

Revista da SOCESP

Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

CARDIOLOGIA PRÁTICA

Volume 31 • N. 2 • Abril/Junho 2021

Doenças Raras em Cardiologia

PARTE II

Editor Chefe

 **Marcelo Franken**

Coeditores

 **Edileide de Barros Correia**

 **Fabio Fernandes**



Baixe o app **SOCESP**
para visualizar a
publicação



Curso de Reciclagem 2021



28, 29, 30 E 31
DE JULHO

Reserve essa data!



Acesse
o site do
evento



SOCESP

Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo



SÍNDROME DA QUILOMICRONEMIA FAMILIAL (SQF)

GENÉTICA • GRAVE • QUASE SEMPRE DESCONHECIDA¹



A hipertrigliceridemia grave é um sinal característico da SQF que pode ser impressionantemente visível.¹

A SQF é uma doença genética da disfunção enzimática na qual a depuração dos quilomícrons é prejudicada¹

Você conhece a Síndrome da Quilomicronemia Familiar?



A **Síndrome da Quilomicronemia Familiar (SQF)** é uma doença genética rara, autossômica recessiva, caracterizada pelo acúmulo de quilomícrons (quilomicronemia) no organismo.

A SQF atinge entre uma e duas pessoas a cada um milhão e pode se manifestar em vários momentos da vida, desde a infância até a idade adulta.

A doença provoca primariamente aumentos dramáticos dos **níveis de triglicérides** (hipertrigliceridemia), levando a dores abdominais generalizadas, alterações gastrointestinais, pancreatite aguda, depressão, perda de memória, dificuldade de concentração e outras complicações a longo prazo.

Saiba mais sobre a SQF em blog.mendelics.com.br/sqf

Programa de suporte ao diagnóstico da Síndrome da Quilomicronemia Familiar

A PTC Therapeutics em parceria com a Mendelics Análise Genômica oferece um programa gratuito e simplificado de suporte ao diagnóstico de pacientes com suspeita de SQF para médicos e pacientes do Brasil e América Latina.

O exame de Painel de Sequenciamento de Nova Geração (Next Generation Sequencing, NGS) inclui 26 genes relacionados à hipertrigliceridemias e pancreatite.



Coleta

- Indolor, rápida e não invasiva
- Swab da mucosa bucal
- Realizada pelo próprio paciente ou pelo médico
- Estabilidade de 30 dias da amostra



Técnica utilizada

Sequenciamento de Nova Geração (NGS), técnica mais avançada para sequenciamento genético de alta performance. Atrilada à robusta análise bioinformática, o NGS hoje é a grande ferramenta responsável pelos avanços da Genética na Medicina nos últimos anos.



Análise genômica ao alcance de todos

A Mendelics é o primeiro e maior laboratório brasileiro especializado no Sequenciamento de Nova Geração (NGS) e líder em diagnóstico genético para câncer e doenças raras na América Latina. Com robusta estrutura de análise de variantes genéticas e o maior corpo de geneticistas da América Latina para laudação de exames, a Mendelics já realizou mais de 100.000 exames genéticos e possui um vasto banco de dados de variantes das populações latino americanas. Único laboratório genômico latino americano a obter as credenciações do CAP (Colégio Americano de Patologistas - #8671464), INMETRO (NBR/ISO-15189) e PALC (Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos - #32290508).

Faça a diferença para seu paciente.

Entre em contato com a Mendelics para mais informações pelos canais:

contato@mendelics.com.br

(11) 5096-6001

BR-FCS-0293 – Fev 2021

Material destinado a profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos.

Você conhece a **Doença de Fabry?**



A **Doença de Fabry** é uma doença genética rara e progressiva, causada por uma mutação no gene responsável pela produção da enzima alfa-Gal-A. A ausência ou a deficiência na ação dessa enzima leva ao acúmulo progressivo da substância gordurosa GL-3 nas células, causando danos em diversos órgãos e sistemas, em especial nos rins, no coração e no cérebro.

Um dos grandes desafios é saber **identificar a Doença de Fabry de maneira precoce**. Estudos de triagem reportam a prevalência elevada da Doença de Fabry em indivíduos com hipertrofia ventricular esquerda, que chega a até 12%.¹

Inscreva-se abaixo e saiba como fazer o diagnóstico precoce.

CLIQUE AQUI PARA FAZER A SUA INSCRIÇÃO

Em breve você receberá o **contato de um consultor para saber mais sobre a Doença Fabry**.

SANOFI GENZYME 
Empowering Life

Referência: 1. Smid BE, van der Tol L, Cecchi F, Elliott PM, Hughes DA, Linthorst GE, et al. Uncertain diagnosis of Fabry disease: consensus recommendation on diagnosis in adults with left ventricular hypertrophy and genetic variants of unknown significance. *Int J Cardiol.* 2014;177(2):400-8.

Indexada em:

LILACS – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (www.bireme.br)
Latindex – Sistema Regional de Informação em Língua para Revistas Científicas de América Latina, El Caribe, Espanha y Portugal
(www.latindex.unam.mx)



Editor Chefe: Marcelo Franken
Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

Conselho Editorial

Alfredo José Mansur
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Álvaro Avezum
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia São Paulo, SP, Brasil

Amanda G. M. R. Sousa
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia São Paulo, SP, Brasil

Angelo Amato V. de Paula
Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - Unifesp São Paulo, SP, Brasil

Antonio Augusto Lopes
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP São Paulo, SP, Brasil

Antonio Carlos Pereira-Barretto
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP São Paulo, SP, Brasil

Antonio de Pádua Mansur
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Ari Timerman
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

Benedito Carlos Maciel
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, Brasil

Bráulio Luna Filho
Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo/Hospital Brasil, ABC São Paulo, SP, Brasil

Bruno Caramelli
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Carlos Alberto Buchpiguel
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Vinculação Acadêmica) São Paulo, SP, Brasil

Carlos Costa Magalhães
Cardioclín - Clínica e Emergência Cardiologia
São José dos Campos, SP, Brasil.

Carlos Eduardo Rochitte
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP/Hospital do Coração, HCOR/Associação do Sanatório Sírio, São Paulo, SP, Brasil

Carlos V. Serrano Jr.
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP São Paulo, SP, Brasil

Celso Amodeo
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

Dalmo Antonio R. Moreira
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

Daniel Born
Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP São Paulo, SP, Brasil

Dirceu Rodrigues Almeida
Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

Edson Stefanini
Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

Expedito E. Ribeiro
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP São Paulo, SP, Brasil

Fabio B. Jatene
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP São Paulo, SP, Brasil

Fausto Feres
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia São Paulo, SP, Brasil

Felix J. A. Ramires
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Fernanda Marciano Consolim-Colombo
Instituto do Coração / INCOR, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP, Brasil

Fernando Bacal
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Fernando Nobre
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, Ribeirão Preto, SP, Brasil

Flavio Tarasoutchi
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Francisco A. Helfenstein Fonseca
Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Francisco Rafael Martins Laurindo
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Henry Abensur
Beneficência Portuguesa de São Paulo - Setor de ensino, São Paulo, SP, Brasil

Ibraim Masciarelli F. Pinto
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

Ieda Biscegli Jatene
Hospital do Coração - HCOR São Paulo, SP, Brasil

João Fernando Monteiro Ferreira
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

João Manoel Rossi Neto
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

João Nelson R. Branco
Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo -UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

Jorge Eduardo Assef
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

José Carlos Nicolau
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

José Carlos Pachón Mateos
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade de São Paulo - USP, Hospital do Coração, Hospital Edmund Vasconcelos, São Paulo, SP, Brasil

José Francisco Kerr Saravia
Hospital e Maternidade Celso Piro, São Paulo, SP, Brasil

José Henrique Andrade Vila
Hospital de Beneficência Portuguesa, São Paulo, SP, Brasil

José L. Andrade
Faculdade de Radiologia (InRad) - Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina - USP, São Paulo, SP, Brasil

José Soares Jr.
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Katashi Okoshi
Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, Botucatu, SP, Brasil

Kleber G. Franchini
Departamento de Clínica Médica UNICAMP - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil

Leopoldo Soares Piegas
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia São Paulo, SP, Brasil

Lília Nigro Maia
Faculdade de Medicina de Rio Preto (FAMERP)/Hospital de Base São José do Rio Preto, SP, Brasil

Luiz Aparecido Bortolotto
Instituto do Coração / INCOR, São Paulo, SP, Brasil

Luiz Mastrocola
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia São Paulo, SP, Brasil

Luiz Felipe P. Moreira
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP São Paulo, SP, Brasil

Marcelo Jatene
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Marcelo Chiara Bertolami
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

Marcelo Luiz Campos Vieira
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Marcus Vinicius Simões
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP - Brasil

Maria Cristina Oliveira Izar
Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo -UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

Maria Teresa Nogueira Bombig
Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo -UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

Maria Virgínia Tavares Santana
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

Maurício Ibrahim Scanavacca
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Max Grinberg
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Miguel Antonio Moretti
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Nelson Kasinsky
Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo -UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

Orlando Campos Filho
Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo -UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

Otávio Rizzi Coelho
Disciplina de Cardiologia do Departamento de Clínica Médica da FCM UNICAMP, São Paulo, SP, Brasil

Paola Emanuela Poggio Smanio
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia São Paulo, SP, Brasil

Paulo Andrade Lutfoto
Faculdade de Medicina e Centro de Pesquisa Clínica Epidemiológica da USP, São Paulo, SP, Brasil

Paulo J. F. Tucci
Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo -UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

Paulo M. Pêgo Fernandes
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Pedro Silvano Farsky
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

Raul Dias Dos Santos Filho
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Renato Azevedo Jr
Hospital Samaritano São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Ricardo Ribeiro Dias
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Romeu Sérgio Meneghelo
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia/Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

Rui Póvoa
Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Ulisses Alexandre Croti
Hospital da Criança e Maternidade de São José do Rio Preto (FUNFARME)/ Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São José do Rio Preto, SP, Brasil

Valdir Ambrosio Moises
Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP/Fleury Medicina e Saúde, São Paulo, SP, Brasil

Valter C. Lima
Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

William Azem Chalela
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Educação Física e Esporte

Tiago Fernandes
Universidade de São Paulo. Escola de Educação Física e Esporte. São Paulo, SP, Brasil.

Larissa Ferreira dos Santos
Instituto do Coração/Incor/Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

Enfermagem

Ana Carolina Queiroz Godoy Daniel
Hospital Israelita Albert Einstein. São Paulo, SP, Brasil.
Rafaela Batista dos Santos Pedrosa
Universidade Estadual de Campinas. SP, Brasil

Farmacologia

Alessandra Santos Menegon
Instituto do Coração/Incor/Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

Leiliane Rodrigues Marcatto
Instituto do Coração/Incor/Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

Fisioterapia

Solange Guizolini
Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil.
Vera Lúcia dos Santos
Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, SP, Brasil

Nutrição

Juliana Tiekko Kato
Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil.
João Henrique Motarelli
Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil.

Odontologia

Frederico Buhattem Medeiros
Hospital Samaritano. São Paulo, SP, Brasil.

Paulo Sérgio Silva Santos
Faculdade de Odontologia de Baururi - FOB/USP, SP, Brasil

Psicologia

Rafael Trevizoli Neves
Hospital do Coração – HCOR. São Paulo, SP, Brasil.
Suzana Garcia Pacheco Avezum
Departamento de Psicologia da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Serviço Social

Elaine Fonseca Amaral da Silva
Instituto do Coração/Incor/Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.
Elaine Cristina Dalcini Severio
Departamento de Serviço Social da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

A Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (ISSN impresso: 0103-8559 e ISSN on line: 2595-4644) é Órgão Oficial da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, editada trimestralmente pela Diretoria de Publicações da SOCESP.

Avenida Paulista, 2073 – Horsa I, 15º andar Conjunto 1512 - Cerqueira Cesar – São Paulo, SP
CEP 01311-940/Tel: (11) 3181-7429/E-mail: socio@socesp.org.br
Website: www.socesp.org.br

As mudanças de endereço, a solicitação de números atrasados e as cartas ao Editor deverão ser dirigidas à sede da SOCESP.

É proibida a reprodução total ou parcial de quaisquer textos constantes desta edição sem autorização formal e expressa de seus editores.

Para pedidos de *reprints*, por favor contate: SOCESP – Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo/
Diretoria de Publicações
Tel: (11) 3181-7429/E-mail: socio@socesp.org.br

Coordenação editorial, criação, diagramação, revisão e tradução



Atha Comunicação e Editora

Tel.: 11 5087 9502 - 1atha@uol.com.br

Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo
São Paulo – SP, Brasil. V. 1 – 1991 –

1991, **1:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A)
1992, **2:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
1993, **3:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
1994, **4:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
1995, **5:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
1996, **6:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
1997, **7:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
1998, **8:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 4 (supl A), 4 (supl B), 5 (supl A), 6 (supl A)
1999, **9:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
2000, **10:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
2001, **11:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
2002, **12:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
2003, **13:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
2004, **14:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
2005, **15:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 5 (supl B), 6 (supl A)
2006, **16:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2007, **17:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2008, **18:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2009, **19:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2010, **20:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2011, **21:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2012, **22:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2013, **23:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2014, **24:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2015, **25:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2016, **26:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2017, **27:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2018, **28:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2019, **29:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2020, **30:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2021, **31:** 1 (supl A), 2 (supl A)

ISSN 0103-8559
RSCESP 72594

CDD₁₆ 616.105
NLM W1

WG100
CDU 616.1(05)

DIRETORIA DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO/Biênio 2020 - 2021

Presidente

João Fernando Monteiro Ferreira

Vice-Presidente

Renato Azevedo Júnior

1º Secretário

Otávio Rizzi Coelho Filho

2º Secretário

Álvaro Avezum

1º Tesoureiro

Marcos Valério Coimbra de Resende

2º Tesoureiro

Rogério Krakauer

Diretor de Publicações

Marcelo Franken

Diretora de Qualidade Assistencial

Liliana Nigro Maia

Diretor Científico

Luciano Ferreira Drager

Diretor de Comunicação

Ricardo Pavanello

Diretor de Relações Institucionais e Governamentais

Henry Abensur

Diretor de Regionais

Jorge Zarur Neto

Diretora de Promoção e Pesquisa

Maria Cristina de Oliveira Izar

Diretor do Centro de Treinamento em Emergências

Edson Stefanini

Coordenador de Estudos Populacionais

Otávio Berwanger

Coordenadores do Centro de Memórias

Alberto Francisco Piccolotto Naccarato

Ronaldo Fernandes Rosa

Coordenadores do Projeto Insuficiência Cardíaca

Dirceu Rodrigues Almeida

Múcio Tavares de Oliveira Junior

Coordenadores do Projeto Infarto

Luciano Moreira Baracioli

Antonio Claudio do Amaral Baruzzi

Coordenador dos cursos de Emergências do AHA

Aginaldo Piscopo

Coordenadora do Projeto Cardiointensivismo

Ludhmila Abrahão Hajjar

DIRETORIA DAS REGIONAIS DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO/Biênio 2020 - 2021

ABCDM - Biênio 2020 -2021

Presidente

Kamal Yazbek Junior

Diretor Científico

Roberto Andres Gomes Douglas

Primeiro Secretário

José Alexandre da Silveira

Segundo Secretário

Fabio José Matheus

ARAÇATUBA - Biênio 2020 -2021

Presidente

Richard Crevelaro

Diretora Científica

Helena Cordeiro Barroso

Primeiro Secretário

Felipe Camelo Biagi

Segundo Secretário

Paulo Francisco de Mesquita Barros

ARARAQUARA - Biênio 2020 -2021

Presidente

Argenzia Mestria Bonfa

Diretor Científico

Edson Akira Kusumoto

Primeiro Secretário

Ricardo Barbieri Romania

Segundo Secretário

Antonio Carlos Braga de Moraes

ARARAS - Biênio 2020 -2021

Presidente

José Joaquim Fernandes Raposo

Diretor Científico

José Luiz Ferreira dos Santos

Primeiro Secretário

Valentim Patrício Valério

Segundo Secretário

Antonio Carlos Assumpção

BAURU - Biênio 2020 -2021

Presidente

Edmir José SIA Filho

Diretor Científico

Lucas Sanches

Primeiro Secretário

Rafael Terribilli

Segundo Secretário

Gustavo Buchalla

BOTUCATU - Biênio 2020 -2021

Presidente

Ricardo Mattos Ferreira

Diretor Científico

Renato Teixeira

Primeiro Secretário

Daniéliso Renato Fusco

Segundo Secretário

Marcos Mitsuo Seki

CAMPINAS - Biênio 2020 -2021

Presidente

Carla Patricia da Silva e Prado

Diretor Científico

Tiago Porto Di Nucci

Primeiro Secretário

Sérgio Luiz Polydoro

Segundo Secretário

Gustavo Alberto Frazatto Naccarato

FRANCA - Biênio 2020 -2021

Presidente

Hélio Rubens Crialenzi

Diretor Científico

Ricardo de Oliveira Bessa

Primeiro Secretário

Ronaldo Américo Mandel

Segundo Secretário

Ulisses Marquez Gianecchini

JUNDIAÍ - Biênio 2020 -2021

Presidente

Tarcio Figueiredo Silva

Diretor Científico

João Paulo de Mello Medeiros

Primeiro Secretário

Dennys Marcel Sanches Martins

Segundo Secretário

Marco Antonio Dias

MARÍLIA - Biênio 2020 -2021

Presidente

André dos Santos Moro

Diretor Científico

Marco Gradim Tiveron

Primeiro Secretário

Igor Ribeiro de Castro Bienert

Segundo Secretário

João Carlos Moron Saes Braga

OSASCO - Biênio 2020 -2021

Presidente

Valeria Fontenelle Angelim Pereira

Diretor Científico

André Dabarian

Primeira Secretária

Ana Maria Rocha Pinto e Silva

Segundo Secretário

Marcia Aparecida Penedo Marton

PIRACICABA - Biênio 2020 -2021

Presidente

Dairo Bicudo Piai Junior

Diretora Científica

Juliana Barbosa Previtalli

Primeiro Secretário

Daniel Araújo Colasso

Segundo Secretário

Luis Gustavo Ramos

PRESIDENTE PRUDENTE - Biênio 2020 -2021

Presidente

Nabil Farid Hassan

Diretor Científico

Antonio Claudio Bongiovani

Primeiro Secretário

Antonio Luiz O. Rosas

Segundo Secretário

Fernando Pierin Peres

RIBEIRÃO PRETO - Biênio 2020 -2021

Presidente

Vamberto Benedito Mansur Foschini

Diretor Científico

Thiago Florentino Lascaia

Primeiro Secretário

Pedro Velloso Schwartzmann

Segundo Secretário

Geraldo Luiz de Figueiredo

SANTOS - Biênio 2020 -2021

Presidente

Fábio de Freitas Guimaraes Guerra

Diretora Científica

Juliana Filgueiras Medeiros

Primeiro Secretário

Leonardo Martins Barroso

Segundo Secretário

Marcelo Pilnik

São Carlos - Biênio 2020 -2021

Presidente

Meliza Goi Roscani

Diretora Científica

Ana Candida A. Verzola de Castro

Primeira Secretária

Ariane Petronilho

Segundo Secretário

Rodrigo Santos Aguiar

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO - Biênio 2020 -2021

Presidente

Eduardo Palmegiani

Diretor Científico

Thiago Bacilli Cury Megid

Primeiro Secretário

Luiz Fernando Dal Col

Segundo Secretário

Elissandro de Freitas Silva

SOROCABA - Biênio 2020 -2021

Presidente

Fábio Lourenço Moraes

Diretor Científico

Péricles Sidnei Salmazo

Primeiro Secretário

Fernando Côrtes Remisio Figueinha

Segunda Secretária

Juliana Buchmann Pereira

VALE DO PARAÍBA - Biênio 2020 -2021

Presidente

Bruno Augusto Alcova Nogueira

Diretora Científica

Marcelle Sá Machado de Araújo

Primeiro Secretário

Yuri Gollino

Segundo Secretário

Luiz Fernando Fagundes de Gouveia Filho



Marcelo Franken
Editor Chefe

Prezado(a) sócio(a), caro(a) leitor(a),

Nesta segunda edição da Revista da SOCESP em 2021 publicamos o segundo número da série de doenças raras em cardiologia. O fato de ser necessária a publicação de dois números tratando deste tema mostra sua relevância na atualidade. A evolução dos métodos diagnósticos, sejam por imagem ou moleculares e através da genômica, bem como das possibilidades terapêuticas dentro do conceito de medicina de precisão torna imperativo o reconhecimento pelo cardiologista clínico das características e sintomas destas enfermidades para o rápido diagnóstico e possível tratamento adequado.

