

# Uma causa rara de insuficiência cardíaca

## *A rare cause of heart failure*

Hernâni Gonçalves, Pedro Cunha, Helena Roberto, Carla Gil

### Resumo

Os autores descrevem o caso clínico de uma doente de 48 anos, previamente assintomática, que apresentou um quadro de cansaço e dispnéia para pequenos esforços e edemas dos membros inferiores, com evolução de cerca de um mês. Realizou um ecocardiograma que revelou ventrículo esquerdo com hipertrofia concêntrica, compromisso da função sistólica global e padrão doppler de enchimento ventricular esquerdo do tipo restritivo, ficando internada no Serviço de Cardiologia para estabilização clínica e estudo etiológico da sua insuficiência cardíaca. Efectuou vários exames complementares incluindo ressonância magnética cardíaca e biópsia renal e da gordura abdominal, tendo chegado ao diagnóstico de amiloidose sistémica primária, com envolvimento cardíaco e renal. Faz-se uma breve revisão sobre esta entidade patológica, pouco prevalente e geralmente de muito mau prognóstico.

Palavras chave: Amiloidose, miocardiopatia, insuficiência cardíaca

### Abstract

*The authors describe the case of a previously asymptomatic 48-year-old patient, evolving for a month with a condition of fatigue, exertional dyspnea and lower limb edema. An echocardiogram revealed concentric left ventricular hypertrophy, compromised systolic function and a restrictive pattern of left ventricular filling, resulting in her admission to the Cardiology Ward for clinical stabilization and assessment of her heart failure etiology. The patient was submitted to various diagnostic procedures including a cardiac magnetic resonance and renal and abdominal fat pad biopsies, leading to a diagnosis of primary systemic amyloidosis with cardiac and renal involvement. We conclude with a brief summary of this uncommon clinical entity usually presenting a very poor prognosis.*

*Key words: amyloidosis, cardiomyopathy, heart failure*

### INTRODUÇÃO

A amiloidose é uma doença sistémica que resulta do depósito, nos espaços extracelulares dos órgãos e tecidos, de proteínas amilóides fibrosas insolúveis associadas a constituintes não fibrilares, tal como glicosaminoglicanos, proteoglicanos, apolipoproteína E e componente amilóide p sérico (SAP). Os depósitos de amilóide coram-se rosa com hematoxilina-eosina, apresentam metacromasia com o violeta cristal e produzem birrefringência verde típica com a coloração vermelho-congo, sob microscopia com luz polarizada. Esta última técnica é a mais usada para confirmar amiloidose.<sup>1</sup>

Os depósitos das fibrilas amilóides podem atingir quase todos os sistemas do organismo, com variados quadros clínicos, desde o assintomático às alterações fisiopatológicas acentuadas. Qualquer que seja a sua etiologia, o diagnóstico é raramente estabelecido antes que a doença seja muito avançada.

Existem vários tipos de amiloidose consoante o precursor da fibrila. A nomenclatura aceite é AX, onde A indica amiloidose e X, a proteína na fibrila. AL é amilóide composta por imunoglobulina de cadeias leves e é designada por amiloidose sistémica primária. AF é um grupo de amiloidose familiar em que a forma mais comum é causada pela mutação da transtirretina, havendo no entanto, outras proteínas precursoras, tais como variantes das apolipoproteínas AI e AII, gelsolina, fibrinogénico A $\alpha$  ou lisozima. AA surge no decurso de uma doença inflamatória crónica tal como artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistémico, Doença de Crohn ou patologia infecciosa (ex. tuberculose, endocardite bacteriana), é conhecida por amiloidose secundária e tem como proteína precursora, a amilóide A sérica (SAA).<sup>2</sup>

### CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino de 48 anos de idade, com antecedentes de dislipidemia, doença bipolar em vigilância psiquiátrica e nódulo tiroideu em estudo, sem conhecimento prévio de patologia cardiovascular. Medicada no ambulatório com carbonato de lítio 400mg, diazepam retard 5mg, olanzapina 5mg,

Serviço de Cardiologia e Medicina Interna do Centro Hospitalar do Médio Tejo

Recebido para publicação a 29.10.10

Aceite para publicação a 07.07.13



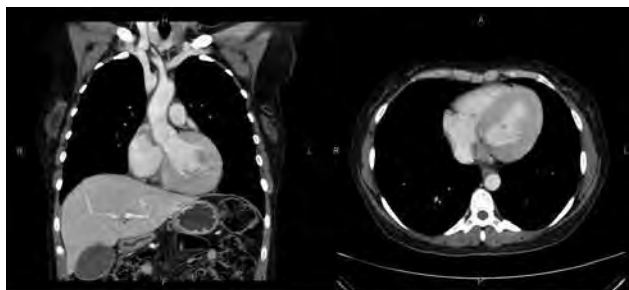
Radiografia tórax: Estase e derrame pleural bilateral.

