

# Miocardiopatia não compactada em gestante com linfoma não Hodgkin. Relato de caso

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

Violeta Santos Silva Leite Neta<sup>1</sup>, Andrezza Milet Alves<sup>1</sup>, Sheyla Cristina Tonheiro Ferro da Silva<sup>2</sup>, Bruna Quaranta Bairral Lessa<sup>3</sup>, Marcos Antonio Almeida Santos<sup>4</sup>, Tissiana Menezes Oliveira Souza<sup>2</sup>, Caroline de Souza Costa Araújo<sup>5</sup>, Antônio Carlos Sobral Sousa<sup>6</sup>

Recebido do Departamento de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE, Brasil.

### RESUMO

A miocardiopatia não compactada 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 miocardiopatia não compactada e gestação é incomum na literatura, assim como a relação com macroglobulinemia de Waldenstrom, um tipo de linfoma não Hodgkin. Descrevemos aqui a rara associação destas 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, optou-se pelo esquema de primeira linha com dexametasona, rituximabe e ciclofosfamida (DRC) – este último considerado agente alquilante cardiotoxíco. Em triagem pré-quimioterápica, o eletrocardiograma mostrou alteração da repolarização ventricular anterossseptal. O ecocardiograma

transtorácico evidenciou trabeculações excessivas no ápice do ventrículo esquerdo, sugerindo não compactação do miocárdio. A ressonância magnética confirmou o diagnóstico. Foi iniciada terapia com metoprolol e ácido acetilsalisílico. Todavia, após o último ciclo de terapia quimioterápica, paciente descobriu gravidez (G1P1A0). O período gestacional e o puerpério evoluíram sem manifestações clínicas de insuficiência cardíaca, em classe funcional I (*New York Heart Association*), mesmo com redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo ao ecocardiograma transtorácico.

**Descritores:** Miocárdio ventricular não compactado isolado; Complicações cardiovasculares na gravidez; Linfoma não Hodgkin; Ecocardiografia; Cardiotoxicidade

### ABSTRACT

Non-compactation cardiomyopathy is a rare congenital disease that can occur in isolation or associated with other defects, due to failure in compaction of myocardial fiber, resulting in persistence of myocardial trabeculations and deep recesses. The association between non-compactation cardiomyopathy and gestation, as well as the relationship with Waldenstrom's macroglobulinemia, a type of Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL), are not common in the literature. This study describes the rare association of these three pathologies. This is the case of a female patient with no history of hematological, neoplastic, 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 the diagnosis of mature B-cell lymphocyte neoplasm. The first line therapy chosen was dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide (CKD), with the latter being considered a cardiotoxic alkylating agent. At pre-chemotherapy screening, the electrocardiogram showed an alteration of the anteroseptal ventricular repolarization. Transthoracic echocardiography (ETT) showed excessive trabeculations at the apex of the left ventricle (LV), suggesting no compaction of the myocardium. The magnetic resonance imaging confirmed the diagnosis.

1. Departamento de Medicina, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE, Brasil.
2. Centro de Ensino e Pesquisa da Fundação Lucas, Aracaju, SE, Brasil.
3. Hospital de Urgências de Sergipe, Aracaju, SE, Brasil.
4. Núcleo de Pós-Graduação em Saúde e Ambiente, Universidade Tiradentes, Aracaju, SE, Brasil.
5. Maternidade Nossa Senhora de Lourdes, Aracaju, SE, Brasil.
6. Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, SE, Brasil.

Data de submissão: 26/10/2017 – Data de aceite: 30/10/2017

Conflito de interesses: não há.

**Fonte de financiamento:** não há.

#### Endereço para correspondência:

Violeta Santos Silva Leite Neta  
Departamento de Medicina da Universidade Tiradentes  
Avenida Murilo Dantas, 300 – Farolândia – CEP: 49032-490 – Aracaju, SE, Brasil – Fone: (79) 998701236 – Email: leitevioleta@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

Therapy with metoprolol and acetylsalicylic acid was started. However, after the last cycle of chemotherapy, the patient found she was pregnant (G1P1A0). The gestational and puerperium period progressed with no clinical manifestations of heart failure, in functional class I (New York Heart Association), albeit the reduction of the ejection fraction of the left ventricular shown in the transthoracic echocardiography.

