

O Papel da Ressonância Magnética Cardíaca em Pacientes com Amiloidose e Estenose Aórtica

The Role of Cardiac Magnetic Resonance in patients with Amyloidosis and Aortic Stenosis

Pedro Macedo Esmeraldo Barbosa¹ ; Tiago Augusto Magalhães¹

¹Hospital do Coração, São Paulo, SP, Brasil.

Resumo

A ressonância magnética cardíaca (RMC) tem papel de destaque para o diagnóstico e o prognóstico de diversas cardiopatias. A incidência de amiloidose cardíaca e de estenose aórtica vem aumentando nos últimos anos, especialmente pela associação com o envelhecimento populacional. A possibilidade de coexistência de ambas tem gerado desafios diagnósticos frequentes na prática clínica. A ressonância magnética cardíaca (RMC) assume valor importante nesse contexto por sua capacidade ímpar de avaliação multiparamétrica, incluindo aspectos anatômicos, funcionais e histopatológicos. A presente revisão tem o objetivo de aprofundar o conhecimento acerca do diagnóstico e do prognóstico da amiloidose na presença de estenose aórtica, destacando a importância da ressonância magnética cardíaca (RMC) neste cenário.

Introdução

A coexistência de amiloidose cardíaca (AC) e estenose aórtica (EA) possui relevância crescente na prática clínica, devido à alta prevalência, à dificuldade diagnóstica e aos desafios na tomada de conduta terapêutica. A AC possui as formas primárias por cadeia leve amiloidose por cadeias leves (AL) e por transtirretina amiloidose por transtirretina (ATTR) como principais apresentações e acomete até 25% dos indivíduos octogenários¹ (especialmente na sua forma ATTR). Por outro lado, a EA possui prevalência de até 4% na faixa etária superior a 70 anos,² tendo a degeneração calcificada como principal marco etiológico. Estima-se que entre 5% e 16% dos pacientes com EA importante possuem AC,³ e esse número pode chegar a 30% nos casos de EA do tipo baixo fluxo e baixo gradiente.²

A correlação entre as duas doenças pode ser explicada por diversos fatores, sendo a faixa etária de prevalência em comum o mais evidente. Um segundo fator advém da análise

histológica de valvas removidas em cirurgias de troca valvar, que evidenciou presença de depósito amiloide em 74% das valvas aórticas estenóticas, inferindo possibilidade de a EA e a AC possuírem via fisiopatológica semelhante.⁴ Outro possível fator seria intermediado pelo aumento da pós-carga oriunda da EA, que potencialmente desencadearia acúmulo de proteína amiloide no miocárdio ventricular.⁴

O prognóstico dos pacientes com +AC associada à EA tende a ser pior do que aqueles com EA isolada, e isso interfere diretamente na conduta terapêutica da EA. Isoladamente, a AC tem prognóstico variável. A sobrevida média da ATTR varia de 24,1 a 69,2 meses, enquanto na AL, de 3,5 a 26,4 meses⁵ (Figura 1). Em estudo retrospectivo, pacientes com ATTR associada à + EA importante apresentaram significativa diferença de mortalidade geral em 1 ano, quando comparados a pacientes com EA importante isolada (56% versus 20%; $p < 0,0001$).⁶ Em outro estudo, comparando pacientes com ATTR associada à + EA versus EA isolada, evidenciou-se mortalidade geral quase duas vezes maior no grupo ATTR associada à + EA (seguimento médio de 1,7 ano), independentemente de realização de troca percutânea de valva aórtica (TAVR) ou de manutenção em tratamento clínico exclusivo (24,5% versus 13,9%; $p < 0,05$). Há também evidência de ausência de diferença de mortalidade em 2 anos entre pacientes com ATTR isolada e com ATTR + associada à EA importante (33% versus 37%; HR=1.22, 95% CI: 0.62-2.42, $p=0.566$), mesmo havendo pacientes submetidos a troca valvar no segundo grupo, sugerindo que a presença de ATTR teria maior impacto na mortalidade.⁶ Por outro lado, há evidências de melhora de prognóstico em pacientes com ATTR associada à + EA submetidos à troca valvar, em comparação àqueles mantidos em tratamento clínico,^{3,7} enquanto pequenos estudos mostram superioridade da TAVR versus troca valvar cirúrgica (SAVR) em pacientes com ATTR associada à + EA.² Devido à maior prevalência de ATTR frente a AL, é importante ressaltar que a maioria dos pacientes com AC + associada à EA incluída nos estudos possui a forma ATTR.