Iniciamos este número com o relato emocionante de dois pacientes, portadores de doença rara e que têm lutado junto à sociedade para melhorar a vida de pessoas como eles. Na sequência, discute-se de forma aprofundada a importância de conhecermos as doenças raras, tema já abordado de forma superficial neste editorial.

O diagnóstico diferencial da hipertrofia ventricular, que pode ser observada em diferentes fases da vida e está muitas vezes associada a uma doença rara é discutido a seguir. Aproveitando o tema, os três artigos na sequência abordam doenças que cursam com hipertrofia ventricular: a cardiomiopatia hipertrófica, bastante prevalente em nosso meio e associada a morte súbita e insuficiência cardíaca, a amiloidose cardíaca, de diagnóstico cada vez mais frequente e com novas possibilidades terapêuticas e a doença de Fabry, onde também observamos recentes avanços terapêuticos que podem mudar a evolução da doença.

A cardiogenética, vem ganhando importância com o advento da medicina de precisão e o tema, bastante complexo, é exposto de forma didática no penúltimo artigo desta série. Por fim, são descritas as canalopatias e outras arritmias raras, doenças de desfecho incerto e muitas vezes catastrófico.

Agradeço mais uma vez o empenho de todos os autores de capítulos e em especial a inestimável colaboração dos coeditores desta edição, a Dra. Edileide de Barros Correia e Prof. Dr. Fabio Fernandes, grandes conhecedores do tema em questão.

Desejo a todos uma ótima leitura.

Trabalhando como cardiologistas, é inevitável nos depararmos com doenças raras (DR). A frequência com que isto ocorre depende muito de estarmos atentos para pequenos sinais e sintomas e/ou achados dos exames complementares, que podem estar presentes tanto no momento inicial da doença como em sua evolução. Não ter conhecimento destes sinais, impossibilita o diagnóstico, o que é muito impactante no prognóstico, já que o tratamento precoce é fundamental para evitar evolução insatisfatória.

DR é definida como aquela que afeta até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos, ou seja, 1,3 pessoas para cada 2.000 indivíduos. Existem hoje mais de 8000 DR, sendo a grande maioria de origem genética, de evolução crônica com penetrância variável expressão fenotípica diferente de paciente para paciente, com uma constelação de sintomas sistêmicos, e muitas com comprometimento cardíaco. Infelizmente, estas doenças raras são subdiagnosticadas ou até erroneamente confundidas com outras doenças cardíacas mais comumente vistas na prática clínica, sendo a regra, ainda, o diagnóstico tardio, afetando a qualidade de vida e sobrevida dos pacientes. O advento de métodos de diagnóstico complementares aliado à elevada suspeição clínica, como também os novos tratamentos específicos, alguns já disponíveis para algumas doenças, podem modificar este cenário e a história natural destas doenças.

As DR estão associadas a uma maior dimensão de sofrimento quando comparadas com as outras, porque além dos sintomas que provocam, somam-se a estes, outros padecimentos, como o desconhecimento médico, a não valorização das queixas de acometimento multissistêmico; o fato de vários outros membros familiares também adoecerem da mesma forma, alguns com evolução desastrosa, e ainda os problemas relacionados ao seu tratamento, inexistentes algumas vezes, outros com custo muito altos não disponibilizados pelo sistema público de saúde ou pelo seu convênio.

Nessa revista da SOCESP, abordaremos as principais DR que podem afetar o coração, seu diagnóstico e possibilidades terapêuticas.

Iniciamos a revista com o relato de dois pacientes e amigos, Fábio e Liana, que nos abrem os seus corações e nos contam como a doença impactou nas suas vidas. Temos certeza de que os senhores gostarão de ouvir as suas histórias de vida e superação.

Edileide de Barros Correia
Fabio Fernandes
Coeditores

Doenças Raras em Cardiologia - Parte II

RELATOS

- EU, COM DOENÇA RARA 166
I HAVE A RARE DISEASE
Liana Ferrorato, Fábio Figueiredo Almeida
<http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20213102166-7>

ARTIGOS DE REVISÃO

- DOENÇAS RARAS: A IMPORTÂNCIA DE CONHECÊ-LAS 168
RARE DISEASES: THE IMPORTANCE OF KNOWING ABOUT THEM
Carmela Ses, Aristóteles Comte de Alencar Neto, Barbara Maria Ianni, Felix Ramires, Charles Mady
<http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20213102168-70>
- DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DAS CARDIOMIOPATIAS QUE CURSAM COM HIPERTROFIA VENTRICULAR 171
DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AMONG CARDIOMYOPATHIES THAT EVOLVE WITH VENTRICULAR HYPERTROPHY
Larissa Ventura Ribeiro Bruscky, Ana Cristina de Souza Murta, Fabiano Castro Albrecht, Maycon Juglas Linhares Magalhães, Renato Borges Filho, Yoná Afonso Francisco
<http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20213102171-80>
- MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA: O QUE HÁ DE NOVO 181
HYPERTROPHIC MYOCARDIOPATHY: WHAT IS NEW?
Caio Rebouças Fonseca Cafezeiro, Luis Miguel da Silva, Otavio Rizzi Coelho-Filho, Edmundo Arteaga, Charles Mady
<http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20213102181-6>
- AMILOIDOSE CARDÍACA: AINDA UMA DOENÇA RARA? 187
CARDIAC AMYLOIDOSIS: STILL A RARE DISEASE?
Ibraim Masciarelli Pinto, Paola Emanuella Poggio Smanio, Andrea de Andrade Vilela, Priscila Cestari Quagliato, Ely Medeiros Vieira Segundo Neto, Luiz Antônio Vasconcelos, Liria Maria Lima da Silva
<http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20213102187-97>
- DOENÇA DE FABRY: O QUE SABEMOS HOJE 198
FABRY DISEASE: WHAT WE KNOW
Ândrea Virginia Ferreira Chaves, Sandra Marques e Silva, Vera Maria Cury Salemi, Murillo de Oliveira Antunes
<http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20213102198-206>
- O PAPEL DA GENÉTICA NAS DOENÇAS RARAS 207
THE ROLE OF GENETICS IN RARE DISEASES
Mariana Lombardi Peres de Carvalho, André Luiz Dabarian, Fabiana Goulart Marcondes-Braga
<http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20213102207-13>
- CANALOPATIAS E OUTRAS ARRITMIAS RARAS 214
CANALOPATHIES AND OTHER RARE ARRHYTHMIAS
Luciana Sacilotto, Bruno Vaz Kerges Bueno, Adalberto Menezes Lorga Filho, Maurício Ibrahim Scanavacca
<http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20213102214-22>
- DISTROFIAS MUSCULARES E CARDIOMIOPATIAS 265
MUSCULAR DYSTROPHIES AND CARDIOMYOPATHIES
Sílvia Moreira Ayub-Ferreira, Antonio Carlos Palandri Chagas, Carlos Eduardo Rochitte, Gabriela Liberato, Marcus Vinicius Simões
<http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20213102265-72>

EU, COM DOENÇA RARA

I HAVE A RARE DISEASE



Clique para acessar
o Podcast

Minha história com a amiloidose começou como a da maioria das pessoas que sofrem dessa doença. Um primeiro caso que se torna uma verdadeira confusão familiar. Ninguém sabe como uma pessoa que sempre fora saudável, muito ativa e cheia de vida, de uma hora para outra adoce gravemente e, sem resposta a nenhum tipo de tratamento, vai definhando dia a dia. Foi isso que aconteceu ao mais velho dos dez irmãos de minha mãe. No ano de 1991, quando ele estava com 58 anos, começaram os primeiros sintomas. Foi feito cateterismo, investigaram doença de Chagas, AIDS, vários médicos e muitos remédios para o coração. Em 1993, começaram as constantes internações de emergência. Em 1994, já sem a menor condição de exercer qualquer atividade sem grande sofrimento, decidiram fazer uma punção de pleura, que apresentou no laudo a expressão “sugestivo para amiloidose”. Nada mais podia ser feito, pois não existia tratamento para essa doença no Brasil. Continuaram as constantes internações e, em janeiro de 1996, prestes a completar 63 anos, Diomário Knabben falece.

Nesse mesmo período, está a irmã mais velha de minha mãe apresentando quadro clínico idêntico ao dele. Tudo igual, perda de peso, vômitos, demência, falência renal, derrames de pleura, inapetência, edemas e o coração de Dinorá Knabben Perin também pararam de bater quando ela tinha apenas 63 anos de idade.

Naquele tempo, algumas informações me deram grande alívio. A principal delas era de que a amiloidose pulava gerações (eu estava livre!), outra era que bastava fazer um transplante de fígado que tudo estaria resolvido (se minha mãe tivesse a doença eu queria ser a primeira candidata a doadora!), e assim ficamos felizes por uns anos mais.

Em março de 2016 começou a segunda confusão familiar. Quando tudo parecia bem, minha mãe Sulamita, que estava com 69 anos e nunca havia tido qualquer problema de saúde, começa a passar muito mal e precisar de atendimento de emergência para arritmia. Foram três episódios em menos de três meses. Por essa razão fizeram um procedimento chamado ablação, que resolveu por um pequeno espaço de tempo. Como tinha acompanhado seus dois irmãos acima citados no período em que estiveram doentes, ela desconfiou estar com a mesma doença. Feita uma ressonância magnética, veio a confirmação tão temida, também era portadora de amiloidose.

Bem, já havia se passado quase 20 anos desde a morte dos meus tios, vamos pesquisar na internet e ver o que temos hoje. Muitas informações erradas ainda. Mas duas que, juntamente com a dor do diagnóstico, nos abalaram profundamente. Não pulava geração e o transplante não era uma solução tão simples. Minha mãe era, assim como seus irmãos, uma pessoa que gostava de viver, era muito alegre. Isso foi muito bom, porque contribuiu nos seus cuidados. Ela sempre acreditava que iria vencer a amiloidose. Fomos para São Paulo, achamos um médico que conhecia a doença, ia dar tudo certo. Mas descobrimos que existiam outras formas de amiloidose e que esse médico não tratava o nosso tipo, a Amiloidose Hereditária associada à Transtirretina.

Seis valiosos meses se perderam desde a ressonância e a descoberta da amiloidose da minha mãe.

Voltamos à internet. Grupos de amiloidose hereditária, um centro de referência e uma associação de portadores. Achamos um novo caminho e um novo problema, nossa mutação era das mais raras e ainda não havia tratamento disponível para o fenótipo cardíaco. Levei minha mãe ao centro de referência, que pouco pode fazer.

Nesse pouco tempo ela já perdia peso e forças. O desespero nos abateu. Procurei ajuda na associação e encontrei ali algum suporte e a vontade de apoiar o trabalho que se iniciava para a aprovação e incorporação na rede pública de um medicamento já usado em alguns países. Tornei-me voluntária, contribuí como pude e conseguimos, havia um medicamento para amiloidose hereditária aprovado no Brasil! Minha mãe tomou por oito meses, mas a condição dela

já era muito grave e essa medicação, que não era para todas as amiloidoses hereditárias, conforme hoje eu sei, não funcionou. Nós a perdemos em março de 2018 e em dezembro desse mesmo ano tive resultado positivo para a mutação.

Tenho duas filhas, a mais nova se casou em 2018 e, como pretendia ser mãe, fez o exame de DNA que deu negativo, para alegria de toda a minha família. A mais velha ainda não quis fazer o exame, sei bem quão difícil é querer fazê-lo.

Em março de 2020, procurei um centro especializado em amiloidose com fenótipo cardíaco em São Paulo. Como em princípio não tenho sintomas, marcaram meus exames para agosto. Voltei para meu Estado, o MT, e poucos dias depois soube que não poderia retornar até que uma nova doença mundial não estivesse sob controle, a pandemia do coronavírus. Estou, desde então, sem a menor ideia de quando poderei realizar os exames que me dirão se preciso começar algum tratamento.

Hoje tenho 52 anos, vários primos com minha idade na mesma situação e alguns já com sintomas. Além de minha mãe e os dois tios antes dela, perdemos três tios de morte súbita e mais uma tia em abril de 2020, com os mesmos sintomas da minha mãe.

Presido desde outubro de 2020 a ABPAR, Associação Brasileira de Paramiloidose e sigo o projeto de meu antecessor Fábio Figueiredo Almeida na busca por acesso a diagnóstico, criação de centros de referência e acesso a novas terapias que possam atender cada vez mais e melhor a todas as pessoas portadoras de Amiloidose Hereditária associada à Transtiretina, também chamada de PAF.

Liana Ferrorato
Presidente Atual da Associação Brasileira de Paramiloidose, São Paulo, SP, Brasil

Quando eu tinha poucos anos de vida, lembro que meu pai frequentemente ia a muitos enterros de familiares, e não sabíamos o que havia acontecido a essas pessoas. Anos depois, meu pai que tinha 36 anos começou sentir muitas dores nas pernas os sintomas foram evoluindo rapidamente para perda de sensibilidade, de força muscular, emagrecimento e bexiga neurogênica, quando o médico o confrontou dizendo que o diagnóstico era o mesmo dos seus familiares: amiloidose hereditária TTR, fato que ele não queria admitir há anos, pois se tratava de uma sentença de morte, pois a doença já era conhecida na família. Anos depois ele faleceu, com 47 anos.

Quatorze anos depois, quando eu tinha 37 anos, o mesmo se repetiu: sentia dores nas pernas todos os dias e eu já sabia o diagnóstico: a mesma doença do meu pai, que perseguia membros da minha família.

No Brasil, há oito anos, só tínhamos o transplante de fígado pra tratar a doença, e na Europa, alguns países já disponibilizavam aos doentes o primeiro remédio que retardava a evolução da mesma. Como dois primos meus faleceram devido a complicações do transplante hepático, eu decidi percorrer o caminho mais difícil: conseguir o tratamento medicamentoso, pois tinha muito medo do transplante não dar certo.

Como o Brasil não possuía uma política pública adequada às pessoas com doenças raras, me vi em situação desesperadora. Consegui acesso ao medicamento por algum tempo e comecei a entender o descaso do poder público e a odisseia que os pacientes enfrentavam. Comecei, então, a ajudar alguns pacientes a encurtar o caminho que percorriam, entre o diagnóstico e o tratamento, mas percebi que não era suficiente, precisávamos atuar de forma coletiva. Junto com outros três pacientes, reativamos, em 2013, a Associação Brasileira de Paramiloidose, entidade fundada em 1989, mas que já não estava em funcionamento.

Deparamos-nos com um mar de burocracias, infundáveis idas a Brasília, mas procuramos entender a estrutura do sistema de saúde (SUS) e dos órgãos competentes. Focados na conscientização sobre a doença, assistência ao paciente e na elaboração de políticas públicas, conseguimos vencer todas as etapas, desde registro do medicamento na Anvisa, até a incorporação no sistema de saúde, elaboração do PCDT da doença e finalmente, início da disponibilização em 2019. Foram seis anos de luta para que todos os pacientes pudessem ter acesso ao tratamento. Liderei a associação me dedicando integralmente entre 2013 e 2020.

Enquanto todo esse trabalho era realizado, eu precisava cuidar da minha saúde e não poderia esperar todos esses anos para ter um tratamento adequado. Em 2015 foram recrutados pacientes no Brasil para participar de testes clínicos com um medicamento inovador, do tipo silenciamento gênico, atuando no gene da proteína TTR, decidi aceitar o desafio, mesmo correndo risco de receber placebo por um ano e meio, o que aconteceu.

