

# CORRELAÇÃO ANATOMO-CLÍNICA

Coordenador: Alfredo José Mansur

## Caso 6/91 (Instituto do Coração do Hospital das Clínicas - FMUSP)

Homem de 74 anos de idade, procurou o Hospital por insuficiência cardíaca de intensidade progressiva.

Há dez anos, notara que os pés aumentaram de tamanho, e o número do calçado passou de 40 para 41. Em dois anos, houve necessidade de alargar a aliança por duas vezes. Feito o diagnóstico de acromegalia, o doente foi submetido a vinte sessões de radioterapia. Não mais ocorreu crescimento de partes do corpo, e o seguimento médico foi abandonado. Informou também há dez anos diminuição da acuidade visual do olho esquerdo, a qual melhorou há dois anos, e também diminuição da acuidade visual do olho direito.

Desde o início do quadro queixava-se de cansaço progressivo desencadeado por esforços, edema de membros inferiores, dispnéia, episódios de ortopnéia e de dispnéia paroxística noturna. Há um ano a intensificação dos sintomas tornou-se mais nítida. Vinha em uso de propranolol 120 mg, cloreto de potássio 14 mEq, furosemida 40 mg, amiodarona 200 mg diários. O cateterismo cardíaco realizado em 1982 não havia demonstrado lesões coronarianas.

O paciente era portador de hérnia inguinal bilateral. Nascido em Portugal, negava história familiar de cardiopatia, diabetes melito, tabagismo e etilismo.

O exame físico revelou doente em bom estado geral, eupneico, fâcies acromegálica, pulso regular de 60 batimentos por minuto, pressão arterial de 120 x 80 mmHg. O exame dos pulmões revelou diminuição global e difusa do murmúrio vesicular. O choque da ponta não foi palpado. A ausculta cardíaca revelou bulhas rítmicas, normofonéticas, e a presença de sopro sistólico + em área aórtica. O exame do abdome revelou hérnia inguinal bilateral. Havia aumento das partes moles de mãos e pés, aumento do nariz, macroglossia, e lábios espessados.

O eletrocardiograma revelou ritmo sinusal e bloqueio completo do ramo esquerdo. A radio-

grafia do tórax demonstrou congestão pulmonar e cardiomegalia ++. A radiografia do crânio evidenciou textura óssea normal da calota, configuração e diâmetros da sela túrcica conservados, ausência de calcificações patológicas e de sinais de hipertensão intra-craniana. O exame ultrassonográfico do abdome foi normal.

O ecodopplercardiograma demonstrou diâmetros (mm) de septo interventricular 15, de parede posterior de ventrículo esquerdo 15, de ventrículo esquerdo 60 (diástole) e 41 (sístole), de aorta 41, e de átrio esquerdo 53. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi 0,70. Foram diagnosticados calcificação do anel valvar mitral e das válvulas aórticas.

O eletrocardiograma dinâmico evidenciou ritmo sinusal; a frequência cardíaca variou de 64 a 114. Ocorreram mais de 50 extra-sístoles ventriculares por hora, de modo aleatório, polimórficas, isoladas, curtos episódios de bigeminismo, extra-sístoles pareadas e "triplets". Ocorreram mais de 50 extra-sístoles atriais por hora, de modo aleatório, isoladas e pareadas. Foi diagnosticado bloqueio intermitente do ramo esquerdo, dependente da frequência cardíaca. Ocorreu um episódio de taquicardia ventricular não sustentada de oito batimentos.

O paciente seguiu em acompanhamento por dez meses. Em nenhuma consulta foi detectada hipertensão arterial. A medicação foi modificada para verapamil 240 mg, furosemida 40 mg, espironolactona 25 mg diários. A dispnéia permaneceu, mas informou ter havido nítida melhora.

Dez meses depois da primeira consulta, a dispnéia tornou-se incapacitante. Cateterismo cardíaco revelou pressões (mmHg) de átrio direito de 10 (média), de ventrículo direito 40 (sistólica), 0 (diastólica inicial) e 12 (diastólica final), tronco pulmonar 40 (sistólica), 6 (diastólica) e 26 (média), de "capilar" pulmonar 16 (média), de ventrículo esquerdo 154

(sistólica), 12 (diastólica inicial) e 30 (diastólica final), de aorta 150 (sistólica), 90 (diastólica) e 112 (média). A cinecoronariografia não demonstrou lesões obstrutivas em artérias coronárias. A ventriculografia esquerda demonstrou hipocinesia acentuada.