Em virtude da alta prevalência e do impacto da associação entre AC e EA, é fundamental a pesquisa de AC em pacientes candidatos à troca valvar em decorrência de EA. O fluxo diagnóstico envolve três etapas principais: 1) identificação de sinais de suspeita; 2) realização de cintilografia/pesquisa de pico proteico monoclonal e 3) definição diagnóstica (com ou sem biópsia ou genotipagem). Dentre os métodos diagnósticos na avaliação de AC, a ressonância magnética cardíaca (RMC) tem papel fundamental no diagnóstico dessa patologia na presença de EA (Figura 2), dada sua capacidade de detectar alterações morfofuncionais pertinentes à AC e/ou à EA. A RMC também é capaz de individualizar o prognóstico da AC e da EA, identificando os pacientes que mais se beneficiarão de troca valvar.

Palavras-chave

Imageamento por ressonância magnética; Coração; Amiloidose; Estenose da valva aórtica.

Correspondência: Tiago Augusto Magalhães •

Rua Desembargador Eliseu Guilherme, 147, Paraíso. CEP: 04004-030
São Paulo, SP, Brasil.

E-mail: tiaugusto@gmail.com

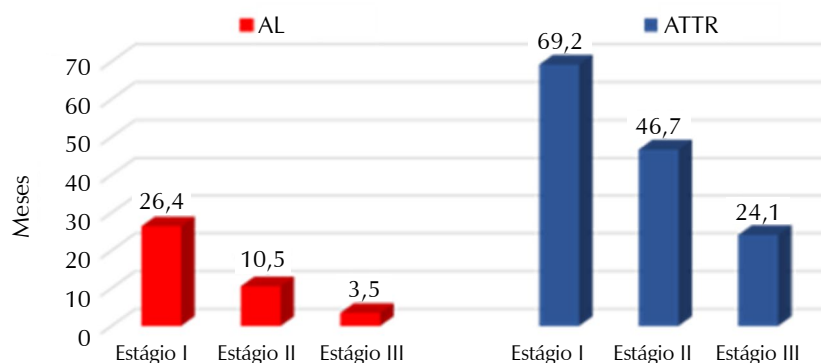
Artigo recebido em 24/6/2022; revisado em 11/7/2022; aceito em 9/8/2022

Editor responsável pela revisão: Tiago Senra Garcia dos Santos

DOI: 10.47593/2675-312X/20223504eabc320p



Artigo de Revisão



Fonte: adaptado de Cappelli et al.⁵ AL: amiloidose por cadeia leve; ATTR: amiloidose por transtirretina. Estadiamento amiloidose AL: I: cTnI <0,1ug/L e NT-proBNP <332ng/L; II: cTnI ≥0,1ug/L ou NT-proBNP ≥332ng/L; III: cTnI ≥0,1ug/L e NT-proBNP ≥332ng/L. Estadiamento amiloidose ATTR: I: eGFR ≥45ml/L e NT-proBNP ≤3000ng/L; II: eGFR <45ml/L ou NT-proBNP >3000ng/L; III: eGFR <45ml/L e NT-proBNP >3000ng/L. TnI, troponina cardíaca I; TnT, troponina cardíaca T; NT-proBNP, N-terminal pró-peptídeo natriurético cerebral; eGFR, taxa de filtração glomerular.

Figura 1 – Sobrevida média dos subtipos de amiloidose por cadeia leve versus amiloidose por transtirretina.

Diagnóstico pela ressonância magnética cardíaca (RMC)

Adaptações cardíacas ao aumento de pós-carga por EA são semelhantes às alterações encontradas na AC (por exemplo: remodelamento concêntrico do ventrículo esquerdo). Além disso, a presença de outras doenças, como insuficiência coronariana e hipertensão arterial sistêmica, interfere na acurácia de diversos métodos no diagnóstico de AC na presença de EA. Nesse contexto, a RMC apresenta bom desempenho (sensibilidade de 85% e especificidade de 92%) para o diagnóstico de AC.⁸ Em virtude de sua capacidade de análise multiparamétrica, torna-se fundamental no diagnóstico da AC em presença de EA (Figura 2), bem como para a avaliação da própria EA.

