

Coração e Doenças Sistémicas

–PAF, LES, Sarcoidose–

Cláudio David
2011

Table 3 Echocardiographic features of amyloid infiltration of the heart

Increased LV wall thickness
 Increased RV wall thickness
 Small, well, or poorly contracting LV
 Enlarged LA
 Valve thickening (all valves)
 Mitral regurgitation (usually mild)
 Thickened atrial septum
 E/A ratio >1
 Pericardial effusion (advanced disease)

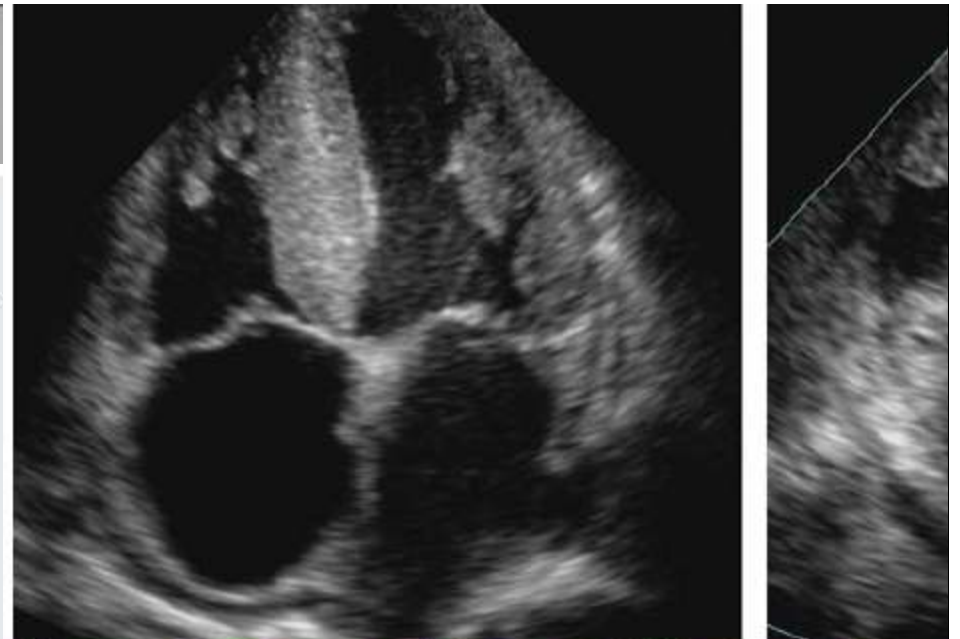
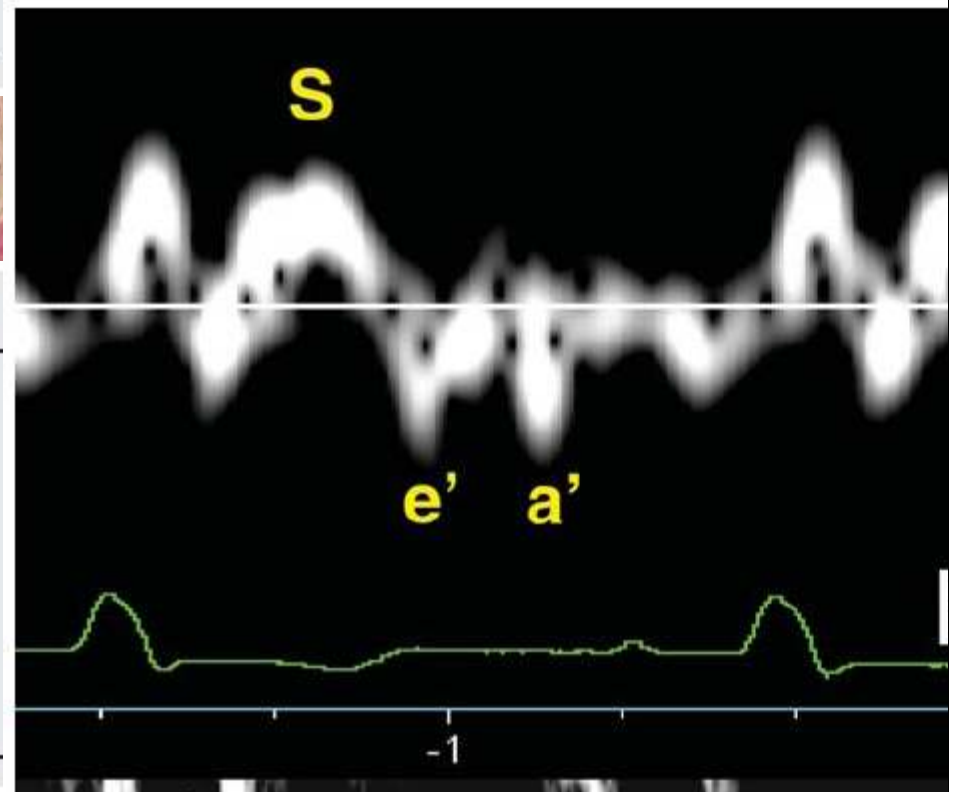


Table 2 Amyloid heart disease

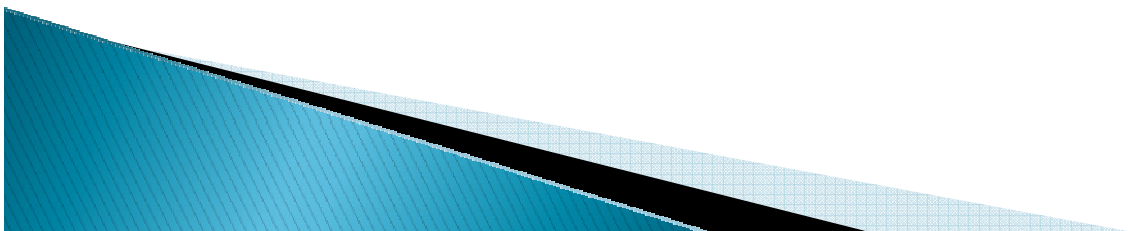
Primary amyloidosis (AL)
 Cardiac involvement common
 Secondary amyloidosis (amyloid A)
 Cardiac involvement rare
 Hereditary amyloidosis (TTR)
 Usually autosomal dominant
 Age-related amyloidosis
 Senile in 25% aged >80 years (TTR)
 Atrial in 90% aged >90 years (ANP)



PAF

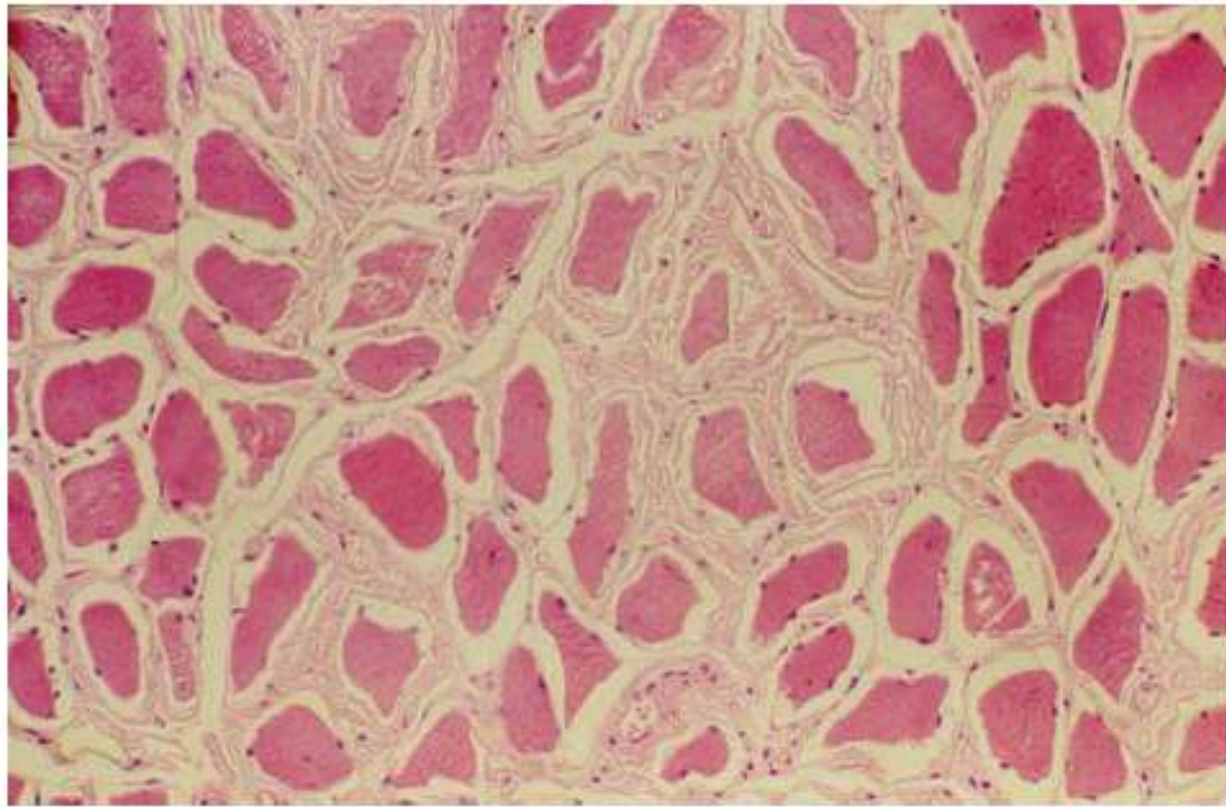
Polineuropatia Amiloidótica Familiar

Paramiloidose,
Doença dos Pézinhos ou
Doença de Corino de Andrade



Amiloidose

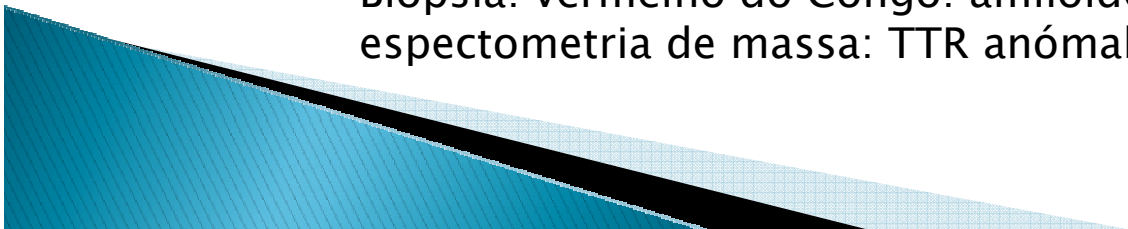
- ▶ Alterações da conformação de proteínas
 - insolubilidade e deposição no espaço extracelular
 - disrupção da matriz extracelular



Substância parecida com amido (Virchow)

Amiloidose

- ▶ **Primária:** mieloma múltiplo = AL (cadeias leves de Ig):
- ▶ **Secundária:** infec. crónicas = AA (prot. A de fase aguda)
 - menor envolvimento cardíaco
- ▶ **Idosos:**
 - Amiloidose senil sistémica: TTR (25% > 80 anos; evolução + lenta)
 - Auricular: péptido natriurético auricular (90% > 90 anos; associa-se a FA)
- ▶ **Hereditária:** ATTR (transtiretina) e outras
 - PAF (familiar AD)
 - cromossoma 18; +80 mutações: +freq. TTR30MET
- ▶ *10% dos casos sem suspeita são familiares:*
 - Biópsia: vermelho do Congo: amiloidose → imunocitoquímica: TTR → espectrometria de massa: TTR anómala → Sequência do DNA → mutação



► **Portugal:**

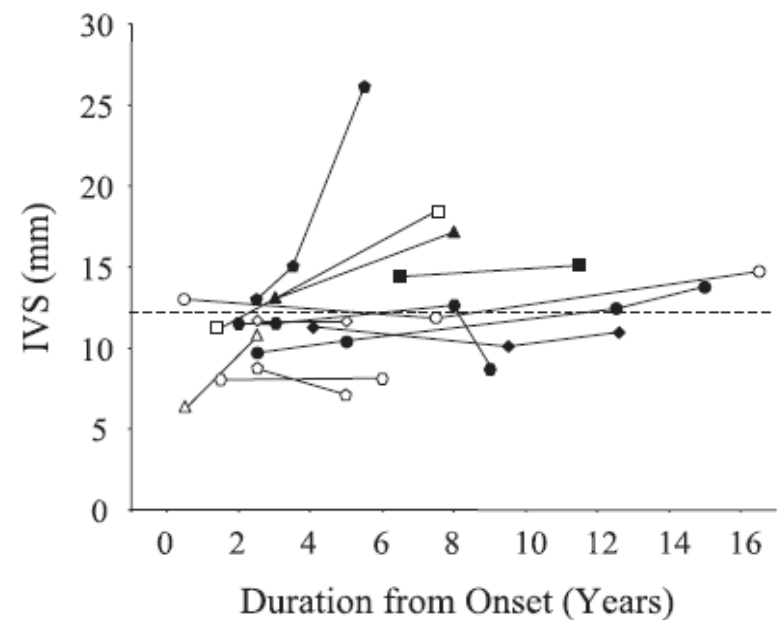
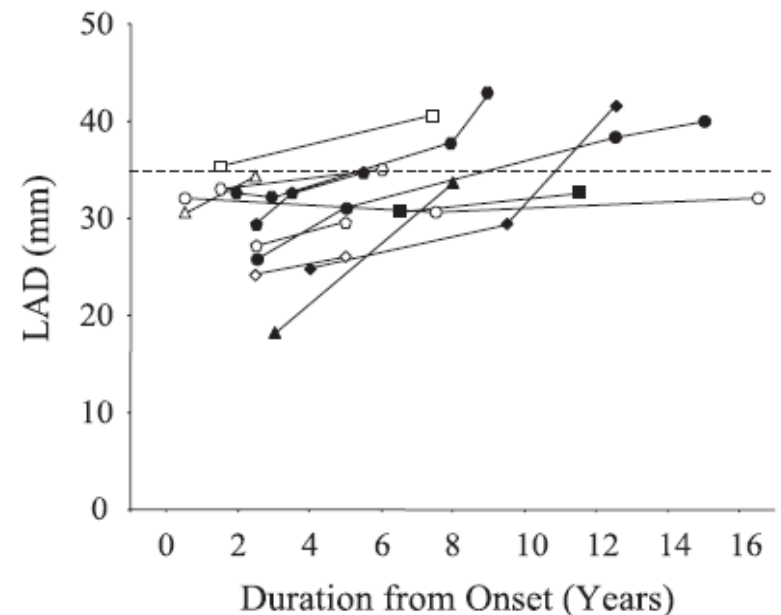
- 1500 doentes; 500 famílias
- 100 novos casos/ano