O doente foi hospitalizado, com vistas ao estudo de novas opções terapêuticas. O eletrocardiograma de alta resolução (frequência de corte 40 Hz) não demonstrou potenciais tardios.

A avaliação endocrinológica recomendou a dosagem de hormônio de crescimento e de somatomedina C. Havia constrição bilateral de campo visual, atribuída à catarata bilateral. A espirometria foi normal.

O hemograma revelou 15,7 g/dl de hemoglobina, hematócrito de 48%, 5300000 eritrócitos por  $\text{mm}^3$ , concentração de hemoglobina corpuscular média 33 g/dl, volume corpuscular médio de 91 micra 3,6700 leucócitos por  $\text{mm}^3$  (bastonetes 3%, segmentados 61%, eosinófilos 1%, basófilos 1%, linfócitos 33%, monócitos 1%), glicemia 122 mg/dl, taxa de uréia 58 mg/dl, creatinemia de 1,2 mg/dl, concentração de sódio 140 mEq/l e de potássio 4,2 mEq/l. A taxa de T3 foi 126,6 (valores normais de 80 a 200), de T4 5,3 (valores normais de 4,5 a 11,5) e de TSH 1,5 (0,3 a 5,0) U/l. A uricemia foi 8,1 mg/dl, a taxa de colesterol total 206 mg/dl, de triglicérides 134 mg/dl. O exame do sedimento foi normal.

O ecocardiograma transtorácico complementado com a técnica transesofágica demonstrou diâmetros (mm) de septo interventricular 13, de parede posterior de ventrículo esquerdo 12, de ventrículo esquerdo (diástole) 51, de aorta 37 e de átrio esquerdo 35. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi 0,55. A ventriculografia radioisotópica revelou fração de ejeção de 0,27; a velocidade máxima de ejeção ventricular foi 1,36 VDF/s e a velocidade máxima de enchimento ventricular foi 0,92 VDF/s.

O paciente passou a ser tratado com digoxina 0,25 mg, furosemida 40 mg, espirolactona 100 mg, hidrocloriazida 50 mg. Após 13 dias, nova ventriculografia radioisotópica revelou fração de ejeção de ventrículo esquerdo de 0,33; a velocidade máxima de ejeção ventricular foi 1,68 VDF/s e a velocidade máxima de enchimento ventricular foi de 1,16 VDF/s. O paciente sofreu morte súbita logo depois da realização desse último exame.

## COMENTÁRIOS

### Exames complementares

Eletrocardiograma (fig. 1) - Ritmo sinusal, frequência de 62 batimentos por minuto, sinais de sobrecarga atrial esquerda, duração do QRS de 140 ms, com morfologia de bloqueio do ramo esquerdo associado a área eletricamente inativa lateral e anterior. As ondas S de 30 mm em V2 e V3 podem ser interpretadas como sugestivas de sobrecarga ventricular esquerda (fig. 1).

O eletrocardiograma de alta resolução demonstrou no corte de frequência de 40 Hz. QRS "standard" de 152 (< 120) ms. QRS filtrado de 158 (< 120) ms, duração abaixo de 40 microV 31 (< 40) ms, voltagem dos últimos 40 ms 32,1,

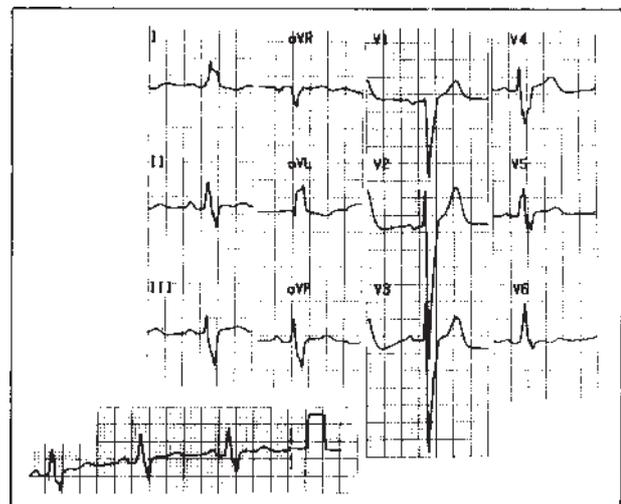


Fig. 1 - Sobrecarga atrial esquerda, bloqueio de ramo esquerdo, área inativa anterior e lateral.