Parâmetros anátomo-funcionais

Espessamento e aumento de massa miocárdica do VE, dilatação atrial e disfunções diastólica e sistólica do VE são comuns para ATTR e EA, sendo mais severas na coexistência de ambas.

Pacientes com ATTR + associada à EA, em comparação a EA isolada, apresentam maior índice de massa do ventrículo esquerdo (VE) ($105 \text{ g/m}^2 \pm 21$ versus $73 \text{ g/m}^2 \pm 21$), bem como menores fração de ejeção (FEVE) e volume de ejeção do VE ($43\% \pm 17$ versus $52\% \pm 18$ e volume de ejeção indexado $33 \text{ mL/m}^2 \pm 10$ versus $44 \text{ mL/m}^2 \pm 13$), respectivamente.¹ O espessamento miocárdico na presença de ATTR é preferencialmente assimétrico septal, com prevalência de 79% dos casos, enquanto que na AL o espessamento é concêntrico.

Características comuns na AC e incomuns na EA são derrame pericárdico, espessamento de septo interatrial, dilatação biatrial (Figura 3), espessamento de valvas atrioventriculares e espessamento do ventrículo direito (VD; com ou sem disfunção sistólica isolada dessa câmara). O espessamento da parede atrial pode ser encontrado em até 70% dos casos de pacientes com ATTR + associada à EA.⁶

Parâmetros histológicos

A análise histológica miocárdica não invasiva pela RMC baseia-se nas propriedades de relaxamento dos prótons peculiares de cada tecido, conseguindo-se identificar a fibrose, seja ela localizada ou difusa. Utilizando-se diferentes técnicas (realce tardio, mapa T1 miocárdico nativo, cálculo de volume de espaço extracelular miocárdico, análise da relação de tempo de inversão – TI – miocárdio-sangue e pesquisa de edema miocárdico), é possível se realizar a caracterização tecidual do coração, com medidas quantitativas que permitem avaliar a extensão de acometimento por depósito de substância amiloide.

Mapa T1 miocárdico nativo

O mapeamento do tempo T1 miocárdico nativo analisa a característica magnética de relaxamento dos prótons teciduais e é realizado sem a injeção de gadolínio. Sua vantagem está na identificação precoce de fibrose miocárdica, especialmente daquela com distribuição difusa, que pode não ser identificada por realce tardio, tornando a avaliação diagnóstica mais sensível. Valores normais do T1 miocárdico podem variar de acordo com a máquina utilizada, mas se encontram habitualmente entre 950 e 1.050ms. Pacientes com AC isolada, + AC associada à EA ou EA isolada podem se apresentar com T1 prolongado, sendo significativamente maior nos portadores de AC. Pacientes com ATTR + associada à EA possuem valores de T1 nativo maiores do que aqueles com EA isolada (T1 nativo $1.125 \text{ ms} \pm 49$ versus $1.035 \text{ ms} \pm 60$; $p=0,002$).⁶

Pesquisa de edema miocárdico

O edema miocárdico pode estar presente na AC, mas é incomum na EA isolada. Seu diagnóstico é feito pelo mapeamento do tempo T2 ou sequências específicas ponderadas em T2, sem a necessidade de injeção de gadolínio. A presença de edema miocárdico em vigência de EA deve suscitar pesquisa de outras doenças cardíacas concomitantes.

