

## Caso 5 - Mulher de 50 Anos com Cardiomiopatia Restritiva, Insuficiência Renal e Proteinúria

Case 5 50-Year-Old Woman with Restrictive Cardiomyopathy, Renal Failure and Proteinuria

*Odilson Marcos Silvestre, Henrique Barbosa Ribeiro, Leonardo Jorge C. de Paula, Sérgio Ricardo V. Macêdo, Jussara Bianchi Castelli*

Instituto do Coração (InCor) HC-FMUSP, São Paulo, SP - Brasil

Mulher de 50 anos de idade, natural de Pernambuco e procedente de São Paulo, procurou atendimento médico por dispneia desencadeada por esforços pequenos.

Há 4 meses houve aparecimento de dispneia desencadeada por médios esforços, que há 2 meses progrediu para mínimos esforços e ortopneia. Além disso, apresentou edema de membros inferiores. Procurou atendimento médico, recebeu o diagnóstico de insuficiência cardíaca e foi internada para tratamento. Paciente sabia ser portadora de hipotireoidismo há anos.

Durante a internação foi submetida à toracocentese para drenagem de derrame pleural. A análise bioquímica do líquido pleural (6 Dez 2007) revelou desidrogenase láctica (DHL) (derrame pleural/soro)  $104/216 = 0,48$ ; proteína (derrame pleural/soro)  $2,8/6,2 = 0,45$ ; gradiente de albumina = 1,5.

A paciente recebeu alta hospitalar com prescrição de 80 mg de furosemida, 50 mg de espironolactona, 75 mg de captopril, 100  $\mu$ g de levotiroxina diariamente além de 0,25 mg em dias alternados de digoxina.

Embora diante da melhora da dispneia, depois da alta a paciente apresentou nova piora do quadro com dispneia aos esforços menores que os habituais e procurou atendimento neste Hospital.

O exame físico (9 Jan 2008) revelou paciente eupneica, com aumento da pressão venosa jugular, frequência cardíaca de 100 bpm e pressão arterial 90/80 mm Hg. O exame dos pulmões revelou diminuição de murmúrio vesicular em terço médio do hemitórax direito e abolição em terço inferior de ambos os hemitórax. A semiologia cardíaca revelou 4ª bulha, não havia sopros ou atrito pericárdico. O abdome era doloroso à percussão e palpação de hipocôndrio direito. O fígado

foi palpado a 10 cm da reborda costal direita; havia edema +++/4+ em membros inferiores.

A radiografia de tórax (9 Jan 2008) revelou grande derrame pleural bilateral.

O ECG (14 Jan 2008) revelou ritmo sinusal, frequência cardíaca 100 bpm, sobrecarga atrial esquerda, sinais indiretos de sobrecarga atrial direita (Peñaloza-Tranchesi), baixa voltagem do QRS no plano frontal, onda R pouco progressiva de  $V_1$  a  $V_4$  (Figura 1).

Os exames de laboratório (9 Jan 2008) revelaram elevação da creatinina (Tabela 1).

O ecocardiograma (10 Jan 2008) revelou: aorta 29 mm, átrio esquerdo 41 mm, diâmetro diastólico de ventrículo direito 29 mm, dimensões do ventrículo esquerdo (diástole/sístole) 38 mm/28 mm, espessuras de septo interventricular e parede posterior de 13 mm e fração de ejeção de ventrículo esquerdo de 52%. Foi feito o diagnóstico de hipertrofia concêntrica de grau moderado. Havia hiper-refringência do septo interventricular. A função ventricular sistólica estava diminuída à custa de hipocinesia difusa. Os achados do Doppler foram compatíveis com padrão restritivo sem reversão após manobra de Valsalva. O ventrículo direito demonstrou hipertrofia discreta e hipocinesia moderada e havia insuficiência tricúspide acentuada.

Foram realizadas punção e drenagem de derrame pleural e instituída terapêutica para insuficiência cardíaca, com uso de furosemida por via endovenosa e manutenção das medicações em uso.

Nova avaliação do líquido pleural (16 Jan 08) revelou as razões de DHL (derrame pleural/soro)  $120/210 = 0,57$ ; proteínas (derrame pleural/soro)  $3,6/6,7 = 0,54$ ; gradiente de albumina = 1,2, 440 leucócitos/mm<sup>3</sup>, colesterol <50 mg/dl, glicose 119 mg/dl

A ultrassonografia de abdome (14 Jan 08) revelou área hiperecogência em lobo hepático, cujo aspecto ultrassonográfico era compatível com hemangioma; além de ascite de pequeno volume e derrame pleural bilateral. Não havia outras alterações.

A ultrassonografia de via urinárias (22 Jan 2008) foi normal.

A tomografia de tórax (17 Jan 2008) revelou volumoso derrame pleural bilateral com atelectasia dos lobos inferiores e dos segmentos posteriores dos lobos superiores.

Apesar da melhora da dispneia houve persistência do

### Palavras-chave

Amiloidose, cardiomiopatia restritiva, choque cardiogênico, embolia pulmonar.

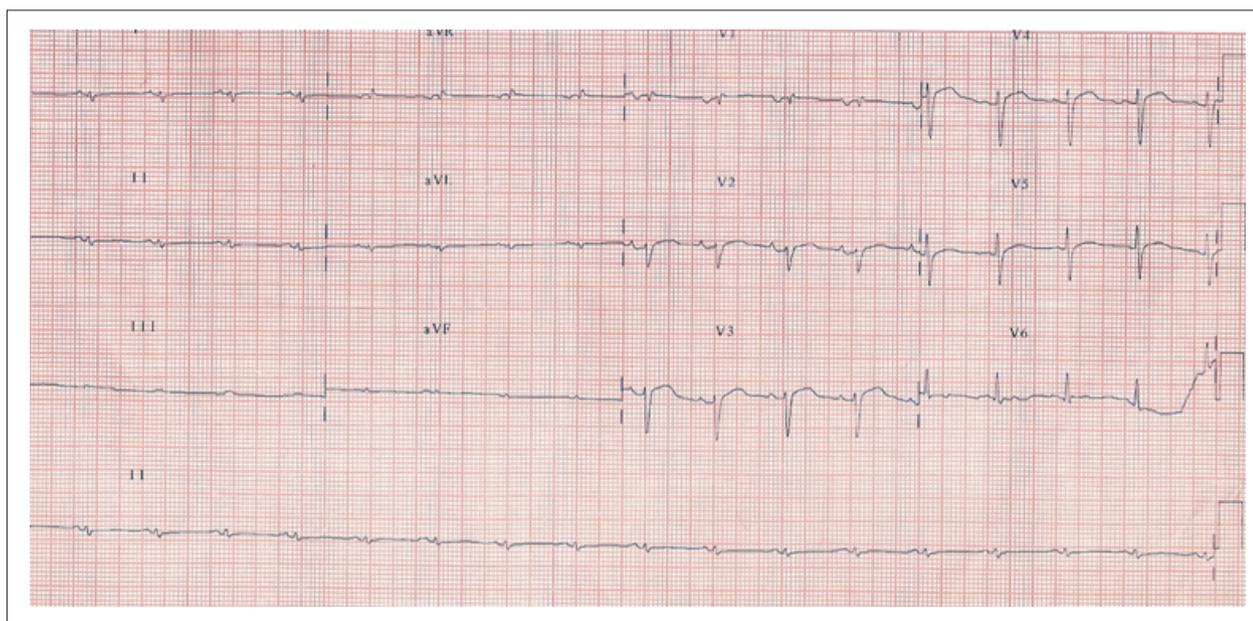
**Editor da Seção:** Alfredo José Mansur (ajmansur@incor.usp.br)

