

## Análise da Deformação Atrial Direita na Amiloidose Cardíaca - Resultados de Ecocardiografia Tridimensional de Speckle-Tracking do Estudo MAGYAR-Path

*Right Atrial Deformation Analysis in Cardiac Amyloidosis – Results from the Three-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiographic MAGYAR-Path Study*

Attila Nemes, Dóra Földeák, Péter Domsik, Anita Kalapos, Árpád Kormányos, Zita Borbényi, Tamás Forster  
2nd Department of Medicine and Cardiology Center, Medical Faculty, Albert Szent-Györgyi Clinical Center, University of Szeged, Szeged - Hungria

### Resumo

**Fundamento:** A amiloidose cardíaca (AC) de cadeias leves (AL) é caracterizada por depósitos fibrilares, que são compostos por cadeias leves de imunoglobulina monoclonal. O ventrículo direito é mais afetado pela AC-AL, e o comprometimento da sua função é preditor de um prognóstico pior.

**Objetivos:** Caracterizar as propriedades volumétricas e funcionais do átrio direito (AD) na AC-AL por ecocardiografia tridimensional de speckle-tracking (3DSTE).

**Métodos:** Um total de 16 pacientes (idade média:  $64,5 \pm 10,1$  anos, 11 homens) com AC-AL foram examinados. Seus resultados foram comparados aos de 15 controles saudáveis pareados por idade e gênero (média de idade:  $58,9 \pm 6,9$  anos, 8 homens). Todos os casos foram submetidos a Doppler bidimensional completo e 3DSTE. Um valor p bicaudal inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

**Resultados:** Diferenças significativas foram demonstradas em volumes do AD com respeito ao ciclo cardíaco. O total ( $19,2 \pm 9,3\%$  vs.  $27,9 \pm 10,7\%$ ,  $p = 0,02$ ) e as frações ativas de esvaziamento atrial ( $12,1 \pm 8,1$  vs.  $18,6 \pm 9,8\%$ ,  $p = 0,05$ ) foram significativamente menores nos pacientes com AC-AL. Picos de strain no AD em áreas globais ( $16,7 \pm 10,3\%$  vs.  $31,2 \pm 19,4\%$ ,  $p = 0,01$ ) e segmentares médias ( $24,3 \pm 11,1\%$  vs.  $38,6 \pm 17,6\%$ ,  $p = 0,01$ ), juntamente com alguns parâmetros de strain por áreas circunferenciais, longitudinais e segmentares, mostraram-se menores em pacientes com AC-AL. Strains globais longitudinais ( $4,0 \pm 5,2\%$  vs.  $8,2 \pm 5,5\%$ ,  $p = 0,02$ ) e por área ( $7,8 \pm 8,1$  vs.  $15,9 \pm 10,3\%$ ,  $p = 0,03$ ) na contração atrial e alguns parâmetros de circunferência e de strain por área na contração atrial foram menores em pacientes com AC-AL.

**Conclusão:** Foi possível demonstrar o aumento significativo dos volumes do AD e a deterioração de suas funções na AC-AL. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(3):384-391)

**Palavras-chave:** Amiloidose; Ecocardiografia Tridimensional / métodos; Humanos; Disfunção Ventricular Direita; Speckle-Tracking.

### Abstract

**Background:** Light-chain (AL) cardiac amyloidosis (CA) is characterized by fibril deposits, which are composed of monoclonal immunoglobulin light chains. The right ventricle is mostly involved in AL-CA and impairment of its function is a predictor of worse prognosis.

**Objectives:** To characterize the volumetric and functional properties of the right atrium (RA) in AL-CA by three-dimensional speckle-tracking echocardiography (3DSTE).

**Methods:** A total of 16 patients (mean age:  $64.5 \pm 10.1$  years, 11 males) with AL-CA were examined. Their results were compared to that of 15 age- and gender-matched healthy controls (mean age:  $58.9 \pm 6.9$  years, 8 males). All cases have undergone complete two-dimensional Doppler and 3DSTE. A two-tailed  $p$  value of less than 0.05 was considered statistically significant.

**Results:** Significant differences could be demonstrated in RA volumes respecting cardiac cycle. Total ( $19.2 \pm 9.3\%$  vs.  $27.9 \pm 10.7\%$ ,  $p = 0.02$ ) and active atrial emptying fractions ( $12.1 \pm 8.1$  vs.  $18.6 \pm 9.8\%$ ,  $p = 0.05$ ) were significantly decreased in AL-CA patients. Peak global ( $16.7 \pm 10.3\%$  vs.  $31.2 \pm 19.4\%$ ,  $p = 0.01$ ) and mean segmental ( $24.3 \pm 11.1\%$  vs.  $38.6 \pm 17.6\%$ ,  $p = 0.01$ ) RA area strains, together with some circumferential, longitudinal and segmental area strain parameters, proved to be reduced in patients with AL-CA. Global longitudinal ( $4.0 \pm 5.2\%$  vs.  $8.2 \pm 5.5\%$ ,  $p = 0.02$ ) and area ( $7.8 \pm 8.1\%$  vs.  $15.9 \pm 10.3\%$ ,  $p = 0.03$ ) strains at atrial contraction and some circumferential and area strain parameters at atrial contraction were reduced in AL-CA patients.