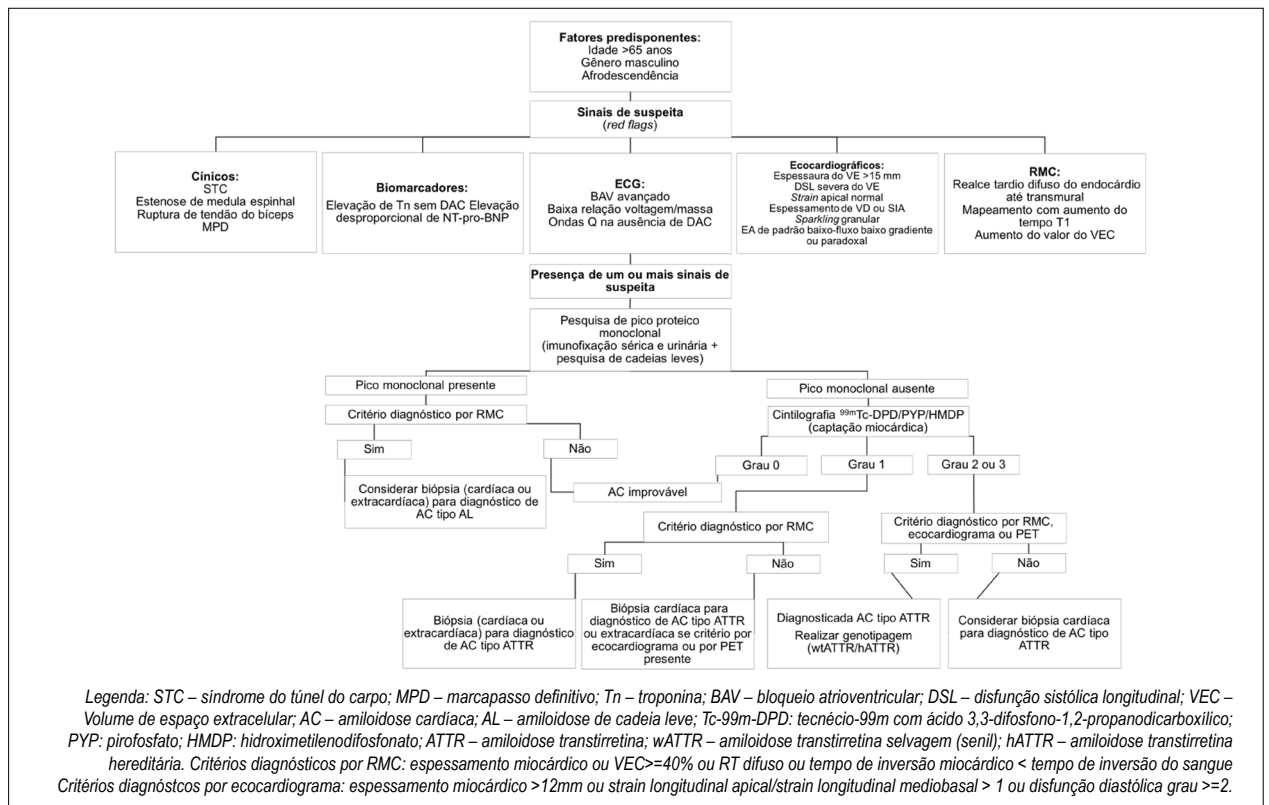


Figura 2 – Algoritmo proposto para diagnóstico de amiloidose cardíaca na presença de átrio esquerdo. Critérios diagnósticos por tomografia por emissão de pósitrons: TBR >1,5 ou índice de retenção >0,030 min⁻¹.

