

Amiloidose Cardíaca do Tipo Selvagem (ATTRwt) e Regurgitação Aórtica em um Paciente com Leucemia Mielomonocítica Aguda: Uma Combinação Atípica

ATTRwt Cardiac Amyloidosis and Aortic Regurgitation in a Patient with Acute Myelomonocytic Leukemia: an Unusual Combination

Diego Chemello,¹  Patricia Chagas,¹  Camila Sales Fagundes,¹  Juliana Chiodelli Salvador,¹ Marcelo Tavares² 

Universidade Federal de Santa Maria,¹ Santa Maria, RS – Brasil

Universidade Federal da Paraíba,² João Pessoa, PB – Brasil

Introdução

A amiloidose sistêmica é uma doença multissistêmica relativamente rara causada pela deposição de proteínas com enovelamento anômalo em diversos tecidos e órgãos. A amiloidose cardíaca (AC) é reconhecida como uma causa subjacente de espessamento da parede ventricular esquerda, insuficiência cardíaca e arritmia com apresentação clínica variável. O diagnóstico clínico de acometimento cardíaco na amiloidose é desafiador, exigindo uma investigação diagnóstica centrada no paciente de forma a garantir um diagnóstico apropriado.^{1,2}

Embora a amiloidose tenha sido associada a diversos distúrbios malignos, sua associação com a leucemia é bastante incomum.³⁻⁵ Além disso, observa-se uma relação entre a AC e a doença cardíaca valvular, especialmente a estenose aórtica (EA).⁶ A associação entre a AC do tipo selvagem (AC ATTRwt) e a regurgitação aórtica (RA) em um paciente com leucemia mielomonocítica (LMM) aguda é única e não foi descrita até o momento.

Descrição

Um paciente do sexo masculino de 72 anos de idade, hipertenso, com diagnóstico de LMM aguda, foi encaminhado à emergência com desconforto torácico recente em repouso e sinais de congestão pulmonar leve. Na apresentação, o exame físico revelou pressão arterial de 195/62 mmHg, frequência cardíaca de 96 bpm, frequência respiratória de 26 movimentos por minuto e saturação de oxigênio de 90%. Foi também observada distensão venosa jugular e estertores bilaterais. A ausculta cardíaca revelou

um galope S3 e sopro diastólico na posição aórtica. Ao eletrocardiograma (ECG), foi observado ritmo sinusal sem sinais de alterações do segmento ST ou anormalidades da onda T (Figura 1A). A troponina cardíaca era de 2.025 ng/L (referência de 58 ng/L). O paciente iniciou o tratamento da síndrome coronária aguda (SCA) sem supradesnivelamento do segmento ST. Após a estabilização clínica, o paciente foi submetido a um angiograma coronário, que revelou lesão crítica no aspecto proximal da artéria descendente anterior esquerda e no tronco da coronária esquerda (Figura 1B, Vídeo Suplementar 1). Ambas as lesões foram tratadas com stents liberadores de fármacos, com sucesso (Figura 1C, Vídeo Suplementar 2).

O histórico médico anterior do paciente foi caracterizado por LMM aguda, tratada com decitabina durante um período de 18 meses, apresentando boa resposta clínica. Outros medicamentos incluíram losartana duas vezes ao dia (50 mg), hidroclorotiazida uma vez ao dia (25 mg) e rosuvastatina uma vez ao dia (10 mg). Durante sua admissão, os exames laboratoriais mostraram hemoglobina de 9,5 g/dL, plaquetas de 172.000/mm³ e contagem de leucócitos de 6.560/mm³, com 9% de formas imaturas. Um ecocardiograma transtorácico foi realizado para estratificação de risco pós-SCA, revelando achados sugestivos de AC: espessamento concêntrico das câmaras cardíacas, com comprometimento funcional diastólico grau 2. A fração de ejeção foi de 53% e o strain longitudinal global foi de -15,9%, com magnitude do strain preservada exclusivamente no ápice (padrão tipo apical sparring) (Figura 2A). Além disso, havia espessamento valvar aórtico com RA moderada (Figura 2B).

Foi então iniciado investigação para a presença AC. Não havia evidências de proteína monoclonal. O ensaio de cadeia leve livre sérica (sFLC) revelou uma proporção normal de cadeia leve livre kappa e lambda (0,77, considerando uma taxa de filtração glomerular de 52 ml/min). A eletroforese de imunofixação sérica (SIFE) e urinária (UIFE) revelou ausência de proteína monoclonal.

