

AMILOIDOSE SISTÊMICA DE COMPROMETIMENTO CARDÍACO ASSOCIADA  
A DIAGNÓSTICO DE MIELOMA MÚLTIPLO EM MULHER JOVEM: RELATO  
DE CASO

*SYSTEMIC AMYLOIDOSIS WITH CARDIAC INVOLVEMENT ASSOCIATED WITH MULTIPLE  
MYELOMA DIAGNOSIS IN A YOUNG WOMAN: A CASE REPORT*

ORIENTADOR:

Márcio Sanctos Costa

ALUNA:

Amanda Araújo Lima

COLABORADORES:

Jéssica Seal Matos

Julio Clemente da Rocha Neto

Recife, Novembro de 2016

**ORIENTADOR:**

**Márcio Sanctos Costa**

Mestre em Saúde Materno- Infantil IMIP

Médico Clínico Geral do IMIP

RG: 4636197- SSP/PE

CPF: 932012494-91

Endereço: Rua Frei Jaboatão, nº 180, apto 1402, Torre, Recife- PE, CEP: 50710-030

Telefone: (81) 8886 4167

E-mail: msanctos@uol.com.br

**ALUNA:**

**Amanda Araújo Lima**

Estudante do 6º ano da Graduação de Medicina pela Faculdade Pernambucana de Saúde

RG: 1498037534 – SSP/BA

CPF: 096.523.544-06

Endereço: Av. Conselheiro Rosa e Silva, nº 707, Edifício Costa Azevedo, apto 801, Aflitos, Recife – PE, CEP: 52.020-220

Telefone: (81) 9800-8131

E-mail: mandy\_a9@hotmail.com

**COLABORADORES:**

**Jéssica Seal Matos**

Estudante do 6º ano da Graduação de Medicina pela Faculdade Pernambucana de Saúde

RG: 8088276- SDS/PE

CPF: 08384593400

Endereço: Avenida General San Martin, nº 328, Cordeiro – Recife- PE, CEP: 50.630-060

Telefone: (81) 97553512

E-mail: jessica.seal@hotmail.com

**Julio Clemente da Rocha Neto**

Estudante do 6º ano da Graduação de Medicina pela Faculdade Pernambucana de Saúde

RG: 5097257 SSP/PE

CPF: 00785668438

Endereço: Rua José Armando Machado, nº 364, Bairro José Maria Dourado,  
Garanhuns- PE, CEP: 55.297-035

Telefone: (81) 97439132

E-mail: juliocrneto@gmail.com

## RESUMO

Mulher de 43 anos admitida com diagnóstico de AVE isquêmico e amiloidose primária de comprometimento cardíaco evoluiu durante internamento com achados clínicos e laboratoriais compatíveis com mieloma múltiplo. Recebeu indicação de quimioterapia e transplante de medula, o que seria contra-indicado pelo estadiamento da doença cardíaca (Doença Cardíaca avançada). Relatamos o caso desta paciente em um hospital de ensino exclusivamente SUS.

Palavras-chave: Amiloidose, acidente vascular encefálico, mieloma múltiplo.

## SUMMARY

A 43-year-old woman with the diagnosis of ischemic stroke and primary amyloidosis of cardiac involvement evolved during hospitalization with clinical and laboratory findings compatible with multiple myeloma. She received indication for chemotherapy and bone marrow transplantation, which would be contraindicated for staging of heart disease (advanced cardiac disease). We report the case of this patient in an exclusively public and teaching hospital.

Keywords: Amyloidosis, ischemic stroke, multiple myeloma

## INTRODUÇÃO

A amiloidose é uma doença de depósito, resultante de uma sequência de alterações no desdobramento de proteínas, insolúveis nos espaços extracelulares de órgãos e tecidos. A depender de sua natureza bioquímica, essas fibrilas podem se depositar sistemicamente ou localmente, podendo estar associadas a alterações fisiopatológicas importantes, ou mesmo não ter repercussão clínica. A doença pode ter origem sistêmica (neoplásica, inflamatória, genética ou iatrogênica) ou localizada (limitada a órgãos - associada ao envelhecimento e/ou à Diabetes Mellitus). (1)

