

Fluxogramas para o Diagnóstico da Amiloidose Cardíaca: Como Aplicá-los na Prática?

Flowcharts for Diagnosis of Cardiac Amyloidosis: How to Apply Them in Practice?

Luis E. Rohde^{1,2,3} 

Departamento de Medicina Interna, FAMED-UFRGS,¹ Porto Alegre, RS – Brasil

Programa de Insuficiência Cardíaca Avançada do Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre,² Porto Alegre, RS – Brasil

Núcleo de Insuficiência Cardíaca e Cardiomiopatias do Serviço de Cardiologia, Hospital Moinhos de Vento,³ Porto Alegre, RS – Brasil

Amiloidose cardíaca foi por muito tempo uma entidade negligenciada pela maioria dos médicos, sendo considerada doença rara e com limitadas opções de tratamento. Os recentes avanços diagnósticos e terapêuticos trouxeram uma visão renovada nas estratégias de avaliação das diferentes formas de amiloidose que potencialmente afetam o coração.^{1,2} Neste artigo realizamos uma reflexão crítica sobre a importância da suspeita diagnóstica precoce e do uso de algoritmos contemporâneos visando instrumentalizar o cardiologista para sua prática clínica.

Suspeita Diagnóstica

O maior obstáculo para o diagnóstico célere e apropriado de amiloidose cardíaca é a ausência de suspeição precoce em pacientes que apresentam sinais de alerta (“red flags”) que poderiam – ou deveriam – desencadear uma investigação. Este fenômeno fica claro quando se documenta que antes do diagnóstico definitivo de amiloidose ou de acometimento cardíaco por deposição amiloide, a investigação pode levar vários meses ou anos, envolvendo habitualmente muitos médicos de diferentes especialidades. Em estudo da Universidade de Toulouse, o retardo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico de amiloidose foi 8, 10 e 18 meses, respectivamente, para a amiloidose de cadeia leve (AL), amiloidose por deposição de transtirretina do tipo selvagem e amiloidose por deposição de transtirretina hereditária.³ De forma similar, o número de profissionais da saúde que cada paciente necessita consultar na sua “jornada” para o diagnóstico correto pode variar substancialmente. Em entrevista com pacientes e familiares de pacientes com amiloidose, predominantemente por deposição de cadeias leves, o diagnóstico não foi estabelecido durante o primeiro ano após o início de sintomas em mais de 1/3 dos entrevistados e o diagnóstico foi realizado apenas após a consulta com 5 médicos diferentes em 32% dos casos.⁴

Palavras-chave

Amiloidose Cardíaca; Insuficiência Cardíaca

Correspondência: Luis E. Rohde •

Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Av. Protásio Alves, 211. CEP: 90035-903, Santa Cecília, Porto Alegre, RS – Brasil.
E-mail: Rohde.le@gmail.com

Artigo recebido em 29/09/2021, revisado em 12/10/2021, aceito em 12/10/2021.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210030>

É fundamental frisar que para uma doença caracterizada pelo depósito miocárdico continuado, mas em velocidade heterogênea, o retardo no diagnóstico pode ter implicações significativas do ponto de vista terapêutico e prognóstico. O cardiologista deve estar sempre atento a pistas que deveriam aumentar a suspeita clínica.⁵⁻⁸ Na prática, são sinais de alerta achados que sugerem deposição amiloide no sistema ósseo-tendíneo-muscular (síndrome do túnel do carpo, particularmente bilateral; estenose do canal lombar ou ruptura do tendão do bíceps) e acometimento neuropático periférico (sensitivo e motor), particularmente se associado com disfunção autonômica (hipotensão postural, gastroparesia e alterações de hábito intestinal). O eletrocardiograma de repouso – exame simples, barato, mas fundamental – pode dar indícios relevantes se identificar a presença de distúrbios do sistema de condução, surgimento de pseudo ondas Q ou identificação de baixa voltagem em paciente com sinais de aumento de espessuras parietais em outros exames de imagem. O cenário de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, particularmente no sexo masculino, em pacientes com idade avançada e com manifestações de comprometimento biventricular, deve aumentar o índice de suspeição para amiloidose cardíaca. Por fim, proteinúria no exame comum de urina, perda de função renal, macroglossia e o diagnóstico de estenose aórtica “baixo-fluxo e baixo-gradiente” – particularmente do tipo paradoxal – também podem ser indícios de amiloidose cardíaca.

