

Comprometimento Cardíaco na Amiloidose Sistêmica. Diagnóstico *in Vivo*

Rosana G. G. Mendes, Paulo Roberto B. Evora, José Antonio Mansur Mendes, Jorge Haddad,
Simone Carvalho

Ribeirão Preto, SP

*Descrevemos o caso de um paciente masculino de 42 anos, com amiloidose sistêmica, provavelmente primária, comprometendo o coração. Ressaltam-se os aspectos fisiopatológicos, clínicos e a relativa raridade do diagnóstico *in vivo*. Discutem-se, ainda que limitados, os aspectos terapêuticos relacionados aos problemas cardíacos.*

Heart Disease and Systemic Amyloidosis. In Vivo Diagnosis

*This is the case of a 42-year-old male with systemic amyloidosis, probably primary, and heart involvement. Physiopathological and clinical aspects are described as well as the rarity of the diagnosis *in vivo*. The limited aspects of therapy are also described.*

Arq Bras Cardiol, volume 70 (nº 2), xxx-xxx, 1998

A amiloidose cardíaca é causada por depósito amilóide derivado de diferentes proteínas plasmáticas humanas, sendo mais comum no idoso. Este depósito amilóide pode levar a distúrbio da condução cardíaca, cardiomiopatia restritiva, baixo débito cardíaco e comprometimentos atriais isolados¹.

Entre as cardiomiopatias causadas por distúrbios do metabolismo protéico, a amiloidose, ainda que rara, pode ser mencionada em primeiro lugar.

Descrevemos o caso de um paciente com amiloidose sistêmica primária, comprometendo o coração, o fígado e, provavelmente, os pulmões. Ressaltam-se os aspectos fisiopatológicos, clínicos e a relativa raridade do diagnóstico *in vivo*. Discutem-se, ainda que limitados, os aspectos terapêuticos relacionados aos problemas cardíacos.

Relato do Caso

Homem de 42 anos apresentou história de tosse seca em agosto/95. Investigação clínica pelo estudo radiológico do tórax, várias pesquisas de escarro, teste Mantoux para tuberculose, além de outros exames laboratoriais rotineiros,

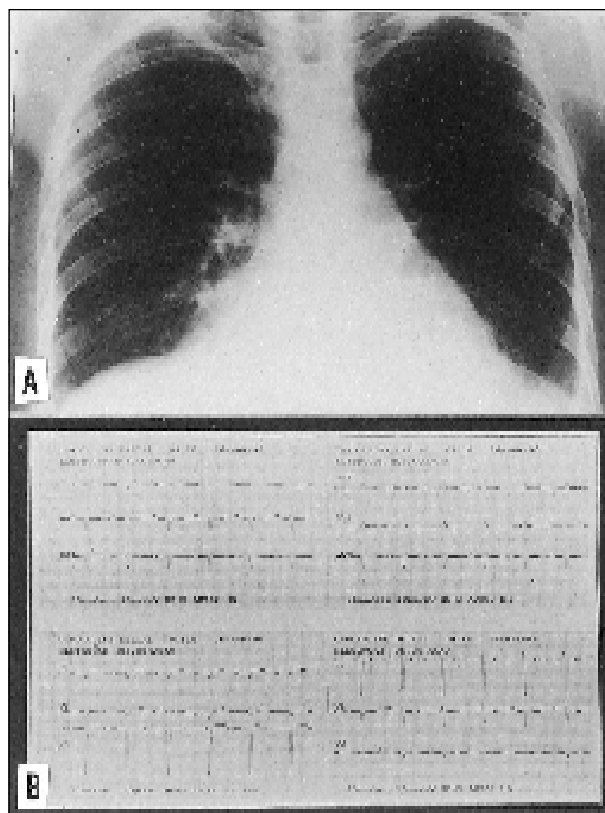


Fig. 1 - A) Radiografia do tórax evidenciando cardiomegalia à custa das cavidades direitas; B) eletrocardiograma mostrando, hemibloqueio anterior esquerdo, alterações difusas da repolarização ventricular e áreas inativas ântero-septal e lateral alta, além de baixa voltagem do complexo QRS.

