leves de gamaglobulina, que se agregam em substância amiloide, depositando-se no coração e em outros órgãos. É uma patologia rapidamente progressiva, com mau prognóstico se a Insuficiência Cardíaca (IC) não for tratada (sobrevivência inferior a 6 meses).

A amiloidose TTR resulta de fragmentos da proteína hepática TTR (transtirretina ou pré-albumina), que se agregam em substância amiloide, as quais se depositam em vários órgãos. A TTR_{wt} é a causadora da amiloidose senil, com evolução mais insidiosa que a AL (sobrevivência média de 4 anos) e que se pensa estar subdiagnosticada, sendo provavelmente causa muito frequente de IC com Fração de Ejeção (FE) preservada no idoso.¹⁻³

A amiloidose familiar (TTR_m) pode-se manifestar por fenótipos variáveis, de acordo com a mutação causadora de doença, incluindo polineuropatia ou miocardiopatia, sendo seu prognóstico dependente da mutação. É uma doença de transmissão autossômica dominante, que afeta o gene codificador da TTR, estando descritas mais de cem mutações diferentes. Dada sua penetrância poder ser tardia, o diagnóstico diferencial com amiloidose senil (TTR_{wt}) é mandatório.

Fisiopatologia

A substância amiloide deposita-se no espaço intersticial dos ventrículos (explicando a disfunção diastólica – DD – e a fisiologia restritiva, bem como a disfunção sistólica) e dos átrios (doença do nódulo sinusal e Fibrilação Auricular –

FA), no tecido de condução (explicando as perturbações da condução), em pequenas artérias intramurais (isquemia microvascular), válvulas (regurgitação ligeira a moderada) e no pericárdio (pequeno derrame).

Apesar da deposição ser difusa, pode, em uma fase inicial, poupar o ápice (*apical sparing*) e afetar sobretudo o septo interventricular, podendo-se confundir com miocardiopatia hipertrófica.⁵

Diagnóstico

O diagnóstico da presença de AC é sugerido pela associação de dados da clínica, eletrocardiograma, ecocardiograma e/ou ressonância magnética cardíaca (Figuras 1 a 3).

O diagnóstico do tipo específico de amiloidose (AL ou TTR) baseia-se na cintilografia com dicarboxypropane diphosphonate (DPD) (ou hydroxymethylene diphosphonate (HMDP)) (Figura 4), no estudo genético e no despiste laboratorial de gamapatia monoclonal.

Clínica

Como *red flags*, na amiloidose primária/AL, a displasia plasmocitária domina o quadro, podendo ocorrer síndrome nefrótica; macroglossia e púrpura periorbitária são sinais raros, mas patognomônicos.

Na amiloidose senil, a síndrome do canal cárpico bilateral, a estenose do canal medular e a ruptura espontânea do bicipite podem anteceder em anos a miocardiopatia.

A amiloidose senil deve igualmente ser suspeitada em um idoso hipertenso com melhoria espontânea de sua hipertensão arterial ou Hipertrofia Ventricular Esquerda (HVE) e DD de gravidade superior à esperada pelo tempo e pela gravidade da hipertensão arterial (HTA), ou pela não regressão da HVE, função e sintomatologia em doentes intervencionados cirúrgica ou percutaneamente a estenose valvar aórtica, ou por FA com resposta ventricular controlada/lenta.

Na amiloidose familiar, a clínica depende da mutação causal (polineuropatia predominante, miocardiopatia predominante e quadros mistos).

Do ponto de vista cardiológico, a clínica é a de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (IC-FEp), de predomínio esquerdo ou direito, associada à FA e/ou alterações da condução Auriculoventricular (A-V).

Exames complementares

No diagnóstico de AC-primária/AL, um pico de gamaglobulinas de base estreita na eletroforese das proteínas pode levantar suspeita, sendo mandatória a imunofixação de gamaglobulinas

Palavras-chave

Amiloidose Cardíaca; Ecocardiografia; Diagnóstico.

Correspondência: Nuno Miguel Cardim •

Hospital da Luz, Av. Lusíada, nº 100 - 1500-650 Lisboa, Portugal.

E-mail: ncardim@hospitaldaluiz.pt

Artigo recebido em 8/1/2020; revisado em 8/1/2020; aceito em 10/2/2020

DOI: 10.5935/2318-8219.20200025

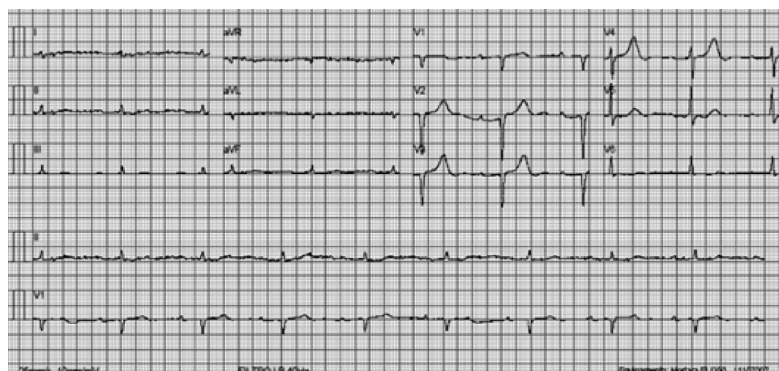


Figura 1 – Eletrocardiograma na amiloidose cardíaca. QRS de baixa voltagem, padrão QS nas precordiais direitas, bloqueio aurículo ventricular de primeiro grau.