O paciente foi submetido a uma tomografia computadorizada por emissão de fóton único cardíaco com tecnécio-pirofosfato (Tc-PYP SPECT), que revelou captação cardíaca igual à captação óssea do gradil costal (escala visual de grau 2, conforme descrita por Perugini et al.⁷). A análise quantitativa revelou uma razão de captação do coração para o pulmão contralateral (H/CL) de 1,5 na primeira hora e 1,3 na terceira hora (Figura 2C).

Palavras-chave

Amiloidose; Insuficiência da Valva Aórtica; Leucemia Mielomonocítica Aguda

Correspondência: Diego Chemello •

Universidade Federal de Santa Maria. Av. Presidente Vargas, 2084. CEP: 97015-51. Santa Maria, RS – Brasil

E-mail: chemello.diego@gmail.com

Artigo recebido em 27/11/2024; revisado em 27/11/2024; aceito em 26/01/2025

Editor responsável pela revisão: Marcelo Tavares

DOI: <https://doi.org/10.36660/abcimg.20240127>

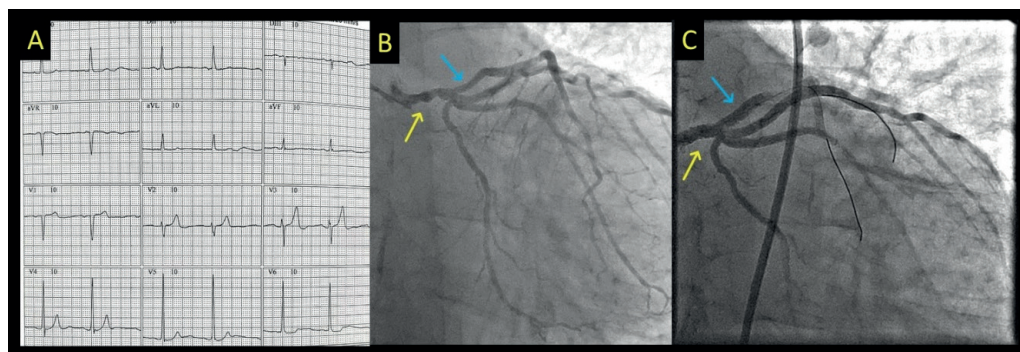


Figura 1 – (1A): O ECG de 12 derivações na apresentação não revelou anormalidades significativas do segmento ST/onda T. (1B): Angiograma coronário mostrando lesão grave no tronco coronário esquerdo (seta amarela) e artéria descendente anterior esquerda (seta azul). (1C): angiograma coronário após stents liberadores de fármacos no tronco coronário esquerdo (seta amarela) e artéria descendente anterior esquerda (seta azul).