FIG. 1

ciamemazina 100mg e atorvastatina 20mg.

Foi enviada, em Junho de 2010, pelo cardiologista assistente, ao Serviço de Urgência do Hospital de Torres Novas por quadro de cansaço e dispneia para pequenos esforços e edemas dos membros inferiores com um mês de evolução. Realizou, no ambulatório, ecocardiograma que veio a revelar ventrículo esquerdo não dilatado, com hipertrofia concêntrica, compromisso moderado da função sistólica global, padrão doppler de enchimento ventricular esquerdo do tipo restritivo, hipertensão pulmonar e insuficiência mitral ligeira a moderada. No exame físico constatou-se taquicardia (100 bpm), hipotensão arterial (85/53 mmHg), auscultação pulmonar compatível com estase e derrame pleural bilateral, confirmado na radiografia do tórax (Fig. 1), edema moderado dos membros inferiores até aos joelhos com Godet; sem organomegalia ou adenomegalias palpáveis; exame neurológico sem alterações. Admitido como diagnóstico: insuficiência cardíaca em classe funcional III da *New York Heart Association* (NYHA).

Foi internada no Serviço de Cardiologia para compensação e investigação etiológica do quadro de insuficiência cardíaca. Do estudo efectuado salienta-se hemograma sem alterações; função renal normal (creatinina:0.7 mg/dl, TFG: 103 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>); velocidade de sedimentação (VS) normal; alteração das enzimas hepáticas com transaminase glutâmico-oxaloacética 72 UI/L; transaminase glutâmico-pirúvica 129 UI/L, fosfatase alcalina 275 UI/L e



Angio-TAC torácica: Aumento da espessura da parede ventricular esquerda.

FIG. 2

gama glutamil-transferase 174 UI/L, interpretados como congestão hepática; albumina diminuída (2,4 mg/dl); doseamento das hormonas tiroideias (TSH 9.200 uIU/ml e T4L normal); rastreio autoimune (ANAs, anti-sDNA, factor reumatóide) negativo; SACE normal; electroforese sérica com hipoalbuminemia e sem componente M; imunoelectroforese sérica com cadeias leves lambda monoclonais (3.15 g/L); proteínas de Bence Jones negativas; proteinúria franca (3400mg/24h); lítio sérico no limite superior do normal. O NT-proBNP não foi doseado por indisponibilidade no laboratório do Centro Hospitalar. A ecografia tiroideia mostrou um pequeno nódulo de provável natureza coloidal e a ecografia abdominal revelou alterações vasculares sugestivas de estase hepática, sem organomegalias ou alterações estruturais dos órgãos estudados. A angio-TAC torácica excluiu tromboembolismo pulmonar e não revelou alterações parenquimatosas, confirmando aumento da espessura da parede ventricular esquerda. (Fig.2) A RM cardíaca demonstrou miocardiopatia infiltrativa com atingimento biventricular, sendo o realce tardio subendocárdico global sugestivo de amiloidose cardíaca. (Fig.3) Realizou biopsia da gordura abdominal e renal que demonstrou a presença de fibrilas de amilóide provenientes de cadeias leve lambda, compatível com o diagnóstico de amiloidose sistémica primária de cadeias leves lambda, com envolvimento cardíaco e renal. (Fig.4). A hipótese de mieloma foi considerada, mas sendo o hemograma e a VS normais, e a pesquisa de Bence Jones negativa, no contexto da idade da doente, esta hipótese foi considerada menos provável. O mielograma não foi, por isso, efectuado.

A doente iniciou terapêutica com furosemida, um inibidor da enzima de conversão da angiotensina



**RM cardíaca: Miocardiopatia infiltrativa com atingimento biventricular; realce tardio subendocárdico global sugestivo de amiloidose cardíaca.**

**FIG. 3**

(IECA), ácido acetilsalicílico, carvedilol e posteriormente com levotiroxina. Teve alta, com regressão do quadro congestivo (classe funcional II NYHA). Medicada com diazepam, carbonato de lítio, ciamemazina, olanzapina, atorvastatina, telmisartan, carvedilol, ácido acetilsalicílico, levotiroxina, furosemida e pantoprazol. Foi orientada para Consulta de Cardiologia (avaliação para eventual transplante cardíaco), Nefrologia e Medicina Interna.