Hospital do Coração de Ribeirão Preto/Fundação Waldemar B. Pessoa
Correspondência: Rosana G. G. Mendes - Rua Tibiriça, 1094/802 - 14015-120 -
Ribeirão Preto, SP
Recebido para publicação em 1/9/97
Aceito em 3/12/97

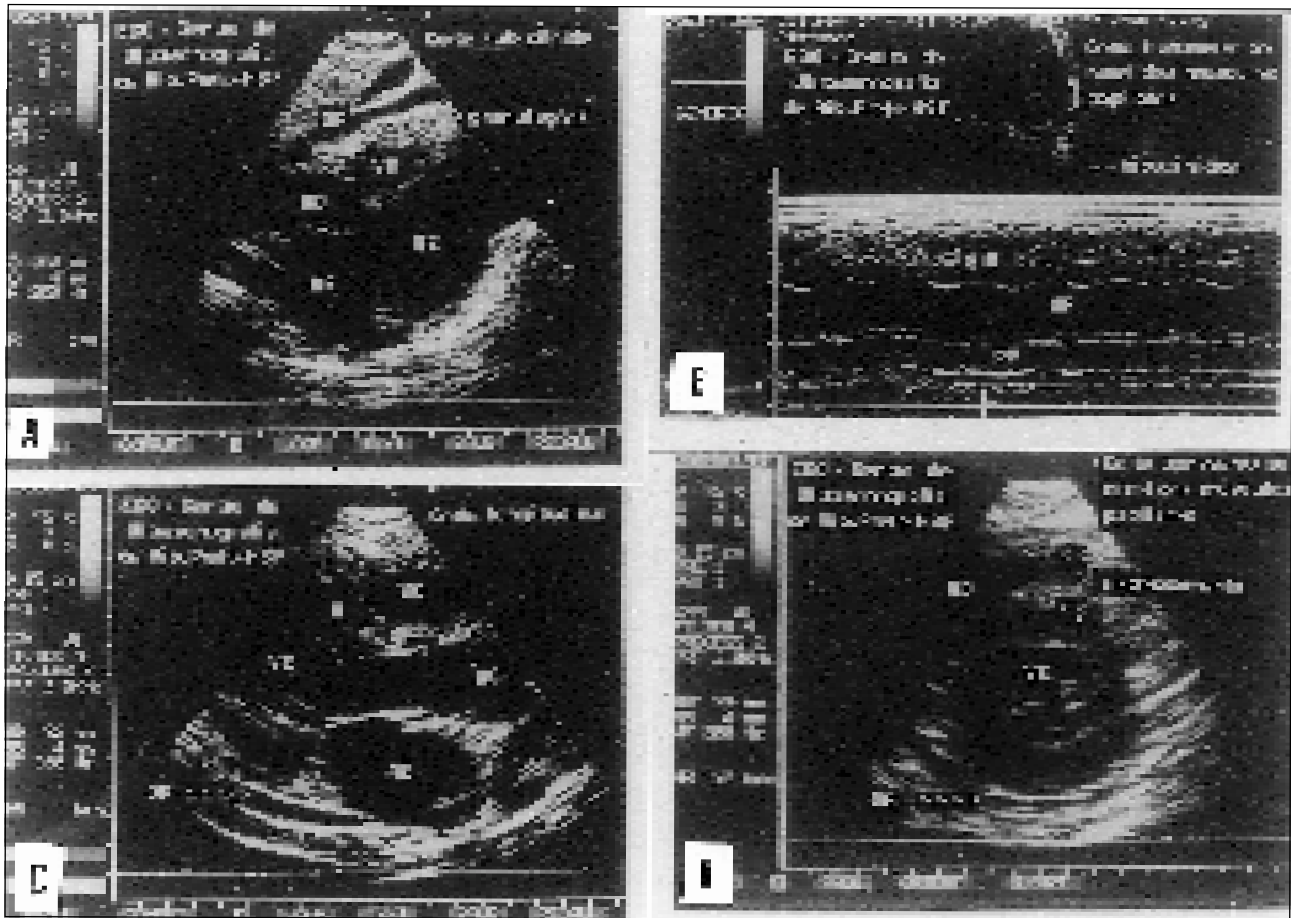


Fig. 2 - Ecodopplercardiografia evidenciando: A) aspecto granuloso da região apical e demais paredes do ventrículo direito (VD) (corte subxifóide de quatro câmaras); B) espessamento das paredes do VD, ventrículo esquerdo (VE) e septo interventricular (SIV) (corte transversal ao nível dos músculos papilares); C) derrame pericárdico (corte longitudinal); D) derrame pericárdico e hipocinesia importante da parede posterior do VE e SIV (corte transversal ao nível dos músculos papilares. AD- átrio direito; AE- átrio esquerdo; DP- derrame pericárdico; PP- parede posterior.

foram infrutíferos na busca de uma causa para esse sintoma. A partir de abril/96 desenvolveu quadro de dispnéia progressiva, ortopnéia, edema de membros inferiores, ascite, tosse seca permanente, com perda de peso de 10kg em seis meses. Ao exame físico apresentava-se debilitado, emagrecido com intensa palidez cutânea, acianótico, icterício +/4+, estase jugular +/4+ a 45°, pulmões com estertores crepitantes bibasais e *ictus cordis* não propulsivo no 4º espaço intercostal esquerdo. À ausculta cardíaca apresentava ritmo regular em dois tempos, sem sopros ou atritos. A frequência cardíaca era de 110bpm., a pressão arterial era de 90/60mmHg. À palpação abdominal, apresentava fígado palpável a 3cm da reborda costal direita, rombo, doloroso e com superfície lisa. Os membros inferiores apresentavam-se com edema +++/4+, mole, frio e indolor.