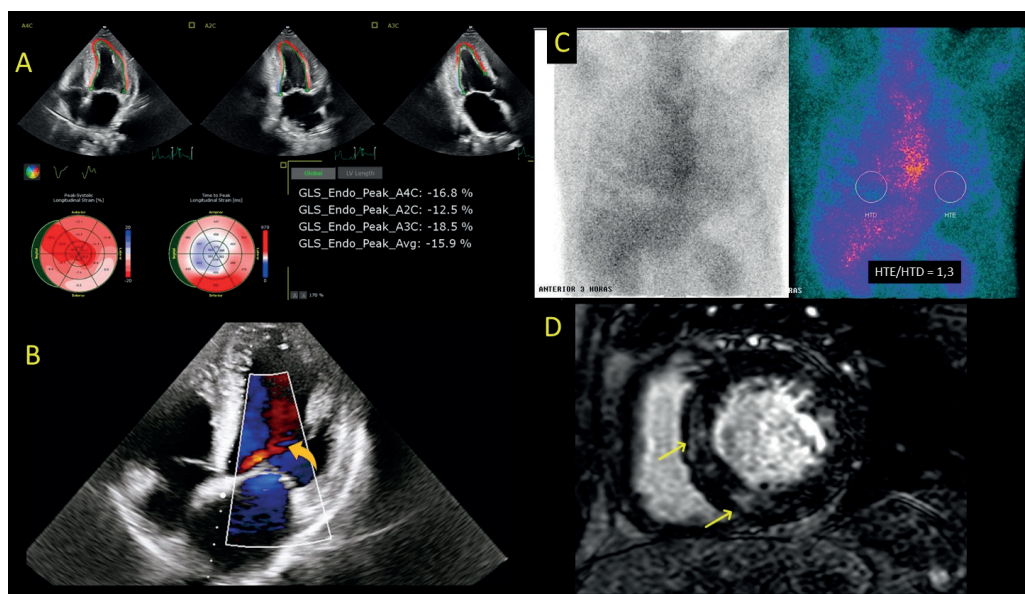


Figura 2 – (2A): Ecocardiograma apresentando strain longitudinal global (SLG) de 15,9% com padrão de sparring apical. (2B): Ecocardiograma (visão de 5 câmaras) com doppler colorido mostrando RA (seta laranja). (2C): Tomografia computadorizada por emissão de fóton único cardíaco com tecnécio-pirofosfato (Tc-PYP SPECT) revelando captação cardíaca igual à captação óssea contralateral (escala visual de grau 2) e análise quantitativa com razão de captação do coração para o pulmão contralateral (H/CL) de 1,3 na terceira hora. (2D): Imagem por RM cardíaca revelando áreas levemente irregulares e difusas de realce tardio por gadolínio dentro dos segmentos basal e médio do VE (setas amarelas).

A ressonância magnética (RM) cardíaca revelou função biventricular dentro dos limites normais, com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) de 56% e fração de ejeção do ventrículo direito (FEVD) de 38,5%. Houve aumento do espessamento das paredes do VE, particularmente no septo médio (1,6 cm). Áreas levemente irregulares e difusas de realce tardio de gadolínio foram observadas nos segmentos basal e médio do VE (Figura 2D).

O teste genético para mutação do gene da transtirretina (TTR) foi negativo para variantes de TTR conhecidas por causar AC. Estabeleceu-se o diagnóstico de amiloidose transtirretina

selvagem (ATTRwt). Apesar desse diagnóstico, o tafamidis, não foi utilizado, com base na decisão tomada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec), instituição de auxílio ao Ministério da Saúde do Brasil na tomada de decisões relevantes (Conitec, Ministério da Saúde, 2022)*.

O paciente continuou o tratamento hematológico da LMM, com controle de outros fatores de risco cardíaco, apresentando boa evolução clínica. Seu tratamento farmacológico consistiu em losartana, hidroclorotiazida, anlodipino, hidralazina, espironolactona, bisoprolol e dapagliflozina. Após dois anos de evolução cardíaca

Relato de Caso

promissora e ausência de complicações adicionais, houve uma progressão hematológica da doença e o paciente veio a óbito após um episódio de sepse respiratória.

Discussão

Amiloidoses sistêmicas consistem em distúrbios no enovelamento de proteínas que formam fibrilas amiloides insolúveis que, por sua vez, se depositam nos tecidos, levando a um comprometimento dos órgãos. Dois tipos de amiloide são responsáveis por 95% da AC: a amiloide de cadeia leve (AL), devido à deposição de cadeia leve de imunoglobina, e a AC mediada por transtirretina (ATTR-CM), que pode estar relacionada à mutação hereditária (hATTR) ou à ATTRwt. A AC hereditária mediada por transtirretina (hATTR-CM) é causada por uma das mutações hereditárias conhecidas no gene TTR, enquanto a ATTRwt é causada por alterações relacionadas à idade na TTR do tipo selvagem.^{1,2} De acordo com as diretrizes mais recentes, a AL pode ser excluída pela obtenção de uma triagem de proteína monoclonal que compreende três testes laboratoriais: sFLC, SIFE e UIFE. Além disso, a combinação da cintilografia óssea positiva com radiotraçador em pacientes sem evidência de proteína monoclonal detectável na urina ou soro foi considerada 100% específica para ATTR-CM.^{1,8}

Embora a amiloidose sistêmica tenha sido associada a diversos distúrbios malignos, sua associação com a leucemia é bastante incomum. Em 1970, Kyle et al. descreveram um desenvolvimento agudo de LMM rapidamente progressivo em um paciente com amiloidose sistêmica de cinco anos de duração que recebeu um curso prolongado de melfalano.³ A leucemia linfocítica crônica também pode estar relacionada à amiloidose AL envolvendo o coração. Casos de LMM crônica foram descritos em associação com amiloidose sistêmica primária por Cohen et al.⁵ e Okuda et al.⁴ Até onde sabemos, este é o primeiro relato de coexistência de LMM aguda e amiloidose ATTRwt. Embora um diagnóstico de ATTRwt sem biópsia possa ser obtido quando determinados critérios diagnósticos são preenchidos, a caracterização do tecido ainda representa o padrão ouro para o diagnóstico e tipagem de AC. No entanto, no caso apresentado aqui, restrições financeiras e limitações da biópsia cardíaca em nosso sistema de saúde tornaram esse procedimento inadequado.^{1,2}