Após muitas idas e vindas, altos e baixos, finalmente quebramos a herança maldita na minha família, o gene alterado que nos causou tanto sofrimento. O tratamento se mostra mais eficaz que todos os outros existentes, já com anos sem avanço da doença. A luta dos pacientes é para que o diagnóstico seja feito o mais precocemente possível, pois são doenças degenerativas que deixam muitas sequelas, e que possam ter acesso a esses tipos de tratamentos inovadores que conferem qualidade de vida e um futuro mais digno.

Fábio Figueiredo Almeida
Ex-presidente da Associação Brasileira de Paramiloidose, São Paulo, SP, Brasil

DOENÇAS RARAS: A IMPORTÂNCIA DE CONHECÊ-LAS

RARE DISEASES: THE IMPORTANCE OF KNOWING ABOUT THEM.

Carmela Ses¹
Aristóteles Comte de
Alencar Neto²
Barbara Maria Ianni²
Felix Ramires²
Charles Mady²

1. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Coordenação do Projeto de Implantação da Política Nacional de Doenças Raras. São Paulo, SP, Brasil.

2. Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (INCOR-HCFMUSP). São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência
Aristóteles Comte de Alencar Neto
Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (INCOR-HCFMUSP).
aristotelesalencar@gmail.com

RESUMO

As doenças raras correspondem a um heterogêneo grupo de patologias que ocorrem em poucos indivíduos em uma população, porém apresentam grande impacto orçamentário aos sistemas de saúde. No Brasil, são escassos os dados precisos de prevalência, porém as doenças raras, em conjunto, fazem parte da prática diária de cardiologistas que precisam estar preparados para detectá-las, tratá-las ou encaminhá-las para centros especializados, uma vez que comumente essas condições raras podem se camuflar entre doenças comuns de alta prevalência, como por exemplo, hipertensão arterial, resultando em atraso do diagnóstico e tratamento, e conseqüentemente, em maior sofrimento para o paciente e seus familiares. Conhecendo mais sobre a importância das doenças raras, o cardiologista passa a entender como esse grupo de doenças está inserido em nosso sistema único de saúde, podendo participar de forma ativa, solicitando a inclusão de novas tecnologias, medicamentos, protocolos, diretrizes e consensos no SUS através dos órgãos responsáveis.

Descritores: Doenças Raras; Cardiologia; Sistema Único de Saúde (SUS).

ABSTRACT

Rare diseases correspond to a heterogeneous group of pathologies that occur in a few individuals in a population but have a large budgetary impact on the health systems. In Brazil, accurate prevalence data are scarce, but rare diseases, taken together, are part of the daily practice of cardiologists who need to be prepared to detect, treat, or refer them to specialized centers, since these rare conditions can often be camouflaged among common highly prevalent diseases, such as arterial hypertension, resulting in delayed diagnosis and treatment, and consequently in greater suffering for the patient and his family. Knowing more about the importance of rare diseases, the cardiologist comes to understand how this group of diseases impacts our unified health system, being able to participate actively, requesting the inclusion of new technologies, medications, protocols, guidelines, and consensuses in SUS through its responsible bodies.

Keywords: Rare Disease; Cardiology; Unified Health System.

Uma das definições do adjetivo raro, segundo o dicionário da língua portuguesa, é algo que poucas vezes acontece.¹ De forma mais específica, segundo a OMS, é toda doença cuja frequência ocorre em menos de 65 a cada 100.000 habitantes ou um a cada três em 2.000 habitantes, todavia não existe uma definição universalmente aceita, podendo variar em diferentes regiões do mundo.²⁻⁴ Estima-se existirem nos países da União Europeia (UE) cerca de 30 milhões de pessoas acometidas por alguma doença rara.⁵ Nos Estados Unidos das Américas (EUA) existem 7.000 doenças raras que acometem um a cada 10 habitantes, das quais apenas 93% apresentam tratamentos aprovados pela *Food and Drugs Administration (FDA)*, agência responsável por garantir segurança e proteção referente a medicamentos nesse país. Os dados no Brasil são escassos, porém utilizando-se da prevalência da UE, estima-se 13 a 15 milhões de casos.

No estado de São Paulo, nascem entre 18.000 e 24.000

novos paulistas com doença rara, sendo que maioria pode se beneficiar com o diagnóstico e tratamento precoces, a fim de melhorar a qualidade de vida própria e de suas famílias. O adequado tratamento das doenças raras, tema importante e de ampla discussão, impacta positivamente nos gastos públicos ao reduzir morbidade e mortalidade de doenças de caráter multissistêmicas com evolução geralmente inexorável para doença terminal necessitando de suporte e tratamentos paliativos.^{6,7} Apesar disso, os portadores de doenças raras sofrem com escassez de medicamentos para suas necessidades, pois devido à baixa prevalência dessas comorbidades, os investimentos realizados em pesquisa e desenvolvimento de drogas, são repassados para um número muito pequeno de indivíduos, resultando, geralmente, em preços exorbitantes. Esse medicamentos são chamados de Drogas Órfãs (DO) e geralmente necessitam de subsídios e benefícios para sua comercialização.^{6,8}

Geralmente, as doenças raras são crônicas, incuráveis e evolutivas, necessitando de cuidados complexos ao nascimento ou logo após o diagnóstico. Representam 20% de todas as doenças crônicas, sendo 80% doenças de origem genéticas com manifestações na infância em 75% dos casos.⁶ As doenças raras são divididas em origem genética e em origem não-genética. Por sua vez, as doenças cardiovasculares de origem genética compreendem inúmeras entidades, podendo ser divididas em grupos: doenças com mutações associadas com aneurisma e dissecação de aorta, grupos de doenças causadas pela mutação em um único gene resultando em cardiomiopatias e arritmias.⁹

Dentre as doenças cardiovasculares, grupo responsável por quase 50% das doenças não transmissíveis no mundo, existem aquelas cujos investimentos são escassos e o acesso a especialistas capazes de reconhecer e conduzir esses complexos casos é mínimo. Muitas vezes as doenças raras do sistema cardiovascular são deflagradas por eventos raros e não usuais, por exemplo, a morte súbita de um indivíduo jovem, e em outras ocasiões, o diagnóstico é retrospectivo após o reconhecimento tardio de características evolutivas atípicas.¹⁰

Direcionando o olhar para as doenças do coração, as cardiomiopatias restritivas são as formas menos comuns de doenças do músculo cardíaco. Estas podem ser divididas em infiltrativa e não infiltrativa, doença de depósito ou distúrbios endomiocárdicos. Dentre essas doenças, são merecedoras de atenção algumas que cursam com fenótipo hipertrófico e são erroneamente confundidas com doenças de alta prevalência, como a cardiomiopatia hipertensiva, e também confundidas entre si, apesar de abordagem e tratamento completamente distintos: amiloidose cardíaca e doença de Fabry.¹¹

Amiloidose é uma doença causada pela deposição de fibrilas amiloides em diversos órgãos, inclusive no coração, onde as proteínas amiloides infiltram o miocárdio.¹² Uma pesquisa,¹³ constatou que o diagnóstico da amiloidose cardíaca (AC) deu-se após seis meses dos inícios dos sintomas de casos acompanhados previamente por mais de três médicos de diversas especialidades. O reconhecimento precoce dessa condição é importante, uma vez que o primeiro passo na condução de casos de amiloidose é a distinção entre amiloidose por depósitos de cadeias leves oriundos de uma neoplasia hematológica, da que é causada por depósito de subunidades disformes da proteína transtirretina. A primeira apresenta sobrevida média de seis meses, e é uma urgência clínica; a segunda apresenta sobrevida de dois anos.¹⁴ Além do uso de métodos diagnósticos com técnicas avançadas, é importante para reconhecimento precoce a presença "red flags", grupo de alterações que podem preceder em vários anos as manifestações da doença clínica (síndrome túnel carpo bilateral, estenose do canal medular, rotura tendão do bíceps, estenose aórtica do tipo baixo fluxo baixo gradiente, dissociação entre voltagem no eletrocardiograma com a espessura do miocárdio ao ecocardiograma).¹⁴ Além disso, com surgimento de drogas capazes de reduzir mortalidade e melhorar qualidade de vida desses doentes, quando iniciada em estágios iniciais, o reconhecimento precoce é ainda mais crucial.¹⁵

A doença de Fabry (DF) é uma enfermidade genética, ocasionada pela deficiência parcial ou total da enzima

alfa-galactosidase, resultando em depósitos na pele, rins, olhos, endotélio vascular, tecido nervoso periférico e coração deflagrando progressiva disfunções orgânicas. É muito comum se deparar com o histórico de famílias inteiras com duas ou três gerações de doentes renais crônicos dialíticos. A presença de hipertrofia ventricular leva a uma redução da expectativa de vida em aproximadamente 20 anos em homens e 15 anos em mulheres, quando não tratados em comparação com a população em geral. A DF, assim como amiloidose, também cursa com red flags: intervalo PR curto e alterações cutâneas específicas (angioqueratoma, anidrose ou hiperidrose), insuficiência renal e córnea verticilata.^{15,16}

Ao trazer as doenças raras para o dia a dia do cardiologista, este passa a conhecer um pouco mais sobre a forma como esse grupo de doenças está inserido em nosso sistema único de saúde, podendo participar de forma ativa, solicitando a inclusão de novas tecnologias, medicamentos, protocolos, diretrizes e consensos no SUS, através da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) apoiada pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) e pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (SCTIE). O DGITIS visa o desenvolvimento da capacidade científica, tecnológica e produtiva nacional para o fortalecimento do SUS e a SCTIE é responsável por formular e implementar políticas nacionais de ciência, tecnologia e inovação em saúde, assistência farmacêutica e fomento à pesquisa, desenvolvimento e inovação na área de saúde, assessorando o Ministério da Saúde nas atribuições relativas à incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde pelo SUS, bem como na constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Além da escassez de conhecimento existente a respeito dessas doenças, a falta de treinamento médico em reconhecê-las resulta em maior carga de sofrimento para o paciente, impactando nos aspectos social, financeiro e familiar. Reconhece-se que o diagnóstico de doenças raras, muitas vezes envolve conhecimento especializado e acesso a métodos diagnósticos avançados como teste genéticos e de medicina biomolecular, no entanto, a avaliação clínica adequada combinada com exames diagnósticos mais simples, poderiam ser usados como triagem para algumas doenças cardiovasculares raras. O clínico deve sempre questionar seu diagnóstico e rever seus conceitos, pois muitas vezes essas doenças raras estão mascaradas dentro de doenças comuns da prática clínica, como a cardiomiopatia hipertensiva, por isso deve-se buscar um olhar para todos os sistemas e não apenas para o coração. Os diagnósticos mais complexos podem começar da mais simples suspeita, porém, é necessário estar capacitado para reconhecê-la.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Weiszflog W, Michaelis: moderno dicionário da língua portuguesa. São Paulo: Melhoramentos. 1999.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n. 199/GM ddjd. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incen. Brasília: Diário Oficial da União. 2014:44-5.
3. World Health Organization. Priority medicines for Europe and the world. World Health Organization. 2004.
4. Rode J. Rare diseases: understanding this public health priority. Paris: EURORDIS. 2005.
5. Silva EN, Sousa TRV. Avaliação econômica no âmbito das doenças raras: isto é possível? Cad Saúde Pública. 2015;31(3):496-506.
6. Grindler CM. Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014, que instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (DR) e aprovou as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e instituiu incentivos financeiros de custeio. In: à CdPdIdPNdAI, Rara PcD, editors. Brasília: Ministério da Saúde. 2014.
7. **Moreira MCN, Albernaz LV, Sá MRC, Correia RF, Tanabe RF. Guidelines for a line of care for children and adolescents with complex chronic health conditions. Cad Saude Publica. 2017;33(11):e00189516.**
8. **Marques e Silva S, Pena JLB. Doenças raras, drogas órfãs e o cenário em 2019. ABC., imagem cardiovasc. 2019;32(4):254-5.**
9. **Otto CM, Savla JJ, Hisama FM. Cardiogenetics: a primer for the clinical cardiologist. Heart. 2020;106(12):938-47.**
10. Rare Cardiovascular Diseases: The diagnosis of uncommon heart diseases is challenging and requires specialist knowledge: World Heart Federation; 2016. [Available from: <https://www.world-heart-federation.org/world-heart-day/rare-cardiovascular-diseases/>].
11. **Pereira NL, Grogan M, Dec GW. Spectrum of Restrictive and Infiltrative Cardiomyopathies: Part 1 of a 2-Part Series. J Am Coll Cardiol. 2018;71(10):1130-48.**
12. **Alencar Neto AC, Fernandes NF. O que o Cardiologista Espera do Ecocardiograma na Amiloidose? ABC., imagem cardiovasc.2020;33(2):1-4.**
13. Lousada I, Comenzo RL, Landau H, Guthrie S, Merlini G. Light Chain Amyloidosis: Patient Experience Survey from the Amyloidosis Research Consortium. Adv Ther. 2015;32(10):920-8.
14. **Grodin JL. Cardiac amyloidosis: the zebra is losing its stripes. Internal Medicine Grand Rounds. 2019.**
15. **Fernandes F, Antunes MO, Hotta VT, Rochitte CE, Mady C. Deposit Diseases as Differential Diagnosis of Left Ventricular Hypertrophy in Patients with Heart Failure and Preserved Systolic Function. Arq Bras Cardiol. 2019;113(5):979-87.**
16. Germain DP. Fabry disease. Orphanet J Rare Dis. 2010;(5):30.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DAS CARDIOMIOPATIAS QUE CURSAM COM HIPERTROFIA VENTRICULAR

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AMONG CARDIOMYOPATHIES THAT EVOLVE WITH VENTRICULAR HYPERTROPHY



Clique para acessar o Podcast

Larissa Ventura Ribeiro Bruscky¹
Ana Cristina de Souza Murta¹
Fabiano Castro Albrecht¹
Maycon Juglas Linhares Magalhães¹
Renato Borges Filho¹
Yoná Afonso Francisco¹

1. Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia do Estado de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência
Larissa Ventura Ribeiro Bruscky
Av. Dante Pazzanese, 500.
Vila Mariana, São Paulo, SP,
Brasil. 04012-909
larissaventurar@gmail.com

RESUMO

O diagnóstico diferencial das cardiomiopatias que evoluem com hipertrofia ventricular é, com frequência, desafiador. Dados demográficos, características fenotípicas, evolução e exames complementares são parâmetros que podem auxiliar. No período neonatal, a doença de Pompe e a cardiomiopatia hipertrófica (CMH) são mais comuns. Em crianças e adolescentes, a doença de Fabry e a ataxia de Friedreich são as mais encontradas. Em adultos, as mais frequentes são CMH, cardiopatia hipertensiva, doença de Fabry (4ª década de vida) e amiloidose em idosos. A herança genética pode interferir na maior prevalência entre os sexos, a exemplo da doença de Fabry que está ligada ao cromossomo X. O acometimento pode não ser isolado no coração, por exemplo, presença de angioqueratomas, córnea verticilata, acroparestesias e síndrome nefrótica na doença de Fabry e púrpura periorbitária, opacidade vítrea, olho seco, síndrome do túnel do carpo, polineuropatia periférica e macroglossia na amiloidose cardíaca. Um eletrocardiograma com sobrecarga ventricular e padrão sobrecarga (*strain*) são comuns na CMH e na doença de Fabry. A preservação apical (*apical sparing*) no ecocardiograma e na cintilografia com pirofosfato grau 3 reforçam amiloidose. Os padrões de realce tardio na ressonância magnética com localização inferolateral basal e o rastreamento pelo mapa T1 baixo são fortemente associados à doença de Fabry. Apesar dos avanços nos métodos diagnósticos, a ferramenta principal persiste sendo a alta suspeição clínica.

Descritores: Hipertrofia Ventricular; Cardiomiopatia Hipertrófica; Amiloidose; Doença de Fabry; Hipertensão

ABSTRACT

The differential diagnosis of cardiomyopathies that evolve with ventricular hypertrophy is often challenging. Demographic data, phenotypic characteristics, evolution and complementary exams are parameters that can help. In the neonatal period, Pompe disease and hypertrophic cardiomyopathy (HCM) are more common. In children and adolescents, Fabry disease and Friedreich's ataxia are the most frequently encountered. In adults, the most common are HCM, hypertensive heart disease, Fabry disease (4th decade of life) and, in the elderly, amyloidosis. Genetic inheritance may interfere in the greater prevalence between the sexes, such as in Fabry disease, which is linked to the X chromosome. Involvement may not be isolated to the heart, as, for example, with the presence of angiokeratomas, corneal verticillata, acroparesthesia and nephrotic syndrome in Fabry disease and periorbital purpura, vitreous opacity, dry eye, carpal tunnel syndrome, peripheral polyneuropathy and macroglossia in cardiac amyloidosis. An electrocardiogram with ventricular overload and strain pattern are common in HCM and Fabry disease. Apical sparing in the echocardiogram and pyrophosphate scintigraphy with grade 3 uptake reinforce an amyloidosis diagnosis. Late enhancement patterns in the magnetic resonance with a baseline inferolateral location and low T1 mapping are strongly associated with Fabry disease. Despite advances in diagnostic methods, the main tool is still high clinical suspicion.

Keywords: Hypertrophy, Ventricular; Cardiomyopathy, Hypertrophic; Amyloidosis; Fabry Disease; Hypertension.

INTRODUÇÃO

Abordaremos neste capítulo como fazer o diagnóstico diferencial das cardiomiopatias que se apresentam com hipertrofia ventricular (CMHV), incluindo a cardiomiopatia hipertrófica (CMH), a cardiopatia hipertensiva, a doença de Fabry e a amiloidose cardíaca, entre outras.

