

Amiloidose Cardíaca: Cardiomiopatia Infiltrativa com Comportamento Hemodinâmico Restritivo – Relato de Caso

Cardiac Amyloidosis: Infiltrative Cardiomyopathy with Restrictive Hemodynamic Behavior – Case Report

José Leonardo Gomes Rocha Júnior¹, Ivan Lucas Rocha Liberato¹, Larissa Ferreira Lopes¹, Letícia Maria Queiroz Rocha¹, Christiane Bezerra Rocha Liberato²

Centro Universitário Christus,¹ Fortaleza, CE; Hospital Universitário Walter Cantídio, Universidade Federal do Ceará,² Fortaleza, CE, Brasil.

Resumo

A amiloidose é uma condição rara que descreve um grupo heterogêneo de distúrbios que cursam com a deposição extracelular de agregados proteicos fibrilares em tecidos e órgãos. Relata-se aqui o caso de paciente do sexo masculino, com 76 anos de idade, que, há 2 meses, iniciou quadro progressivo de dispneia aos mínimos esforços. Na investigação, observou-se aumento cardíaco global, e o ecocardiograma evidenciou cardiopatia restritiva infiltrativa e derrame pericárdico. Pela elevada suspeição clínica, foi solicitada ressonância magnética cardíaca, que foi altamente sugestiva de amiloidose cardíaca. Dessa forma, assim como no caso relatado, o acometimento cardíaco possui como principal forma de manifestação o tipo miocardiopatia restritivo, sendo um quadro de insuficiência cardíaca crônica com etiologia de difícil diagnóstico em pacientes acima de 50 anos, com prognóstico bastante reservado. Assim, apesar de permanecer como um desafio diagnóstico para o clínico, sua hipótese deve sempre ser aventada na ausência de outra causa que justifique tais achados.

Introdução

A amiloidose descreve um grupo heterogêneo de distúrbios que cursam com a deposição extracelular de agregados proteicos fibrilares em tecidos e órgãos, sendo uma condição rara e podendo se manifestar de forma isolada ou sistêmica. Assim, esses agregados comprometem a função de órgãos-alvo e são responsáveis por manifestar a doença clinicamente. Nessa perspectiva, no âmbito cardíaco, os depósitos proteicos resultam em uma série de acometimentos, como Insuficiência Cardíaca (IC), arritmias e síndromes anginosas. Além disso, a infiltração de nervos periféricos produz neuropatia sintomática, ao passo que o depósito no sistema nervoso central pode desencadear demência ou, até mesmo, no contexto vascular, hemorragia cerebral.

A seguir, relatamos um caso clínico de paciente com cardiomiopatia infiltrativa de comportamento hemodinâmico restritivo, com achados ecocardiográficos característicos e avaliação anatomopatológica de agregados proteicos fibrilares, sugestivos de amiloidose.

Palavras-chave

Amiloidose; Cardiomiopatia restritiva; Ecocardiografia.