Exames de Imagem Cardíaca Iniciais

A realização inicial de exames de imagem cardíaca é mandatória, mas qual exame deve ser solicitado não é consensual, sendo frequentemente recomendados o ecocardiograma transtorácico e/ou ressonância magnética cardíaca com avaliação de realce tardio. Sinais ecocardiográficos sugestivos são espessamento das paredes de ambos os ventrículos, que habitualmente não estão dilatados, espessamento valvular e derrame pericárdico. Sinal de alerta na ressonância cardíaca, além dos achados identificados na ecocardiografia, é a presença de realce tardio subendocárdico difuso. Na mensuração do *strain* longitudinal pelo ecocardiograma, a identificação de preservação relativa da deformação apical é achado sugestivo, mas não patognomônico de amiloidose cardíaca. Da mesma forma, a avaliação multiparamétrica na ressonância cardíaca identificando aumento do tempo T1 nativo e do volume extracelular podem ser indícios fortemente sugestivos de amiloidose cardíaca.⁹

Algoritmos e Fluxogramas Diagnósticos

Uma vez estabelecida a suspeita clínica de amiloidose cardíaca, o cardiologista – ou médico responsável – deve estabelecer uma estratégia racional de investigação. Diversos algoritmos e fluxogramas diagnósticos têm sido propostos com este objetivo. Nenhum dos esquemas propostos será perfeito para todos os pacientes, uma vez que existe grande variedade de apresentações clínicas iniciais, dependendo ainda do tipo de amiloidose em questão (por deposição de cadeia leve ou de transtirretina mutante ou selvagem). Muitos algoritmos (Figuras 1 e 2) sugerem que todos os pacientes suspeitos devam ser inicialmente rastreados apenas para discrasias plasmáticas (presença de proteínas monoclonais). A Sociedade Europeia de Cardiologia (Figura 3) propõe que se deva solicitar concomitantemente a cintilografia miocárdica com radiotraçador ósseo (^{99m}Tc -DPP/PYP/HMDP) e a partir da combinação dos resultados prosseguir nas definições diagnósticas. O recente posicionamento brasileiro sobre diagnóstico e tratamento de amiloidose cardíaca (Figura 4) separa claramente a rota hematológica e a rota

cardiológica de investigação, enfatizando que a suspeita de amiloidose AL deva ser considerada uma emergência médica, e que o cardiologista deva atuar em conjunto com o hematologista para encaminhamento acelerado dos trâmites diagnósticos e terapêuticos. Nosso posicionamento também recomenda realização de biópsia endomiocárdica em casos duvidosos e, frente ao achado de deposição amiloide cardíaca (coloração de vermelho Congo positivo), indica tipagem da proteína por espectroscopia de massa ou imuno-histoquímica.

Independentemente do algoritmo preconizado ou escolhido, alguns pontos e cenários na investigação da amiloidose cardíaca são centrais, merecem destaque e aparecem em quase todos os fluxogramas. Estes podem ser sumarizados em **10 regras cardinais** descritas abaixo:

1. Identificação de proteínas monoclonais. Devemos solicitar simultaneamente três exames com objetivo de aumentar a acurácia na identificação de proteínas monoclonais: (1) razão das cadeias livres kappa e lambda séricas e (2) imunofixação de proteínas séricas e (3) imunofixação de proteínas urinárias.