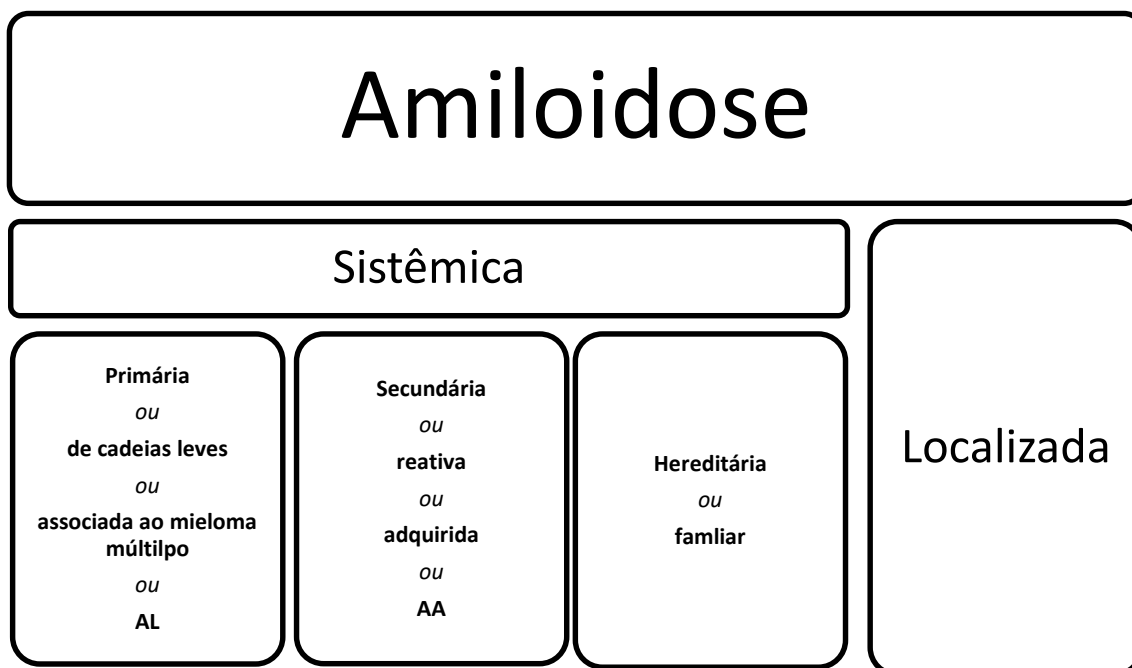


Figura 1: Classificação das amiloidoses (Amiloidose, Revisão Bibliográfica, XAVIER, F, 2008).

A amiloidose sistêmica mais comum é a associada ao mieloma múltiplo (primária), resultante da formação de fibrilas por cadeias leves de anticorpos que produzem fragmentos lambda ou kappa. A classe de cadeias lambda predomina sobre as cadeias kappa na amiloidose primária, numa razão de 2:1, enquanto no mieloma múltiplo (MM) e na síntese normal de imunoglobulinas ocorre o inverso (1).

A deposição amilóide pode acontecer em múltiplos órgãos, levando a manifestações clínicas extremamente variáveis (por exemplo, o envolvimento cardíaco: insuficiência cardíaca (IC) e arritmias; envolvimento renal: proteinúria e síndrome nefrótica; envolvimento do fígado: hepatomegalia; envolvimento neurológico: neuropatia periférica, disfunção autonômica, e síndrome do túnel do carpo; de modo que o diagnóstico continua a ser um desafio. Apesar de vários tipos de amiloidose acometerem o coração, somente a primária, a hereditária, e a senil causam doença cardíaca significativa. (2)

A forma cardíaca da amiloidose é a cardiomiopatia mais comum causada por distúrbio do metabolismo protéico. O padrão ouro para seu diagnóstico é a biópsia endomiocárdica, porém a Ressonância Magnética, método menos invasivo, vem ganhando destaque como ferramenta de confirmação diagnóstica. (3)

