

Corações “Fora do Prazo”: Dois Casos de Amiloidose AL

“Out of Date” Hearts: Two AL Amyloidosis Cases

Francisco Ferreira da Silva¹, João Paulo Fernandes², Luís Moura de Oliveira³,
Duarte Cacela³

Autor Correspondente:

Francisco Ferreira da Silva [francisco.f.silva@jmellosaude.pt]
Rua Mário Botas, 1998-018 Lisboa, Portugal

RESUMO

A amiloidose cardíaca é considerada uma doença rara e classicamente descrita como de mau prognóstico, com sobrevivência média de seis meses, desde a instalação da sintomatologia de insuficiência cardíaca. Quando há suspeita de amiloidose cardíaca está indicado o estudo etiológico, para caracterização do tipo de proteína implicada, bem como a avaliação do atingimento de outros órgãos.

Neste artigo, os autores relatam dois casos, diagnosticados e tratados no Hospital CUF Descobertas (HCD) - em colaboração com o Instituto Português de Oncologia de Lisboa (IPOL) e o National Amyloidosis Centre (NAC), Londres - de insuficiência cardíaca por amiloidose AL associada a gamapatia monoclonal. Atualmente os doentes mantêm seguimento no HCD e apresentam-se clinicamente bem.

PALAVRAS-CHAVE: Amiloidose; Insuficiência Cardíaca; Paraproteinemia

ABSTRACT

Cardiac amyloidosis is considered a rare disease and classically described as having poor prognosis, with a median survival of six months, since the onset of heart failure symptoms. When cardiac amyloidosis is suspected, the etiological study is indicated for characterization of the type of protein involved, as well evaluation of the attainment of other organs.

In this article, the authors report two cases, diagnosed and treated at Hospital CUF Descobertas (HCD) - in cooperation with Instituto Português de Oncologia de Lisboa (IPOL) and National Amyloidosis Centre (NAC) in London - of heart failure in the context of AL amyloidosis associated with monoclonal gammopathy. The patients maintain regular follow-up in HCD and are clinically well.

KEYWORDS: Amyloidosis; Heart Failure; Paraproteinemias

1. Serviço de Medicina Interna, Hospital CUF Descobertas, Lisboa, Portugal. 2. Serviço de Hemato-Oncologia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa, Portugal. 3. Serviço de Cardiologia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa, Portugal.

Recebido: 02/05/2017 - Aceite: 18/08/2017

INTRODUÇÃO

A amiloidose corresponde a um conjunto de doenças que partilham na sua génese o depósito de proteínas insolúveis beta-fibrilares na matriz extracelular do(s) órgão(s) atingido(s). As formas mais comuns, que cursam com cardiomiopatia, são a amiloidose AL - associada a depósitos de fragmentos de cadeias leves monoclonais - e a amiloidose transtirretina "TTR" (proteína transportadora da tiroxina e retinol).

O atingimento exclusivamente cardíaco é raro, pois trata-se de uma doença sistémica, onde virtualmente todos os órgãos poderão ser atingidos.¹ Mas, mesmo quando as manifestações são multiorgânicas, geralmente predomina um quadro sindrômico, seja o cardíaco, o renal, o neurológico ou gastrointestinal, por serem os mais frequentemente atingidos.

Classicamente a miocardiopatia associada à amiloidose AL é, de todas, a que está associada a pior prognóstico, com sobrevivência média de seis meses, desde a instalação da sintomatologia.^{1,2} Contudo, com regimes mais

recentes de quimioterapia, nomeadamente desde a associação de bortezomib e ciclofosfamida, passando pelo transplante medular e, nalguns casos, o transplante cardíaco, têm demonstrado aumento da sobrevivência média e nalguns casos remissão da doença.¹⁻³

Continua a ser uma doença de difícil diagnóstico, principalmente nas fases iniciais, e só um elevado índice de suspeição permitirá diagnosticar precocemente estes doentes; facto descrito como determinante no aumento da sobrevida.

A terapêutica e prognóstico dependerão sempre da caracterização da proteína amiloide envolvida, doença subjacente, grau de envolvimento de outros órgãos e estágio da doença.