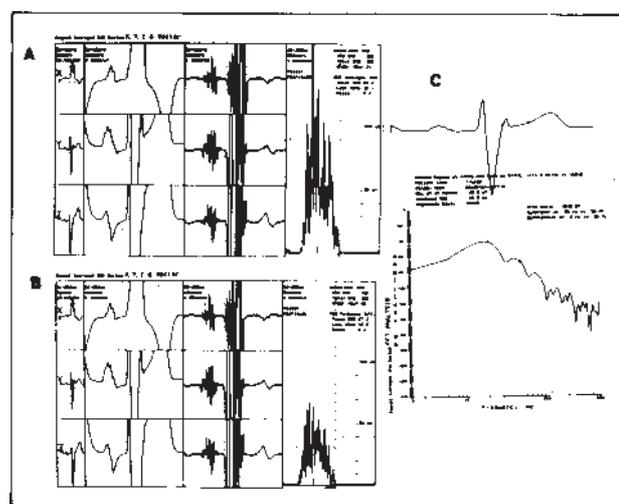


Fig. 2 - A) eletrocardiograma de alta resolução, corte de frequência de 40 Hz; B) corte de frequência de 80 Hz; C) análise das frequências espectrais do complexo QRS, com o emprego do "Fast Fouries Transform".

(> 17) ms, e ruído 0,4 (fig. 2A). No corte de frequência de 80 Hz, o QRS standard de 152 (< 120 ms, QRS filtrado de 156 (< 120 ms, duração de 40 microV 45 (< 42), voltagem dos últimos 40 ms 13,9 (> 15) ms, ruído 0,3 (fig. 2B). Os valores entre parêntesis são os valores normais. No corte de frequência de 80 Hz pode-se observar a presença de potenciais tardios (fig. 2B); admite-se que o filtro de 80 Hz apresente maior sensibilidade do que o de 40 Hz, embora a especificidade seja menor.

Por outro lado, em casos de bloqueio de ramo, a análise das frequências espectrais dos componentes do QRS, analisadas através do FFT (Fast Fourier Transform) torna-se mais sensível no sentido de detectar potencialidade disrítica e conseqüentemente tendência a morte súbita.

No presente caso o FFT foi realizado em segmento do complexo QRS, na derivação Y do eletrocardiograma de alta resolução, com a finalidade de se obter o valor da energia (potencia) da curva espectral (fig 2C). Esta foi calculada dividindo-se a área sob a curva compreendida entre os segmentos de frequências de 20-50 Hz sobre 0-20 Hz, gerando o que se denomina relação de área com o valor de 0,454 (valores normais 0,298 + 0,010) (fig. 2C). Tal achado indica grandes componentes de frequência, em relação a pacientes com bloqueio de ramo e ausência de potencialidade disrítica (**Paulo Jorge Moffa**).



Fig. 3 - Cardiomegalia.

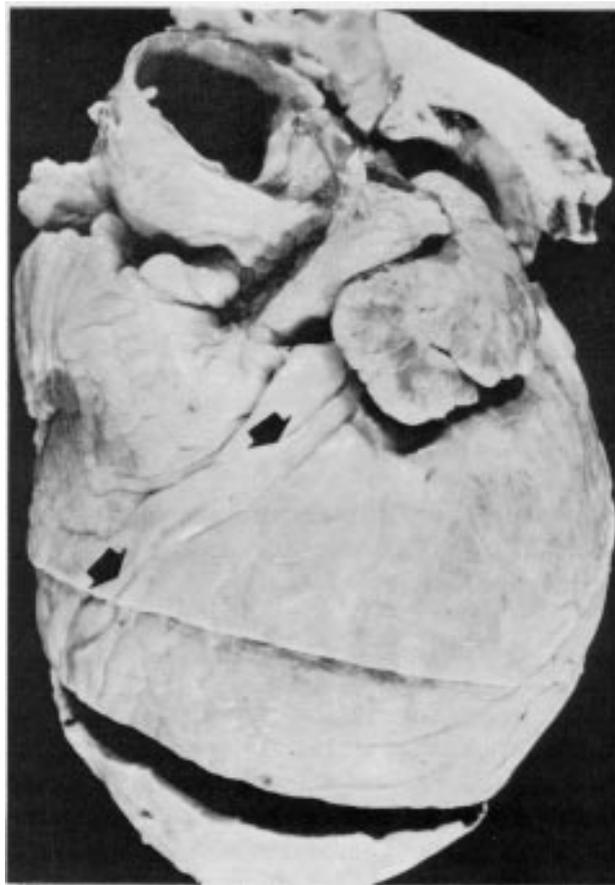


Fig. 4 - Cardiomegalia às custas de dilatação do ventrículo esquerdo, delimitado à esquerda pelo septo interventricular anterior (setas).