## DISCUSSÃO

A amiloidose pode apresentar manifestações clínicas variáveis, consoante o tipo de proteínas das fibrilas e do órgão envolvido. Neste caso, a primeira manifestação foi secundária à infiltração cardíaca, com quadro de insuficiência cardíaca.<sup>3</sup>

A confirmação diagnóstica obtém-se através da revelação de fibrilas amilóides em tecidos obtidos por biopsia ou necropsia. Na amiloidose sistémica primária pode ser realizada uma biopsia da gordura abdominal, biopsia renal ou da mucosa rectal. A cintigrafia com SAP marcada com iodo-123 é uma técnica recente que permite quantificar com muita sensibilidade os depósitos de amilóide.<sup>4</sup>

Amiloidose cardíaca é relativamente frequente na amiloidose sistémica primária (AL). As manifestações clínicas, para além da miocardiopatia restritiva, podem englobar disfunção sistólica, hipertrofia ventricular, hipotensão postural ou distúrbios de condução.<sup>5</sup> O depósito de amilóide no miocárdio é geralmente difuso, podendo, no entanto, localizar-se no endocárdio, nas válvulas cardíacas ou no peri-



**Biopsia da gordura abdominal e renal: Imunofluorescência caracterização com anti-soro anti lambda (x250); vaso com substância amilóide vermelho congo (x250); glomérulo com pequena quantidade de amilóide PAS (x250).**

**FIG. 4**

cárdio. A deposição de amilóide leva à obliteração do tônus adrenérgico no coração, com alteração da estimulação neuro-humoral compensatória. Caracteristicamente, o electrocardiograma revela baixa voltagem ou má progressão das derivações pré-cordiais. O ecocardiograma revela espessamento simétrico da parede ventricular esquerda, hipocinesia e redução da contracção sistólica e cavidades ventriculares de dimensões reduzidas ou normais.<sup>6</sup> Recentemente, a ressonância magnética cardíaca oferece a possibilidade da detecção mais precoce do envolvimento cardíaco.<sup>7</sup> Também o doseamento das troponinas cardíacas e do NT-proBNP provaram ser muito sensíveis e específicos na determinação da lesão cardíaca e no aumento do "stress" ventricular na amiloidose sistémica primária.<sup>8</sup>

O nosso caso é um quadro típico de apresentação de amiloidose com atingimento cardíaco, apresentado clinicamente como insuficiência cardíaca e hipotensão postural. A clínica, só por si, foi inespecífica para determinar a etiologia da insuficiência cardíaca, tornando essencial a realização dos exames complementares. Como a literatura refere, a ressonância magnética foi uma ferramenta importante pois demonstrou-nos alterações muito sugestivas de amiloidose confirmada posteriormente por biópsia da gordura abdominal.

O envolvimento renal ocorre em até 75% dos casos de AL, tal como nesta doente, que apesar de ter uma creatinina sérica e uma taxa de filtração glomerular normal, evidenciava proteinúria significativa e uma biopsia renal com presença de fibrilas de amilóide. Os depósitos podem envolver os diferentes constituintes do rim (glomérulos, túbulos, interstício e vasos), no entanto, o envolvimento do glomérulo é o que apresenta maior incidência. Assim, as manifestações mais frequentes são pro-

teinúria leve a franca, hipoalbuminemia, edema periférico, podendo suceder também situações de acidose tubular renal e proteinúria de Bence Jones (com atingimento dos túbulos) ou trombose da veia renal.<sup>9</sup> Outras manifestações clínicas incluem neuropatia periférica ou autonómica, infiltração hepática com hepatomegalia, envolvimento gastrointestinal com quadros de oclusão ou suboclusão ou ainda enteropatia exsudativa.<sup>3</sup>

Não há terapêutica para a amiloidose sistémica primária que permita a sua regressão completa. No entanto, já existem terapêuticas com resultados promissores que impedem a evolução da doença, também como terapêuticas de suporte. O recomendado será o transplante cardíaco, seguido de altas doses de melfalan e transplante de células hematopoiéticas pluripotenciais, para prevenir a deposição de amiloide no coração transplantado. Em alternativa, a terapêutica clássica com melfalan associada a dexametasona ou o uso de talidomida, da lenalidomida e do bortezomib em associação com altas doses de dexametasona, tem demonstrado algum benefício.<sup>8,10,11</sup> Encontra-se, em fase de estudo um novo fármaco, o CPHPC (R-1-[6-[R-2-carboxy-pyrrolidin-1-yl]-6-oxo-hexanoyl] pyrrolidine-2-carboxylic acid), que tem demonstrado resultados promissores.<sup>4</sup>