A teleradiografia do tórax mostrava área cardíaca discretamente aumentada às custas das cavidades direitas, derrame pleura bilateral moderado e discreto infiltrado intersticial bilateral difuso. O eletrocardiograma (ECG) revelou hemibloqueio anterior esquerdo, alterações difusas da repolarização ventricular, áreas inativas ântero-septal e lateral alta, além da baixa voltagem do complexo QRS (fig. 1).

Com os diagnósticos presuntivos de cardiomiopatia

restritiva ou pericardite constrictiva procedeu-se ao exame ecodopplercardiográfico que foi compatível com cardiomiopatia hipertrófica ou restritiva do tipo infiltrativa: espessamento da parede ventricular, granulações ao nível de ventrículo direito, hipocinesia importante e derrame pericárdico não muito volumoso e não quantificado. Pelo estudo ecocardiográfico, a fração de ejeção era de 0,42, os diâmetros sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo (VE) eram, respectivamente, de 33mm e 42,5mm, e as espessuras do septo interventricular e parede posterior do VE iguais em 17mm (fig. 2).

Realizaram-se uma série de outros exames laboratoriais complementares (VHS, mucoproteínas, ácido indolacético, glicemia, uréia e creatinina, fosfatase alcalina, hemograma, gasometria arterial e imunofluorescência para moléstia de Chagas) que se apresentaram com valores normais. Os dados laboratoriais revelaram apenas discreta alteração da função hepática e hipoproteinemia leve.