**Conclusion:** Significantly increased RA volumes and deteriorated RA functions could be demonstrated in AL-CA. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(3):384-391)

**Keywords:** Amyloidosis; Echocardiography, Three Dimensional / methods; Humans; Ventricular Dysfunction, Right; Speckle-Tracking.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

**Correspondência:** Attila Nemes •  
Simmelweis street 8. 6725, Szeged – Hungria  
E-mail: nemes@in2nd.szote.u-szeged.hu, attila.nemes.md@gmail.com  
Artigo recebido em 02/10/2017, revisado em 11/04/2018, aceito em 11/04/2018

DOI: 10.5935/abc.20180150

## Introdução

A amiloidose sistêmica é uma doença rara causada pela deposição extracelular de fibrilas de proteína (amilóide), compostas de subunidades de várias proteínas séricas com baixo peso molecular (5 a 25 kD).<sup>1</sup> As fibrilas amilóides danificam progressivamente a estrutura e a função do tecido afetado, com sintomas clínicos variáveis.<sup>2,3</sup> Para o diagnóstico de amiloidose, é necessária a biópsia do tecido afetado ou do tecido adiposo subcutâneo (abdominal) na maioria dos casos.<sup>4</sup> A classificação da amiloidose depende do tipo de proteína precursora, incluindo: amiloidose adquirida por imunoglobulinas monoclonais de cadeias leves (AL), amiloidose por transtirretina (TTR) de tipo selvagem ou hereditária, amiloidose secundária adquirida (AA) e outros tipos raros. A mortalidade é especialmente alta na amiloidose de cadeias leves (AL).<sup>5,6</sup>

Existem alguns sinais de alerta que podem chamar a atenção para a amiloidose, como síndrome nefrótica, infiltração tecidual, como macroglossia, doença respiratória, síndrome do túnel do carpo, sangramento, caquexia, doença hematológica, como mieloma múltiplo, e predisposição genética. Quanto aos sinais clínicos, a síncope é um fator de prognóstico ruim e ocorre com bastante frequência em pacientes com comprometimento cardíaco.<sup>7</sup> O acometimento cardíaco na amiloidose varia de acordo com o tipo da doença.<sup>1</sup> A incidência real de amiloidose cardíaca (AC) não é conhecida com precisão e frequentemente é diagnosticada somente durante a autópsia.<sup>8</sup> A insuficiência cardíaca geralmente ocorre na AC devido à combinação de diminuição da complacência miocárdica e da compressão das células miocárdicas. Essas alterações ocorrem devido à infiltração por depósitos de amilóide e podem levar à cardiomiopatia restritiva.<sup>1</sup> Arritmias, derrame pleural e pericárdico também podem ser detectados em alguns casos.<sup>4,9,10</sup> Embora o ventrículo direito (VD) seja mais acometido na AC, os dados disponíveis sobre o acometimento do átrio direito (AD) são limitados.<sup>11,12</sup> Portanto, o objetivo deste estudo foi caracterizar as propriedades volumétricas e funcionais do AD na AC-AL por meio da ecocardiografia tridimensional (3D) de speckle-tracking (3DSTE).

## Métodos

### População

Foram examinados 16 pacientes (idade média: 64,5 ± 10,1 anos, 11 homens) com AC-AL comprovada por biópsia. Seus resultados foram comparados aos de 15 controles saudáveis pareados por idade e gênero (idade média: 58,9 ± 6,9 anos, 8 homens). As características demográficas iniciais dos pacientes e controles são apresentadas na Tabela 1. A AC foi definida de acordo com o consenso, critérios e práticas atuais.<sup>6,13</sup> Nenhum dos pacientes com AC-AL estava em tratamento com anticoagulantes, mas 2 deles receberam ácido acetilsalicílico. Cinco pacientes receberam β-bloqueadores, sete pacientes estavam recebendo inibidores da enzima conversora de angiotensina, e 11 pacientes tomaram diuréticos. A origem da biópsia foi a medula óssea em 3 pacientes, o tecido celular subcutâneo em 3 pacientes, o rim em 5 pacientes, o coração em 3 pacientes, o trato gastrointestinal em 4 pacientes e a glândula salivar em 1 paciente. Em 3 casos, amostras foram coletadas de mais de 1 órgão. Em 11 dos 16 pacientes com

AC-AL, o diagnóstico de mieloma múltiplo foi confirmado. Em 1 caso, não haviam informações disponíveis sobre o tratamento. Em todos os outros casos, foram administrados diferentes tipos de quimioterapia ou tratamento imunomodulador. Nenhum dos indivíduos saudáveis do grupo controle tinha fatores de risco cardiovascular ou doenças conhecidas ou recebeu qualquer medicação. Para avaliação cardiológica, foram realizados os seguintes exames: ecocardiografia bidimensional com Doppler (2D), ecodopplercardiograma, Doppler tecidual, 3DSTE e avaliação da porção N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B (NT-proBNP) em todos os pacientes e controles. O presente estudo foi elaborado como parte do estudo *Motion Analysis of the heart and Great vessels by three-dimensional speckle-tracking echocardiography in Pathological cases (MAGYAR-Path) Study*. Foi organizado para examinar alterações em parâmetros derivados do 3DSTE em diferentes distúrbios em comparação a controles saudáveis pareados, entre outros (*magyar* significa "húngaro" no idioma húngaro). O protocolo do estudo está em conformidade com as diretrizes éticas da Declaração de Helsinque de 1975 (e versões atualizadas) e foi aprovado com antecedência pelo comitê de ética institucional local. Foi obtido o consentimento informado de cada sujeito.