Dispõe-se de poucas opções de tratamento para os portadores da amiloidose cardíaca. Em geral, é realizada quimioterapia isolada ou associada a transplante autólogo de células hematopoiéticas. Marcapasso cardíaco geralmente é necessário e a combinação transplante cardíaco/transplante de MO tem sido relatado. Sem tratamento, o tempo de sobrevivência média é de 12-18 meses, podendo diminuir para 6 meses se acometimento cardíaco grave. (4)

As formas de amiloidose primária e ATTR (transtiretina, uma amiloidose que envolve uma proteína descrita como pré-albumina, que transporta a tiroxina e a proteína de ligação ao retinol do sangue) são habitualmente sistêmicas, mas podem também ser observadas em depósitos localizados. Em alguns casos, possui componente sistêmico com comprometimento cardíaco predominante: amiloidose sistêmica senil. (1)

O Mieloma Múltiplo (MM) está associado à amiloidose primária. É uma neoplasia maligna e fatal de células B, caracterizadas por crescimento descontrolado e destrutivo de plasmócitos. Estes plasmócitos, promovem patologias comuns da doença que formam a mneumônica” CRAB “que significa caranguejo na língua inglesa: C (cálcio, elevado), R (insuficiência renal), A (anemia), B (lesões ósseas).(1,5)

O paciente com MM assintomático deve receber tratamento ao diagnóstico apenas quando surgirem indicações. Para o paciente sintomático, o tratamento deverá ser rapidamente instituído. (6)

Critérios diagnósticos do mieloma múltiplo:

Para MM assintomático - necessários três:

1. Proteína monoclonal presente, sérica e/ou urinária
2. Plasmócitos monoclonais presentes na MO e/ou em tecido biopsiado
3. Ausência de critérios para MGUS (gamopatia monoclonal de significado indeterminado), MM sintomático ou Plasmocitoma Solitário de Osso ou Extramedular.

Para MM sintomático - necessários três:

1. Proteína monoclonal presente, sérica e/ou urinária\*
2. Plasmócitos monoclonais presentes na MO maior ou igual a 10% e/ou plasmocitoma.
3. Dano orgânico relacionado ao MM (presença de 1 ou mais):

[C] Cálcio sérico 0,25 mmol/L > VR ou > 11,0 mg/L ou > normal [R]  
Insuficiência renal: creatinina 2 mg/dL [A] Anemia: hemoglobina 2 g < normal ou < 10 g/dL [B] Lesões ósseas: osteólise ou osteoporose com fraturas compressivas\*\*

\*Se a proteína monoclonal não é detectada (MM não secretor) a plasmocitose medular precisa ser 30% ou plasmocitoma documentado por biópsia

\*\*Se a lesão óssea decorre de plasmocitoma solitário ou somente osteoporose, sem fratura, a plasmocitose medular precisa ser 30% .(7)

Indivíduos com menos de 65-70 anos, boa performance status (PS), (vide anexo A, sem comorbidades e com função renal próxima do normal são candidatos ao tratamento com altas doses de quimioterapia seguidas de transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas. Portanto, não devem utilizar drogas alquilantes (melfalano e prednisona, com ou sem talidomida) para evitar prejuízos à mobilização das células-tronco. São opções: dexametasona, VAD (vincristina, doxorubicina e dexametasona) , BCD (bortezomib, ciclofosfamida e dexametasona) e talidomida (com ou sem dexametasona). Os pacientes com mais de 65-70 anos ou com performance status ruim, comorbidades e com função renal alterada podem receber tratamento com agentes alquilantes pois não serão submetidos a transplante. Este esquema terapêutico apresenta as vantagens de ser administrado por via oral, com o paciente em regime ambulatorial e ser bem tolerado. (8,9,6)

O relato a seguir descreve caso de mulher com amiloidose associada ao mieloma múltiplo, com comprometimento cardíaco, diagnosticado em um hospital escola no Nordeste do Brasil.

#### JUSTIFICATIVA:

Amiloidose sistêmica com comprometimento cardíaco é uma condição rara, por conseguinte com poucos relatos na literatura. O prognóstico sem tratamento é ruim, e o tratamento descrito na literatura demanda alta complexidade do sistema de saúde e seus resultados não são consistentes. Com esse relato, descrevemos a evolução de um caso conduzido no Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil.