**Editores Associados:** Desidério Favarato (dclfavarato@incor.usp.br)  
Vera Demarchi Aiello (anpvera@incor.usp.br)

**Correspondência:** Vera D. Aiello •

InCor – Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – 05403-000 – São Paulo, SP  
E-mail: anpvera@incor.usp.br

## Correlação Anatomo-Clínica



**Fig. 1** - ECG: ritmo sinusal, sobrecarga atrial esquerda, sinais indiretos de sobrecarga atrial direita (sinal de Peñalosa-Tranchesi) e baixa voltagem do QRS no plano frontal, onda R pouco progressiva de  $V_1$  a  $V_4$ .

derrame pleural à direita e progressiva piora da função renal (Tab. 1), com paciente mantendo sempre pressão arterial de 90/60 mm Hg. Foram suspensos os diuréticos, captopril e digoxina e iniciado o uso de dobutamina; foi indicada hemodiálise e a paciente foi transferida para unidade de terapia intensiva.

A biópsia de pele (16 jan 08) foi negativa para substância amiloide (coloração vermelho-Congo).

Na noite de 27 de janeiro de 2008 apresentou parada cardíaca em atividade elétrica sem pulso que foi recuperada. A paciente evoluiu hipotensa. Foi realizado novo ecocardiograma para descartar tamponamento cardíaco, o qual revelou ventrículo esquerdo com hipertrofia concêntrica de grau discreto e hiper-refringência do septo, sugestiva de processo infiltrativo, e função sistólica diminuída à custa de hipocinesia difusa. O ventrículo direito tinha hipocinesia acentuada e derrame pericárdico de grau discreto a moderado.

Foi realizada punção torácica à direita e não havia sinais de hemotórax. A radiografia de tórax após os cateteres centrais não revelaram pneumotórax. Cerca de uma hora após a parada cardíaca inicial houve nova parada em atividade elétrica sem pulso, esta irreversível (27 Jan 2008).

### Aspectos clínicos

O caso descrito refere-se a uma mulher de 50 anos de idade com história de hipotireoidismo, que apresentou dispnéia progressiva nos últimos quatro meses a despeito do tratamento para insuficiência cardíaca.

A insuficiência cardíaca (IC) constitui diagnóstico clínico feito pela compilação de dados da anamnese e exame físico<sup>1</sup>. A história clínica da IC caracteriza-se por dispnéia ou cansaço aos esforços. Ortopneia e dispnéia paroxística noturna são achados mais específicos para o diagnóstico desta síndrome.

Ressalta-se a importância da busca de fatores de risco ou de doença cardiovascular prévia. O exame físico tem maior contribuição na IC descompensada, já que a sensibilidade é baixa quando está compensada. As alterações são relacionadas à congestão ou à cardiomegalia, além de achados que podem sugerir a etiologia da doença cardíaca. Dessa forma, edema periférico, taquicardia em repouso, estertores pulmonares, turgência venosa jugular, refluxo hepatojugular, hepatomegalia, íctus desviado e bulhas acessórias devem ser procurados na avaliação propedêutica. Doença valvar ou pericárdica podem ser denunciadas pela presença de sopros ou “knock” pericárdico, respectivamente<sup>2</sup>.

A paciente em questão tem história de dispnéia relacionada aos esforços que progrediu no decorrer do tempo, culminando com sintomas aos mínimos esforços, ortopneia e necessidade de internação. É importante ressaltar que não há descrição de fatores de risco cardiovasculares nem doença cardíaca prévia. O exame físico mostrou importantes achados para o diagnóstico da síndrome e também dados para o início da reflexão sobre a etiologia da IC. A presença de taquicardia no repouso é um achado comum, mas de pouca especificidade para o diagnóstico. Não há descrição do íctus cardíaco, dado de importância diagnóstica inquestionável. O relato de turgência venosa jugular, hepatomegalia e edema periférico nos levam a pensar em congestão sistêmica, ou seja, insuficiência cardíaca direita. Deve-se ressaltar que a presença de turgência venosa jugular e pressão de pulso diminuída (PA 90 x 80 mmHg) determinam pior prognóstico ao caso. A presença da quarta bulha sugere disfunção diastólica do miocárdio. Vale lembrar que a hepatomegalia acentuada pode sugerir, além da congestão, infiltração do tecido hepático. Os achados da propedêutica mostram ainda a existência de derrame pleural bilateral, principalmente à direita, assim como ocorre geralmente na IC. Provavelmente o derrame

Tabela 1 - Exames laboratoriais

	9 jan 2008	14 jan 2008	21 jan 2008	27 jan 2008
Hemoglobina (g/dl)	13,8			13,3
Hematócrito (%)	42			39
VCM (fl)	100			98
Leucócitos/mm <sup>3</sup>	5500			12100
Neutrófilos (%)	64			82
Eosinófilos (%)	8			0
Basófilos (%)	1			0
Linfócitos (%)	20			10
Monócitos (%)	7			8
Plaquetas/mm <sup>3</sup>	210000			
Creatinina (mg/dl)	1,81	1,8	3,8	4,98
Ureia (mg/dl)	66	83	164	218
Potássio (mEq/l)	4,8			5,8
Sódio (mEq/l)	137			132
TSH (μUI/ml)	normal			6,87
T4 livre (ng/dl)	normal			1
Eletroforese proteínas				
Proteínas totais (g/dl)	6,5			
Albumina (g/dl)	3,7			2,9
Alfa-1 globulina (g/dl)	0,3			
Alfa-2 globulina (g/dl)	0,5			
Beta globulina (g/dl)	1,0			
Gama globulina (g/dl)	1,0			
Proteína urina (g/2h)		1,28		
Proteína urina (g/l)		6,42		5,7
Ferro sérico (μg/dl)		35		
Ferritina (ng/ml)		363		
ALT (U/l)				40
AST (U/l)				32
Gama GT (U/l)				120

tenha colaborado para o surgimento da dispneia. A análise do líquido pleural foi realizada em dois momentos. No início da internação, a primeira análise à luz dos critérios de Light caracterizou o líquido como transudato, o que corrobora a afirmativa de derrame secundário à IC. Já na segunda punção, o líquido tem parâmetros que sugerem exsudato, mas vale lembrar que neste momento a paciente estava em uso de diuréticos, o que pode explicar a modificação bioquímica do líquido.