### Ecocardiografia bidimensional com Doppler

Imagens harmônicas 2D em escala de cinza foram realizadas em decúbito lateral utilizando um sistema de ultrassom disponível comercialmente (Artida™, Toshiba Medical Systems, Tóquio, Japão) equipado com um transdutor *phased-array* PST-30SBP de 1-5 MHz de banda larga. Durante a ecocardiografia 2D com Doppler, as dimensões das câmaras, os volumes e a fração de ejeção foram medidos de acordo com as recomendações.<sup>14,15</sup> O grau de regurgitação mitral e tricúspide foi quantificado visualmente por ecocardiografia com Doppler colorido.

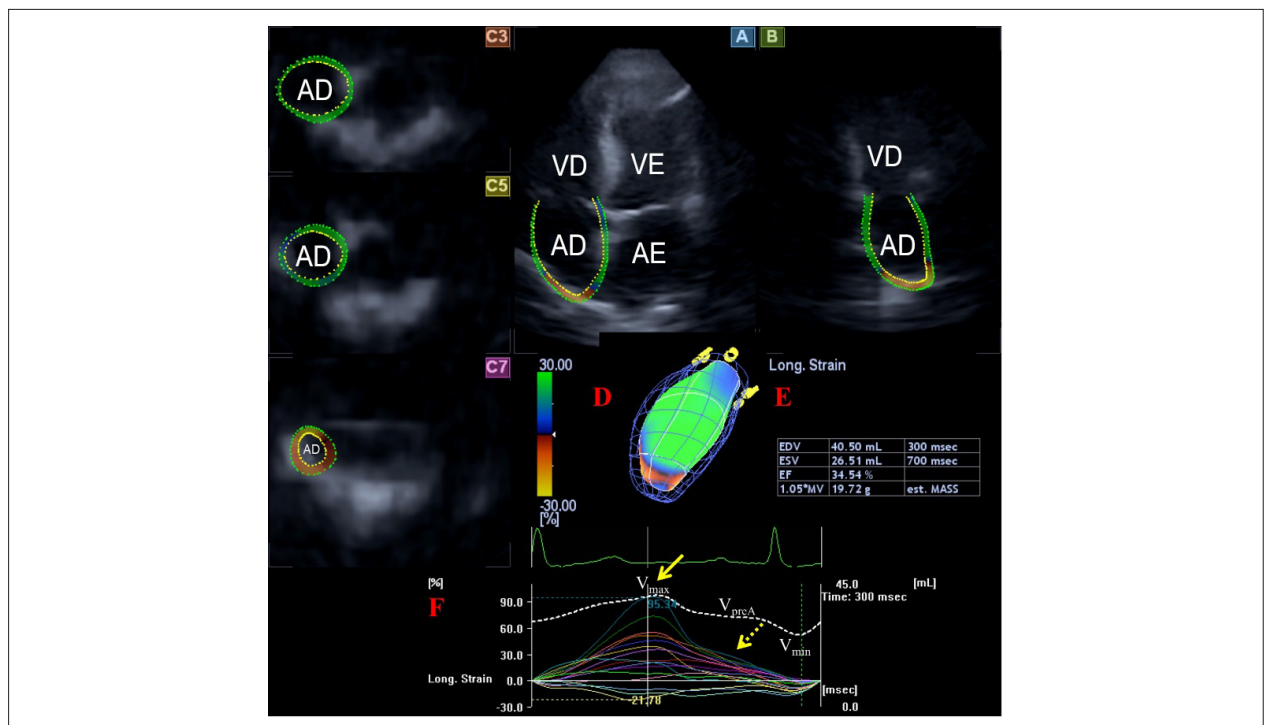
### Ecocardiografia tridimensional de speckle-tracking

Os conjuntos de dados ecocardiográficos 3D foram obtidos com o mesmo sistema de ultrassom Toshiba Artida com um transdutor *phased-array* 1-4 MHz PST-25SX matrix.<sup>16</sup> Após a otimização do ajuste do ganho, foram registradas imagens com ângulos ampliados, nas quais 6 subvolumes em forma de cunha foram adquiridos ao longo de 6 ciclos cardíacos consecutivos durante uma única pausa respiratória. Foi utilizado o formato de dados bruto para análise posterior. O software 3D Wall Motion Tracking versão 2.7 (Toshiba Medical Systems, Tóquio, Japão) foi utilizado para quantificações do AD. Cada conjunto de dados 3D foi exibido em uma visualização em 5 planos: um corte apical de 4 câmaras (AP4CH), um corte apical de 2 câmaras (AP2CH) e 3 cortes de eixo curto em diferentes níveis do AD, da base ao ápice. O examinador, então, fixou marcadores nos cortes AP4CH e AP2CH; em cada plano, um marcador foi colocado no ápice (região superior) e dois outros marcadores foram colocados nas bordas do anel valvar tricúspide. No passo seguinte, o software detectou automaticamente o endocárdio e a análise de rastreamento de movimento da parede 3D foi realizada durante todo o ciclo cardíaco. Durante as avaliações, o apêndice do AD e as veias cavas foram excluídos da cavidade do AD (Figura 1).

