

UM CASO SUSPEITO DE DISFUNÇÃO CARDÍACA

A SUSPICIOUS CASE OF HEART DYSFUNCTION

David Torres Marcos¹, Ludovic Ventura¹, Raquel Portela¹, Mário Esteves¹, Laurinda Leitão²

¹ Internos de Formação Específica de Medicina Geral e Familiar, USF Planalto, ACES Lezíria – Santarém

² Assistente Graduada em Medicina Geral e Familiar, USF Planalto, ACES Lezíria – Santarém

Autor de contacto: David Torres Marcos

705092@arslvt.min-saude.pt / Rua António Bastos, nº 2 – São Bento, 2005-193 Santarém

Resumo

Enquadramento: As fibrilhas de amiloide são polímeros de proteínas implicadas em vários processos fisiológicos. Quando existe acumulação de fibrilhas de amiloide defeituosas ocorre uma patologia denominada amiloidose. Esta pode ter vários subtipos.

Descrição do caso: Os autores descrevem o caso de um homem de 78 anos, independente na sua vida diária, que procurou a unidade de saúde queixando-se de dispneia agravada nos últimos meses. Este doente é seguido regularmente nesta unidade, apresentando os seguintes antecedentes pessoais: insuficiência cardíaca congestiva classe III da NYHA, hiperuricemia, fibrilhação auricular permanente, hipertensão essencial controlada e derrame pleural espontâneo dois meses antes. No exame físico, suspeitou-se de um derrame pleural à direita, pelo que foi referenciado para o serviço de urgência hospitalar. Em consequência desta referência, foi internado num serviço de Medicina Interna para investigação etiológica. No decurso do internamento, foram feitos múltiplos exames complementares de diagnóstico, nomeadamente: estudos analítico e imagiológicos. Após dois meses de internamento, melhora sintomática e exames complementares de diagnóstico se terem mostrado inconclusivos, o doente teve alta hospitalar. Posteriormente, em consulta de Cardiologia, foi-lhe pedida ressonância magnética cardíaca por suspeita de patologia sistémica. Este exame revelou sinais muito sugestivos de amiloidose cardíaca. Perante este resultado, o doente foi novamente referenciado ao serviço hospitalar que o acompanhou no primeiro internamento para investigação adicional de uma possível amiloidose. Foi realizada biópsia de gordura abdominal, cujo resultado sugeria diagnóstico de amiloidose. Posteriormente, e após estudos adicionais em consulta de Hematologia, excluiu-se amiloidose sistémica e estabeleceu-se o diagnóstico definitivo de amiloidose cardíaca.

Discussão: Perante um quadro clínico, a hipótese diagnóstica mais robusta sustenta-se pela lei das probabilidades. Contudo, existem exceções que contradizem esta lei, constituindo verdadeiros desafios diagnósticos.

Nas situações clínicas raras, a abordagem multidisciplinar é imprescindível, sendo a análise holística em Medicina Geral e Familiar o ponto de partida para este processo.

Abstract

Introduction: Amyloid fibrils are polymers of proteins involved in various physiological processes. When there is an accumulation of defective amyloid fibrils, a condition called amyloidosis occurs. This can have several subtypes.

Case Report: The authors report a case of a 78-year-old male, independent in his daily life, came to the medical center complaining of aggravating dyspnea in the last months. He has consultations regularly in his medical center with this history: congestive heart failure NYHA class III, hyperuricemia, permanent atrial fibrillation, controlled essential hypertension and a pleural effusion two months earlier. In physical examination we suspected a right pleural effusion. He was sent to hospital's emergency room for guidance. There he was admitted and stayed for 2 months in investigation regarding etiology of these pleural effusions. The pleural fluid and blood were analyzed, as well as thoracic-abdominal-pelvic CT scans were ordered to further investigate, among other exams. Nothing was found. A few months later he had another pleural effusion in a consultation and a cardiac magnetic resonance was ordered showing very typical signs of cardiac amyloidosis. Later we sent the patient to hospital for further investigation of a possible systemic amyloidosis, with an abdominal fat biopsy that concluded for the most likely diagnosis of amyloidosis. The patient is currently under further specification of amyloidosis type.

Discussion: In family medicine we tend to think first of the most likely diagnosis for our patient's complaints. However, sometimes, the investigation should consider other rare causes for recurrent problems. A family physician is in the front line to think of the patients as a whole, both along time and also general physiology.