Os dados de anamnese e exame físico possibilitam o diagnóstico sindrômico de IC. Porém a história clínica não mostra dados que possam sugerir a etiologia, pois não há relato de hipertensão, doença isquêmica ou mesmo fatores de risco cardiovasculares. O exame físico nos mostra um predomínio de achados compatíveis com IC direita.

Na análise dos exames complementares, a radiografia de tórax confirmou a presença de grande derrame pleural bilateral, mas não houve relato do tamanho da área cardíaca.

Os exames laboratoriais da admissão mostraram ausência de alteração consistente nas séries hematológicas. A dosagem de hormônios tireoidianos evidenciou que o hipotireoidismo estava compensado. A função renal esteve alterada desde o início, sempre com uma relação ureia: creatinina > 40, sugerindo padrão pré-renal. Contudo, a presença de proteinúria patológica na urina de 24 horas sugere doença do parênquima renal. O aumento progressivo das escórias nitrogenadas possivelmente esteve relacionado ao uso de diuréticos durante a internação.

O eletrocardiograma inicial mostrava sinais de sobrecarga biatrial, baixa voltagem do QRS no plano frontal, além de onda R que pouco progredia de V1 a V4. Dentre as condições que cursam com baixa voltagem do QRS temos derrame pericárdico, doença pulmonar obstrutiva crônica e hipotireoidismo. Todavia nenhuma delas justifica aumento da massa cardíaca que foi detectada pelo ecocardiograma transtorácico (ETT). Soma-se a isso ausência de derrame pericárdico ao ETT, ausência de antecedente de doença pulmonar obstrutiva crônica, bem como TSH e T4 livre normais. Por outro lado, o aumento da massa miocárdica, em função de condições como hipertensão ou cardiomiopatia hipertrófica, associa-se a voltagem normal ou aumentada no eletrocardiograma, o que não foi observado em nosso caso. Deste modo, a presença de hipertrofia ao ETT, associada à baixa voltagem eletrocardiográfica são achados exclusivos das doenças miocárdicas infiltrativas<sup>3,4</sup>.

A amiloidose em até 50% dos pacientes pode determinar ao ECG baixa voltagem do QRS em derivações de membros<sup>4,5</sup>. Outra alteração muito frequente nessa doença é a presença de padrão de pseudoinfarto. Tanto na amiloidose, quanto nas demais doenças infiltrativas do coração, como a hemocromatose, sarcoidose ou doença de Fabry, são comuns os distúrbios de condução, muitas vezes com bloqueios avançados, o que não foi verificado em nosso caso. Além disso, essas referidas doenças também cursam com fibrilação atrial paroxística ou persistente, especialmente a amiloidose e a doença de Fabry, o que também não pudemos observar.

As doenças infiltrativas miocárdicas em seu início levam a disfunção diastólica associada à hipertrofia de parede, sendo que a disfunção diastólica de ventrículo direito também pode ocorrer<sup>6</sup>. Em casos mais avançados, a hipertrofia de parede progride, resultando em cardiomiopatia restritiva, com cavidade ventricular esquerda não dilatada e pequena<sup>6</sup>. Esse padrão, aliado ao aumento biatrial são também mais frequentes na amiloidose, já que na sarcoidose, e especialmente na hemocromatose, a dilatação do ventrículo esquerdo é mais prevalente.

Outros fatores importantes obtidos para o diagnóstico diferencial a partir do ETT são a presença de miocárdio "cintilante", e ausência de valvopatia importante (apenas espessamento das cúspides) que estão presentes na amiloidose. O miocárdio cintilante é um achado pouco sensível (26% em uma série) e não pode ser utilizado para descartar a amiloidose<sup>4</sup>. Por outro lado, a dilatação do

## Correlação Anatomo-Clínica

ventrículo direito, além de ser considerada prognóstica na amiloidose, aliada ao aumento das pressões de enchimento, justifica a insuficiência tricúspide muitas vezes presente, como em nosso caso. Outras doenças infiltrativas miocárdicas, como a sarcoidose e a doença de Fabry podem cursar com valvopatia especialmente mitral e aórtica<sup>6</sup>.

Frente aos dados apresentados até o momento, consideramos a amiloidose como principal hipótese. Essa consiste em um grupo heterogêneo de desordens hereditárias, inflamatórias, ou neoplásicas, que resultam em depósitos de fibrilas amiloides em diversos órgãos, tais como coração, rins e sistema nervoso. As fibrilas amiloides são consideradas subunidades proteicas de baixo peso molecular derivadas de proteínas séricas normais ou aberrantes<sup>7</sup>. O acometimento cardíaco deve-se à infiltração miocárdica dessas proteínas, por mecanismos patogênicos diferentes, tornando-se clinicamente aparente quando o depósito extracelular de amiloide altera a arquitetura do tecido normal<sup>7</sup>.

Nas doenças infiltrativas, muitas vezes a etiologia é confirmada pela biópsia endomiocárdica. Isso pode acontecer, por exemplo, pela coloração com vermelho-Congo dos depósitos amiloides, na amiloidose; granulomas sarcoídicos, na sarcoidose; e corpúsculos lamelares na doença de Fabry. Todavia, a biópsia endomiocárdica apresenta complicações e muitas vezes não pode ser realizada. Nesse sentido, outras modalidades diagnósticas devem ser utilizadas. No caso da amiloidose isso pode ser realizado pela demonstração de depósitos amiloides no exame histopatológico de biópsias colhidas de tecidos como gordura abdominal, reto ou dos rins. Nessa paciente, o tecido celular subcutâneo foi colhido, todavia resultou negativo para substância amiloide. Em trabalhos retrospectivos a sensibilidade do exame é bastante alta, especialmente quando várias amostras são utilizadas (aproximadamente de 100% quando pelo menos 4 amostras são realizadas)<sup>8</sup>.

Outro exame bastante elucidativo nas cardiopatias infiltrativas é a ressonância nuclear magnética que, neste caso, não há descrição de sua realização, possivelmente pela disfunção renal apresentada, com risco de evolução para fibrose nefrogênica sistêmica.

Em resumo, temos o caso de uma paciente do sexo feminino de 50 anos, sem história prévia de doença cardiovascular ou comorbidades conhecidas, que evoluiu para dispneia rapidamente progressiva chegando até mínimos esforços, associada a ortopneia e congestão sistêmica (aumento do volume hepático e edema de membros inferiores). Apresentava sintomas inespecíficos, porém ao ETT foi evidenciada hipertrofia ventricular, hiper-refringência do septo ventricular e padrão restritivo ao Doppler, achados esses compatíveis com processos infiltrativos miocárdicos. Frente à apresentação clínica, alterações eletrocardiográficas e ecocardiográficas, presença de proteinúria e hepatomegalia, a amiloidose torna-se a principal hipótese diagnóstica. Contudo, outras doenças infiltrativas miocárdicas também devem ser investigadas, em função dos sintomas apresentados e especialmente pelo fato de a biópsia de tecido celular subcutâneo ter sido negativa.