**Tabela 1 – Dados demográficos e bidimensionais ecocardiográficos iniciais em pacientes com amiloidose cardíaca e controles pareados**

	Pacientes com AC-AL (n = 16)	Controles (n = 15)	valor p
<b>Fatores de risco</b>			
Idade (anos)	64,5 ± 10,1	58,9 ± 6,9	0,08*
Sexo masculino (%)	11 (69)	8 (53)	0,47**
Hipertensão (%)	11 (69)	0 (0)	< 0,0001**
Diabetes mellitus (%)	1 (6)	0 (0)	0,46**
Hipercolesterolemia (%)	6 (38)	0 (0)	0,02**
<b>Ecocardiografia bidimensional</b>			
Diâmetro do AE (mm)	45,1 ± 6,7	36,6 ± 4,00	< 0,0001*
Diâmetro diastólico final do VE (mm)	47,1 ± 5,7	47,3 ± 3,2	0,93*
Volume diastólico final do VE (ml)	112,9 ± 31,9	104,9 ± 16,7	0,42*
Diâmetro sistólico final do VE (mm)	30,0 ± 5,3	30,4 ± 2,8	0,80*
Volume sistólico final do VE (ml)	41,7 ± 15,4	35,7 ± 6,9	0,11*
Septo interventricular (mm)	14,2 ± 1,9	10,4 ± 1,7	< 0,0001*
Parede posterior do VE (mm)	13,6 ± 1,7	10,4 ± 1,9	0,0003*
Fração de ejeção do VE (%)	61,5 ± 11,9	65,7 ± 4,8	0,21*
E/A	1,71 ± 1,08	1,00 ± 0,45	0,14*

AC: amiloidose cardíaca; AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo. Dados expressos como média ± desvio padrão ou números absolutos (porcentagem).  
 \* Teste t de Student não pareado, \*\* teste do  $\chi^2$



**Figura 1 –** Imagens do conjunto de dados tridimensional (3D) de volume total mostrando o átrio direito (AD): cortes apicais de quatro câmaras (A) e duas câmaras (B) e cortes de eixo curto nos níveis basal (C3), médio (C5) e superior (C7), juntamente com um modelo 3D virtual do AD (D vermelho) e com dados volumétricos de AD (E vermelho). Curvas de strain tempo-segmentais (longitudinais) de todos os 16 segmentos do AD (linhas coloridas) e uma curva tempo-global de variação do volume do AD, respeitando o ciclo cardíaco (linha tracejada branca) também são apresentadas (F vermelho). A seta amarela representa o pico de strain do AD, e a seta tracejada amarela representa o strain do AD na contração atrial.  $V_{max}$ ,  $V_{min}$  e  $V_{preA}$  representam volumes máximos e mínimos de AD e volume do AD na contração atrial, respectivamente. VE: ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; VD: ventrículo direito; AD: átrio direito.

A partir dos conjuntos de dados ecocardiográficos 3D adquiridos, as curvas de volume tempo-globais do AD foram criadas, permitindo a medição dos volumes máximos ( $V_{\max}$ ) e mínimos ( $V_{\min}$ ) e do volume do AD antes da contração atrial ( $V_{\text{preA}}$ ).  $V_{\max}$  foi medido imediatamente antes da abertura da válvula tricúspide no final da sístole, enquanto  $V_{\min}$  e  $V_{\text{preA}}$  foram medidos imediatamente antes do fechamento da válvula tricúspide na diástole final e no momento da onda P no ECG no início da diástole, respectivamente. As fases de reservatório sistólico e passiva diastólica (conduto) e esvaziamento ativo (bomba de reforço) da função do AD foram medidas a partir dos conjuntos de dados volumétricos do AD.<sup>17</sup>

### Volumes sistólicos do átrio direito

- Volume Sistólico Atrial Total (TASV):  $V_{\max} - V_{\min}$  (função de reservatório)
- Volume Sistólico Atrial Passivo (PASV):  $V_{\max} - V_{\text{preA}}$  (função de conduto)
- Volume Sistólico Atrial Ativo (AASV):  $V_{\text{preA}} - V_{\min}$  (função de bomba de reforço/contração ativa)

### Frações de esvaziamento do átrio direito

- Fração de Esvaziamento Atrial Total:  $\text{TASV}/V_{\max} \times 100$  (função de reservatório)
- Fração de Esvaziamento Atrial Passiva:  $\text{PASV}/V_{\max} \times 100$  (função de conduto)
- Fração de Esvaziamento Atrial Ativa:  $\text{AASV}/V_{\text{preA}} \times 100$  (função de bomba de reforço/contração ativa)

Curvas tempo-strain também podem ser criadas ao mesmo tempo a partir dos mesmos conjuntos de dados ecocardiográficos 3D. As áreas unidirecionais radial, longitudinal, circunferencial e complexa e strains 3D também podem ser medidos. Strains globais foram calculados pelo software, que considerou o AD inteiro, enquanto strains segmentares médios foram obtidos como a média dos strains de 16 segmentos. Uma curva de strain típica geralmente apresenta dois picos: o primeiro pico indica a fase de reservatório, e o segundo pico mostra as características da fase da bomba de reforço da função do AD.<sup>17</sup>

### Análise estatística

Todas as variáveis contínuas foram apresentadas como média  $\pm$  desvio padrão. Dados categóricos foram apresentados como frequências e porcentagens (%). As comparações entre os grupos foram realizadas pelo teste *t* de Student e teste do  $\chi^2$ , quando apropriado. O teste de Shapiro-Wilks foi usado para testar a distribuição normal em todos os conjuntos de dados. O coeficiente de correlação de Pearson foi calculado quando necessário. Um valor *p* bicaudal  $< 0,05$  foi considerado para indicar significância estatística. A reprodutibilidade das avaliações de AD derivadas de 3DSTE já foi confirmada em um estudo recente.<sup>17</sup> Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o software MedCalc (MedCalc, Inc., Mariakerke, Bélgica).