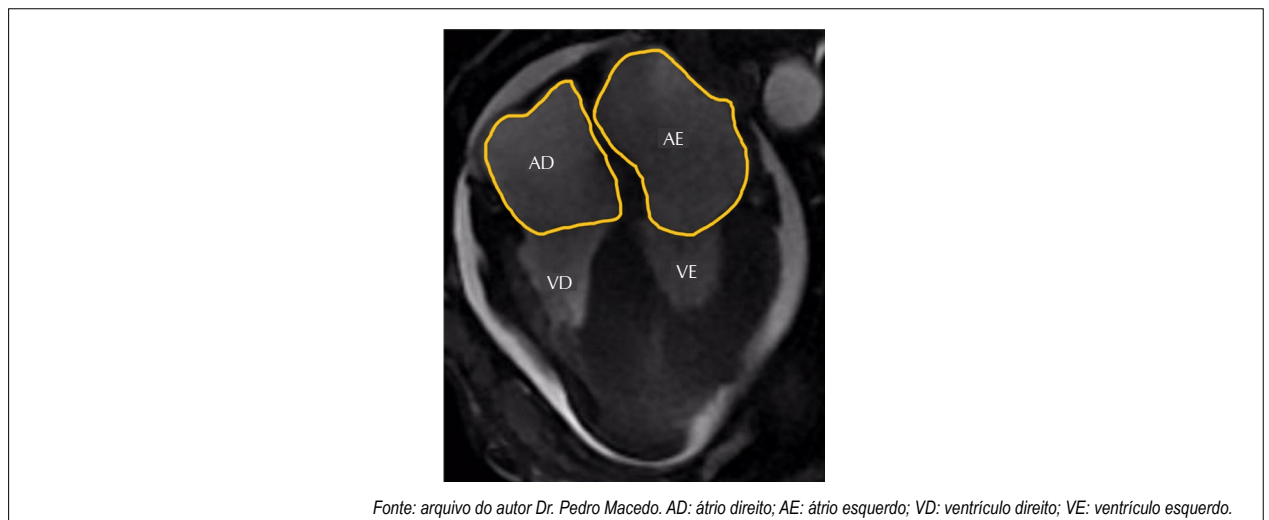


Figura 3 – Imagem de cinerressonância de paciente portador de amiloidose por transtirretina. Observam-se: dilatação biatrial, aumento da espessura miocárdica e derrame pericárdico discreto.

Realce tardio miocárdico

O realce tardio se baseia na impregnação preferencial de gadolínio em tecidos ricos em matriz extracelular, contrastando, minutos após sua administração, o miocárdio saudável do miocárdio patológico. O padrão de realce muda

de acordo com sua etiologia. Na ATTR, há uma distribuição basal-apical do realce, por vezes poupando segmentos apicais (Figura 4). A AL possui uma característica própria com acometimento subendocárdico circunferencial. A presença de realce tardio em miocárdio atrial (Figura 5) ou em VD é

Artigo de Revisão

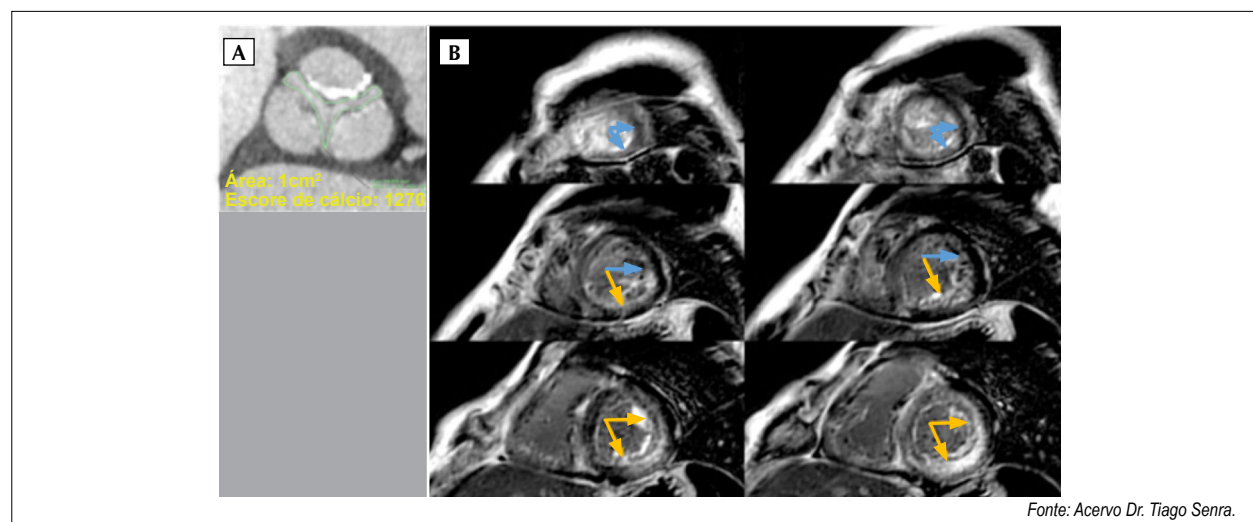
frequente na AC, sendo a prevalência de realce atrial de até 90% e a de realce em VD entre 37 e 97% dos casos de ATTR + associado à EA.⁶ Realce tardio também é encontrado em até 40% dos casos de EA isolada e se apresenta principalmente no VE com padrão mesocárdico focal.