CASO CLÍNICO 1

Mulher de 57 anos, com antecedentes de bócio multinodular eutiroideu, apendicectomia, histerectomia por miomas e síndrome do canal cárpico unilateral operado



FIGURA 1. Padrão de microvoltagem em ECG nas derivações clássicas (doente 1 e 2) e padrão de pseudoenfarte nas pré-cordiais (doente 1).

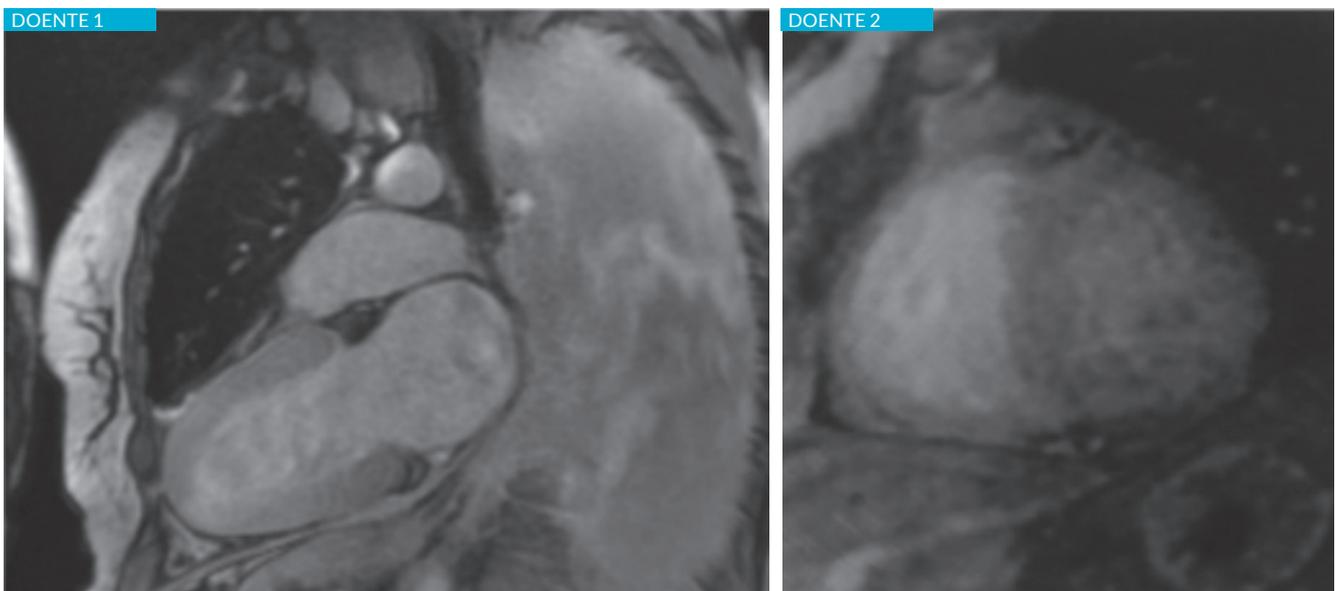
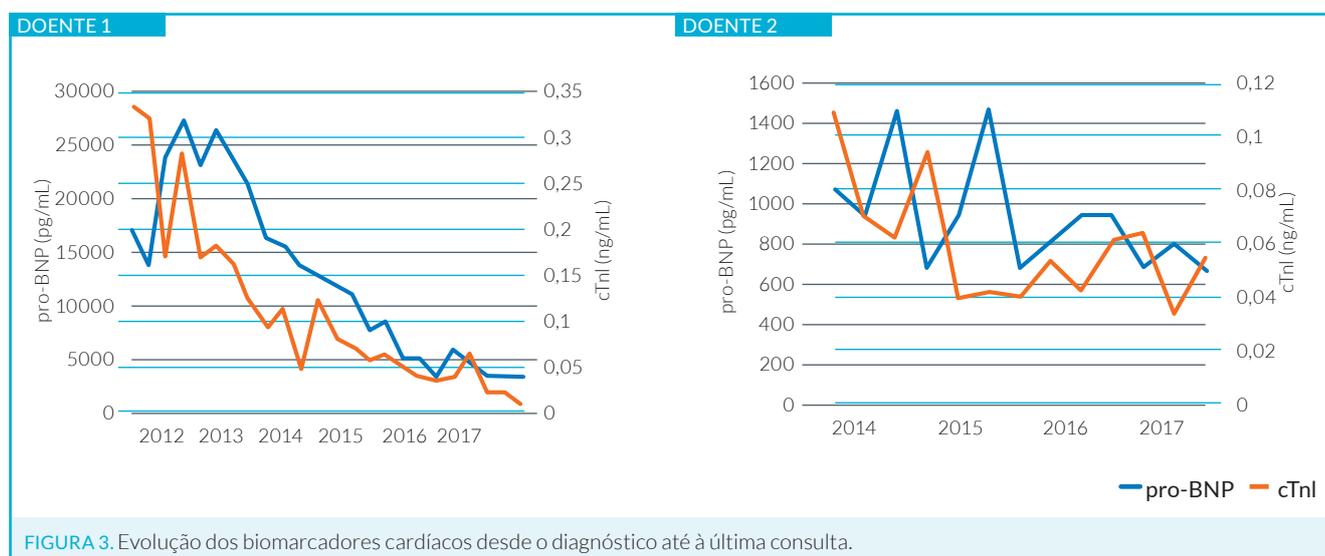