Já com a suspeita de que pudesse se tratar de uma amiloidose, realizaram-se biópsia retal, que foi normal, e biópsia transparieto-hepática por punção que revelou infiltrado amilóide ao redor de pequenos vasos sanguíneos no parênquima hepático. A cineangiocardiografia acom-

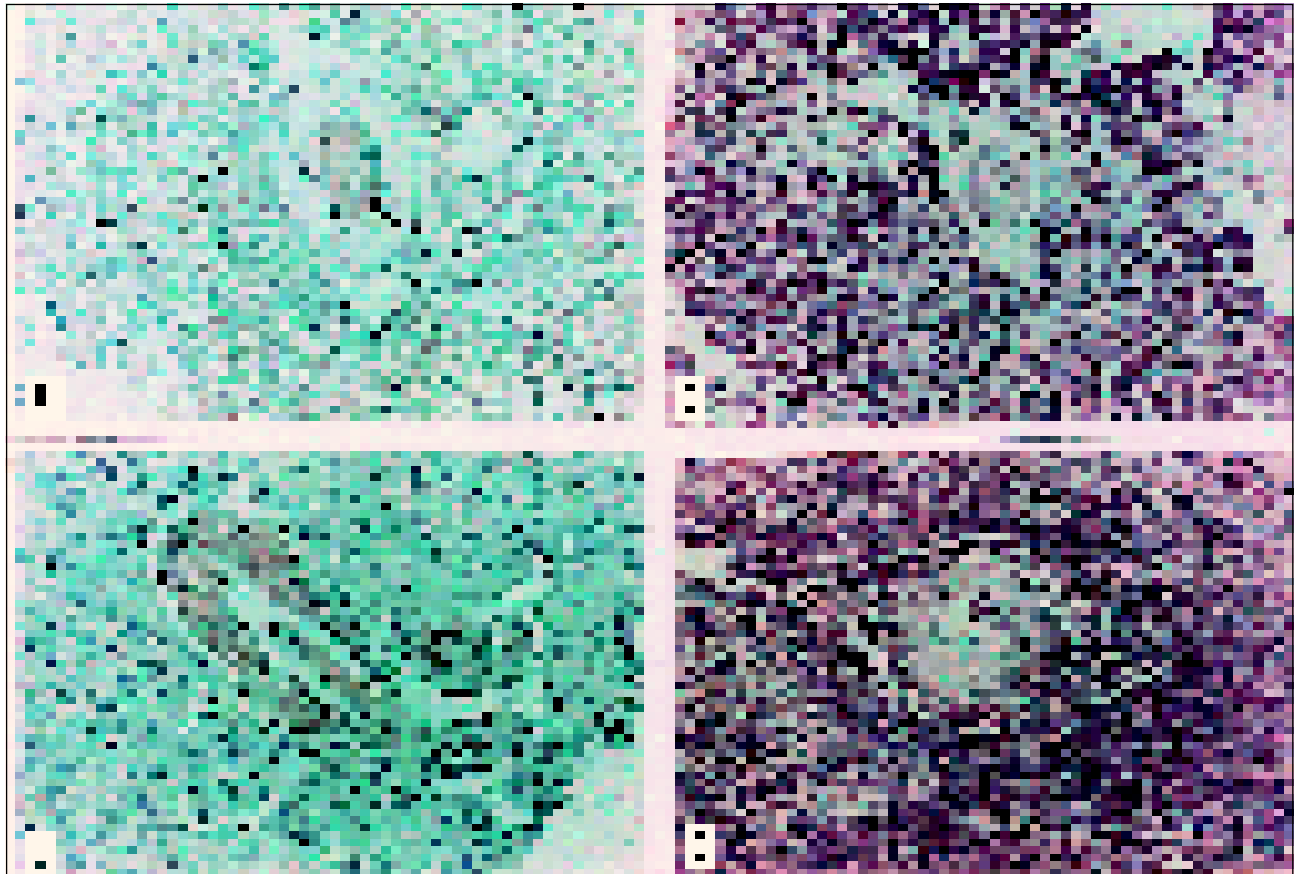


Fig. 3 - A) Biópsia cardíaca corada com vermelho Congo específico para substância amilóide (a substância amilóide apresenta-se com a coloração avermelhada no interstício e ao redor dos vasos); B) biópsia cardíaca corada com hematoxilina-eosina (a substância amilóide não se cora como pode-se observar ao redor dos vasos e no interstício); C) biópsia hepática corada com vermelho Congo mostrando a substância amilóide em tom avermelhado ao redor dos vasos e, em menor intensidade no interstício; D) biópsia hepática corada pela hematoxilina-eosina mostrando o infiltrado amilóide em tom claro em torno dos vasos e no interstício (aumento 400x).

panhada de biópsia miocárdica confirmou o diagnóstico de cardiomiopatia restritiva e amiloidose cardíaca (fig. 3).