#### METODOLOGIA:

Estudo de caso através de revisão de prontuários

#### DESENHO DO ESTUDO:

Relato de caso

#### LOCAL DO ESTUDO:

O estudo foi realizado no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), localizado na cidade do Recife-PE, Brasil.

## PERÍODO DO ESTUDO:

A coleta dos dados foi realizada entre de 20 de junho de 2016 e 10 de julho de 2016.

## RELATO DO CASO:

Paciente do sexo feminino, 43 anos, hipertensa, diabética, com diagnóstico de MM, amiloidose cardíaca com IC sistodiastólica e passado de Acidente Vascular Encefálico (AVE). Apresentava passado de parada cardio-respiratória (PCR) em atividade elétrica sem pulso (AESP) em Abril/2016 com reversão após 2 ciclos de reanimação cardiopulmonar (RCP). Evoluiu também com taquicardia atrial com bradarritmia, sendo necessário o implante de marcapasso definitivo de dupla câmara no mesmo período (da PCR). Tem história de AVE isquêmico que evoluiu com paresia em dimídio direito e, desde então, em uso de AAS + Sinvastatina. O diagnóstico da amiloidose e do Mieloma múltiplo ocorreu após AVE. A capacidade funcional da paciente, que pode ser classificada pela escala de performance status (PS) classificava-se como estágio 3, pois a paciente estava na maior parte do tempo restrita ao leito.

Foi admitida no IMIP em 08/06/2016 para realização de quimioterapia em regime hospitalar, com (Ciclofosfamida + Dexametasona + Bortezomib) associada a bifosfonato (Pamidronato). Durante o internamento, foi iniciado Dobutamina em bomba de infusão contínua (BIC), por IC descompensada. Foram realizadas as seguintes hipóteses diagnósticas:

- 1- Mieloma múltiplo
- 2- Amiloidose cardíaca secundária ao MM
- 3- IC sistodiastólica secundária à Amiloidose Cardíaca
- 4- PCR em AESP em abril/2016
- 5- Implante de MP definitivo em dupla câmara em abril/2016
- 6- Passado de AVE isquêmico cardioembólico
- 7- HAS+ DM

A paciente estava em uso de:

- 1-Furosemida 80+80 mg/dia;
- 2-Espironalactona 25 mg/dia;
- 3-Caverdilol 6,250 mg 2x/dia;
- 4-Amiodarona 200 mg 2x/dia;
- 5-Alopurinol 300 mg/dia;
- 6-Aciclovir 400 mg 2x/dia;



- 7-Sulfametoxazol – Trimetoprim 400/80 mg- 02 comp 12/12h ( segundas, quartas e sextas);
- 8-Dobutamina 5 ml/h;
- 9-Omeprazol 40 mg/dia.

Os exames laboratoriais revelavam anemia com hemoglobina de 10.8 g/dL, hematócrito de 31%, leucócitos: 5200/mm<sup>3</sup>, plaquetas: 239000/μL, transaminase glutâmica oxalacética (TGO) :19 U/L , transaminase glutâmica pirúvica (TGP): 12 U/L, fosfatase alcalina: 106, gamaglutamiltransferase (GGT): 47 U/L, magnésio: 2 mg/dL, cálcio: 9.5 mg/dL, fósforo: 3.5, uréia: 25 mg/dL e creatinina: 0.77 mg/dL.

Exames complementares que auxiliaram o diagnóstico:

Eletrocardiograma (ECG): padrão de baixa voltagem.

Ecocardiograma (ECO): queda de fração de ejeção (FE) importante em 3 meses (de janeiro 2016 a março 2016): de 55 a 39%; ventrículo esquerdo (VE): paredes com espessura diastólica aumentada em grau moderado; hipocontratilidade difusa discreta; função sistólica limítrofe. disfunção diastólica tipo III (padrão restritivo).Valva tricúspide: cúspides delgadas, com mobilidade normal, refluxo discreto. Pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) = 35 mmHg (limítrofe). Observação: hipertrofia de paredes do VE, com impressão de pontos de refringência (Doença de depósito?).  
Conclusão:

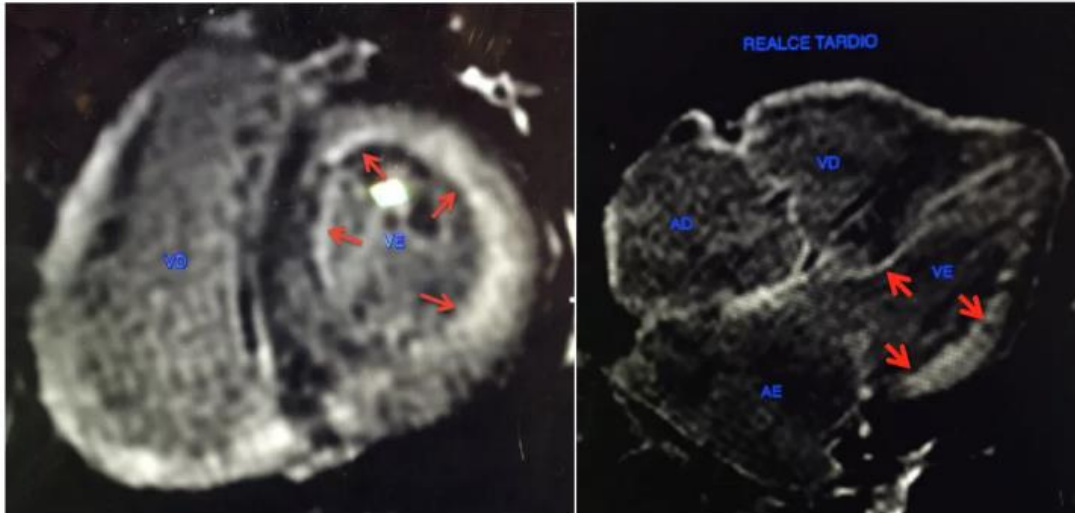
- Cardiomiopatia restritiva ( infiltrativa ?)
  - Função sistólica do VE limítrofe
  - Disfunção Diastólica restritiva
  - Insuficiência Tricúspide (IT) discreta
- \* Sugerido Ressonância cardíaca a critério clínico.

Ressonância Nuclear Magnética (RNM) cardíaca (janeiro /2016):

Espessamento miocárdico e do septo interatrial, sinais de disfunção diastólica e o típico padrão de realce tardio subendocárdico no VE

Na figura abaixo: setas vermelhas indicam realce tardio subendocárdico em eixo curto (à E) e eixo longo (à D) do VE.

\*O tecido amiloide altera o padrão de realce miocárdico tardio após o uso do gadolínio (diagnóstico definitivo de amiloidose).



Mieloma múltiplo (diagnóstico):

Pico monoclonal (Gama globulina) em Eletroforese de proteínas (20/01/16):

Proteína total: 7,9 (valor normal= 3,9-7,9); Albumina: 4,35 ou 55,1% (n= 3,86-4,6 ou 55,8-66,1%); Alfa 1 Globulina: 0,26 ou 3,3% (n= 0,22-0,39 ou 2,9-4,9%); Alfa 2 Globulina: 0,58 ou 7,4% (n= 0,56-0,89 ou 7,1-11,8%); Beta globulina: 0,60 ou 7,6% (n= 0,56-0,93 ou 7,9- 13,7%); Gama globulina: 2,10 ou 26,6% (n= 0,72-1,27 ou de 11,1- 18,8%)

Imunoeletroforese sérica (22/01/16):

IgG: 2180,2 mg/dL (n= 700 a 1600); IgM: 50,3 mg/dL ( n= 50 a 300); IgA: 56,7 mg/dL ( n=40 A 350); Kappa: 91,4 mg/dL (n=170 a 370) ; Lambda: 604 mg/dL (n= 90 a 210).

Mielograma: MO normocelular, infiltrada por 15% de plasmócitos maduros. A celularidade restante está representada por 16% de eritroblastos, 59% de granulócitos e 10% de linfócitos. Megacariócitos normoplásicos com plaquetogênese presente. Quadro citológico sugestivo de mieloma múltiplo.