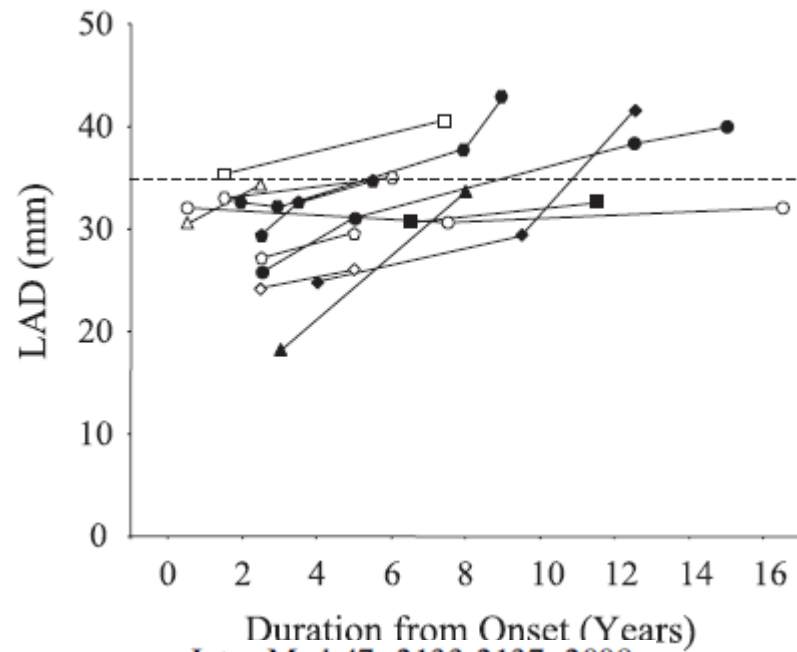
► **Clínica:**

- Neuropatia periférica
1º sensitivo– dp motora
- Miocardiopatia,
- Nefropatia
- opacidades vítreo
- infiltração SNC

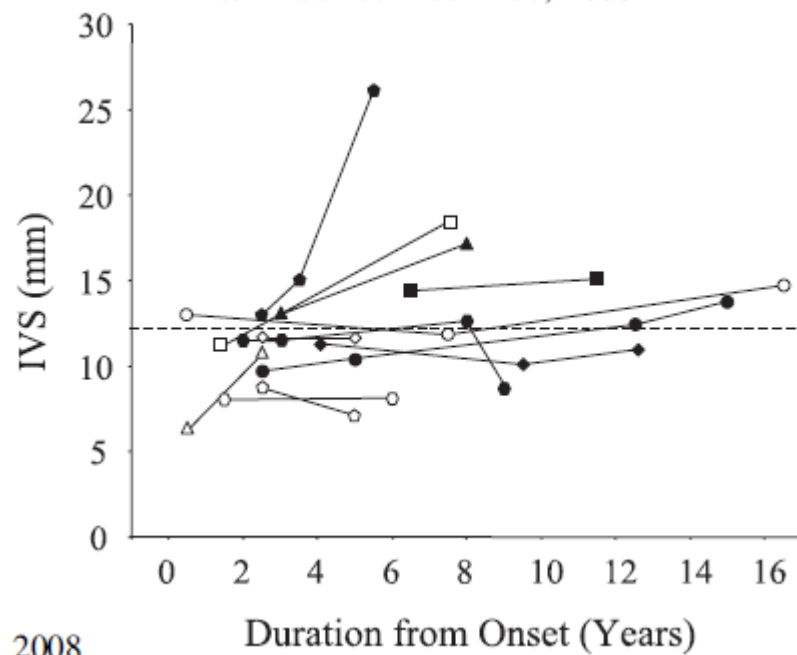
► **Tratamento:**

- Transplante hepático
- Tafamidis
 - estabilizador da TTR



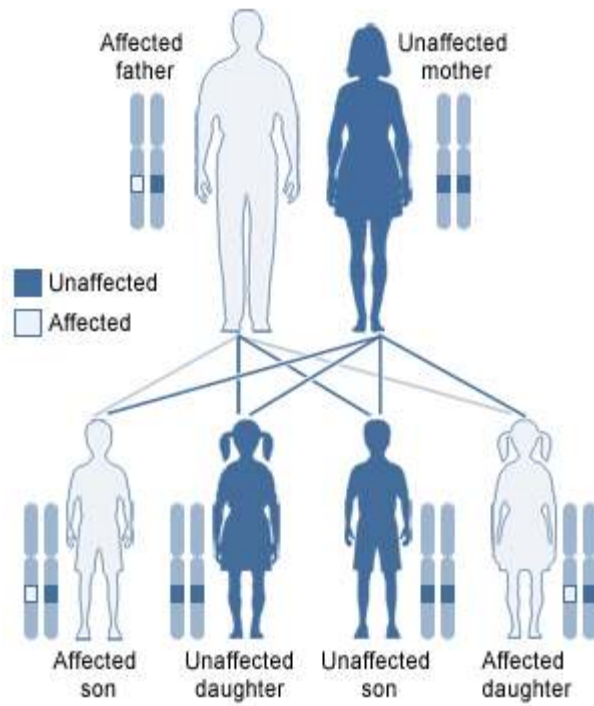


Inter Med 47: 2133-2137, 2008

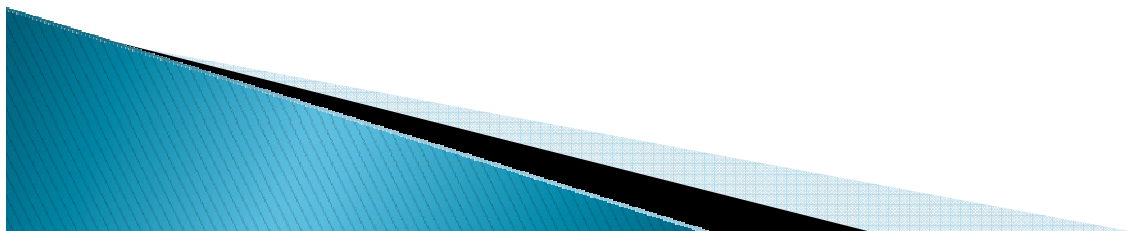


Inter Med 47: 2133-2137, 2008

Autosomal dominant

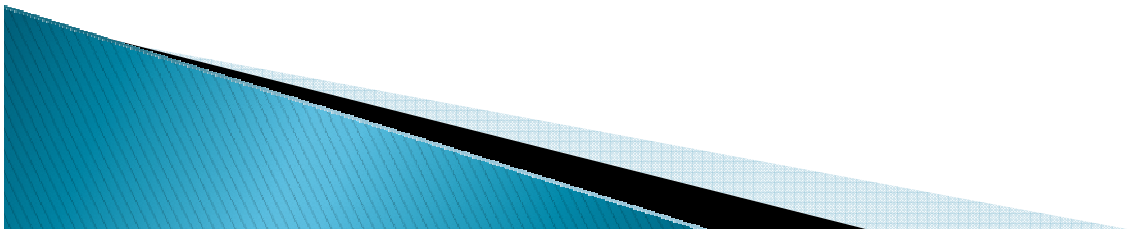


U.S. National Library of Medicine



Amiloidose

- ▶ 4 síndromes cardiovasculares:
 - Miocardiopatia restrictiva
 - I. C. sistólica
 - Mais tardia, mau prognóstico
 - Disfunção sistólica auricular por infiltração
 - Hipotensão ortostática
 - Por infiltração SNA e vasos (tb. coração, suprarrenais e s. nefrótico)
 - Alt. Condução
 - Morte súbita por arritmias ou bloqueio condução

