

Miocardipatia não compactada em gestante com linfoma não-Hodgkin: relato de caso

Non-compactation cardiomyopathy in pregnant with non-Hodgkin lymphoma: a case report

Violeta Santos Silva Leite Neta¹, Andrezza Milet Alves¹, Sheyla Cristina Tonheiro Ferro da Silva²; Bruna Quaranta Bairral Lessa³, Marcos Antonio Almeida Santos^{1,2,4}, Tissiana Menezes Oliveira Souza², Caroline de Souza Costa Araújo^{1,2}, Antônio Carlos Sobral Sousa^{2,5,6}.

RESUMO

A miocardipatia não-compactada (MNC) é uma doença congênita rara, que pode ocorrer isoladamente ou associada a outros defeitos, por falha no processo de compactação das fibras miocárdicas, resultando na persistência de trabeculações e recessos profundos. A associação entre a MNC e gestação é incomum na literatura, assim como a relação com macrolinemia de Waldenstrom (MW), um tipo de Linfoma não Hodgkin (LNH). É descrita a rara associação dessas três patologias. Trata-se de paciente do sexo feminino, sem antecedentes hematológicos, neoplasias ou cardiopatias, que procurou o serviço com queixa de astenia progressiva, dores no corpo, perda ponderal importante e anemia. Na investigação diagnóstica, a imunoeletroforese de proteína constatou pico monoclonal em IgM Kappa, com inventário medular por imunofenotipagem e biópsia de medula óssea com Kappa+, CD19+, CD20+, CD38 e CD79b, confirmando diagnóstico de neoplasia de linfócitos B maduros. Na terapêutica, optado por esquema de primeira linha com DRC (dexametasona, rituximabe e ciclofosfamida), este último considerado agente alquilante cardiotóxico. Em triagem pré-quimioterápica, o eletrocardiograma (ECG) mostrou alteração da repolarização ventricular ântero-septal. O ecocardiograma transtorácico (ETT) evidenciou trabeculações excessivas no ápice do ventrículo

esquerdo (VE), sugerindo não compactação do miocárdio. A ressonância magnética nuclear (RMN) confirmou o diagnóstico. Foi iniciada terapia com metoprolol e ácido acetilsalisílico. Todavia, após o último ciclo de terapia quimioterápica (QT), paciente descobriu gravidez (G1P1A0). O período gestacional e o puerpério evoluíram sem manifestações clínicas de insuficiência cardíaca (IC), em classe funcional I (New York Heart Association), mesmo com redução da fração de ejeção (FE) do VE ao ETT.

Descritores: Cardiomiopatia; Gravidez; Linfoma não-Hodgkin; Ecocardiografia; Cardiotoxicidade

¹Departamento de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE

²Centro de Ensino e Pesquisa da Fundação Lucas, Aracaju, SE

³Hospital de Urgências de Sergipe, Aracaju, SE

⁴Núcleo de Pós-Graduação em Saúde e Ambiente da Universidade Tiradentes, Aracaju, SE

⁵Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe (UFS), São Cristóvão, SE

⁶Núcleo de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da UFS, São Cristóvão, Sergipe, Brasil

Fonte de financiamento: não há.

Conflito de interesse: não há.

Endereço para correspondência:

Violeta Santos Silva Leite Neta

Avenida Gonçalo Rollemberg Leite, 1882

CEP: 49059-370. Aracaju, SE, Brasil.

Telefone: (79) 998701236 - Email: leitevioleta@gmail.com

ABSTRACT

Non-compaction cardiomyopathy (NCM) is a rare congenital disease characterized by failure in compaction and persistence of myocardial trabeculations. The association between NCM and gestation is not common in the literature, neither the relationship with Waldenstrom's Macroglobulinemia, a type of Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL). In this study, we report the case of a female patient with no history of hematological diseases, neoplasm or heart diseases, who sought the service with complaints of progressive weakness, body aches, important weight loss and anemia. During the diagnostic investigation, protein immunoelectrophoresis showed a monoclonal peak in IgM Kappa monoclonal gammopathy, with a medullary inventory by immunophenotyping and bone marrow biopsy with Kappa +, CD19 +, CD20 +, CD38 and CD79b, confirming diagnosis of neoplasia of B-cell lymphoma. The first line therapy chosen was CKD (dexamethasone, rituximab, cyclophosphamide), the latter considered as cardiotoxic alkylating agent. In pre-chemotherapy, the electrocardiogram showed alteration of the anteroseptal ventricular repolarization. Transthoracic echocardiography (ETT) showed trabeculations at the apex of the left ventricle (LV), suggesting no compaction of the myocardium. The magnetic resonance imaging (MRI) confirmed MNC. Therapy with metoprolol and acetylsalicylic acid was started. After the last cycle of chemotherapy, the patient discovered pregnancy. It evolved throughout the gestational and puerperium period without clinical manifestations of heart failure, in functional class I (New York Heart Association), albeit the reduction of the ejection fraction of the left ventricular ejection fraction shown in the ETT.