Correspondência: José Leonardo Gomes Rocha Júnior •

E-mail: leonardogomesrochajunior@gmail.com

Artigo recebido em 23/10/2020; revisado em 16/12/2020; aceito em 27/1/2021

DOI: 10.47593/2675-312X/20213402eabc162

Relato do caso

Paciente do sexo masculino, de 76 anos, procedente de Fortaleza (CE) com queixa principal de dispneia aos mínimos esforços, iniciada em março de 2019, associada à febre e à tosse produtiva, com secreção muco-esverdeada. Foi internado em hospital universitário de referência no estado 2 meses após início dos sintomas, sem melhora do quadro. Também se queixava de vertigem postural oscilatória, iniciada há 6 meses, porém, ultimamente, vinha a prejudicar seriamente a deambulação e a qualidade de vida. Paciente com história patológica prévia de hipertensão arterial sistêmica, neuropatia diabética e episódios de convulsões tônico-clônicas. Ao exame físico, paciente em estado geral bom, acianótico, anictérico e afebril, hidratado, hipocorado (++/4+), com pressão arterial sistêmica de 110x60 mmHg; frequência cardíaca de 90 bpm; frequência respiratória de 18 irpm; temperatura axilar de 34,6°C e apresentando macroglossia. Ausculta cardíaca evidenciando ritmo cardíaco regular, em dois tempos, bulhas normofonéticas, sem sopros, com presença de atrito pericárdico discreto. Ausculta pulmonar fisiológica. O Eletrocardiograma (ECG) apresentou baixa voltagem difusa com presença de Bloqueio Atrioventricular (BAV) de primeiro grau. O Ecocardiograma (ECO) mostrou hipertrofia concêntrica ventricular importante, aumento biatrial, função sistólica preservada (fração de ejeção de 64%), disfunção diastólica grau II (volume do átrio esquerdo aumentado medindo 39 ml/m²; relação E/A do fluxo mitral medindo 0,64; velocidade da onda E do fluxo mitral medindo 79 cm/s; média doppler mitral e tissular E/E' medindo 29,39), Derrame Pericárdico (DP) moderado (Figura 1) e *strain* global longitudinal (SGL) do ventrículo esquerdo (Figura 2) reduzido (valor de -8.2). Já a Ressonância Magnética (RM) de tórax evidenciou linfadenopatia mediastinal, espessamento miocárdico do ventrículo esquerdo com realce tardio subendocárdico circunferencial e padrão sugestivo de amiloidose cardíaca. A RM de crânio apresenta áreas de desmielinização e infartos em hemisfério cerebelar esquerdo. Além disso, a escala do Miniexame do Estado Mental era 25 e foi encontrado pico de gamaglobulina, alfa-1 e alfa-2 em eletroforese de proteínas. Foram realizados eletroneuromiografia (positiva, decretando acometimento nervoso) e exame de transtirretina (exame específico para amiloidose que objetiva avaliar acometimento neuromuscular periférico, o qual apresentou resultado negativo). O quadro do paciente evoluiu clinicamente com sinais vitais estáveis, estando ele orientado, consciente e aguardando parecer médico para um melhor entendimento do caso.



Relato de Caso

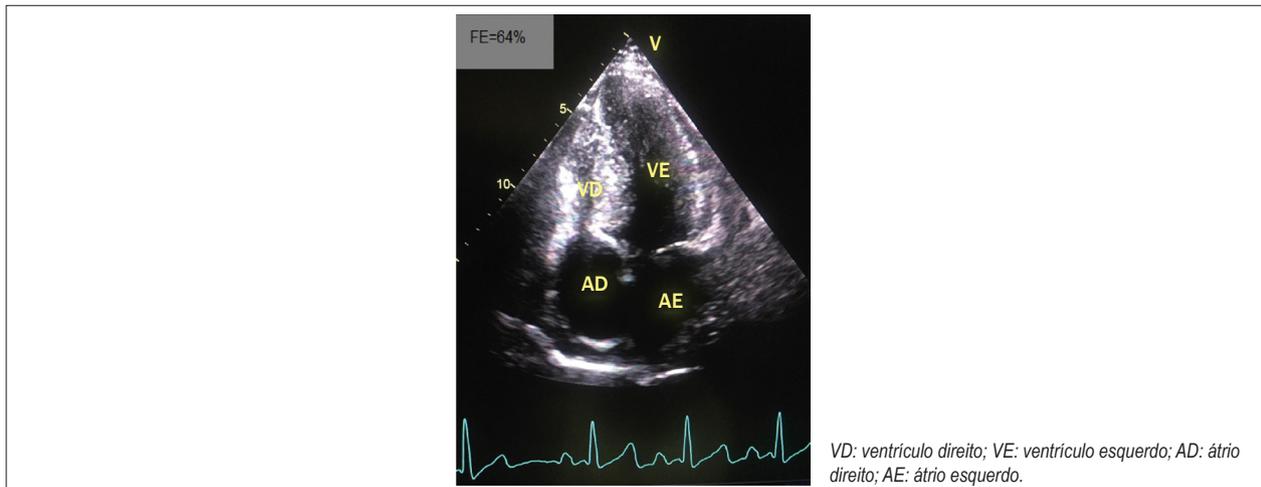


Figura 1 – Ecocardiografia mostrando hipertrofia concêntrica ventricular importante, aumento bialtrial, função sistólica preservada e derrame pericárdico moderado.