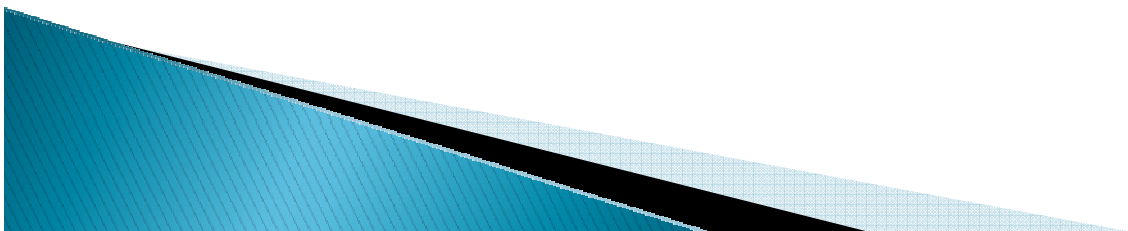


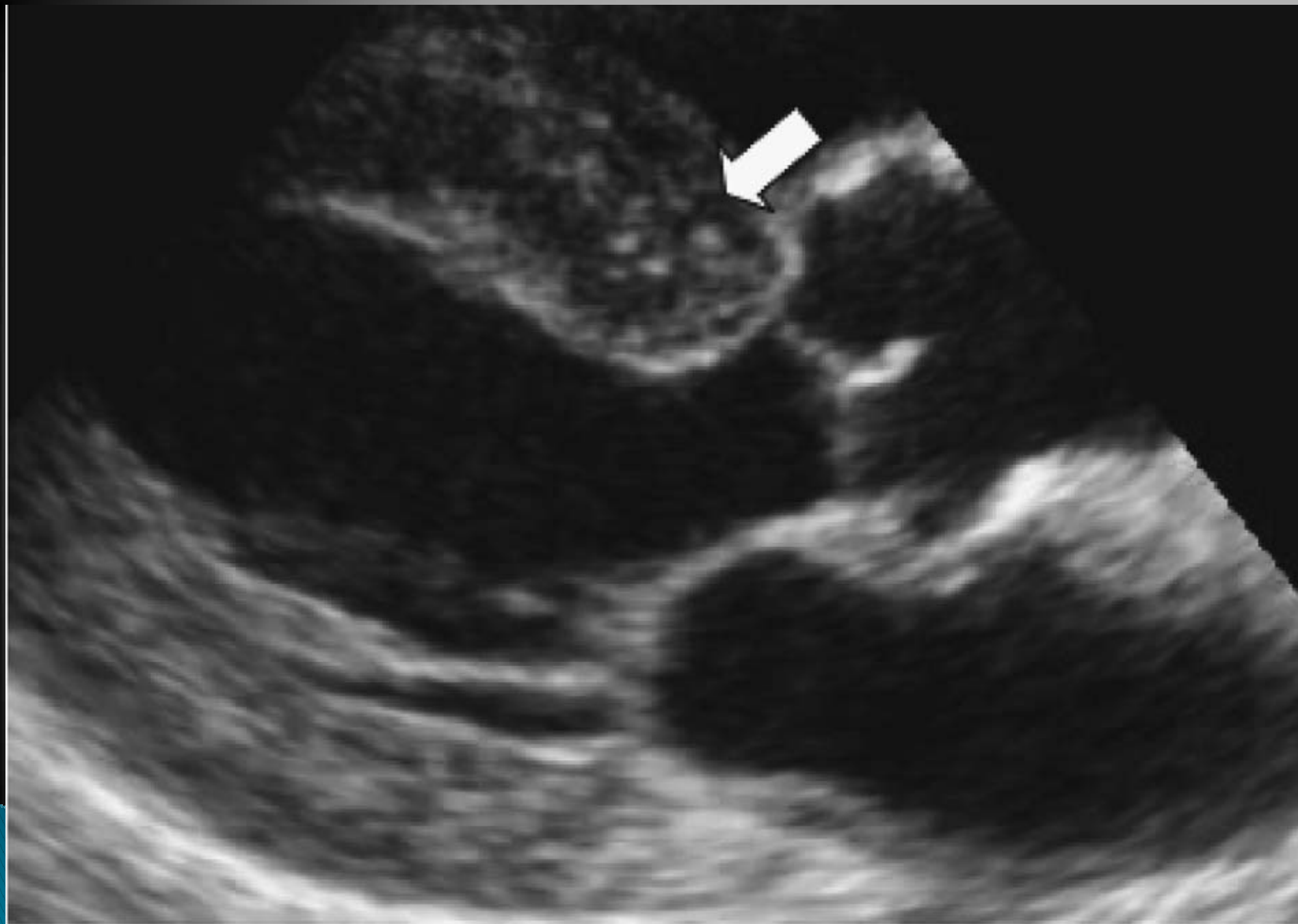
ECG

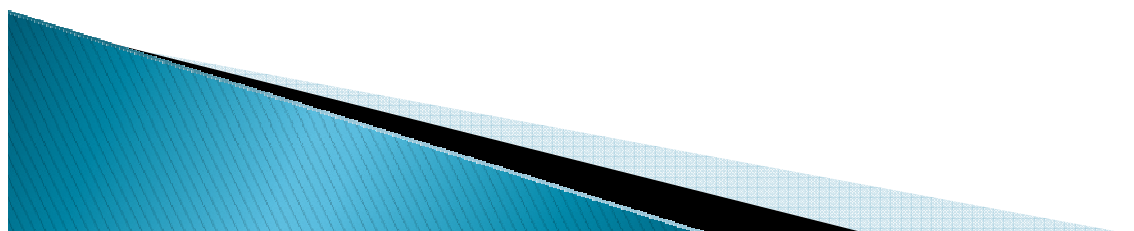
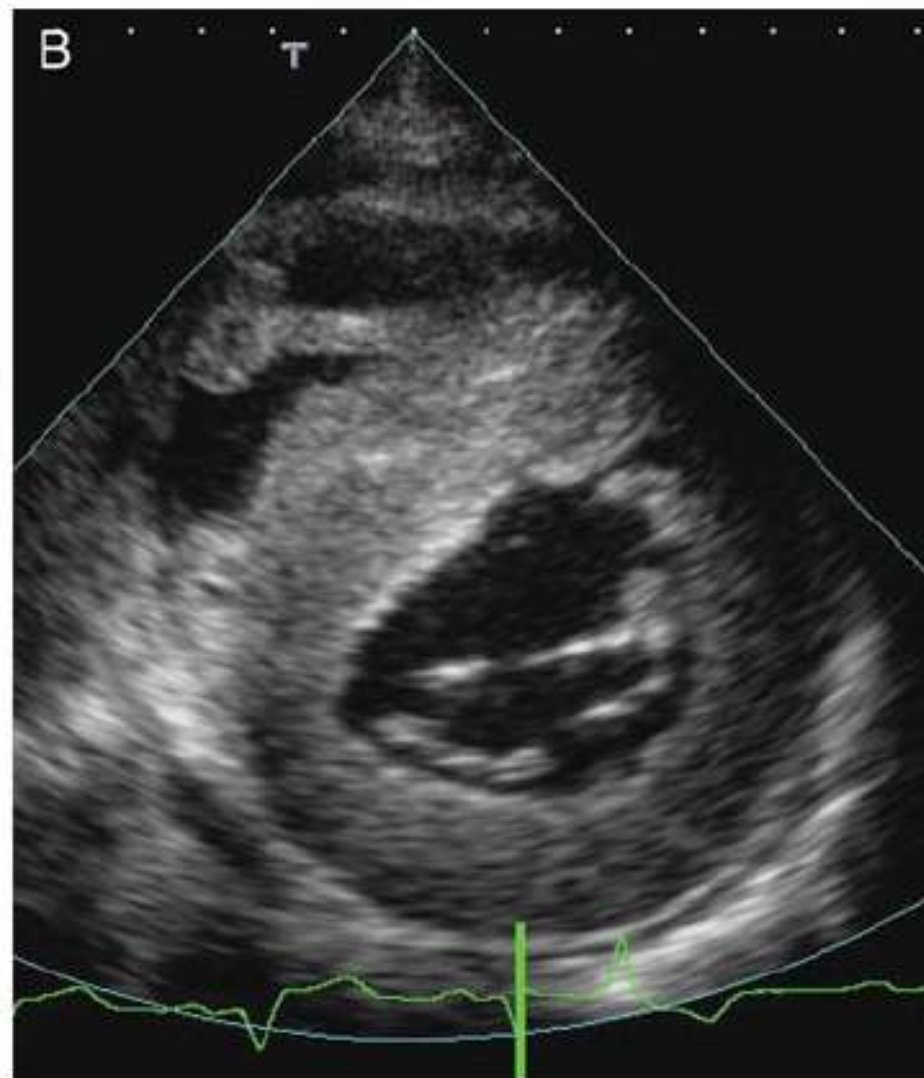
- ▶ N=327
- ▶ Alterações ECG (87,2%)
 - ▶ Baixa voltagem (51,3%)
 - ▶ Bloqueios de ramo (BFEA 30,8%; BRE 3,9%; BFEP 2,4%, BRD 2,1%, BAVC 0,6%). Dça sinusal e Wenckebach comuns.
 - ▶ Amputação R precordiais dtas. e inferiores (QS V1–3 35,7%)

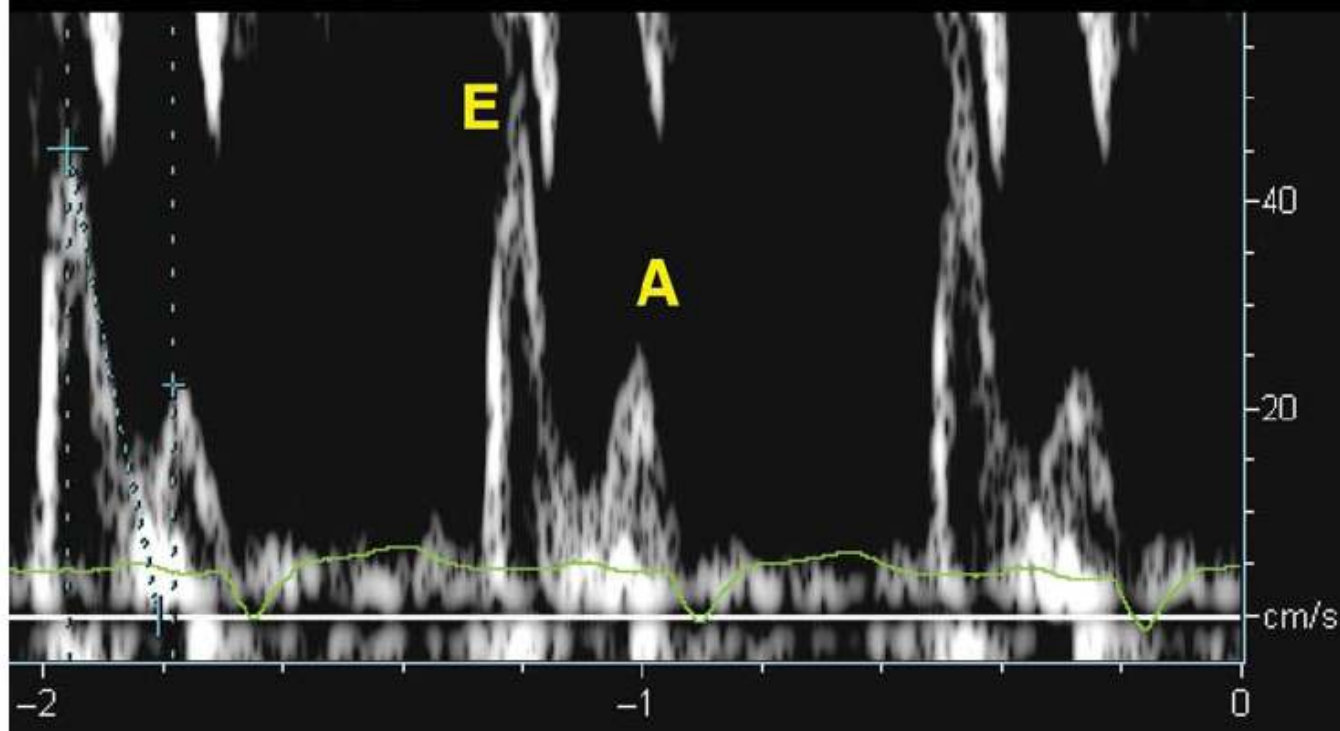
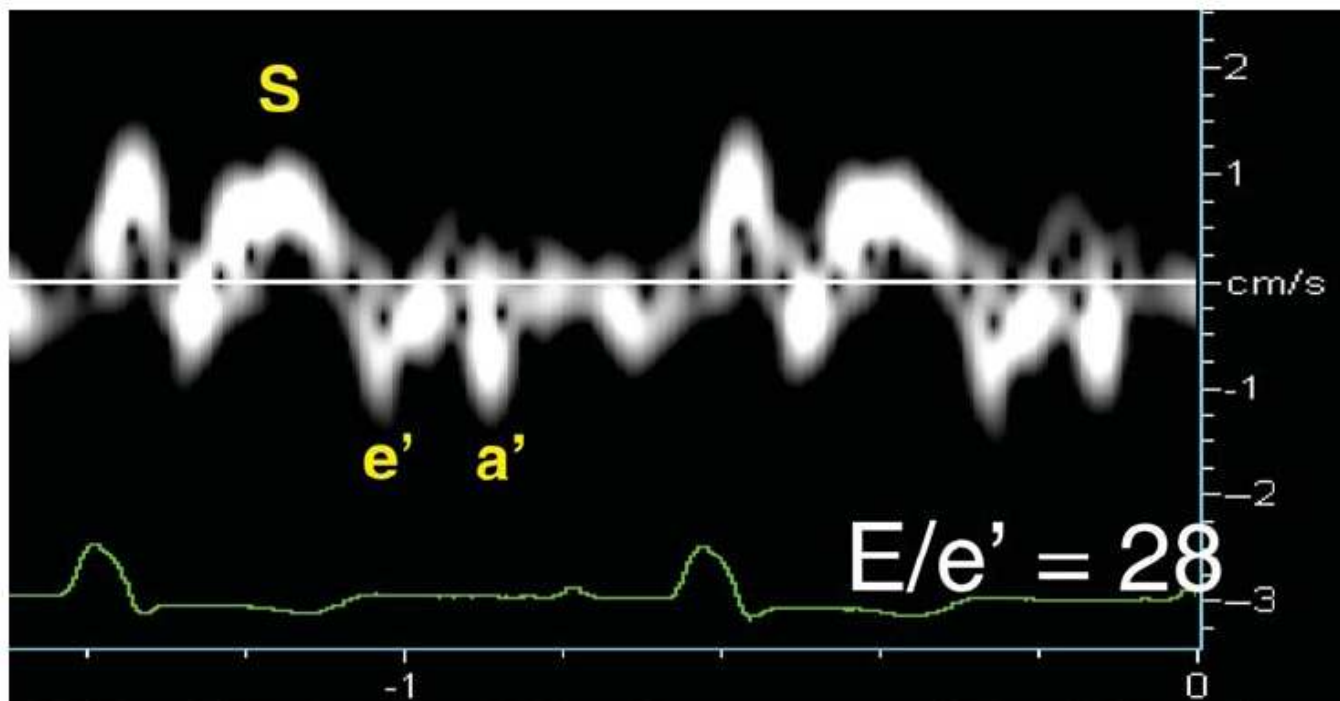
Ecocardiograma

- ▶ Espessamento paredes ventriculares
 - pode ser focal
 - paredes brilhantes e granulares
- ▶ Disfunção diastólica precoce
- ▶ Fx sistólica: normal→deteriorada
- ▶ Dilatação aurículas com SIA espessado
- ▶ Espessamento das 4 válvulas
 - Regurgitação mitral (ligeira)
- ▶ Derrame (7%) (tamponamento não habitual)

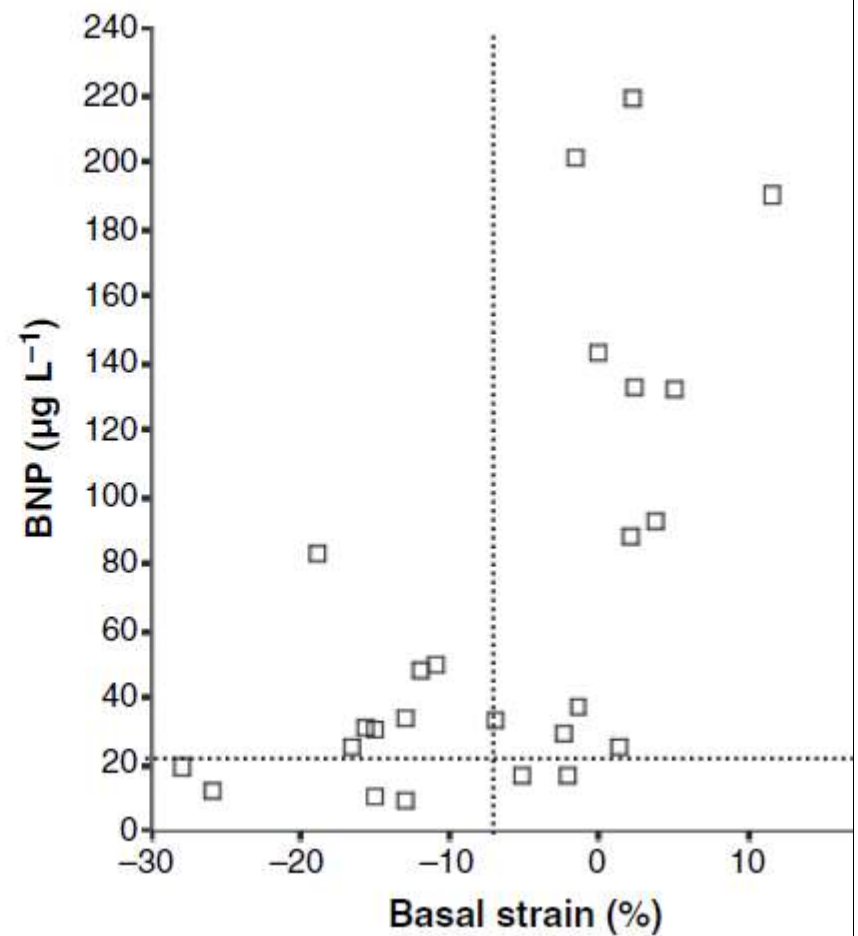
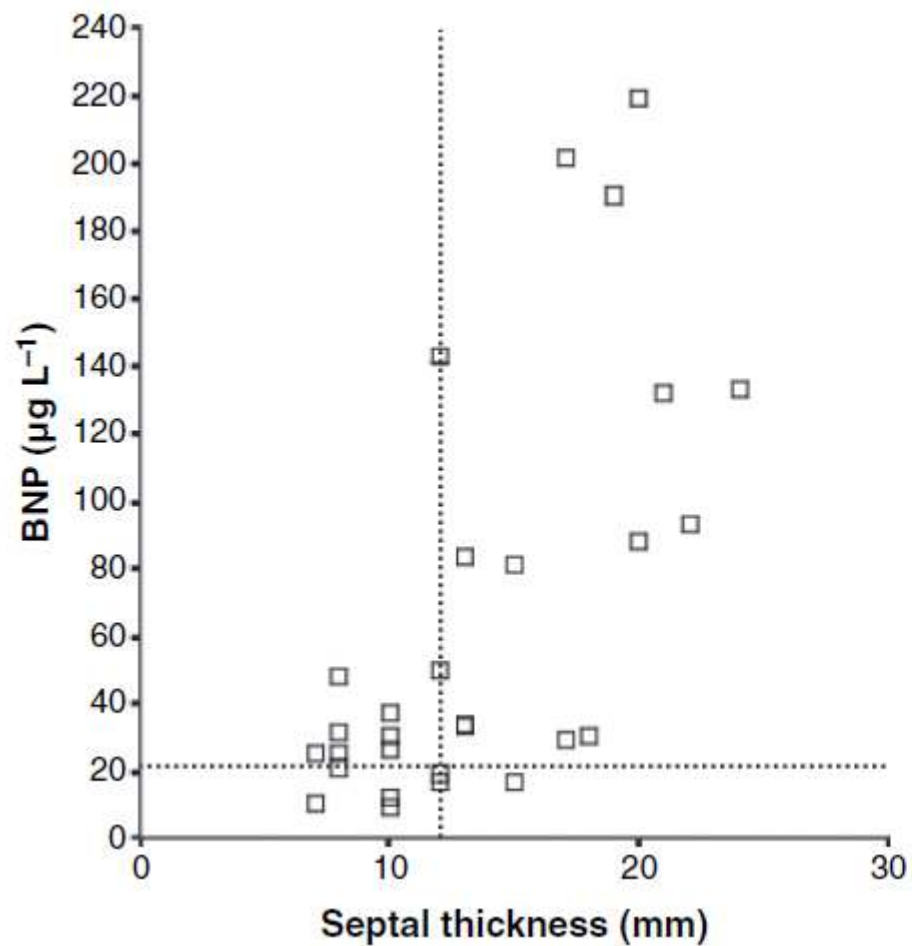