As doenças infiltrativas miocárdicas são classificadas no grupo das cardiopatias restritivas, sendo essas caracterizadas pela rigidez das paredes miocárdicas associadas à não-

complacência de um ou de ambos os ventrículos, sendo mais comum o envolvimento do ventrículo esquerdo, levando a enchimento ventricular inadequado e consequente aumento da pressão diastólica final<sup>9</sup>.

Esse grupo de cardiomiopatias se divide em três classes distintas entre si:

1) as infiltrações miocárdicas, na qual o miocárdio é infiltrado por uma substância anormal (como na amiloidose, sarcoidose, hemocromatose e doença de Fabry);

2) as afecções fibróticas do miocárdio, com extensão fibrosa por toda a parede miocárdica (cardiomiopatia familiar e idiopática);

3) as afecções fibróticas endomiocárdicas, na qual há acometimento principalmente do endocárdio e sub-endocárdio (endomiocardiofibrose (EMF), síndrome hipereosinofílica e metástases de doenças tumorais)<sup>9</sup>.

Entre as doenças infiltrativas do coração devemos lembrar como diagnóstico diferencial a sarcoidose cardíaca. Esta é doença sistêmica, de etiologia desconhecida, que se caracteriza pela formação de granulomas não caseosos em qualquer órgão do corpo, levando a desarranjo das estruturas teciduais<sup>10</sup>. Geralmente, o diagnóstico da doença cardíaca é feito alguns anos após o desenvolvimento de sintomas relacionados à disfunção de outros órgãos (pulmão, fígado, pele e olhos). Porém numa minoria de pacientes pode haver acometimento cardíaco puro, sem qualquer outra manifestação da doença<sup>11</sup>. O acometimento cardíaco ocorre em até 30% dos pacientes, apesar de apenas 5% deles manifestarem clinicamente a doença, sendo esta caracterizada por bloqueios atrioventriculares avançados e espessamento anormal da parede<sup>12-14</sup>. Quase a totalidade dos pacientes apresenta acometimento do trato respiratório, manifestando-se com linfadenopatia hilar e infiltrado pulmonar intersticial. A linfadenopatia hilar acomete 90% dos indivíduos com a doença. Dessa forma, a partir da apresentação clínica e radiológica do paciente, o diagnóstico pode ser suspeitado, porém a confirmação deve ser feita a partir de biópsia com demonstração de granulomas não caseosos<sup>15</sup>.

Além da disfunção cardíaca a paciente em questão apresentava hepatomegalia com imagens hiperecogênicas semelhantes a hemangiomas. Na sarcoidose, raramente ocorre disfunção hepática importante, porém pode haver discreto aumento de enzimas hepáticas e aumento mais importante de enzimas canaliculares, o que por vezes pode levar a sintomas de hipertensão portal<sup>10</sup>. Na evolução do caso, frente às hipóteses diagnósticas, poderia ter sido realizada biópsia hepática ou miocárdica, já que o achado de granulomas sela o diagnóstico. Todavia, resultado falso negativo pode ocorrer devido ao fato de o acometimento não ser homogêneo, principalmente na afecção cardíaca<sup>16</sup>. O que fala contra o diagnóstico de sarcoidose cardíaca na paciente é a presença de hiperrefringência do septo no ETT, pois na sarcoidose as alterações são inespecíficas, podendo-se encontrar aneurisma ventricular, dilatação da cavidade e espessamento de parede<sup>17</sup>.

Outro diagnóstico diferencial possível é a hemocromatose hereditária. Ela se caracteriza como doença autossômica recessiva na qual a mutação no gene HFE causa aumento da

absorção intestinal de ferro, levando a manifestações clínicas secundárias ao excesso de depósito de ferro nos tecidos, especialmente fígado, coração, pâncreas e hipófise<sup>18</sup>. A forma heterozigota da doença normalmente não se manifesta clinicamente durante a vida, podendo ser um achado a partir da dosagem da saturação da transferrina (razão entre a concentração de ferro sérico pela capacidade total de ligação ao ferro)<sup>19</sup>. Já a forma homozigota pode levar a manifestações graves da doença, geralmente após os 40 anos de idade, sendo mais tardio no sexo feminino devido às perdas menstruais na fase pré-menopausa<sup>20, 21</sup>. As manifestações mais frequentes são alterações da função hepática, letargia, hiperpigmentação cutânea, diabetes mellitus e anormalidades eletrocardiográficas<sup>22</sup>. Os distúrbios cardíacos mais comuns são a dilatação ventricular caracterizada pelo desenvolvimento de insuficiência cardíaca e distúrbios de condução<sup>23</sup>. A hipertrofia ventricular não é característica, assim como a hiper-refringência ao ETT. No caso exposto, além da disfunção cardíaca não ser típica, a dosagem sérica de ferro e ferritina eram normais, fatos esses que excluem o diagnóstico.

Na investigação da paciente, um diagnóstico menos provável, mas que deve ser lembrado é a doença de Fabry. É uma doença de depósito de glicolípídeos ligada ao cromossoma X e é causada pela atividade deficiente da enzima lipossomal Alfa-galactosidase A, levando ao acúmulo e depósito tissular subsequente de globotriaosylceramida<sup>24</sup>. Uma característica importante é que a manifestação clínica geralmente ocorre antes dos 10 anos de idade, incluindo lesões cutâneas e neuropatia periférica, apesar de alguns estudos de rastreamento populacional evidenciarem seu início mais tardio (após os 40 anos de idade)<sup>25</sup>. Com relação ao acometimento cardíaco, este pode levar a hipertrofia ventricular importante, defeitos de condução, doença arterial coronariana e insuficiência das valvas aórtica e mitral. Porém, os principais sintomas são de palpitações, angina do peito e dispneia, sendo muito incomuns sintomas importantes de falência ventricular. Ressalta-se a presença de acometimento cardíaco isolado em algumas mutações<sup>25, 26</sup>. Este fato explica a razão de ser realizado o rastreamento da doença em pacientes com hipertrofia ventricular isolada sem outra causa aparente.

A investigação inicial pode ser realizada com a demonstração de baixos níveis de alfa-galactosidase A e o diagnóstico confirmado com biópsia endomiocárdica evidenciando corpos lamelares concêntricos no tecido sarcoplasmático das células<sup>24</sup>. De forma menos invasiva, o ETT pode distinguir a hipertrofia miocárdica da doença de Fabry de outras formas de hipertrofia ventricular, a partir da demonstração de espessamento hiperecogênico do endocárdio e sub-endocárdio pela deposição glicolípídica. Concomitantemente, há espessamento hipocogênico em paralelo ao longo de todo o contorno miocárdico, alteração essa chamada de aparência binária da borda endocárdica do ventrículo<sup>27</sup>. No caso exposto, o padrão ecocardiográfico não se assemelha ao descrito para a doença, assim como não há história familiar sabida de doenças ligadas ao cromossomo X ou história familiar de hipertrofia ventricular, dados considerados de maior relevância para a realização de investigação da doença<sup>28</sup>.