Pela evidência de deposição amilóide no fígado, a investigação continuou no sentido de classificar a doença, como amiloidose sistêmica primária ou secundária. Já se dispunham de resultados negativos para tuberculose e a pesquisa de anti-HIV fora negativa. Foram ainda investigadas outras doenças do sistema conjuntivo, tumores renais e tumores de células plasmáticas, ressaltando-se que a pesquisa de proteínas de Bence-Jones fora negativa. A tomografia computadorizada de corpo inteiro revelou apenas discretos derrames pleurais e pericárdico, além de hepatomegalia.

O paciente foi tratado de maneira convencional para insuficiência cardíaca congestiva, com digital, diuréticos e inibidor da enzima conversora da angiotensina. A utilização de terapêutica vasodilatadora teve que ser suspensa pela tendência de acentuação da hipotensão arterial sistêmica. O baixo débito cardíaco com hipotensão arterial rebelde ao tratamento foi responsável por várias internações, com o paciente dando entrada no setor de emergências, em julho/96, em parada cardiorrespiratória sem reversão às manobras clássicas de ressuscitação.

Discussão

A amiloidose cardíaca é causada por depósito amilóide derivado de diferentes proteínas plasmáticas humanas, sendo mais comum no idoso. Embora seja uma doença causada por um distúrbio do metabolismo protéico, o nome amilóide permaneceu devido à observação de Virchow que considerou a substância semelhante ao amido. Em consequência deste depósito podem ocorrer: distúrbio da condução cardíaca, cardiomiopatia restritiva, baixo débito cardíaco e comprometimentos atriais isolados. A origem da proteína amilóide é verdadeiramente um enigma. Foi proposto que este depósito fosse produto direto de células imuno-competentes que sofrem de alguma anormalidade na sua resposta imune normal. Parece claro que a sua produção ocorre, localmente, por ação de células do sistema imunológico, por supressão ou intolerância imunológica, sugerindo-se a participação de linfócitos inativos no produto final¹.

É impossível, na prática, o estabelecimento de um padrão de apresentação clínica da amiloidose. Por este motivo, e a título de ilustração merece menção uma experiência na Índia incluindo seis pacientes (quatro homens e duas mulheres com idades variando de 27 a 60 anos) com amiloidose

cardíaca comprovada por biópsia endomiocárdica. Quatro apresentaram insuficiência cardíaca e os dois outros, respectivamente, angina do peito e vertigens. Evidências de comprometimento extracardíaco só estiveram presentes em dois pacientes, quatro tinham anormalidades eletrocardiográficas, sendo que somente três apresentaram cardiomegalia ao estudo radiológico do tórax. O ecocardiograma sugeriu diagnóstico de amiloidose apenas em dois casos, cardiomiopatia restritiva em dois pacientes, cardiomiopatia dilatada em um e cardiomiopatia hipertrófica em um. O estudo hemodinâmico foi sugestivo de cardiomiopatia restritiva em quatro pacientes e cardiomiopatia hipertrófica em um². Um paciente que apresentou cateterismo cardíaco normal em primeira instância, após nove meses apresentou evidências de cardiomiopatia dilatada ao se repetir o estudo hemodinâmico. Estas observações enfatizam as variadas manifestações da amiloidose cardíaca e a necessidade de se suspeitar do diagnóstico em casos de insuficiência cardíaca de causa desconhecida. Este tipo de observação é pertinente, também, para pacientes idosos com doença coronária crônica que apresentam rápida deterioração da função ventricular, sem infarto agudo do miocárdio evidente³.