A hipertrofia é identificada pelo aumento da massa ventricular e da espessura global e segmentar do ventrículo esquerdo (VE) e do ventrículo direito (VD) sendo que, sumariamente, as paredes septal e posterior do VE são as principais analisadas como referências ecocardiográficas. Frequentemente, aumentos de espessura ventriculares superiores a 13mm estão associados a achados patológicos.¹

Os mecanismos fisiopatológicos que levam à hipertrofia ventricular estão comumente associados a alterações estruturais do cardiomiócito, à deposição protéica no tecido conjuntivo intersticial e à infiltração celular inflamatória no mesmo. Além disso, as interações entre fatores neuro-humorais, hemodinâmicos e sistêmicos, bem como a instalação de fibrose ao longo do tempo, determinarão os fenótipos apresentados por cada paciente.² No que tange aos cardiomiócitos, a sobrecarga de volume leva à hipertrofia ventricular excêntrica por gerar uma proliferação celular em série. Já a sobrecarga de pressão, por sua vez, produz uma hipertrofia ventricular concêntrica por levar à proliferação em paralelo dessas células cardíacas. Mecanismos de deposição, sejam eles intracelulares a exemplo da doença de Fabry ou intersticiais a exemplo da amiloidose ou mecanismo de infiltração celular por processo inflamatório também podem gerar aumento da espessura ventricular.

Vale ressaltar que, devido ao uso consagrado pela prática clínica optamos por considerar os termos hipertrofia ventricular e aumento de espessura ventricular como sinônimos. Muito embora reconheçamos que sejam expressões distintas e que os mecanismos envolvidos em cada processo não necessariamente sejam correlacionados.

Vamos abordar características peculiares em relação à idade e sexo de acometimento, a presença de história familiar e ferramentas que auxiliam na investigação e diagnóstico diferencial das CMHV, como a amiloidose cardíaca do tipo cadeias leves ou transtirretina, CMH, doença de Fabry e cardiomiopatia hipertensiva. São causas de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) que apresentam.

Algumas dessas peculiaridades são:

- Forma de apresentação clínica (se aguda ou crônica)
- Padrão genético e sua correlação familiar
- Achados de laboratório
- Achados de exames de imagem
- Acometimento sistêmico associado
- HVE assimétrica ou simétrica
- Magnitude da hipertrofia
- Progressão da hipertrofia ao longo do tempo
- Distribuição da hipertrofia ao longo dos segmentos
- Acometimento do ventrículo direito e septo interatrial

IDADE NO DIAGNÓSTICO OU NOS PRIMEIROS SINTOMAS

Importante sinalizador da etiologia em todos os subtipos de miocardiopatia. Em neonatos, crianças e adolescentes, quatro principais hipóteses etiológicas se impõem como

causa da HVE: doença de Pompe (neonatos), doença de Fabry (crianças/adolescente), ataxia de Friedreich (adolescentes) e CMH (neonatos até idosos).^{3,4} Já amiloidose cardíaca e cardiopatia hipertensiva são etiologias esperadas em indivíduos mais idosos. A variante cardíaca e renal da doença de Fabry costuma ser diagnosticada na quarta década de vida.⁵ A amiloidose cardíaca de cadeias leves (AL) é quase exclusivamente observada em indivíduos com mais de 40 anos e não apresenta predileção por sexo.⁶ A forma por transtirretina (TTR), tanto a hereditária (h) como *wild-type* (wt), ocorre preferencialmente em homens sendo a hereditária em idade superior a 50 anos e a *wild-type* acima de 65 anos de idade.⁷ Já Pinney et al., descreve o comprometimento cardíaco pela ATTRwt quase exclusivamente como uma doença de adultos mais velhos com uma idade média de diagnóstico de 74 anos, no entanto, raros pacientes são diagnosticados na quarta década.⁸

Na CMH, doença de Fabry e amiloidose TTR temos o acometimento principalmente do sexo masculino, e na amiloidose AL em ambos os sexos. Já na HVE decorrente da hipertensão arterial sistêmica (HAS) é ligeiramente mais comum no sexo feminino.

HISTÓRIA PESSOAL E FAMILIAR

A confecção do heredograma permite avaliar o tipo de transmissão genética, que é diferente em cada doença. A doença de Fabry tem padrão de herança ligada ao cromossomo X, portanto necessariamente o portador do sexo masculino transmite a doença aos seus descendentes do sexo feminino e poupa os do sexo masculino. Já a amiloidose por transtirretina hereditária (TTRh) e a CMH têm herança autossômica dominante. A amiloidose TTRwt e a amiloidose AL não são genéticas.

PREVALÊNCIA DA DOENÇA

A CMHV mais prevalente é a cardiopatia hipertensiva, seguida da CMH que apresenta uma taxa de incidência na população geral estimada em 1:500.¹ Por ser a CMHV mais prevalente, a quase totalidade dos casos de HVE são atribuídos à cardiopatia hipertensiva, principalmente nos idosos, muitas vezes erroneamente. Já a doença de Fabry afeta 0,5% a 1% dos adultos, variando entre os sexos com acometimento de um a cada 40.000 a 60.000 homens no mundo, mas sem conhecimento desse número em mulheres.^{9,10} Também rara, ou substancialmente subdiagnosticada, temos a amiloidose cardíaca, com prevalência estimada de 55,2 por 100.000 pessoas-ano.¹¹ A prevalência está aumentando, pois a sobrevivência melhorou drasticamente e o uso da cintilografia nuclear permitiu uma avaliação mais ampla e detectou ATTRwt com mais frequência do que o esperado. Estudos de autópsia revelaram o diagnóstico de ATTR em cerca de 25% dos indivíduos acima de 80-85 anos de idade.¹² Em subpopulações específicas, a cardiopatia por ATTR foi encontrada em 13% de 120 pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) e em 16% de 151 pacientes com estenose aórtica calcificada grave submetidos a troca valvar transcater.^{13,14}

Diante dos dados expostos temos como a mais prevalente causa de HVE a cardiopatia hipertensiva, seguida de CMH, doença de Fabry e amiloidose cardíaca. (Tabela 1)

Tabela 1. Características demográficas.

Patologia	Amiloidose	CMH	Doença de Fabry	Hipertensiva
Prevalência	55,2 por 100.000 pessoas-ano	1: 500	1:40.000 a 1:60.000 em homens	1:3
Sexo	ATTR:homens AL: ambos	Ambos	Homens	Mulheres
Idade de manifestação	ATTR-H: início na 5ª década ATTR-WT: início na 6ª e 7ª década AL: início na 4ª década	Intrauterina até 4º/5ª década	Início na infância e relacionado com o sistema acometido	Adulto jovem
Herança genética	ATTR-H: autossômica dominante ATTR-WT e AL sem perfil genético	Autossômica dominante	Herança ligada ao X	Herança genética

CMH: Cardiomiopatia hipertrófica; ATTR: Amiloidose por transtirretina; AL: Amiloidose cadeias leves; ATTR-H: Amiloidose por transtirretina hereditária; ATTR-WT: Amiloidose por transtirretina *wild-type*.

MANIFESTAÇÕES EXTRACARDÍACAS

O achado de hipertrofia ventricular pode fazer parte do espectro clínico de apresentação de uma doença sistêmica e representar o envolvimento cardíaco em meio a vários outros achados extracardíacos. Cabe ao cardiologista avaliar cuidadosamente a história clínica do paciente e cercar-se de ferramentas diagnósticas na valorização de queixas neurológicas, renais, oftalmológicas e cutâneas. Os distúrbios sistêmicos incluem várias síndromes metabólicas e de múltiplos órgãos, como ocorre na doença de Fabry na forma clássica e amiloidose, além de alterações morfológicas relacionada à hipertensão sistêmica de longa data (ou seja, cardiopatia hipertensiva). Na CMH e na doença de Fabry na variante cardíaca, estas manifestações sistêmicas não estão presentes, o que torna o diagnóstico diferencial mais desafiador.¹⁵

ENVOLVIMENTO NEUROLÓGICO

Acometimento neurológico é comumente encontrado em associação à hipertrofia ventricular em doenças com mecanismos de depósito, destacando-se a amiloidose (TTR e AL), a doença de Fabry e a ataxia de Friedreich. Tanto a amiloidose como a doença de Fabry apresentam acometimento do sistema nervoso periférico e autonômico com características semelhantes, chamando atenção a idade da apresentação das queixas. Pacientes com doença de Fabry começam a sentir dor no final da primeira década de vida ou durante a puberdade, diferente dos pacientes com amiloidose, que começam a referir estas queixas a partir da quarta década de vida. Outro diferencial nos achados neurológicos se refere ao acometimento do sistema nervoso central caracterizado por acidente vascular cerebral (AVC), que podem ocorrer nos pacientes portadores de doença de Fabry, CMH e amiloidose. No entanto, a fisiopatologia é diferente. Na doença de Fabry observa-se um acometimento vascular por depósito, já nas outras duas, ocorre por manifestações embólicas.¹⁶ O encontro do acometimento do sistema nervoso periférico favorece o diagnóstico das patologias citadas acima. Salientando que os pacientes portadores de hipertrofia ventricular e que apresentam comorbidades, por exemplo, diabetes *mellitus*, podem ter associado um quadro clínico de polineuropatia periférica, semelhante à decorrente da doença de depósito.

A polineuropatia periférica se caracteriza por ser sensitivo-motora, tipicamente começa por parestesias e hipoestesia na região distal dos membros inferiores, que com a evolução da doença progride para acometimento distal dos membros superiores (hipoestesia em luva e bota). Ao exame neurológico, observa-se diminuição de força muscular na região distal dos quatro

membros, de predomínio nos membros inferiores, com déficit na dorsiflexão dos pés. Os reflexos osteotendinosos encontram-se hipoativos ou ausentes. Alterações de temperatura e dor são vistas inicialmente, antes da vibratória e de posição segmentar (artrestésica). Com a evolução da doença de depósito, podemos observar hipotrofia da região distal dos quatro membros.¹⁷

O cardiologista deve ficar atento à presença da neuropatia autonômica, que inclui os achados de hipotensão ortostática, constipação alternada com diarreia, crises de náusea e vômitos, esvaziamento gástrico retardado, disfunção erétil, anidrose, retenção urinária e incontinência. Em particular, a "cura" da hipertensão arterial ou mesmo a intolerância à medicação pode representar o início de uma neuropatia autonômica. Em consequência das alterações da sensibilidade e da neuropatia autonômica pode haver em um estágio final o aparecimento de mal perfurante plantar, osteoartropatias e úlceras tróficas. A caquexia costuma aparecer como uma das últimas apresentações da evolução da doença.¹⁸

ENVOLVIMENTO RENAL

Lesão renal, sobretudo insuficiência renal, é uma apresentação fenotípica comum às doenças que atuam por mecanismos de depósito. Dentre as etiologias das hipertrofias ventriculares, a amiloidose (TTR e AL) e a doença de Fabry cursam com lesão renal.

A disfunção renal que ocorre por deposição de proteína amilóide se dá majoritariamente por lesão nas estruturas glomerulares levando assim à proteinúria de longa data. Tal achado é mais expressivo na amiloidose AL quando comparada à ATTR. Atribui-se à progressão da proteinúria, a exemplo da nefropatia diabética, a instalação da lesão renal crônica e, em algumas circunstâncias, da lesão renal aguda, ambas com potencial evolutivo para terapia renal substitutiva.

Na doença de Fabry, o envolvimento renal ocorre devido ao acúmulo do Gb3 (globotriaosilceramida) em todas as células do néfron (endotélio, mesângio, podócitos e células tubulares). Dessa forma, comprometendo globalmente as funções glomerulares e tubulares. Evolutivamente, apresentam-se por hiperfiltração, albuminúria, proteinúria maciça e piora progressiva da função renal, chegando à terapia renal substitutiva. Portanto, fenotipicamente, compreende uma síndrome nefrótica aos moldes da nefropatia diabética.¹⁹

Neste contexto, vale ressaltar que a simples existência da síndrome nefrótica ou até mesmo da proteinúria subnefrótica não confirmam o diagnóstico e não necessariamente fortalecem o diagnóstico diferencial das hipertrofias ventriculares, haja vista por exemplo a coexistência comum de diabetes

nos pacientes com hipertrofia ventricular ser altamente prevalente. O que torna de suma importância a suspeita clínica e a adequada investigação desses pacientes na busca do diagnóstico precoce e o seu tratamento.

ENVOLVIMENTO OFTALMOLÓGICO

As manifestações oftalmológicas em pacientes com hipertrofia ventricular são encontradas em basicamente três grupos etiológicos distintos: cardiopatia hipertensiva, amiloidose (TTR e AL) e doença de Fabry.

Na cardiopatia hipertensiva, o achado mais comum é a retinopatia hipertensiva. Consiste didaticamente em três graus evolutivos (leve, moderado e grave), sendo comumente encontrado estreitamento focal, hemorragias e exsudatos que se relacionam com a progressão da doença hipertensiva.²⁰

Já na amiloidose (TTR e AL), os depósitos de proteína amilóide podem provocar opacidades do cristalino e no humor vítreo gerando anisocoria, resposta lenta à luz ou mesmo ausência de resposta pupilar. Outra queixa presente é de olho seco por infiltração de glândulas lacrimais e a evolução para ceratoconjuntivite.

Nos portadores da doença de Fabry, as lesões oculares ocorrem em praticamente todos os homens homocigotos e em cerca de 70 a 90% das mulheres heterocigotas. A córnea verticilata é o achado mais frequente. É descrita como opacidades amareladas na região da córnea e são caracterizadas por uma ou mais linhas irradiando de um ponto próximo ao centro da córnea. Não há relatos de comprometimento na acuidade visual e nem de que esse achado guarda relação com a gravidade da doença de Fabry. Contudo, vale lembrar que nos pacientes em uso crônico de fenotiazina, cloroquina, indometacina, clofazimina ou amiodarona, a córnea verticilata também pode ser encontrada. Podem ainda ocorrer alterações conjuntivas como dilatações e tortuosidades vasculares, irregularidades no calibre vascular e formação de aneurismas, bem como levar à catarata subcapsular anterior.

ENVOLVIMENTO CUTÂNEO

Lesão cutânea é uma apresentação fenotípica comum às doenças que atuam por mecanismos de depósito. Dentre as etiologias das hipertrofias ventriculares, a amiloidose (TTR e AL) e a doença de Fabry cursam com acometimento de pele e mucosa.

As lesões características que aparecem em pacientes com a doença de Fabry são telangiectasias dispostas como angiomas superficiais ou angioqueratomas (*angioqueratoma corporis diffusum*). Elas geralmente aparecem entre cinco e 13 anos de idade, mas pode ocorrer durante a idade adulta.²¹ A lesão inicial é uma mácula ou pápula telangiectásica vermelho-escura de até 4mm de diâmetro que não branqueia com a pressão. Os angioqueratomas aparecem geralmente como aglomerados simétricos na área entre o umbigo e os joelhos, mas podem ser detectados nas mãos, pés, queixo, orelhas, axilas e áreas mucosas (incluindo conjuntivas, área bucal e os sistemas digestivo, respiratório e geniturinário).²² Outros achados como hipoidrose e anidrose, possivelmente em decorrência do acúmulo de Gb3 nas glândulas sudoríparas e/ou na sua rede vascular e neuronal também são frequentemente encontrados.²³ Conseqüentemente, esse déficit de suor pode prejudicar a tolerância do paciente ao calor e ao exercício. Além dessas apresentações, poucos

pêlos corporais também foram relatados como um possível sinal clínico da doença.²¹

Lesões cutâneas relacionadas ao depósito de amilóide tem por localização de preferência dobras cutâneas, pálpebras, região retroauricular, pescoço, axila, área umbilical e anogenital.²⁴ Petéquias e equimoses são causadas pelo depósito da proteína nos vasos sanguíneos. A equimose palpebral bilateral, também conhecida como olhos de guaxinim ou sinal de guaxinim, é um sinal altamente característico de amiloidose, mas também pode ser observada em casos de fratura da base do crânio.²⁵ Outro achado é a formação de nódulos amarelados com superfície oleosa decorrentes da infiltração de proteínas na derme. Macroglossia e púrpura periorbital são descritas em cerca de 15% dos casos.²⁶ Lesões de pele e tecidos moles podem, de fato, ser as únicas manifestações da doença antes do envolvimento de órgãos em estágio posterior. Sua caracterização configura então, uma oportunidade de diagnosticar a amiloidose em um estágio inicial.

MANIFESTAÇÕES ORTOPÉDICAS

São encontradas na amiloidose tanto hereditária como *wild-type*. A síndrome do túnel do carpo é muito comum, frequentemente bilateral e em muitos pacientes manifesta-se vários anos antes das manifestações cardíacas. Outras manifestações ortopédicas na amiloidose são a rotura traumática do tendão do bíceps e a estenose lombar espinal.²⁷ (Tabela 2)

ACHADOS DE EXAMES COMPLEMENTARES

Exames laboratoriais

Em determinadas condições, exames laboratoriais podem ser úteis para o diagnóstico diferencial, como por exemplo, a determinação da CPK que está muito elevada nas distrofias musculares, e menos elevada nas doenças de depósito de glicogênio como doença de Pompe e nas doenças mitocondriais. Exames laboratoriais também são úteis para a avaliação da gravidade da doença, como NT proBNP. Outra utilidade dos exames de laboratório é a detecção de condições extracardíacas, como avaliação da função renal e a quantificação da proteinúria. Detectando-se proteinúria e/ou queda da taxa de filtração glomerular, as principais possibilidades diagnósticas seriam a doença de Fabry, amiloidose, glicogenoses, como doença de Danon (essa também estaria associada com elevação de CPK) e doença mitocondrial.

CPK: deve ser dosada em todos os pacientes já que é útil para o diagnóstico do fenótipo das principais CMHV. É importante realçar que apenas uma dosagem elevada, ou seja, elevações transitórias de CPK, não têm relevância clínica já que lesões musculares e até injeções intramusculares elevam a CPK. Já elevações persistentes da CPK, em pelo menos duas ocasiões são úteis para o diagnóstico de doenças musculares periféricas ou doença do neurônio motor distal.²⁸ A elevação da CPK pode ser discreta (até duas vezes o normal) ou maior que dez vezes. Os aumentos acentuados ocorrem nas distrofinopatias e os modestos nas outras doenças musculares e nas doenças neurológicas, particularmente nas doenças do neurônio motor inferior.

Diante de elevação de CPK com fenótipo de CMHV, a investigação de alterações da glicogenose, como a doença de Pompe, doença de Danon e doenças mitocondriais deve ser realizada.