FIGURA 2. Realce tardio em RM cardíaca com padrão sugestivo de amiloidose cardíaca.



em janeiro de 2012, praticante regular de desporto. Sem medicação habitual.

Inicia quadro de dispneia de agravamento progressivo em fevereiro de 2012, sem outra sintomatologia associada. Teve um primeiro internamento em maio de 2012, no Hospital CUF Descobertas (HCD), por suspeita de tromboembolismo pulmonar, após viagem de avião de longo curso. Apura-se, na altura, apenas elevação dos d-dímeros e apesar de angiotomografia computadorizada (TC) pulmonar e cintigrafia de ventilação perfusão normais foi mantida a hipótese diagnóstica e a doente teve alta medicada com heparina de baixo peso molecular.

Por agravamento de cansaço, evoluindo para pequenos esforços, associado ao aparecimento de edemas periféricos e ortopneia, a doente foi readmitida em internamento, no HCD, cerca de um mês depois, apresentando-se nessa altura com sintomatologia compatível com IC congestiva classe IV NYHA e ECOG 3. Do estudo complementar verificou-se pro-BNP superior a 12,000 pg/mL e troponina I 0,28 ng/mL. Realiza eletrocardiograma que documenta padrão de baixa voltagem nas derivações clássicas e pseudoenfarte nas pré-cordiais (Fig. 1) e ecocardiograma com doppler onde se verifica dilatação biauricular, espessamento ventricular esquerdo com aumento do septo interventricular, fração de ejeção preservada e disfunção diastólica. Os achados sugestivos de miocardiopatia restritiva/infiltrativa foram confirmados posteriormente por ressonância magnética (RM) cardíaca com captação difusa e heterogénea do contraste a nível ventricular que no realce tardio sugeriu padrão de amiloidose (Fig. 2).

No Hospital CUF Infante Santo (HCIS) é feita biópsia endomiocárdica que foi positiva para proteína amiloide. A biópsia de gordura abdominal tinha sido negativa.

Documentou-se em imunofixação sérica gamapatia monoclonal IgG kappa (IgG 542 mg/dL; cadeias leves livres kappa no soro 2560 mg/L; índice kappa/lambda 399,38), proteinúria não nefrótica com predomínio de cadeias leves kappa (0,22 g/24 horas). A biópsia medular documentou presença de 25% de plasmócitos com restrição de cadeias kappa, negativa para depósito amiloide. Não havia anemia, doença renal, hipercalcemia ou doença óssea para suportar o diagnóstico de mieloma.

Neste contexto admitiu-se hipótese de insuficiência cardíaca (IC) por miocardiopatia restritiva infiltrativa por amiloidose AL estágio Mayo III, em contexto de gamapatia monoclonal IgG kappa.

Como terapêutica de suporte foi iniciada ivabradina (por intolerância aos β -bloqueantes por hipotensão), furosemida, espironalactona e metolazona nas doses toleradas pela doente. Inicia também heparina de baixo-peso-molecular por complicação de trombose venosa profunda extensa do membro inferior esquerdo.

Em julho de 2012 inicia, no HCD, quimioterapia com ciclofosfamida, bortezomib e dexametasona (CyBORd) com excelente resposta ao fim do primeiro ciclo, com redução superior a 90% das cadeias kappa livres séricas. Com esta resposta verificou-se também uma melhoria clínica significativa e que se traduziu na redução dos biomarcadores cardíacos (Fig. 3).