As medidas de suporte baseiam-se no controlo das complicações da doença, neste caso da insuficiência cardíaca e da proteinúria. Para o envolvimento cardíaco está indicado o uso de diuréticos para estabilização do quadro e posteriormente de IECAs ou antagonistas dos receptores da angiotensina (ARA) e espironolactona. Os digitálicos estão contra-indicados devido à sua ligação com as fibrilas de amiloide podendo desenvolver-se toxicidade apesar de uma posologia habitual. Beta-bloqueantes e antagonistas dos canais de cálcio apresentam contra-indicação relativa, porque podem produzir bloqueio aurículo-ventricular completo ou agravar a função cardíaca pelo seu efeito ionotrópico negativo.<sup>5,12,13</sup> Para o envolvimento renal, está recomendado o uso de diuréticos e IECAs.

O prognóstico varia pelo tipo de amiloide encontrado. Os casos de amiloidose sistémica primária podem ter sobrevidas médias de 6 meses a 5 anos com tratamento e no caso de amiloidose familiar, 7 a 15 anos. O envolvimento orgânico também influencia o prognóstico. No envolvimento renal,

o prognóstico parece não estar relacionada com o grau de proteinúria; no entanto o surgimento de retenção azotada é sinónimo de mau prognóstico. O envolvimento cardíaco é sempre um factor de mau prognóstico.<sup>14</sup>

Este caso, foi proposto para transplante cardíaco, no entanto a existência de uma função cardíaca moderadamente comprometida (classe funcional III NYHA e alterações ecocardiográficas acima descritas), e o envolvimento multiorgânico, tornou este procedimento ou uso de tratamentos alternativos como altas doses de quimioterapia e a realização de transplante de células hematopoiéticas pluripotenciais, uma prática não aconselhada. Assim, recorreu-se a medidas de suporte, com a certeza do mau prognóstico da doente.

### Agradecimentos

Os autores agradecem aos colegas do Laboratório de Morfologia Renal do Hospital Curry Cabral a cedência das imagens de histologia da doente. ■

### Bibliografia

- Bellotti V, Nuvolone M, Giorgetti S et al. The workings of the amyloid diseases. *Ann Med* 2007; 39:200.
- Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN et al. Amyloid fibril protein nomenclature: 2010 recommendations from the nomenclature committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid* 2010; 17:101
- Nyirady J, Schwartz R. Primary Systemic Amyloidosis, Emedicine, updated 2009 April 29. Available from: <http://www.emedicine.medscape.com>
- Gillmore JD, Hawkins PN. Drug Insight: Emerging therapies for amyloidosis. *Nature Clinical Practice Nephrology* 2006; 2(5): 263-270.
- Hess O, McKenna W, Schulteiss HP. Myocardial Disease. In Camm A, Lischer T, Serruys P. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. 2nd edition. Oxford: Oxford University Press 2009: 668-690.
- Klein AL, Hatle LK, Burstow DJ et al. Doppler characterization of left ventricular diastolic functions in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1989;13: 1017-1026.
- Vogelsberg H, Mahrholdt H, Deluigi CC et al. Cardiovascular magnetic resonance in clinically suspected cardiac amyloidosis: noninvasive imaging compared to endomyocardial biopsy. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51:1022-1030.
- Gameren II, Vellenga E, Hazenberg B. Novel treatments for systemic amyloidosis. *Int J Clin Rheum*. 2009, 4(2):171-188.
- Melmed GM, Fennes AZ, Stone MJ. Urinary findings in renal light chain-derived amyloidosis and light chain disease. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009; 9(3).
- Rajkumar SV, Gertz MA. Advances in the treatment of amyloidosis. *N Eng J Med* 2007; 356:2413-2415.
- Palladini G et al. Treatment of patients with advanced cardiac AL amyloidosis with oral melphalan, dexamethasone and thalidomide. *Ann Hematol* 2009; 88: 347-350.
- Petrie CJ, MacDonald M, Lindsay MM. Neurocardiogenic syncope precipitated by digoxin. *Scottish Medical Journal* 2007; 52(4): 54.
- Parikh S, Lemos J. Current therapeutic strategies in cardiac amyloidosis. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine* 2005; 7(6): 443-448.
- Halwani O, Delgado D. Cardiac amyloidosis: An approach to diagnosis and management. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010;8(7): 1007-1113.