Entre as doenças cardíacas valvares, a EA é a mais prevalente na amiloidose (16% em pacientes com EA grave com planos de substituição da válvula aórtica transcater, VATC).⁹ Treibel et al. descreveram que aproximadamente 1 em cada 7 pacientes submetidos à VATC tem AC oculta.⁶ Os casos de regurgitação mitral e tricúspide parecem aumentar em pacientes com AC.¹⁰ A presença de RA não foi associada à AC. Até onde sabemos, esta é a primeira descrição de AC em um

paciente com insuficiência aórtica. Melhorias no tratamento de condições hematológicas e cardiológicas possivelmente proporcionaram uma melhora na sobrevida desse paciente. Isso reforça o papel do especialista cardio-oncologista no monitoramento regular desses pacientes.

Conclusão

A AC é uma doença infiltrativa que requer alta suspeita clínica para o estabelecimento de um diagnóstico apropriado. No presente caso, descrevemos uma associação muito incomum entre a AC ATTRwt e a RA em um paciente com LMM aguda. O conhecimento crescente sobre a AC e a melhora do prognóstico de doenças oncológicas são possíveis causas dessa associação.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Chemello D, Salvador JC, Tavares M; obtenção de dados: Chemello D, Salvador JC; análise e interpretação dos dados: Chemello D, Fagundes CS, Tavares M; redação do manuscrito: Chemello D, Chagas P, Fagundes CS; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Chemello D, Chagas P, Salvador JC, Tavares M.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte do Trabalho de Conclusão de Pós-graduação lato sensu em Cardio-Oncologia de Diego Chemello pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, Instituto Nacional do Câncer.

Aprovação Ética e Consentimento Informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Santa Maria sob o número de protocolo 83537224.0.0000.5346. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Simões MV, Fernandes F, Marcondes-Braga FG, Scheinberg P, Correia EB, Rohde LEP, et al. Position Statement on Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis - 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117(3):561-98. doi: 10.36660/abc.20210718.
2. Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, Brannagan TH, Cheng RK, Clarke JO, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient with Cardiac Amyloidosis: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(11):1076-126. doi: 10.1016/j.jacc.2022.11.022.
3. Kyle RA, Pierre RV, Bayrd ED. Multiple Myeloma and Acute Myelomonocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 1970;283(21):1121-5. doi: 10.1056/NEJM197011192832101.

4. Okuda T, Yumoto Y, Kamakari K, Kano T. Primary Amyloidosis Complicated with Chronic Myelomonocytic Leukemia. *Rinsho Ketsueki*. 1996;37(9):858-62.
5. Cohen AM, Mittelman M, Gal R, Halperin M, Djaldetti M. Chronic Myelomonocytic Leukemia Associated with Primary Amyloidosis. *Leuk Lymphoma*. 1994;16(1-2):183-7. doi: 10.3109/10428199409114157.
6. Treibel TA, Fontana M, Gilbertson JA, Castelletti S, White SK, Scully PR, et al. Occult Transthyretin Cardiac Amyloid in Severe Calcific Aortic Stenosis: Prevalence and Prognosis in Patients Undergoing Surgical Aortic Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(8):e005066. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005066.
7. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RM, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive Etiologic Diagnosis of Cardiac Amyloidosis Using 99mTc-3,3-Diphosphono-1,2-Propanodicarboxylic Acid Scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(6):1076-84. doi: 10.1016/j.jacc.2005.05.073.
8. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2016;133(24):2404-12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612.
9. Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, Khalique OK, Morgenstern R, De Luca A, et al. Unveiling Transthyretin Cardiac Amyloidosis and its Predictors among Elderly Patients with Severe Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Eur Heart J*. 2017;38(38):2879-87. doi: 10.1093/eurheartj/ehx350.
10. Aimò A, Camerini L, Fabiani I, Morfino P, Panichella G, Barison A, et al. Valvular Heart Disease in Patients with Cardiac Amyloidosis. *Heart Fail Rev*. 2024;29(1):65-77. doi: 10.1007/s10741-023-10350-1.

*Material suplementar

Para assistir ao vídeo suplementar 1, por favor, clique aqui.

Para assistir ao vídeo suplementar 2, por favor, clique aqui.



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