Manteve esta terapêutica com razoável tolerância sendo, após seis meses, referenciada à Unidade de Transplante Medular do IPOL, onde faz colheita eficaz de progenitores hematopoiéticos em dezembro de 2012.

Perante o diagnóstico e prognósticos reservados, a doente e família solicitaram uma segunda opinião que foi por nós articulada com o National Amyloidosis Cen-

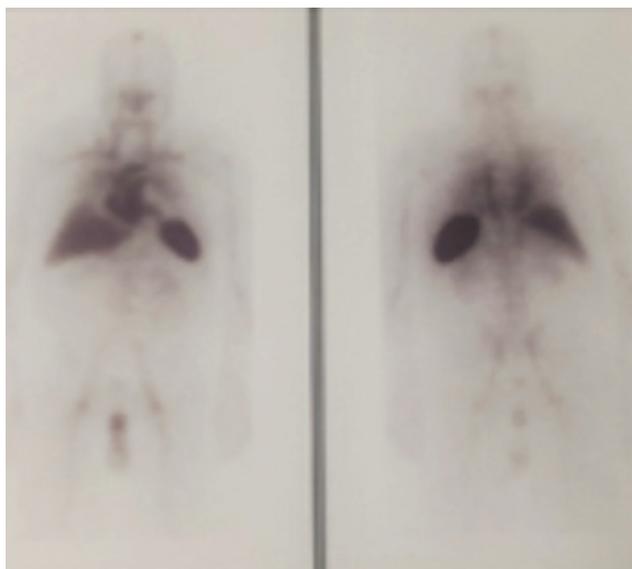


FIGURA 4. Cintigrafia SAP documentando captação esplênica (doente 2).

tre (NAC) em Londres, onde foi avaliada em fevereiro de 2013 com realização de cintigrafia ^{123}I -SAP (*serum amyloid P component*) que excluiu amiloidose visceral, extra cardíaca. O relatório elaborado confirmou o diagnóstico de amiloidose AL com envolvimento cardíaco exclusivo, apontou a boa resposta à terapêutica instituída e propôs manter quimioterapia ou realização de auto-transplante de medula ou ainda realização de transplante cardíaco seguido de transplante medular.

Já em Portugal é avaliada em consulta de Cirurgia Cardíaca, onde é considerado não haver naquele momento indicação para entrar em lista de transplante, por apresentar melhoria funcional.

Assim, em julho de 2013 a doente foi submetida a quimioterapia de alta dose com melfalano e autotransplante de medula, no IPOL, sem intercorrências *major* e com avaliações pós-alta, mantendo imunofixação negativa e doseamento de cadeias leves normal, que mantém desde então.

O ecocardiograma de controlo em 2016 (quatro anos após o início da terapêutica) documentou ausência de dilatação auricular, ventrículo esquerdo não dilatado e com paredes de espessura no limite superior do normal, boa função sistólica, disfunção diastólica moderada (padrão de pseudonormalização).

Mantém seguimento em Hemato-Oncologia e Medicina Interna no HCD, constatando-se melhoria clínica progressiva do quadro de IC, com descida consistente do biomarcador pro-BNP (Fig. 3).

Clinicamente encontra-se, atualmente, em classe I NYHA e ECOG 1. Está medicada com ivabradina 5 mg bid, furo-

semida 20 mg/dia e espironalactona 50 mg/dia, com possibilidade de redução progressiva da terapêutica.

CASO CLÍNICO 2

Homem de 69 anos, com antecedentes de nódulo tireoideu submetido a hemitiroidectomia, apendicectomia, tuberculose pulmonar na infância. Medicado habitualmente com clopidogrel e levotiroxina. Foi admitido no Serviço de Medicina do HCD em maio de 2013 por pneumonia do lobo médio. Referia história de “asma” nos últimos anos, associada ao esforço e edemas dos membros inferiores, vespertinos, sem ortopneia ou dispneia paroxística noturna. Seguido habitualmente em consulta de cardiologia noutro hospital, tinha realizado em 2012 ecocardiograma transtorácico que documentava dilatação da aurícula esquerda, aumento da espessura parietal do ventrículo esquerdo e do septo interventricular (13,8 mm) sem dilatação ou hipertrofia, fração de ejeção preservada e alterações compatíveis com disfunção diastólica. Em eletrocardiograma dessa altura verificava-se padrão de microvoltagem nas derivações clássicas (Fig. 1).