Keyword: Cardiomyopathy; Pregnancy; Non-Hodgkin Lymphoma; Echocardiography; Cardiotoxicity

INTRODUÇÃO

A miocardiopatia não compactada (MNC) é uma doença congênita rara, que resulta da falha na compactação do miocárdio na vida embrionária. Há, nesse caso, persistência de trabeculações e recessos profundos que se comunicam com a cavidade ventricular, e geram espessamento do miocárdio em duas camadas distintas (uma compactada e outra não compactada), atingindo principalmente o VE (1-3). Pesquisas em andamento buscam esclarecer sua etiologia, detalhar o curso clínico e desenvolver melhores perspectivas terapêuticas. Apresenta baixa prevalência, em torno de 0,05% em adultos (1-2). No entanto, sua prevalência em pacientes com IC é maior; 3-4%. Ambos os sexos são afetados igualmente e é mais prevalente na raça negra.

A importância dos estudos no âmbito da cardiopatia e gravidez fundamenta-se em dois aspectos principais: a incidência de cardiopatia na gravidez é, em centros de referência, até oito vezes maior quando comparada a estatísticas internacionais; e, universalmente, a cardiopatia é considerada a maior causa de morte materna indireta no ciclo gravídico-puerperal (CGP) (3-4).

O câncer é a segunda causa de morte em mulheres em idade reprodutiva e pode complicar aproximadamente 1 a cada 1.000 gestações. Os linfomas constituem a quarta neoplasia mais diagnosticada na gravidez, sendo essa associação mais comum em pacientes com linfoma de Hodgkin (LH), devido ao pico de incidência do LH coincidir com a idade fértil feminina. Em contrapartida,

a MW é considerada uma forma rara de LNH, sendo mais prevalente em homens acima de 65 anos. A apresentação mais comum são as neoplasias de linfócitos B, correspondendo a cerca de 75% dos LNH; como terapia de primeira linha, recomenda-se o uso associado de DRC (dexametasona, rituximabe e ciclofosfamida) (5). A toxicidade desta última droga geralmente ocorre de forma aguda ou subaguda, tem relação com a dose, podendo ser irreversível; considerado agente quimioterápico alquilante cardiotoxico, está relacionada à disfunção ventricular em até 10% a 20% dos casos, e de IC em 5% a 25% dos casos (6).

Diante da concomitância incomum de três situações clínicas que podem manifestar-se com disfunção ventricular e conseqüente insuficiência cardíaca como a miocardiopatia não-compactada, miocardiopatia peri-parto e cardiotoxicidade do quimioterápico, relatamos o caso com ênfase na evolução clínica favorável da paciente. DG de Souza e col descreveu um caso clínico de paciente com IC iniciada 15 dias após o parto e impressão diagnóstica de MNC que foi excluída após a RMN (11).

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, negra, 34 anos, natural de Aracaju, SE, residente da Barra dos Coqueiros, sem antecedentes de doenças hematológicas, neoplasias ou cardiopatias, procurou o serviço com queixa de astenia progressiva, dores no corpo, perda ponderal importante (dez quilos em um mês) e anemia. Solicitada imunoelectroforese de proteínas (Tabela 1), constatou-se pico monoclonal em IgM Kappa, com inventário medular por imunofenotipagem e biópsia de medula óssea com Kappa+, CD19+, CD20+,

CD38 e CD79b, confirmando diagnóstico de neoplasia de linfócitos B maduros (5). Pelo relato de achados essenciais, foi feito diagnóstico de MW, baseado nos critérios internacionais, a saber: pico monoclonal em IgM em qualquer concentração; presença de medula óssea infiltrada por pequenos linfócitos, células plasmáticas; expressão de CD 19+, CD 20+ e IgM+. Optado por esquema de primeira linha com DRC (6).