Conclusão: MM assintomático, pois não há dano orgânico relacionado (CRAB: cálcio elevado, insuficiência renal, anemia ou lesões ósseas) excluindo a possibilidade de MM sintomático; e Plasmócitos em MO > 10% (excluindo MGUS – gamopatia monoclonal de significado indeterminado).

No início do internamento a paciente queixava-se de parestesia em membros superior e inferior direito, náuseas, vômitos e dificuldade para evacuar. A parestesia

teve melhora espontânea. Foram prescritos anti-eméticos, lactulona por diversas vezes, e fleet enema (fosfato de sódio dibásico + fosfato de sódio monobásico), com posterior melhora clínica. Houve também ajuste da dose da dobutamina diversas vezes devido a sinais e sintomas de congestão (taquidispneia, intolerância ao decúbito dorsal, estertores à ausculta respiratória, tendência a hipotensão) e, após melhora clínica, foi realizado o desmame lento da droga. A hematologia orientou anticoagulação plena com enoxaparina 40mg/dia + varfarim (cumarínico) 5mg/dia 6 dias antes do início da quimioterapia associada ao bisfosfonato, pelo risco de fenômenos tromboembólicos associado ao tratamento. Após a quimioterapia, paciente teve alta com consulta de retorno na clínica médica marcada para o dia 21/07, com programação para mais 2 ciclos de quimioterapia (total de 4).

#### DISCUSSÃO:

A amiloidose primária atinge cerca de 15% dos pacientes com MM, habitualmente em idosos (média de 65 anos), com uma discreta predominância do sexo masculino. (10)

São variadas as formas de apresentação na amiloidose cardíaca, já tendo sido descritos IC em padrão restritivo, fibrilação atrial, retardos intraventriculares da condução, taquicardia ventricular, síncope, embolismo pulmonar e morte súbita em decorrência de fibrilação ventricular. (11)

O tratamento do MM progrediu, com o desenvolvimento de novos agentes farmacêuticos e a utilização de bisfosfonatos, que inibem osteólise, em conjugação com o transplante autólogo de células hematopoiéticas. No entanto, quimioterapia e esteróides permanecem tratamentos eficazes para a maioria dos pacientes com MM. Muitas vezes, o paciente, como a do caso, não apresenta condições clínicas para suportar o transplante ou possui doença avançada o suficiente para que o tratamento com transplante autólogo de células hematopoiéticas não traga benefício. (5,6)

Observa-se que no caso em discussão há amiloidose do tipo primária (associada ao MM) de manifestação cardíaca. A idade da paciente (43 anos) afasta-se consideravelmente da média de idade esperada para o diagnóstico (tanto da amiloidose, quanto do mieloma), bem como seu gênero, pois a doença acomete principalmente os homens. Não havia história familiar da doença (o que exclui a amiloidose senil). A paciente apresenta disfunção sistólica relacionada à IC, como forma de apresentação da doença. (1)

O diagnóstico da amiloidose ocorreu após acidente vascular encefálico em uma mulher jovem, cujo diagnóstico diferencial levou a identificação de IC como componente restritivo, posteriormente caracterizado como causada por depósito amiloide após ressonância magnética cardíaca. Ainda durante o diagnóstico diferencial da amiloidose cardíaca foi diagnosticado, através de hipergamaglobulinemia com componente monoclonal, mieloma múltiplo.

A associação das duas condições, embora descrita na literatura, conduz a decisões terapêuticas difíceis. O bortezomibe (quimioterápico inibidor dos proteassomas), fármaco relativamente recente, utilizado no tratamento do MM, tem alto custo e é de difícil disponibilidade no SUS, além de terem sido relatados na literatura o agravamento da IC congestiva subjacente com o uso do mesmo. (10)

O transplante autólogo de células hematopoiéticas, muito utilizado no tratamento do MM, tem maior incidência de complicações na amiloidose primária durante a mobilização de células tronco e tem mortalidade de 2-10% em pacientes com envolvimento cardíaco ou de múltiplos órgãos. (12)

A alternativa terapêutica, de custo mais racional, seria a associação de melfalam (terapia mieloablativa) com cotricoterapia, tratamento com cardiotoxicidade descrita.