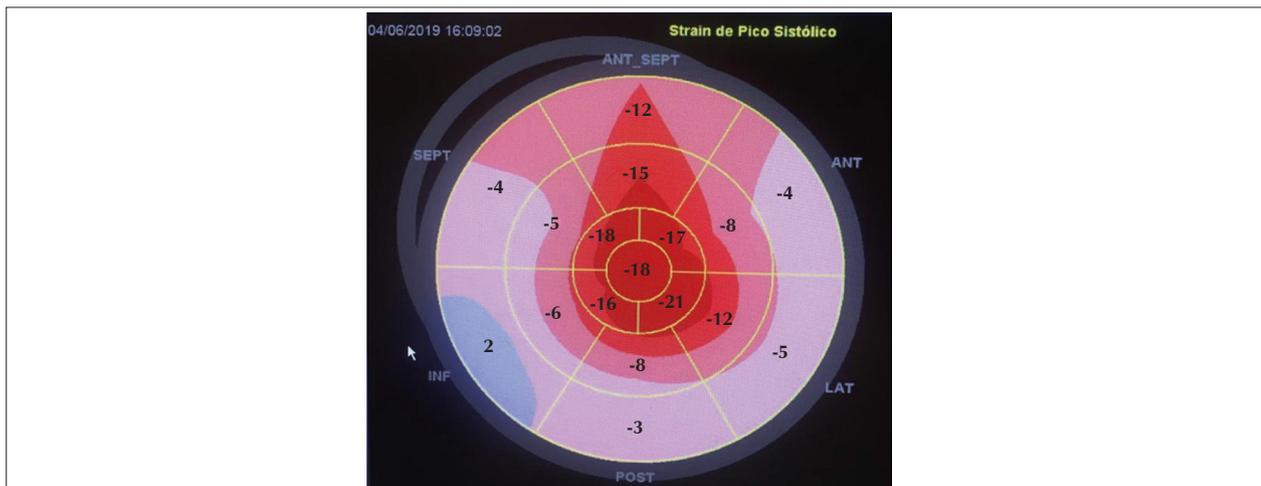


Figura 2 – Strain global longitudinal do ventrículo esquerdo reduzido (valor de -8.2) com comprometimento das regiões basais e medianas do coração, poupando-se região apical (apical sparing).

Discussão

A amiloidose cardíaca é caracterizada por deposição extracelular de proteínas beta-fibrilares insolúveis (depósito amiloide) no coração. Ela pode ser parte de uma doença sistêmica, que é mais comum, ou um fenômeno localizado.¹ A apresentação clínica é variável em razão da diversidade de instalação nos órgãos e pela importância de seu comprometimento. Menos de 5% dos pacientes com Amiloidose de Cadeia Leve (AL) envolvendo o coração apresentam doença cardíaca clinicamente isolada. As queixas de sintomas não cardíacos devem ser investigadas porque sua presença é uma pista da natureza sistêmica da doença. O paciente deve ser questionado cuidadosamente sobre tontura e síncope, com ênfase na natureza posicional de qualquer um desses sintomas, pois há vários mecanismos potenciais de síncope na amiloidose. Tal como no caso descrito, a macroglossia, caracterizada por enrijecimento e alargamento da língua, frequentemente com indentaçã

dentária, é observada em cerca 10% a 20% dos pacientes e, às vezes, produz disfonia ou disgeusia. Os sintomas neurológicos incluem a síndrome do túnel do carpo e neuropatia periférica e autonômica.²

A forma cardíaca é heterogênea, com deposição amiloide no miocárdio, septo interatrial, valvas cardíacas, músculos papilares e artérias coronarianas. O envolvimento cardíaco pode levar à disfunção diastólica ou, geralmente, mais tarde no curso da doença, à disfunção sistólica e a sintomas de IC, podendo haver distúrbios de condução, baixo débito cardíaco, disfunção autonômica, DP e arritmias, como fibrilação atrial, taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular.³ Sua principal forma de manifestação cardíaca é a miocardiopatia restritiva, um quadro de IC crônica intratável de etiologia desconhecida em pacientes acima de 50 anos.

Atualmente, são conhecidas, pelo menos, 30 proteínas diferentes,⁴ sendo as mais comuns a AL, a proteína amiloide

tipo A sérica (amiloidose AA) e a Transtirretina (ATTR). Ademais, a amiloidose cardíaca é mais comumente ocasionada pelas formas ATTR e AL. Dessa forma, apesar da heterogeneidade na estrutura e função, essas proteínas depositam-se na forma de amiloide nos vários órgãos, de maneira localizada ou sistêmica, podendo causar disfunção multiorgânica.