Palavras-chave:
amiloidose cardíaca;
derrame pleural;
diagnóstico

Keywords:
cardiac amyloidosis;
pleural effusion;
diagnosis



Introdução

A amiloidose é uma doença sistémica caracterizada pela agregação tecidual de depósitos de fibrilhas amilóides¹. Estes agregados adquirem uma conformação de β -pleated sheets¹ comprometendo a função dos tecidos e órgãos em causa (nomeadamente: coração, fígado, rins, pele, olhos, pulmões, sistema nervoso).²

O subtipo de amiloidose pode ser determinado de acordo com as proteínas envolvidas na formação destas mesmas fibrilhas, sendo as mais comuns: as cadeias leves (amiloidose AL ou primária); a proteína amiloide tipo A sérica (amiloidose AA ou secundária); a transtirretina mutante (ATTR ou autossómica dominante); a transtirretina wilde type (amiloidose ASS ou senil).^{3,4}

O foco deste trabalho será a amiloidose cardíaca. A mesma resulta de depósitos amilóides a nível do tecido cardíaco, responsáveis pelo aumento da rigidez cardíaca e, consequentemente comprometimento da sua função.⁵ A maioria dos casos de atingimento cardíaco verifica-se na amiloidose AL.⁶ A amiloidose ATTR também tem manifestação cardíaca, mas, em Portugal, a mutação característica está sobretudo associada ao desenvolvimento de alterações neurológicas. A amiloidose ASS é essencialmente cardíaca, surgindo habitualmente em idades mais avançadas (acima dos 70 anos). As formas de atingimento cardíaco são raras na amiloidose AA.³

As manifestações clínicas da amiloidose cardíaca são pouco específicas, podendo incluir: insuficiência cardíaca; insuficiência renal; disfunção sistólica do ventrículo esquerdo com edemas periféricos; disfunção ventricular direita e ascite associada; fibrilhação auricular; toracalgia.^{6,7} Assim sendo, o diagnóstico de amiloidose cardíaca é muitas vezes tardio, sendo necessário um elevado índice de suspeição para seu reconhecimento. Alguns achados clínicos que podem contribuir para um diagnóstico mais célere, incluem: hipertrofia ventricular esquerda não explicada; insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e padrão restritivo; hipertrofia ventricular esquerda em ecocardiograma acompanhada de electrocardiograma com baixa voltagem; disfunção de outros órgãos.⁸

A ressonância magnética cardíaca permite reconhecer, de forma não invasiva, envolvimento cardíaco pela amiloidose,⁹ mas o diagnóstico definitivo requer sempre

determinação histológica com biópsia, determinando o subtipo de depósitos amilóides e contribuindo para um tratamento mais dirigido.⁶

A manutenção da função cardíaca é feita com recurso a diuréticos e antiarrítmicos e, nalguns casos seleccionados, implantação de CDI.¹

O tratamento passa essencialmente pelo alívio sintomático e tratamento da doença subjacente. Na amiloidose AL, o tratamento passará por quimioterapia ou transplante autólogo de stem cells.¹⁰ Na amiloidose ATTR, a transplantação hepática constituirá a base do tratamento¹¹ (outro tratamento disponível a nível Europeu inclui o uso de tafamidis - uma molécula estabilizadora da transtirretina).¹² Já na amiloidose ASS, o tratamento é apenas sintomático, sendo de ponderar transplantação cardíaca em doentes mais jovens (<65 anos)¹².

Descrição do caso

Apresenta-se a seguir o caso de um senhor de 78 anos, casado (família nuclear), que é independente nas atividades de vida diária (pontuação de 100 na escala de Barthel). Como antecedentes pessoais apresenta: insuficiência cardíaca classe III da NYHA, hiperuricemia, fibrilhação auricular permanente, hipertensão arterial essencial controlada, dislipidemia, doença renal crónica de provável etiologia multifactorial, gastrite crónica não atrófica e angiectasias gástricas, pólipos do colon, doença refluxo gastroesófago, anemia normocítica e normocrómica, doença hemorroidária e hiperplasia benigna da próstata. Tem antecedentes cirúrgicos de reparação de hernia inguinal (2018), excisão de lesão benigna da corda vocal esquerda (2018), amigdalectomia e remoção de cataratas. Medicado habitualmente com: bisoprolol 2.5 mg, um por dia; tansulosina, 0.4 mg, um por dia; furosemida, 40 mg, dois por dia; apixabano 2.5 mg, dois por dia; alopurinol, 100 mg, um por dia; pantoprazol, 40 mg, um por dia; lisinopril, 5 mg, um por dia; espironolactona, 25 mg, um por dia e atorvastatina, 10 mg, um por dia. Não tem hábitos alcoólicos ou tabágicos. Sem antecedentes familiares relevantes.

