



## Amiloidose cardíaca

A **amiloidose cardíaca** é uma subcategoria da amiloidose em que há depósito da proteína amiloide no músculo cardíaco e nos tecidos adjacentes. A amiloide, uma proteína mal dobrada e insolúvel, pode se tornar um depósito nos átrios, válvulas ou ventrículos do coração. Esses depósitos podem causar espessamento de diferentes seções do coração, levando à diminuição da função cardíaca.<sup>[1]</sup> A diminuição geral da função cardíaca leva a uma infinidade de sintomas.<sup>[2]</sup> Essa doença multissistêmica era frequentemente diagnosticada de forma incorreta, com o diagnóstico ocorrendo anteriormente após a morte durante a autópsia. Entretanto, os recentes avanços tecnológicos aumentaram o diagnóstico da doença. A amiloidose cardíaca tem vários subtipos, incluindo os de cadeia leve (primária), familiar (paramiloidose) e selvagem (sistêmica senil).<sup>[3]</sup> Um dos tipos mais estudados é a amiloidose cardíaca de cadeia leve.<sup>[2]</sup> O prognóstico depende da extensão dos depósitos no corpo e do tipo de amiloidose.<sup>[4]</sup> Novos métodos de tratamento estão sendo ativamente pesquisados em relação ao tratamento da insuficiência cardíaca e de problemas específicos da amiloidose cardíaca.<sup>[5][6]</sup>

### Amiloidose cardíaca



Coração humano

**Especialidade** cardiologia

#### Classificação e recursos externos

**MedlinePlus** 000193 (<https://medlineplus.gov/ency/article/000193.htm>)

**eMedicine** 1967220 (<https://emedicine.medscape.com/article/1967220-overview>)



**Leia o aviso médico**

## Tipos

Os múltiplos subtipos de amiloidose cardíaca têm características epidemiológicas, diagnósticas e prognósticas variadas.<sup>[4]</sup>

### Cadeias leves (AL)

Essa forma relativamente rara de amiloidose cardíaca ocorre em um número estimado de seis a dez casos a cada 1.000.000 pessoas.<sup>[4]</sup> Esse subtipo geralmente afeta homens com mais de 60 anos de idade<sup>[4]</sup> e é rapidamente progressivo. A patogênese dessa forma é devida à agregação de cadeias leves de imunoglobulina lambda.<sup>[3]</sup> Essas cadeias são criadas por uma expansão anormal das células plasmáticas.<sup>[3]</sup> Com o tempo, essas cadeias leves se depositam no tecido intersticial dentro do miocárdio.<sup>[4]</sup> Os testes diagnósticos incluem eletroforese de soro e urina,<sup>[4]</sup> testes laboratoriais para a determinação de níveis elevados de troponina e BNP e ECG que mostram baixas voltagens de QRS.<sup>[2]</sup>

## Familiar (ATTR<sub>m</sub> ou PAF)

Esse tipo é causado por mutações de proteínas envolvidas na formação de amiloide, incluindo transtirretina (TTR), fibrinogênio, apolipoproteína A1 ou apolipoproteína A2. Devido ao grande número de possíveis causas genéticas, a incidência dessa forma é variável. A grande maioria da amiloidose cardíaca familiar ainda se apresenta após os 60 anos de idade.<sup>[4]</sup> Uma mutação comum é a mutação Val122Ile do gene TTR.<sup>[2]</sup> Estima-se que 3,5 a 4% dos afro-americanos nos Estados Unidos tenham a mutação Val122Ile.<sup>[4]</sup> Esse tipo de amiloidose pode ser identificado por meio de testes genéticos para a mutação da proteína.<sup>[4]</sup> Para que o diagnóstico de ATTR<sub>m</sub> seja feito, é necessário obter uma biópsia com avaliação histológica.<sup>[2]</sup> Nessa avaliação histológica, são utilizadas colorações especiais para visualizar os depósitos de amiloide.<sup>[2]</sup> Um desses corantes é o vermelho Congo, que se liga especificamente ao depósito amiloide e pode ser caracterizado por vários métodos de iluminação.<sup>[2]</sup> Sob luz polarizada, os depósitos amiloides mostram a patognomônica birrefringência verde-maçã e, sob luz simples, os depósitos aparecem com uma cor rosa-salmão claro.<sup>[2]</sup> Os sintomas da amiloidose familiar estão centrados em problemas neuropatológicos e cardíacos.<sup>[3]</sup> As manifestações cardíacas da mutação TTR ocorrem com mais frequência nos Estados Unidos.<sup>[4]</sup>