O *status* cardiovascular que a paciente apresentava já na admissão deixa pouca margem para tratamento da IC, as alternativas findam por ter efeito apenas nos sintomas, como, por exemplo, a dobutamina, e não no desfecho/prognóstico da IC, restando como opção o transplante cardíaco. Uma questão se apresenta: caso a paciente seja submetida ao transplante e o tratamento do MM não for bem sucedido, a doença caracterizada por depósito amiloide recidivará no enxerto. Por outro lado, a possível toxicidade cardiovascular do tratamento quimioterápico associado a postergação do único tratamento definitivo para a IC em questão – o transplante – pode antecipar desfecho adverso / óbito de uma mulher jovem. O objetivo de relatarmos este caso é chamar a atenção para uma associação, embora rara, descrita na literatura e com poucas opções terapêuticas, com seus impactos sociais (paciente jovem, alta morbimortalidade, perda de potencial laborativo) e para o sistema de saúde.

## REFERÊNCIAS

1. XAVIER F. Amiloidose Revisão Bibliográfica 71 f. Dissertação (Mestrado em Medicina). FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR, Beira Interior, 2008.
2. MARTINELLI N, CARLEO P, GIRELLI D, OLIVIERI O. An Unusual heart failure: Cardiac Amyloidosis Due to Light-Chain Myeloma, University of Verona, 2011
3. MENDES RGG, EVORA PRB, MENDES JAM, HADDA J, CARVALHO S. Comprometimento Cardíaco na Amiloidose Sistêmica. Diagnóstico in Vivo, Arquivo Brasileiro de Cardiologia, volume 70 (nº 2), 119-123, 1998.
4. AMYLOIDOSIS SUPPORT GROUP, CONSCIENTIZAÇÃO SOBRE AMILOIDOSE, NORD. Outubro de 2013. Volume único;1-39.
5. FAIRFIELD H, FALANK C, AVERY L, REAGAN MR. Multiple Myeloma in the marrow: pathogenesis and treatments, Annals of the New York Academy of Sciences, 2016
6. COLLEONI G W B. Tratamento de primeira linha no Mieloma Múltiplo, Rev. Bras. Hematol. Hemoter. vol.29 no.1 São José do Rio Preto Jan./Mar. 2007.
7. FARIA RMD, SILVA ROP. Gamopatias monoclonais – critérios diagnósticos e diagnósticos diferenciais. Rev. bras. hematol. hemoter. 2007;29(1):17-22.
8. INCA. Cuidados Paliativos Oncológicos- Controle dos Sintomas. Revista Brasileira de Cancerologia, 2002, 48(2): 191-211
9. CURUTCHET MC, KUSMINSKY G, LABANCA V, ORLANDO S, QUIROGA L, SÁNCHEZ AVALOS J, et al. Mieloma Múltiplo. Sociedad Argentina de Hematología, 2012.
10. JOÃO A, SERRANO P, BÁRTOLO E, NEVES A, MENEZES BRANDÃO F. Amiloidose sistêmica associada a mieloma múltiplo. Med Cutan Iber Lat Am 2010;38(4):157-160.
11. BARRETO ACP, PRECOMA D, SERRO-AZUL JB, WAJNGARTEN M, PIERRI H, PIVOTTO L, et al. Amilóidose Cardíaca. Uma Doença de Muitas Faces e Diferentes Prognósticos. Arq Bras Cardiol, 1997; Volume 69 (2), 89-93.
12. MANHMOOD S, PALLADINI G, SANCHORAWALA V, WECHALEKAR A, Update on treatment of light chain amyloidosis, Heamatol. 2014;99 (2).

ANEXO A: Escala de Performance Status segundo a Eastern Cooperative Oncology Group ( ECOG):

0	Completamente ativo; capaz de realizar todas as suas atividades sem restrição.
1	Restrição à atividades físicas rigorosas, é capaz de trabalhos leves e de natureza sedentária.
2	Capaz de realizar todos os auto-cuidados, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho; em pé aproximadamente 50% das horas em que está acordado.
3	Capaz de realizar somente auto-cuidados limitados, confinado ao leito ou cadeira mais de 50% das horas em que está acordado.
4	Totalmente confinados ao leito ou à cadeira.