## Resultados

### Dados da ecocardiografia bidimensional com Doppler e NT-proBNP

O aumento significativo do diâmetro do átrio esquerdo, do septo interventricular (SIV) e da parede posterior do ventrículo

esquerdo (VE) foram demonstrados em pacientes com AC-AL em comparação com controles pareados (Tabela 1). Diferenças significativas foram detectadas entre pacientes com AC-AL e controles pareados na excursão sistólica do plano anular tricúspide ( $16,7 \pm 3,1$  mm vs.  $20,0 \pm 1,8$  mm,  $p = 0,05$ ) e na alteração na área fracional do VD ( $32,3 \pm 5,3\%$  vs.  $39,2 \pm 3,5\%$ ,  $p = 0,04$ ). Regurgitação mitral significativa ( $\geq$  grau 3) não pôde ser detectada em nenhum dos pacientes ou controles. Apenas 1 paciente com AC-AL teve regurgitação tricúspide grau 4. O nível de NT-proBNP provou ser  $9983 \pm 11101$  U/l em pacientes com AC-AL.

### Dados da ecocardiografia tridimensional de speckle-tracking

Diferenças significativas podem ser demonstradas em todos os volumes do AD, respeitando o ciclo cardíaco. As frações de esvaziamento atrial total e ativa foram significativamente menores nos pacientes com AC-AL, enquanto os volumes sistólicos de AD não diferiram entre os grupos examinados (Tabela 2). Os strains de área global e média segmentar mostraram-se reduzidos em pacientes com AC-AL em comparação com os controles pareados. Os strains circunferenciais segmentares, longitudinais e de área da região meio-atrrial, juntamente com alguns strains basais, mostraram-se reduzidos em pacientes com AC-AL (Tabelas 3-4). Strains globais longitudinais e de área na contração atrial foram prejudicadas em pacientes com AC-AL, juntamente com strains circunferenciais segmentares e de área da região meio-atrrial (Tabelas 5-6). Esses resultados podem sugerir prejuízo na função longitudinal e circunferencial do AD nas fases de reservatório e contração ativa. Alterações nos strains segmentares do AD podem sugerir não uniformidade da disfunção do AD nesses casos.

## Discussão

Entre os vários tipos de amiloidose, a AL amiloidose é caracterizada por depósitos de fibrilas, que são compostos de cadeias leves de imunoglobulina monoclonal, e está principalmente associada a doenças do linfócito B, como plasmócitos clonais ou outras discrasias do linfócito B.<sup>18</sup> O curso da doença pode ser progressivo em caso de acometimento cardíaco.<sup>19</sup> A principal causa de morte em pacientes com amiloidose AL é o acometimento cardíaco que leva à insuficiência cardíaca ou arritmias, e é considerado um importante fator prognóstico. Sem apresentação cardíaca, a sobrevida é de 4 anos,<sup>20</sup> in some cases, em alguns casos, são apenas 8 meses.<sup>21</sup>

Em caso de acometimento cardíaco – é comum o espessamento ventricular concêntrico com envolvimento do VD – pode-se observar função biventricular com fração de ejeção normal ou quase normal e espessamento valvular.<sup>22,23</sup> A aparência miocárdica salpicada ou granular é característica do depósito amilóide, mas a ausência desse fenômeno não é rara.<sup>2</sup> A deposição septal desproporcional pode simular cardiomiopatia hipertrófica com obstrução dinâmica da via de saída do VE. Trombos atriais são comuns, especialmente na AC-AL, e às vezes estão associados à fibrilação atrial. A disfunção diastólica é o sinal ecocardiográfico mais precoce, e muitas vezes pode ser detectada antes de qualquer sintoma clínico.<sup>24,25</sup> A espessura diastólica final do SIV é de  $> 12$  mm na ausência de qualquer outra causa de hipertrofia do VE quando há acometimento cardíaco.<sup>13</sup> Na AC, a espessura da parede



**Tabela 2 – Comparação de parâmetros volumétricos e funcionais do átrio direito derivados do 3DSTE em pacientes com amiloidose cardíaca e controles pareados**

	Pacientes com AC-AL (n = 16)	Controles (n = 15)	valor p
<b>Volumes calculados</b>			
Vmax (ml)	85,0 ± 40,2	43,0 ± 13,2	< 0,0001*
Vmin (ml)	69,8 ± 37,3	30,8 ± 9,2	< 0,0001*
VpreA (ml)	79,2 ± 41,0	38,2 ± 12,8	< 0,0001*
<b>Volumes sistólicos</b>			
VSAT (ml)	15,2 ± 9,2	12,2 ± 7,3	0,40*
VSAP (ml)	5,8 ± 5,1	4,8 ± 3,1	0,98*
VSAA (ml)	9,4 ± 8,6	7,4 ± 5,9	0,47*
<b>Frações de esvaziamento</b>			
FTEA (%)	19,2 ± 9,3	27,9 ± 10,7	0,02*
FEAP (%)	7,9 ± 8,0	11,5 ± 6,8	0,07*
FEAA (%)	12,1 ± 8,1	18,6 ± 9,8	0,05*

3DSTE: ecocardiografia tridimensional de speckle-tracking; AC: amiloidose cardíaca; FEAA: fração de esvaziamento atrial ativa; VSAA: volume sistólico atrial ativo; FEAP: fração de esvaziamento atrial passiva; VSAP: volume sistólico atrial passivo; FTEA: fração total de esvaziamento atrial; VSAT: volume sistólico atrial total; Vmax: volume máximo do átrio direito; Vmin: volume mínimo do átrio direito; VpreA: volume do átrio direito antes da contração atrial. Dados expressos como média ± desvio padrão. \* Teste t de Student não pareado.