Fig. 5 - Corte longitudinal do coração evidenciando a hipertrofia intensa do ventrículo esquerdo e septo interventricular com estenose sub-aórtica.

Radiografia do tórax (fig. 3) - circulação pulmonar com sinais de estase, aorta alongada, calcificação na croça; cardiomegalia ++ com morfologia de dilatação ventricular esquerda (**Kiyomi Kato Uezumi**).

Ecocardiograma - Os ecocardiogramas transtorácico e transesofágico demonstraram

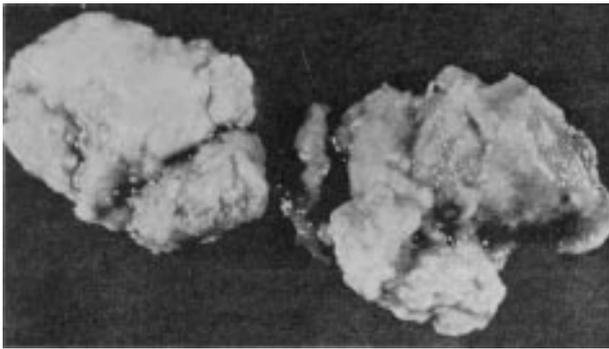


Fig. 6 - Corte transversal da hipófise em duas partes demonstrando alargamento da glândula e áreas irregulares que correspondem a necrose do tumor.

sob o aspecto estrutural, registro de aspecto peculiar nas paredes de ventrículo esquerdo e principalmente no septo interventricular, semelhante ao descrito nos portadores de amiloidose cardíaca<sup>1</sup>(**Álvaro Villela de Moraes**).

### Aspectos clínicos

Na ocasião do primeiro atendimento o paciente apresentava sintomas de congestão venocapilar pulmonar. O exame físico, contudo, não demonstrava sinais de congestão venosa pulmonar ou sistêmica. O paciente vinha sendo tratado há muitos anos com betabloqueador e diuréticos. O ecocardiograma revelou hipertrofia ventricular esquerda intensa, sem assimetria do septo interventricular e fração de ejeção normal. A alteração miocárdica poderia ser atribuída à acromegalia. De fato, há alta incidência de hipertrofia ventricular em doentes acromegálicos<sup>2</sup>. A possibilidade da hipertrofia ser secundária à hipertensão arterial não pode ser afastada, embora o paciente negasse antecedentes de hipertensão arterial. Como as queixas principais do paciente eram dispnéia de esforço e ortopnéia, admitiu-se que a intensa hipertrofia fosse o determinante da disfunção diastólica do ventrículo esquerdo<sup>3</sup>. O betabloqueador<sup>4</sup> foi substituído pelo verapamil<sup>5</sup> com vista ao alívio dos sintomas. De fato o paciente melhorou.

Cerca de um ano depois os sintomas se acentuaram, causando importante limitação física. O paciente foi internado e os exames complementares revelaram modificações significativas da miocardiopatia. O ecocardiograma, o cateterismo e a ventriculografia radioisotópica mostravam, além da disfunção diastólica, intensa disfunção sistólica. A ventriculografia radioisotópica demonstrou fra-

ção de ejeção de 0,27. Optou-se então por terapêutica empregando medicação digitálica e diuréticos. O doente sofreu morte súbita 15 dias depois do início dessa medicação, apesar da melhora dos sintomas e dos índices estudados na ventriculografia radioisotópica. A causa da morte pode ser atribuída à arritmia ventricular complexa que o doente apresentava (**Caio de Brito Viana**).

Hipótese diagnóstica - cardiopatia secundária à acromegalia.