No presente internamento, clinicamente, apresentava edema bilateral dos membros inferiores até ao joelho, auscultação pulmonar compatível com pneumonia à direita e sintomas de IC classe III NYHA. Foi solicitado doseamento de pró-BNP e troponina I que se apresentaram elevados 1657 pg/mL e 0,16 ng/mL, respetivamente, com função renal preservada. Repetiu ecocardiograma transtorácico que documentou padrão restritivo, boa função sistólica, mantendo aumento da espessura do ventrículo e septo interventricular. Fez RM cardíaca no HCIS que confirmou a dilatação biauricular, realce tardio, sugerindo padrão compatível com amiloidose cardíaca (Fig. 2) e derrame pleural bilateral. Nesse internamento foi medicado com furosemida com melhoria sintomática.

Por proposta do médico assistente foi avaliado no NAC, em outubro de 2013, onde realiza exames, incluindo cintigrafia SAP (Fig. 4) que documentou infiltração amiloide no baço. A biópsia de gordura abdominal foi positiva para proteína amiloide AL *lambda* e o doseamento de cadeias leves livres *kappa* 6,8 mg/L, *lambda* 44 mg/L e razão k/l 0,15. A pesquisa de mutações nos genes da apolipoproteína A-I e TTR foi negativa. A imunofixação sérica foi negativa para paraproteína. Assim foi confirmado o diagnóstico de amiloidose AL sistémica com envolvimento esplênico e cardíaco estágio Mayo III, associada a discrasia plasmática *lambda*, sem aparente envolvimento de outros órgãos, nomeadamente renal, gastrointestinal e neurológico.

Neste contexto foi proposto tratamento com CyBorD, no HCD, tendo realizado três ciclos, até fevereiro de 2014, com tolerância e resposta favorável em termos de redução de cadeias leves e de melhoria da sintomatologia e biomarcadores cardíacos (Fig. 3).

Em 2016 foi reavaliado no NAC, tendo repetido cintigrafia SAP que documentou regressão parcial dos depósitos de proteína amiloide esplênica e uma taxa de resposta clonal (*lambda*) de 94%, melhoria da disfunção diastólica e dos biomarcadores cardíacos.

Quatro anos após o diagnóstico o doente encontra-se em classe I/II NYHA de IC, com ECOG 1, sem sinais de envolvimento de outros órgãos, com recuperação de qualidade de vida e aumento da tolerância ao esforço. Mantém vigilância regular por Hemato-Oncologia, Cardiologia e Medicina Interna com necessidades pontuais de ajuste de terapêutica de suporte, estando medicado com ivabradina 7,5 bid, furosemida 80 mg/dia, clopidogrel 75 mg, atorvasvatina 10 mg e levotiroxina 0,05 mg/dia.

DISCUSSÃO

A amiloidose AL é a forma mais prevalente desta doença no mundo, com cerca de 9 milhões de novos casos diagnosticados anualmente. É também aquela em cujo envolvimento cardíaco é mais frequente e habitualmente mais grave. A proteína amiloide, caracterizada por cadeias leves de imunoglobulinas, deposita-se na matriz extracelular e é produzida por células plasmáticas monoclonais.

As manifestações clínicas são variáveis, predominando a IC do coração direito, mas também a IC global, arritmias *de novo*, *angor*, síncope ou morte súbita.⁴

Os depósitos cardíacos envolvem o miocárdio e o tecido de condução, mas podem também ser encontrados na íntima, média ou adventícia do epicárdio, artérias coronárias endomiocárdicas, válvulas cardíacas e pericárdio. O depósito extenso em artérias coronárias pode conduzir ao aparecimento de sintomatologia anginosa com angiografia coronária normal.⁴

Um outro achado frequente nestes doentes é a hipotensão ortostática por disfunção autonómica ou envolvimento neurovegetativo, e que tem implicações na terapêutica de suporte. Por norma, β -bloqueantes, inibidores de enzima de conversão de angiotensina ou antagonistas dos recetores da aldosterona estão contraindicados por intolerância. Verificou-se este facto na primeira doente na tentativa de introduzir β -bloqueante. Contudo, em ambos os casos, a ivabradina, por não

interferir no perfil tensional, foi bem tolerada e contribuiu para o controlo eficaz da sintomatologia de IC, associada aos diuréticos furosemida e espironalactona.