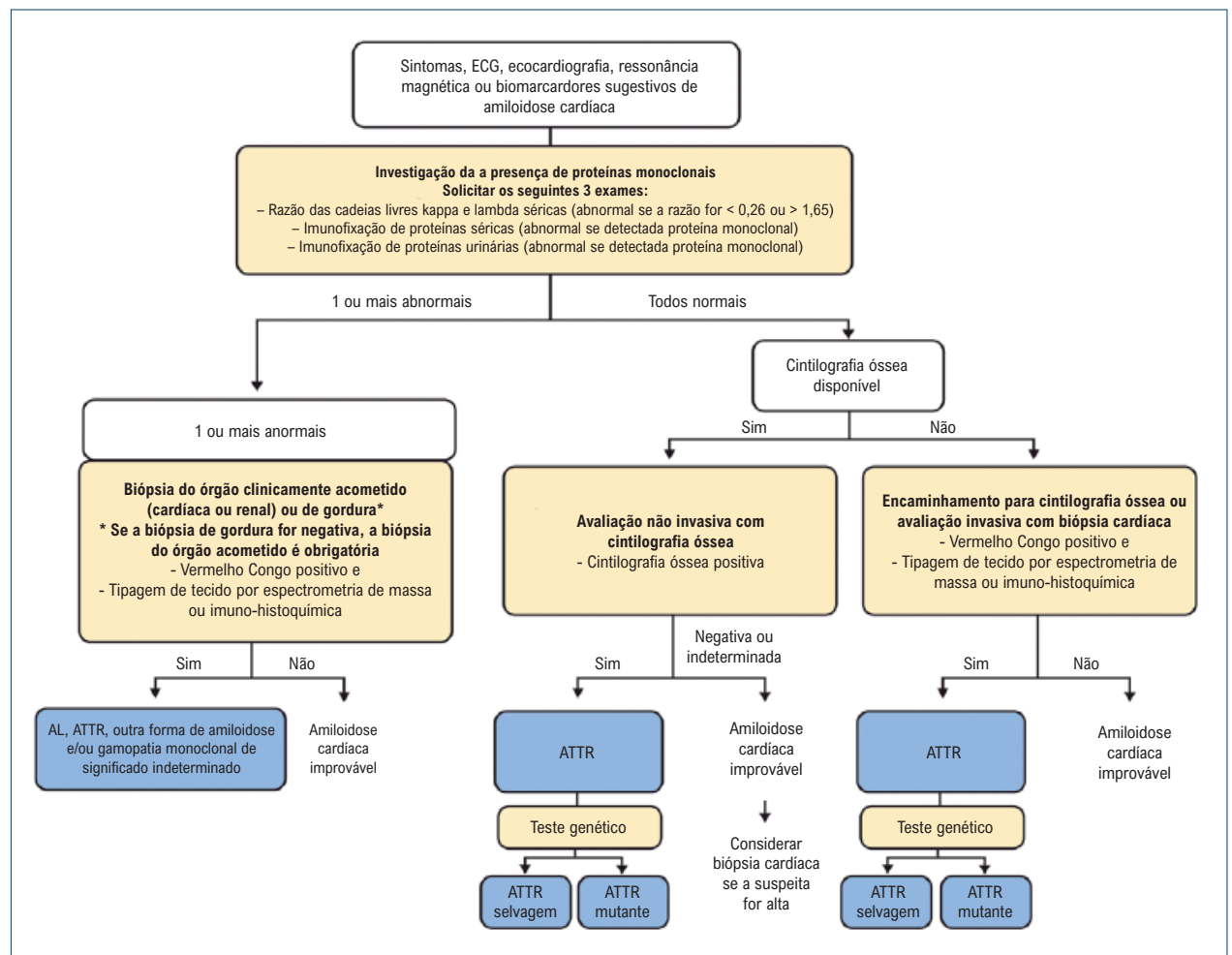


Figura 1 – Algoritmo diagnóstico de Painel de Especialistas Internacionais (2019)⁵