Com relação às afecções fibróticas endomiocárdicas

como diagnóstico diferencial do presente caso, devemos nos lembrar da endomiocardiopatia, entidade de etiologia indefinida, prevalente na zona dos trópicos<sup>29</sup>. Caracteriza-se por envolvimento fibrótico do endocárdio e miocárdio adjacente, ápice e via de entrada dos ventrículos. O processo fibrótico acomete frequentemente os músculos papilares determinando disfunção das valvas atrioventriculares. Esse quadro gera restrição ao enchimento ventricular, ocasionando as manifestações clínicas e desordens hemodinâmicas sugestivas da doença. Incide igualmente em ambos os sexos, tendo sido descrita em indivíduos dos 4 aos 70 anos, apesar de sua maior prevalência em crianças e adultos jovens<sup>29</sup>.

Clinicamente, o paciente com EMF pode se apresentar com manifestações de IC direita, esquerda ou ambas, dependendo do grau de envolvimento dos ventrículos. Frequentemente ocorre insuficiência de uma ou ambas as valvas atrioventriculares, pelo acometimento dos músculos papilares. O início da doença normalmente é insidioso, raramente a doença pode estabilizar, evoluindo com falência miocárdica progressiva.

A obliteração do ápice do ventrículo envolvido ao ETT é um ponto principal da doença, além de átrios dilatados, com cavidades ventriculares normais ou discretamente dilatadas. Também há espessamento da parede posterior ou septo ventricular anterior em pacientes com envolvimento do ventrículo esquerdo ou direito, respectivamente<sup>29</sup>. O ETT pode mostrar derrame pericárdico associado. A paciente do caso não apresentava ETT compatível com a descrição clássica da EMF, devido à ausência de imagem de obliteração dos ápices ventriculares, além de demonstrar espessamento difuso do septo, o que sugere doença infiltrativa. Soma-se a isso faixa etária pouco compatível com o quadro.

Na evolução da paciente, apesar do tratamento clínico para a IC, houve persistência dos sintomas, progressiva piora da função renal e hipotensão. A paciente foi transferida para a unidade de terapia intensiva, onde evoluiu com parada cardiorrespiratória (PCR), em atividade elétrica sem pulso (AESP). De forma geral, as possíveis causas da PCR em AESP são: hipoxemia, hipovolemia, hipotermia, hipercalemia, acidose, hipoglicemia, infarto agudo do miocárdio, tromboembolismo pulmonar, pneumotórax, tamponamento, drogas, trauma. O potássio dosado no dia da PCR era de 5,8 mg/dL, sendo que não há descrição de gasometria ou glicemia. A investigação feita com radiografia de tórax não demonstrou pneumotórax, nem outras complicações advindas de procedimento médico invasivo. O ETT mostrou as alterações já existentes, descartou tamponamento, mas evidenciou disfunção ventricular direita importante que havia sido descrita como moderada em ETT prévio. Dessa forma, consideramos TEP com evolução para choque a principal hipótese para a causa mortis. Contudo, a hipercalemia, apesar de não tão importante, também não pode ser descartada como fator decisivo.

**Dr. Odilson Marcos Silvestre,  
Dr. Henrique Barbosa Ribeiro,  
Dr. Leonardo Jorge C. de Paula,  
Dr. Sérgio Ricardo V. Macedo**

**Hipótese diagnóstica:** amiloidose sistêmica com

## Correlação Anatomo-Clínica

acometimento hepático, renal e cardíaco, determinando disfunção miocárdica direita e esquerda; choque cardiogênico; tromboembolismo pulmonar.

**Dr. Odilson Marcos Silvestre,**  
**Dr. Henrique Barbosa Ribeiro,**  
**Dr. Leonardo Jorge C. de Paula,**  
**Dr. Sérgio Ricardo V. Macedo**

### Necrópsia

Na necrópsia, o coração apresentava aumento da espessura das paredes e dilatação do ventrículo esquerdo leves e, o mesmo, em grau moderado, no ventrículo direito (Figura 2a). O miocárdio como um todo se apresentava enrijecido, “borrachoso” e de tonalidade castanho-amarelada, notando-se ainda granulósidades amareladas discretas na superfície endocárdica do átrio esquerdo (b, c e d). Foram constatados também sinais de insuficiência cardíaca congestiva, tais como: derrames cavitários (hidrotórax - com 1.560 mL à direita e 1.200 mL à esquerda, e hidroperitônio - com 960 mL, de líquido amarelo-citrino), bem como aspecto de congestão passiva crônica em pulmões e fígado.

O exame histológico do miocárdio revelou abundante depósito de material amorfo e róseo dentro do sarcolema de miocardiócitos e no interstício em torno desses, que foi positivo pela coloração de vermelho-Congo (Figura 3), com refringência em tonalidade verde-garrafa ou verde-maçã pela luz polarizada, consistente com depósito amiloide (Figura 4). A deposição amiloide foi observada, ainda, em vasos e musculatura lisa de múltiplos órgãos, tais como: pulmões (em septos alveolares e vasos); baço (em regiões periarteriolas e junto a folículos); rins (em vasos); intestinos (musculatura lisa

da parede e vasos); tireoide (em vasos).

A medula óssea foi investigada pela possibilidade de discrasia plasmocitária e constatou-se infiltração acentuada por plasmócitos, moderadamente a bem diferenciados, perfazendo cerca de 80% dos elementos celulares. O estudo imuno-histoquímico com anticorpos para cadeias leves kappa e lambda, revelou o perfil monoclonal lambda da infiltração plasmocitária presente na medula óssea (Figura 5). Foram observados ainda êmbolos de células plasmocitárias em vasos dos pulmões, que poderiam corresponder a leucemização. Além disso, os rins apresentavam as alterações descritas em casos de mieloma múltiplo, com superfície renal difusa e finamente granulosa e, na histologia, numerosos cilindros hialinos ou finamente granulosos, em túbulos da medular renal. A estes achados estavam associadas ainda alterações de exames laboratoriais (anemia normocítica normocrômica, aumento de creatinina e proteinúria).