Por se tratar de uma patologia de manifestações clínicas inespecíficas, habitualmente, refere-se a um acometimento com diagnóstico tardio, sendo, frequentemente, ignorado ou confundido com outras patologias. Nessa perspectiva, os exames complementares na amiloidose representam papel importante na caracterização do caso e seu respectivo prognóstico. Alguns testes não invasivos podem fornecer achados de apoio, mas não definitivos. Os exemplos incluem avaliação ecocardiográfica com *speckle tracking* para avaliação de padrão *strain*, cintilografia com captação cardíaca de tecnécio e aprimoramento tardio do gadolínio subendotelial em RM cardíaca.

No que se refere aos exames de ECG e de ECO do paciente relatado, observaram-se diversas alterações relacionadas à amiloidose cardíaca, como a hipertrofia concêntrica ventricular (Figura 3) associada à ausência de alta voltagem do eletro. Esse padrão encontrado, tal como no estudo de Selvanayagam et al.,⁵ apresentou alta sensibilidade (72% a 79%) e alta especificidade (91% a 100%) para amiloidose.

Além disso, esses pacientes que apresentam hipertrofia ventricular esquerda concêntrica têm 70% a 74% de possibilidade de apresentarem ECG com baixa voltagem.⁹ No presente relato, também foi observada a preservação da função sistólica vinculada à disfunção diastólica (no caso, do tipo grau 2) (Figura 4). Tal manifestação clínica é a mais comum entre os pacientes com doença cardíaca resultante de amiloidose. Normalmente, a disfunção começa com alterações no relaxamento e progride até condições restritivas avançadas, gerando repercussões clínicas mais graves.⁶ O paciente em estado grave apresenta pressões elevadas

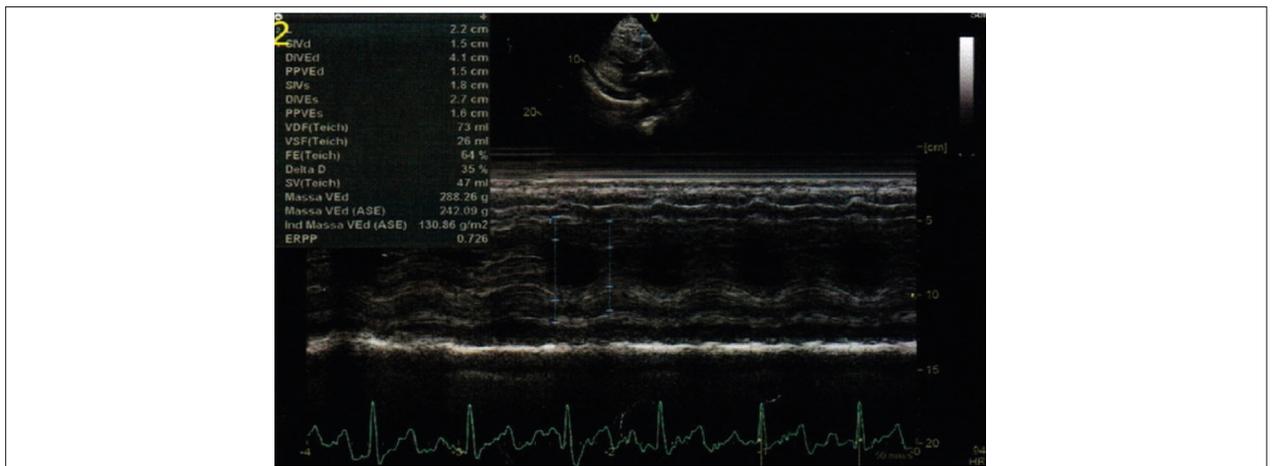


Figura 3 – Evidência de hipertrofia concêntrica de ventrículo esquerdo por septo interventricular de 15 mm, parede posterior de 15 mm, índice de massa do ventrículo esquerdo de 130 g/m² e espessura relativa da parede posterior de 0,726.