### NECRÓPSIA

O estudo macroscópico dos órgãos demonstrou alterações mais expressivas em coração e hipófise. O coração pesou 1.000 g com aumento global de volume, principalmente às custas do ventrículo esquerdo (fig. 4). O átrio direito mostrava-se discretamente dilatado e o ventrículo direito encontrava-se hipertrófico. No átrio esquerdo notava-se hipertrofia e dilatação discretas, com valva mitral apresentando espessamento difuso e discreto. Cortes longitudinais do ventrículo esquerdo deixaram evidentes a extrema hipertrofia desta câmara. Neste corte era evidente que a massa muscular septal causava estenose sub-aórtica (fig. 5). A valva aórtica apresentava pequenas calcificações nos seios de Valsalva (fig. 4). Também era nítida a fibrose difusa do miocárdio do ventrículo esquerdo. O exame macroscópico das artérias coronárias não demonstrou alterações significativas. A hipófise mostrava-se alargada, com maior eixo medindo 2 cm, cor habitual, porém de consistência amolecida, com vários focos de necrose (fig. 6). As demais vísceras não apresentavam alterações significativas a não ser a glândula tireóide, que embora apresentasse volume habitual, exibia áreas nítidas de fibrose.

O exame microscópico revelou adenoma hipofisário do tipo cromóforo com células apresentando moderada atipia formando blocos sólidos, cordões e as vezes até arranjo papilar. Havia focos de necrose tumoral. O estudo imuno-histoquímico revelou que a neoplasia era produtora de hormônio de crescimento (GH), prolactina, enolase e cromogranina. No exame da tireóide, encontrou-se tireoidite de Hashimoto e hiperplasia difusa de células parafoliculares (células C), que o estudo imuno-histoquímico revelou serem positivas para enolase e ACTH.

O exame histológico do coração demons-

trou hipertrofia de fibras e fibrose com grande quantidade de colágeno. A fibrose era difusa, de extensão variável e importante em ventrículo esquerdo. (**R. Violante C. de Assis**)

Diagnóstico anátomo-patológico: 1) Adenoma hipofisário produtor de hormônio de crescimento; 2) Cardiopatia da acromegalia; 3) Hiperplasia difusa de células C da tireóide com tereoidite de Hashimoto.

### COMENTÁRIOS

Adenomas hipofisários correspondem a 20-27% dos tumores intracranianos<sup>6</sup>. A categorização em adenomas acidófilos, basófilos e cromóforos não traduz a característica funcional da neoplasia. A aplicação de técnicas imuno-histoquímicas associadas à análise em microscopia eletrônica e aos achados clínicos e bioquímicos permitiram classificação funcional mais detalhada<sup>7</sup>. A partir de estudos imunohistoquímicos evidenciou-se que todos os adenomas hipofisários com acromegalia são produtores de hormônio de crescimento (GH). Geralmente o nível sérico de GH correlaciona-se com o número de células tumorais positivas para o hormônio<sup>8</sup>.

No caso em discussão, o adenoma era produtor de hormônio de crescimento e prolactina, sendo este de ocorrência em 15-20% dos adenomas hipofisários<sup>6</sup>.

A relação deste adenoma com a hiperplasia de célula C da tireóide não está bem definida. Esta lesão é admitida pré-neoplásica e no caso acreditamos possa ter resultado da ação do hormônio de crescimento sobre a glândula tireóide.

Quanto a cardiomegalia este é um achado comum na acromegalia, muito embora sua patogênese permaneça por ser esclarecida<sup>9</sup>. No presente caso podemos excluir hipertensão e doença coronariana, restando apenas a hipertrofia compensatória e ação direta do hormônio de crescimento. Duas coisas chamaram a atenção neste caso: o padrão assimétrico da hipertrofia com estenose sub-aórtica e pequenos focos de desarranjo miocárdico e a presença de fibrose difusa distribuída por todo o miocárdio, principalmente do ventrículo esquerdo. Este quadro cardíaco junto com a presença de adenoma hipofisário funcionando nos faz considerar, como sugerido<sup>10</sup> a possibilidade de uma cardiomiopatia acromegálica já que outros fatores estavam afastados. Também neste caso devemos considerar à semelhança de ou-

tros casos que a cardiomegalia neste caso não se fazia acompanhada de outras visceromegalias (**R. Violante C. de Assis**).

A necrópsia revelou intensa hipertrofia ventricular com assimetria do septo, relação 1,3 entre o septo e a parede posterior. Tal achado tem sido verificado na maioria dos portadores de acromegalia<sup>9, 11, 12</sup>. A miocardiopatia dos pacientes acromegálicos é sob o aspecto anatómico e anátomo-patológico muito semelhante à cardiomiopatia hipertrófica.