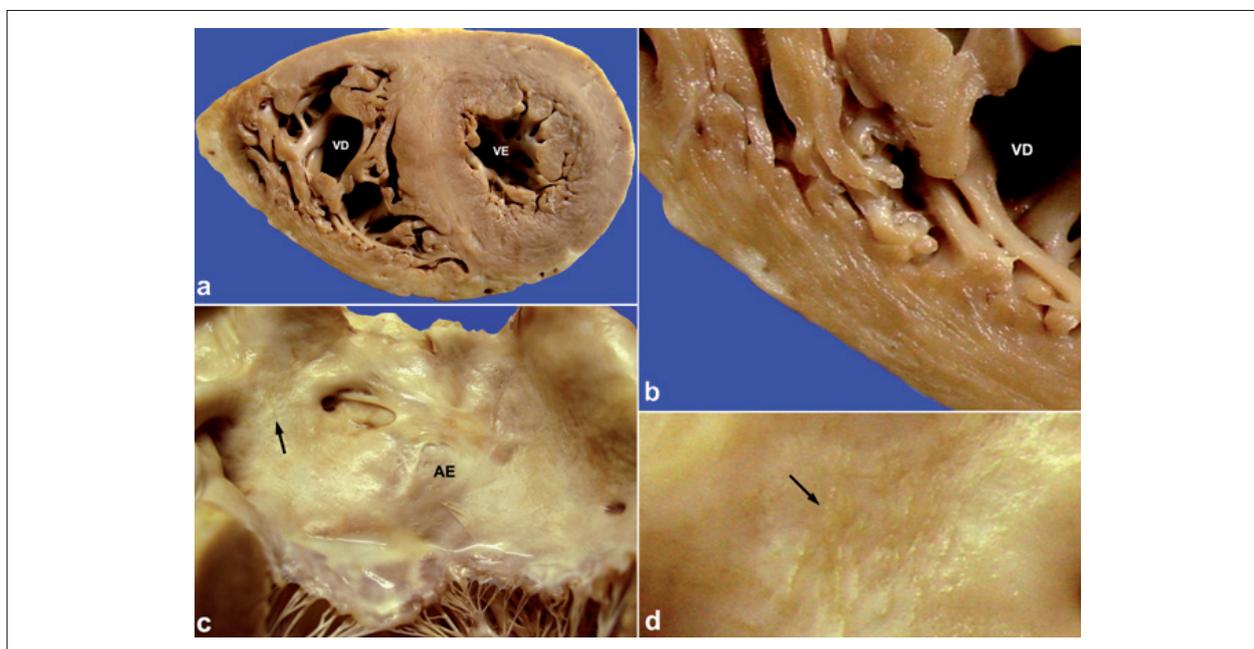
Outros achados de menor importância para o quadro clínico foram um hemangioma hepático, com 1,5 cm e ateromas discretíssimos da aorta.

Como causa terminal do óbito foi observado tromboembolismo pulmonar direito, com tromboembolo em artéria lobar, com extensa área de hemorragia em lobo inferior direito, e conseqüente choque cardiogênico, com edema cerebral (1240g), com leve achatamento de giros na convexidade e herniação de amígdalas cerebelares.

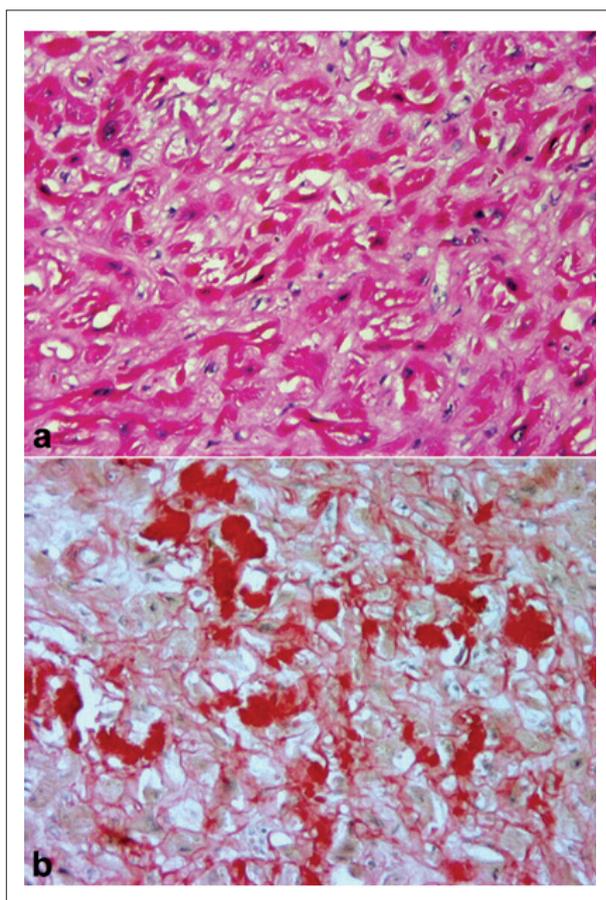
**Dra. Jussara Bianchi Castelli**

### Diagnósticos anatomopatológicos

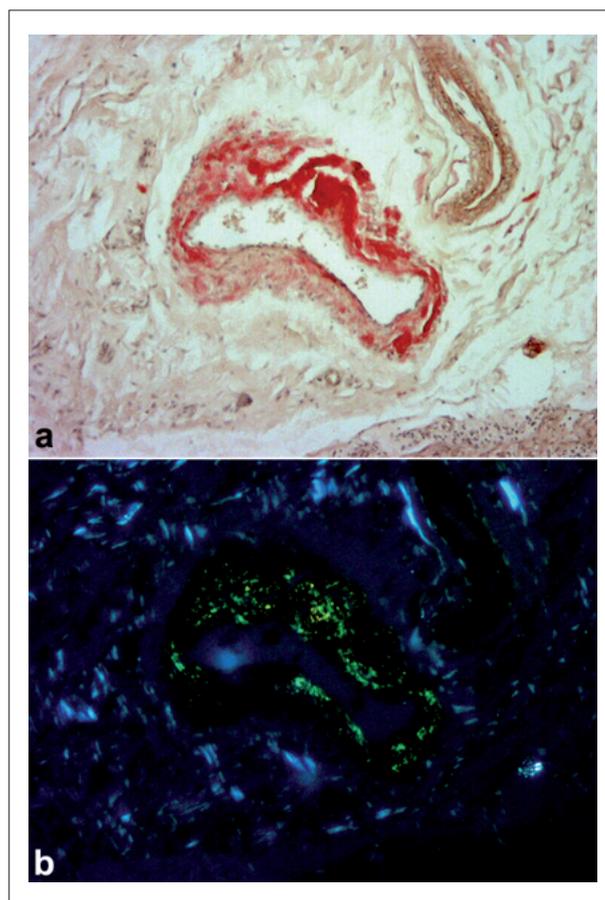
Neoplasia maligna de células plasmocitárias lambda na



**Fig. 2** - Imagens do coração. Em (a) observamos aumento da massa muscular e dilatação da cavidade de ambos os ventrículos, em grau leve no esquerdo (VE) e moderado no direito (VD). O miocárdio apresenta tonalidade castanho-amarelada, melhor observada no detalhe (b). No átrio esquerdo (AE) havia estriações e granulósidades amareladas na superfície endocárdica sugestivas de depósito amiloide. A seta em (c) indica área onde esse aspecto é bem evidente, a qual é mostrada em detalhe pela seta em (d).



**Fig. 3** - Imagens da histologia do miocárdio. Em (a), observamos depósito de material amorfo e róseo, sugestivo de amiloide, dentro do sarcolema de miocardiócitos e no interstício em torno desses. Em (b), a coloração vermelha corresponde à reação de vermelho-Congo positiva, confirmando a deposição amiloide miocárdica [Hematoxilina & eosina em (a) e vermelho-Congo em (b); objetiva de 5X em ambas as imagens].



