

Manifestações Cardiovasculares da Doença de Erdheim-Chester: Uma série de Casos

Cardiovascular Manifestations of Erdheim-Chester's Disease: A Case Series

Isabela Bispo Santos da Silva Costa,¹ André Neder Ramires Abdo,¹ Cristina Salvadori Bittar,¹ Silvia Moulin Ribeiro Fonseca,¹ Aline Sabrina Holanda Teixeira Moraes,¹ Roberto Kalil Filho,² Juliana Pereira,¹ Ludhmila Abrahão Hajjar^{1,2}

Instituto do Câncer do Estado de São Paulo,¹ São Paulo, SP - Brasil

Instituto do Coração (InCor) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,² São Paulo, SP - Brasil

Resumo

A doença de Erdheim-Chester é uma entidade rara classificada como neoplasia mielóide inflamatória, com incidência desconhecida que ocorre preferencialmente em homens após os 50 anos de idade. Classicamente apresenta-se de forma multissistêmica, sendo sistema esquelético o mais frequentemente comprometido (90% dos pacientes), seguido do sistema geniturinário em 60% dos casos e sistema nervoso central em hipófise e diabetes insipidus em 25% dos casos. As manifestações cardiovasculares estão presentes em mais da metade dos pacientes, sendo a infiltração da aorta e o pseudotumor atrial as formas mais encontradas.

Introdução

A doença de Erdheim-Chester (DEC), descrita por William Chester em 1930, é uma desordem histiocítica classificada como membro do Grupo L³, juntamente com a histiocitose de Células de Langerhans. Comumente caracteriza-se por lesões osteoscleróticas multifocais em ossos longos que apresentam camadas de histiócitos espumosos à histologia, acompanhada ou não de infiltração histiocítica de tecidos extra-esqueléticos.¹

Sua fisiopatologia envolve o acúmulo de histiócitos clonais (CD68+) de aspecto xantomatoso nos órgãos afetados. A hiperestimulação do sistema imune pelos histiócitos causa extensa reação inflamatória local e sistêmica² decorrente da indução de senescência durante o processo de oncogênese via hiperativação da via de sinalização intracelular Ras-Raf-MEK-ERK. A presença da mutação V600E do gene BRAF está presente em até 2/3 dos pacientes.³

A maioria dos pacientes com a DEC é diagnosticada entre as idades de 40 e 70 anos, com discreto predomínio no sexo masculino.⁴ Além dos ossos longos, pode ocorrer acometimento

do sistema nervoso central (SNC), cardiovascular, pulmões, pâncreas, mama e testículos.¹ O envolvimento cardiovascular ocorre de diversas formas, sendo mais comum a fibrose periaórtica, com achado tomográfico tipicamente descrito como "aorta revestida" e é assintomática na maioria dos pacientes.⁵ A presença de comprometimento ao sistema cardiovascular está associada a um pior prognóstico,⁶ sendo imprescindível seu reconhecimento para o manejo adequado desses pacientes.

Como a doença apresenta acometimento sistêmico recomenda-se que todos os pacientes sejam investigados com: tomografia computadorizada com emissão de pósitron com 18-fluorodesoxiglicose (18-FDG PET-CT), ressonância magnética do encéfalo com contraste e exame detalhado da sela túrcica e ressonância magnética cardíaca (RMC).⁶ Na indisponibilidade ou quando há contraindicação à RMC, realiza-se um ecocardiograma transtorácico (ECOTT). O acometimento vascular pode ser feito de modo complementar ao 18-FDG PET-CT com angiotomografia de aorta total.

Relatos dos casos

Onze pacientes são acompanhados no nosso serviço com o diagnóstico de DEC. Desses, 4 (36,4%) apresentam acometimento cardiovascular atribuído à doença de base; 2 (18,2%) são do sexo masculino, com média de idade de 57 anos (38 a 64 anos); 2 (18,2%) pacientes apresentam manifestação cardiovascular em forma de envolvimento atrial e acometimento de aorta; 1 (9,1%) com insuficiência cardíaca com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) de 40% e 1 (9,1%) acometimento isolado de aorta torácica e abdominal.