A análise do volume extracelular (VEC) é realizada por meio de estimativa baseada no tempo T1 do miocárdio nativo, tempo T1 pós-contraste e hematócrito do paciente na ocasião do exame (valores normais de VEC se encontram abaixo de 25 a 27%).⁹ Tanto a AC como a EA podem elevar o VEC miocárdico, mas elevações maiores são vistas na presença de AC, especialmente do tipo ATTR. Pacientes com ATTR associada à EA possuem valores de VEC maiores do que aqueles com EA isolada (VEC $41,2\% \pm 16,7$ versus $27,9\% \pm 4,1$; $p < 0,001$).⁶ Valores de VEC acima de 40% raramente são

encontrados em outras doenças além da AC. Em estágios avançados de AC, o ECV pode ser mais importante para o diagnóstico do que o mapeamento T1.

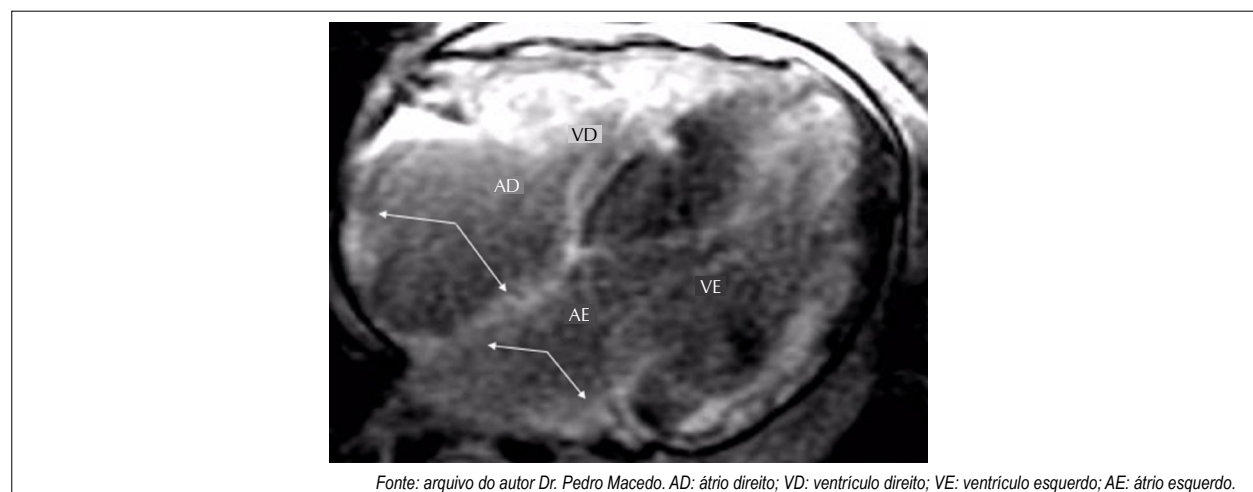
Prognóstico pela ressonância magnética cardíaca

Pacientes com AC + EA carecem de recomendações terapêuticas formais quanto à abordagem da EA, o que torna o tratamento dessa condição desafiador. A avaliação prognóstica, antes da decisão de troca valvar, é muito importante, e a RMC pode auxiliar na tomada de decisão, especialmente por meio da análise do realce tardio e do VEC. A presença de realce tardio é fator de mau prognóstico independente para todas as cardiopatias. Na EA (moderada a importante) há risco oito vezes maior de



Fonte: Acervo Dr. Tiago Senra.

Figura 4 – Paciente portador de estenose aórtica e amiloidose por transtirretina. (A) Imagem de tomografia computadorizada demonstrando estenose calcificada da valva aórtica (área valvar 1cm^2 , escore de cálcio valvar de 1.270); (B) ressonância magnética cardíaca apresentando realce tardio miocárdico difuso, mais evidente em segmentos mediobasais, compatível com o diagnóstico de amiloidose cardíaca por transtirretina (seta laranja: realce tardio presente; seta azul: realce tardio ausente).



Fonte: arquivo do autor Dr. Pedro Macedo. AD: átrio direito; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo.