**Fig. 4** - Imagens de um vaso do trato gastrointestinal. Em (a), o vermelho-Congo demonstra a deposição amiloide na parede do vaso (coloração vermelha). Em (b), observamos a tonalidade verde-maça ou verde-garrafa característica do depósito amiloide corado pelo vermelho-Congo e observado à luz polarizada. [Vermelho-Congo; objetiva de 40X em ambas as imagens].

medula óssea, associada a demais alterações anatomopatológicas e laboratoriais, consistente com o diagnóstico de mieloma múltiplo, incluindo amiloidose primária ou amiloidose sistêmica AL, com depósitos em coração (acentuado), pulmões, baço, rins, trato digestório e tireoide; tromboembolismo pulmonar à direita; choque cardiogênico; hemangioma hepático; aterosclerose leve da aorta.

**Dra. Jussara Bianchi Castelli**

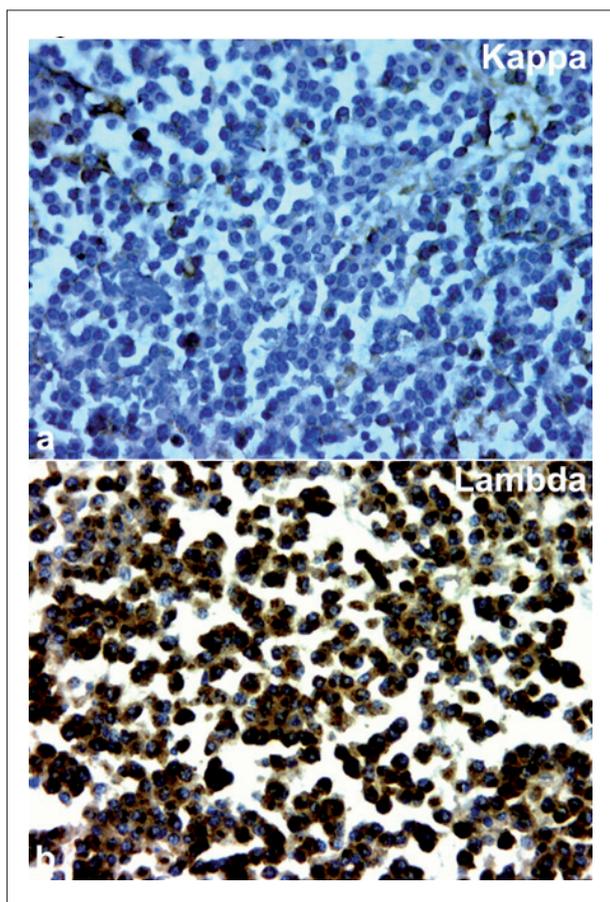
#### Comentários

A amiloidose é um processo associado a múltiplas doenças que têm em comum a deposição de proteínas de aparência semelhante (natureza física semelhante), com variável rompimento estrutural e funcional do órgão comprometido pelo depósito<sup>30,31</sup>. Na microscopia eletrônica, cristalografia de raios X e espectroscopia infravermelha, a estrutura fibrilar é idêntica em todos os tipos de amiloidose, sendo o amiloide constituído de proteínas fibrilares (95%) e de glicoproteínas (5%). Difere, no entanto, quanto à sua natureza química, que inclui 15 formas bioquímicas distintas, sendo três as mais comuns: AL, AA e A $\beta$ <sup>31</sup>.

A forma AL (amiloidose de cadeia leve), a mais comum de amiloidose, é constituída por fragmentos de cadeias leves de imunoglobulinas. Ocorre entre 5% e 15% dos pacientes com mieloma múltiplo e também em pacientes sem mieloma: estes últimos teriam aumento no número de plasmócitos na medula óssea (discrasia plasmocitária), que são as chamadas gamopatias monoclonais, disproteinemias ou paraproteinemias. Portanto, a amiloidose AL pode estar presente em condições malignas (como no presente caso), benignas ou pré-malignas. Nesse tipo, o linfócito B maduro em proliferação monoclonal produz um único tipo de imunoglobulina, que se deposita. Na amiloidose primária, cerca de 80% dos pacientes têm somente a imunoglobulina monoclonal, a maioria lambda, sendo modesta a plasmocitose medular, e 20%, mieloma múltiplo<sup>30,31</sup>.

A forma AA está relacionada a um derivado da proteína plasmática SAA (do inglês “serum amyloid associated protein”), produzida no fígado para auxiliar a fagocitose por macrófagos. Ocorre na vigência de doenças inflamatórias crônicas, tais como lepra lepromatosa, tuberculose, osteomielite, bronquiectasias, e artrite reumatoide, com duração de anos<sup>31</sup>.

## Correlação Anatomo-Clínica



**Fig. 5 -** Histologia da medula óssea do osso ilíaco. O tecido hematopoiético foi extensamente substituído pelas células plasmocitárias, que são observadas nestas imagens e que, em (a), foram negativas para o anticorpo anticadeia leve kappa e, em (b), foram positivas para o anticorpo anticadeia leve lambda demonstrando a monoclonalidade (a coloração marrom corresponde a positivo). (Reações imuno-histoquímicas para cadeias leves; objetiva de 40x em ambas as imagens).

A forma A $\beta$  é encontrada na lesão cerebral (placas) e em vasos da doença de Alzheimer. Além disso, há também a ATTR (derivada da transtiretina ou pré-albumina), proteína plasmática que transporta tiroxina e retinol (vitamina A), que está presente em grupos de distúrbios geneticamente

determinados (familiar) e no depósito encontrado no coração de idosos (amiloidose sistêmica senil), entre outras formas que não serão aqui detalhadas<sup>31</sup>.

Quanto ao diagnóstico da amiloidose, esse depende da identificação morfológica do amiloide em amostras de tecido apropriadas e observadas na microscopia óptica<sup>31,32</sup>. Na suspeita clínica, o primeiro passo seria a demonstração do depósito amiloide e tem sido utilizada a biópsia de gordura abdominal<sup>33,34</sup>, que é positiva em 85% dos casos de amiloidose AL<sup>33</sup>. Uma vez detectado o depósito suspeito, que se caracteriza por material amorfo e eosinofílico claro no tecido, esse deve ser analisado com a coloração de vermelho-Congo, idealmente em cortes de 10  $\mu$ m de espessura. Essa coloração, se positiva, resultará em tonalidade vermelha, na luz normal, e verde-maçã ou verde-garrafa na luz polarizada. A partir daí, a investigação do tipo de amiloide deve prosseguir conforme algoritmo já estabelecido<sup>33</sup>. Se não há história familiar, pensa-se primeiramente no tipo AL que abarca a maioria dos casos. Assim, a investigação segue com a procura de discrasia plasmocitária através da pesquisa proteica por imunofixação do sangue e urina, além de biópsia de medula óssea. A imunofixação, que substitui a técnica de imunoeletroforese por ser mais sensível e rápida, combina as técnicas de eletroforese e imunoprecipitação, que pela interação antígeno-anticorpo aumenta a capacidade de identificar as imunoglobulinas específicas mediante o uso de anticorpos específicos. A biópsia de medula óssea deve ser estudada com o emprego de imuno-histoquímica para as cadeias leves kappa e lambda. Se as pesquisas forem negativas, a investigação deve seguir em direção às demais formas<sup>33</sup>. A determinação do tipo de amiloide é necessária, pois o tratamento, além de suporte de acordo com o órgão afetado, deve ser dirigido para a causa básica para redução ou parada da deposição amiloide<sup>33,35</sup>, sendo ainda a inibição da formação das fibrilas amiloides e drogas antiamiloides com ação proteolítica, dois outros alvos de tratamento ainda em estudo<sup>34,35</sup>.