Tabela 2. Resumo das manifestações cardíacas e extracardíacas.

Doenças		Doença de Fabry	Amiloidose	Cardiopatía hipertensiva	Cardiopatía hipertrófica
Cardíacas isoladas		Variante cardíaca	ATTRwt	Cardiopatía hipertensiva	CMH
Cutâneas		Angioqueratomas	Púrpura periorbitária	-	-
Oftalmológicas		Córnea verticilata	Opacidade vítrea Olho seco	Retinopatía hipertensiva	-
Renais		Sind. Nefrótica IRC	Sind. Nefrótica IRC	Nefropatía hipertensiva	-
Neurológicas	Autônômico	Disautonomia	Disautonomia	-	-
	Central	AVC	Ausente		
	Periférico	Acroparestesia	Polineuropatía Periférica		
Gastrointestinais		Gastroparesia	Macroglossia Gastroparesia Sd. má absorção	-	-
Ortopédicas		-	Sd. túnel do carpo RATB Estenose lombar espinhal	-	-

IRC: Insuficiência renal crônica; AVC: acidente vascular encefálico; CMH: Cardiomiopatía hipertrófica; ATTR-WT: Amiloidose por transtirretina wild-type; RATB: ruptura traumática do tendão do bíceps.

NT proBNP: a utilidade de sua dosagem é maior para avaliação prognóstica, mas costuma estar desproporcionalmente elevado na amiloidose, principalmente nas formas avançadas.

Imunofixação ou imunoeletroforese de soro e urina de 24 horas e relação kappa/lambda: esses exames detectam a produção clonal anormal de imunoglobulina, que pode ser a causa da amiloidose, que geralmente cursa com quadro clínico agudo e de muito rápida evolução e mortalidade. Duas considerações aqui são importantes: primeiro, estes exames devem ser feitos o mais rápido possível para permitir a instituição precoce do tratamento, segundo, a interpretação dos resultados deve ser cuidadosa, já que 5% da população geral tem uma gamopatía monoclonal de significado incerto, que não necessariamente seja uma condição anormal. Ao ser detectada uma alteração destes exames, é fundamental a confirmação histológica do depósito.²⁹

Atividade enzimática de Alfa-Galactosidase A: esta dosagem permite o diagnóstico da doença de Fabry em homens, quando abaixo do valor de referência. Em mulheres, esta dosagem é problemática, por ser frequentemente normal mesmo com a doença. A justificativa é pelo fato de ser uma doença ligada ao cromossomo X e as mulheres terem um X sem mutação e, portanto, poderem fazer a inativação parcial do X com a mutação pelo processo chamado de lionização e assim produzirem uma quantidade normal da enzima. Neste cenário, a realização do teste genético é fundamental para o diagnóstico.

Eletrocardiograma

Alterações eletrocardiográficas devem ser valorizadas por poderem sugerir uma ou outra etiologia. Podem ser a única ou a primeira manifestação da doença miocárdica ou serem mais relevantes quando associados ao contexto de achados ecocardiográficos e de RNM. Estão sendo muito valorizados na pesquisa de doença de Fabry por serem observados desde a infância, por serem mais precoces que a hipertrofia que já é considerada uma manifestação de doença avançada com menor resposta ao tratamento.^{30,31}

Intervalo PR: PR curto (inferior a 120ms): o achado de PR curto é indicativo de doença de Fabry, deve sempre levantar essa possibilidade, mas também está presente na

cardiomiopatía hipertrófica, nesta última, sempre associado a presença de via anômala. PR longo (superior a 200ms): o aumento progressivo do intervalo PR sugere fortemente doenças de depósito como amiloidose, porém também pode ser encontrado na variante cardíaca da doença de Fabry.⁵

Pré-excitação: na CMH, a via acessória pode ajudar ao diagnóstico diferencial com fenocópias como doença de Danon (LAMP 2), PRKAG2 e também doença de Pompe.³²

Intervalo PQ: a variação do intervalo PQ tem sido considerada como uma das medidas características da doença de Fabry. O intervalo PQ curto associado a alterações da repolarização precedem a HVE e têm sido observados desde a infância.³⁰ A duração da onda P, o intervalo PQ e a largura QRS são mais curtos e a dispersão de repolarização é mais acentuada. A diminuição significativa do intervalo PQ ocorre devido ao encurtamento acentuado da duração da onda P, que por si só demonstrou alta sensibilidade e especificidade para detecção e tratamento precoce desta doença.³¹

Voltagem do QRS extrema (Sokolow > 100): voltagem extremamente alta do QRS sugere fortemente doença de depósito como doença de Danon e doença de Pompe, ambas com fenótipo de CMH.^{32,33}

Voltagem do QRS alta: está presente quando há hipertrofia dos miócitos, como na CMH e na cardiopatía hipertensiva e quando há depósito citoplasmático lisossomal, como na doença de Fabry.

Baixa voltagem (Sokolov < 15): na amiloidose, como o depósito é intersticial e as fibras não estão hipertrofiadas, há uma progressiva diminuição da voltagem do QRS, o oposto do que ocorre nas outras condições. Tem baixa sensibilidade, já que apesar de ser mais frequente na amiloidose de cadeias leves, só ocorre em 40% dos casos, e na relacionada à transtirretina ocorre em menos de um terço dos pacientes.³⁴ Mais frequente, na amiloidose, em contraste com a CMH e a doença de Fabry, é a dissociação entre a voltagem do QRS normal apesar da espessura aumentada de parede no ecocardiograma. Entretanto, esse achado só é percebido nas fases mais adiantadas da doença. Deve-se sempre afastar a possibilidade de derrame pericárdico.

Alteração de repolarização ventricular: alterações da repolarização ventricular, especialmente o segmento ST e a onda T (inversão do segmento ST associado à onda T negativa - o chamado padrão de *strain*) associados ao aumento de amplitude de QRS caracterizam a hipertrofia ventricular. A combinação da amplitude do QRS, da alteração do eixo levou à criação de vários escores que refinam o diagnóstico. Estes escores têm sensibilidade e especificidades variáveis, sendo a sensibilidade muito baixa de 13 a 57% porém uma boa especificidade de 86 a 99%.³⁵ Na cardiopatia hipertensiva, as alterações de sobrecarga de VE estão presentes, porém sem índices tão exagerados como a CMH e a doença de Fabry. Já o padrão de *strain* e as ondas T negativas estão muito mais exacerbadas nas CMH. Especificamente nas formas apicais (também chamada de Yamagushi) é característica a pronunciada inversão de T nas derivações V5 e V6. Na doença de Fabry, além das características ondas T amplamente negativas, também estão muito mais frequentes alterações do intervalo PQ, onde muitas vezes pode estar curto (na ausência de via acessória), bradicardia sinusal com incompetência cronotrópica ou distúrbios atrioventriculares graves.

Padrão de pseudo infarto: apesar de coronárias normais, o encontro de áreas eletricamente negativas é um achado de muitas cardiomiopatias, mas é particularmente frequente na amiloidose e doença de Fabry.^{36,37} Na CMH, as ondas Q estão associadas a ondas T positivas na mesma derivação, com vetor QT discordante, achado pouco visto em outras condições.³⁸

Arritmias atriais e ventriculares: a fibrilação atrial é a mais frequente e pode ocorrer em todas as CMHVE, especialmente na amiloidose TTRwt quando costuma estar associado a distúrbios de condução.³⁵ (Figura 1)

Ecocardiograma: o ecocardiograma permanece como o primeiro método de imagem para o diagnóstico das cardiomiopatias e permite o diagnóstico diferencial na grande

maioria dos casos. Analisaremos detalhes que podem ser úteis para cada diagnóstico.

Simetria/assimetria: referida na literatura como concêntrica ou não concêntrica, preferimos, neste artigo usar o termo simetria para fazer referência a semelhança de espessura entre a parede septal e a posterior, mas também entre os demais segmentos do ventrículo esquerdo. A simetria é comum nas doenças de depósito, nas metabólicas e nas mitocondriais, portanto, na doença de Fabry, na amiloidose, na doença de Pompe, na doença de Danon e na cardiopatia hipertensiva. Já na cardiomiopatia hipertrófica sarcomérica mais frequentemente há grande assimetria, com relação entre septo e parede posterior maior que 1,5 sendo possível também a simetria.

Magnitude e evolução da hipertrofia: espessura septal e de parede posterior menor que 15 mm principalmente com simetria é mais favorável ao diagnóstico de cardiopatia hipertensiva, porém também ocorre nas fases iniciais das doenças de depósito, como é o caso da doença de Fabry nas crianças e adolescentes e na ataxia de Friedreich. Espessura septal maior do que 15mm é menos comum na cardiopatia hipertensiva. Espessura de parede maciça, com espessura maior que 30mm ou equivalente em crianças, adolescentes ou adultos jovens, especialmente se associada à simetria é consistente com doenças metabólicas ou de depósito, como doença de Pompe em crianças muito jovens ou doença de Danon em adolescentes do sexo masculino.^{39,40} O padrão de evolução da hipertrofia ao longo do tempo também aponta em direção a um diagnóstico específico. O aumento da espessura ao longo do tempo ocorre nas doenças de depósito e geralmente há uma perda progressiva da função ventricular, como ocorre na doença de Danon, na amiloidose e na doença de Fabry, esta última com menor tendência à perda de função sistólica. Na CMH, ocorre geralmente o oposto, ao longo do tempo a espessura da parede se reduz pela instalação progressiva de fibrose.

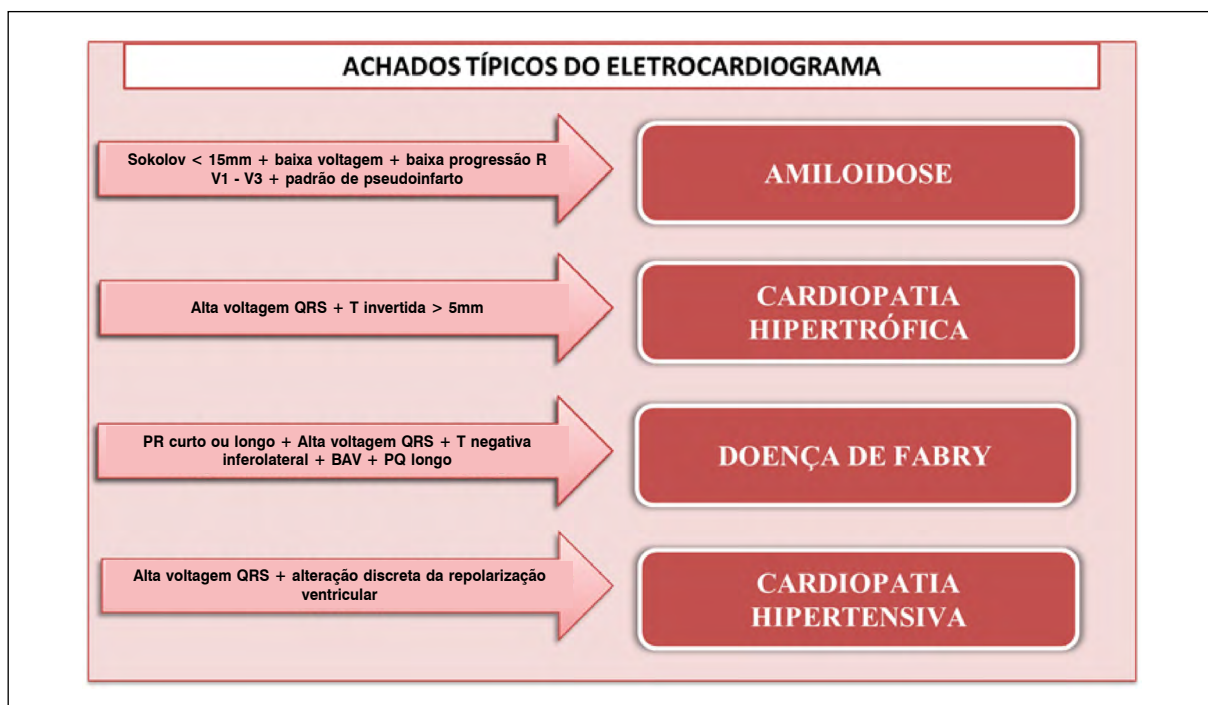


Figura 1. Achados típicos do eletrocardiograma.

Acometimento valvar: na doença de Fabry e na amiloidose podem ser observados espessamentos valvares. Na CMH pode ser observado o movimento anterior sistólico da valva mitral (SAM) que apesar de não ser exclusivo desta doença, a sugere fortemente.

Obstrução de via de saída: na maioria dos pacientes com CMH, a hipertrofia envolve preferencialmente o septo interventricular nos segmentos basais do VE, mas muitas vezes se estende para a parede lateral, o septo posterior e ápice do VE.³⁸

Acometimento extra VE: aumento da espessura do ventrículo direito é um achado que favorece ao diagnóstico de amiloidose, mas também pode ocorrer na CMH e doença de Fabry. Já o aumento da espessura do septo interatrial é mais indicativo do diagnóstico de Amiloidose.

Fenótipo infiltrativo: ficou determinado o que foi chamado de “fenótipo infiltrativo” que deve levar a considerar as doenças infiltrativas (principalmente amiloidose), quando os seguintes achados ecocardiográficos estavam presentes: hipertrofia biventricular com envolvimento da parede livre do ventrículo direito, espessura aumentada das valvas interventriculares, do septo interatrial e presença de pequeno derrame pericárdico, além de alteração importante dos índices de deformação miocárdica.^{38,41}

Comparando-se os achados da CMH com os da amiloidose, nesta última são característicos, a ausência de padrão obstrutivo, o aspecto cintilante (*sparkling*) do miocárdio, aumento atrial mais significativo, disfunção diastólica mais grave (a partir da disfunção grau II até o padrão restritivo) e uma maior associação com fibrilação atrial. É observada com frequência derrame pericárdico leve concomitante a essas alterações.⁴²

Na doença de Fabry o diagnóstico diferencial mais importante se faz com CMH. Na primeira tem-se o um padrão mais típico de aumento da espessura do miocárdio do tipo concêntrico sem obstrução da via de saída do VE e fração de ejeção preservada. No entanto, hipertrofia septal assimétrica ou apical também foi descrita, juntamente com obstrução subaórtica, que pode imitar o fenótipo e características da CMH. Em uma coorte de 139 pacientes com doença de Fabry, as principais características ecocardiográficas observadas foram hipertrofia do VE (concêntrico em 96% dos pacientes), alargamento atrial e espessamento valvar com ou sem regurgitação leve.⁴³

Índices de deformação miocárdica: o uso de da modalidade do *strain* ecocardiográfico muito auxilia no diagnóstico. Na amiloidose é padrão característico (embora não seja patognomônico) a preservação do *strain* no ápice do VE, o chamado *apical sparing*. Já na CMH, o *strain* ecocardiográfico apresenta menores valores de tensão regional no local da maior hipertrofia e fibrose, diferenciando, portanto, da amiloidose cardíaca.⁴⁴ Na CMH apical, o *strain* é reduzido principalmente na região apical, portanto o oposto do que ocorre na amiloidose. Na doença de Fabry, a redução do *strain* ocorre na parede inferolateral basal, local onde costuma haver fibrose.¹⁹

Ressonância Magnética (RNM): pode ser usada na prática clínica na complementação dos achados estruturais da ecocardiografia no início da avaliação dos pacientes com suspeita da cardiomiopatia com fenótipo hipertrófico. Além dos dados estruturais, a RNM contribui para o diagnóstico diferencial ao determinar a presença ou não de fibrose, seu tipo e sua localização, como também com as alterações do mapa T1 e do mapa T2.⁴⁵ O Mapa T1 pode superar algumas dificuldades do realce tardio, fornecendo medidas quantitativas do tempo de relaxamento T1 dispensando a necessidade de contraste

(gadolínio), o que é particularmente útil em pacientes com contraindicação ao seu uso.¹⁵

Com relação às alterações estruturais, pela melhor resolução espacial da RNM, é possível a melhor caracterização do septo em sigmóide na cardiopatia hipertensiva e a presença de hipertrofia assimétrica, obstrução dinâmica, alongamento dos folhetos da valva mitral, criptas, aneurisma apical e inserção anômala dos músculos papilares, na CMH bem como a dilatação da raiz aórtica e hipocinesia lateral na doença de Fabry.¹⁵

No que diz respeito ao realce tardio, os padrões típicos ajudam no diagnóstico diferencial, mas não há uma especificidade comprovada e nem sempre estão presentes. É menos prevalente, discreto e sem padrão típico na cardiopatia hipertensiva, na CMH costuma ser mesocárdico em pontos isolados, geralmente nos locais onde há maior hipertrofia, particularmente nas junções do septo interventricular e da parede livre do ventrículo direito.⁴⁵ Na amiloidose, o realce tardio característico é o subendocárdico circunferencial, mas nas fases iniciais pode não estar presente, e na fase tardia pode ser transmural associado a uma cinética anormal do gadolínio que pode se manifestar com anulação simultânea do miocárdio e do sangue ou anulação subótima do miocárdio.⁴⁶ Os três graus progressivos do realce tardio na amiloidose (nenhum, subendocárdico e transmural) correlacionam-se com o grau de infiltração miocárdica.⁴⁷ Na doença de Fabry, o padrão típico inicial é o realce tardio mesocárdico na parede infero-lateral e ântero-lateral basal e médio, diferenciando-se do padrão isquêmico por poupar o subendocárdio.⁴⁸

Muito característico da doença de Fabry é o mapa T1 nativo baixo, diferente de todas as outras doenças que cursam com hipertrofia ventricular que apresentam mapa T1 normal ou alto. Na doença de Fabry, este achado é muito característico e pode ser o único sinal, inicialmente, antes da hipertrofia e do realce tardio serem estabelecidos. No que diz respeito ao mapa T1 com contraste, a medida da fração de Volume Extracelular (ECV), na Amiloidose costuma ser muito elevado, mais do que todas as CMHV, quantifica a carga de depósito amiloide e ocorre antes do desenvolvimento da hipertrofia ventricular, do realce tardio e da elevação acentuada dos peptídeos natriuréticos. Na doença de Fabry, a fração de volume extracelular é tipicamente normal exceto nas áreas com realce tardio positivo.