O clínico deve suspeitar de amiloidose cardíaca quando insuficiência cardíaca crônica intratável se desenvolve em paciente com 50 anos ou mais de idade³. No presente caso, apesar da idade ser um pouco abaixo da faixa etária mais freqüente para o aparecimento da amiloidose, chamou a atenção a evolução da insuficiência cardíaca, que tinha, inicialmente caráter restritivo, evoluindo com baixo débito e hipotensão progressivos intratáveis. As manifestações de doença restritiva aliadas à baixa voltagem do complexo QRS no ECG, e um ecocardiograma que mostrava a associação de acentuada hipertrofia de câmaras ventriculares com restrição do enchimento diastólico, foram fundamentais para reforçar a suspeita clínica. Os valores numéricos das enzimas hepáticas, proteínas totais e frações, bem como a eletroforese de proteínas, não foram anotados na história do paciente por falta de observação e, infelizmente, os laudos dos exames que estavam com o paciente foram extraviados. Por esse motivo, os valores não foram apresentados na descrição do caso. Avaliando-se o prontuário do paciente havia anotação qualitativa de que os dados laboratoriais revelaram apenas disfunção hepática discreta e hipoproteïnemia leve, que eram compatíveis com os dados do exame físico realizado em diversas consultas.

O coração pode ser o órgão alvo, ou ser comprometido durante o desenvolvimento da amiloidose sistêmica primária ou secundária. Neste contexto, a infiltração amilóide cardíaca pode ocorrer em quatro circunstâncias: 1) como parte da amiloidose sistêmica primária ou associada ao mieloma múltiplo, causada pelo depósito da proteína amilóide AL, que é uma imunoglobulina; 2) como parte de amiloidose sistêmica secundária, associada a doenças crônicas inflamatórias (doença de Crohn, artrite reumatóide), causada pelo depósito da proteína amilóide AA, com menor comprometimento do coração; 3) como manifestação de uma doença hereditária autossômica dominante, causada pelo depó-

sito de proteína amilóide AF, que é uma forma variante de uma pré-albumina (ou transtiretina); 4) como fenômeno localizado no paciente idoso, pelo depósito da proteína amilóide SSA, que também é uma pré-albumina (ou transtiretina) anormal⁴. A classificação da amiloidose apresenta-se bastante confusa na literatura. Nesta classificação moderna de acordo com o tipo do amilóide, fica difícil enquadrar o presente caso, já que não foi possível a pesquisa para a identificação do tipo de proteína amilóide. O paciente não tinha história familiar, era jovem (42 anos), não se conseguindo identificar doenças crônicas inflamatórias, infecciosas, auto-ímmunes clássicas ou tumorais. O diagnóstico foi definido como amiloidose sistêmica primária, com grande comprometimento cardíaco e discreto comprometimento hepático, além de um provável comprometimento pulmonar, o qual não foi possível diagnosticar por biópsia, devido à rápida deterioração clínica do paciente. Mesmo assim, considerou-se uma classificação da amiloidose cardíaca que separa a amiloidose sistêmica primária da amiloidose associada ao mieloma múltiplo. Embora não se tenha pesquisado o tipo de proteína amilóide de depósito, por falta de recursos técnicos, é bastante provável que seja do tipo AL.