O prognóstico é reservado na amiloidose generalizada do tipo AL, com sobrevida de 1 a 2 anos<sup>33</sup>. Há melhora da evolução com a utilização combinada do transplante autólogo de medula óssea e a quimioterapia<sup>4,35</sup>. Na sistêmica reativa (AA), o prognóstico é dependente do distúrbio subjacente<sup>33</sup>.

**Dra. Jussara Bianchi Castelli**

## Referências

- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Franas GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2005; 112: 154-235.
- Chizner MA. The diagnosis of heart disease by clinical assessment alone. *Curr Probl Cardiol*. 2001; 26: 285-379.
- Simons M, Isner JM. Assessment of relative sensitivities of noninvasive tests for cardiac amyloidosis in documented cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 1992; 69: 425-7.
- Rahman JE, Helou EF, Gelzer-Bell R, Thompson RE, Kuo C, Rodriguez ER, et al. Noninvasive diagnosis of biopsy-proven cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 410-5.
- Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA, Kyle RA, Tajik AJ, Grogan M. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. *Am J Cardiol*. 2005; 95: 535-7.
- Patel AR, Dubrey SW, Mendes LA, Skinner A, Cupples RH, Falk RH, et al. Right ventricular dilation in primary amyloidosis: an independent predictor of survival. *Am J Cardiol*. 1997; 80: 486-92.

7. McCarthy RE 3rd, Kasper EK. A review of the amyloidoses that infiltrate the heart. *Clin Cardiol.* 1998; 21: 547-52.
8. Pellikka PA, Holmes DR Jr, Edwards WD, Nishimura RA, Tajik AJ, Kyle RA. Endomyocardial biopsy in 30 patients with primary amyloidosis and suspected cardiac involvement. *Arch Intern Med.* 1988; 148: 662-6.
9. Barreto ACP, Dauar D. Cardiomiopatia restritiva. *Rev Bras Med.* 1986; 5: 29-31.
10. Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med.* 1997; 336: 1224-34.
11. Smedema JP, Snoep G, van Kroonenburgh MP, van Geuns RJ, Dassen WR, Gorgels AP, et al. Cardiac involvement in patients with pulmonary sarcoidosis assessed at two university medical centers in the Netherlands. *Chest.* 2005; 128: 30-5.
12. Chapelon-Abric C, de Zuttere D, Duhaut P, Veyssier P, Wechsler B, Huong DL, et al. Cardiac sarcoidosis: a retrospective study of 41 cases. *Medicine (Baltimore).* 2004; 83: 315-34.
13. Iwai K, Sekiguti M, Hosoda Y, DeRemee RA, Tazelaar HD, Sharma OP, et al. Racial difference in cardiac sarcoidosis incidence observed at autopsy. *Sarcoidosis.* 1994; 11: 26-31.
14. Thomsen TK, Eriksson T. Myocardial sarcoidosis in forensic medicine. *Am J Forensic Med Pathol.* 1999; 20: 52-6.
15. Winterbauer RH, Lammert J, Selland M, Wu R, Corley D, Springmeyer SC. Bronchoalveolar lavage cell populations in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest.* 1993; 104: 352-61.
16. Uemura A, Morimoto S, Hiramitsu S, Kato Y, Ito T, Hishida H. Histologic diagnostic rate of cardiac sarcoidosis: evaluation of endomyocardial biopsies. *Am Heart J.* 1999; 138: 299-302.
17. Fahy GJ, Marwick T, McCreery CJ, Quigley PJ, Maurer BJ. Doppler echocardiographic detection of left ventricular diastolic dysfunction in patients with pulmonary sarcoidosis. *Chest.* 1996; 109: 62-6.
18. Edwards CQ, Kushner JP. Screening for hemochromatosis. *N Engl J Med.* 1993; 328: 1616-20.
19. Edwards CQ, Griffen LM, Goldgar D, Drummond C, Skolnick MH, Kushner JP. Prevalence of hemochromatosis among 11,065 presumably healthy blood donors. *N Engl J Med.* 1988; 318: 1355-62.
20. Lynch SR, Skikne BS, Cook JD. Food iron absorption in idiopathic hemochromatosis. *Blood.* 1989; 74: 2187-93.
21. Smith LH Jr. Pumping iron. *West J Med.* 1995; 162: 370-1.
22. Niederau C, Strohmeyer G, Stremmel W. Epidemiology, clinical spectrum and prognosis of hemochromatosis. *Adv Exp Med Biol.* 1994; 356: 293-302.
23. Olson LJ, Edwards WD, McCall JT, Ilstrup DM, Gersh BJ. Cardiac iron deposition in idiopathic hemochromatosis: histologic and analytic assessment of 14 hearts from autopsy. *J Am Coll Cardiol.* 1987; 10: 1239-43.
24. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med.* 2003; 138 (4): 338-46.
25. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, Tei C, Lee P, McKenna WJ, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2002; 105 (12): 1407-11.
26. Nakao S, Takenaka T, Maeda M, Kodama C, Tanaka A, Takahara M, et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med.* 1995; 333 (5): 288-93.
27. Pieroni M, Chimenti C, De Cobelli F, Morgante E, Del Maschio A, Gaudio C, et al. Fabry's disease cardiomyopathy: echocardiographic detection of endomyocardial glycosphingolipid compartmentalization. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47 (8): 1663-71.
28. Gersh BJ, McKenna W, Yeon SB. Cardiac manifestations of Fabry disease and screening in patients with left ventricular hypertrophy: Up toDate. (on line). [Accessed on 2009 Oct 9]. Available from: <http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topickey=~exe181lok2>.
29. Hassan WM, Fawzy ME, Al Helaly S, Hegazy H, Malik S. Pitfalls in diagnosis and clinical, echocardiographic, and hemodynamic findings in endomyocardial fibrosis: a 25-year experience. *Chest.* 2005; 128: 3985-92.
30. Shaheen SP, Talwalkar SS, Medeiros LJ. Multiple myeloma and immunosecretory disorders: an update. *Adv Anat Pathol.* 2008; 15: 196-210.
31. Robbins SL, Cotran RS, Kumar V. *Patologia estrutural e funcional.* 6a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan SA; 2000. p. 224-9.
32. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia.* 2009; 23: 3-9.
33. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. *N Engl J Med.* 1997; 337: 898-909.
34. Dember LM. Emerging treatment approaches for the systemic amyloidoses. *Kidney Int.* 2005; 68: 1377-90.
35. Wechalekar AD, Hawkins PN, Gillmore JD. Perspectives in treatment of AL amyloidosis. *Br J Haematol.* 2008; 140: 365-77.