

Tromboembolismo Pulmonar e Amiloidose Cardíaca com Evolução para Transplante Cardíaco

Pulmonary Embolism and Light Chain Cardiac Amyloidosis with Progression to Heart Transplant

Thales Quintella Drummond,¹ Lígia Lopes Balsalobre Trevizan,² Sandrigo Mangini,² Fernando Bacal²

Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein,¹ São Paulo, SP – Brasil

Hospital Israelita Albert Einstein,² São Paulo, SP – Brasil

Introdução

A amiloidose cardíaca ocorre devido à deposição de fibrilas amiloides no espaço extracelular do coração.¹ Trata-se de uma doença crônica e progressiva, que compromete significativamente a qualidade de vida e apresenta alta mortalidade quando não diagnosticada e tratada precocemente.² O dano miocárdico ocorre devido à lesão direta dos peptídeos sanguíneos, bem como à distorção arquitetônica causada pelo infiltrado extracelular, resultando principalmente em disfunção ventricular diastólica, mas também em disfunção sistólica, à medida em que a doença progride e as arritmias cardíacas surgem.³ Os subtipos mais comuns incluem peptídeos anormais de transtiretina (ATTR) e cadeia leve de imunoglobulina (AL), sendo a AL aquela que apresenta pior prognóstico, com o transplante cardíaco sendo uma possível opção de tratamento.³ Nos Estados Unidos, a incidência estimada de cardiomiopatia por amiloidose de cadeia leve é de 1 em 100.000 indivíduos.^{4,5} O principal fator de risco para o desenvolvimento de amiloidose de cadeia leve é um histórico pessoal de gamopatia monoclonal.⁶

As manifestações cardíacas costumam incluir hipotensão ortostática, arritmias, hipertrofia ventricular, inconsistente com regiões eletricamente inativas no eletrocardiograma, e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada na maioria das vezes, mas também com fração de ejeção reduzida em casos mais avançados.³

O objetivo deste artigo é relatar um caso inicialmente suspeito de embolia pulmonar, que posteriormente revelou-se ser um mieloma múltiplo que progrediu para amiloidose cardíaca de cadeia leve, com rápida deterioração clínica, que culminou em um transplante cardíaco e de medula óssea. Além disso, o trabalho visa destacar aspectos importantes da suspeita diagnóstica e do critério para transplante cardíaco.

Palavras-chave

Amiloidose de Cadeia Leve de Imunoglobulina; Cardiomiopatia Restritiva; Insuficiência Cardíaca; Transplante de Coração.

Correspondência: Thales Quintella Drummond •

Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein - Faculdade de Medicina - Avenida Padre Lebre - Morumbi. CEP 05653-120, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: thalesqdrummond@gmail.com

Artigo recebido em 19/12/2023, revisado em 17/02/2024, aceito em 20/05/2024

Editor responsável pela revisão: Luis Beck-da-Silva

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20230096>

Apresentação do caso

Paciente do sexo masculino, 47 anos, corredor de rua amador sem comorbidades preexistentes, procurou atendimento de emergência relatando dispneia e cansaço progressivo enquanto corria em ritmo lento (7 km/h) em esteira e subia escadas em casa no último mês. Ele também relatou novo desconforto epigástrico e aumento do volume abdominal.

Os achados relevantes do exame clínico incluíram distensão jugular, refluxo hepatojugular, hepatomegalia palpável 2 polegadas abaixo da margem costal direita, e bulhas cardíacas rítmicas e claras com batimentos prematuros frequentes, além de ascite palpável. O eletrocardiograma (Figura 1A) mostrou ritmo sinusal, desvio à direita do eixo do complexo QRS, sobrecarga da câmara atrial e área inativa na parede anterior. Os exames laboratoriais revelaram nível de dímero D de 1.376 ng/mL, disfunção renal estágio 1 e lesão miocárdica com nível de troponina altamente sensível de 59 ng/mL.