Caso 1

Sexo masculino, 63 anos, diabético e ex-fumante, foi encaminhado ao serviço de cardiologia um ano após o ECOTT evidenciar imagem ecogênica sugestiva de massa no teto do átrio direito (AD) de 2,5 x 1,3 cm no maior eixo e, aumento da espessura e densidade do septo atrial sugestivo de infiltração lipomatosa. Além disso, apresentava dilatação discreta da raiz da aorta, aorta ascendente (3,9 cm de diâmetro) e sinais de placas de ateroma em arco aórtico. A RMC complementar mostrou imagem sólida em região septal do AD projetando-se para o mediastino em posição retroaórtica e, outra imagem em região do teto do AD de 1,5 x 1,3 cm, aderida ao septo interatrial com presença de perfusão e realce heterogêneo sugestiva de linfoma. Foi realizada biópsia da lesão, entretanto o diagnóstico foi inconclusivo. Foi

Palavras-chave

Doença de Erdheim-Chester/diagnóstico, Doença de Erdheim-Chester/tratamento farmacológico, Doença de Erdheim-Chester/patologia, Doença de Erdheim-Chester/complicações, Biópsia, Prognóstico

Correspondência: Isabela Bispo Santos da Silva Costa •

Avenida Conselheiro Rodrigues Alves, 391 ap 41. CEP 04014-011, Vila Mariana, SP - Brasil

E-mail: isabelabispo@yahoo.com.br, isabela.bispo@hc.fm.usp.br

Artigo recebido em 14/04/2018, revisado em 17/07/2018, aceito em 23/07/2018

DOI: 10.5935/abc.20180218

encaminhado ao serviço de hematologia, onde realizou 18-FDG PET-CT, sendo identificados acometimento ósseo, SNC e pele compatíveis com a DEC. O 18-FDG PET-CT evidenciou captação em grau moderado/acentuado nas paredes do AD, em topografia coincidentes as alterações da RMC, localizadas em teto do AD (SUV máx: 6,28) e em região do septo interatrial (SUV máx: 5,65) (Figura 1). Indicada biópsia de pele cujo anatomopatológico demonstrou acúmulo de histiócitos xantomizados na derme, sugestivo de xantelasma, S-100 negativo, CD68 positivo, CD1a negativo e BRAF V600E positivo. O paciente realizou tratamento inicial com interferon, mas por progressão de doença óssea encontra-se em uso de vemurafenibe. No 18-FDG PET-CT de seguimento, mantinha-se captação em teto de AD (SUV máx 5,7).

Caso 2

Sexo feminino, 64 anos, sem comorbidades prévias sendo acompanhada pela equipe da hematologia com diagnóstico de DEC, acometimento ósseo, linfonodos e cardiovascular evidenciado pelo exame de 18-FDG PET-CT. Apresentava hiperconcentração do radiofármaco com padrão heterogêneo nas paredes do AD (SUV máx: 5,8) e do ventrículo direito (SUV máx:5,8) e discreto espessamento/derrame pericárdico. O ECOTT realizado no serviço de cardiologia demonstrou pseudotumor atrial em imagem ecogênica em septo interatrial de 2,2 cm x 1,2 cm sugestivo de infiltração lipomatosa. A angiotomografia das artérias coronárias evidenciou escore de cálcio (Agatston) de 4, percentil 58 do estudo MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*), sem redução luminal coronariana significativa. Como achado adicional descreve lesão expansiva de densidade de partes moles em teto de AD relacionado ao septo interatrial e desembocadura da veia cava inferior. A artéria do nó sinusal, o ramo da artéria coronária direita, apresentava trajeto parcial no interior da massa, além de ateromatose da aorta torácica descendente (Figura 1).