Pacientes com amiloidose AL e insuficiência cardíaca congestiva têm pior prognóstico. Até o presente, recuperações desses pacientes não têm sido descritas. Experiência com 140 pacientes em centro de referência internacional americano mostrou que, entre 1983 e 1994, apenas 3 (2,1%) pacientes apresentaram importante resolução da insuficiência cardíaca e evidência de remissão da doença. Os três pacientes foram tratados com mostarda nitrogenada (Melfalan), um agente antineoplásico que pode causar depressão da medula óssea e é considerado como carcinogênico⁵. Porém, não se tem notícia da possibilidade desse tipo de tratamento como rotina. A terapêutica, infelizmente, é apenas sintomática, devendo se evitar, se possível, digitálicos e antagonistas do cálcio, uma vez que alguns estudos têm demonstrado aumento da sensibilidade a esses medicamentos⁴. A formação de trombo no átrio esquerdo é rara em pacientes com ritmo sinusal, mas em pacientes com grave infiltração amilóide atrioventricular pode haver perda da contribuição atrial e formação de trombo. Esta observação sugere que pacientes com amiloidose cardíaca grave necessitam de anticoagulação quando a função atrial estiver comprometida⁶. Finalmente, pode-se mencionar o transplante como tratamento da amiloidose cardíaca, porém a pequena experiência mundial demonstra a recidiva da amiloidose no coração transplantado, além de não se tratar a doença amilóide em outros órgãos. No nosso paciente, utilizou-se o tratamento clínico clássico para insuficiência cardíaca refratária com digital, diurético, inibidor da enzima conversora de angiotensina e aminas simpaticomiméticas. Em nenhum momento o paciente demonstrou algum benefício ao tratamento, cursando com incrível progressão da hipotensão arterial até o óbito.

Restaria discutir brevemente a participação do sistema nervoso autônomo na amiloidose. Esta participação pode se manifestar por disfunção autônômica cardiocirculatória e

disfunção glandular. São manifestações clínicas destas disfunções: hipotensão ortostática, diminuição do coeficiente de variação do intervalo R-R no ECG, diminuição do acúmulo de [123I] metaiodobenzilguanidina (MIBG) no coração, redução da lágrima, de secreções salivares e anidrose⁷. A disfunção autonômica cardiocirculatória ocorreu no caso descrito, com certeza, pela tendência progressiva de queda da pressão arterial sistêmica, sem resposta a altas doses de catecolaminas utilizadas na fase terminal. A hipotensão motivou, inclusive, a suspensão da utilização do inibidor da enzima conversora. As manifestações glandulares não fo-

ram importantes a ponto do paciente valorizar os sinais e sintomas pertinentes. Aos exames clínicos cotidianos, os sinais e sintomas da disfunção autonômica glandular não foram marcantes a ponto de serem notados.

Os dados que justificam este relato incluem: a) a relativa raridade da amiloidose cardíaca; b) a atualização de alguns aspectos da amiloidose cardíaca; c) a comprovação diagnóstica *in vivo* através da biópsia endomiocárdica utilizando-se a coloração com vermelho Congo e, principalmente; d) o destaque para a importância da suspeita clínica para o diagnóstico.

Referências

1. Hesse A, Altland K, Linke RP et al - Cardiac amyloidosis: a review and report of a new transthyretin (prealbumin) variant. *Br Heart J* 1993; 70: 111-5.
2. Talwar KK, Kumar V, Agarwal R, Chopra P, Wasir HS - Cardiac amyloidosis: hemodynamic, echocardiographic and endomyocardial biopsy studies. *Ind Heart J* 1991; 44: 387-90.
3. Petersen EC, Engel JA, Radio SJ, Canfield TM, McManus BM - The clinical problem of occult cardiac amyloidosis. Forensic implications. *Am J Forens Med Path* 1992; 13: 225-9.
4. Mc Mullan MR, O'Connell JB - Myocarditis and other specific heart muscle disease. In: Schlant RC, Alexander RW - *Hurst's The Heart Companion Handbook*. New York: McGraw-Hill, 1994: 181-9.
5. Dubrey S, Mendes L, Skinner M, Falk RH - Resolution of heart failure in patients with AL amyloidosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 481-4.
6. Dubrey S, Pollak A, Skinner M, Falk RH - Atrial trombi occurring during sinus rhythm in cardiac amyloidosis: evidence for atrial electromechanical dissociation. *Br Heart J* 1995; 74: 541-4.
7. Arima T, Ando Y, Okamura R, Sakashita N, Tanaka Y, Ychino M, Ando M - Secondary amyloidosis with severe autonomic dysfunctions. *J Auton Syst* 1995; 52: 77-81.