O mieloma múltiplo e a macroglobulinémia de Waldenström são as duas doenças que mais estão associadas a este tipo de amiloidose, contudo, outras gamopatias monoclonais e linfomas poderão também estar implicados.^{2,5}

Quando este órgão está comprometido verifica-se que o predomínio de cadeias leves *lambda* existe em cerca de 70% dos casos. O predomínio de cadeias *kappa* é mais frequentemente observado nos casos de amiloidose cardíaca AL associada ao mieloma múltiplo.⁵

Nos dois casos apresentados, nenhum dos doentes reunia critérios de diagnóstico para mieloma, ficando subjacentes os diagnósticos de gamapatia monoclonal IgG *kappa* no primeiro caso e discrasia plasmática *lambda* no segundo.

O componente monoclonal pode ser detetado por imunofixação e/ou imunoelectroforese sérica e/ou urinária em 80% - 90% dos doentes. A plasmocitose medular está presente em mais de 50% dos doentes. Assim, na amiloidose AL a imunofixação sérica e urinária e os doseamentos de cadeias leves livres e imunoglobulinas, bem como a biópsia medular, são essenciais para diagnóstico complementar e rastreio de mieloma.^{2,3}

Desde 2005, foram definidos os critérios de consenso para envolvimento de órgão na amiloidose AL.⁶ O envolvimento cardíaco definiu-se por eletrocardiograma de baixa voltagem nas derivações dos membros ou padrão de pseudoenfarte, associado a aumento da espessura da parede ventricular no fim da diástole (superior a 12 mm) por ecocardiografia, sem outra causa cardíaca óbvia; associado ainda a um aumento do NT-proBNP (superior a 332 ng/L), na ausência de doença renal.⁷ A combinação destes critérios apresenta sensibilidade de (72% a 79%) e especificidade de (91% a 100%).⁴ Apesar do elevado índice de suspeição está também recomendada a realização de RM cardíaca que confirmará ou não os achados ecocardiográficos, e que por contraste com realce tardio demonstra habitualmente um padrão específico.⁶ Em centros onde disponível, a cintigrafia SAP permitirá avaliar o grau de envolvimento sistémico da amiloidose.

Note-se que no segundo caso o doente apresentava já critérios eletrocardiográficos e ecocardiográficos pelo menos um ano antes do diagnóstico. Por outro lado, uma das primeiras manifestações, embora mais inespecífica, da amiloidose, como a síndrome do canal cárpico, podem

anteceder, em meses ou anos, a sintomatologia de IC, como terá sido provavelmente o caso da primeira doente.

A biópsia da gordura abdominal, reto, glândulas salivares *minor* ou órgão suspeito, são o *gold standard* para confirmação da doença e caracterização da proteína envolvida.

O modelo prognóstico para a amiloidose cardíaca proposto pela clínica Mayo em 2004, através dos biomarcadores pro-BNP e troponina I, permite definir três grupos de risco: elevado (estádio III – elevação dos dois biomarcadores); intermédio (estádio II – elevação de um biomarcador) e baixo (estádio I – sem elevação de biomarcadores). Este modelo foi revisto em 2012, associando-se a diferença entre as cadeias leves livres envolvidas e não envolvidas como < ou > a 18 mg/dL, o que levou à inclusão de um estágio IV onde todas estas alterações estão presentes. A estes níveis de risco associa-se um prognóstico de mortalidade a um ano, que para os doentes apresentados (ambos em estágio IV ou antigo III) seria superior a 60%, com média de sobrevivência de cinco meses e sobrevivência aos cinco anos de 15%.^{8,9}

Os regimes de quimioterapia mais recentes, mormente com a introdução da ciclofosfamida associada ao bortezomib e dexametasona, bem como o transplante medular em doentes elegíveis, vieram alterar o prognóstico destes doentes quando a resposta hematológica é favorável.¹⁰⁻¹² Ao contrário do que se poderia supor, uma resposta hematológica favorável poderá permitir também a normalização cardíaca com sinais de desaparecimento/reabsorção dos depósitos amiloides, e este fator correlaciona-se de forma positiva com a sobrevivência.¹²⁻¹⁴

Nos doentes apresentados, a boa resposta foi verificada em termos hematológicos com remissão total (pós-transplante) no primeiro caso ou muito elevada no segundo caso, associando-se melhoria sintomática, redução dos biomarcadores cardíacos e alterações no ecocardiograma doppler e cintigrafia SAP que documentaram de forma direta ou indireta a redução dos depósitos de proteína amiloide.