Caso 3

Sexo masculino, 38 anos, sem comorbidades prévias, com diagnóstico de DEC desde 2005, sendo descoberta através de biópsia pulmonar com histiócito CD68+, S-100 negativo, iniciou tratamento com interferon e prednisona. Em 2017, evoluiu com dispneia aos pequenos esforços NYHA III. O ECOTT identificou ventrículo esquerdo (VE) com disfunção sistólica moderada (FEVE 40%) com hipocinesia difusa, câmaras esquerdas dilatadas e sistema valvar preservado. A RMC mostrou VE com discreta dilatação com diâmetro diastólico final de 6,7 cm e diâmetro sistólico final de 5,1 cm, leve hipocinesia difusa, discreta disfunção sistólica (FEVE 46%) e realce tardio de padrão juncional entre os ventrículos. Investigado adicionalmente para descartar outras etiologias de disfunção ventricular, foi feito sorologia para doença de Chagas que resultou negativa, angiogramografia das artérias coronárias com escore de cálcio zero e ausência de redução luminal. Iniciado para tratamento de disfunção ventricular, o paciente apresentou baixa tolerância por hipotensão arterial sendo indicado reabilitação cardiopulmonar com melhora importante da dispneia.

Caso 4

Sexo feminino, 63 anos, ex-fumante, com hipotireoidismo, hipertensão arterial e dislipidemia, iniciou em 2001 com lesões cutâneas xantomatosas generalizadas. Em 2004, devido à dor abdominal realizou uma tomografia computadorizada (TC) de abdome superior com contraste demonstrando tecido hipotenuante envolvendo a aorta abdominal e seus ramos. Este promovia discreto afilamento segmentar de alguns dos vasos caracterizados por afilamento da aorta no plano da emergência das artérias renais e da artéria subclávia esquerda (Figura 2). Biópsia do tecido evidenciou pseudotumor, confirmando-se diagnóstico de DEC. A 18-FDG PET-CT demonstrou sinais de fibrose retroperitoneal envolvendo