Ponto de Vista

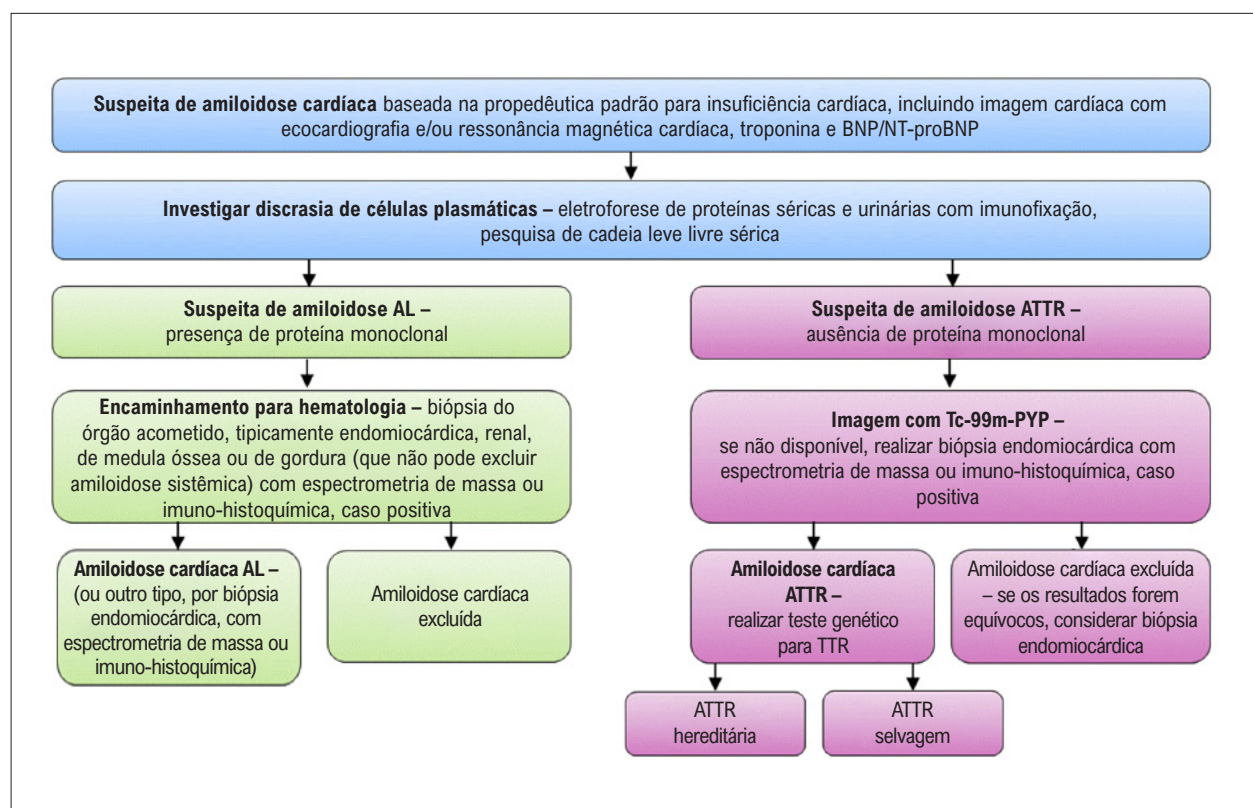


Figura 2 – Algoritmo diagnóstico das Sociedades Canadenses (2020)⁶