Uma angiotomografia computadorizada de tórax possibilitou o diagnóstico de embolia pulmonar subsegmentar (Figura 1B e 1C), exigindo internação para tratamento anticoagulação. O ecocardiograma transtorácico revelou dilatação biatrial, hipertrofia e dilatação ventricular direita moderada, hipertrofia ventricular esquerda, juntamente com disfunção diastólica moderada e fração de ejeção preservada (Figura 1D). O strain longitudinal foi reduzido (-7,6%), com padrão de contratilidade miocárdica que preservou o ápice em detrimento dos segmentos médio e basal (Figura 1E). Uma discrepância significativa foi observada entre o eletrocardiograma e o ecocardiograma, e o padrão apical de strain longitudinal é sugestivo de doença de deposição miocárdica, principalmente amiloidose.

A ressonância magnética confirmou espessamento miocárdico difuso, mais evidente no ventrículo esquerdo, juntamente com disfunção sistólica e diastólica biventricular, além de aumento da dilatação biatrial, sendo observado também alterações no tempo de inversão sanguínea de ambos os ventrículos (Figura 1F). A cintilografia com marcador pirofosfato mostrou concentração cardíaca grau 1, ou seja, menor que a captação óssea.

A eletroforese de proteínas séricas e urinárias não detectou um pico monoclonal, mas a imunofixação sérica e urinária demonstrou um pico monoclonal de IgG de cadeia leve lambda livre. Proteínas de Bence Jones foram identificadas na urina. Os níveis séricos foram de 9,74 para cadeia leve kappa livre e de 407,74 para cadeia leve lambda livre, com uma razão kappa/lambda de 0,02. O exame da medula óssea indicou a presença