Em triagem pré-quimioterápica, o ECG mostrou alteração da repolarização ventricular ântero-septal, o ETT revelou incremento da dimensão diastólica final do VE (62 mm), com dimensão sistólica (38 mm) e fração de ejeção do VE (0,69), preservados; observou-se, também, a presença de trabeculações exuberantes no interior da cavidade ventricular esquerda, sugerindo não compactação, diagnóstico confirmado pela RNM, conforme pode ser apreciado na Figura 1.

Após último ciclo de terapia quimioterápica (QT), foi constatado, inusitadamente, que a paciente estava gestante (G1P1A0) todavia, sem evidências clínicas de IC, portanto, em classe funcional I (New York Heart Association). Durante a gestação, foi observada plaquetopenia grau leve e comportamento flutuante, sem, contudo, exibir pico monoclonal, descartando recidiva de MW. A paciente evoluiu de forma assintomática, não sinais de comprometimento cardíaca, apesar de fazer uso das referidas drogas, sabidamente miocardiotoxicas. O ETT com strain (Figura 2), realizado para melhor avaliação da função ventricular, evidenciou miocárdio não compactado (relação $>2,0$) com disfunção sistólica discreta (FE: 0,47) e redução do strain longitudinal (-14,4%). A paciente recebeu alta hospitalar em uso de beta-

bloqueador e antiagregante plaquetário e encontra-se em acompanhamento ambulatorial.

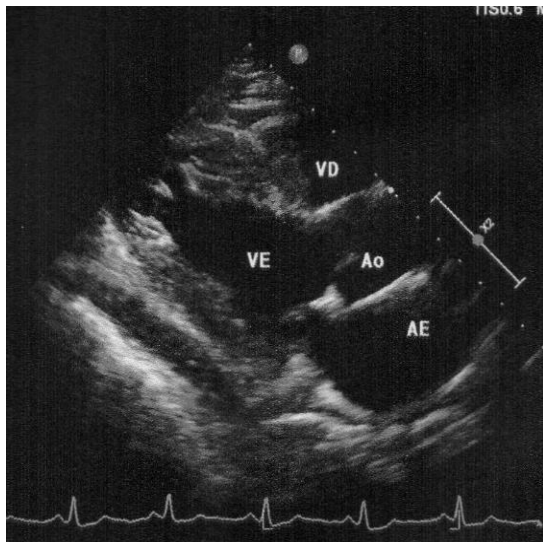
Tabela 1. Imunoeleetroforese de Proteínas Séricas. Material: soro. Método: separação eletroforética, imunofixação e imunoturbidimetria.

Pré-Albumina	Presente
Albumina	Presente
Alfa 1 Glicoproteína ácida	Presente
Alfa 1 Anti-tripsina	Presente
Alfa 2 Haptoglobulina	Presente
Alfa 2 Ceruloplasmina	Presente
Alfa 2 Macroglobulina	Presente
Beta Transferrina	Presente
Beta Hemopexina	Presente
Beta C3 Complemento	Presente
Imunoglobulina G - IgG	3199,2
Imunoglobulina M - IgM	376,3
Imunoglobulina A - IgA	126,8
KAPPA	880,0
LAMBDA	319,0

Figura 1. Ressonância Nuclear Magnética evidenciando relação do miocárdio não compactado com o compactado de 2,8:1.



Figura 2. Ecocardiograma Transtorácico: A- localização das trabéculas em todas as regiões apicais do ventrículo esquerdo(VE). A maioria dos segmentos não compactados é hipocinética. VD-ventrículo direito; Ao-aorta, AE- átrio esquerdo.



DISCUSSÃO

Com a evolução tecnológica, o ETT tem sido considerado exame de rastreamento de pacientes com miocardiopatia. Os critérios ecocardiográficos para MNC são de três grupos: Jenni et al, Chin et al e Stollberger et al. O primeiro critério é o mais amplamente utilizado, e define MNC como uma estrutura formada por duas camadas, uma compactada (C) fina e outra não compactada (NC) espessa, com relação $NC/C > 2$; trabeculações proeminentes; e recessos intertrabeculares profundos mensurados ao final da sístole, que ao Doppler colorido pode-se observar fluxo sanguíneo ventricular preenchendo tais recessos. O critério de Chin et al dita o diagnóstico quando a relação X / Y é menor ou igual a 0,5 (X é a distância da superfície epicárdica até o recesso trabecular; Y é a distância da superfície epicárdica até o pico das trabeculações). Quanto ao Stollberger et al, a MNC é definida quando há no mínimo três

trabeculações na parede do VE, apical aos músculos papilares, visível em um único plano de imagem; além de recessos intertrabeculares perfundidos desde a cavidade ventricular, visualizados em Doppler colorido (7).