**Keyword:** Isolated noncompaction of the ventricular myocardium; Pregnancy complications, cardiovascular; Lymphoma, non-Hodgkin; 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, neste 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 ventrículo esquerdo (VE).<sup>(1-3)</sup> 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.<sup>(1,2)</sup> No entanto, sua prevalência em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) é maior: 3 a 4%. Ambos os sexos são afetados igualmente, e ela é mais prevalente na raça negra.

A importância dos estudos no âmbito da cardiopatia e da 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).<sup>(3,4)</sup>

O câncer é a segunda causa de morte em mulheres em idade reprodutiva e pode complicar aproximadamente uma a cada mil gestações. Os linfomas constituem a quarta neoplasia mais diagnosticada na gravidez, sendo esta 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 macroglobulinemia de Waldenstrom (MW) é considerada uma forma rara de linfoma não Hodgkin (LNH), sendo mais prevalente em homens acima de 65 anos. As apresentações mais comuns são as neoplasias de linfócitos B, correspondendo a cerca de 75% dos LNH; como terapia de primeira linha, recomenda-se o uso associado de dexametasona, rituximabe e ciclofosfamida (DRC).<sup>(5)</sup> A toxicidade desta última droga geralmente ocorre de forma aguda ou subaguda e 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.<sup>(6)</sup>

Diante da concomitância incomum de três situações clínicas que podem manifestar-se com disfunção ventricular e consequente IC, como a MNC, miocardiopatia periparto e cardiotoxicidade do quimioterápico, relatamos o caso com ênfase na evolução clínica favorável da paciente. Souza et al. descreveram um caso clínico de paciente com IC iniciada 15 dias após o parto e impressão diagnóstica de MNC, que foi excluída após a ressonância magnética (RM).<sup>(7)</sup>

## 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 (10kg em 1 mês) e anemia. Solicitada imunoeleetroforese de proteínas (Quadro 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.<sup>(5)</sup> 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; e expressão de CD 19+, CD 20+ e IgM+. Optou-se por esquema de primeira linha com DRC.<sup>(6)</sup>

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

Após último ciclo de terapia quimioterápica (QT), foi constatado, inusitadamente, que a paciente estava gestante (G1P1A0), mas sem evidências clínicas de IC, portanto, em classe funcional I (*New York Heart Association*). Durante a gestação, foram observados plaquetopenia grau leve e comportamento flutuante, sem exibir pico monoclonal, descartando recidiva de MW. A paciente evoluiu de forma assintomática, sem sinais de comprometimento cardíaco, apesar de fazer uso das referidas drogas, sabidamente miocardiotoxícas. O ETT com *strain* (Figura 2),

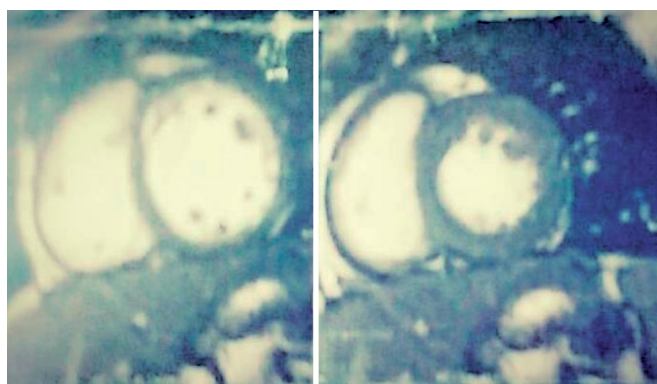
**Quadro 1.** Imunoeleetroforese de proteínas séricas. Material: soro; método: separação eletroforética, imunofixação e imunoturbidimetria.

Parâmetros Laboratoriais	Resultado
Pré-albumina	Presente
Albumina	Presente
Alfa 1 glicoproteína ácida	Presente
Alfa 1 antitripsina	Presente
Alfa 2 haptoglobina	Presente
Alfa 2 ceruloplasmina	Presente
Alfa-2-macroglobulina	Presente
Beta transferrina	Presente
Beta hemopexina	Presente
Beta C3 complemento	Presente
IgG	3199,2
IgM	376,3
IgA	126,8
Kappa	880,0
Lambda	319,0