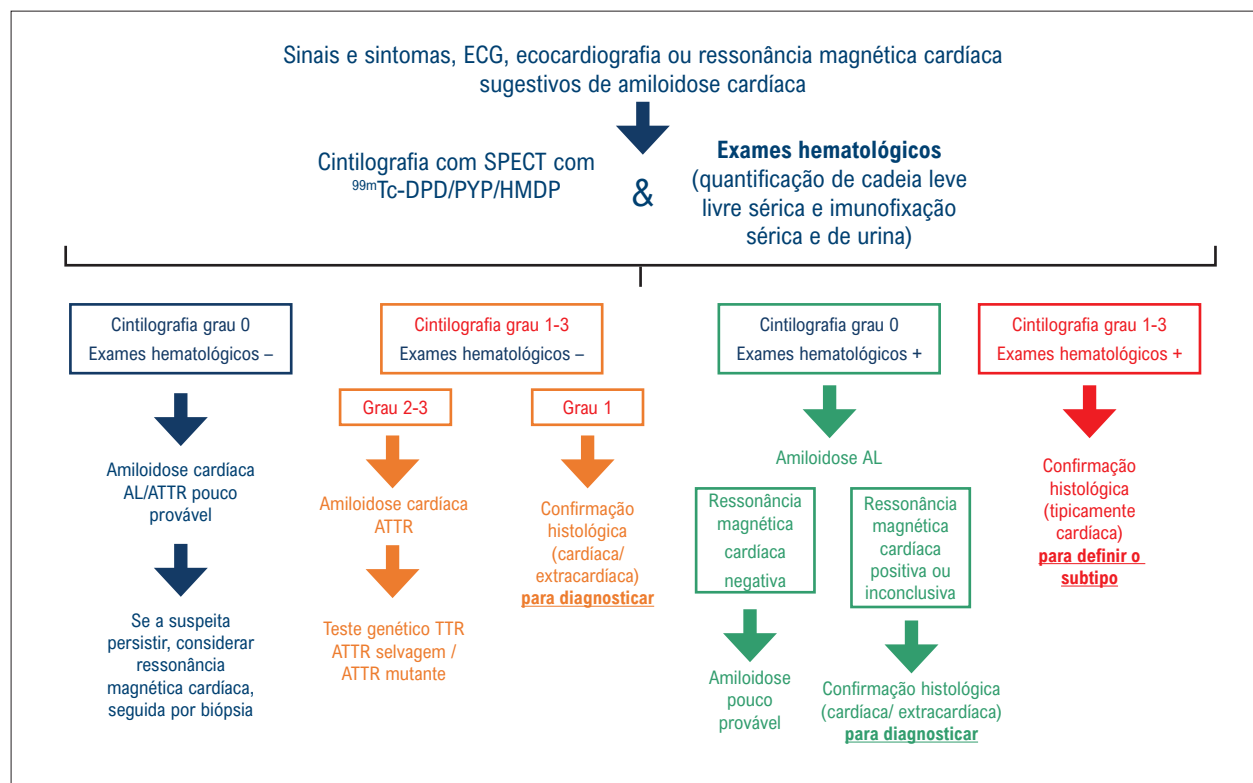


Figura 3 – Algoritmo diagnóstico do Grupo de Trabalho da Sociedade Europeia de Cardiologia (2021).⁷