BNP



Ecocardiograma

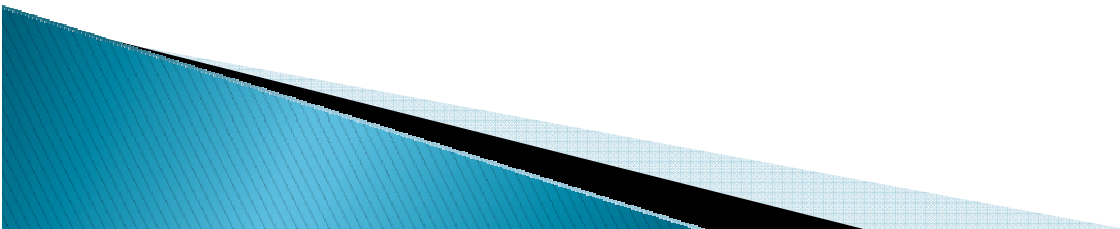
–detecção precoce alt. cardíacas

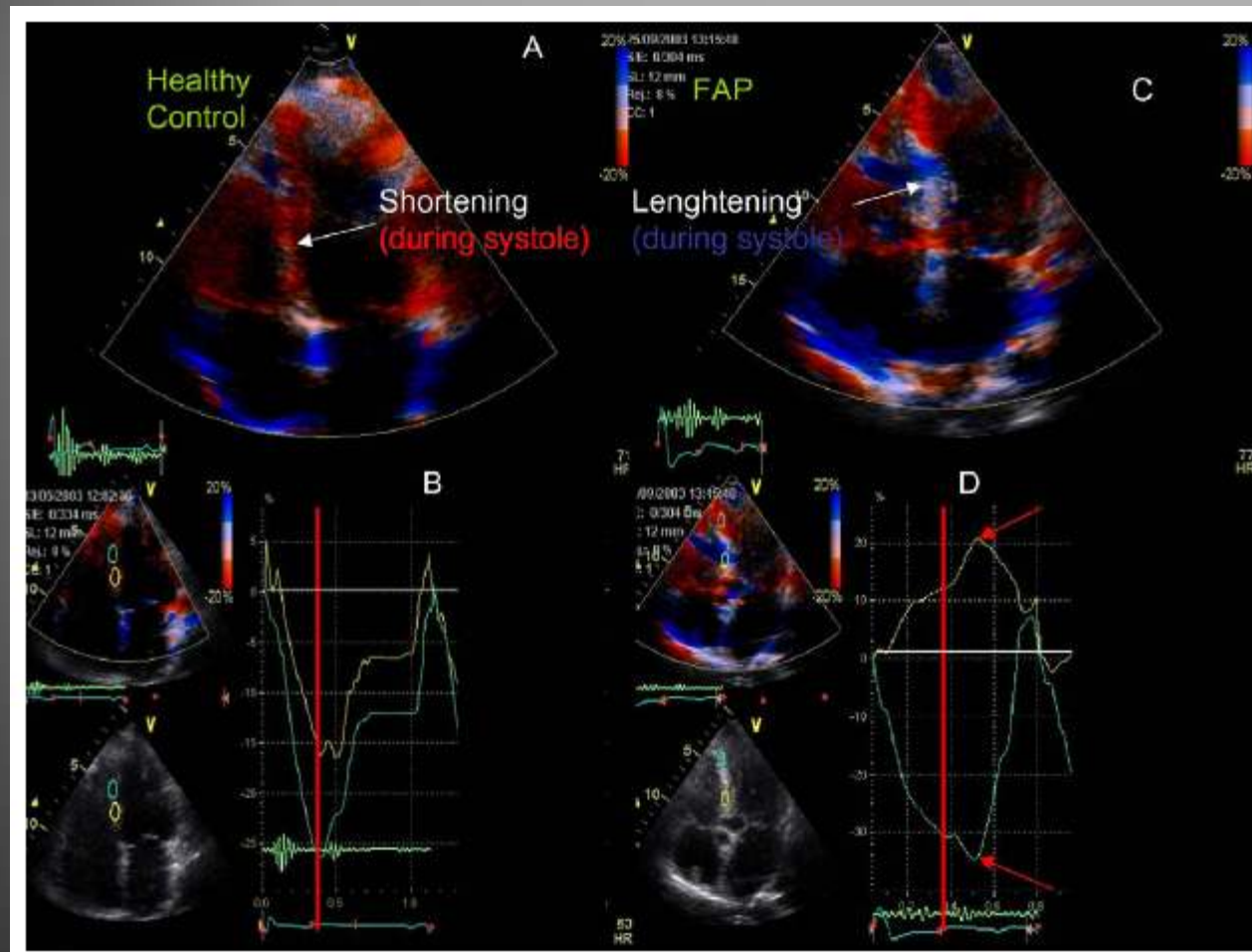
▶ PAF:

- E'/A' : disfunção diastólica precede hipertrofia (1)
- Strain septal sistólico reduzido (2)

▶ Amiloidose:

- TDI anel mitral sistólico > diastólico > eco tradicional para distinguir amiloidose sistémica de controlos (3)
- Strain sistólico e SR sistólicos basais (média) longitudinais diferenciam de controlos melhor que TDI e que S/SR radiais (4)
- Strain sistólico basal VE (média): único predictor de morte (análise multivariada) (5)

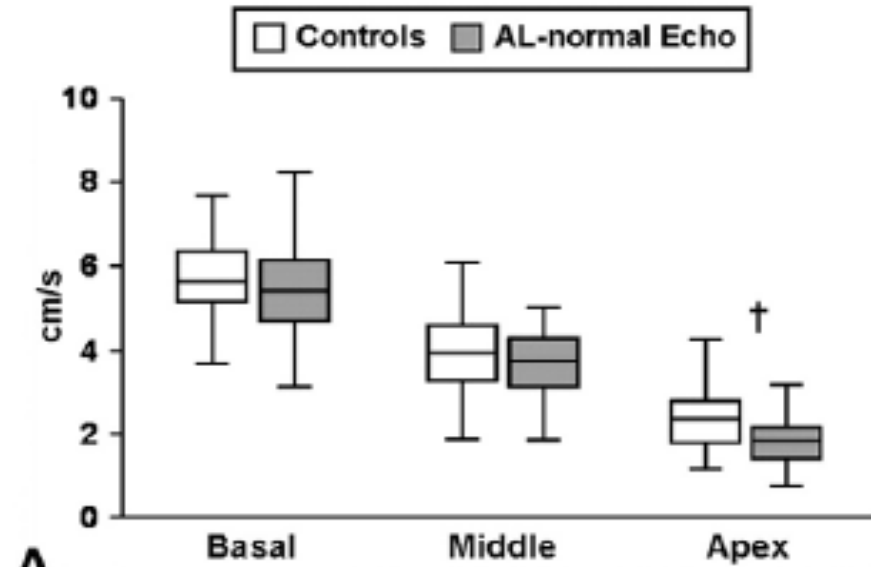
- 
- 1–Fonseca C. Rev Port Cardiol 2000
 - 2–Lindqvist P. Eur J Echocardiogr 2006
 - 3– Al-Zahrane GB. J Am Soc Echoc 2009
 - 4– Bellavia D. Am J Cardiol 2008
 - 5– Koyama J. JACC Cardio Imaging 2010



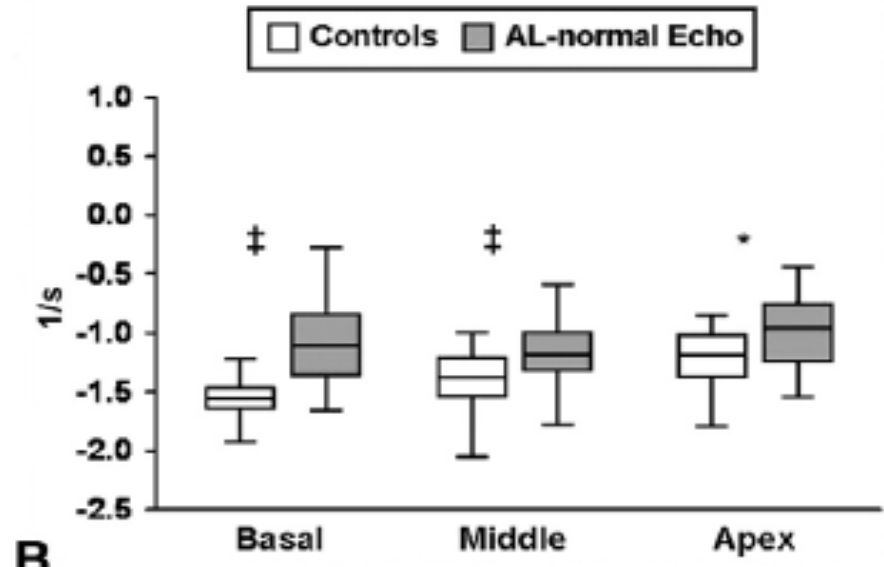
Eur J Echocardiography (2006) 7, 22–30

Figure 1 Different septal strain (ϵ) patterns in control (A and B) and patient with FAP (C and D). Yellow signal shows the basal ϵ whereas green reflects the mid-segmental signal. The red vertical line shows the time point for end-systole. In

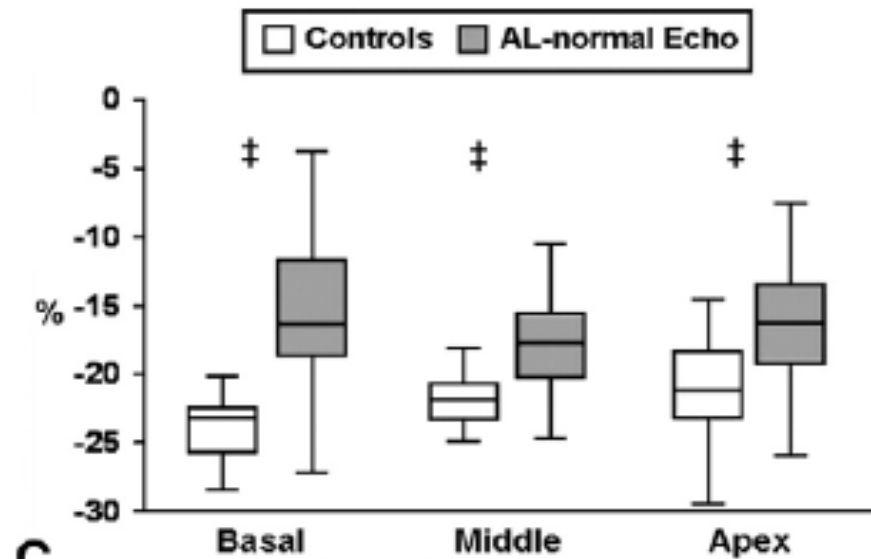
sTVI



sSR



sS



Am J Cardiol 2008;101:1039–1045

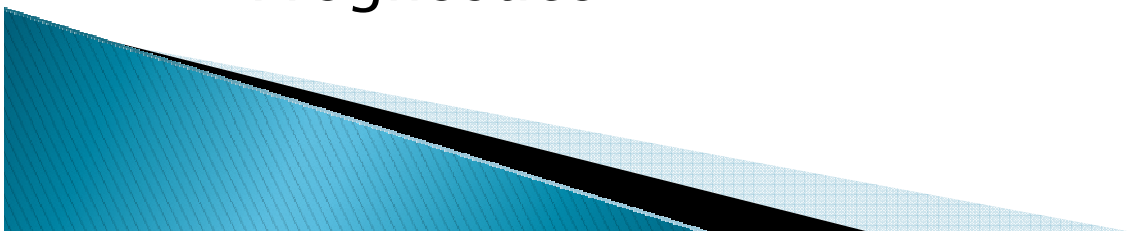
PAF

▶ Nuclear:

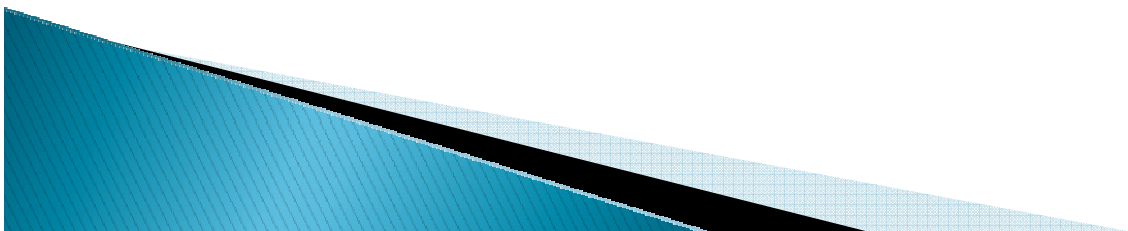
- Tc 99m pirofosfato (liga-se ao cálcio)
- Tc 99m aprotinina (inibidor de proteases)
- Ac antimiosina com Índio
 - Correlacionam-se com nível de infiltração
- MIBG
 - Detecta desinervação