## Selvagem (ATTR<sub>wt</sub>)

Esse tipo é considerado a mutação do tipo selvagem que leva ao desenvolvimento de depósitos de TTR.<sup>[2]</sup> Geralmente afeta homens acima de 70 anos com a manifestação da síndrome do túnel do cárpico.<sup>[4]</sup> Semelhante aos outros subtipos de amiloidose cardíaca, é necessária uma biópsia para o diagnóstico.<sup>[4]</sup> Entretanto, o diagnóstico formal de amiloidose cardíaca senil é um diagnóstico de exclusão.<sup>[4]</sup> A biópsia com avaliação histológica pode descartar os subtipos de cadeia leve e familiar, deixando o diagnóstico de senil.<sup>[4]</sup> Esse tipo é frequentemente diagnosticado erroneamente; no entanto, o maior uso da ressonância magnética cardíaca aumentou a taxa de diagnóstico.<sup>[2]</sup> A gravidade da doença tende a ser menor do que a das variantes de cadeia leve e familiar.<sup>[4]</sup> Isso se deve ao fato de o tempo necessário para acumular as deposições de amiloide ser maior na variante senil.<sup>[4]</sup>

## Sintomas e sinais

---

Os sintomas da **amiloidose cardíaca** são uma combinação de insuficiência cardíaca e deposição de amiloide em vários outros órgãos.<sup>[2]</sup> A deposição de amiloide no coração causa insuficiência cardíaca diastólica restritiva que progride para insuficiência cardíaca sistólica.<sup>[8]</sup>

As manifestações cardíacas incluem:

- Dispneia aos esforços.<sup>[2]</sup>
- Edema periférico e ascite.<sup>[2]</sup>
- Derrame pericárdico.<sup>[2]</sup>
- Arritmias (secundárias à interrupção do sistema elétrico normal do coração).
  - Arritmias atriais (como fibrilação atrial).<sup>[2]</sup>
  - Bloqueios cardíacos de primeiro/segundo grau.<sup>[2]</sup>
- Síncope.<sup>[2]</sup>
- Elevação das veias do pescoço e da pressão venosa jugular.<sup>[9]</sup>

- Isquemia miocárdica/angina (secundária à deposição de amiloide nas pequenas artérias do coração).<sup>[2]</sup>
  - A demanda de oxigênio do miocárdio está aumentada em pacientes com amiloidose cardíaca, independentemente de alterações na perfusão coronariana.<sup>[10]</sup>

Em pacientes com amiloidose de cadeia leve, pode haver deposição de amiloide em vários órgãos diferentes.<sup>[2]</sup> A deposição de amiloide em outros órgãos dificulta o diagnóstico de amiloidose cardíaca, pois essas manifestações extracardíacas mascaram o diagnóstico.<sup>[2]</sup> As manifestações extracardíacas incluem:

- Macroglossia.<sup>[2]</sup>
- Hematoma periorbital.<sup>[2]</sup>
- Perda do terceiro e quarto sons cardíacos.<sup>[3]</sup>
- Tromboembolismos.<sup>[2]</sup>
- Neuropatia sensorial simétrica (como o túnel do carpo bilateral).<sup>[3]</sup>
- Hipotensão postural (secundária à neuropatia autonômica).<sup>[2]</sup>
- Síndrome nefrótica (secundária a danos à cadeia leve livre nos rins/deposição de amiloide nos rins).<sup>[2]</sup>