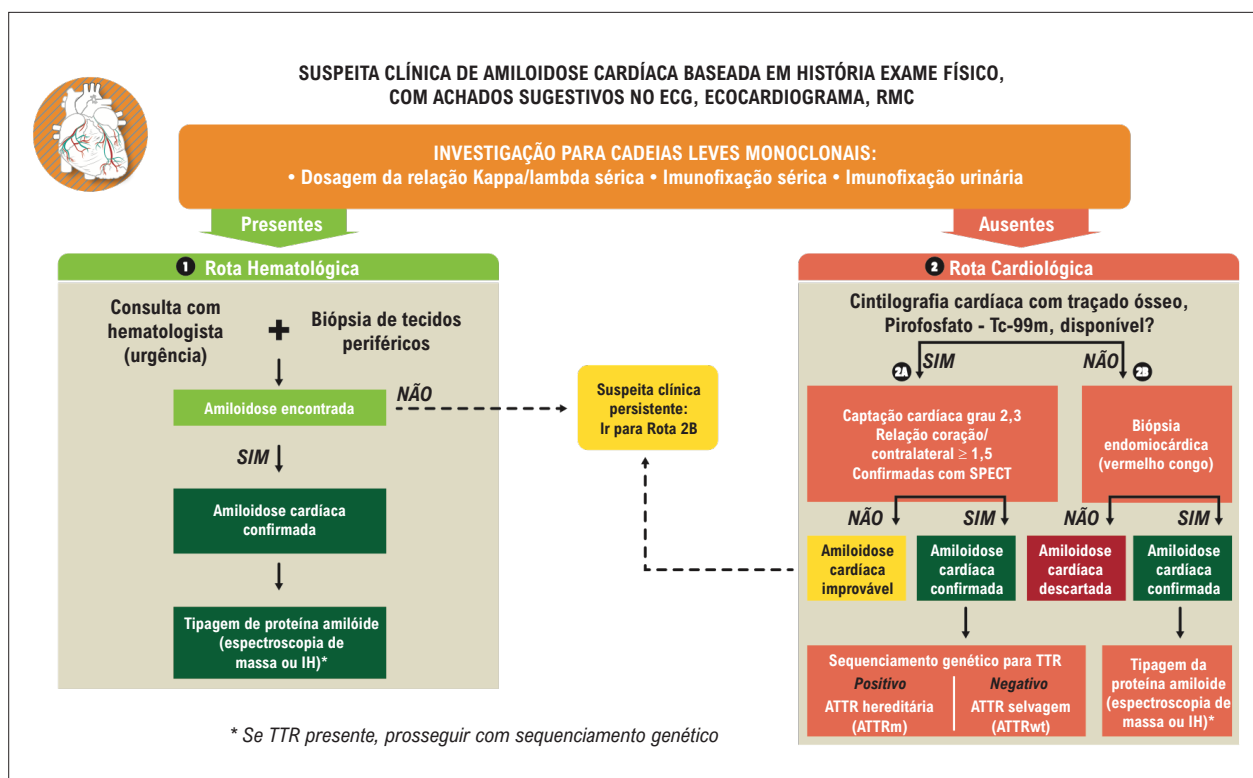


Figura 4 – Algoritmo diagnóstico do Departamento de Insuficiência Cardíaca da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2021).⁸ ATTR: amiloidose transtirretina; RMC: ressonância magnética cardíaca; ECG: eletrocardiograma; TTR: transtirretina.

2. Rota hematológica. A presença de picos monoclonais no rastreamento hematológico em indivíduos suspeitos de acometimento cardíaco sugere a presença de amiloidose AL e o paciente deve prosseguir rapidamente na investigação com biópsias teciduais direcionadas para a apresentação clínica, podendo incluir coleta de material de medula óssea, tecido renal e miocárdico. O hematologista deve ser envolvido no processo de investigação.

3. Biópsia de gordura abdominal. A biópsia de gordura abdominal, exame frequentemente usado para o diagnóstico de amiloidose sistêmica, tem valor preditivo negativo inadequado para afastar o diagnóstico.

4. Diagnóstico de amiloidose sem necessidade de biópsia. O diagnóstico de amiloidose cardíaca por deposição de transtirretina, sem a necessidade de biópsia tecidual, pode ser alcançado com o emprego da cintilografia miocárdica com radiotraçador ósseo (o marcador disponível no Brasil é o pirofosfato ^{99m}Tc). Para isso, a captação do marcador deve ser de intensidade moderadamente ou marcadamente positiva (grau 2 ou 3 e/ou captação cardíaca versus contralateral > 1.5) e os três testes hematológicos devem demonstrar ausência de proteínas monoclonais.

5. Mutações do gene da transtirretina. Teste genéticos para avaliações de mutações relacionadas a fenótipos específicos (neurológico, cardíaco ou misto) são indicados para pacientes com diagnóstico de amiloidose cardíaca por deposição de transtirretina. Os resultados desta avaliação têm implicações na orientação de familiares e no aconselhamento genético.

6. Cintilografia alterada e presença de proteínas monoclonais. Percentual pequeno, mas não negligenciável de pacientes com amiloidose por deposição de cadeias leves, pode ter simultaneamente cintilografia miocárdica com radiotraçador ósseo com captação positiva no coração e testes hematológicos que identificam a presença de proteínas monoclonais.

7. Gamopatia monoclonal de significado incerto. Por outro lado, a simples identificação de uma proteína monoclonal não é diagnóstica de amiloidose AL. Além disso, gamopatia monoclonal de significado indeterminado também pode coexistir com amiloidose por deposição de transtirretina do tipo selvagem, especialmente em pacientes idosos.

8. Biópsia endomiocárdica. A coleta de tecido miocárdico pode ser fundamental em casos em que a suspeita clínica é alta e os resultados de exames são inconsistentes ou quando não se tem disponível a cintilografia miocárdica com radiotraçador ósseo.

9. Espectroscopia de massa e/ou imuno-histoquímica. Análise tecidual por espectrometria de massa e/ou imuno-histoquímica são exames pouco disponíveis, mas que devem ser utilizados em casos duvidosos ou com achados conflitantes durante a investigação, por permitir o diagnóstico definitivo e conseguir diferenciar o tipo de amiloide depositado.