O mapa T2 nativo é outra técnica que pode ser útil ao demonstrar que edema ocorre na amiloidose, principalmente na AL e é ligada ao prognóstico. Na evolução da doença de Fabry pode ocorrer inflamação, evidenciada pelo mapa T2 e HVE, com fibrose e afilamento da parede inferolateral.⁴⁹ (Figura 2)

Cintilografia miocárdica com pirofosfato e outros exames: no diagnóstico da amiloidose cardíaca a cintilografia com pirofosfato de tecnécio (^{99m}Tc-PYP), outrora usado para diagnóstico de infarto do miocárdio em evolução e ainda hoje usado como traçador ósseo na investigação de metástase, constitui-se num método de suma importância. Observou-se que alguns pacientes portadores de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e fenótipo hipertrófico apresentavam captação cardíaca desse radiotraçador. Atualmente sabe-se que esse fenômeno ocorre em pacientes com amiloidose cardíaca com depósito de transtirretina, em ambas as formas, hereditária e *wild-type*, fato que não ocorre nos casos de amiloidose por cadeias leves. Desta forma esse é um dos principais exames utilizados para diferenciar essas duas formas de amiloidose que são as mais frequentes na prática clínica com acometimento cardíaco.⁵⁰

Eletroneuromiografia, Holter de 24 horas, MAPA, Tilt Teste, Sudoscan: exames com objetivo de avaliar complicações associadas, manifestações neurológicas e gravidade da doença.

Testes genéticos: o avanço do conhecimento do genoma humano permitiu reconhecer quais genes estão associados ao desenvolvimento das cardiomiopatias, desta forma refinaram o diagnóstico diferencial dessas doenças, permitindo, em muitos casos, o tratamento específico. O teste genético pode discriminar a etiologia da hipertrofia naqueles pacientes

portadores de variantes patogênicas, como doença de Fabry, amiloidose hereditária, CMH, doença de Pompe, entre outros. Nos erros inatos do metabolismo, a dosagem da atividade enzimática que está implicada na patogênese também pode ser útil. Pode ser solicitada a pesquisa de genes específicos, o painel molecular ou exoma, o que pode ser fundamental para a mudança da evolução dos pacientes.

A Figura 3 que se segue visa revisar, resumir e fortalecer a mnemônica dos principais sinais de alerta de cada doença, bem como correlacionar métodos diagnósticos e patologias.

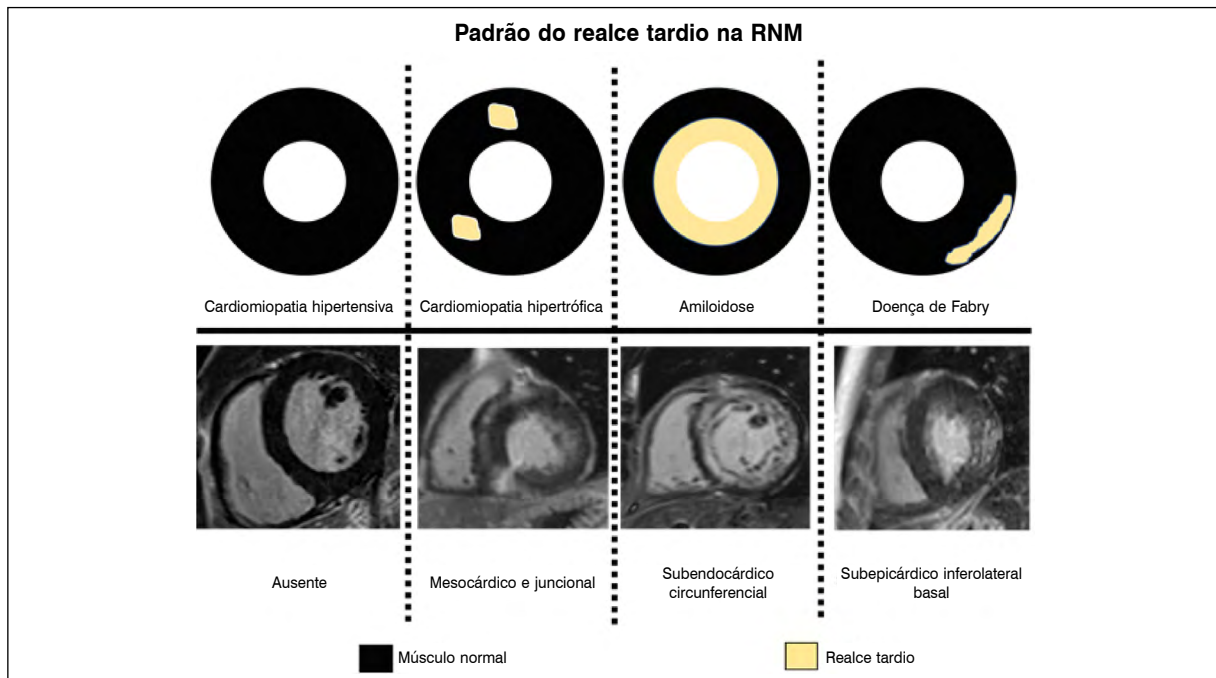


Figura 2. Ilustra os tipos de realce tardio e sua localização nos diferentes tipos de CMHV.

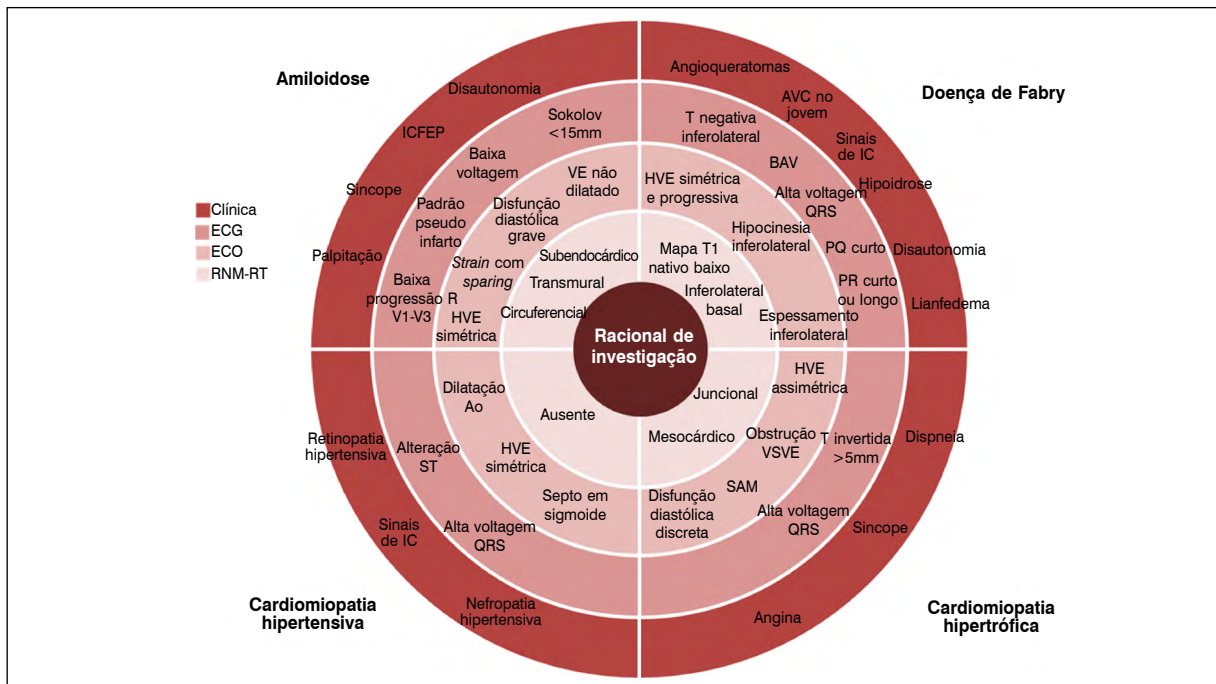


Figura 3. Quadro comparativo entre as principais etiologias de CMHV.

CONCLUSÃO

O diagnóstico diferencial entre as CMHV é frequentemente desafiador. A sobreposição dos fenótipos cria um dilema diagnóstico. Atenção a determinados parâmetros clínicos, eletrocardiográficos, ecocardiográficos, de ressonância magnética e outros exames é fundamental para essa diferenciação. Avanços nos métodos diagnósticos complementares como mapa T1 na ressonância, teste genético agora acessíveis na prática clínica e a cintilografia com pirofosfato

incrementaram a possibilidade de discriminar essas doenças. Apesar desses avanços, a ferramenta principal persiste sendo a alta suspeição clínica.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Yilmaz A, Sechtem U. Diagnostic approach and differential diagnosis in patients with hypertrophied left ventricles. *Heart*. 2014;100(8):662–71.
2. Garcia JAD, Incerpi EK. Fatores e Mecanismos Envolvidos na Hipertrofia Ventricular Esquerda e o Papel Anti-Hipertrofico do Óxido Nítrico. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(6):443–50.
3. Nugent AW, Daubeney PEF, Chondros P, Carlin JB, Colan SD, Cheung M, et al. Clinical features and outcomes of childhood hypertrophic cardiomyopathy: Results from a national population-based study. *Circulation*. 2005;112(9):1332–8.
4. Bower WF, Moore KH, Shepherd RB, Adams RD. The epidemiology of childhood enuresis in Australia. *Br J Urol*. 1996;78(4):602–6.
5. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia De Lorenzo A, Kampmann C, et al. Fabry disease defined: Baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest*. 2004;34(3):236–42.
6. Maleszewski JJ. Cardiac amyloidosis: Pathology, nomenclature, and typing. *Cardiovascular Pathology*. Elsevier Inc.; 2015; 24: 343–50.
7. Ash S, Shorer E, Ramgobin D, Vo M, Gibbons J, Golamari R, et al. **Cardiac amyloidosis-A review of current literature for the practicing physician. Vol. 44, Clinical Cardiology. John Wiley and Sons Inc; 2021;44:322–31.**
8. Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A, Dungu J, Banyersad SM, Sattianayagam P, et al. Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(2):e000098.
9. Doheny D, Srinivasan R, Pagant S, Chen B, Yasuda M, Desnick RJ. **Fabry Disease: Prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic GLA mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995-2017. J Med Genet. 2018;55(4):261–8.**
10. Palecek T, Honzikova J, Poupetova H, Vlaskova H, Kuchynka P, Golan L, et al. Prevalence of Fabry disease in male patients with unexplained left ventricular hypertrophy in primary cardiology practice: Prospective Fabry cardiomyopathy screening study (FACSS). *J Inher Metab Dis*. 2014;37(3):455–60.
11. Gilstrap LG, Dominici F, Wang Y, El-Sady MS, Singh A, Di Carli MF, et al. **Epidemiology of cardiac amyloidosis-associated heart failure hospitalizations among fee-for-service medicare beneficiaries in the United States. Circ Hear Fail. 2019;12(6):e005407.**
12. Cornwell 3rd GG, Murdoch WL, Kyle RA, Per Westermark M, Pitk P. Frequency and Distribution of Senile Cardiovascular Amyloid A Clinicopathologic Correlation. *Am J Med*. 1983;75(4):618–23.
13. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, De Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2585–94.
14. Castano A, Narotsky DL, Hamid N, Khalique OK, Morgenstern R, DeLuca A, et al. **Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. Eur Heart J. 2017;38(38):2879–87.**
15. Pieroni M, Moon JC, Arbustini E, Barriales-Villa R, Campo-reale A, Vujkovic AC, et al. **Cardiac Involvement in Fabry Disease: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol. 2021;77(7):922–36.**
16. Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, Spirito P, Olivetto I, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy: Present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(1):83–99.
17. Sekijima Y, Ueda M, Koike H, Misawa S, Ishii T, Ando Y. **Diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Japan: Red-flag symptom clusters and treatment algorithm. Orphanet J Rare Dis. 2018;13(1):6.**
18. Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: Clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(9):1036–43.
19. Bernardes TP, Foresto RD, Kirsztajn GM. **Fabry disease: genetics, pathology, and treatment. Rev Assoc Med Bras. 2020;66(1):10–6.**
20. Sharrett AR, Hubbard LD, Cooper LS, Sorlie PD, Brothers RJ, Nieto FJ, et al. Retinal Arteriolar Diameters and Elevated Blood Pressure. *Am J Epidemiol*. 1999;150(3):263–70.
21. Möhrenschrager M, Braun-Falco M, Ring J, Abeck D. Fabry disease: Recognition and management of cutaneous manifestations. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(3):189–96.
22. Abel KB, Apel TW, Beck M, Neumann HPH. Morbus fabry. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten*. 2001;30(6):261–6.
23. Lao LM, Kumakiri M, Mima H, Kuwahara H, Ishida H, Ishiguro K, et al. The ultrastructural characteristics of eccrine sweat glands in a Fabry disease patient with hypohidrosis. *J Dermatol Sci*. 1998;18(2):109–17.
24. Kumar S, Sengupta RS, Kakkar N, Sharma A, Singh S, Varma S. Skin involvement in primary systemic amyloidosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2013;5(1):e2013005.
25. Colucci G, Alberio L, Demarmels Biasiutti F, Lämmle B. Bilateral periorbital ecchymoses: An often missed sign of amyloid purpura. *Hamostaseologie*. 2014;34(3):249–52.
26. Gontijo JRV, Pinto JM, de Paula MC. **Case for diagnosis. Systemic light chain amyloidosis with cutaneous involvement. An Bras Dermatol. 2017;92(5):731–2.**
27. Maurer MS, Bokhari S, Damy T, Dorbala S, Drachman BM, Fontana M, et al. **Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Circ Hear Fail. 2019;12(9):e006075.**
28. Emery AEH. Emery-Dreifuss muscular dystrophy - A 40 year retrospective. *Neuromuscul Disord*. 2000;10(4–5):228–32.
29. Fine NM, Davis MK, Anderson K, Delgado DH, Giraldeau G, Kitchlu A, et al. **Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Failure Society Joint Position Statement on the Evaluation and Management of Patients With Cardiac Amyloidosis. Can J Cardiol. 2020;36(3):322–34. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.12.034>**
30. Namdar M. **Electrocardiographic Changes and Arrhythmia in Fabry Disease. Front Cardiovasc Med. 2016;3:7**

31. Augusto JB, Johner N, Shah D, Nordin S, Knott KD, Rosmini S, et al. The myocardial phenotype of Fabry disease pre-hypertrophy and pre-detectable storage. *Eur Hear J*. 2020;41(Supplement_2):1–10.
32. Banankhah P, Fishbein GA, Dota A, Ardehali R. Cardiac manifestations of PRKAG2 mutation. *BMC Med Genet*. 2018;19(1):1.
33. Arad M, Maron BJ, Gorham JM, Johnson Jr WH, Saul P, Perez-Atayde AR, et al. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2005;352(4):362–72.
34. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Leone O, et al. Systemic cardiac amyloidoses: Disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*. 2009;120(13):1203–12.
35. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733–79.
36. Kogut J, Popjes ED. Hypertrophic Cardiomyopathy 2020. *Current Cardiology Reports*. Springer: 2020;22.
37. Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation*. 2005;112(13):2047–60.
38. Harris KM, Spirito P, Maron MS, Zenovich AG, Formisano F, Lesser JR, et al. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2006;114(3):216–25.
39. Charron P, Villard E, Sébillon P, Laforêt P, Maisonobe T, Duboscq-Bidot L, et al. Dano's disease as a cause of hypertrophic cardiomyopathy: A systematic survey. *Heart*. 2004;90(8):842–6.
40. Cheng Z, Cui Q, Tian Z, Xie H, Chen L, Fang L, et al. Danon disease as a cause of concentric left ventricular hypertrophy in patients who underwent endomyocardial biopsy. *Eur Heart J*. 2012;33(5):649–56.
41. Gilstrap LG, Dominici F, Wang Y, El-Sady MS, Singh A, Di Carli MF, et al. Epidemiology of cardiac amyloidosis-associated heart failure hospitalizations among fee-for-service medicare beneficiaries in the United States. *Circ Hear Fail*. 2019;12(6):e005407.
42. Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F, Büchel R, Kindermann I, Klingel K, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK). *Clin Res Cardiol [Internet]*. 2021;110(4):479–506. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01799-3>
43. Kawano M, Takenaka T, Otsuji Y, Teraguchi H, Yoshifuku S, Yuasa T, et al. Significance of Asymmetric Basal Posterior Wall Thinning in Patients With Cardiac Fabry's Disease. *Am J Cardiol*. 2007;99(2):261–3.
44. Popović ZB, Kwon DH, Mishra M, Buakhamsri A, Greenberg NL, Thamilarasan M, et al. Association Between Regional Ventricular Function and Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy Assessed by Speckle Tracking Echocardiography and Delayed Hyperenhancement Magnetic Resonance Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(12):1299–305.
45. Maron MS. Clinical utility of cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14(1):13.
46. Maceira AM, Joshi J, Prasad SK, Moon JC, Perugini E, Harding I, et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2005;111(2):186–93.
47. Fontana M, Pica S, Reant P, Abdel-Gadir A, Treibel TA, Banyersad SM, et al. Prognostic value of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2015;132(16):1570–9.
48. Moon JCC, Sachdev B, Elkington AG, McKenna WJ, Mehta A, Pennell DJ, et al. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease: Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. *Eur Heart J*. 2003;24(23):2151–5.
49. Hagege A, Réant P, Habib G, Damy T, Barone-Rochette G, Soulat G, et al. Fabry disease in cardiology practice: Literature review and expert point of view. *Arch Cardiovasc Dis*. 2019;112(4):278–87. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2019.01.002>
50. Yamamoto H, Yokochi T. Transthyretin cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment. *ESC Heart Failure*. Wiley-Blackwell. 2019;6:1128–39.

MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA: O QUE HÁ DE NOVO

HYPERTROPHIC MYOCARDIOPATHY: WHAT IS NEW?