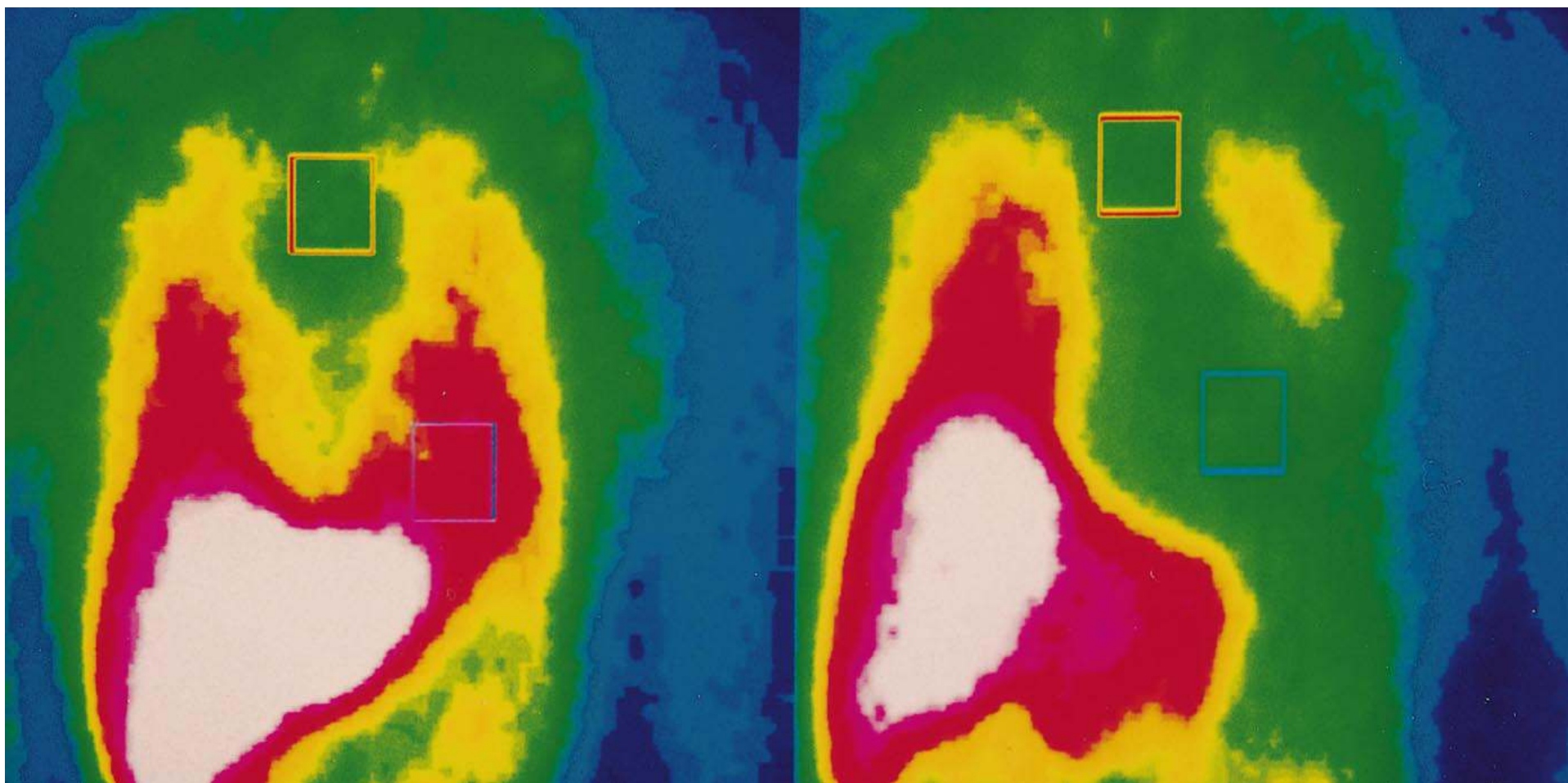
▶ RM

- Gadolinium: realce tardio por expansão extracelular
- Muito sensível; extensão dos depósitos
- Prognóstico

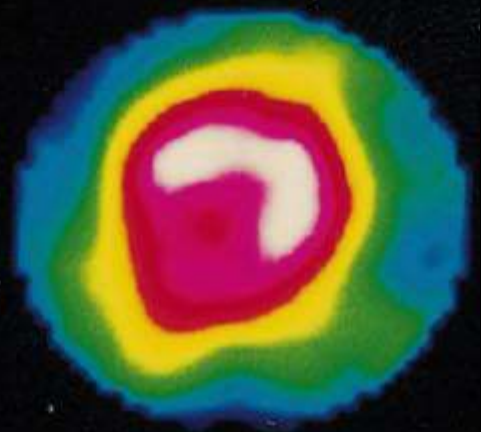
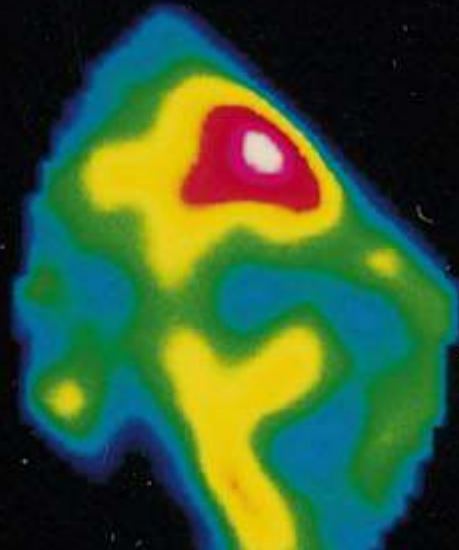
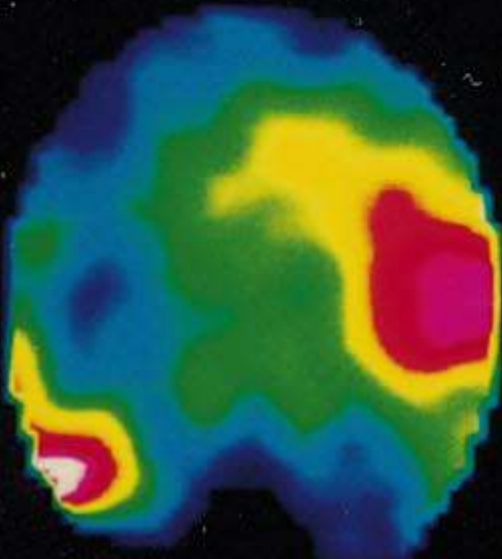
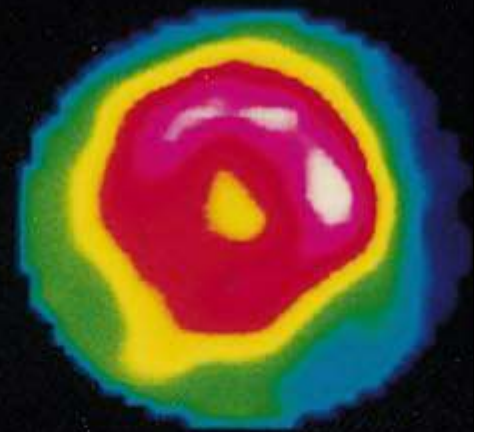
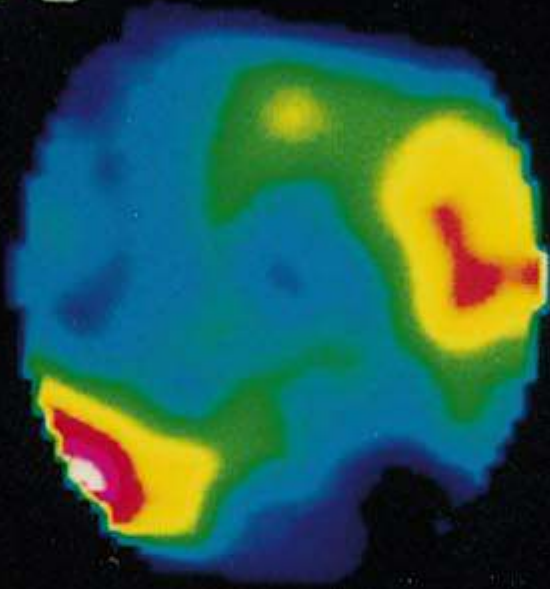
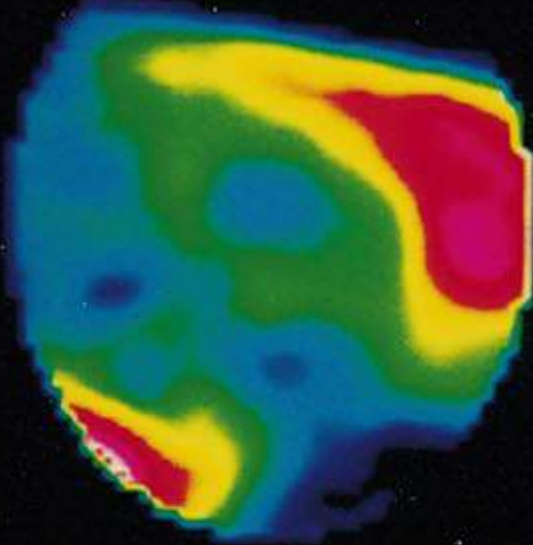


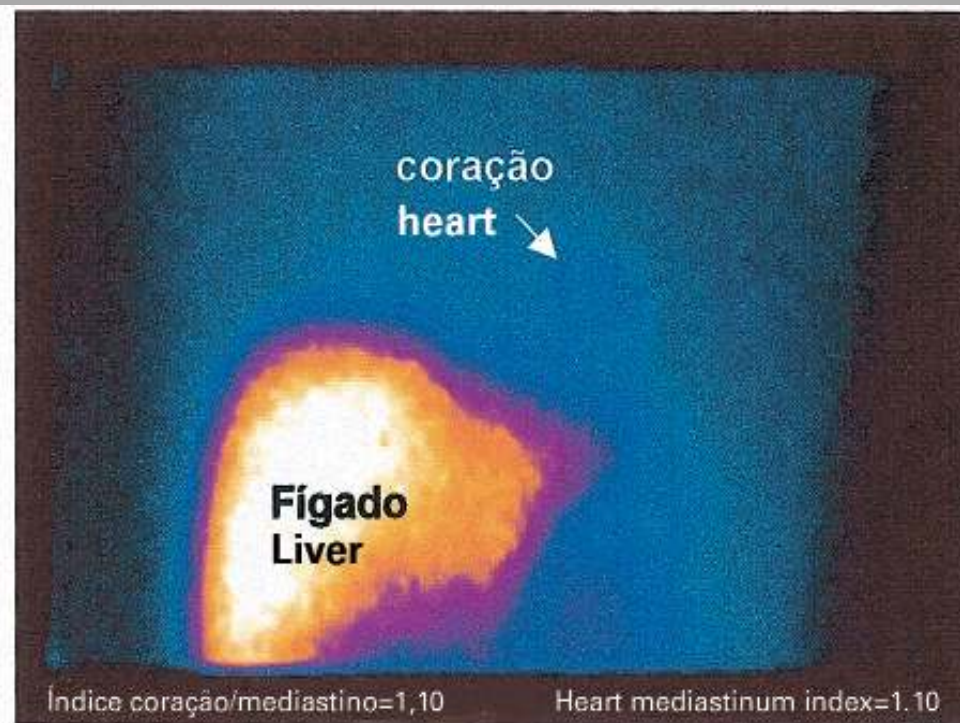
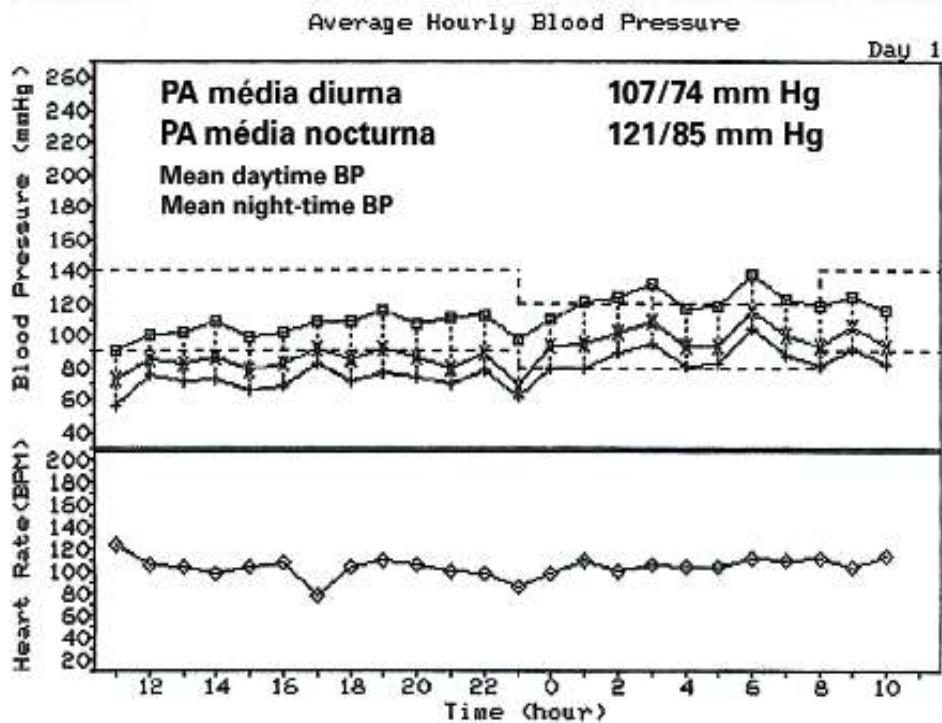
Physiological mechanism Nuclear
imaging (SPECT) modality
Innervation ^{123}I -MIBG (7)
Metabolism ^{123}I -BMIPP (2)
 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (V)-DMSA (3)
Perfusion $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi (2) and
 ^{201}Tl (6)
Amyloid-deposits $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -aprotinin (3)
 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -(pyro)phosphate (27)
 ^{67}Ga (4)
 ^{111}In -antimyosin antibody (2)
Ventricular function Radionuclide
ventriculography (3)





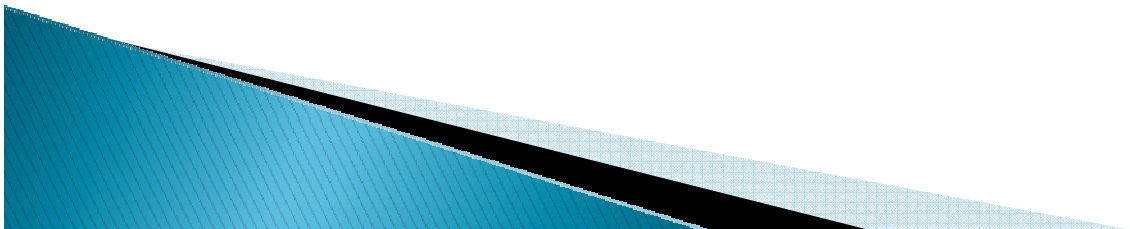
MIBG





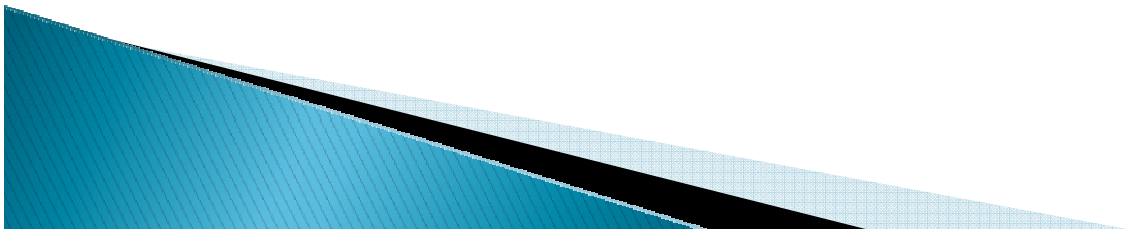
LES

–lupus eritematoso sistémico–



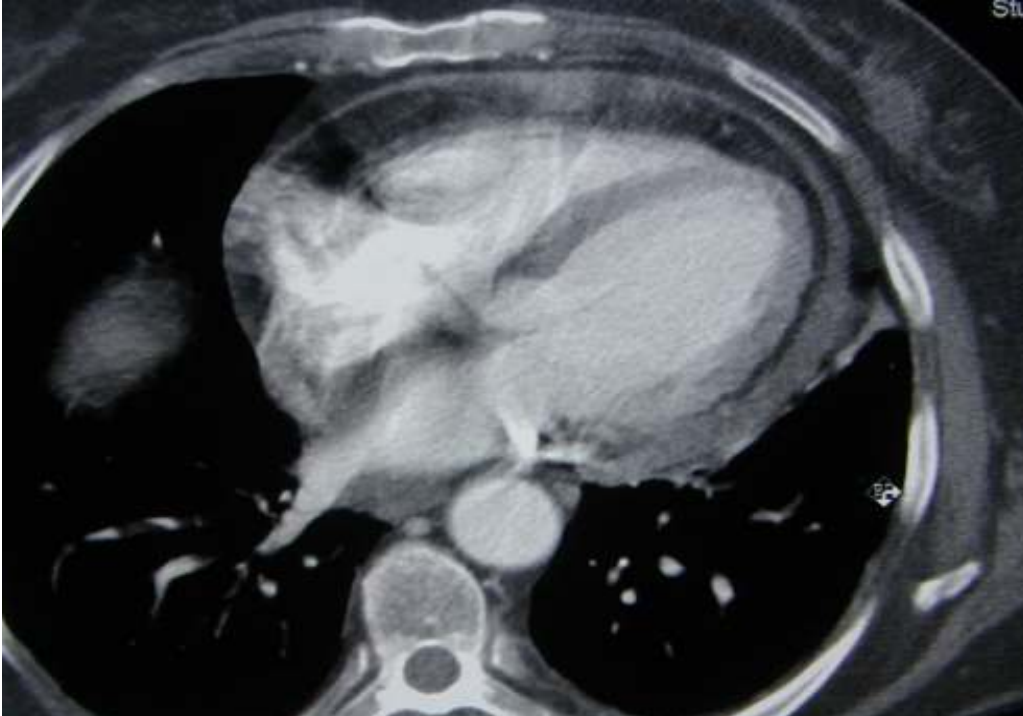
LES

- ▶ Pericardite
- ▶ Doença coronária
- ▶ Disfunção miocárdica
- ▶ Disritmias
- ▶ Alt. Valvulares
- ▶ Hipertensão pulmonar