O utente era habitualmente seguido em consultas de vigilância de seis em seis meses no centro de saúde, hospital e clínica particular pelos motivos supracitados.

Em 2017, teve episódio de descompensação de insuficiência cardíaca a qual originou internamento por derrame pleural, aparentemente espontâneo. Teve alta após estabilização. Passado um mês recorreu à nossa unidade de saúde familiar com dispneia agravada nos últimos dias. Apresentava-se com tiragem supraclavicular e claro esforço respiratório. A auscultação cardíaca não tinha alterações relevantes. Na auscultação pulmonar tinha murmúrio vesicular abolido na metade inferior do hemitórax direito e expansibilidade diminuída no mesmo lado. A tensão arterial era de 138/77 mmHg na melhor de três medições. Tinha ainda edema dos membros inferiores até ao joelho com sinal de Godet positivo. Suspeitou-se de derrame pleural à direita e referenciou-se ao serviço de Urgência. Nesse mesmo dia, fica internado e permaneceu em investigação durante dois meses. No raio-X tórax apresentava: “Derrame pleural à direita com atelectasia total do lobo inferior direito”.

No decurso do internamento, foram realizados estudos analítico e imagiológicos que a seguir apresentamos:

Hemograma			
Eritrócitos	4.37	X 10E12/L	4.50 - 5.50
Hemoglobina	11.2	g/dL	13.0 - 17.0
Hematócrito	35.00	%	40.00 - 50.00
V.G.M.	80.1	fL	83.0 - 101.0
H.G.M.	25.6	pg	27.0 - 32.0
C.H.G.M.	32.0	g/dL	31.5 - 34.5
RDW (CV)	16.10	%	11.60 - 14.00
Leucócitos	5.8	X 10E9/L	4.0 - 10.0
Neutrófilos	73.9 (4.3)	%	2.0 - 7.0
Linfócitos	17.8 (1.0)	%	1.0 - 3.0
Monócitos	6.6 (0.4)	%	0.2 - 1.0
Eosinófilos	1.2 (0.1)	%	0.0 - 0.5
Basófilos	0.5 (0.0)	%	0.0 - 0.1
Plaquetas	114	X 10E9/L	150 - 400
Tempo de Protrombina	23.80	segundos	10.00 - 13.00
Taxa de Protrombina	38.00	%	80.00 - 124.00
INR	1.90		0.88 - 1.12
Tempo Tromb. Parcial Activada (APTT) (método: Coagulométrico)	41.30	segundos	25.00 - 35.00
TTPA Ratio	1.42		0.80 - 1.20

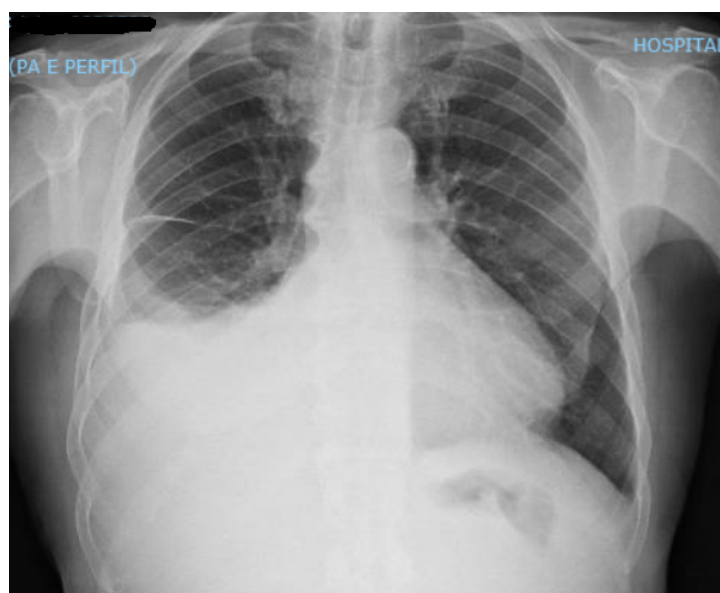


Figura 1: Raio-X tórax utente num dos 3 episódios de urgência com derrame pleural direito.