## Causas

---

A causa geral da amiloidose cardíaca é o desdobramento de um precursor de proteína específico, dependendo do tipo de amiloidose. Os precursores proteicos incluem cadeias leves derivadas de imunoglobulina e mutações na transtirretina.<sup>[3]</sup> O desdobramento da proteína faz com que ela tenha folhas beta-pregueadas insolúveis,<sup>[2]</sup> criando um amiloide. O amiloide, a agregação ou aglomeração de proteínas, é resistente à degradação pelo organismo. Os amiloides são, em sua maioria, fibrilas, embora também contenham um componente P, apolipoproteína, colágeno, fibronectina e laminina.<sup>[2]</sup> O componente P, uma proteína pentamérica, estabiliza as fibrilas do amiloide, o que reduz sua depuração do corpo.<sup>[1]</sup> Depósitos de amiloides podem ocorrer em todo o corpo, inclusive no coração, fígado, rins, baço, glândulas suprarrenais e ossos. Os depósitos no espaço extracelular cardíaco podem enrijecer o coração, resultando na restrição dos ventrículos.<sup>[3]</sup> Essa restrição no movimento ventricular resulta em uma diminuição da capacidade do coração de bombear com eficiência, levando aos vários sintomas associados à amiloidose cardíaca.<sup>[4]</sup>

## Diagnóstico

---

### Ecocardiografia

A ecocardiografia é um método seguro e não invasivo que pode ser usado para avaliar a doença estrutural e funcional do coração.<sup>[4]</sup> A amiloidose se apresenta com espessamento ventricular e valvular, aumento biatrial,<sup>[4]</sup> padrão de enchimento restritivo, com função sistólica normal a levemente reduzida<sup>[8]</sup> e enchimento diastólico diminuído.<sup>[4]</sup> Esse exame pode ser usado para avaliar o prognóstico da doença, medindo as diferentes tensões dentro do coração.<sup>[4]</sup> A amiloidose cardíaca produz alterações específicas na funcionalidade do coração. A ecocardiografia pode ser utilizada para detectar esse padrão específico

(preservação relativa do miocárdio apical com diminuição da deformação longitudinal nas seções média e basal), que é 90 a 95% sensível e 80 a 85% específico para amiloidose cardíaca.<sup>[4]</sup> A ecocardiografia pode ser usada para ajudar os médicos no diagnóstico, mas só pode ser usada para sugerir a doença, não para confirmá-la, a menos que seja uma amiloidose em estágio avançado.<sup>[1]</sup>



Ecocardiograma 2D. Eixo longo subcostal mostrando espessamento grave dos ventrículos secundário à deposição de amiloide e remodelamento cardíaco mal-adaptativo, bem como derrame pericárdico.

### Eletrcardiograma (ECG)

Os ECG de pacientes com amiloidose cardíaca geralmente mostram uma baixa voltagem nas derivações dos membros, com um eixo direito extremo incomum. Geralmente, há uma onda P normal, mas ela pode ser ligeiramente prolongada. Em pacientes com amiloidose de cadeia leve, o padrão do complexo QRS é distorcido,<sup>[1]</sup> com ondas R fracas nas derivações torácicas.<sup>[2]</sup>

Os ECG de Holter podem ser usados para identificar arritmias assintomáticas.<sup>[2]</sup>

Alterações no eletrcardiograma podem estar presentes, mostrando baixa voltagem e anormalidades de condução, como bloqueio atrioventricular ou disfunção do nó sinusal.<sup>[8]</sup> A fibrilação atrial (FA) é observada em até 70% dos pacientes no momento do diagnóstico, e os pacientes normalmente têm taxas ventriculares controladas causadas por doença concomitante do sistema de condução.<sup>[11]</sup>