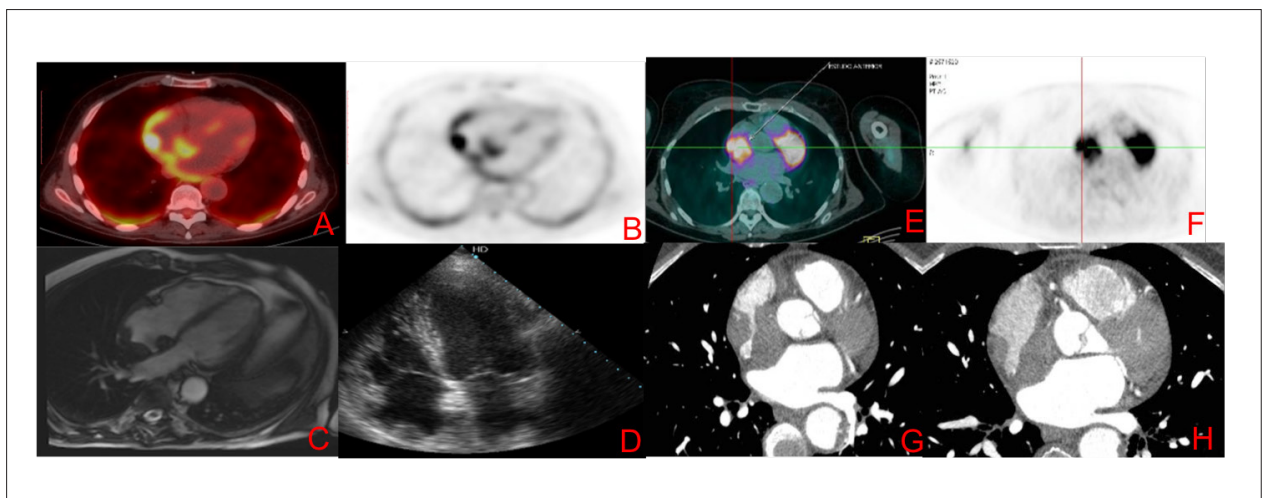


Figura 1 – As imagens A a D referem-se ao caso 1 e as imagens de E a H referem-se ao caso 2. A imagens A e B, representam imagens de 18-FDG PET-CT evidenciando lesão em teto de átrio direito. A imagem C representam imagem de RMC, cine SSFP 4 câmaras com lesão hipointensa em teto de átrio direito. A imagem D representa imagem de ecocardiograma transtorácico com imagem na mesma topografia. As imagens E e F representam 18-FDG PET-CT com lesão em átrio direito e as imagens G e H representam imagens de tomografia computadorizada com contraste evidenciando presença de lesão expansiva em átrio direito.

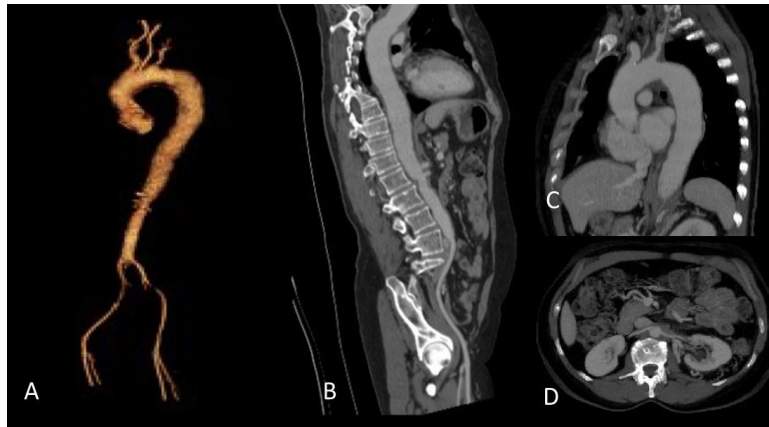


Figura 2 – Aorta torácica e abdominal em reconstrução 3D. B – Aorta vista em corte sagital evidenciado espessamento difuso de toda a parede com área de estreitamento em aorta infra-renal. C – Aorta torácica com espessamento parietal e a redução luminal em origem de artéria subclávia esquerda. D – Espessamento em origem das artérias renais, sem caracterizar obstrução, importante.

a aorta abdominal imediatamente acima e no nível de emergência das artérias renais. Concomitante, havia tecido infiltrativo circundando o arco aórtico, aorta descendente e artéria íliaca comum esquerda. Inicialmente havia sido descartado acometimento cardíaco por RMC que apresentava câmaras com dimensões normais e função sistólica preservada.

Discussão

A DEC é rara e de difícil diagnóstico. Os sintomas são variados e não estão presentes em todos os pacientes. A queixa principal é dor óssea e pode haver febre, sudorese noturna, adinamia, perda de peso e entre outros sintomas.⁷ Esses sintomas não são patognomônicos, mas são úteis para a avaliação de resposta ao tratamento. A interação do serviço de cardiologia e hematologia neste cenário permite o diagnóstico e o manejo adequados do acometimento do sistema cardiovascular.

O diagnóstico definitivo é dado pela análise histológica de biópsia do tecido acometido evidenciando infiltração granulomatosa, com expressão de CD68, porém com CD1a negativo. O tratamento baseia-se na administração do interferon-alfa e como segunda linha de tratamento podem ser usados Vemurafenibe, Cladubine e Anakinase, com o objetivo de obter controle de doença.⁶

O envolvimento cardíaco na DEC confere pior prognóstico. Na maioria das vezes, ocorre de forma assintomática. Aproximadamente 75% dos pacientes com DEC apresentam algum comprometimento cardiovascular e 60% serão diagnosticados com DEC⁷ a partir de achados cardiovasculares, como nos casos 1 e 4 relatados acima. O conhecimento dos cardiologistas sobre essa doença permite o diagnóstico precoce nessas situações.