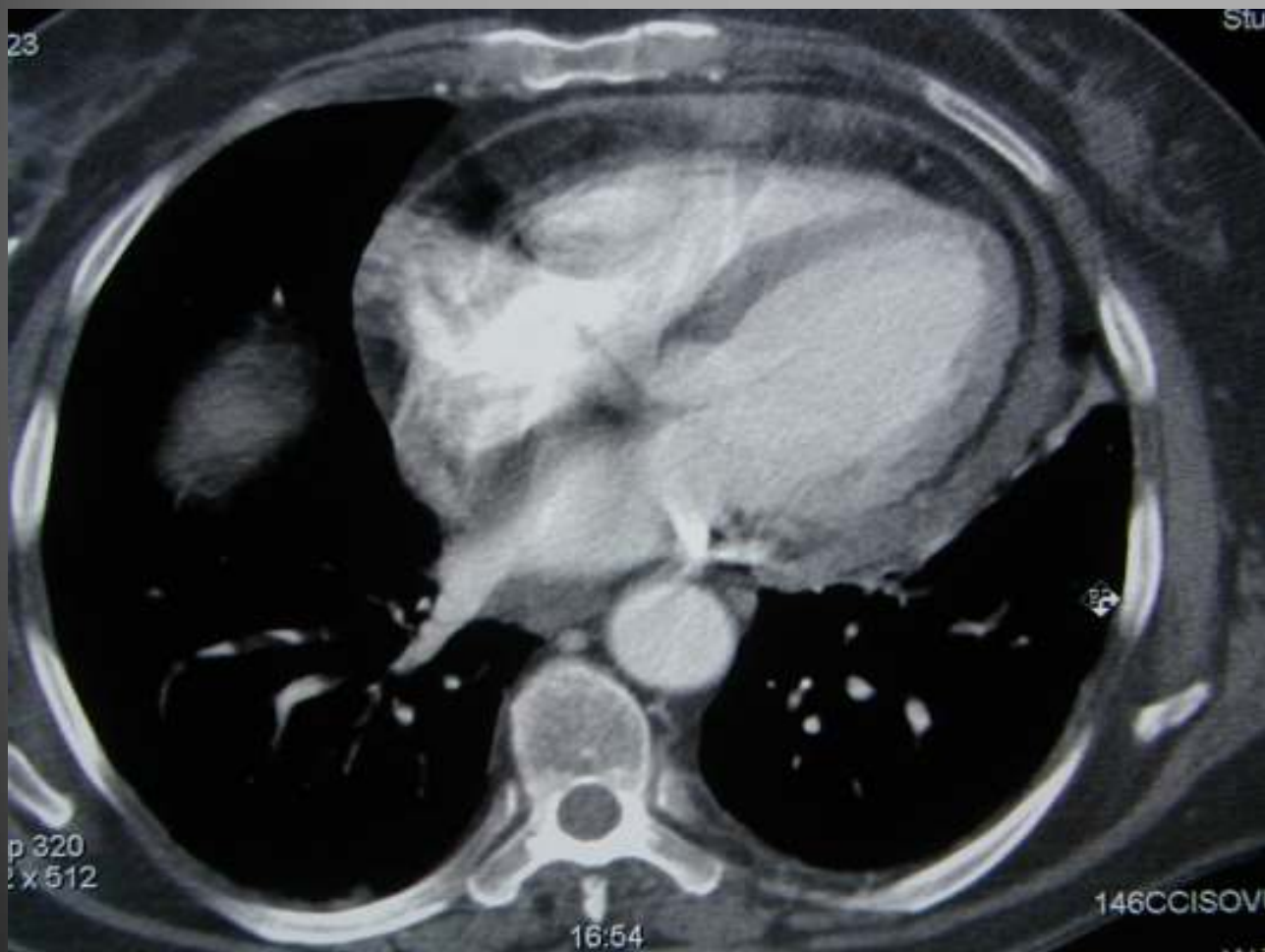


LES: Pericardite/derrame pleural

- Manifestação cardíaca mais comum: 60%
 - clinicamente significativa 30%;
 - tamponamento ou constrição ocasionais
- Derrame associado associada a:
 - proteinúria, hipoalbuminemia, PCR elevada, PSAP elevada (1).
 - senos frequente se AAFL (2)
- Exsudado, rico em neutrófilos, glicose baixa/normal



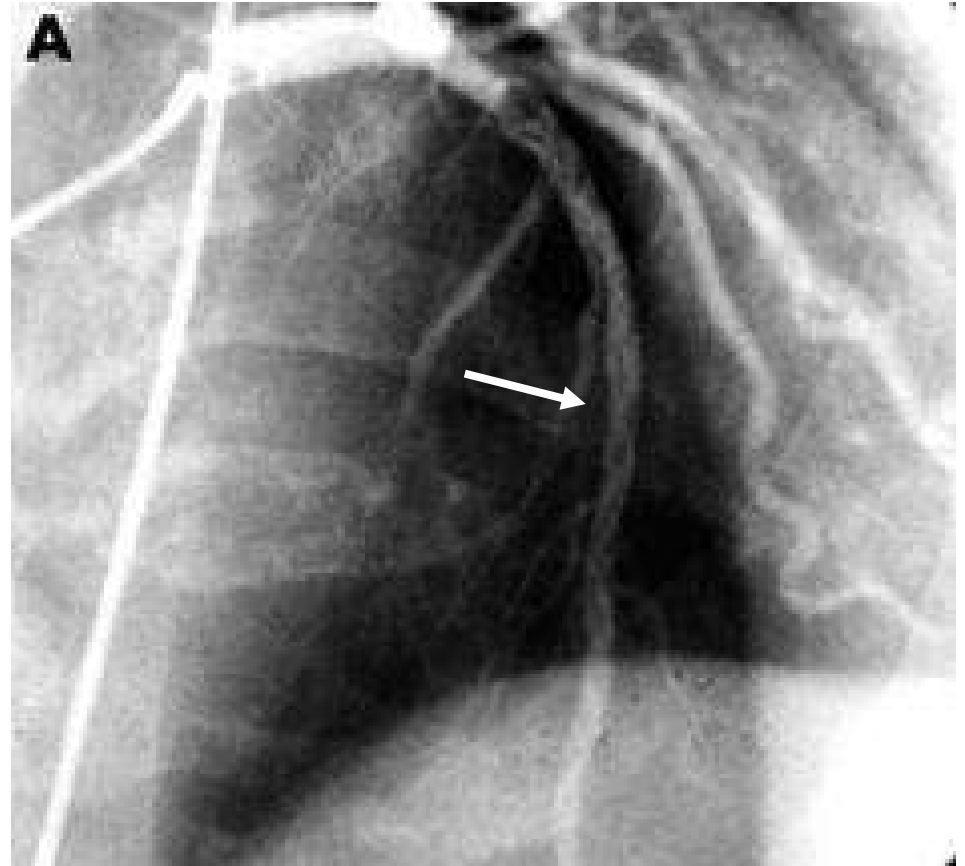
1 – Sugiura et al, Lupus 2009.
2 – Smiti M et al, Presse Med 2009.



LES: doença coronária

Causas

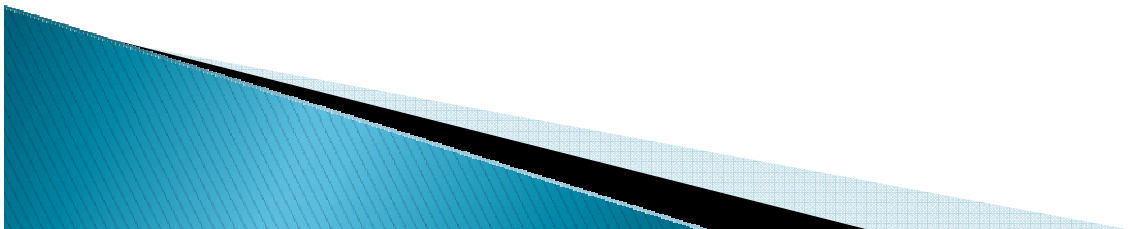
- ▶ **Aterosclerose**
 - + importante
 - Mulher meia-idade:
50x risco EAM/angor (1)
- ▶ **Arterite coronária**
 - diagnóstico sugerido por
evolução rápida na CRG
- ▶ **Trombos (AAFL)**
- ▶ **Embolização de vegetação
não bacteriana (AAFL)**



Manzi et al, Am J Epidemiol 1997

LES: disfunção miocárdica

- ▶ Causas:
 - lesão imunológica
 - isquémia
 - dça. vascular
 - HTA
- ▶ Miocardite aguda pouco frequente
 - Biópsia inespecífica. Gálio anormal (pouco validado)
- ▶ Disfunção sistólica e diastólica comuns
- ▶ I. C. aguda não rara



LES: disfunção miocárdica

(2) VP mitral e TDI anel mitral (septal)

(13) FS < se > duração e SLEDAI >

>AE e < F Ej, > A' e < E'/A' ver melhor

(15) 27% com fx VE alterada (Sm basal pico, média 6 segmentos)

preditores: > 10 anos; SLEDAI ≥ 1 ; SLICC ≥ 1

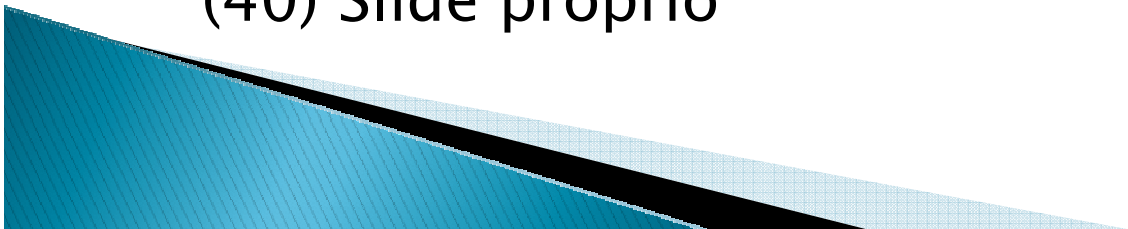
(19) S e SR diastólicos pico < (crianças)

predictor: AACL +

(28) E/E' mais sensível que E/A

ARA e IECA melhor!

(40) Slide próprio



LES – Eco

detecção precoce de disfunção miocárdica

- ▶ VP mitral e TDI anel mitral (septal) (1)
- ▶ E/E' mais sensível que E/A (2)
 - ARA e IECA melhoram!
- ▶ Strain basal máximo (média 6 segmentos):
 - 27% com função sistólica VE alterada (3)
 - preditores:
 - > 10 anos LES;
 - doença activa (SLEDAI);
 - lesão multiorgânica (SLICC)

1 – Teixeira AC. Rev Bras Reumatol 2010

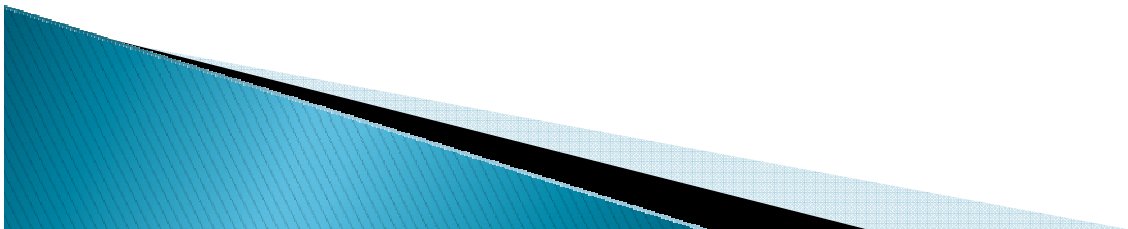
2 – Lee SW. Lupus 2008

3 – Yip GW. Heart 2009

LES

► Disritmias

- TS
 - Mesmo sem disfunção cardíaca
 - Considerar TEP
- Menor variabilidade da FC
 - Disfunção autonómica
 - Miocardiopatia oculta
- Menor recuperação da FC (4)
- BAVC no feto (Ac anti-Ro e anti-Lo)



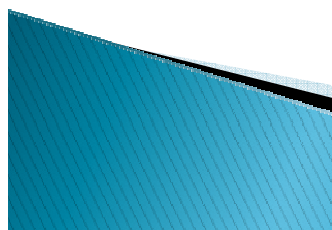
LES: alterações valvulares

Associam-se a actividade e duração dça. e AAFL (1)

- ▶ Espessamento valvular
- ▶ Vegetação não bacteriana (Libman-Sacks)
 - Prevalência $38/342 = 11\%$;
 - Mitral 24/38; Aórtica 13/38 (1)
 - Deposição de fibrina/plaquetas em válvulas inflamadas
 - Insuficiência frequente, obstrução rara
 - Tb: embolização ocasional, fenestrações, infeção
 - ETT vs ETE sens 63%, espec 58%, VPN 40%, VPP 78% (2)
 - Tratamento: anticoagulação e imunossupressão

1 – Moyssakis I. Am J Med 2007.