Caio Rebouças Fonseca
Cafezeiro¹
Luis Miguel da Silva²
Otavio Rizzi Coelho-Filho²
Edmundo Arteaga¹
Charles Mady¹

1. Instituto do Coração de São Paulo -
Universidade de São Paulo.
São Paulo, SP, Brasil.
2. Faculdade de Ciências Médicas -
Universidade Estadual de Campinas.
Campinas, SP, Brasil.

Correspondência:
Caio Cafezeiro
Setor Miocardiopatias. Av. Dr. Enéas
Carvalho de Aguiar, 44 Cerqueira
César, São Paulo, SP, Brasil.
05403-900.
caiocafezeiro@hotmail.com

RESUMO

A miocardiopatia hipertrófica (MCH) é diagnosticada quando se evidencia em métodos de imagem espessura máxima diastólica ≥ 15 mm em qualquer segmento miocárdico no ventrículo esquerdo (VE), ou ao menos 13 mm quando a doença está presente na família ou em associação com estudos genéticos positivos. Em crianças, o critério diagnóstico normalmente precisa ser ajustado à superfície corpórea e para o crescimento, sendo que tradicionalmente o escore-Z ajustado para superfície corpórea ≥ 2 desvios padrões da normalidade. A MCH vem sendo reconhecida como a doença mais frequentemente associada à morte súbita (MS) em pacientes jovens, reforçando a importância clínica dessa condição. A implementação da estratificação de risco nesses pacientes, assim como o implante de CDI em pacientes com alto risco de MS, reduziram substancialmente as taxas de letalidade nos pacientes com MCH. Fatores de risco estabelecidos recentemente para MS na MCH, como o aneurisma apical do ventrículo esquerdo, avaliação da extensão da fibrose por realce tardio e a disfunção sistólica do VE (FEVE $\leq 50\%$), não fazem parte do escore de risco, sendo que o impacto real dessas variáveis não foi elucidado. O tratamento medicamentoso da MCH consiste no uso dos betabloqueadores para controle de sintomas nos pacientes com obstrução da via de saída do VE, e manejo de arritmias, redução da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo e tratamento de angina nos indivíduos sem obstrução. Novos tratamentos têm sido estudados e, enquanto alguns medicamentos falharam em mostrar benefício, o Mavacamten parece promissor. Outro tratamento esperado é a terapia genética, mas ainda não há estudos em seres humanos.

Descritores: Miocardiopatia Hipertrófica; Insuficiência Cardíaca; Morte Súbita Cardíaca.

ABSTRACT

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is diagnosed when imaging methods reveal a maximum diastolic thickness ≥ 15 mm in any myocardial segment in the left ventricle (LV), or at least 13 mm, when the disease is present in the family or in association with positive genetic studies. In children, the diagnostic criterion usually needs to be adjusted for body surface and growth, with the Z-score traditionally adjusted for body surface ≥ 2 standard deviations from normal. MCH has been recognized as a disease most frequently associated with sudden death (SD) in young patients, reinforcing the clinical importance of this condition. The implementation of risk stratification in these patients, as well as the implantation of an ICD in patients at high risk for SD, substantially reduced the mortality rates in patients with HCM. Risk factors recently established for SD in HCM, such as apical aneurysm of the left ventricle, assessment of the extent of fibrosis by delayed enhancement, and LV systolic dysfunction (LVEF $\leq 50\%$), are not part of the risk score, and the real impact of these variables has not been elucidated. Drug treatment of HCM consists of the use of beta-blockers to control symptoms in patients with obstruction of the LV outflow tract, manage arrhythmias, reduce left ventricular filling pressure and treat angina in those without obstruction. New treatments have been studied, and while some drugs have failed to show benefits, Mavacamten looks promising. Another anticipated treatment is gene therapy, but there are still no studies in humans.

Keywords: Cardiomyopathy, Hypertrophic; Heart Failure; Death, Sudden, Cardiac.

DEFINIÇÕES E DIAGNÓSTICO DA CMH

O diagnóstico da miocardiopatia hipertrófica (MCH) usualmente requer a documentação de aumento da espessura do miocárdio sem causa direta estabelecida por métodos de imagem. Tanto o ecocardiograma, como a ressonância magnética cardíaca (RMC) evidenciando espessura máxima diastólica ≥ 15 mm em qualquer segmento miocárdico no ventrículo esquerdo (VE) estabelece o diagnóstico do ponto de vista morfológico/fenotípico.¹⁻³ O aumento da espessura menos exuberante (13-14 mm) pode estabelecer o diagnóstico da MCH quando a doença está presente na família ou em associação com estudos genéticos positivos.⁴ Em crianças o critério diagnóstico normalmente necessita ser ajustado para a superfície corpórea e para o crescimento, sendo que tradicionalmente o escore-Z ajustado para superfície corpórea ≥ 2 desvios padrões da normalidade, tem sido utilizado como critério. Esse critério de corte reduz significativamente o valor de corte para crianças, uma vez que o valor de referência de 15 mm representa normalmente um escore-Z maior que 6 desvios padrões em adultos. Recente Diretriz Americana⁵ propôs a utilização de critério diagnóstico levando em consideração a probabilidade pré-teste da doença, com escore-Z $>2,5$ para identificação de casos precoces de MCH em crianças assintomáticas e sem história familiar e escore-Z >2 para crianças com história familiar ou teste genético positivo. Cumpre salientar que o aparecimento do fenótipo de MCH em pacientes jovens que são portadores de mutações sarcoméricas sem hipertrofia do VE prévia, normalmente não é detectado pelos critérios fenotípicos tradicionais. Por outro lado, indivíduos com genética positiva, mas sem alteração fenotípica devem ser seguidos periodicamente, mas não devem ser considerados como apresentando MCH clinicamente evidente. Praticamente todos os tipos de distribuição de aumento da espessura das paredes do VE já foram descritos e podem estar presentes; com as porções basais das paredes anterior e septal em continuidade com parede anterior como sendo as localizações que mais frequentemente estão afetadas. Em um subgrupo de pacientes o aumento da espessura do miocárdio pode estar restrito a poucos segmentos (1 ou 2 segmentos) do VE, sendo que a massa global do VE pode apresentar valores dentro da normalidade. Apesar de relativamente comum na MCH, tanto o movimento anterior sistólico da valva mitral como a função

do VE hiperdinâmica não são necessários para o diagnóstico. Da mesma forma, um grande número de outras alterações fenotípicas podem estar presentes mas não são necessárias para o diagnóstico, como hipertrofia de músculos papilares, criptas miocárdicas, inserção anômala de músculos papilares, alongamento dos folhetos da valva mitral, ponte miocárdica e hipertrofia do ventrículo direito (VD).⁵

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO DA MCH

A MCH vem sendo reconhecida como a doença que mais frequente se associa com morte súbita (MS) em pacientes jovens nos Estados Unidos, reforçando a importância clínica dessa condição.⁶⁻⁸ Dentre os pacientes com MCH, aqueles mais jovens são os que apresentam maior risco para MS.⁹⁻¹² O risco cumulativo de MS em cinco anos pode variar de 8 até 10% em crianças com MCH.¹³ Nas últimas décadas diversos estudos buscaram identificar fatores de riscos para estratificação de risco dos pacientes com MCH, no sentido de identificar aqueles indivíduos com risco muito elevado de MS e assim candidatos a implantes de cardiodesfibrilador implantável (CDI).^{6,8} A implementação da estratificação de risco nesses pacientes, assim como o implante de CDI em pacientes de alto risco para MS, reduziram substancialmente as taxas de letalidade nos pacientes com MCH.^{14,15} Um modelo de risco para estimar o risco de MS individualizada já está disponível e vem sendo utilizado para implementação da decisão de implante de CDI em pacientes adultos.^{7,8} A evolução da avaliação do risco de MS, incluindo a adição de novos marcadores, tem resultado na retirada de antigos critérios como a queda anormal da pressão arterial em resposta ao exercício como parte rotineira da estratificação de risco de MS na MCH. Os critérios convencionais para estratificação de risco de MS na MCH devem ser utilizados na estimativa do risco para identificar os indivíduos com risco elevado e que se beneficiariam da terapia com CDI em prevenção primária.^{5,11,16} A Tabela 1 apresenta os principais critérios a serem utilizados. Como o risco de MS se mantém durante décadas de vida, a avaliação periódica desses fatores deve ser considerada.⁵

As recentes diretrizes internacionais recomendam a realização da avaliação do risco de MS na visita inicial e a cada um - dois anos,^{5,6} sendo que deve incluir necessariamente os

Tabela 1. Principais fatores de risco associados com aumento do risco de MS em pacientes com MCH.

Fator de Risco	Descrição
História de morte súbita por MCH	Morte súbita definitivamente atribuída a MCH em ≥ 1 parentes de primeiro grau ou próximo (segundo grau) com idade ≤ 50 anos. Múltiplas ocorrências em parentes mais distantes (terceiro grau) podem ser consideradas
Hipertrofia acentuada	Espessura da parede ≥ 30 mm em qualquer segmento avaliada pelo ecocardiograma ou RMC. Valores ≥ 28 mm podem ser considerados. Para pacientes pediátricos apesar do escore-Z não ter sido validado para essa aplicação, valores ≥ 20 parecem ser adequados.
Síncope sem causa	Mais de um episódio de síncope com perda da consciência sem causa definida.
MCH com disfunção sistólica do VE	Disfunção do VE $\leq 50\%$ pelo ecocardiograma ou RMC.
Aneurisma apical	Aneurisma apical definido pelo afilamento e discinesia da porção mais distal do VE pelo ecocardiograma ou RMC.
Extensa fibrose pela RMC	Realce tardio difuso acometendo $\geq 15\%$ da massa do VE por quantificação ou estimativa visual na RMC.
TV não sustentada em monitorização	TV não sustentada frequente (≥ 3), longas (≥ 10 batimentos), com FC elevada (≥ 200 bpm) ocorrendo em monitorização de 24-48 hs.

seguintes critérios: história prévia de parada cardiorrespiratória; história familiar para MS, parada cardiorrespiratória ou TV atribuída à MCH em parentes de primeiro grau com idade \leq 50 anos, TV ou TVNS em monitorização do Holter de 24-48hs; síncope com perda da consciência sem causa estabelecida; métodos de imagem com avaliação da máxima espessura do miocárdio, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e investigação de aneurisma apical. Como em pacientes com mais de 60 anos o risco de MS é significativamente menor, a decisão de manter avaliações periódicas para MS deve ser individualizada.¹⁵ Comparada a ressonância magnética cardíaca (RMC), o ecocardiograma pode subestimar substancialmente a espessura máxima do miocárdio, podendo também não detectar a presença de aneurisma apical em alguns pacientes com MCH.^{17,18} Além disso a avaliação da extensão da fibrose pelo realce tardio (RT) da RMC está associado com aumento do risco de arritmia ventricular e morte.^{19,20} Por essa razão pacientes com MCH que não apresentam evidência de risco elevado de MS pela avaliação clínica tradicional, se beneficiam da realização do estudo de RMC, que podem além de avaliar mais adequadamente a maior espessura do miocárdio e a presença de aneurisma apical, pode fornecer informações valiosas sobre a extensão da fibrose no VE. (Figura 1) Para calcular o risco de MS em cinco anos em adultos a avaliação do diâmetro do átrio esquerdo assim como a avaliação com *Doppler* da via de saída do VE são necessários.^{7,8} É importante salientar que apesar de novos marcadores de MS terem mostrado resultados promissores, como a disfunção do VE (FEVE \leq 50%), aneurisma apical, e RT; esses novos marcadores ainda não foram incorporados nos escores para estimar o risco de MS em cinco anos.

DEFINIÇÃO DE CANDIDATOS PARA IMPLANTE DE CDI

A indicação de implante de CDI em prevenção primária em pacientes com MCH é uma tarefa complexa por diversas razões mas, sobretudo porque a incidência da MS é relativamente baixa na população geral de pacientes com MCH. Dessa forma a decisão sobre a necessidade de CDI deve incorporar ampla discussão com os pacientes e familiares, ressaltando sempre os riscos e benefícios dessa terapia.⁶ Em pacientes com MCH com episódio pregresso de parada cardiorrespiratória ou TV e FV que apresentam risco elevado de MS, o implante de CDI deve ser considerado.^{7,10} A identificação de adultos com alto risco para MS deve ser guiada pela presença de fatores de risco, como os descritos na Tabela 1. Como cada um desses fatores está associado com o aumento de risco de MS, pacientes com mais de um desses fatores devem ser considerados para o implante de CDI, respeitado as mais atuais recomendações. (Figura 1) Essa estratificação de risco oferece uma estratégia com elevada sensibilidade para identificar pacientes com alto risco para MS, proporcionando também oportunidade para discussão com familiares e equipe multidisciplinar envolvida. Conforme já mencionamos, como a incidência de MS em pacientes com MCH acima dos 60 anos é rara, essa estratégia de estratificação de risco deve ser aplicada em indivíduos mais jovens.^{8,13,21,22} Em pacientes adultos (idade \geq 16 anos) com MCH que apresentam mais de um fator de risco para MS, (Tabela 1) proceder com a estimativa do risco de MS de cinco anos pode auxiliar o entendimento do risco individual de MS e influenciar na decisão sobre a indicação de CDI.^{8,23} Fatores de risco contemporâneos para MS na MCH, como o aneurisma apical do VE e a disfunção sistólica do VE (FEVE

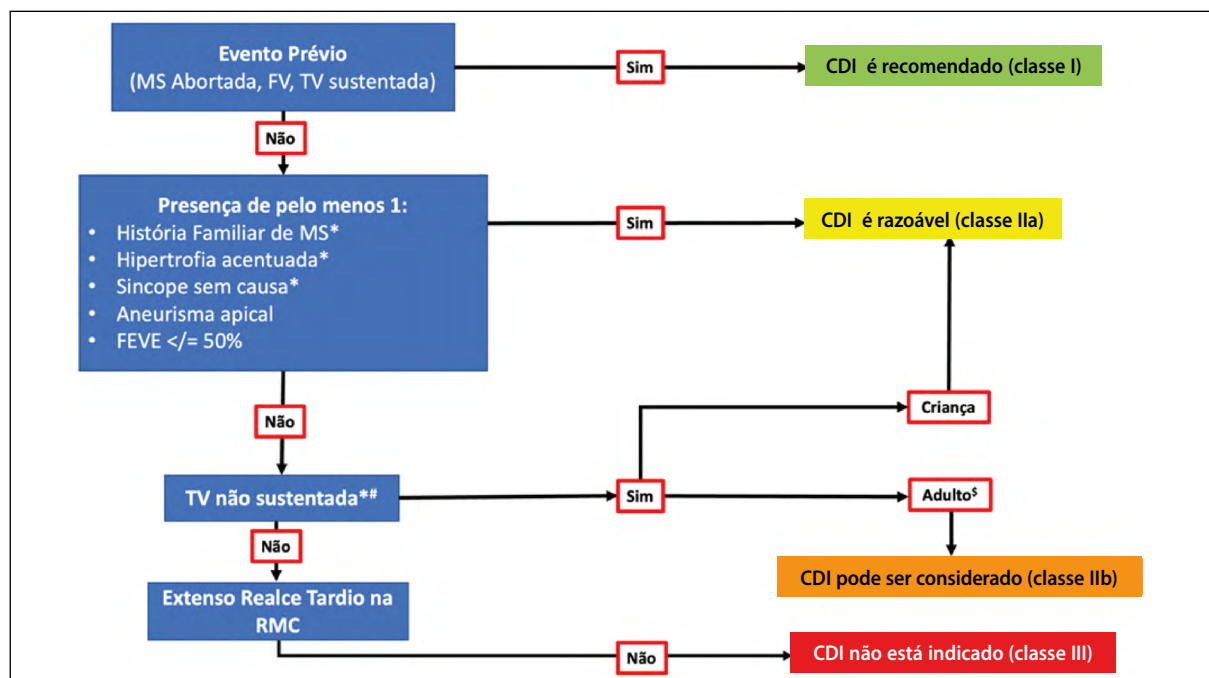


Figura 1. Seleção de pacientes para CDI. As cores representam as classes de recomendações (verde = classe I, amarelo = classe IIa, laranja = classe IIb e vermelho = classe III). Em pacientes pediátricos a indicação do CDI é baseada na presença de pelo um dos seguintes fatores: história familiar de MS por MCH, TV não sustentada, hipertrofia acentuada, e síncope sem causa. Em pacientes com $>$ 16 anos, a estimativa de risco de cinco anos pode ser considerada para tomada de decisão compartilhada com familiares e o paciente. TV não sustentada frequentes, mais duradoura e com FC mais elevada devem receber mais importância. TV=taquicardia ventricular, FV=fibrilação ventricular, RMC=ressonância magnética cardíaca, MS=morte súbita, FEVE=fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

≤ 50%), não fazem parte do escore de risco, sendo que o impacto real dessas variáveis ainda não foi totalmente elucidado. A presença de extenso RT pela RMC, ocorrendo em diversos segmentos miocárdicos está associada com aumento do risco de arritmias ventriculares fatais, o que está presente independente do padrão e da localização do RT.^{19,20,24} Dados emergentes apontam que a RT acometendo ≥ 15% da massa do VE apresentam risco significativamente maior para MS.²⁰ Apesar disso, diversos diferentes métodos para quantificar o RT estão disponíveis (método do desvio padrão, método de planimetria manual e método “full width at half maximum (FWHM)”,²⁵ sendo que ainda não existe consenso de qual seria o método mais adequado de ser aplicado na MCH. A forte associação observada entre a presença de RT e TVNS nos pacientes com MCH reforça a utilidade da RMC para identificar lesão miocárdica estrutural. Por outro lado, a presença de TVNS identificada na monitorização de 24-58 hs, sobretudo em adultos e quando apresentar frequência cardíaca elevada, está associada com aumento do risco de MS.^{6,8} Apesar disso a associação do RT pela RMC com o aumento do risco de MS em crianças com MCH ainda não foi completamente estabelecido. Enquanto pelo menos metade das crianças mais velhas e adolescentes podem apresentar RT, poucos estudos confirmaram o seu poder prognóstico nessa população.