10. Suspeita clínica, a pedra angular. As pistas diagnósticas podem aparecer de forma isolada e em momentos distintos na

Ponto de Vista

história natural da doença, acometendo sistemas corpóreos aparentemente sem relação. O cardiologista deve colocar a amiloidose no escopo de seus diagnósticos diferenciais, pois sem a suspeita clínica inicial, nenhum fluxograma ou algoritmo funcionará.

Conclusão

A amiloidose, uma entidade subdiagnosticada, com elevado risco de vida, por muito tempo foi considerada intratável. No entanto, a recente disponibilidade de terapias modificadoras do curso da doença renovou os esforços para aumentar a conscientização sobre os sintomas iniciais da doença e as avaliações que estão disponíveis para confirmar seu diagnóstico.¹⁰ Pistas clínicas (*red flags*) devem ser lembradas e envolvem manifestações de acometimento cardíaco, renal, tendíneo ou neurológico. O uso de fluxogramas diagnósticos é recomendado para auxiliar o médico na investigação de casos suspeitos, de forma sistemática, racional e ordenada. Esses algoritmos, entretanto, não são infalíveis, uma vez que a doença tem um espectro muito grande de apresentações clínicas, que podem variar substancialmente de acordo com a fase e o sistema em ocorre deposição amiloide.

Referências

1. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379(11):1007-16. doi: 10.1056/NEJMoa1805689.
2. Hanna M, Ruberg FL, Maurer MS, Dispenzieri A, Dorbala S, Falk RH, et al. Cardiac Scintigraphy with Technetium-99m-Labeled Bone-Seeking Tracers for Suspected Amyloidosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(22):2851-62. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.022.
3. Dang D, Fournier P, Cariou E, Huart A, Ribes D, Cintas P, et al. Gateway and Journey of Patients with Cardiac Amyloidosis. *ESC Heart Fail*. 2020;7(5):2418-30. doi: 10.1002/ehf2.12793.
4. Lousada I, Comenzo RL, Landau H, Guthrie S, Merlini G. Light Chain Amyloidosis: Patient Experience Survey from the Amyloidosis Research Consortium. *Adv Ther*. 2015;32(10):920-8. doi: 10.1007/s12325-015-0250-0.
5. Maurer MS, Bokhari S, Damy T, Dorbala S, Drachman BM, Fontana M, et al. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail*. 2019;12(9):e006075. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006075.
6. Fine NM, Davis MK, Anderson K, Delgado DH, Giraldeau G, Kitchlu A, et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Failure Society Joint Position Statement on the Evaluation and Management of Patients with Cardiac Amyloidosis. *Can J Cardiol*. 2020;36(3):322-34. doi: 10.1016/j.cjca.2019.12.034.
7. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis: A Position Statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2021;42(16):1554-68. doi: 10.1093/eurheartj/ehab072.
8. Simões MV, Fernandes F, Marcondes-Braga FG, Scheinberg P, Correia EB, Rohde LEP, et al. Posicionamento sobre Diagnóstico e Tratamento da Amiloidose Cardíaca – 2021. *Arq. Bras. Cardiol*. 2021;117(3):561-98. doi: 10.36660/abc.20210718.
9. Banyersad SM, Fontana M, Maestrini V, Sado DM, Captur G, Petrie A, et al. T1 Mapping and Survival in Systemic Light-Chain Amyloidosis. *Eur Heart J*. 2015;36(4):244-51. doi: 10.1093/eurheartj/ehu444.
10. Gertz M, Adams D, Ando Y, Beirão JM, Bokhari S, Coelho T, et al. Avoiding Misdiagnosis: Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Amyloidosis for the General Practitioner. *BMC Fam Pract*. 2020;21(1):198. doi: 10.1186/s12875-020-01252-4.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Rohde LE.

Potencial Conflito de Interesse

Luis E. Rohde participou em atividades de Consultoria, Advisory Board ou Palestras com Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Merck, Novartis e Pfizer

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação Ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.



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