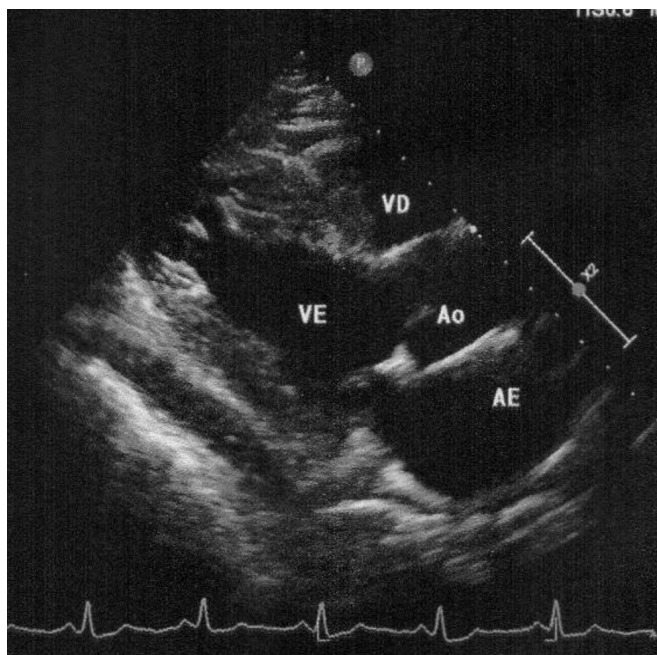
realizado para melhor avaliação da função ventricular, evidenciou miocárdio não compactado (relação > 2,0) com disfunção sistólica discreta (fração de ejeção de 0,47) e redução do *strain* longitudinal (-14,4%). A paciente recebeu alta hospitalar em uso de betabloqueador e antiagregante plaquetário, e encontra-se em acompanhamento ambulatorial.

## 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.<sup>(8-10)</sup> O primeiro critério é



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



VD: ventrículo direito; Ao: aorta, AE: átrio esquerdo.

**Figura 2.** Ecocardiograma transtorácico: localização das trabéculas em todas as regiões apicais do ventrículo esquerdo (VE). A maioria dos segmentos não compactados é hipocinética.

o mais amplamente utilizado e define MNC como a 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.<sup>(8)</sup> O critério de Chin et al. dita o diagnóstico quando a relação X/Y é  $\leq 0,5$  (X é a distância da superfície epicárdica até o recesso trabecular; Y é a distância da superfície epicárdica até o pico das trabeculações).<sup>(9)</sup> 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.<sup>(10)</sup>

A confirmação diagnóstica é feita mediante a RM 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 massa de VE trabeculada acima de 20% da massa de VE total prediz MNC com sensibilidade e especificidade superiores a 93%.<sup>(11)</sup> Vale ressaltar que a RM oferece 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.<sup>(12)</sup> Doenças linfoproliferativas não são frequentes durante a gestação, porém os linfomas representam a quarta doença maligna mais frequente na gestação, sendo o LH o tipo mais comum.<sup>(13)</sup> A associação entre LH e gestação ainda é incomum. Relatos mais antigos estimaram frequência de aproximadamente 1:6.000 gestações. Estima-se que, de todas as pacientes com LH, apenas 3,2% tenham o diagnóstico confirmado 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. Portanto, não há consenso na literatura sobre como tratar estas pacientes, devido aos riscos da QT tanto para a gestante quanto para o feto.<sup>(13,14)</sup> Apesar do que é visto na literatura médica, a paciente apresentou diagnóstico de macroglobulinemia de Waldenström, um tipo de linfoma não Hodgking. O cerne da associação desta condição é a terapia utilizada, sabidamente cardiotoxica, com risco de provocar disfunção ventricular e IC.

Uma definição padronizada de cardiotoxicidade é essencial para fins assistenciais e de pesquisa nesta população. Nas últimas duas décadas, as definições de cardiotoxicidade dos ensaios clínicos de oncologia são baseadas nas medidas da fração de ejeção do VE. O *National Institute of Health* (NIH) define cardiotoxicidade segundo a fração de ejeção do VE:<sup>(6-14)</sup> Grau I, para redução assintomática da fração de ejeção do VE entre 10 e 20%; Grau II, para redução da fração de ejeção do VE abaixo de 20% ou abaixo do normal; e Grau III, para 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 QT, arritmias supraventriculares e ventriculares, síndromes coronarianas agudas, pericardite e miocardite, geralmente observadas desde o início até 14 dias após o término do tratamento. A crô-



nica pode ser diferenciada em dois tipos, de acordo com o início dos sintomas clínicos. O primeiro subtipo ocorre dentro de 1 ano após o término da QT, e o segundo geralmente após 1 ano do término da QT. A manifestação mais típica de cardiotoxicidade crônica é a disfunção ventricular sistólica ou diastólica, que pode levar a IC congestiva até a morte cardiovascular.<sup>(6)</sup>

O aparecimento desta complicação pode determinar interrupção do tratamento QT 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 sistêmica, diabetes, uso de associação de QT, radioterapia mediastinal e suscetibilidade genética.<sup>(6)</sup>

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.<sup>(1)</sup> Foram encontrados na paciente descrita apenas o aumento diastólico do ventrículo esquerdo, a despeito de classificação funcional NYHA I e da alteração da repolarização ventricular anteroseptal no eletrocardiograma.