A confirmação diagnóstica é feita através da RNM em detrimento de uma morfologia cardíaca mais detalhada, o que facilita visualizar o ápice não visto no ecocardiograma. O critério que define a MNC é a relação $NC / C > 2,3$ mensurada na diástole. A presença de uma massa de VE trabeculada acima de 20% da massa de VE total prediz MNC com sensibilidade e especificidade superiores a 93%. Vale ressaltar que a RNM oferece uma avaliação precisa e confiável quanto à extensão do miocárdio não compactado, o que tornaria fundamental ser realizada em todos os pacientes com diagnóstico de MNC (7). Doenças linfoproliferativas não são frequentes durante a gestação, porém os linfomas representam a quarta doença maligna mais frequente na gestação, sendo o linfoma de Hodgkin (LH) o tipo mais comum (8). A associação entre LH e gestação ainda é incomum. Relatos mais antigos estimaram frequência de aproximadamente 1:6000 gestações. Estima-se que, de todas as pacientes com LH, apenas 3,2% façam o diagnóstico durante a gravidez. A decisão sobre tratamento nessa fase deve considerar a apresentação clínica, as interações medicamentosas com o período gestacional, e os efeitos do tratamento no feto em desenvolvimento e no recém-nascido. Entretanto, não há consenso na literatura sobre como tratar essas pacientes, devido aos riscos da quimioterapia tanto para a gestante quanto para o feto (8-9). Apesar do que é visto nas literaturas médicas, a paciente apresentou diagnóstico de Macroglobulinemia de Waldenström, um tipo de linfoma não Hodgkin. O cerne da associação desta

condição é a terapia utilizada, sabidamente cardiotoxica, com risco de IC ou disfunção ventricular.

Uma definição padronizada de cardiotoxicidade é essencial para fins assistenciais e de pesquisa nessa população. Nas últimas duas décadas, as definições de cardiotoxicidade dos ensaios clínicos de oncologia são baseadas nas medidas da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). O Instituto Nacional de Saúde (NIH) define cardiotoxicidade segundo a FEVE (6-10): Grau I, redução assintomática da FEVE entre 10% e 20%; Grau II: redução da FEVE abaixo de 20% ou abaixo do normal; e Grau III: IC sintomática.

A cardiotoxicidade apresenta-se de forma aguda, subaguda ou crônica. A aguda ou subaguda caracteriza-se por alterações súbitas na repolarização ventricular, alterações no intervalo Q-T, arritmias supraventriculares e ventriculares, síndromes coronarianas agudas, pericardite e miocardite, geralmente observadas desde o início até 14 dias após o término do tratamento. A crônica pode ser diferenciada em dois tipos, de acordo com o início dos sintomas clínicos. O primeiro subtipo ocorre dentro de um ano após o término da quimioterapia, e o segundo ocorre geralmente após um ano do término da quimioterapia. A manifestação mais típica de cardiotoxicidade crônica é a disfunção ventricular sistólica ou diastólica que pode levar a insuficiência cardíaca congestiva até a morte cardiovascular (6).

Dentre os efeitos adversos dos quimioterápicos no sistema cardiovascular destaca-se, pela sua maior frequência e gravidade, a agressão miocárdica com disfunção ventricular sistólica e IC. O aparecimento dessa complicação pode determinar interrupção do tratamento quimioterápico e comprometer a cura ou o

adequado controle do câncer. É necessário destacar que a IC tem pior prognóstico que muitas neoplasias e pode comprometer gravemente a evolução do paciente em tratamento.

A ocorrência da disfunção ventricular sistólica e diastólica assintomática ou sintomática varia nas séries clínicas entre 5% e 30%, sendo mais frequente em pacientes que se apresentam com os clássicos fatores de risco como: extremos de idade, disfunção ventricular prévia, hipertensão arterial, diabetes, uso de associação de quimioterápicos, radioterapia mediastinal e suscetibilidade genética (6).