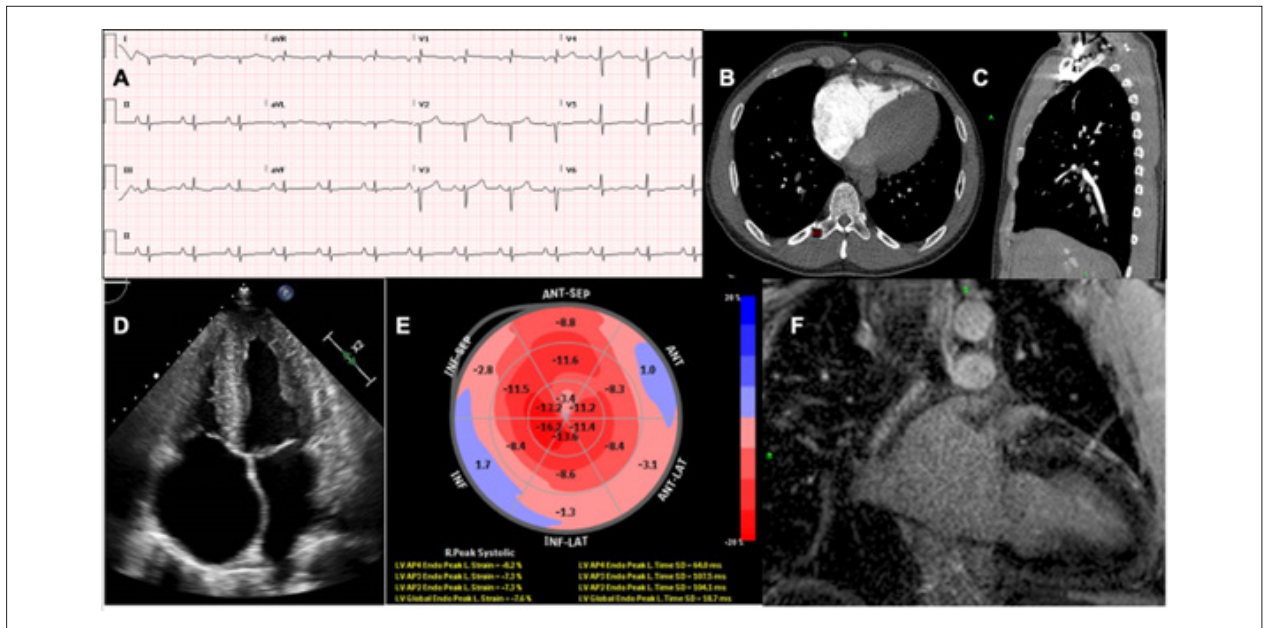


Figura 1 – A – Eletrocardiograma: Ritmo sinusal, sobrecarga biatrial, padrão S1Q3T3. Progressão lenta das ondas R nas derivações precordiais. B e C – Angiotomografia de tórax: Embolia Pulmonar Aguda nos ramos arteriais do segmento basal posterior do lobo inferior direito. D – Ecocardiograma Torácico: Aumento biatrial, hipertrofia ventricular esquerda. E – Strain Longitudinal: Preservação apical. F – Ressonância Magnética Cardíaca: Mapeamento T1: Alterações na sequência temporal de inversão sanguínea miocárdica, realce tardio de gadolínio no miocárdio.

de 11,6% de plasmócitos anormais. A biópsia da medula óssea revelou infiltração de plasmócitos de 10-15% com restrição de imunoglobulina de cadeia lambda leve.

A biópsia de tecido adiposo não evidenciou sinais de amiloidose, mas a biópsia endomiocárdica mostrou birrefringência sob luz polarizada (coloração positiva para Vermelho Congo). O paciente evoluiu para INTERMACS 3 e foi priorizado na lista de espera para transplante cardíaco enquanto recebia dobutamina. Quimioterapia e imunoterapia foram iniciadas com daratumumabe, ciclofosfamida, bortezomibe e dexametasona (regime dara-CyBorD). Com o tratamento direcionado ao mieloma múltiplo, uma normalização dos níveis da cadeia leve lambda livre e do gradiente kappa lambda foi observada.

O paciente permaneceu estável em uso de dobutamina por quatro meses enquanto aguardava o transplante cardíaco. Após o transplante, o paciente não apresentou rejeição do enxerto no pós-operatório e estava apto a receber alta da internação. O transplante autólogo de medula óssea foi realizado oito meses após o transplante cardíaco, com acompanhamento ambulatorial de cardiologia e hematologia.

Discussão

Possivelmente, a doença se desenvolveu de maneira silenciosa e gradual ao longo dos anos, resultando em um declínio na capacidade do paciente de correr longas distâncias. No entanto, devido ao condicionamento físico do paciente e à redução da atividade de corrida durante o *lockdown* da pandemia no Brasil, o paciente conseguiu tolerar bem o declínio na capacidade funcional até que atingiu o ponto de afetar as atividades diárias mínimas.

Do ponto de vista diagnóstico, o paciente exibiu características clínicas de insuficiência cardíaca de início recente. Entre os diagnósticos diferenciais comuns estão a síndrome coronariana aguda, a emergência hipertensiva, a embolia pulmonar, a arritmia cardíaca, a miocardite viral e a doença valvar. Geralmente, um histórico pessoal de gamopatas monoclonais, outras doenças hematológicas, ou histórico familiar de amiloidose, doença cardiovascular, hepática ou renal sugerem um risco aumentado de amiloidose.³ Neste caso, inicialmente, o mieloma múltiplo não havia sido diagnosticado e não havia histórico familiar da doença.

O eletrocardiograma revelou informações valiosas. Sinais de desvio do eixo cardíaco à direita, associados a um dímero D elevado, sugeriram embolia pulmonar como a causa da insuficiência cardíaca. No entanto, a embolia pulmonar com impacto hemodinâmico se manifesta pela presença de um trombo no tronco da artéria pulmonar ou na bifurcação das artérias pulmonares direita e esquerda, resultando na dilatação da câmara ventricular direita e no desvio do septo interventricular em direção ao ventrículo esquerdo, o que não foi observado neste caso.