Glucose	90	mg/dL	83 - 110
Ureia	56.7	mg/dL	18.0 - 55.0
Creatinina	1.3	mg/dL	0.7 - 1.3
Ionograma			
Cl - (Cloretos)	100	mEq/L	98 - 107
Na - (Sódio)	142	mEq/L	136 - 145
K - (Potássio)	3.2	mEq/L	3.5 - 5.1
Proteínas totais	7.6	g/dL	6.2 - 8.1
Albumina	4.7	g/dL	3.2 - 4.6
Bilirrubina total	1.5	mg/dL	0.2 - 1.2
Bilirrubina directa	0.6	mg/dL	0.0 - 0.5
GOT/AST - (aspartato aminotransferase)	24	U/L	5 - 34
GPT/ALT - (alanina aminotransferase)	19	U/L	< 55
Fosfatase alcalina	92	U/L	40 - 150
LDH - (Desidrogenase láctica)	183	U/L	125 - 220
gama-GT - (gama glutamil transferase)	137	U/L	12 - 64
PCR - (Proteína C Reactiva)	0.13	mg/dL	< 0.50
Função tireoideia	normal		
Eletroforese de proteínas	normal		
Vitamina B12 e ácido fólico	normal		
Marcadores tumorais	normal		
HIV 1+2-, Ac. +Ag P24	Negativo		



Exame Sumário de Urina			
pH	6.0		
Densidade	1.005		
Glicose	-		
Proteínas	-		
Bilirrubina	-		
Urobilinogenio	+-		
Hemoglobina	-		
Corpos Cetonicos	-		
Exame Microscopico do Sedimento			
Celulas Epiteliais de Descamacao	Raras		
Leucocitos/campo	<1		
Prova de Rosa Bengala	negativa		
IPHA	negativa		
Apolipoproteina B	Normal		
Factores Reumatodes	Normal		
IgG - (Imunoglobulina G)	Normal		
IgA - (Imunoglobulina A)	Normal		
IgM - (Imunoglobulina M)	normal		
Hepatite C	Negativo		
Hepatite B	negativo		
Ac. Anti Citrulina	negativo		
Anti ds-UNA (EIA)	Negativo		
Ac.anti-nucl. e citopl.(ANA)	Negativo		
Ac.anti-transglutaminase	Negativo		
Ac. anti-gliadina	Negativo		

Tabela 1: Resultados de análises da investigação hospitalar feita em 2017

Também realizou tomografias axiais computadorizadas (torácica, abdominal e pélvica) que revelaram as seguintes alterações: “Derrame pleural bilateral em cavidade livre, com maior expressão à direita, discreto derrame pericárdico, ligeira ascite periepática, periesplénica e no escavado pélvico.”

No ecocardiograma apresentava: “Hipertrofia concêntrica de grau moderado com *strain* longitudinal, com padrão de *apical sparing* a enquadrar no contexto clínico. Disfunção diastólica com aumento das pressões de enchimento.

Regurgitação mitral e tricúspide ligeira a moderada – hipertensão pulmonar moderada.” A endoscopia digestiva alta não apresentou alterações relevantes. A colonoscopia, ecografia prostática e endoscopia digestiva alta não tinham alterações significativas. Na ressonância magnética abdominal superior e pélvica salienta-se: “Derrame nos seios costofrénicos posteriores, mais volumoso à direita.”

Em outubro de 2017 foi pedida uma ressonância magnética cardíaca em contexto de consulta de Cardiologia que revelou: “Ventrículo esquerdo com paredes de espessura aumentada e função sistólica ligeiramente deprimida, com alterações do sinal fortemente sugestivas de amiloidose cardíaca. Há dilatação bi-auricular com possível atingimento parietal destas câmaras. Derrame pericárdico de pequenas dimensões circunferencial. Derrame pleural direito volumoso e esquerdo de pequenas dimensões.”

Este resultado implicou posterior acompanhamento pelo serviço de Medicina Interna do Hospital de referência para continuar investigação. Foram colocadas duas hipóteses diagnósticas: amiloidose cardíaca vs amiloidose sistémica. Pediram-se: biópsias da gordura abdominal e osteomedular; proteinograma electroforético sérico; doseamento de imunoglobulinas séricas; imunofixação sérica; doseamento de cadeias leves livres séricas, com ratio K/ Lambda livre normal; avaliação das proteínas da urina de 24 horas com doseamentos de cadeias leves kappa e lambda; pesquisa de proteína de Bence-Jones e imunofixação urinária; medulograma.

Os resultados destes exames excluíram a hipótese diagnóstica de amiloidose sistémica.