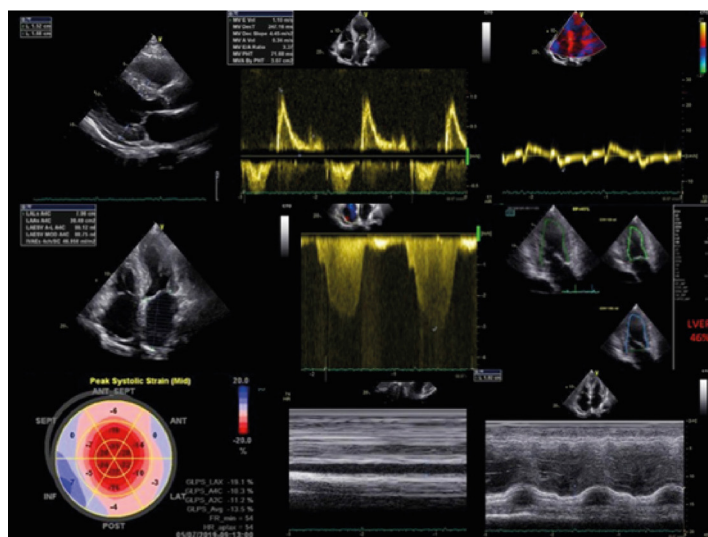


Figura 2 – Ecocardiograma na amiloidose cardíaca. Hipertrofia ventricular esquerda concêntrica moderada, dilatação biatrial, textura miocárdica "sparkling", hipertrofia do septo interatrial, pequeno derrame pericárdico. Fração de ejeção ventricular esquerda ligeiramente diminuída (46%), strain global longitudinal anormal (-13,5%), apical sparing. Disfunção diastólica com pressões de enchimento aumentadas: velocidades miocárdicas (sistólicas e diastólicas) baixas, $E/e' > 15$, velocidade máxima do fluxo de regurgitação tricúspide 3,1 m/s. Função sistólica longitudinal do ventrículo direito borderline (excursão sistólica do anel tricúspide de 18mm), pressão auricular direita elevada (veia cava inferior ligeiramente dilatada com cinética respiratória muito diminuída).

séricas, a imunofixação de cadeias leves no sangue e na urina, e o doseamento e a relação dos níveis de cadeias leves.

Em termos imagiológicos, a AC é um bom exemplo do papel complementar das diferentes técnicas de imagem.

A discrepância entre o Eletrocardiograma (ECG; baixa voltagem absoluta ou relativa) e Eco (HVE) é sugestiva de AC. Além disso, o ECG revela frequentemente Q patológicas nas derivações precordiais direitas (Figura 1).

Imagiologia cardíaca

O ecocardiograma é o exame imagiológico de primeira linha, indicado em todos os doentes. Apresenta HVE moderada, geralmente concêntrica, dilatação biatrial, textura

miocárdica *sparkling*, espessamento valvular, hipertrofia VD e do septo interatrial, bem como derrame pericárdico.

As DD regional e global são achados precoces frequentemente com pressões de enchimento aumentadas (DD graus II ou III). O Doppler tecidual revela baixas velocidades sistólicas e diastólicas, e o 2D-STE, o fenômeno *apical sparing*. A Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) está geralmente apenas ligeiramente diminuída, e o Strain Global Longitudinal (SGL) é anormal (Figura 2).

A Ressonância Magnética Cardíaca (RMC) também fornece informações úteis, estando indicada nos casos em que o ecocardiograma é subótimo ou duvidoso, mostrando padrão altamente específico de realce tardio subendocárdico global ou segmentar, com cinética de gadolínio semelhante no

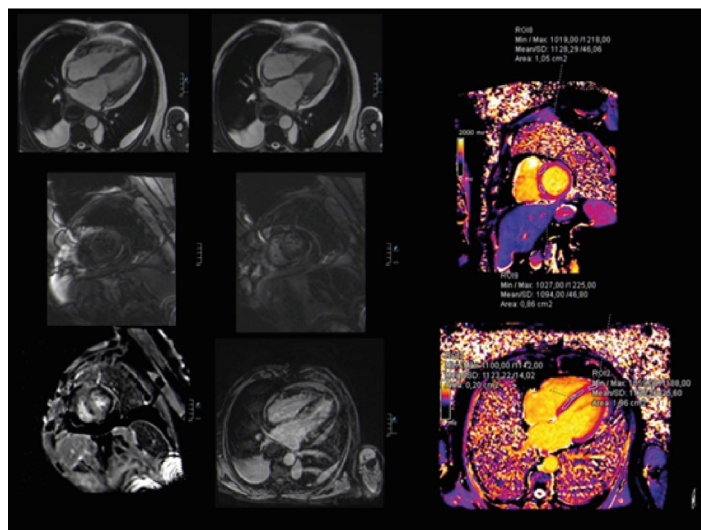


Figura 3 – Ressonância magnética cardíaca na amiloidose cardíaca. Caracterização morfofuncional adequada em casos de ecocardiograma subótimo ou duvidoso. Padrão de realce tardio subendocárdico muito específico, circunferencial (ver texto). T1 nativo muito aumentado.