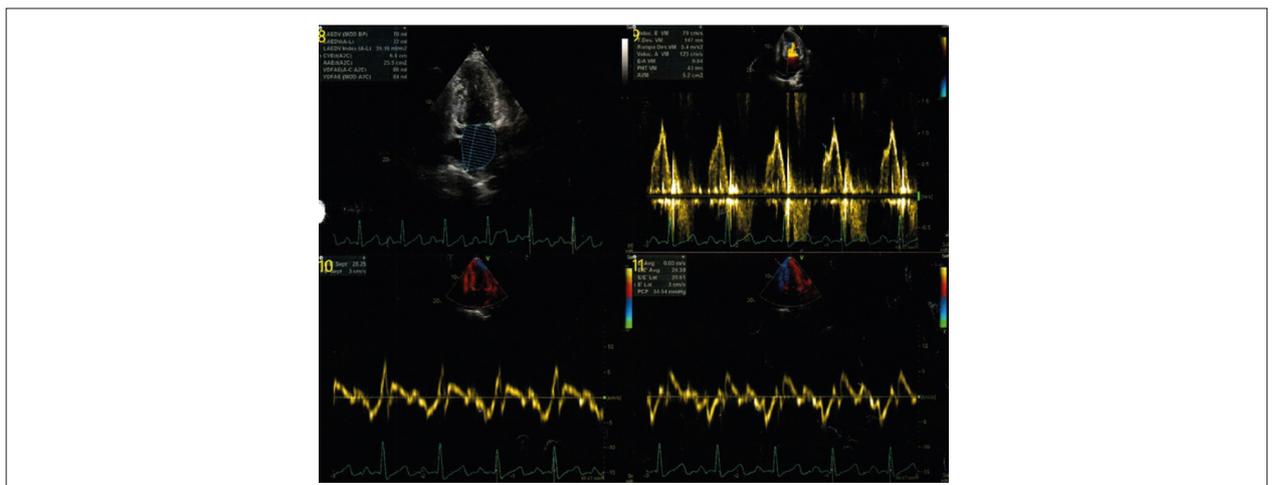


Figura 4 – Evidência de disfunção diastólica grau II (volume do átrio esquerdo aumentado – 39 mL/m² –; relação E/A medindo 0,64; velocidade de onda E medindo 79 cm/s e média E/E' medindo 29,39).

Relato de Caso

de enchimento ventricular e um tempo de desaceleração encurtado < 150 milissegundos. Ademais, já foi mencionada relação entre espessamento da parede ventricular e DP, e 43% dos pacientes com amiloidose sistêmica e espessamento da parede ventricular esquerda tiveram DP.⁷ O paciente do estudo tinha hipertrofia ventricular esquerda e evoluiu com DP.

As alterações ecocardiográficas sugestivas de formas avançadas da doença são aumento da espessura da parede dos ventrículos, pequenas câmaras ventriculares, DP, dilatação atrial e espessamento do septo interatrial. O aspecto do aumento da espessura das paredes é peculiar ao ECO bidimensional, em que se identifica textura granulosa. Em muitos casos, o ECO foi o exame que fez a primeira suspeita do diagnóstico, pela identificação da disfunção diastólica e pela ausência de dilatação ventricular.

A RM cardíaca tem utilidade diagnóstica, uma vez que permite reconhecer, de forma não invasiva e com sensibilidade de 80% e especificidade de 94%, o envolvimento cardíaco pela amiloidose, traduzido pela presença de realce tardio, mais frequentemente subendocárdico e difuso em toda a circunferência ventricular. Desse modo, o exame de RM pode identificar a presença de espessamento miocárdico e do septo interatrial, sinais de disfunção diastólica e o típico padrão de realce tardio subendocárdico no ventrículo esquerdo, podendo acometer todas as câmaras cardíacas. O tecido amiloide altera o padrão de realce miocárdico tardio, após o uso do gadolínio.⁸ Tais alterações foram observadas neste relato de caso. (Figura 5)

A cintilografia permite detectar a acumulação cardíaca de transtirretina. Trata-se de método extremamente útil na distinção entre amiloidose AL e amiloidoses relacionadas com a transtirretina, uma vez que, nestas, ocorre captação cardíaca seletiva de tecnécio, inexistente na amiloidose AL. Se a cintilografia detetar acumulação de transtirretina, a investigação pode ser complementada com o estudo genético da transtirretina, para distinguir a ATTR (transtirretina mutante) da amiloidose senil (transtirretina *wild-type*).

O diagnóstico definitivo é feito por meio da biópsia endomiocárdica, método que permite a caracterização

histológica da substância amiloide, considerando a coloração específica com vermelho Congo ou por intermédio de coloração imuno-histoquímica ao microscópio com luz polarizada.

O tratamento da amiloidose sistêmica engloba o suporte das disfunções orgânicas e o tratamento das condições clínicas associadas, sobretudo os processos inflamatórios, visando evitar a formação de novos precursores da fibrila amiloide, além do tratamento específico para remover os depósitos amiloides já existentes. O tratamento tem como principais objetivos a terapêutica da doença subjacente e o alívio sintomático e deve ser coordenado por uma equipa multidisciplinar.