Assumiu-se então o diagnóstico de amiloidose cardíaca senil (amiloidose ATTR wt). Atualmente, o doente está a aguardar por autorização do INFARMED para uma terapêutica inovadora, o AG10.

Discussão

Os derrames pleurais podem ter várias etiologias. No entanto, as causas mais frequentes incluem: agravamento da insuficiência cardíaca, pneumonia, neoplasias malignas ou embolismos pulmonares. Neste caso concreto, pelo facto de o doente ter insuficiência cardíaca, a hipótese diagnóstica mais robusta foi a de agravamento desta

patologia de base. A ocorrência de várias recidivas de derrame pleural num breve espaço temporal levantou suspeita de outras hipóteses diagnósticas. Após exclusão de patologia cardíaca estrutural, com a realização de ecocardiograma, optou-se por realizar ressonância magnética cardíaca, que foi sugestiva de diagnóstico de amiloidose. Em investigação posterior, para diferenciação diagnóstica entre amiloidose localizada ou sistêmica, a mesma foi conclusiva de amiloidose cardíaca senil (amiloidose ATTR wt).

A terapêutica para este tipo de amiloidose passa numa fase inicial por tratamento sintomático. Posteriormente, pode considerar-se a necessidade de um cardiodesfibrilhador implantável. Na atualidade, encontram-se em fase de

ensaio estudos com alguns fármacos que atuam a nível genético e também a nível das fibrilhas de amiloide. No caso do doente referido neste artigo, este encontra-se a aguardar autorização do INFARMED para início de terapia com o composto AG10 (desenhado para replicar a variante normal do gene TTR, considerada uma mutação de resgate, no sentido de estabilizar a estrutura das fibrilhas).

O caso clínico relatado é exemplar de um percurso diagnóstico complexo, moroso e com envolvimento de uma equipa multidisciplinar, realçando-se o valor primordial do médico de família como elo de ligação entre os diferentes profissionais de saúde envolvidos neste processo.

Bibliografia:

1. Witteles RM. Cardiac Amyloidosis - American College of Cardiology [Internet]. 2016
2. COHEN A, Kyle RA. History of amyloidosis. J Intern Med [Internet]. 1992 Dec 1 232(6):509–10.
3. Rapezzi C, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Gallelli I, Lorenzini M, et al. Transthyretin-related amyloidosis and the heart: A clinical overview [Internet]. Vol. 7, Nature Reviews Cardiology. Nat Rev Cardiol; 2010. p. 398–408.
4. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidosis. N Engl J Med [Internet]. 1997 Sep 25;337(13):898–909.
5. Desai H V., Aronow WS, Peterson SJ, Frishman WH. Cardiac amyloidosis: Approaches to diagnosis and management [Internet]. Vol. 18, Cardiology in Review. Cardiol Rev; 2010. p. 1–11.
6. Halwani O, Delgado DH. Cardiac amyloidosis: An approach to diagnosis and management [Internet]. Vol. 8, Expert Review of Cardiovascular Therapy. Expert Reviews Ltd.; 2010. p. 1007–13.
7. Wechalekar AD, Goodman HJB, Lachmann HJ, Offer M, Hawkins PN, Gillmore JD. Safety and efficacy of risk-

adapted cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. Blood [Internet]. 2007 Jan 15;109(2):457–64.

8. Jorge AJL, Ávila DX de, Vilar EG, Ribeiro ML, Bruno KEH, Pires AC. Cardiac Amyloidosis with Heart Failure and Middle Range Ejection Fraction. Int J Cardiovasc Sci [Internet]. 2018; 31(4):457–60.

9. Maceira AM, Joshi J, Prasad SK, Moon JC, Perugini E, Harding I, et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. Circulation [Internet]. 2005 Jan 18;111(2):186–93.

10. Shah KB, Inoue Y, Mehra MR. Amyloidosis and the heart: A comprehensive review [Internet]. Vol. 166, Archives of Internal Medicine. Arch Intern Med; 2006. p. 1805–13.

11. Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE, Bybee A, Gilbertson JA, Gillmore JD, et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. N Engl J Med [Internet]. 2002 Jun 6; 346(23):1786–91.

12. Fernandes A, Caetano F, Almeida I, Paiva L, Gomes P, Mota P, et al. Amiloidose cardíaca - abordagem diagnóstica, a propósito de um caso clínico. Rev Port Cardiol. 2016 May 1;35(5):305.e1–305.e7.