**Tabela 3 – Comparação dos parâmetros de pico globais do átrio direito e de pico segmentais do átrio direito derivados do 3DSTE em pacientes com amiloidose cardíaca e controles pareados**

	Pacientes com AC-AL (n = 16)	Controles (n = 15)	valor p
<b>Pico de strain global</b>			
SR (%)	-13,8 ± 8,8	-15,1 ± 7,2	0,52*
SC (%)	7,1 ± 5,7	10,7 ± 9,6	0,21*
SL (%)	14,4 ± 9,8	21,9 ± 9,3	0,18*
3DS (%)	-6,9 ± 6,2	-8,1 ± 4,8	0,55*
SA (%)	16,7 ± 10,3	31,2 ± 19,4	0,01*
<b>Pico de strain segmental médio</b>			
SR (%)	-17,1 ± 8,8	-18,9 ± 6,6	0,54*
SC (%)	12,2 ± 6,3	16,0 ± 9,2	0,19*
SL (%)	16,1 ± 9,3	24,2 ± 9,6	0,10*
3DS (%)	-11,5 ± 6,1	-12,6 ± 4,7	0,60*
SA (%)	24,3 ± 11,1	38,6 ± 17,6	0,01*

3DSTE: ecocardiografia tridimensional de speckle-tracking; AC: amiloidose cardíaca; 3DS: strain tridimensional; SA: strain por área; SC: strain circunferencial; SL: strain longitudinal; SR: strain radial. Dados expressos como média ± desvio padrão. \* Teste t de Student não pareado.

do VE não está correlacionada com o curso e o desfecho da doença.<sup>6</sup> As medidas do VD, obtidas por imagem miocárdica com Doppler, podem identificar comprometimento precoce da função cardíaca ou estratificar o risco de morte em pacientes com AC-AL.<sup>26</sup> Constatou-se que o comprometimento da função do VD é um preditor de prognóstico de mortalidade precoce na AC-AL.<sup>27</sup> No entanto, a análise detalhada das alterações volumétricas e funcionais do AD associadas à AC-AL não foi documentada.

Com a ecocardiografia 2D, a avaliação do AD é limitada devido à dependência da visualização e às dificuldades

geométricas. Regularmente, o diâmetro e a área do AD são medidos no corte AP4CH.<sup>14,15</sup> A ecocardiografia 3D é uma nova modalidade clínica que permite a medição precisa das alterações do volume fásico atrial.<sup>12,16,17</sup> Além disso, várias propriedades funcionais, incluindo volumes sistólicos e frações de esvaziamento e strains em diferentes fases do ciclo cardíaco, podem ser medidas ao mesmo tempo a partir do mesmo conjunto de dados 3D, permitindo uma análise detalhada do AD durante o 3DSTE.<sup>16,17</sup> No presente estudo, foi possível demonstrar o aumento dos volumes do AD em todas as fases, alterações nas frações de esvaziamento e strains caracterizando o reservatório sistólico, e as funções de bomba de reforço ativa tardia diastólica

**Tabela 4 – Comparação dos parâmetros de strain segmentar do átrio direito derivados do 3DSTE em pacientes com amiloidose cardíaca e controles pareados**

	Pacientes com AC-AL (n = 16)	Controles (n = 15)	valor p
SR basal (%)	-16,3 ± 10,2	-16,8 ± 5,7	0,87 <sup>*</sup>
SR mid (%)	-14,9 ± 7,7	-18,5 ± 7,9	0,21 <sup>*</sup>
SR superior (%)	-21,7 ± 16,5	-22,5 ± 11,9	0,87 <sup>*</sup>
SC basal (%)	10,2 ± 4,9	15,1 ± 7,2	0,03 <sup>*</sup>
SC mid (%)	7,9 ± 5,7	13,1 ± 6,9	0,02 <sup>*</sup>
SC superior (%)	21,8 ± 16,7	20,8 ± 21,9	0,53 <sup>*</sup>
SL basal (%)	17,6 ± 8,6	24,4 ± 13,4	0,19 <sup>*</sup>
SL mid (%)	18,0 ± 13,3	30,7 ± 13,1	0,01 <sup>*</sup>
SL superior (%)	10,9 ± 10,5	16,8 ± 9,9	0,07 <sup>*</sup>
3DS basal (%)	-11,6 ± 7,2	-11,2 ± 5,3	0,86 <sup>*</sup>
3DS mid (%)	-9,6 ± 5,6	-12,0 ± 5,9	0,24 <sup>*</sup>
3DS superior (%)	-14,3 ± 10,8	-15,4 ± 9,3	0,77 <sup>*</sup>
SA basal (%)	19,9 ± 9,1	30,1 ± 12,7	0,02 <sup>*</sup>
SA mid (%)	21,9 ± 15,9	41,0 ± 15,4	0,002 <sup>*</sup>
SA superior (%)	34,4 ± 30,9	47,9 ± 48,3	0,66 <sup>*</sup>

3DSTE: ecocardiografia tridimensional de speckle-tracking; AC: amiloidose cardíaca; 3DS: strain tridimensional; SA: strain por área; SC: strain circunferencial; SL: strain longitudinal; SR: strain radial. Dados expressos como média ± desvio padrão. <sup>\*</sup> Teste t de Student não pareado.