Assim, na amiloidose AL a sobrevivência dependerá essencialmente da extensão e grau de envolvimento orgânico, bem como da resposta hematológica à terapêutica. O diagnóstico precoce é essencial, bem como o reconhecimento por parte dos clínicos de sinais sugestivos da doença nos seus estádios iniciais - como nestes casos - de envolvimento cardíaco.

AGRADECIMENTOS: Os autores desejam agradecer ao Instituto Português de Oncologia de Lisboa (IPOL) e ao National Amyloidosis Centre (NAC), cuja disponibi-

dade e conhecimentos permitiram sempre um trabalho em parceria que contribuiu seguramente para o sucesso terapêutico destes doentes.

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse na realização do presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não houve qualquer fonte de financiamento na realização do presente trabalho.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS: Os autores declaram que os procedimentos seguidos na elaboração do presente trabalho estão em conformidade com as normas das comissões de investigação clínica e de ética, bem como da declaração de Helsínquia e da Associação Médica Mundial.

CONFLICTS OF INTEREST: The authors declare that they have no conflicts of interest.

FINANCIAL SUPPORT: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

CONFIDENTIALITY OF DATA: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

PROTECTION OF HUMAN AND ANIMAL SUBJECTS: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

REFERÊNCIAS

1. Libby P, Bonow R, Mann DL, Zipes DP, Braunwald E, editors. Braunwald Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.
2. Kyle RA, Gertz MA. Primary Systemic Amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol.* 1995;32:45-59.
3. Wechalekar AD, Hawkins PN, Gillmore JD. Perspectives in treatment of AL amyloidosis. *Br J Haematol.* 2008;140:365-77.
4. Falk RH: Diagnosis and management of the cardiac amyloidosis, *Circulation.* 2015;112:2047-60.
5. Lachmann HJ, Gallimore R, Gillmore JD, Carr-Smith HD, Bradwell AR, Pepys MB, et al. Outcome in systemic AL amyloidosis in relation to changes in concentration of circulating free immunoglobulin light-chains following chemotherapy. *Br J Haematol.* 2003; 122: 78-84.
6. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, Fermand JP, Hazenberg BP, Hawkins PN, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloi-

- dosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, *Am J Hematol*. 2005;79:319-28.
7. Cueto-Garcia L, Rennder GS, Kyle RA, Wood DL, Seward JB, Naessens J, et al. Echocardiographic findings in systemic amyloidosis: spectrum of cardiac involvement and relation to survival. *J Am Coll Cardiol*. 1985;6:737-43.
 8. Kumar SK, Gertz MA, Lacy MQ, Dingli D, Hayman SR, Buadi FK, et al. Recent improvements in survival in primary systemic amyloidosis and the importance of an early mortality risk score. *Mayo Clin Proc*. 2012;86:12-8.
 9. Kumar SK, Gertz MA, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol*. 2012;30:989-95.
 10. Venner CP, Lane T, Foard D, Rannigan L, Gibbs SD, Pinney JH, et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression-free survival. *Blood*. 2012;119:4387-90.
 11. Dispenzieri A, Seenithamby K, Lacy MQ, Kumar SK, Buadi FK, Hayman SR, et al. Patients with immunoglobulin light chain amyloidosis undergoing autologous stem cell transplantation have superior outcomes compared with patients with multiple myeloma: a retrospective review from a tertiary referral centre. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:1302-7.
 12. Wechalekar AD, Schonland SO, Kastritis E, Gillmore JD, Dimopoulos MA, Lane T, et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. *Blood*. 2013;121:3420-7.
 13. Syed IS, Glockner JF, Feng D, Araoz PA, Martinez MW, Edwards WD, et al. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3:155-64.
 14. Fitzgerald B, Bashford J, Scalia G. The return of the normal heart: Resolution of cardiac amyloidosis after bone marrow transplantation. *Heart Lung Circ*. 2013;2:655-60.