Dos fatores de pior prognóstico são citados: a presença do aumento do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; ter classificação funcional da New York Heart Association (NYHA) III e IV; e apresentar fibrilação atrial crônica e bloqueio de ramo (1). Foram encontrados na paciente descrita apenas o aumento diastólico do ventrículo esquerdo, a despeito de classificação funcional NYHA I e alteração da repolarização ventricular ântero-septal no eletrocardiograma.

A Miocardiopatia Periparto (MP) trata-se de uma condição clínica rara, de etiologia não definida, com alta taxa de mortalidade materna. Para ser diagnosticada, faz-se necessário a presença dos achados: desenvolvimento de IC em mulheres entre o último mês gestacional e o quinto mês pós-parto; disfunção sistólica do VE referida pelo ecocardiograma; e a ausência de cardiopatia prévia ou outra causa de IC. Entretanto, a MP pode se apresentar com IC em idade gestacional precoce, ou ocorrer em mulheres com cardiopatia prévia e reserva cardiovascular reduzida, desde que a sua função ventricular

seja normal. Condições como a MNC prévia e uso de drogas cardiotoxícas dificultam o diagnóstico de MP na gestação, visto que também acarretam em IC e disfunção ventricular (3-4-6).

CONCLUSÃO

A associação de MNC, LNH e gestação é um evento raro na literatura. As informações concernentes ao relato são importantes para novos casos que possam ocorrer. No presente relato, a paciente apresentou boa evolução clínica na gestação e permaneceu assintomática e estável clinicamente, mesmo com exposição prévia a medicamento cardiotoxíco e diagnóstico de MNC.

REFERÊNCIAS

1. Do Nascimento, Charles Ulloffo et al. Miocardiopatia não compactada: relato de caso. Arquivos de Ciências da Saúde, [S.l.], v.24, n.1, p.3-6, maio 2017.
2. Goud A, Padmanabhan S. A rare form of cardiomyopathy: left ventricular non-compaction cardiomyopathy. Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives. 2016;6(1):10.3402.
3. Souza Davyson Gerhardt de, Neto Giulio Cesare Longo, Leão Mariana Stoll, Paula Maíra Alves Haffner, Martins Wolney de Andrade, Silva Eduardo Nani da et al. Miocárdio não-compactado como diagnóstico diferencial de cardiomiopatia periparto: A propósito de um caso. Insuf. card. 2012 Jun [citado 2017 Dic 21]; 7(2): 89-92.
4. Tedoldi CL, Freire CMV, Bub TF et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia para Gravidez na Mulher Portadora de Cardiopatia. Arq Bras Cardiol. 2009; 93 (6 supl.1): e110-e178.
5. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. J Natl Cancer Inst. 2009;102(1):14-25.

6. Kalil Filho R, Hajjar LA, Bacal F, Hoff PM, Diz M del P, Galas FRBG. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq. Bras. Cardiol. 2011 ;96(2 suppl 1) 01-52.
7. Ikeda, Uichi; Minamisawa, Masatoshi; Koyama, Jun. Isolated left ventricular non-compaction cardiomyopathy in adults. Journal of Cardiology. 2015; volume 65, Issue 2, 91-97, 2015.
8. National Guideline Alliance (UK). Non-Hodgkin's Lymphoma: Diagnosis and Management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016 Jul. (NICE Guideline, No. 52.)
9. Atalla, Angelo et al. Linfoma de Hodgkin e gestação: relato de caso e revisão de literatura. Rev. Soc. Bras. Clín. Méd, v. 8, n. 3, 2010.
10. Kassab Carolina, Perini Guilherme Fleury, Bollmann Patrícia Weinschenker, Kerbauy Fabio Rodrigues, Hamerschlak Nelson. Linfoma de Hodgkin e gestação: série de casos e proposta de protocolo para tratamento. Einstein (São Paulo) 2011.
11. Davyson Gerhardt de Souza, Giulio Cesare Longo Neto, Mariana Stoll Leão, Paula Maíra Alves Haffner, Wolney de Andrade Martins, Eduardo Nani da Silva, Humberto Villacorta Junior. Miocárdio não-compactado como diagnóstico diferencial de cardiomiopatia periparto. A propósito de um caso. Insuf Card 2012;(Vol 7) 2:89-92.