O achado cardiovascular mais característico da DEC é o envolvimento da aorta,⁵ como visto no caso 4, e a lesão cardíaca mais comum ocorre no pericárdio, com apresentação de derrame pericárdico, sendo raramente associado a tamponamento cardíaco. O miocárdio, o

endocárdio e o aparelho valvar também podem estar envolvidos. A manifestação de disfunção ventricular esquerda, a exemplo do paciente 3, é menos frequente, mas também já foi descrita anteriormente.^{7,8}

A infiltração aórtica pela DEC é visualizada na TC como "aorta revestida". Esse fenômeno decorre da infiltração periaórtica por histiócitos, predominantemente na camada adventícia.⁵ O grau de fibrose periaórtica é variável de paciente para paciente, assim como o segmento acometido. Pode ocorrer de forma simétrica, circunferencial e limitada a um segmento específico da aorta ou em todo o vaso.

A infiltração perivascular em vasos adjacentes à aorta também pode ocorrer no tronco braquiocefálico, artéria carótida esquerda, artéria subclávia esquerda, artérias coronárias, tronco pulmonar, tronco celíaco, artéria mesentérica superior e artérias renais.⁷ A apresentação clínica depende de qual artéria encontra-se envolvida e seu grau de estenose. Pode ocorrer isquemia cerebral por envolvimento carotídeo, como identificado no caso 4, e infarto do miocárdio por envolvimento coronário. O acometimento das artérias renais ocorre cerca de 20%^{7,8} podendo causar estenose desses vasos e hipertensão renovascular. O tratamento é feito por angioplastia e colocação de *stent*.

A infiltração do pericárdio pode manifestar-se por espessamento pericárdico com ou sem fibrose e os sintomas variam de acordo com o grau de acometimento da doença. O envolvimento miocárdico ocorre de forma sequencial ao pericárdio e manifesta-se sob a forma de hipertrofia miocárdica, facilmente diagnosticada pelo ecocardiograma. O espessamento pode ser encontrado nos ventrículos, átrios, sulcos coronários⁷ e septo interatrial.⁹ A maioria dos pacientes apresenta envolvimento atrial, frequentemente na forma de pseudotumor, envolvendo principalmente a parede posterior atrial, muitas vezes se projetando para o átrio. Outra lesão observada é a infiltração do sulco atrioventricular direito, onde o tecido usualmente circunda ou infiltra a artéria coronária direita.¹⁰

Haroche et al.,¹¹ analisaram retrospectivamente 37 pacientes portadores de DEC com TC e RMC: 70% tinham imagem cardíaca anormal, sendo 49% com infiltração anormal das cavidades direitas, incluindo 30% com infiltração pseudotumoral do AD, como demonstrado nos casos 1 e 2 e, 19% com infiltração do sulco atrioventricular.

Hipertrofia lipomatosa do septo interatrial (HLSIA) é um diagnóstico diferencial que deve ser considerado em alguns casos, uma vez que o ECOTT muitas vezes descreve as alterações como infiltrações lipomatosas. Todos os pacientes com HLSIA apresentam captação pelo 18-FDG PET-CT, entretanto com SUV médias menores (média de 1,84).¹² A RMC é uma importante ferramenta diagnóstica na diferenciação dos achados, uma vez que consegue caracterizar melhor os tecidos. O tecido adiposo marrom é caracterizado por hipersinal nas imagens em T1 e sinal de intensidade intermediária nas imagens ponderadas em T2. Sequências específicas utilizadas para suprimir o sinal da gordura, como a triplo pulso de inversão-recuperação, permitem distinção de lesões gordurosas de outros tipos de tecido.

Em outra revisão de 53 pacientes,⁴ 17% apresentaram doença valvar sintomática, principalmente insuficiência aórtica e mitral e 3 pacientes necessitaram de troca valvar. A correção cirúrgica valvar tecnicamente é difícil devido à infiltração do tecido cardíaco adjacente.

A DEC é uma doença com prognóstico ruim, com média de sobrevida de 68% em 5 anos⁵ e diagnóstico difícil.