A intensa hipertrofia ventricular apresentada neste caso não parece ser secundária à hipertensão arterial. O paciente vinha sendo tratado, havia vários anos, com diuréticos e betabloqueadores, e durante um ano não se constatou hipertensão arterial. De fato, cerca de um quarto dos pacientes acromegálicos desenvolvem hipertensão arterial e quando presente costumam responder com facilidade à terapêutica com diuréticos<sup>13</sup>. A miocardiopatia destes pacientes parece mesmo secundária à hipersecreção do hormônio de crescimento<sup>2, 13</sup>.

À semelhança da cardiomiopatia hipertrófica, alguns portadores de acromegalia depois de longa evolução podem desenvolver insuficiência cardíaca congestiva<sup>2, 13</sup>, em decorrência da deterioração da função sistólica, na ausência de hipertensão arterial e de insuficiência coronária, e passam a apresentar as características clínicas da cardiomiopatia dilatada. A evolução da doença nesse sentido parece decorrente de sucessivos infartos do miocárdio, apesar da ausência de obstruções nas artérias coronárias de condutância. O caso ilustra bem esse fato, pelas extensas áreas de fibrose do miocárdio reveladas na necrópsia.

Também à semelhança da cardiomiopatia hipertrófica é elevada a ocorrência de arritmias ventriculares complexas e morte súbita nos pacientes acromegálicos<sup>14</sup>. Neste caso não houve terapêutica específica para a arritmia. Embora nos pacientes com cardiomiopatia hipertrófica não se tenha ainda comprovado a prevenção da morte súbita por drogas antiarrítmicas, essa conduta parece recomendável nos casos com arritmias complexas documentadas (**Antonio Carlos Pereira Barreto**).

### REFERÊNCIAS

1. Siqueira Filho AG, Cunha CLP, Tajik AJ et al - M-mode and two-dimensional echocardiographic features in cardiac amyloidosis. *Circulation*, 1981; 63: 188-96.
2. Lie JT, Grossman SJ - Pathology of the heart in acromegaly:

- anatomic findings in 27 autopsied patients. *Am Heart j*, 1980; 100: 41-52.
3. Sanderson JE, Traill TA, ST John-Sulton MG et al - Left ventricular relaxation and filling in hypertrophic cardiomyopathy: an echocardiographic study. *Br Heart J*, 1978; 40: 596-601.
  4. Adelman AG, Shah PM, Gromiak R et al - Long term propranolol therapy in muscular subaortic stenosis. *Br Heart J*, 1970; 32: 804-11.
  5. Bonow RO, Roring DR, Bacharach SL et al - Effects of verapamil on left ventricular systolic function and diastolic filling in patients with hypertrophic cardiomyopathies. Assessment with radionuclide angiography. *Circulation*, 1981; 64: 781-96.
  6. MacNicol A. - Pituitary adenomas. *Histopathology*, 1987; 11: 995-1011.
  7. Rosai J. - Pituitary gland. In: Rosai J, ed. *Ackerman's Surgical Pathology*. St Louis, Missouri, C V Mosby, 1989 (v. II); 1779-89.
  8. Fukaya T, Kagweyama A, Kuwayama M et al - Morphofunctional study of pituitary adenomas with acromegaly by immunoperoxidase technique and electron microscopy. *Cancer*, 1980; 45: 1598-603.
  9. Lie JT, Grossman SJ, Pathology of the heart in acromegaly: anatomic findings in 27 autopsied patients. *Am Heart J*, 1980; 100: 41-52.
  10. Jonas EA, Aloia JF Lane FJ - Evidence of subclinical heart muscle dysfunction in acromegaly. *Chest*, 1975; 67: 190-6.
  11. Smallridge RC, Rajfer S, Davis J, Schaaf M - Acromegaly and the heart. An echocardiographic study. *Am J Med*. 1979; 66: 22-7.
  12. Mather HM, Boyd MJ, Jenkins JS - Heart size and function in acromegaly. *Br Heart J*, 1979; 41: 697-701.
  13. McGuffin WL, Sherman BM, Roth J et al - Acromegaly and cardiovascular disorders. *Ann Intern Med*, 1974; 81: 11-8.
  14. Rossi L, Thiene G, Caregaro L, Giordano R, Lauro S - Disrhythmias and sudden death in acromegalic heart disease. A clinicopathologic study. *Chest*, 1977; 72: 495-8.