2 – Roldan CA. Minerva Cardioangiol 2009.



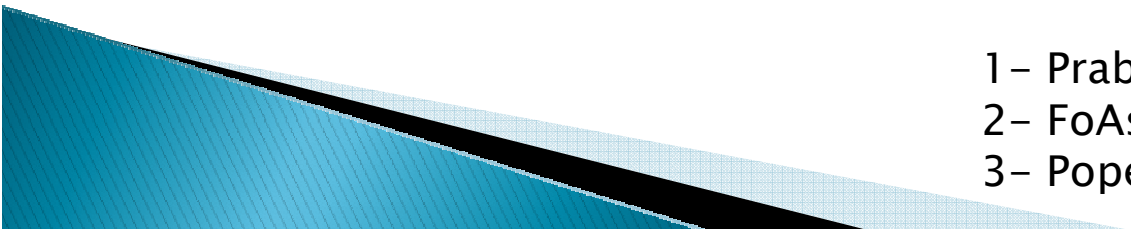
LES – PVM no jovem

Marcador precoce de auto-imunidade?

	PVM	Controlos
N	75	44
Idade (anos); % mulheres	33±15; 87%	41±8; 90%
≥ 1 autoanticorpo	35	3
ANA	17	1
Antitiroideos	16	1
IgA RF	11	0
IgG RF	10	0

LES–Hipertensão pulmonar

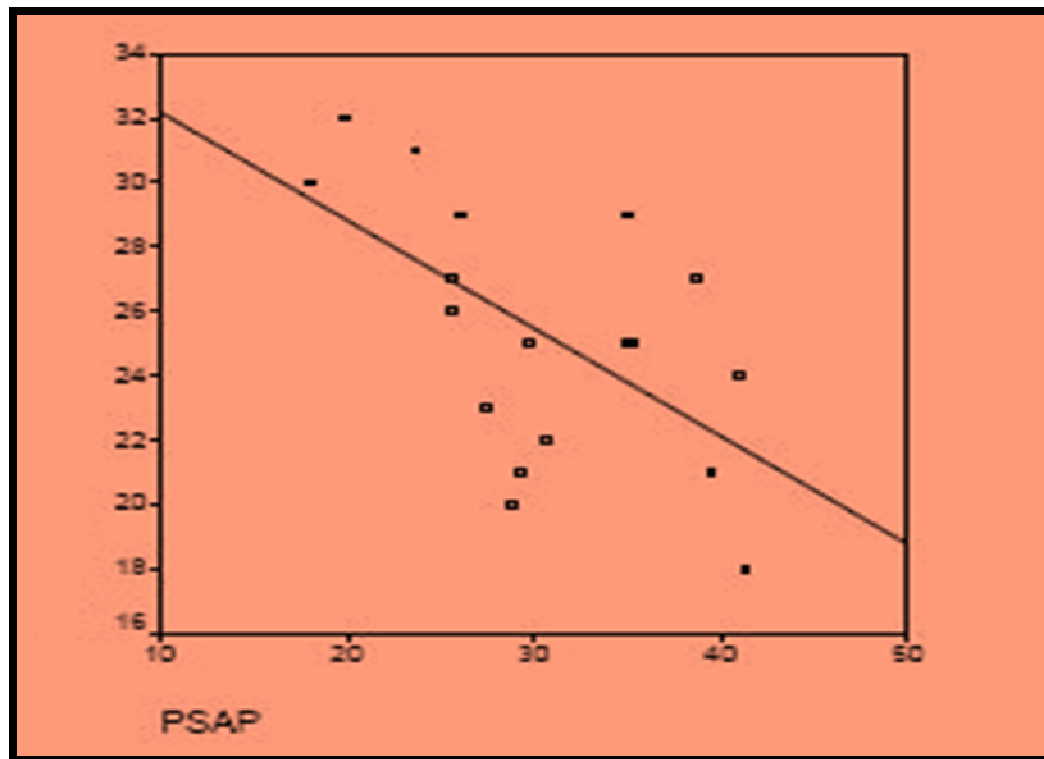
- ▶ Frequente: (1,2)
 - 4,3–13% mas geralmente clinicamente não significativa
- ▶ Causas:
 - TEP (AAFL)
 - Proliferação endotelial
 - Arterite dos vasos pulmonares (rara)
 - I. C. esquerda
- ▶ Terapêutica: dirigida à HTTP+imunossupressão
- ▶ Causa major de mortalidade no lupus
 - identificação precoce (3)



1 – Prabu A. Rheumatology (Oxford) 2009–
2 – FoAs E. Clin Exp Rheumatol 2010.
3 – Pope J. Lupus 2008

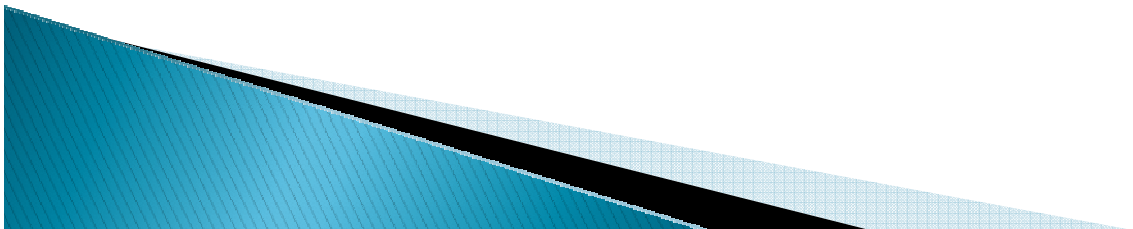
LES– hipertensão pulmonar

- ▶ PMAP= 26 ± 11 mmHg (n=55) L Sargento



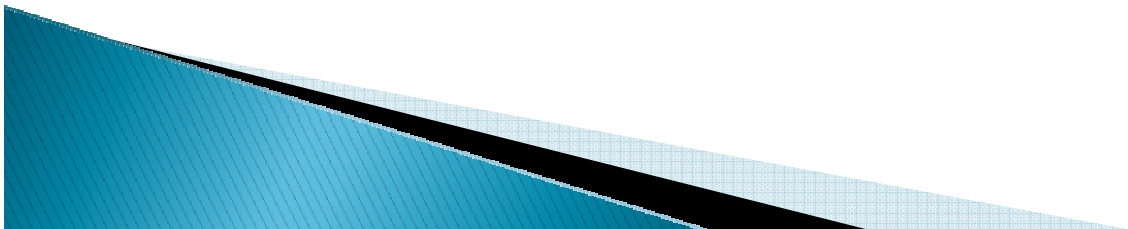
Doroteia Silva; Susana Gonçalves; Sónia Ribeiro;
Luís Sargento; Sandra Carmo Pereira; Gabriela
Vinhas de Sousa; Ana G. Almeida; Mário G. Lopes

Sarcoidose



Sarcoidose

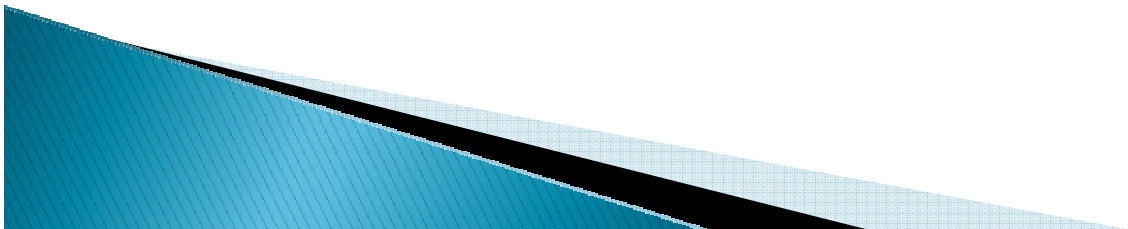
- ▶ Doença inflamatória granulomatosa sistémica de etiologia desconhecida.
- ▶ As manifestações clínicas mais frequentes resultam de infiltração pulmonar, mas virtualmente qualquer órgão pode ser afectado.



Sarcoidose cardíaca (SC)

Em doentes com sarcoidose, o envolvimento cardíaco é muitas vezes de difícil diagnóstico e associa-se a pior prognóstico, podendo ter como manifestação inicial a morte súbita.

A detecção em fase assintomática constitui indicação para início de terapêutica corticosteróide ou imunossupressora.



Sarcoidose cardíaca (SC)

Incidência:

- EUA 20% (autópsias); <5% sintomas
- Japão 60% (responsável pela maioria das mortes)
- ▶ O envolvimento cardíaco é muitas vezes de difícil diagnóstico e associa-se a pior prognóstico, podendo ter como manifestação inicial a morte súbita.
- ▶ E constitui indicação para início de terapêutica corticosteróide ou imunossupressora.

Sarcoidose cardíaca (SC)

▶ França:

42 doentes (18 mulheres); 73% caucasianos

- Apresentação: 63% clínica; 22% eléctrica
 - BAV
 - Arritmias malignas
 - IC
 - Morte súbita
- Follow-up cerca 5 anos:
 - 87% melhoraram
 - 54% remissão

Sarcoidose cardíaca (SC)

- ▶ Estudo holandês:
 - ECG/Holter/PET/RMN/CRG/biópsia
 - Com sintomas:
 - 16 em 19 com SC → 4 morreram; 9 PM/CDI (média 1,7 anos)
 - Sem sintomas
 - 3 em 82 com SC → sem complicações

- ▶ **Histologic diagnosis group:** endomyocardial biopsy demonstrates epithelioid granulomata without caseating granulomata
- ▶ **Clinical diagnosis group:** in patients with histologic diagnosis of extracardiac sarcoidosis, CS is suspected when criteria 1 and at least one of criteria 2, 3, or 4 are present, as follows:
 - (1) Complete RBBB, LBBB, left-axis deviation, atrioventricular block, VT, PVC, or pathologic Q or ST-T change on resting or ambulatory ECG
 - (2) Abnormal wall motion, regional wall thinning, or dilation of the left ventricle by echocardiography, MRI, or SPECT
 - (3) Perfusion defect by ²⁰¹Tl myocardial scintigraphy
 - (4) Abnormal intracardiac pressure, low cardiac output, or abnormal wall motion or depressed LVEF

Holter

- ▶ Pode alertar para SC em doentes com sarcoidose sem suspeita de envolvimento cardíaco
 - 38 dtes com sarcoidose (12 com SC) e 58 controlos saudáveis
 - SPVs > 100/dia
 - 67% Sarcoidose cardíaca
 - 8% Sarcoidose
 - 5% Controlos

Variabilidade de FC

- ▶ SDNN (desvio-padrão normal p/ normal):
 - 72 $\pm$ 32 ms SC (cintrigrafia anormal; RG NL)
vs 110 $\pm$ 46 ms SnãoC
vs 152 $\pm$ 36 ms controlos ($P < 0.05$)

Uslu N Ann Noninvasive Electrocardiol. 2006 Jan;11(1):38–42.

- ▶ HRF (HF):
 - Sarcoidose (alguns com alterações Eco):
182 $\pm$ 102 ms
vs. 758 $\pm$ 457 em controlos, $p=0.001$

Tiran B Eur J Intern Med. 2004 Dec;15(8):518–522.



Biomarcadores

▶ BNP

- Elevado em dtes. com SC e F. Ej. normal (n=21)

101.5 $\pm$ 65.1

vs. Sarcoidose pulmonar

15.6 $\pm$ 10.5 pg/ml, $p < 0.001$

▶ Troponina:

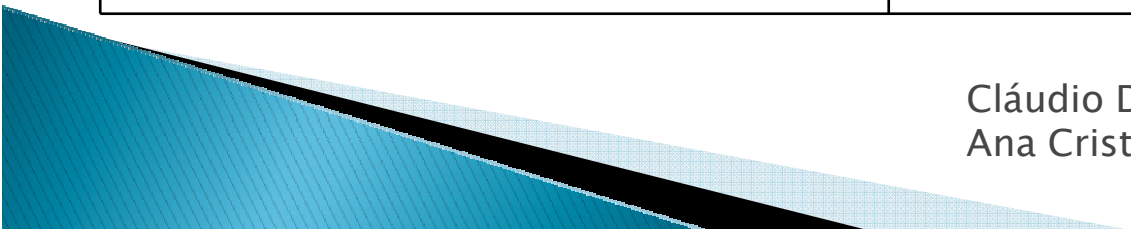
- normal Date T Cardiology. 2007;107(4):277–80.

Yasutake H Int J Cardiol. 2005 Jul 10;102(2):259–68.