### Testes laboratoriais

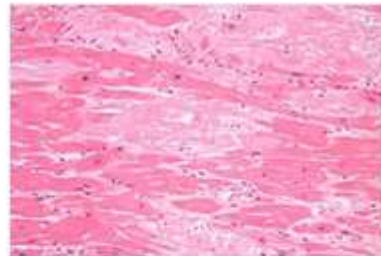
Exames laboratoriais, incluindo níveis de ureia e creatinina, enzimas hepáticas, glicose, função tireoidiana, hemograma completo e testes de coagulação. A análise do soro e da urina quanto à presença de imunoglobulina monoclonal também é feita por imunofixação para detecção da banda monoclonal. A presença da banda monoclonal seria consistente com a amiloidose de cadeia leve. Para amiloidose de cadeia leve, o ensaio de cadeia leve livre de imunoglobulina sérica pode ser usado para diagnóstico e acompanhamento da amiloidose.<sup>[1]</sup> Na amiloidose de cadeia leve, pode haver um baixo nível de paraproteína.<sup>[3]</sup>

### Biomarcadores cardíacos

Há dois biomarcadores cardíacos principais usados na avaliação da amiloidose cardíaca, a troponina e o NT-proBNP.<sup>[12]</sup> Como esperado, com dano e disfunção cardíaca, pode haver uma elevação desses marcadores em pacientes com amiloidose cardíaca. Esses marcadores foram incorporados aos vários sistemas de classificação/escore usados pelos médicos para determinar a gravidade da doença e o prognóstico.<sup>[12]</sup>

## Biópsias

Biópsias extracardiacas de tecidos do rim, fígado, nervo periférico ou gordura abdominal podem ser usadas para confirmar a presença de depósitos amiloides. Os depósitos amiloides em amostras de biópsia são confirmados pelo uso do corante vermelho Congo, que produz uma birrefringência verde quando visto sob luz polarizada. A coloração com vermelho Sirius ou o exame de microscopia eletrônica também podem ser realizados. A determinação do tipo de amiloide pode ser feita por técnicas de marcação imunohistoquímica, bem como por coloração de imunofluorescência.<sup>[1]</sup>



Amiloidose cardíaca, coloração H&E. Material rosa escuro mostrando miócitos cardíacos e material rosa claro intercalado é amiloide.

Para pacientes com amiloidose de cadeia leve, podem ser realizadas biópsias de medula óssea para determinar a porcentagem basal de células plasmáticas e para descartar mieloma múltiplo.<sup>[3]</sup>

## Cateterismo

O cateterismo cardíaco direito é o teste usado para verificar se há pressões ventriculares diastólicas elevadas. Esse teste é mais invasivo e seria realizado após amostras inconclusivas de biópsia endomiocárdica.<sup>[1]</sup>

## Imageamento por ressonância magnética cardíaca

A ressonância magnética cardíaca (RMC) é capaz de medir a espessura de diferentes áreas do coração. Isso pode ser usado para quantificar os depósitos no coração.<sup>[1]</sup> A RMC também mostra a caracterização do tecido miocárdico por meio de padrões de realce de gadolínio.<sup>[2]</sup> No entanto, nenhuma das técnicas de RMC é capaz de diferenciar definitivamente os tipos de cadeia leve dos familiares.<sup>[13]</sup>

No caso do tipo de cadeia leve, 68% dos pacientes apresentam hipertrofia ventricular esquerda simétrica e concêntrica. Por outro lado, para ATTR<sub>m</sub>, 79% deles têm hipertrofia ventricular esquerda assimétrica e 18% deles têm hipertrofia ventricular esquerda simétrica e concêntrica.<sup>[13]</sup>

Na imagem ponderada em T1, o edema no coração pode ser detectado com um sinal T1 alto. Enquanto isso, o aumento das células cardíacas reduzirá o sinal T1. Usando o sinal T1, o volume extracelular é útil para determinar o grau de deposição de amiloide ao redor das células cardíacas e detectar a regressão dos depósitos de amiloide após o tratamento. O volume é maior na ATTR<sub>m</sub> do que na de cadeia leve.<sup>[13]</sup>

Na imagem ponderada em T2, o sinal T2 é aumentado na miocardite aguda (inflamação dos músculos do coração) e no infarto do miocárdio (ataque cardíaco). O sinal T2 também é aumentado na amiloidose de cadeia leve e na familiar, mas o sinal é maior no tipo de cadeia leve antes do início da quimioterapia.<sup>[13]</sup>