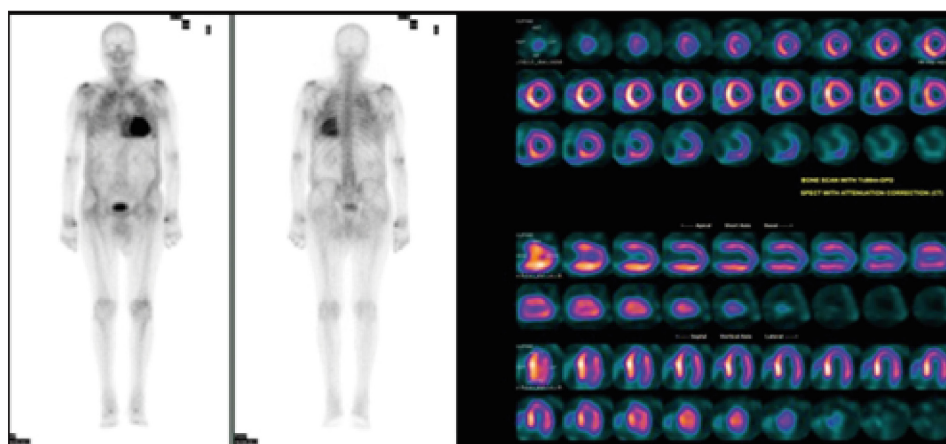


Figura 4 – Cintilografia com tecnécio-99m, 2,3-dicarboxipropano-1,1-difosfonado na amiloidose cardíaca. Captação cardíaca aumentada em comparação com a captação pelas costelas contralaterais (grau 3), com predomínio septal e basal.

miocárdio e *pool* sanguíneo (T1 semelhante). O mapeamento T1 nativo e a quantificação do volume extra celular (ECV) (aumentados na CA) são extremamente úteis, sobretudo em doentes com insuficiência renal, nos quais o uso gadolínico está contraindicado (Figura 3).

A cintilografia com Tecnécio-99m (Tc-99m) com DPD (ou outros *bone-avid radiotracers*) é um exame complementar não invasivo, barato e acessível, que avalia a formação de osso ativo, comparando sua captação cardíaca (identificação de microcalcificações em tecido amiloide) com a captação pelas

costelas contralaterais (Figura 4). Os dados da cintilografia podem ser quantitativos ou semiquantitativos (graus 1 a 3, tendo o grau 2 ou 3, na ausência de amiloidose AL, uma sensibilidade e valor preditivo positivo de 100% para diagnóstico de amiloidose-TTR, dispensando o diagnóstico por biópsia, mas obrigando ainda a estudo genético para diagnóstico diferencial entre amiloidose TTR_m e TTR_{wt}).

Finalmente, como em 14% dos casos de amiloidose AL, a cintilografia com tecnécio-DPD também é positiva. A exclusão laboratorial de gamapatia monoclonal é sempre mandatória.

A biópsia cardíaca apresenta 100% de sensibilidade, ao contrário da biópsia de gordura abdominal, com sensibilidade entre os 60% e 80% na amiloidose primária/AL e familiar (TTR_m), mas apenas de 14% na amiloidose senil (TTR_{wt}).

O estudo genético está indicado na amiloidose TTR para confirmar o diagnóstico de amiloidose familiar. Existem mutações com polineuropatia predominante (a V30M, polineuropatia amiloidótica familiar); mutações com miocardiopatia predominante, sendo as mais

comuns a Val122 Ile (frequente em africanos ou descendentes de africanos, muitas vezes rotulados de cardiopatia hipertensiva), a Leu111Met, a Thr60Ala e a Ile68Leu,⁶ e, ainda, mutações com quadros mistos de neuropatia e miocardiopatia.

Conflito de interesses

O autor declara não ter conflitos de interesse.

Referências

1. Donnelly J, Hanna M. Cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med*. 2017;84(12 Suppl 3):12-26.
2. Ruberg F, Grogan M, Hanna M, Kelly J, Maurer M, Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(22):2872-91.
3. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2016;133(24):2404-12.
4. Maurer MS, Bokhari S, Damy T, Dorbala S, Drachman BM, Fontana M, et al. Expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. *Circ Heart Fail*. 2019;12(9):e006075.
5. Cardim N, Brito D, Rocha Lopes L, Freitas A, Araújo C, Belo A, et al. The Portuguese Registry of Hypertrophic Cardiomyopathy: Overall results. *Rev Port Cardiol*. 2018;37(1):1-10.
6. Damy T, Kristen A, Suhr O, Maurer M, Planté-Bordeneuve V, Yu C, et al. Transthyretin cardiac amyloidosis in continental Western Europe: an insight through the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). *Eur Heart J*. 2019 Apr 1. pii: ehz173.