Figura 5 – Fibrose atrial (setas brancas) em paciente portador de amiloidose por transtirretina.

mortalidade se realce tardio presente, independentemente da severidade da estenose. O aumento de risco relativo de eventos cardiovasculares maiores pós-troca valvar aórtica na presença de realce tardio também é documentado, bem como há possibilidade de manutenção da disfunção ventricular esquerda pós-troca valvar na presença de realce tardio.¹⁰

Em pacientes com ATTR + EA, o VEC possui ótimo valor prognóstico e se correlaciona com mortalidade (Figura 6). O valor de VEC menor que 25% se mostra protetivo, independentemente se instituído tratamento clínico exclusivo ou troca valvar, inclusive sem relato de morte cardiovascular no período de 1 ano.¹

O mapa T1 miocárdico nativo elevado, interpretado de maneira isolada, apresentou apenas tendência à correlação com prognóstico em pacientes com ATTR associada à EA, porém sem significância estatística.¹ Estudos posteriores com maior número de pacientes podem trazer informações adicionais no uso do mapa T1 miocárdico nativo na definição prognóstica deste grupo de pacientes.

Conclusão

A amiloidose cardíaca e a estenose aórtica estão cada vez

mais presentes na prática clínica, sobretudo pelo aumento no número de diagnósticos e no envelhecimento da população.

A amiloidose cardíaca deve ser considerada na presença de sinais de suspeita ou quando as alterações fenotípicas cardíacas estiverem além do esperado para a severidade da estenose aórtica. A RMC desempenha papel importante no diagnóstico e no prognóstico dos pacientes com AC + EA, sendo exame fundamental para a tomada de decisões terapêuticas mais assertivas.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Barbosa PME, Magalhães TA; obtenção de dados: Barbosa PME, Magalhães TA; análise e interpretação dos dados: Barbosa PME, Magalhães TA; análise estatística: Barbosa PME, Magalhães TA; obtenção de financiamento: Barbosa PME, Magalhães TA; redação do manuscrito: Barbosa PME, Magalhães TA; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Barbosa PME, Magalhães TA.

Conflito de interesses

Os autores declaram não terem conflitos de interesse.

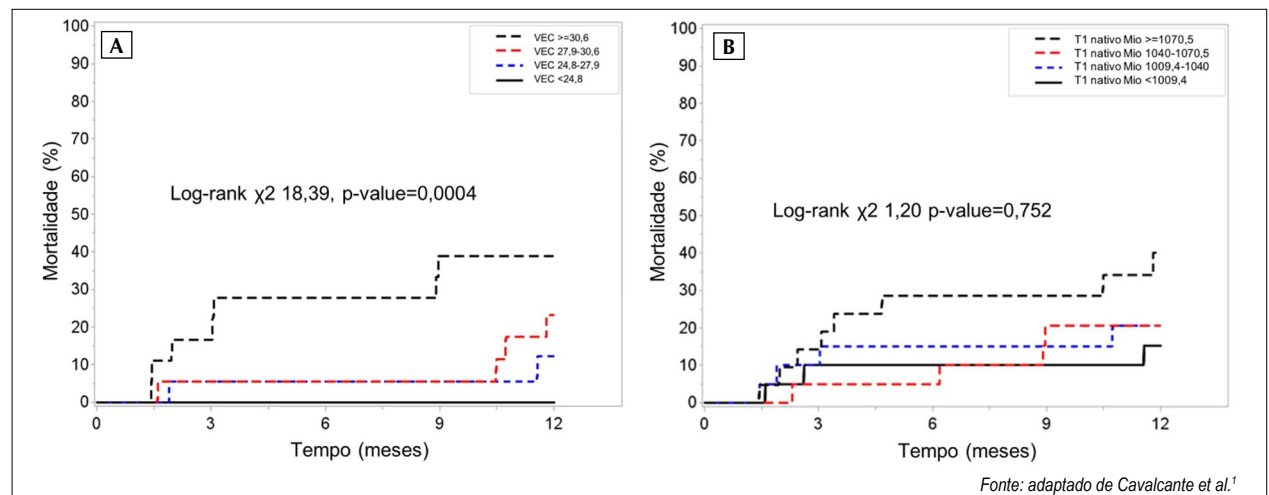


Figura 6 – Sobrevida média de pacientes com amiloidose cardíaca e estenose aórtica pelo volume de espaço extracelular (A) e pelo tempo T1 (B).