O realce tardio com gadolínio (RTG) pode determinar a gravidade da deposição de amiloide no tecido cardíaco. Quanto maior o sinal de RTG, mais grave é o envolvimento cardíaco. Ele pode ser dividido em três estágios: sem RTG, RTG subendocárdico e RTG de espessura total (transmural).<sup>[13]</sup>

## Cintilografia/imageamento de radionuclídeos

A cintilografia pode ser usada para medir a extensão e a distribuição da amiloide em todo o corpo, inclusive no fígado, nos rins, no baço e no coração.<sup>[2]</sup> Um componente P da amiloide sérica radiomarcado pode ser administrado a um paciente por via intravenosa e o componente P se acumula no depósito de amiloide proporcionalmente ao tamanho do depósito. A marcação do componente P pode então ser fotografada por uma câmara gama.<sup>[1]</sup>

As varreduras com radionuclídeos de tecnécio agora podem diagnosticar de forma confiável a amiloidose cardíaca, com certos métodos de varredura tendo mais de 99% de sensibilidade (mas apenas 91% de especificidade para amiloidose).<sup>[14]</sup> Nesse método de imagem, o tecnécio radiomarcado é injetado no corpo, onde se liga aos depósitos de amiloide cardíaca.<sup>[14]</sup> Uma varredura subsequente é realizada para determinar onde o marcador permanece, destacando, portanto, a deposição de amiloide no coração.<sup>[14]</sup> Esse método permite um diagnóstico definitivo não invasivo da amiloidose cardíaca (como no passado, era necessária uma biópsia endomiocárdica).<sup>[14]</sup>

## Espectrometria de massa

A espectrometria de massa pode ser usada para determinar se a proteína é de cadeia leve ou de ATTR<sub>m</sub>, identificando a subunidade da proteína.<sup>[9]</sup>

## Tratamentos

---

Os tratamentos diferem de acordo com o tipo de amiloidose presente.<sup>[1]</sup> A maioria dos tratamentos tem como objetivo preservar a função cardíaca e tratar os sintomas de insuficiência cardíaca.<sup>[3]</sup>

### Tratamento da CL

Como a causa desse subtipo de amiloidose cardíaca é a produção excessiva de cadeias leves livres, o principal objetivo do tratamento é a redução da concentração de cadeias leves.<sup>[5]</sup> Para amiloidose de cadeia leve, o uso de ensaios de cadeia leve livre e níveis de NT-proBNP pode ser usado para monitorar a progressão da amiloidose e qualquer resposta aos tratamentos.<sup>[1]</sup> Uma das principais rotas para diminuir a produção dessas cadeias leves em excesso é matar as células anormais que as estão produzindo.<sup>[5]</sup> Agentes quimioterápicos, como melfalano ou bortezomibe, podem ser usados para matar a linha celular anormal que está produzindo as cadeias leves livres.<sup>[5]</sup> Após a quimioterapia, um transplante de medula óssea pode ser utilizado para restaurar as linhas celulares normais.<sup>[5]</sup> Há medicamentos mais recentes (ixazomibe, carfilzomibe, daratumumab, elotuzumabe) em pesquisa para o tratamento do mieloma múltiplo que podem ajudar a diminuir a produção de cadeias leves livres.<sup>[5]</sup> Novos dados sugerem que o transplante cardíaco ortotópico seguido de melfalano e transplante de células-tronco produz resultados semelhantes ao transplante cardíaco indicado para amiloidose não cardíaca.<sup>[5]</sup> Para tratar as complicações, podem ser prescritos medicamentos, incluindo midodrina para neuropatia autonômica, amiodarona para pacientes com fibrilação atrial para prevenir arritmias e varfarina usada após um episódio cardioembólico.<sup>[1]</sup> Os betabloqueadores devem ser evitados devido ao sintoma usual de hipotensão.