Ecocardiografia

Grupos	Doentes n=58	Controlos n=37
Sexo feminino	44 (76%)	25 (68%); NS
Idade	50 ± 14 anos (22-70 anos)	46 ± 16 anos (23-72 anos); NS
Duração doença	9,2 ± 8,1 anos (0-32)	NA
Envolvimento extra-pulmonar	19 (33%)	NA
Envolvimento cardíaco conhecido	0 (0%)	NA
Corticoterapia: -prévia -actual	30 (52%) 15 (26%)	NA NA



Cláudio David, Luís Sargento, Ana G. Almeida,
Ana Cristina Mendes, Mário G. Lopes

Alterações ecocardiográficas	Doentes N=58	Controlos n =37	Doentes vs. controlos
Hiperecogenicidade miocárdica: -inequívoca -duvidosa	21 (36%) 14 (24%) 7 (12%)	2 (5%) 0 2 (5%)	p<0,001 p<0,001 NS
Disfunção diastólica -inversão E/A -pseudonormalização E/A	26 (45%) 21 (36%) 5 (9%)	5 (14%) 5 (14%) 0	p<0,001 p<0,01 p<0,05
Dilatação do VD	6 (10%)	0	P<0,01
Hipertensão pulmonar	3 (5%)	1 (3%)	NS
F. Ejecção <50%	0	0	--
Alterações da contractilidade segmentar	0	0	--
≥1 alteração ecocardiográfica	35 (60%)	8 (22%)	p<0,001

Cláudio David, Luís Sargento, Ana G. Almeida,
Ana Cristina Mendes, Mário G. Lopes

Map 1
150dB/C1
Persist Med
Fr Rate High
2D OptGen

BW 0 Pg 0
Col 0 Pg 0

14
20
30
40
42
43
50



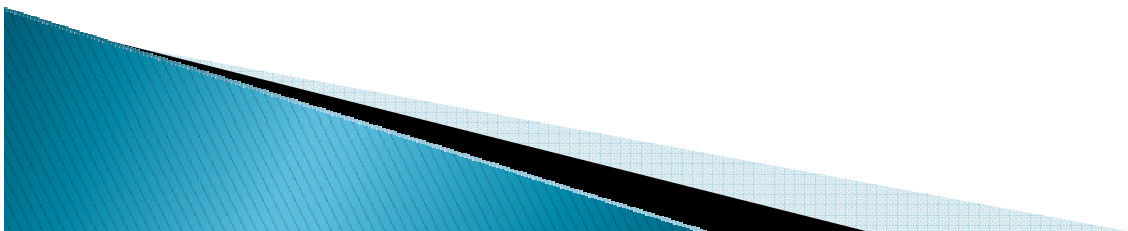
12
14



PET

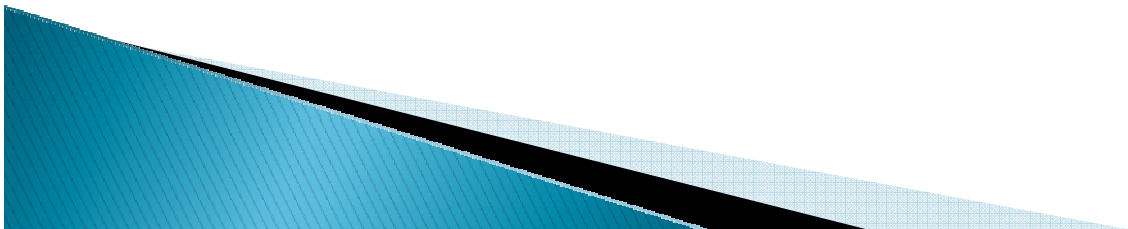
▶ 18-FDG

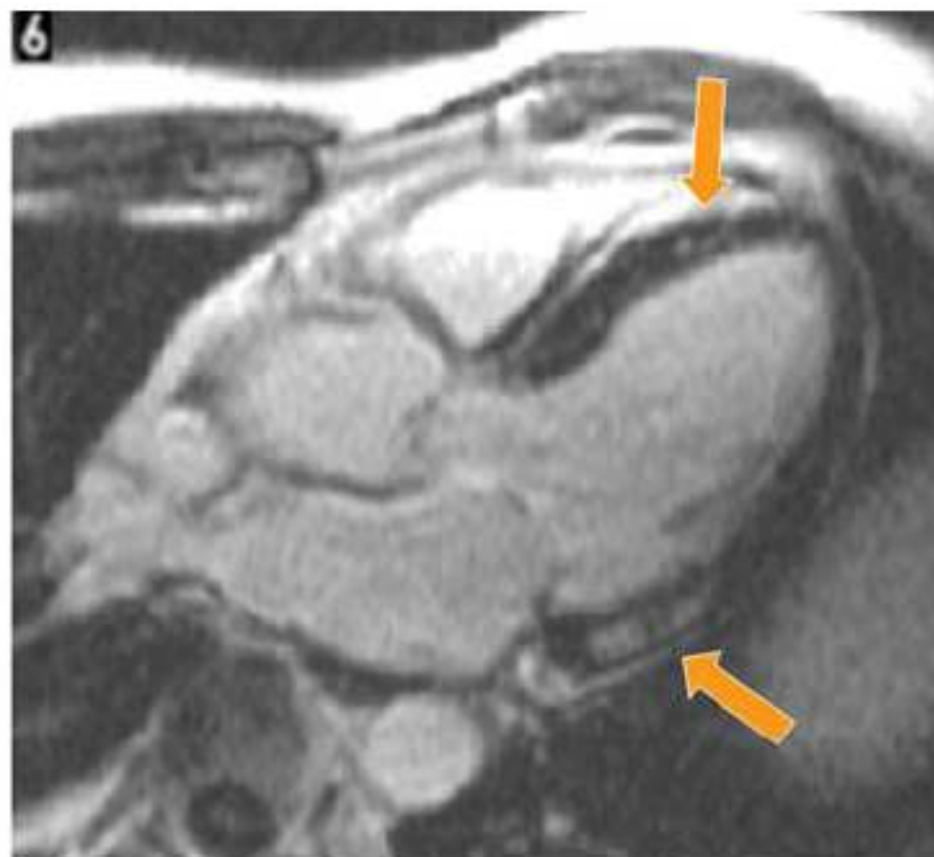
- Controles: 0 ou difusa
- SC: focal ou focal e difusa
- L-[3F]- α -methyltyrosina:
 - +específico para neoplasia
 - Usando os dois permite discriminar



RM

- ▶ SC: mais sensível do que eco ou cintigrafia (tálio, tecnécio, gálio-citrato)
 - SPECT: não detecta envolvimento menos transmural
- ▶ Realce tardio
 - + freq. nos segmentos basais
 - + freq. no subepicárdio
 - Extensão correlaciona-se com BNP e correlaciona-se inversamente com F. Ej.
 - Pode ser útil para guiar biópsia





Petros Nihoyannopoulos, David Dawson
European Journal of Echocardiography (2009) 10, iii23–iii33

GE MEDICAL SYSTEMS
 GE MEDICAL SYSTEMS
 R: 12345
 S: 8
 R: 12345
 C: 12345
 C: 12345
 C: 12345
 C: 12345
 C: 12345
 C: 12345

A. 123

IRM COCHIN ST VINCENT DE PAUL

M34T(May 21 1947
 CA 010001
 Aug 22 2001
 04:34:27 PM
 Flag = 2.00
 FL:
 ROT:

R
 S

SE
 TR: 600
 TE: 20.0
 EC: 1/1 15.0kHz

CARDIAC
 PC: 4.0kHz
 8.0kHz
 1.0kHz
 25.0kHz
 10.0kHz



(Dist.)
 1.0

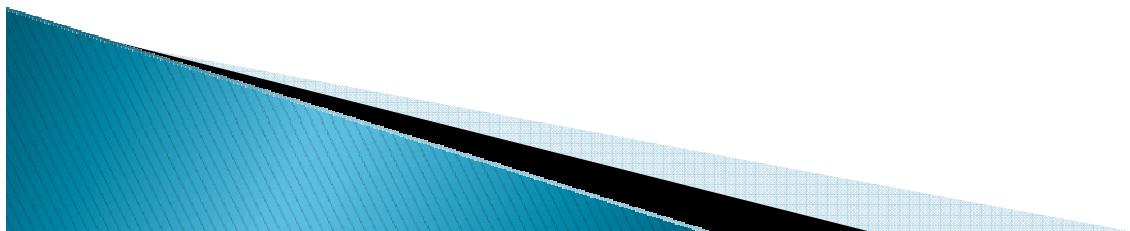
1.0kHz
 2.0kHz
 3.0kHz
 4.0kHz
 5.0kHz
 6.0kHz
 7.0kHz
 8.0kHz
 9.0kHz
 10.0kHz

RMN

- 55 dts, ECG; Doppler; cintigrafia; RMN
 - SC em 13 dtes
 - RMN: 6 dtes adicionais com cicatriz e 1 com <fx VE
 - Extensão do envolvimento correlaciona-se com:
 - Duração da doença;
 - Gravidade de I. Mitral;
 - VE: dimensões e fx;
 - TV

RMN

- ▶ SC: mais sensível do que eco ou cintigrafia
 - SPECT: não detecta envolvimento menos transmural
- ▶ Estudo Australiano: ECG, Holter; Eco
 - 20 dtes, 8 com critérios de SC, 11 com RMN +
Manins V Intern Med J. 2009 Feb;39(2):77-82
- ▶ Holandês: ECG; Holter; Eco; Cintigrafia
 - 58 dtes, 19 com RMN + dos quais 8 com cintigrafia normal
 - Arnsma J com SC pelas guidelines; 45(10):1683-90



RMN vs. PET

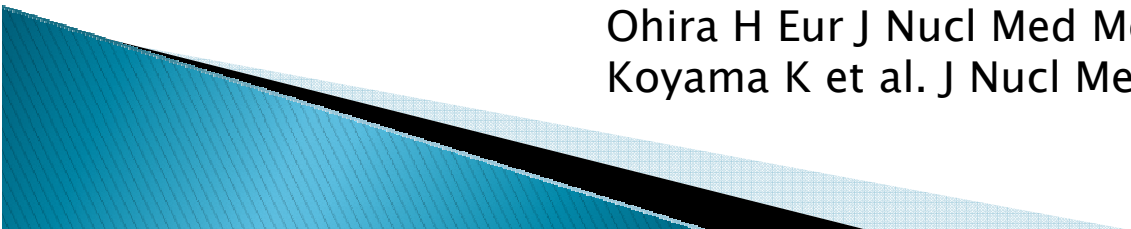
- ▶ PET: sens. 87%; especific. 38%
- ▶ RM: sens. 75%; **especific. 77%**
(vs guidelines japonesas para diag. sarcoidose cardíaca)

≠ distribuição dos achados
detectam ≠s processos fisiopatológicos?

PET (e não RMN):

- correlaciona-se com ECA
- hipermetabolismo mantido prediz actividade clínica

Ohira H Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008 May;35(5):933–41
Koyama K et al. J Nucl Med 2007 ; 48 (Supplement 2):234P



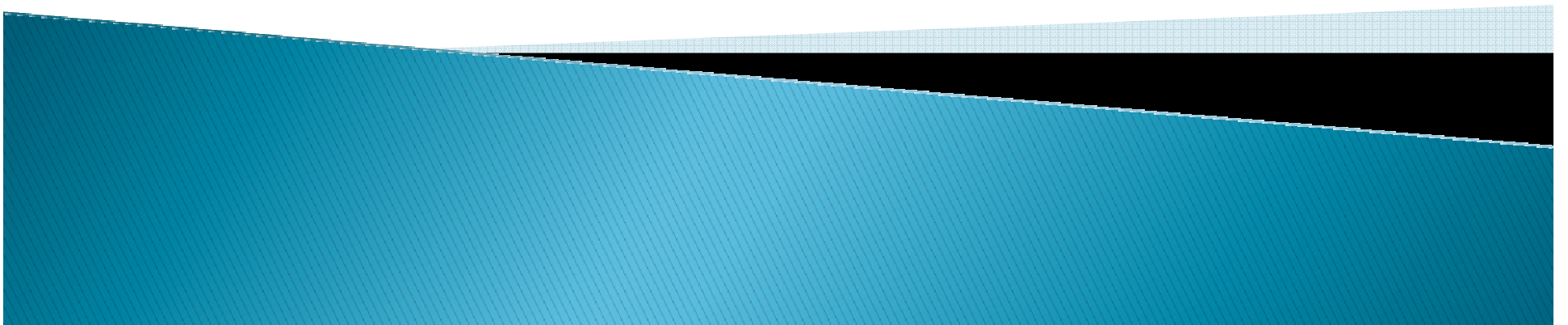
RMN

- ▶ A presença de lesões cardíacas na RMN (gadolínio) ou PET (18F-desoxiglicose) não prediz arritmias se Fx VE conservada
 - baixo risco a curto prazo
- ▶ Sarcoidose não cardíaca e PET ou RMN +
→ estimulação eléctrica: TV mantida → CDI
 - 5 anos: 6/8 TV ou morte vs 1 morte/68
($p < 0,0001$)

Mehta D Chest. 2008 Jun;133(6):1426–35

Mehta D Circ Arrhythm Electrophysiol. 2010 Dez 30. Epub

Conclusão

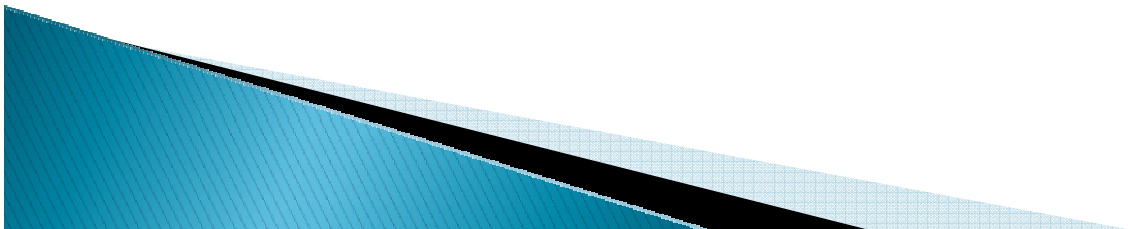


Conclusão

–importância de detecção precoce

▶ PAF

- Transplante hepático precoce (progressão pós-transplante)
- Tafamidis?



Conclusão

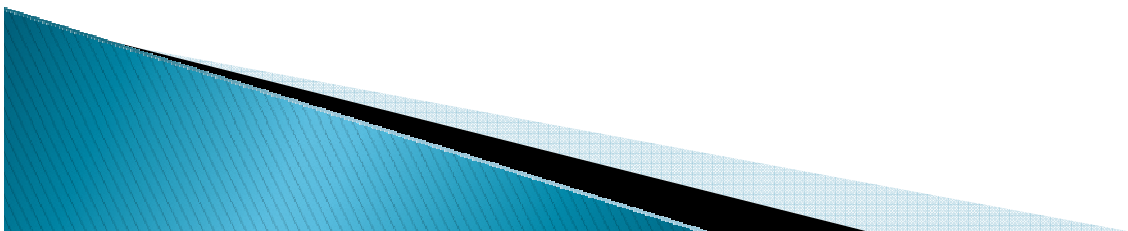
–importância de detecção precoce

▶ PAF

- Transplante hepático precoce (progressão pós-transplante)
- Tafamidis?

▶ LES

- Lesões valvulares
 - anticoagulação e imunossupressão
- Doença coronária:
 - controle factores risco
 - imunossupressão (arterite coronária)
 - anticoagulação (êmbolos de vegetação, trombos)
- Disfunção miocárdica assintomática
 - IECAs? Imunossupressão?



Conclusão

–importância de detecção precoce

▶ PAF

- Transplante hepático precoce (progressão pós-transplante)
- Tafamidis?

▶ LES

- Lesões valvulares: anticoagulação e imunossupressão
- Doença coronária:
 - controle factores risco
 - imunossupressão (arterite coronária)
 - anticoagulação (êmbolos de vegetação, trombos)
- Disfunção miocárdica assintomática
 - IECAs? Imunossupressão?

▶ Sarcoidose

- Prevenção da morte súbita
 - RM ou PET +: EEF e CDI
 - Disfunção subclínica: corticosteróides?