**Tabela 5 – Comparação dos parâmetros de strain atrial direito global e segmentado derivados de 3DSTE na contração atrial em pacientes com amiloidose cardíaca e controles pareados**

	Pacientes com AC-AL (n = 16)	Controles (n = 15)	valor p
<b>Strain global no momento da contração atrial</b>			
SR (%)	-6,4 ± 6,7	-6,2 ± 6,1	0,93 <sup>*</sup>
SC (%)	10,6 ± 11,9	7,8 ± 8,5	0,47 <sup>*</sup>
SL (%)	4,0 ± 5,2	8,2 ± 5,5	0,02 <sup>*</sup>
3DS (%)	-2,8 ± 4,9	-3,6 ± 4,4	0,62 <sup>*</sup>
SA (%)	7,8 ± 8,1	15,9 ± 10,3	0,03 <sup>*</sup>
<b>Strain segmental médio no momento da contração atrial</b>			
SR (%)	-8,5 ± 6,0	-8,5 ± 4,8	0,99 <sup>*</sup>
SC (%)	5,3 ± 6,2	8,6 ± 7,3	0,10 <sup>*</sup>
SL (%)	6,5 ± 4,0	9,0 ± 5,7	0,20 <sup>*</sup>
3DS (%)	-5,3 ± 4,6	-6,2 ± 4,5	0,57 <sup>*</sup>
SA (%)	11,2 ± 6,8	17,2 ± 12,3	0,11 <sup>*</sup>

3DSTE: ecocardiografia tridimensional de speckle-tracking; AC: amiloidose cardíaca; 3DS: strain tridimensional; SA: strain por área; SC: strain circunferencial; SL: strain longitudinal; SR: strain radial. Dados expressos como média ± desvio padrão. <sup>\*</sup> Teste t de Student não pareado.

do AD. Esses achados poderiam ser explicados pela infiltração da parede atrial por fibrilas amiloides, insuficiência cardíaca esquerda e/ou direita, efeitos de fatores de risco cardiovascular, motivos hemodinâmicos, fibrose local ou edema. Em um estudo recente, a disfunção severa do AE pôde ser demonstrada na AC-AL. Portanto, o papel das interações entre AE-AD também não pôde ser excluído.<sup>28</sup> As análises de strain segmentar do AD mostraram diferenças regionais do AD, sugerindo suas diferentes

contribuições para a (des)função do AD, conforme mencionado anteriormente (não uniformidade da disfunção do AD). Mais estudos são necessários para confirmar nossos achados em uma população maior, comparando os resultados com outras doenças que apresentem também hipertrofia do VE. Também deve ser examinado se o padrão de disfunção do AD demonstrado é específico ou não para a AC-AL e se tem ou não um valor diagnóstico ou prognóstico.

**Tabela 6 – Comparação dos parâmetros de pico globais e segmentados de strain do átrio direito derivados do 3DSTE no momento da contração atrial em pacientes com amiloidose cardíaca e controles pareados**

	Pacientes com AC-AL (n = 16)	Controles (n = 15)	valor
SR basal (%)	-9,6 ± 9,4	-8,5 ± 5,7	0,72*
SR mid (%)	-7,2 ± 5,5	-7,5 ± 4,5	0,89*
SR superior (%)	-9,0 ± 8,2	-10,2 ± 7,5	0,67*
SC basal (%)	4,6 ± 4,4	10,1 ± 10,5	0,07*
SC mid (%)	3,6 ± 4,4	8,4 ± 6,2	0,02*
SC superior (%)	10,6 ± 11,9	7,4 ± 9,8	0,42*
SL basal (%)	7,7 ± 4,0	8,9 ± 6,3	0,53*
SL mid (%)	6,8 ± 6,9	10,6 ± 7,3	0,12*
SL superior (%)	4,1 ± 5,7	7,0 ± 7,7	0,20*
3DS basal(%)	-5,4 ± 7,0	-6,0 ± 5,2	0,81*
3DS mid(%)	-4,2 ± 4,1	-6,0 ± 4,5	0,27*
3DS superior (%)	-6,8 ± 6,9	-7,1 ± 6,5	0,90*
SA basal (%)	9,9 ± 5,4	16,0 ± 10,6	0,06*
SA mid (%)	9,4 ± 9,1	18,2 ± 12,4	0,03*
SA superior (%)	15,9 ± 19,8	17,2 ± 22,3	0,87*

3DSTE: ecocardiografia tridimensional de speckle-tracking; AC: amiloidose cardíaca; 3DS: strain tridimensional; SA: strain por área; SC: strain circunferencial; SL: strain longitudinal; SR: strain radial. Dados expressos como média ± desvio padrão. \* Teste t de Student não pareado.

### Limitações

O número limitado de pacientes com AC-AL é uma das limitações mais importantes do estudo. No entanto, a amiloidose comprovada por biópsia com acometimento cardíaco é uma doença rara. Embora o septo atrial faça parte de ambos os átrios, foi considerado como parte do AD neste estudo.

### Conclusões

O aumento significativo dos volumes do AD e a deterioração das funções do AD podem ser demonstrados na AC-AL – teoricamente, devido à infiltração da parede atrial por fibrilas amiloides – mas outras causas, incluindo razões hemodinâmicas, não podem ser excluídas.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Nemes A, Földeák D, Domsik P, Kalapos A, Kormányos A, Borbényi Z, Forster T; Obtenção de dados e análise e interpretação dos dados: Nemes A, Domsik P, Kalapos A; Análise estatística: Nemes A, Kormányos A; Obtenção de financiamento, Redação do

manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Nemes A, Földeák D.

### Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

### Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da University of Szeged sob o número de protocolo 71/2011. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

## Referências

1. Dubrey SW, Hawkins PN, Falk RH. Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral. *Heart*. 2011;97(1):75-84.
2. Banyersad SM, Moon JC, Whelan C, Hawkins PN, Wechalekar AD. Updates in cardiac amyloidosis: a review. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(2):e000364.
3. Westermark P, Benson MD, Buxbaum JN, Cohen AS, Frangione B, Ikeda S, et al. A primer of amyloid nomenclature. *Amyloid*. 2007;14(3):179-83.
4. Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation*. 2005;112(13):2047-60.
5. Westermark P, Benson MD, Buxbaum JN, Cohen AS, Frangione B, Ikeda S, et al. Amyloid fibril protein nomenclature - 2002. *Amyloid*. 2002;9(3):197-200.
6. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Leone O, et al. Systemic cardiac amyloidosis disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*. 2009;120(13):1203-1212.
7. Chamarthi B, Dubrey SW, Cha K, Skinner M, Falk RH. Features and prognosis of exertional syncope in light-chain associated AL cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 1997;80(9):1242-5.
8. Gutierrez PS, Fernandes F, Mady C, Higuchi Mde L. Clinical, electrocardiographic and echocardiographic findings in significant cardiac amyloidosis detected only at necropsy: comparison with cases diagnosed in life. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(3):191-6.
9. Brodarick S, Paine R, Higa E, Carmichael KA. Pericardial tamponade, a new complication of amyloid heart disease. *Am J Med*. 1982;73(1):133-5.
10. Navarro JF, Rivera M, Ortuno J. Cardiac tamponade as presentation of systemic amyloidosis. *Int J Cardiol*. 1992;36(1):107-8.
11. Rai AB, Lima E, Munir F, Faisal Khan A, Waqas A, Bughio S, et al. Speckle tracking echocardiography of the right atrium: the neglected chamber. *Clin Cardiol*. 2015;38(11):692-7.
12. Peluso D, Badano LP, Muraru D, Dal Bianco L, Cucchini U, Kocabay G, et al. Right atrial size and function assessed with three-dimensional and speckle-tracking echocardiography in 200 healthy volunteers. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(11):1106-14.
13. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, Fermand JP, Hazenberg BP, Hawkins PN, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. *Am J Hematol*. 2005;79(4):319-28.
14. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. American Society of Echocardiography's nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7(2):79-108.
15. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(7):685-713.
16. Nemes A, Kalapos A, Domsik P, Forster T. [Three-dimensional speckle-tracking echocardiography -- a further step in non-invasive three-dimensional cardiac imaging]. *Orv Hetil*. 2012;153(40):1570-7.
17. Nemes A, Havasi K, Domsik P, Kalapos A, Forster T. Evaluation of right atrial dysfunction in patients with corrected tetralogy of Fallot using 3D speckle-tracking echocardiography. Insights from the CSONGRAD Registry and MAGYAR-Path Study. *Herz*. 2015;40(7):980-8.
18. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol*. 1995;32(1):45-59.
19. Urbano-Moral JA, Gangadharamurthy D, Comenzo RL, Pandian NG, Patel AR. Three-dimensional Speckle Tracking Echocardiography in light chain cardiac amyloidosis: examination of left and right ventricular myocardial mechanics parameters. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68(8):657-64.
20. Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones. *Blood*. 2006;108(8):2520-30.
21. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Burritt MF, Therneau TM, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2004;22(18):3751-7.
22. Patel AR, Dubrey SW, Mendes LA, Skinner M, Cupples A, Falk RH, et al. Right ventricular dilation in primary amyloidosis: an independent predictor of survival. *Am J Cardiol*. 1997;80(4):486-92.
23. Porciani MC, Lilli A, Perfetto F, Cappelli F, Massimiliano Rao C, Del Pace S, et al. Tissue Doppler and strain imaging: a new tool for early detection of cardiac amyloidosis. *Amyloid*. 2009;16(2):63-70.
24. Tsang W, Lang RM. Echocardiographic evaluation of cardiac amyloid. *Curr Cardiol Rep*. 2010;12(3):272-6.
25. Bellavia D, Pellikka PA, Abraham TP, Al-Zahrani GB, Dispenzieri A, Oh JK, et al. Evidence of impaired left ventricular systolic function by Doppler myocardial imaging in patients with systemic amyloidosis and no evidence of cardiac involvement by standard two-dimensional and Doppler echocardiography. *Am J Cardiol*. 2008;101(7):1039-45.
26. Bellavia D, Pellikka PA, Dispenzieri A, Scott CG, Al-Zahrani GB, Grogan M, et al. Comparison of right ventricular longitudinal strain imaging, tricuspid annular plane systolic excursion, and cardiac biomarkers for early diagnosis of cardiac involvement and risk stratification in primary systemic (AL) amyloidosis: a 5-year cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13(8):680-9.
27. Szczygieł JA, Wiecek PZ, Drozd-Sokolowska J, Michalek P, Mazurkiewicz Ł, Legatowicz-Koprowska M, et al. Impaired right ventricular function as a predictor of early mortality in patients with light-chain cardiac amyloidosis assessed in a cardiology department. *Pol Arch Intern Med*. 2017;127(12):854-64.
28. Földeák D, Kormányos Á, Domsik P, Kalapos A, Piros GÁ, Ambrus N, et al. Left atrial dysfunction in light-chain cardiac amyloidosis and hypertrophic cardiomyopathy - A comparative three-dimensional speckle-tracking echocardiographic analysis from the MAGYAR-Path Study. *Rev Port Cardiol*. 2017;36(12):905-13.