A discordância entre a área inativa e progressão lenta da parede anterolateral no eletrocardiograma e a hipertrofia, disfunção diastólica dos ventrículos, dilatação biatrial e strain característico indicando disfunção dos segmentos médio e basal com preservação do ápice cardíaco, formando um “olho de boi”, é típica da amiloidose cardíaca. Fibrilação atrial, bloqueios atrioventriculares, bloqueio de ramo esquerdo e baixa tensão do complexo QRS são outros resultados eletrocardiográficos que ocorrem

Relato de Caso

na amiloidose. Os diagnósticos etiológicos diferenciais da amiloidose incluem hipertensão arterial com hipertrofia cardíaca, cardiomiopatia hipertrófica, amiloidose e doença de Fabry, e foram descartados com base no histórico pessoal e familiar do paciente.^{3,7,8}

Assim, embora o diagnóstico de embolia pulmonar tenha sido inicialmente alcançado, nem todos os resultados clínicos e radiológicos foram explicados exclusivamente por esta doença, podendo haver situações em que múltiplas doenças estejam contribuindo para o quadro clínico geral. Neste caso, não só havia embolia pulmonar, mas também amiloidose cardíaca, o que explicaria todos os achados de insuficiência cardíaca direita e exames de imagem. Diagnósticos diferenciais mais prevalentes, como síndrome coronariana aguda, foram descartados com base no histórico do paciente e na ressonância magnética.

A ressonância magnética confirmou os resultados observados no ecocardiograma e mostrou realce tardio global pelo gadolínio e alteração da sequência do tempo de inversão no sangue miocárdico. A cintilografia miocárdica com tecnécio demonstrou menor captação em relação ao osso. Esse resultado é sugestivo de amiloidose de cadeias leves, principalmente quando há alterações hematológicas associadas, pois o envolvimento da transtirretina geralmente resulta em maior captação miocárdica. Embora a cintilografia tenha sido realizada para esse paciente, sua indicação mais relevante é para a confirmação do diagnóstico de amiloidose cardíaca ATTR quando as proteínas séricas estão dentro da normalidade sem a necessidade do exame de biópsia padrão ouro.^{3,7,8}

Normalmente, a detecção de imunoglobulinas na eletroforese de proteínas séricas e urinárias e na imunofixação indica a necessidade de continuar a investigação com uma biópsia da medula óssea para um diagnóstico definitivo de amiloidose de cadeia leve e discrasia sanguínea que causa doença cardíaca. Uma biópsia da medula óssea deve ser realizada, assim como uma biópsia de tecido para identificar fibras amiloides. Inicialmente, como a doença tem envolvimento sistêmico, uma biópsia pode ser feita em local mais acessível, como o tecido subcutâneo. Porém, neste caso, como a biópsia foi inconclusiva, optou-se pela realização de biópsia endomiocárdica.^{3,7,8} Desta forma, o mieloma múltiplo iniciou todo o processo da doença, com manifestação de embolia pulmonar, bem como a produção excessiva de anticorpos de cadeia leve a partir dos plasmócitos infiltrados no coração, resultando em insuficiência cardíaca.

Na amiloidose de cadeia leve, o tratamento deve buscar a resolução da condição hematológica subjacente, objetivo atingido por meio de imunoterapia, quimioterapia e transplante autólogo de medula óssea. Porém, para que ocorra o transplante de medula óssea, o paciente deve apresentar condições clínicas favoráveis para suportar a gravidade do tratamento onco-hematológico. Neste caso, o paciente estava em INTERMACS 3 – estágio avançado da doença – estágio 4 de acordo com o estadiamento da Clínica Mayo para amiloidose de cadeia leve e, por esses motivos, não pôde ser submetido à intervenção imediata. Além disso, a avaliação da extensão do envolvimento da

doença em múltiplos órgãos é crucial, uma vez que estágios de falência múltipla de órgãos inviabilizam o transplante. Este paciente apresentou apenas manifestações cardíacas de amiloidose. Portanto, a proposta terapêutica foi administrar quimioterapia para controlar a doença hematológica e avaliar a resposta enquanto se aguarda o transplante cardíaco. Uma vez realizado o transplante cardíaco com sucesso, a etapa seguinte seria o tratamento definitivo do transplante autólogo de medula óssea, a fim de evitar que o mieloma múltiplo deteriorasse o enxerto transplantado.⁸⁻¹⁰