A escassez de pacientes contribui para o seu desconhecimento e dificuldade no desenvolvimento de estudos randomizados. Com esta série de casos, relatamos a maior casuística brasileira, com enfoque no acometimento cardiovascular, visando contribuir com o conhecimento desta rara e complexa doença.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, obtenção de dados e redação do manuscrito: Costa IBSS, Abdo ANR, Bittar CS, Fonseca SMR, Moraes ASHT, Kalil Filho R, Pereira J, Hajjar LA; análise e interpretação dos dados: Costa IBSS, Fonseca SMR, Moraes ASHT, Kalil Filho R, Pereira J, Hajjar LA; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Pereira J, Hajjar LA

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Campochiaro C, Tomelleri A, Cavalos G, Berti A, Dagna L. Erdheim-Chester Disease. *Eur J Intern Med.* 2015;26(4):223-9.
2. Arnaud L, Gorochov G, Charlotte F, Lvoschi V, Parizot C, Larson M, et al. Systemic perturbation of cytokine and chemokine networks in Erdheim-Chester disease: a single-center series of 37 patients. *Blood.* 2011;117(10):2783-90.
3. Cangi MC, Biavasco R, Cavalli G, Gercessini G, Campochiaro C, Dal-Cin E, et al. BRAFV600E-mutation is invariably present and associated to oncogene-induced senescence in Erdheim-Chester disease. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(8):1596-602.
4. Arnaud L, Hervier B, Nelly A, Neel A, Hamidou MA, Kahn JE, et al. CNS involvement and treatment with interferon- α are independent prognostic factors in Erdheim-Chester disease: a multicenter survival analysis of 53 patients. *Blood* 2011;117(10):2778-82.
5. Roei D, Manevich-Mazor M, Shoenfeld Y. Erdheim-Chester Disease: a comprehensive review of the literature. *Orphanet J Rare Dis.* 2013 Sep; 8:137.
6. Diamond EL, Dagna L, Hyman DM, Cavalli G, Janku F, Estradas-Verces J, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim-Chester disease. *Blood.* 2014;124(4):483-92.
7. Haroche J, Arnaud L, Amoura Z, Cohen-Aulbart F, Hervier B, Charlotte F, et al. Erdheim-Chester Disease. *Curr Rheumatol Rep.* 2014;16(4):412.
8. Haroche J, Amoura Z, Dion E, Wechsler B, Costedoat-Chaleimew N, Cacoub B, et al. Cardiovascular involvement, an overlooked feature of Erdheim-Chester disease: report of 6 new cases and a literature review. *Medicine (Baltimore).* 2004;83(6):371-92.
9. Raptis DA, Raptis CA, Jokerst C, Bhalla S: Erdheim-Chester Disease With Interatrial Septum Involvement. *J Thorac Imaging.* 2011;27(5):W105-W107.
10. Gianfreda D, Palumbo AA, Rossi E, Buttarelli L, Manari G, Martini C, et al. Cardiac involvement in Erdheim-Chester disease: an MRI study. *Blood.* 2016;128(20):2468-71.
11. Haroche J, Cluzel P, Toledano D, Montalescot G, Touitou D, Grenier PA, et al. Images in cardiovascular medicine. Cardiac involvement in Erdheim-Chester disease: magnetic resonance and computed tomographic scan imaging in a monocentric series of 37 patients. *Circulation.* 2009;119(25):e597-8.
12. Maurer AH, Burshteyn M, Adler LP, Steiner RM. How to differentiate benign versus malignant cardiac and paracardiac 18FDG uptake at oncologic PET/CT. *Radiographics.* 2011;31(5):1287-305.
13. Pagé M, Quarto C, Mancuso E, Mohiaddin RH. Metabolically Active Brown Fat Mimicking Pericardial Metastasis on PET/CT: The Discriminating Role of Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Can J Cardiol.* 2016;32(8):1039.e15-7.



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