Referências

1. Cavalcante JL, Rijal S, Abdelkarim I, Althouse AD, Sharbaugh MS, Fridman Y, et al. Cardiac amyloidosis is prevalent in older patients with aortic stenosis and carries worse prognosis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19(1):98. doi: <https://doi.org/10.1186/s12968-017-0415-x>
2. Ternacle J, Krapf L, Mohty D, Magne J, Nguyen A, Galat A, Gallet R, et al. Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(21):2638-51. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.056>
3. Nitsche C, Aschauer S, Kammerlander AA, Schneider M, Poschner T, Duca F, et al. Light-chain and transthyretin cardiac amyloidosis in severe aortic stenosis: prevalence, screening possibilities, and outcome. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(10):1852-62. doi: <https://doi.org/10.1002/ehf.1756>
4. Galat A, Guellich A, Bodez D, Slama M, Dijos M, Zeitoun DM, et al. Aortic stenosis and transthyretin cardiac amyloidosis: the chicken or the egg? *Eur Heart J*. 2016;37(47):3525-31. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw033>
5. Cappelli F, Perfetto F, Martone R, Di Mario C. Cardiac Amyloidosis in Patients Undergoing TAVR: Why We Need to Think About It. *Cardiovasc Revasc Med*. 2021;22:109-14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2020.06.005>
6. Balciunaite G, Rimkus A, Zurauskas E, Zaremba T, Palionis D, Valeviciene N, Aidiotis A, et al. Transthyretin cardiac amyloidosis in aortic stenosis: Prevalence, diagnostic challenges, and clinical implications. *Hellenic J Cardiol*. 2020;61(2):92-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2019.10.004>

Artigo de Revisão

7. Griffin JM, Rosenthal JL, Grodin JL, Maurer MS, Grogan M, Cheng RK. ATTR Amyloidosis: Current and Emerging Management Strategies: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. JACC CardioOncol. 2021;3(4):488-505. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.06.006>
8. Yilmaz A. The "Native T1 Versus Extracellular Volume Fraction Paradox" in Cardiac Amyloidosis: Answer to the Million-Dollar Question? JACC Cardiovasc Imaging. 2019;12(5):820-2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.03.029>
9. Sado DM, Flett AS, Banyersad SM, White SK, Maestrini V, Quarta G, Lachmann RH, et al. Cardiovascular magnetic resonance measurement of myocardial extracellular volume in health and disease. Heart. 2012;98(19):1436-41. doi: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302346>
10. Bohbot Y, Renard C, Manrique A, Levy F, Maréchaux S, Gerber BL, Tribouilloy C. Usefulness of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Aortic Stenosis. Circ Cardiovasc Imaging. 2020;13(5):e010356. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.119.010356>
11. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 2 of 2-Diagnostic criteria and appropriate utilization. J Nucl Cardiol. 2020;27(2):659-73. doi: <https://doi.org/10.1007/s12350-019-01761-5>. Erratum in: J Nucl Cardiol. 2021;28(4):1763-7.
12. Nitsche C, Scully PR, Patel KP, Kammerlander AA, Koschutnik M, Dona C, et al. Prevalence and Outcomes of Concomitant Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis. J Am Coll Cardiol. 2021;77(2):128-39. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.006>
13. Kristen AV, Schnabel PA, Winter B, Helmke BM, Longerich T, Hardt S, et al. High prevalence of amyloid in 150 surgically removed heart valves - a comparison of histological and clinical data reveals a correlation to atheroinflammatory conditions. Cardiovasc Pathol. 2010;19(4):228-35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2009.04.005>
14. Longhi S, Lorenzini M, Gagliardi C, Milandri A, Marzocchi A, Marrozzini C, et al. Coexistence of Degenerative Aortic Stenosis and Wild-Type Transthyretin-Related Cardiac Amyloidosis. JACC Cardiovasc Imaging. 2016;9(3):325-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.04.012>
15. Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, Khaliq OK, Morgenstern R, DeLuca A, Rubin J, 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: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx350>
16. Scully PR, Patel KP, Treibel TA, Thornton GD, Hughes RK, Chandalavada S, et al. Prevalence and outcome of dual aortic stenosis and cardiac amyloid pathology in patients referred for transcatheter aortic valve implantation. Eur Heart J. 2020;41(29):2759-67. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa170>
17. 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: <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.005066>
18. 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: <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.005066>