A opção de primeira linha, nos últimos anos, para controle dos depósitos amiloide, é o tratamento de quimioterapia e imunomodulação, destacando-se o melfalano, o dimetilsulfóxido, a colchicina e os corticosteroides.³

Em relação ao acometimento cardíaco, o suporte engloba: manejo da volemia, fator fundamental de descompensação, com restrição de sódio, associada a uma administração cuidadosa de diuréticos; manejo das arritmias ventriculares, geralmente com amiodarona, e cuidado com uso de alguns fármacos, entre eles a digoxina, 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 e o controle de possíveis comorbidades e complicações.⁶

A amiloidose cardíaca permanece um desafio para o clínico. Pacientes com amiloidose e IC congestiva têm pior prognóstico com sobrevida média de 6 a 9 meses. A consciência e o entendimento da amiloidose é importante para cardiologistas e clínicos, porque o diagnóstico precoce está relacionado com aumento da sobrevida do paciente.

A amiloidose cardíaca resulta em ampla gama de alterações, na qual o envolvimento cardíaco impõe pior prognóstico e tem, como marca, o desenvolvimento de uma cardiomiopatia infiltrativa com comportamento hemodinâmico restritivo. Tratando-se de uma patologia rara, o diagnóstico exige um elevado índice de suspeição com base na clínica e nos achados dos exames complementares não invasivos; particularmente, o ECO transtorácico e a RM cardíaca. O diagnóstico final



Figura 5 – Ressonância magnética de tórax em corte transverso, evidenciando realce tardio subendocárdico circunferencial.

exige sempre demonstração histológica. O tratamento é dirigido à doença subjacente e ao alívio dos sintomas. Nesse cenário, ressaltamos a importância de sua investigação entre as possibilidades diagnósticas de IC de evolução desfavorável, crônica e com etiologia desconhecida, principalmente em pacientes acima de 50 anos.

Portanto, a amiloidose cardíaca é um acometimento que necessita de diagnóstico precoce, devido à possibilidade de evolução clínica desfavorável, com importante grau de restrição cardíaca e desenvolvimento de insuficiência congestiva. Assim, nesse ponto, o prognóstico torna-se ruim e com baixas possibilidades de recuperação.¹ Outrossim, é importante ressaltar que a amiloidose costuma envolver outros órgãos e sistemas, sendo esse diagnóstico também importante para tratar precocemente

outras áreas, como o sistema nervoso, no caso do paciente do estudo, o qual apresentava sinais clínicos neurológicos e alterações em exames, como na eletroneuromiografia.

Contribuição dos autores

Redação do manuscrito: Lopes LF; obtenção de dados: Liberato ILR; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Rocha Júnior LG; leitura e revisão: Rocha LMQ; orientadora: Liberato CBR.

Conflito de interesses

Os autores declaram não terem conflitos de interesse.

Referências

1. Mendes RG, Evora PR, Mendes JA, Haddad J, Carvalho A. Comprometimento cardíaco na amiloidose sistêmica. Diagnóstico in vivo. *Arq Bras Cardiol*, 1998;70(2):119-23.
2. Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation*. 2005;112(13):2047-60. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.489187
3. 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. doi: 10.1093/ehjci/jeu158
4. Seldin DC, Sanchorawala V. Adapting to AL amyloidosis. *Haematologica*. 2006;91(12):1591-5
5. Selvanayagam JB, Hawkins PN, Paul B, Myerson SG, Neubauer S. Evaluation and management of the cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Nov 27;50(22):2101-10. doi: 10.1016/j.jacc.2007.08.028. Epub 2007 Nov 13. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2011 Mar 29;57(13):1501.
6. Vieira TA, Negreiros SB, Sousa DW, Garbero RF, Capanema CO. Amiloidose cardíaca: protótipo de miocardiopatia restritiva e disfunção diastólica – relato de caso. *Arq Bras Cardiol: Imagem Cardiovasc*. 2017;30(1):13-7.
7. 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 Mar;22(3):290-8. doi: 10.1016/j.echo.2008.11.013
8. Lakdawala Neal K. Miocardiopatia e miocardite. In: Kasper D. *Medicina interna de Harisson*. 19. ed. Porto Alegre: Amgh; 2017. Cap. 287. p. 1566-1568.
9. Selvanayagam JB, Hawkins PN, Paul B, Myerson SG, Neubauer S. Evaluation and management of the cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(22):2101-10. doi: 10.1016/j.jacc.2007.08.028. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(13):1501.