Em geral, a indicação de transplante cardíaco para amiloidose de cadeias leves é um tratamento reservado a casos cuidadosamente selecionados. Poucas séries de casos documentados obtiveram sucesso com o transplante cardíaco nessas circunstâncias, dada a demanda por equipes médicas e multiprofissionais altamente qualificadas em centros hospitalares especializados e da complexidade do quadro. O envolvimento de múltiplos órgãos pela doença geralmente impede o transplante cardíaco. A taxa de mortalidade na lista de espera para transplante é considerável e superior à de outras etiologias. As taxas de recorrência da gamopatia monoclonal, que promove a recorrência de doenças cardíacas, permanecem elevadas. A longo prazo, os resultados continuam abaixo da média em comparação com pacientes transplantados por outras causas, apesar da melhora gradual ao longo dos anos devido ao aprimoramento da quimioterapia e à recomendação de transplante autólogo de medula óssea para reduzir a recorrência da doença.⁹

Agradecimentos

Agradeço à instituição e aos meus professores que foram essenciais no desenvolvimento deste artigo. Gostaria de expressar também que, durante esse período, vocês foram uma grande influência profissional para mim, e espero seguir seus passos durante a minha carreira. Todo o financiamento do estudo veio de recursos pessoais.

Diretrizes éticas

O paciente assinou um contrato de autorização de acesso às suas informações de saúde. O projeto foi enviado à Plataforma Brasil e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição (Sociedade Beneficente Israelita Albert Einstein). Número de aprovação (CAAE – Certificado de Apresentação de Apreciação Ética): 71148523.9.0000.0071.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Mangini S, Bacal F; Obtenção de dados: Drummond TQ, Bacal F; Análise e interpretação dos dados: Drummond TQ, Trevizan LLB, Mangini S, Bacal F; Obtenção de financiamento: Drummond TQ; Redação do manuscrito: Drummond TQ, Trevizan LLB; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: Trevizan LLB, Mangini S, Bacal F.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de graduação de Thales Quintella Drummond pela Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein sob o número de protocolo CAAE: 71148523.9.0000.0071. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Sipe JD, Cohen AS. Review: History of the Amyloid Fibril. *J Struct Biol*. 2000;130(2-3):88-98. doi: 10.1006/jsbi.2000.4221.
2. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, et al. Revised Prognostic Staging System for Light Chain Amyloidosis Incorporating Cardiac Biomarkers and Serum Free Light Chain Measurements. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):989-95. doi: 10.1200/JCO.2011.38.5724.
3. Simões MV, Fernandes F, Marcondes-Braga FG, Scheinberg P, Correia EB, Rohde LEP, et al. Position Statement on Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis - 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(3):561-98. doi: 10.36660/abc.20210718.
4. Kyle RA, Linos A, Beard CM, Linke RP, Gertz MA, O'Fallon WM, et al. Incidence and Natural History of Primary Systemic Amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood*. 1992;79(7):1817-22.
5. Gilstrap LG, Dominici F, Wang Y, El-Sady MS, Singh A, Di Carli MF, et al. Epidemiology of Cardiac Amyloidosis-Associated Heart Failure Hospitalizations Among Fee-for-Service Medicare Beneficiaries in the United States. *Circ Heart Fail*. 2019;12(6):e005407. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005407.
6. Donnelly JP, Hanna M. Cardiac Amyloidosis: An Update on Diagnosis and Treatment. *Cleve Clin J Med*. 2017;84(12):12-26. doi: 10.3949/ccjm.84.s3.02.
7. Trevizan LLB, Mangini S. A Practical Approach to the Differential Diagnosis of Infiltrative Phenotype Mycardiopathies. *ABC Heart Fail Cardiomypop*. 2021;1(2):132-8. doi: 10.36660/abchf.20210036.
8. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis: A Position Statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2021;42(16):1554-68. doi: 10.1093/eurheartj/ehab072.
9. Sousa M, Monohan G, Rajagopalan N, Grigorian A, Guglin M. Heart Transplantation in Cardiac Amyloidosis. *Heart Fail Rev*. 2017;22(3):317-27. doi: 10.1007/s10741-017-9601-z.
10. Gertz MA. Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis Diagnosis and Treatment Algorithm 2018. *Blood Cancer J*. 2018;8(5):44. doi: 10.1038/s41408-018-0080-9.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons