

Caso 4 – Homem de 79 Anos com Insuficiência Cardíaca Congestiva por Cardiomiopatia Restritiva

Case 4 – A 79-Year-Old Man with Congestive Heart Failure Due to Restrictive Cardiomyopathy

Sumaia Mustafa¹, Alice Tatsuko Yamada¹, Fabio Mitsuo Lima², Valdemir Melechco Carvalho², Vera Demarchi Aiello¹, Jussara Bianchi Castelli¹

Instituto do Coração (InCor) HC-FMUSP¹; Grupo Fleury Medicina e Saúde², São Paulo, SP – Brasil

JAP, 79 anos, masculino, metalúrgico aposentado, natural de Várzea Alegre (CE) e procedente de São Paulo (SP), foi internado em outubro de 2013 por descompensação de insuficiência cardíaca.

O paciente havia sido encaminhado 1 ano antes ao InCor com história de dispneia progressiva até mínimos esforços, edema de membros inferiores e aumento do volume abdominal. A procura de atendimento médico havia sido feita pelo aumento do volume abdominal que foi diagnosticado como ascite. Na ocasião, negou dor precordial, internação por infarto do miocárdio, ou história de acidente vascular encefálico, hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes.

O paciente era ex-tabagista e havia interrompido o uso do cigarro aos 37 anos de idade. Era também ex-etilista e havia usado álcool pela última vez 1 ano antes.

O encaminhamento ao InCor foi realizado para tratamento de insuficiência cardíaca.

Um ecocardiograma revelou aumento de espessura de septo (17 mm) e parede livre de ventrículo esquerdo (15 mm), e fração de ejeção de ventrículo esquerdo de 26%.

O paciente fazia uso diário de enalapril 10 mg, espironolactona 25 mg, furosemida 80 mg, omeprazol 40 mg e sulfato ferroso (40 mg Fe) três drágeas.

Em 12 de março de 2013, o paciente apresentou ao exame físico peso de 55 kg, altura de 1,75 m, índice de massa corporal (IMC) de 18 kg/m², frequência cardíaca de 60 bpm, pressão arterial de 90 X 50 mm Hg e refluxo hepatojugular. Não apresentava hipertensão venosa jugular e as auscultações pulmonar e cardíaca estavam normais. Apresentava ainda ascite e o fígado foi palpado a 5 cm do rebordo costal direito. Os pulsos das extremidades eram palpáveis e havia edema ++/4+.

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Cardiomiopatia Restritiva; Ascite; Cardiomegalia; Parada Cardíaca.

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 Demarchi Aiello •

Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, subsolo, bloco I, Cerqueira César.
CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: demarchi@cardiol.br, vera.aiello@incor.usp.br

DOI: 10.5935/abc.20150135

Um ECG (23 de fevereiro de 2012) havia mostrado ritmo sinusal, frequência cardíaca de 52 bpm, intervalo PR de 192 ms, duração do QRS de 106 ms, sinais indiretos de sobrecarga atrial direita (ampla variação da amplitude dos complexos entre V1 e V2) e sobrecarga atrial esquerda (onda P de duração aumentada e entalhada), baixa voltagem dos complexos QRS no plano frontal com eixo indeterminado, área ânterosseptal eletricamente inativa e alterações secundárias da repolarização ventricular (Figura 1).

Uma radiografia de tórax revelou cardiomegalia.

Exames laboratoriais realizados em 20 de abril de 2012 haviam revelado os seguintes resultados: hemoglobina 13,1 g/dL, hematócrito 40%, volume corpuscular médio (VCM) 87 fL, leucócitos 9.230/mm³ (bastonetes 1%, segmentados 35%, eosinófilos 20%, basófilos 1%, linfócitos 33% e monócitos 10%), plaquetas 222.000/mm³, colesterol 207 mg/dL, HDL-colesterol 54 mg/dL, LDL-colesterol 138 mg/dL, triglicérides 77 mg/dL, creatinofosfoquinase (CPK) 77 U/L, glicemia 88 mg/dL, ureia 80 mg/dL, creatinina 1,2 mg/dL (taxa de filtração glomerular ≥ 60 mL/min/1,73 m²), sódio 131 mEq/L, potássio 6,3 mEq/L, aspartato aminotransferase (AST) 22 U/L, alanina aminotransferase (ALT) 34 U/L, ácido úrico 6,3 mg/dL, TSH 1,24 μ UI/mL, T4 livre 1,36 ng/dL e antígeno prostático específico (PSA) 1,24 ng/mL. O exame de urina tipo I revelou densidade 1,007, pH 5,5, ausência de elementos anormais e sedimento normal.

Uma nova avaliação ecocardiográfica em 20 de abril de 2012 havia revelado um diâmetro de aorta de 32 mm, átrio esquerdo 52 mm, espessura de septo e de parede posterior de ventrículo esquerdo de 15 mm, diâmetros diastólico/sistólico de ventrículo esquerdo 46/40 mm e fração de ejeção de ventrículo esquerdo 28%. Ambos os ventrículos apresentavam hipocinesia difusa e acentuada. As valvas estavam normais e a pressão sistólica da artéria pulmonar foi estimada em 32 mmHg (Figura 2).

A monitorização eletrocardiográfica de 24 h pelo sistema Holter (19 de abril de 2012) revelou ritmo sinusal de base; frequência mínima de 46 bpm e máxima de 97 bpm; 48 extrasístoles ventriculares isoladas, polimórficas e com um par; 137 extrasístoles atriais; e um episódio de taquicardia atrial com três batimentos com frequência de 98 bpm. Não foram observados bloqueios atrioventriculares ou intraventriculares de condução do estímulo.

O paciente foi transferido do ambulatório de marca-passo para o de cardiopatia geral.

Correlação Anatomoclínica

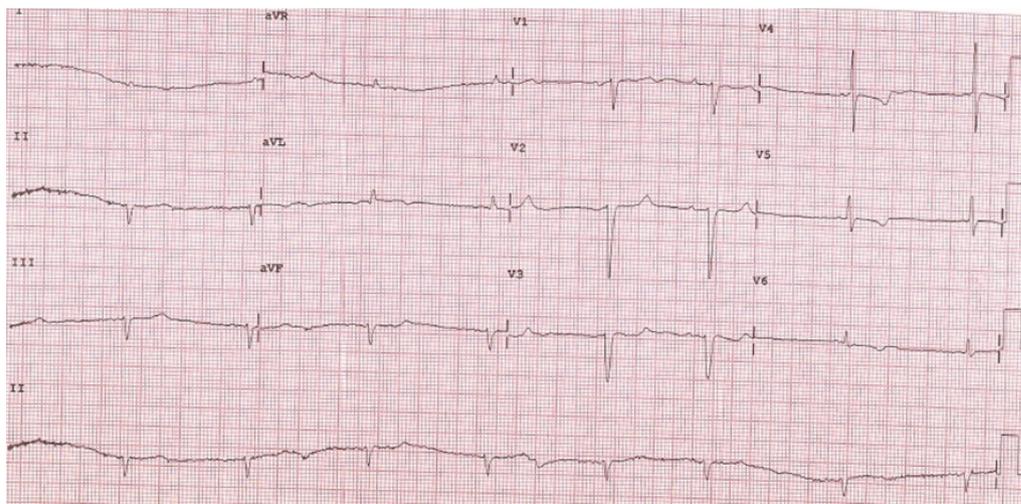


Figura 1 – ECG: bradicardia sinusal, baixa voltagem de complexos QRS no plano frontal, sinais indiretos de sobrecarga atrial direita (complexo QRS pequeno em V1 e amplo em V2), sobrecarga atrial esquerda, área ânterosseptal eletricamente inativa.

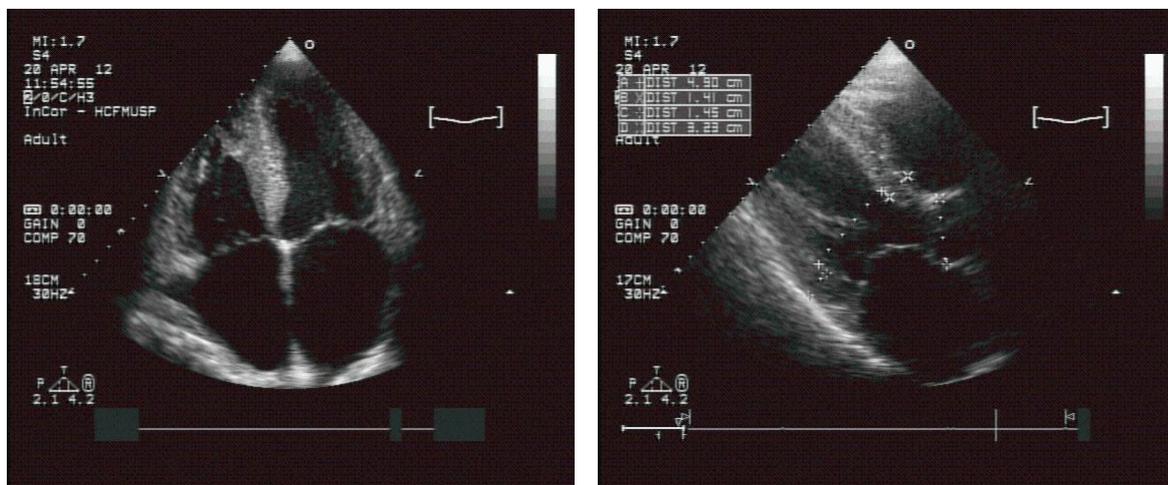


Figura 2 – Ecocardiograma – a) corte tipo quatro câmaras: aumento acentuado de átrios; b) corte paraesternal longitudinal: aumento de átrio esquerdo, ventrículo esquerdo de paredes espessadas, cavidade normal.

Em uma consulta ambulatorial em 22 de janeiro de 2013, o paciente estava assintomático e fazia uso diário de enalapril 10 mg, espironolactona 25 mg, furosemida 60 mg e carvedilol 12,5 mg. O exame físico estava normal.

As principais suspeitas diagnósticas foram de cardiomiopatia hipertrófica ou restritiva.

Uma ultrassonografia de testículo (09 de setembro de 2013) foi normal, exceto por formações císticas no canal inguinal direito e uma ultrassonografia de abdome (10 de setembro de 2013) revelou ascite volumosa e cistos hepáticos com septações internas, sem sinais de hipertensão portal.

Após apresentar agravamento da dispneia com desenvolvimento de dispneia paroxística noturna, piora da ascite e do edema de membros inferiores, e parestesias de mãos e pés, o paciente foi hospitalizado.

Ao exame físico (19 de outubro de 2013) o paciente estava orientado e eupneico, com frequência cardíaca de 69 bpm, pressão arterial de 80 X 60 mmHg, pulmões livres, ausculta cardíaca com bulhas arritmicas e sem sopros, ascite volumosa e membros inferiores com edema e hiperemia.

Uma radiografia de tórax (21 de outubro de 2013) revelou cardiomegalia e infiltrado intersticial em campos pulmonares; a projeção de perfil revelou aumento acentuado de ventrículo direito (Figuras 3 e 4).

O ECG revelou flutter atrial com bloqueio atrioventricular variável, sinais indiretos de sobrecarga atrial direita (sinal de Peñalosa-Tranches), frequência cardíaca de 61 bpm, baixa voltagem dos complexos QRS no plano frontal, distúrbio de condução intraventricular do estímulo, sobrecarga ventricular esquerda e alterações secundárias da repolarização ventricular (Figura 5).

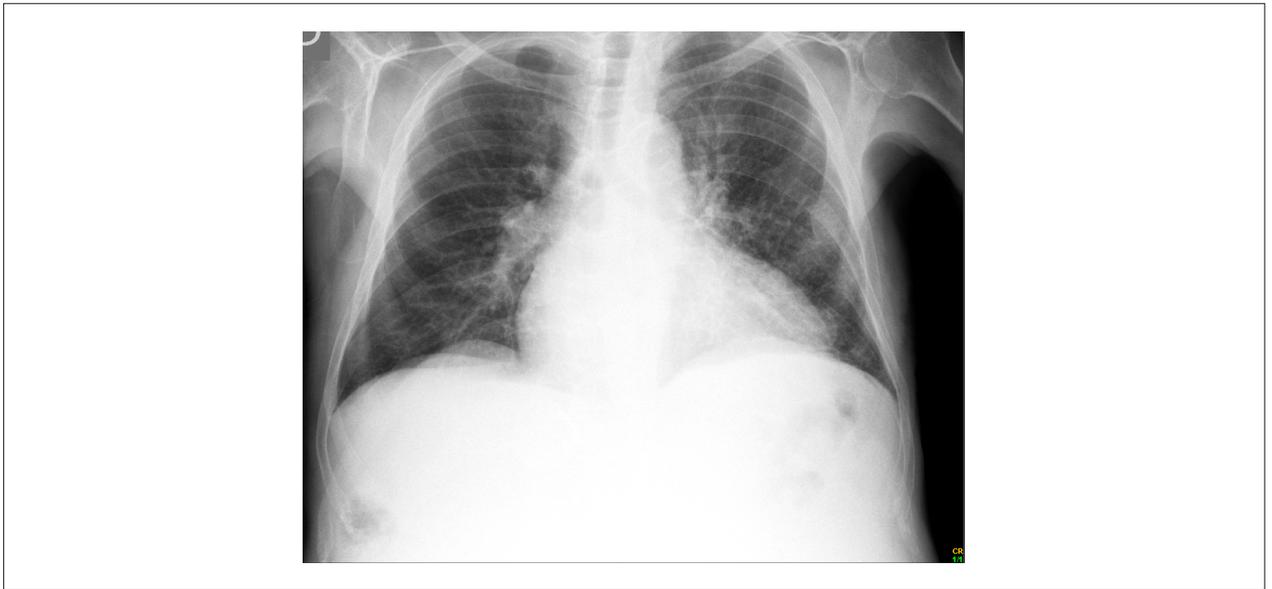


Figura 3 – Radiografia de tórax (21/outubro/2013) em incidência pósterio-anterior (PA): infiltrado intersticial pulmonar e cardiomegalia.

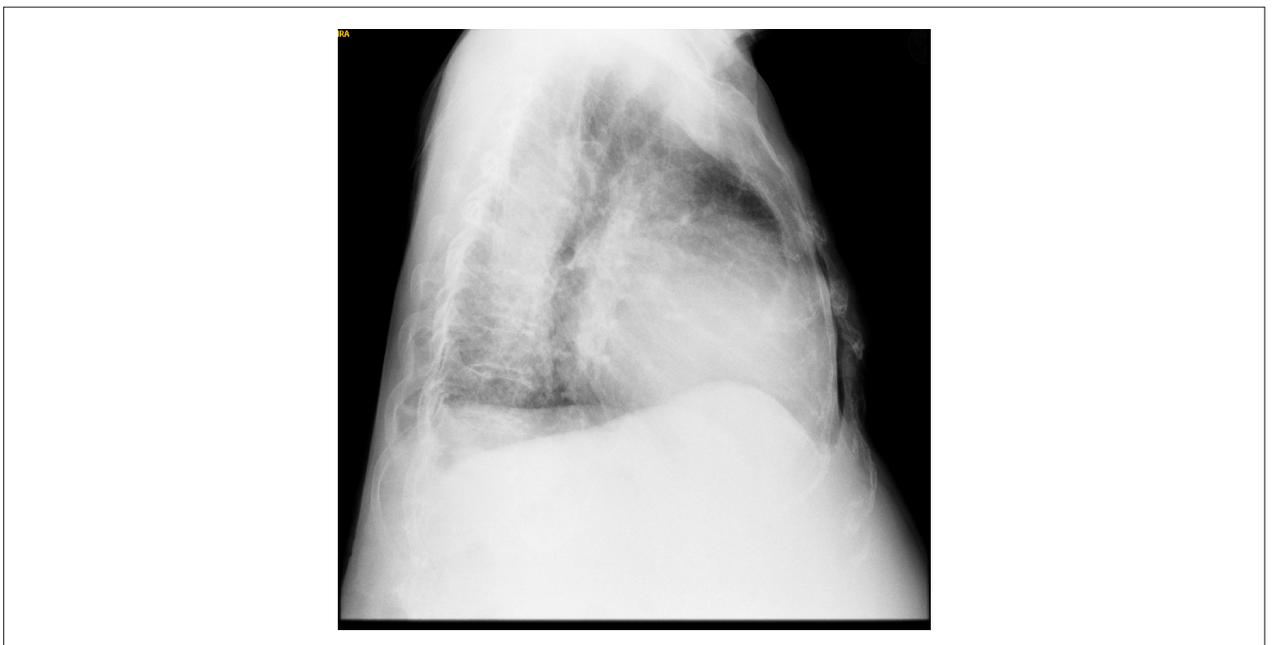


Figura 4 – Radiografia de tórax (21/outubro/2013) em incidência de perfil: aumento acentuado de ventrículo direito.

Exames laboratoriais realizados em 19 de outubro de 2013 mostraram os seguintes resultados: hemoglobina 13,5 g/dL, hematócrito 42%, leucócitos 7.230/mm³ (neutrófilos 66%, eosinófilos 12%, linfócitos 13%, monócitos 9%), plaquetas 232.000/mm³, ureia 193 mg/dL, creatinina 2,03 m/dL (taxa de filtração glomerular 34 mL/min/1,73 m²), sódio 133 mEq/L, potássio 3,9 mEq/L, proteína C reativa (PCR) 18,1 mg/L, vitamina B12 360 pg/mL, ácido fólico 8,35 ng/mL, bilirrubinas totais 0,75 mg/dL, bilirrubina

direta 0,37 mg/dL, AST 24 U/L, ALT 16 U/L, gama glutamil transferase (gama GT) 241 U/L, fosfatase alcalina 166 U/L, ferro 71 µg/dL, ferritina 62,9 ng/mL, tempo de protrombina (TP, INR) 0,95, tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA, rel) 0,95, exame de urina tipo I (densidade 1,020, pH 5,5, proteinúria 0,25 g/L, células epiteliais 4.000/mL, leucócitos 2.000/mL, eritrócitos 3.000/mL, cilindros hialinos 27.250/mL), cálcio iônico 1,09 mmol/L, cloreto 89 mEq/L, lactato arterial 15 mg/dL.

Correlação Anatomoclínica

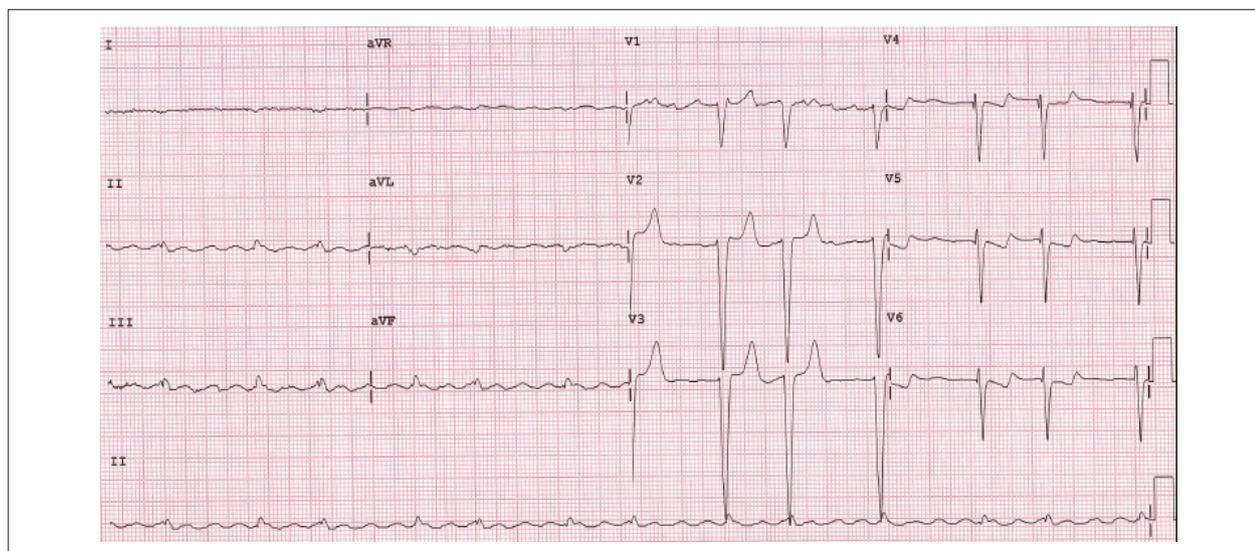


Figura 5 – ECG: Flutter atrial, distúrbio intraventricular da condução do estímulo, sobrecarga ventricular esquerda.

Uma reavaliação ecocardiográfica em 21 de outubro de 2013) revelou um diâmetro de átrio esquerdo de 56 mm, espessura de septo de 18 mm, espessura de parede posterior de 13 mm, ventrículo esquerdo (diástole/sístole) com 46/40 mm, fração de ejeção do ventrículo esquerdo de 28%, pressão sistólica de artéria pulmonar estimada em 45 mmHg, disfunção acentuada de ventrículo esquerdo e moderada de ventrículo direito e insuficiência tricúspide moderada.

Uma ultrassonografia de rins e vias urinárias (24 de outubro de 2013) mostrou que o rim esquerdo media 9,6 cm e que o direito media 9,0 cm e apresentava cistos corticais simples.

A eletroforese de proteínas séricas foi normal, e não foram detectadas proteínas na eletroforese de urina. Uma dosagem sérica de beta 2 microglobulina foi de 7 mg/mL (valor limite para idade acima de 60 anos = 2,6 mg/mL).

Uma biopsia da mucosa jugal (23 de outubro de 2013) revelou deposição de substância amiloide em córion profundo e no tecido adiposo subjacente.

Um exame protoparasitológico de fezes (25 de outubro de 2013) foi positivo para *Blastocystis hominis* e *Entamoeba coli*.

À punção de abdome houve drenagem de 3.500 mL de líquido amarelo-citrino com celularidade normal.

Durante a internação o paciente recebeu doses diárias de furosemida 60 mg por via endovenosa, carvedilol 25 mg, hidroclorotiazida 100 mg, hidralazina 75 mg, isossorbida 80 mg, ácido acetilsalicílico 100 mg, espironolactona 25 mg, enoxaparina 40 mg. Ele recebeu ainda oxacilina 2 g/dia inicialmente por sete dias, e depois vancomicina, meropenem e teicoplanina, e piperacilina e tazobactam.

Uma nova radiografia de tórax (08 de novembro de 2013) revelou cardiomegalia e infiltrado intersticial pulmonar sugestivo de congestão pulmonar (Figura 6).

Uma nova punção-drenagem abdominal (11 de novembro de 2013) resultou em aspiração de líquido sanguinolento e o paciente passou a apresentar hipotensão arterial, rebaixamento

de consciência e, em seguida, parada cardíaca em atividade elétrica sem pulso que foi revertida. Esta foi seguida de taquicardia ventricular, cardiovertida com 200 J.

Novos exames (11 de novembro de 2013 pela manhã) mostraram os seguintes resultados: hemoglobina 11,9 g/dL, hematócrito 36%, leucócitos 7.780/mm³ (neutrófilos 83%, eosinófilos 2%, linfócitos 9% e monócitos 6%), plaquetas 188.000/mm³, ureia 301 mg/dL, creatinina 4,14 mg/dL, sódio 125 mEq/L, potássio 4,4 mEq/L, PCR 97,06 mg/L. Uma gasometria venosa mostrou pH 7,33, bicarbonato 19,9 mmol/L e excesso de base (-) 5,4 mmol/L. Exames realizados no decorrer do mesmo dia (11 de novembro de 2013 às 17h44) mostraram hemoglobina de 6,3 g/dL, sódio de 123 mEq/L, potássio de 5,4 mEq/L, lactato venoso de 93 mg/dL, TP (INR) de 3,2 e TTPA (rel) de 1,98.

Neste mesmo dia o paciente evoluiu com choque refratário a doses altas de dobutamina (20 µg/kg/min) e noradrenalina (1,2 µg/kg/min), seguido de parada cardíaca em atividade elétrica sem pulso que recuperou mas foi seguida de uma nova parada em atividade elétrica sem pulso irreversível durante passagem de balão intra-aórtico (11 de novembro de 2013 às 18h30).

Aspectos Clínicos

O paciente JAB, homem de 79 anos de idade, ex-tabagista e ex-etilista, natural de São Paulo, vinha em acompanhamento ambulatorial no InCor por insuficiência cardíaca com piora progressiva desde 2012, razão pela qual precisou ser internado para tratamento.

A insuficiência cardíaca é uma síndrome clínica sistêmica e complexa, definida como uma disfunção cardíaca que resulta em suprimento sanguíneo inadequado para atender às necessidades metabólicas tissulares na presença de retorno venoso normal, ou que atende a essas necessidades apenas com elevada pressão de enchimento¹.

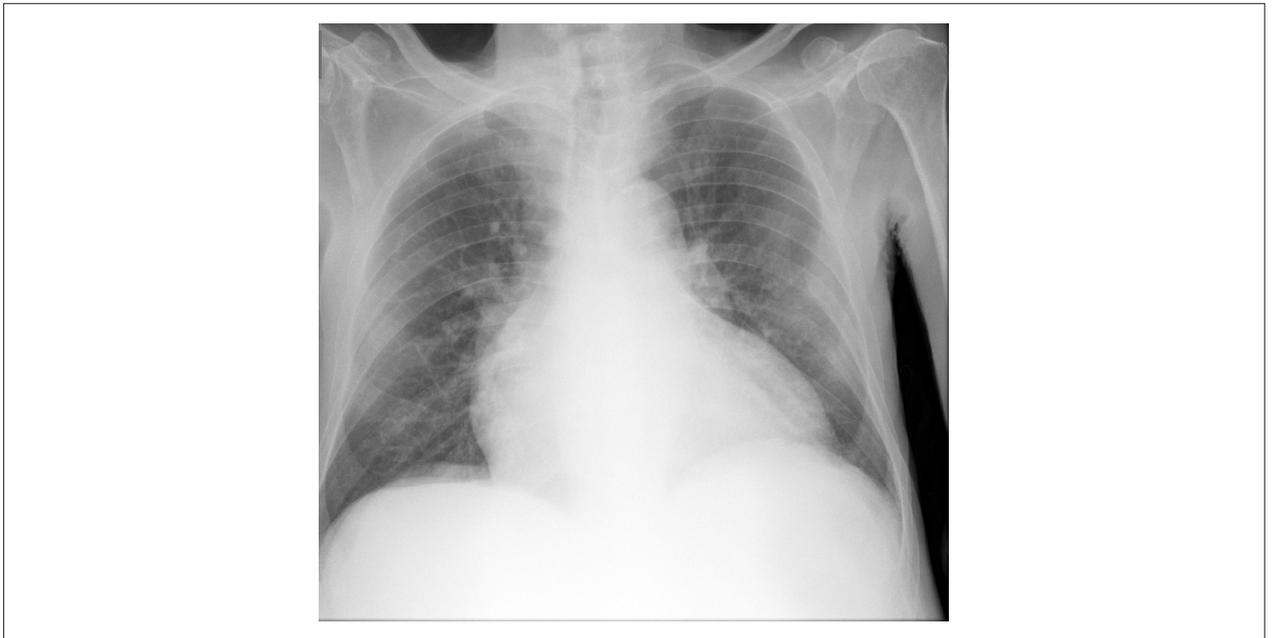


Figura 6 – Radiografia de tórax (08/novembro/2013): infiltrado intersticial pulmonar sugestivo de congestão pulmonar e cardiomegalia.

Estudos de prevalência estimam que 23 milhões de indivíduos no mundo têm insuficiência cardíaca e que 2 milhões de casos são diagnosticados anualmente. De acordo com o DATASUS, o Brasil tem cerca de 2 milhões de indivíduos com insuficiência cardíaca e 240 mil casos são diagnosticados anualmente².

As principais causas de insuficiência cardíaca são a hipertensão arterial sistêmica, doença coronariana, doença de Chagas, cardiomiopatias, endocrinopatias, toxinas e drogas, entre outras¹. Suas manifestações cardinais são dispnéia e fadiga, podendo cursar com intolerância ao exercício, retenção hídrica e congestão pulmonar e sistêmica³. O paciente neste caso apresentava dispnéia progressiva aos mínimos esforços, edema de membros inferiores e ascite, o que o caracterizava como classe III de acordo com a classificação da *New York Heart Association* (NYHA).

Analisando os exames complementares, o ecocardiograma evidenciou hipertrofia ventricular esquerda importante com algum grau de assimetria e fração de ejeção reduzida. A hipertrofia cardíaca está frequentemente associada à hipertensão arterial ou cardiomiopatia hipertrófica, mas ambas cursam com voltagem normal ou aumentada no ECG, de modo que os achados de hipertrofia ventricular associados à diminuição de voltagem no ECG na ausência de derrame pericárdico são exclusivos de cardiopatias infiltrativas, um grupo de afecções cardíacas dentro das cardiomiopatias restritivas⁴.

A cardiomiopatia restritiva pode ocorrer por uma grande variedade de doenças sistêmicas. Algumas destas cardiomiopatias são raras na prática clínica, e podem se apresentar inicialmente com quadro de insuficiência cardíaca. Esse tipo de cardiomiopatia se caracteriza pela restrição ao enchimento, com volume diastólico reduzido em um ou em ambos os ventrículos, função

sistólica normal ou próxima do normal e espessamento da parede ventricular. Pode ser idiopática ou estar associada a outras doenças, como a amiloidose, doença endomiocárdica com ou sem eosinofilia, sarcoidose, hemocromatose, entre outras⁵. No caso em discussão, a presença de deposição de substância amiloide na biópsia da mucosa jugal revela o diagnóstico de amiloidose e a elevação da beta 2 microglobulina sérica indica um pior prognóstico⁵.

A amiloidose é uma doença que se caracteriza pelo depósito de proteína amiloide em diferentes órgãos e tecidos. Esse depósito pode ser responsável por modos distintos de apresentação clínica, com espectro que varia desde a ausência de sintomas até a disfunção orgânica sequencial e, por último, o óbito⁶.

A amiloidose cardíaca é causada por depósito amiloide entre as fibras cardíacas e pode ser identificada por um espessamento maior de 12 mm da parede ventricular esquerda na ausência de hipertensão arterial com pelo menos uma das características a seguir: distúrbio de condução e complexos de baixa voltagem à eletrocardiografia, cardiomiopatia restritiva, baixo débito, comprometimento atrial isolado, como é comum em idosos, ou comprometimento mais difuso afetando os ventrículos. Nesta última situação, pode causar insuficiência cardíaca com prognóstico reservado^{4,7}.

Nosso paciente, que não era hipertenso, apresentava ao ECG complexos de baixa voltagem mais evidentes no plano frontal, área eletricamente inativa ânterosseptal e alterações difusas na repolarização ventricular. Este padrão pode ser encontrado em algumas doenças além das cardiomiopatias infiltrativas, como o hipotireoidismo descompensado, derrame pericárdico, doença pulmonar obstrutiva crônica e obesidade. Outros dados eletrocardiográficos, como o padrão do infarto, podem ser encontrados na presença ou

Correlação Anatomoclínica

mesmo na ausência de doença aterosclerótica coronariana obstrutiva pela deposição de substâncias na microcirculação e nas pequenas artérias intramiocárdicas⁸.

A amiloidose pode ser classificada em primária, secundária e hereditária. O AL é o tipo de proteína amiloide envolvida na forma primária, que pode ser ainda subdividida em idiopática (formas localizadas) ou associada ao mieloma múltiplo ou outras discrasias plasmocitárias (formas sistêmicas)⁹.

O mieloma múltiplo é um distúrbio de células plasmáticas de caráter neoplásico que acomete indivíduos com uma média de idade de 70 anos ao diagnóstico. O paciente em discussão apresentava algumas características que poderiam sugerir o diagnóstico de mieloma múltiplo, como a idade, o sexo masculino, a insuficiência renal e a cilindrúria. Porém faltavam outros dados clínicos importantes como a hipercalcemia, anemia, doença óssea e o encontro da proteína de Bence-Jones na eletroforese urinária (presente em até 75% dos casos)¹⁰.

A forma secundária da amiloidose é resultante da deposição da proteína AA e surge com frequência como uma complicação de processos infecciosos ou inflamatórios crônicos como artrite reumatoide (a causa mais comum), tuberculose, lúpus eritematoso sistêmico, doença inflamatória intestinal, sífilis, e doenças neoplásicas. Estes distúrbios cursam com a presença de citocinas pró-inflamatórias que estimulam a produção hepática de amiloide A sérico¹¹.

Por último, a forma hereditária da doença tem uma transmissão autossômica dominante e pode envolver vários tipos de proteína amiloide, como por exemplo a AA em alguns grupos de doentes com febre Mediterrânea familiar e a ATTR (derivada da transtirretina ou pré-albumina) na polineuropatia amiloidótica familiar¹².

Em relação ao tratamento, devem ser implementadas medidas de controle de sintomas relacionados à insuficiência cardíaca diastólica, como o controle volêmico. O uso de diuréticos e vasodilatadores deve ser cauteloso, pois o débito cardíaco destes pacientes depende grandemente das pressões venosas aumentadas. O tratamento específico deve ser direcionado pela etiologia da amiloidose¹³.

Após avaliação ambulatorial do paciente em janeiro de 2013, foram utilizados fármacos que comprovadamente modificam as taxas de internação e mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida (betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina, antagonista da aldosterona) e agentes que aliviam os sintomas (diuréticos)¹⁴. O paciente fazia uso de enalapril 10 mg, espironolactona 25 mg, furosemida 60 mg e carvedilol 12,5 mg.

Após 8 meses, devido ao quadro de insuficiência cardíaca descompensada e hipotensão, o paciente retornou ao pronto-socorro e necessitou internamento. O uso da terapêutica clássica para insuficiência cardíaca frequentemente piora a evolução da amiloidose. Portanto, deve-se suspeitar de amiloidose cardíaca quando o quadro clínico piora em resposta ao tratamento convencional, em especial no caso de pacientes com mais de 50 anos. A terapêutica é apenas sintomática e deve-se evitar digitálicos, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina e antagonistas do canal de cálcio, pois alguns estudos têm demonstrado aumento da

sensibilidade a estes fármacos que podem induzir hipotensão e acentuar os distúrbios de condução¹⁵.

Deste modo, a descompensação da insuficiência cardíaca com piora da ascite culminou em duas paracenteses, sendo a última provavelmente acompanhada de acidente de punção devido ao surgimento de líquido sanguinolento, diminuição da hematimetria e choque hipovolêmico associado a choque cardiogênico, culminando em choque misto refratário e parada cardíaca em atividade elétrica sem pulso (**Dra. Sumaia Mustafa, Dra. Alice Tatsuko Yamada**).

Hipóteses diagnósticas:

1. Insuficiência cardíaca por cardiomiopatia restritiva (provável amiloidose cardíaca associada a mieloma múltiplo);
2. Insuficiência cardíaca descompensada;
3. Causa do óbito: choque misto (hipovolêmico + cardiogênico) com parada em atividade elétrica sem pulso (**Dra. Sumaia Mustafa, Dra. Alice Tatsuko Yamada**).

Necrópsia

O coração pesou 680 g e mostrava aumento de volume à custa de moderada dilatação das cavidades e espessamento das paredes das quatro câmaras (Figura 7). A consistência do miocárdio estava aumentada. O endocárdio dos átrios, em particular, mostrava aspecto finamente granuloso e coloração castanha-amarelada. As valvas não mostravam alterações significativas e as coronárias não apresentavam obstrução significativa da luz.

O exame histológico do miocárdio mostrou depósito extracelular de material amorfo e eosinofílico promovendo atrofia das células contráteis. Esses depósitos foram positivos na coloração pelo vermelho Congo quando observados sob luz polarizada (Figuras 8 e 9). Este mesmo material estava presente no interstício da mucosa jugal avaliada por biópsia (Figura 10), conforme dados da história clínica. Depósitos foram observados ainda na túnica média de artérias musculares de ambos os pulmões (Figura 11) e artérias dos hilos renais.

O exame histológico da medula óssea mostrou hiperplasticidade moderada para a idade, sem sinais de proliferação monoclonal. Reações de imuno-histoquímica para cadeias leves de imunoglobulinas *kappa* e *lambda* foram inconclusivas e a marcação para CD138 não mostrou proliferação de plasmócitos.

Foram achados de necrópsia um cisto hepático de 4 cm de diâmetro no lobo direito, revestido por células planas sem atipias, além de cistos de retenção no rim direito. A suprarrenal direita estava aumentada de volume e completamente calcificada (peso 44 g). O exame histológico evidenciou apenas calcificação, sendo inconclusivo para a possibilidade de neoplasia prévia.

Havia ascite serossanguinolenta volumosa e derrame pericárdico seroso. Não encontramos lesão em víscera ou vaso abdominal decorrente da punção e a quantidade de material hemático no líquido ascítico era pequena.

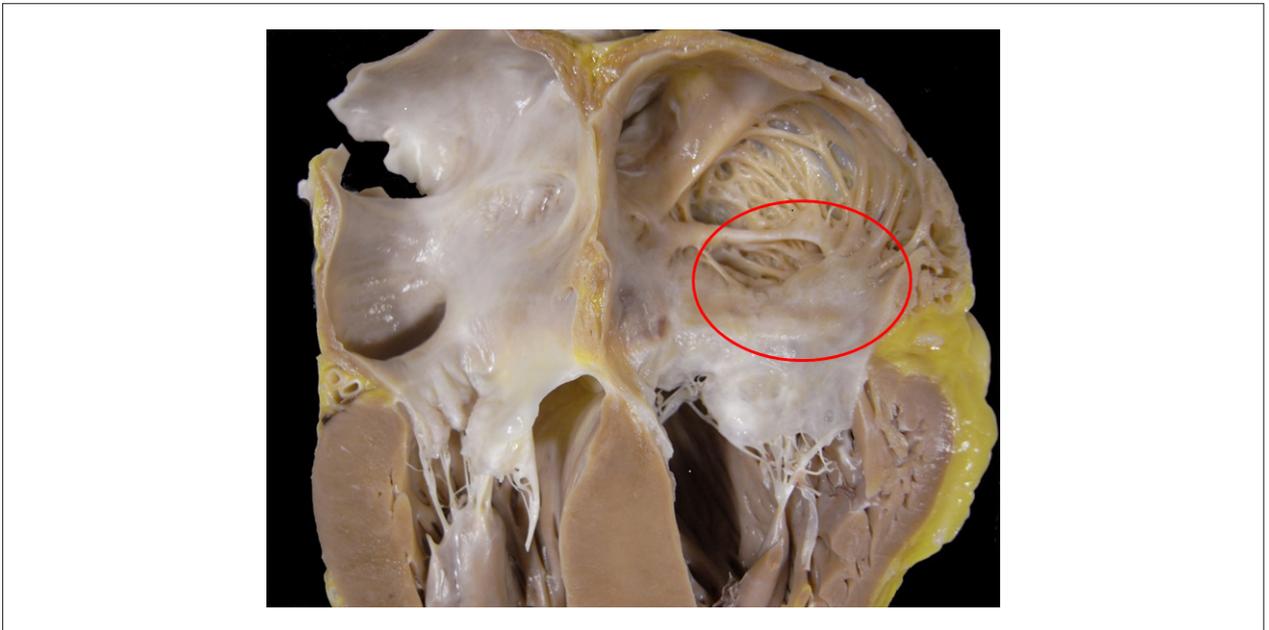


Figura 7 – Corte da base do coração exibindo dilatação biatrial e espessamento das paredes cardíacas. Nota-se aspecto granuloso do endocárdio atrial direito (área demarcada com uma elipse).

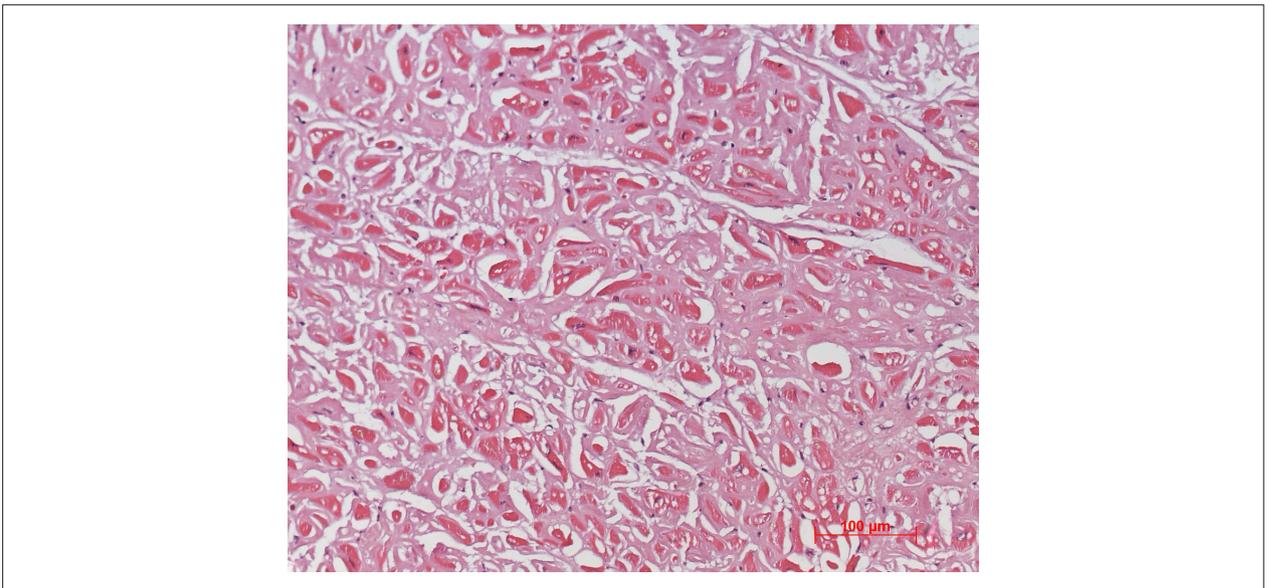


Figura 8 – Fotomicrografia do miocárdio ventricular mostrando cardiomiócitos atrofícos pela presença de material amorfo eosinofílico depositado no interstício. Coloração pela hematoxilina-eosina. Aumento da objetiva-20X.

Histologicamente, evidenciaram-se ainda sinais de insuficiência cardíaca congestiva em pulmões e fígado (**Dra. Vera Demarchi Aiello**).

Diagnósticos: Amiloidose cardiovascular;

Insuficiência cardíaca congestiva;

Nódulo calcificado da glândula suprarrenal direita (**Dra. Vera Demarchi Aiello**).

Espectrometria de massa

A espectrometria de massas possui todos os predicados para viabilizar o diagnóstico inequívoco da amiloidose, pois apresenta alta sensibilidade e capacidade de identificação das proteínas por meio de sequenciamento¹⁶. Portanto, foi adotada uma abordagem baseada em proteômica *shotgun* com o objetivo de identificar o depósito amiloide presente na amostra.

Correlação Anatomoclínica

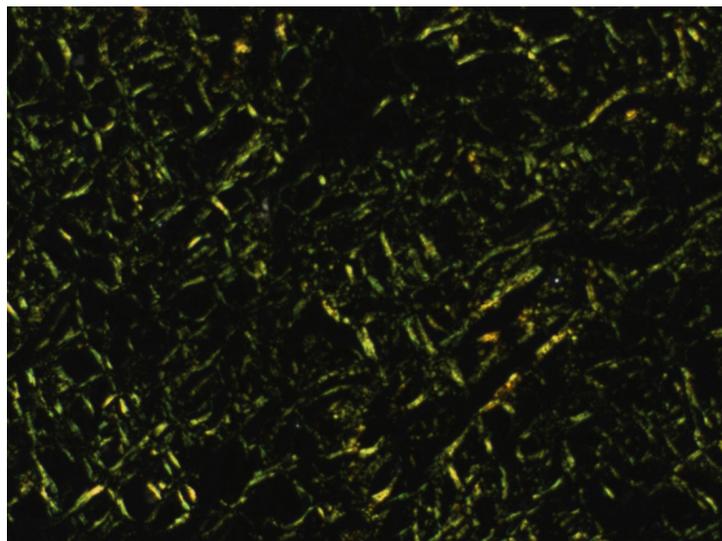


Figura 9 – Fotomicrografia de tecido miocárdico obtida sob luz polarizada. Nota-se material esverdeado correspondendo à positividade da substância amiloide pela coloração do vermelho Congo. Aumento da objetiva-5X.

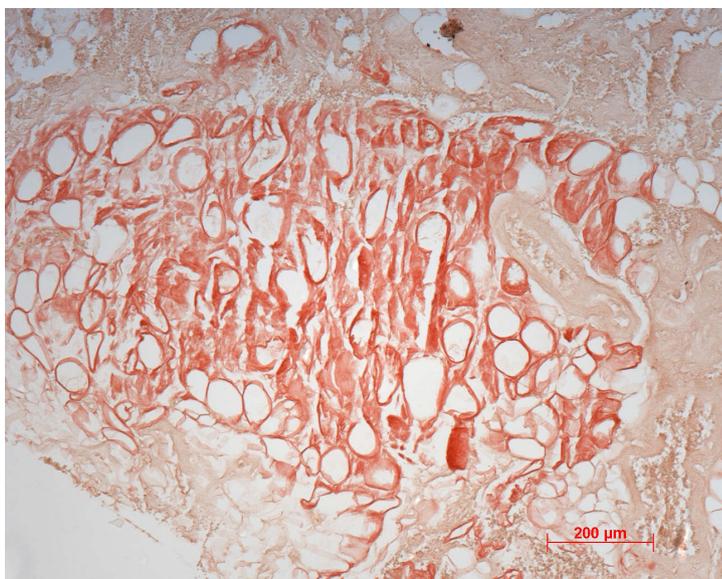


Figura 10 – Biópsia de mucosa jugal realizada cerca de 1 mês antes do óbito. Nota-se que o córion da mucosa reage positivamente ao vermelho Congo (fotomicrografia obtida sob microscopia convencional). Aumento da objetiva-10X.

Secções de tecido cardíaco com depósitos amiloides (confirmados por coloração por vermelho Congo) fixadas em formalina e embebidas em parafina foram dissecadas e as proteínas foram extraídas com Liquid Tissue® MS Protein Prep Kit (Expression Pathology) segundo protocolo do fabricante. Após digestão com tripsina, os peptídeos resultantes foram analisados por cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas de alta resolução utilizando o espectrômetro de massas Q-Exactive (Thermo Fisher Scientific). As aquisições

dos dados espectrais foram realizadas utilizando o modo DDA (*data dependent analysis*) com a seleção dos 10 íons mais abundantes para sequenciamento por HCD (*Higher-energy collisional dissociation*). Os dados obtidos foram processados por meio do programa MaxQuant. A análise proteômica foi realizada em triplicata.

Os dados processados geraram listas de proteínas que representam o conteúdo proteico da amostra. Uma relação de 25 proteínas amiloides possíveis foi pesquisada nestas listas a fim

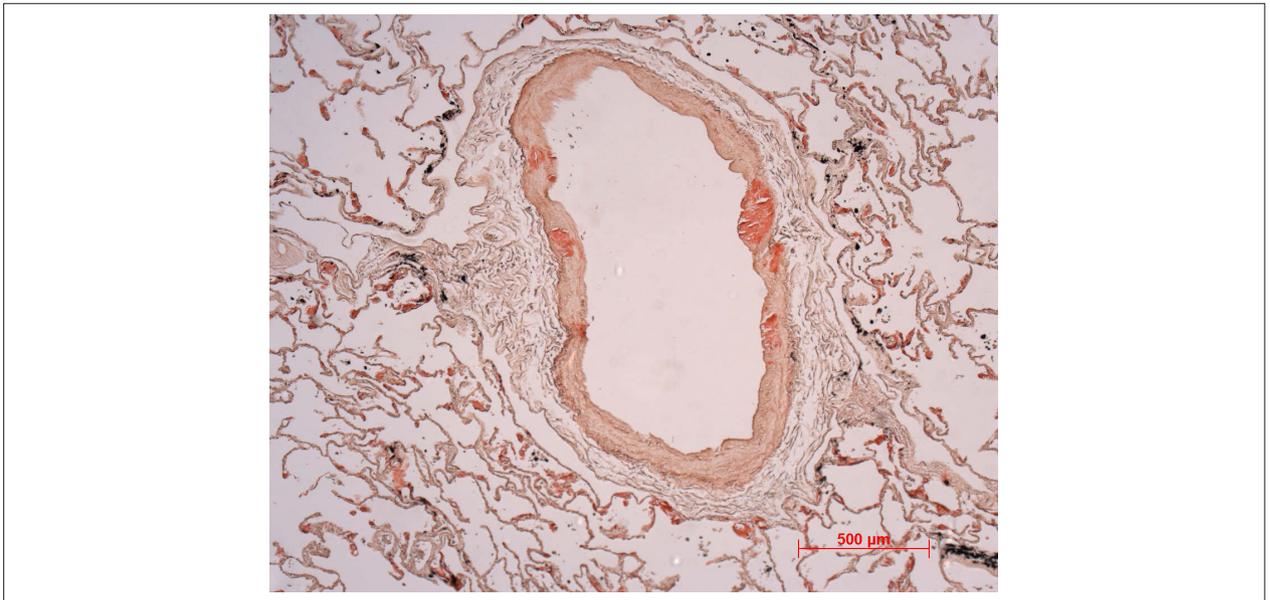


Figura 11 – Fotomicrografia de artéria muscular periférica do pulmão mostrando pontos de positividade para depósitos de amiloide na parede (coloração pelo vermelho Congo fotografada sob microscopia convencional). Aumento da objetiva-5X.

de determinar a identidade do depósito. Foram encontrados 15 peptídeos pertencentes à transtirretina, que juntos, cobriram 76,2% da sequência completa da proteína.

Para confirmar o resultado, nós também avaliamos a abundância dos diferentes peptídeos presentes na amostra. Dentre os 25 peptídeos mais abundantes, três pertenceram à transtirretina (ALGISPFHEHAEEVFTANDSGPR, TSEGELHGLTTEEEFVEGIYK e GSPAINVAVHVFR). Os demais foram atribuídos à actina, miosina, desmina e mioglobina, confirmando a identidade da proteína amiloide. (Dr. Fabio Mitsuo Lima e Dr. Valdemir Melechco Carvalho-Grupo Fleury)

Conclusão

Amiloidose cardiovascular por depósito de transtirretina. (Dra. Vera Demarchi Aiello, Dra. Jussara Bianchi Castelli, Dr. Fabio Mitsuo Lima e Dr. Valdemir Melechco Carvalho)

Comentários:

Este caso demonstra a grande importância em casos de amiloidose de investigar a substância depositada. Amiloidose é o nome genérico para descrever um grupo de doenças caracterizadas por depósito extracelular de diferentes substâncias em diferentes órgãos. Essas substâncias são proteínas de aspecto fibrilar que por alteração na conformação espacial se tornam insolúveis. Mais de 20 tipos de proteínas foram descritos nos depósitos¹⁶. Do ponto de vista anatomopatológico, os depósitos podem ser caracterizados através de reações de imuno-histoquímica, embora com restrições como será descrito a seguir. O sistema cardiovascular é na maior parte das vezes

acometido pelas formas AL (depósitos de imunoglobulinas de cadeia leve), senil e familiar^{17,18}.

É possível para o patologista identificar proliferação neoplásica dos plasmócitos produtores das imunoglobulinas depositadas através de exame da medula óssea com marcação para tais células. O patologista pode também demonstrar nos tecidos através de imuno-histoquímica se a substância depositada é uma dessas imunoglobulinas. Alguns autores preconizam a realização de biópsias em outros órgãos antes da biópsia endomiocárdica para firmar o diagnóstico e estabelecer o tipo de amiloide¹⁹. No presente caso, a marcação imuno-histoquímica não auxiliou no diagnóstico, uma vez que foi inconclusiva quanto ao tipo de proteína depositada.

Apesar de existirem na literatura relatos de identificação tecidual de transtirretina por reações de imuno-histoquímica, isto não foi possível neste caso. Todavia, a partir da análise por espectrometria de massa, verificou-se que a proteína depositada era a transtirretina, que costuma estar presente nas formas senil e familiar de amiloidose. No caso em discussão, a forma familiar é menos provável pelo acometimento exclusivo de coração e vasos. Todavia, apenas a pesquisa genética e a avaliação de outros membros da família poderiam excluí-la definitivamente.

Outro ponto que merece discussão neste caso é o relato laboratorial de níveis elevados de imunoglobulina E. Poderíamos supor que fosse esta a proteína depositada, porém os métodos diagnósticos realizados como complementação da necrópsia revelaram não ser este o caso.

Dra. Vera Demarchi Aiello e Dra. Jussara Bianchi Castelli (Laboratório de Anatomia Patológica do InCor HCFMUSP).

Referências

1. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(1 supl. 1):1-71.
2. Nogueira PR, Rassi S, Corrêa Kde S. Epidemiological, clinical e therapeutic profile of heart failure in a tertiary hospital. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(3):392-8.
3. Yancy CW, Jessuo M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH et al; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/ AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013;128(16):e240-327.
4. Hassan W, Al-Sergani H, Mourad W, Tabbas R. Amyloid heart disease: new fronties and insights in pathophysiology, diagnosis, and management. *Tex Heart Inst. J.* 2005;32(2):178-84.
5. Report of WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J.* 1980;44(6):672-3.
6. Lachmann HJ, Hawkins PN. Amyloidosis and the lung. *Chron Respir Dis.* 2006;3(4):203-14.
7. Dubrey SM, Cha K, Simms RW, Skinner M, Falk RH. Eletrocardiography and Doppler echocardiography in secondary (AA) amyloidosis. *Am J Cardiol.* 1996;77(4):313-5.
8. Kushwaha SS, Fallon JT, Fuster V. Restrictive cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 1997;336(4):267-76.
9. Khan ME, Falk RH. Amyloidosis. *Postgrad Med J.* 2001;77(913):686-93.
10. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2011;364(11):1046-60.
11. Ohdama S, Akagawa S, Matsubara O, Yoshizawa Y. Primary diffuse alveolar septal amyloidosis with multiple cysts and calcification. *Eur Respir J.* 1996;9(7):1569-71.
12. Rahman JE, Helou EF, Geizer-Bell R, Thompson RE, Kuo C, Rodriguez ER, et al. Noninvasive diagnosis of biopsy-proven cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(3):410-5.
13. Salemi V, Fernandes F, Nastari L, Mady C. Cardiomiopatia restritiva. In: Mesquita ET, Lagoeiro AJ, Mesquita JE. *Insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal.* São Paulo: Atheneu; 2009. p. 197-211.
14. Sacks CA, MD, Jarcho JA, Curfman GD. Paradigm shifts in heart-failure therapy: a timeline. *N Engl J Med.* 2014;371(11):989-91.
15. Somaio Neto F, Silva CJ, Domingues JS, Assis RP, Borges RS, Prado SP, et al. The importance of accuracy of clinical examination in the diagnosis of cardiac amyloidosis. Case report. *Rev Bras Clin Med.* 2009;7:198-201.
16. Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, Theis JD, Bergen HR 3rd, Dogan A. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood.* 2009;114(24):4957-9.
17. Dubrey SW, Hawkins PN, Falk RH. Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral. *Heart.* 2011;97(1):75-84.
18. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation.* 2005;112(13):2047-60.
19. Fine NM, Arruda-Olson AM, Dispenzieri A, Zeldenrust SR, Gertz MA, Kyle RA, et al. Yield of noncardiac biopsy for the diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol.* 2014;113(10):1723-7.