A miocardiopatia periparto (MP) é uma condição clínica rara, de etiologia não definida, com alta taxa de mortalidade materna. Para ser diagnosticada, faz-se necessária 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 IC e disfunção ventricular.<sup>(3,4,6)</sup>

## CONCLUSÃO

A associação de miocardiopatia não compactada, linfoma não Hodgkin 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 clinicamente estável, mesmo com exposição prévia a medicamento cardiotoxíco e diagnóstico de miocardiopatia não compactada.

## REFERÊNCIAS

1. Do Nascimento CU, Pacagnell FL, Vanderlei FM, Campioni J de O, Araújo AF, Bosso CE, et al. Miocardiopatia não compactada: relato de caso. *Arq Ciênc da Saúde*. 2017;24(1):3-6.

2. Goud A, Padmanabhan S. A rare form of cardiomyopathy: left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2016;6(1):29888.
3. Souza DG de, Longo Neto GC, Leão MS, Haffner PM, Martins W de A, Silva EN da, et al. Miocárdio não-compactado como diagnóstico diferencial de cardiomiopatia periparto: a propósito de um caso. *Insuf Card*. 2012;7(2):89-92.
4. Andrade JP de, Tedoldi CL, Freire CM, Bub TF; 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. Grupo de Estudos em Insuficiência Cardíaca da Sociedade Brasileira de Cardiologia (GEIC/SBC); Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica; Instituto do Coração – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Kalil Filho R, Hajjar LA, Bacal F, Hoff PM, Diz Mdél P, Galas FR, Fukushima JT, Almeida JP, Nakamura RE, Trielli TR, Bittar CS, Santos MH, Galdeano FG, Auler Júnior JO, Silvestrini AA, Alencar A, Mota AC, Gusmão CA, Almeida DR, Simões CM, Bocchi EA, Lima EM, Fernandes F, Silveira FS, Vilas-Boas F, Beck da Silva Neto L, Rohde LE, Montera MW, Barbosa M, Mano MS, Riechelmann RS, Arai RJ, Martins SM, Ferreira SM, Santos V. [I Brazilian Guideline for Cardio-Oncology from Sociedade Brasileira de Cardiologia]. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(2 Suppl 1): 1-52. Portuguese.
7. Jenni R, Oechslin E, Schneider J, Attenhofer Jost C, Kaufmann PA. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular noncompaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart*. 2001;86(6):666-71.
8. Chin TK, Perloff JK, Williams RG, Jue K, Mohrmann R. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases. *Circulation*. 1990;82(2):507-13.
9. Stollberger C, Finsterer J, Blazek G. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction and association with additional cardiac abnormalities and neuromuscular disorders. *Am J Cardiol*. 2002;90(8):899-902.
10. Habib G, Charron P, Eicher JC, Giorgi R, Donal E, Laperche T, Boulmier D, Pascal C, Logeart D, Jondeau G, Cohen-Solal A; Working Groups ‘Heart Failure and Cardiomyopathies’ and ‘Echocardiography’ of the French Society of Cardiology. Isolated left ventricular non-compaction in adults: clinical and echocardiographic features in 105 patients. Results from a French registry. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(2):177-85.
11. Ikeda U, Minamisawa M, Koyama J. Isolated left ventricular non-compaction cardiomyopathy in adults. *J Cardiol*. 2015;65(2):91-7.
12. National Guideline Alliance (UK). Non-Hodgkin’s Lymphoma: diagnosis and management [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016. (NICE Guideline, No. 52.). [cited 2018 jan 21]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK374283/>
13. Atalla AA, Hallack Neto E, Riani LR, Soares GM, Miranda MA, Gomide B de O, et al. Linfoma de Hodgkin e gestação: relato de caso e revisão de literatura. *Rev Soc Bras Clín Méd*. 2010;8(3): 276-82.
14. Kassab C, Perini GF, Bollman W, Kerbauy FR, Hamerschlak N. Linfoma de Hodgkin e gestação: série de casos e proposta de protocolo para tratamento. *Einstein (São Paulo)* 2011;9(Pt 1):216-9.