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Atualmente, o tratamento dos pacientes com MCH consiste em: manejo farmacológico empírico de primeira linha com os β-bloqueadores sem efeito vasodilatador naqueles com estenose subaórtica; e manejo de arritmias, redução da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo e tratamento de angina em pacientes sintomáticos sem obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE).²⁶ A evolução no conhecimento fisiopatológico da MCH associado ao desenvolvimento tecnológico no campo da análise genética vem permeando o racional para novas estratégias terapêuticas. Além disso, um novo foco tem sido a prevenção do aparecimento da hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e fibrose ventricular, antes pouco explorado.

Os inibidores do eixo renina angiotensina aldosterona, como os IECA, BRA e os anti mineralocorticóides, são medicamentos que podem ser utilizados, em adição aos β-bloqueadores para o tratamento da MCH associada a insuficiência cardíaca com FEVE ≤ 50% e sem obstrução da VSVE.²⁶ Outra possibilidade que vem sendo estudada é o uso dessas medicações em indivíduos genótipos positivos-fenótipos negativos, na tentativa de impedir a hipertrofia cardíaca. Nesse intuito, existe um estudo andamento para testar o uso Valsartana no tratamento precoce.²⁷

O Mavacamten é um inibidor alostérico seletivo da ATPase da miosina cardíaca que reduz a formação de pontes cruzadas de actina-miosina e conseqüentemente, a contratilidade, melhorando o balanço energético do miocárdio. Estudo fase 3, multicêntrico, randomizado, duplo cego e placebo controlado em pacientes com MCH sintomáticos com obstrução da VSVE evidenciou uma redução do gradiente de VSVE, aumento do pico de VO₂ e melhora dos sintomas, acompanhada por uma redução nas concentrações séricas de NTproBNP e Troponina I.²⁸

Uma medicação comum na prática clínica é o Diltiazem,

um bloqueador não di-hidropiridínico dos canais de Ca²⁺ tipo L indicado como terapêutica de segunda linha para alívio sintomático nos pacientes com MCH e obstrução da VSVE, dada a sua menor eficácia comparativamente com β-bloqueadores.¹ Além disso, parece haver efeito da medicação com diminuição das dimensões da cavidade do ventrículo esquerdo, o que sugere um efeito benéfico do fármaco na história natural da doença. Dessa forma, o Diltiazem poderá ser útil na prevenção da expressão fenotípica da MCH em indivíduos geneticamente predispostos, especificamente na mutação MYBPC3, mais necessita de maior evidência para ser incorporado na prática clínica com essa finalidade.^{29,30}

A trimetazidina, um inibidor da β-oxidação de ácidos graxos, apresentaria um potencial benefício no metabolismo energético dos cardiomiócitos dos pacientes com MCH. No entanto, ensaio clínico randomizado, cego e placebo controlado foi realizado e a trimetazidina não demonstrou melhoria do consumo máximo de O₂ ou na distância percorrida aos seis minutos em doentes com MCH não obstrutiva sintomática.³¹

Outra medicação recentemente estudada foi a N-acetilcisteína. Sabe-se que o stress oxidativo contribui para o fenótipo da MCH, promovendo fibrose intersticial, apoptose de cardiomiócitos, disfunção celular e remodelamento cardíaco.³² Dessa forma, o efeito antioxidante da N-acetilcisteína poderia ser benéfica. Então, o estudo HALT-HCM (Hypertrophy Regression With N-Acetylcysteine in Hypertrophic Cardiomyopathy), procurou avaliar o efeito da N-acetilcisteína na reversão da hipertrofia ventricular esquerda e fibrose intersticial na MCH, porém não houve benefício da medicação.³³

A terapêutica genética é uma estratégia com grande potencial, porém ainda sem estudos em humanos. Diversas técnicas têm sido testadas, como: a indução da expressão de uma proteína sarcomérica funcional,^{34,35} administração de oligonucleótidos antissense através de vetores virais para a remoção do éxon da mutação,³⁶ e administração de RNAi (ácido ribonucleico de interferência), através de vetores virais para silenciar as mutações associadas à MCH.³⁷ Estas abordagens terapêuticas demonstraram resultados animadores, porém ainda estão em fases iniciais de avaliação, sem indicação de uso até o momento.

FIBRILAÇÃO ATRIAL

A incidência de FA na MCH foi inferida a partir de dados observacionais em aproximadamente 25% dos pacientes.³⁸ A frequência de paroxismos de fibrilação atrial sintomática pode ser reduzida com o uso de drogas antiarrítmicas (por exemplo, amiodarona ou sotalol), ablação por cateter ou procedimento de maze combinadas com miectomia.^{39,40}

Em relação à anticoagulação, nos pacientes com MCH e fibrilação atrial clínica, a anticoagulação é recomendada independente do escore CHA₂DS₂-VASc. Os anticoagulantes orais diretos (DOACs) são a primeira linha atualmente enquanto os antagonistas da varfarina são a segunda opção.⁵ Uma análise retrospectiva de um banco de dados mostrou que, após um acompanhamento médio de 0,56 ano, as taxas de incidência de eventos tromboembólicos foram semelhantes em pacientes com MCH tratados com DOACs ou varfarina; no entanto, houve uma tendência em redução de hemorragia intracraniana, acidente vascular cerebral hemorrágico e sangramento grave.⁴¹

REDUÇÃO SEPTAL

A abordagem invasiva através da redução septal é geralmente reservado para pacientes com obstrução da VSVE cujos sintomas não são aliviados por terapia medicamentosa e prejudicam a qualidade de vida, consistente com classe funcional III ou IV da NYHA.⁵ Tanto a miectomia cirúrgica, quanto a ablação septal alcoólica evoluíram e são seguras, com mortalidade < 1% e alto índice de sucesso.⁴²⁻⁴⁴ Estudos recentes também demonstraram que a ressecção do músculo septal não predispõe à progressão para fase final de doença, caracterizada por disfunção sistólica, assim como não causa arritmias ventriculares tardias relacionadas à cicatriz septal.^{44,45} A ablação septal alcoólica está associada a maior risco de bloqueio de condução exigindo marca-passo permanente em comparação com miectomia cirúrgica e maior necessidade de intervenção repetida devido à obstrução residual, porém a sobrevida em médio prazo é semelhante à de pacientes submetidos à miectomia cirúrgica.⁴⁶

EXERCÍCIO FÍSICO

Diretrizes anteriores possuíam recomendação contrária a participação na maioria dos esportes competitivos para

pacientes com MCH com base nos dados observacionais de que esta é a principal doença de base relacionada com MSC entre atletas.²⁶ Porém, dados recentes demonstraram uma carga semelhante de arritmias ventriculares em pacientes com MCH envolvidos em esportes competitivos em comparação com aqueles que não o fazem.^{47,48} Embora o risco de MSC possa ser aumentado para pacientes com MCH participando de esportes competitivos de intensidade moderada a alta, definir precisamente esse risco para qualquer paciente com MCH não é possível.^{49,50} A recomendação atual é que a atividade física recreacional leve a moderada deve ser incentivada, enquanto que para atividade física intensa, uma avaliação extensa do caso deve ser realizada para avaliar os riscos inerentes à prática esportiva.⁵

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

- Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res*. 2017;121(7):749-70.
- Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, Spirito P, Olivetto I, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(1):83-99.
- Maron BJ. Clinical Course and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379(7):655-68.
- Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, Maron MS. How Hypertrophic Cardiomyopathy Became a Contemporary Treatable Genetic Disease With Low Mortality: Shaped by 50 Years of Clinical Research and Practice. *JAMA Cardiol*. 2016;1(1):98-105.
- Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2020;142(25):e558-e631.
- Maron MS, Rowin EJ, Wessler BS, Mooney PJ, Fatima A, Patel P, et al. Enhanced American College of Cardiology/American Heart Association Strategy for Prevention of Sudden Cardiac Death in High-Risk Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *JAMA Cardiol*. 2019;4(7):644-57.
- O'Mahony C, Jichi F, Ommen SR, Christiaans I, Arbustini E, Garcia-Pavia P, et al. International External Validation Study of the 2014 European Society of Cardiology Guidelines on Sudden Cardiac Death Prevention in Hypertrophic Cardiomyopathy (EVIDENCE-HCM). *Circulation*. 2018;137(10):1015-23.
- O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J*. 2014;35(30):2010-20.
- Dimitrow PP, Chojnowska L, Rudzinski T, Piotrowski W, Ziolkowska L, Wojtarowicz A, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: old risk factors re-assessed in a new model of maximalized follow-up. *Eur Heart J*. 2010;31(24):3084-93.
- Spirito P, Bellone P, Harris KM, Bernabo P, Bruzzi P, Maron BJ. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;342(24):1778-85.
- Maron BJ, Spirito P, Shen WK, Haas TS, Formisano F, Link MS, et al. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA*. 2007;298(4):405-12.
- Ostman-Smith I, Wettrell G, Keeton B, Holmgren D, Ergander U, Gould S, et al. Age- and gender-specific mortality rates in childhood hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2008;29(9):1160-7.
- Miron A, Lafreniere-Roula M, Steve Fan CP, Armstrong KR, Dragulescu A, Papaz T, et al. A Validated Model for Sudden Cardiac Death Risk Prediction in Pediatric Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2020;142(3):217-29.
- Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, Link MS, Lesser JR, Chan RH, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy in Adulthood Associated With Low Cardiovascular Mortality With Contemporary Management Strategies. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(18):1915-28.
- Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, Haas TS, Chan RH, Udelson JE, et al. Risk stratification and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy >=60 years of age. *Circulation*. 2013;127(5):585-93.
- Vriesendorp PA, Schinkel AF, Van Cleemput J, Willems R, Jordaens LJ, Theuns DA, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in hypertrophic cardiomyopathy: patient outcomes, rate of appropriate and inappropriate interventions, and complications. *Am Heart J*. 2013;166(3):496-502.
- Rickers C, Wilke NM, Jerosch-Herold M, Casey SA, Panse P, Panse N, et al. Utility of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2005;112(6):855-61.
- Maron MS, Lesser JR, Maron BJ. Management implications of massive left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy significantly underestimated by echocardiography but identified by cardiovascular magnetic resonance. *Am J Cardiol*. 2010;105(12):1842-3.
- Weng Z, Yao J, Chan RH, He J, Yang X, Zhou Y, et al. Prognostic Value of LGE-CMR in HCM: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(12):1392-402.

20. Chan RH, Maron BJ, Olivetto I, Pencina MJ, Assenza GE, Haas T, et al. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2014;130(6):484-95.
21. Norrish G, Ding T, Field E, Ziolkowska L, Olivetto I, Limongelli G, et al. Development of a Novel Risk Prediction Model for Sudden Cardiac Death in Childhood Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM Risk-Kids). *JAMA Cardiol*. 2019;4(9):918-27.
22. Bos JM, Maron BJ, Ackerman MJ, Haas TS, Sorajja P, Nishimura RA, et al. Role of family history of sudden death in risk stratification and prevention of sudden death with implantable defibrillators in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2010;106(10):1481-6.
23. O'Mahony C, Tome-Esteban M, Lambiase PD, Pantazis A, Dickie S, McKenna WJ, et al. A validation study of the 2003 American College of Cardiology/European Society of Cardiology and 2011 American College of Cardiology Foundation/American Heart Association risk stratification and treatment algorithms for sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2013;99(8):534-41.
24. Mentias A, Raeisi-Giglou P, Smedira NG, Feng K, Sato K, Wazni O, et al. Late Gadolinium Enhancement in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and Preserved Systolic Function. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(8):857-70.
25. Flett AS, Hasleton J, Cook C, Hausenloy D, Quarta G, Ariti C, et al. Evaluation of techniques for the quantification of myocardial scar of differing etiology using cardiac magnetic resonance. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(2):150-6.
26. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cechi F, Charon P, et al. 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733-79.
27. Ho CY, McMurray JJV, Cirino AL, Colan SD, Day SM, Desai AS, et al. The Design of the Valsartan for Attenuating Disease Evolution in Early Sarcomeric Hypertrophic Cardiomyopathy (VANISH) Trial. *Am Heart J*. 2017;187:145-55.
28. Olivetto I, Orezziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLO-RER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396(10253):759-69. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31792-X. Epub 2020 Aug 29. Erratum in: *Lancet*. 2020;396(10253):758. PMID: 32871100.
29. Ho CY, Lakdawala NK, Cirino AL, Lipschultz SE, Spartks E, Abbasi AS, et al. Diltiazem treatment for pre-clinical hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers: a pilot randomized trial to modify disease expression. *JACC Heart Fail*. 2015;3(2):180-88.
30. Lehman SJ, Tal-Grinspan L, Lynn ML, Strom J, Benitez GE, Anderson ME, et al. Chronic Calmodulin-Kinase II Activation Drives Disease Progression in Mutation-Specific Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2019;139(12):1517-29.
31. Coats CJ, Pavlou M, Watkinson OT, Protonotarios A, Moss L, Hyland R, et al. Effect of Trimetazidine Dihydrochloride Therapy on Exercise Capacity in Patients With Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2019;4(3): 230-5.
32. Takimoto E, Kass DA. Role of oxidative stress in cardiac hypertrophy and remodeling. *Hypertension*. 2007;49(2): 241-8.
33. Marian AJ, Tan Y, Li L, Chang J, Syrris J, Hessabi M, et al. Hypertrophy Regression With N-Acetylcysteine in Hypertrophic Cardiomyopathy (HALT-HCM): A Randomized, Placebo-Controlled Double-Blind Pilot Study. *Circ Res*. 2018;122(8):1109-18.
34. Mearini G, Stimpel D, Geertz B, Weinberg F, Kramer E, Schlossarek S, et al. Mybpc3 gene therapy for neonatal cardiomyopathy enables long-term disease prevention in mice. *Nat Commun*. 2014;5:5515
35. Prondzynski M, Krämer E, Laufer SD, Shibamiya A, Pless O, Flenner F, et al. Evaluation of MYBPC3 trans-Splicing and Gene Replacement as Therapeutic Options in Human iPSC-Derived Cardiomyocytes. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2017;7:475-86.
36. Gedicke-Hornung C, Behrens-Gawlik V, Reischmann S, Geertz B, Stimpel D, Weinberger F, et al. Rescue of cardiomyopathy through U7snRNA-mediated exon skipping in Mybpc3-targeted knock-in mice. *EMBO Mol Med*. 2013;5(7):1128-45.
37. Jiang J, Wakimoto H, Seidman JG, Seidman CE. Allele-specific Silencing of Mutant Myh6 Allele in Mice Suppresses Hypertrophic Cardiomyopathy. *Science*. 2013; 342:111-4.
38. Guttman OP, Rahman MS, O'Mahony C, Anastasakis A, Elliott PM. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart*. 2014;100(6): 465-72.
39. Borer JS, Atar D, Marciniak T, Kim MH, Serebruany V. Atrial Fibrillation and Stroke in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy: Important New Insights. *Thromb Haemost*. 2019;119(3):355-57.
40. Rowin EJ, Hausvater A, Link MS, Abt P, Gionfriddo W, Wang W, et al. Clinical Profile and Consequences of Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2017;136(25):2420-36.
41. Noseworthy PA, Yao X, Shah ND, Gersh BJ. Stroke and bleeding risks in NOAC and Warfarin-Treated patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67(25): 3020-21.
42. Maron BJ, Dearani JA, Ommen SR, Maron MS, Schaff HV, Nishimura RA, et al. Low Operative Mortality Achieved With Surgical Septal Myectomy: Role of Dedicated Hypertrophic Cardiomyopathy Centers in the Management of Dynamic Subaortic Obstruction. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(11):1307-08.
43. Nguyen A, Schaff HV, Nishimura RA, Dearani JA, Geske JB, Lahr BD, et al. Does septal thickness influence outcome of myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018; 53(3): 582-9.
44. Batzner A, Pfeiffer B, Neugebauer A, Aicha D, Blank C, Seggewiss H. Survival After Alcohol Septal Ablation in Patients With Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(24):3087-94.
45. Rowin EJ, Maron BJ, Carrick RT, Patel PP, Koethe B, Wells S, et al. Outcomes in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and Left Ventricular Systolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(24): 3033-43.
46. Nguyen A, Schaff HV, Hang D, Nishimura RA, Geske JB, Dearani JA, et al. Surgical myectomy versus alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: A propensity score-matched cohort. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;157(1):306-15.e3.
47. Lampert R, Olshansky B, Heidbuchel H, Lawless C, Saarel E, Ackerman M, et al. Safety of sports for athletes with implantable cardioverter-defibrillators: long-term results of a prospective multinational registry. *Circulation*. 2017;135(23):2310-2.
48. Deigaard LA, Haland TF, Lie OH, Ribe M, Bjune T, Leren IS, et al. Vigorous exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2018;250:157-63.
49. Pelliccia A, Lemme E, Maestrini V, Di Paolo FM, Picicchio C, Di Giola G, et al. Does sport participation worsen the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy? Clinical outcome of hypertrophic cardiomyopathy in athletes. *Circulation*. 2018;137(5):531-3.
50. Turkowski KL, Bos JM, Ackerman NC, Rahatgi Ram K, Ackerman MJ. Return-to-play for athletes with genetic heart diseases. *Circulation*. 2018;137(10):1086-8.

AMILOIDOSE CARDÍACA: AINDA UMA DOENÇA RARA?

CARDIAC AMYLOIDOSIS: STILL A RARE DISEASE?



Clique para acessar
o Podcast



Clique para acessar
o Vídeo

Ibraim Masciarelli Pinto^{1,2}
Paola Emanuella Poggio
Smanio^{1,2}
Andrea de Andrade Vilela^{1,2}
Priscila Cestari Quagliato¹
Ely Medeiros Vieira
Segundo Neto^{1,2,4}
Luiz Antônio Vasconcelos^{1,3}
Liria Maria Lima da Silva^{1,3}

1. Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia do Estado de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.
2. Grupo Fleury. São Paulo, SP, Brasil.
3. Hospital Israelita Albert Einstein. São Paulo, SP, Brasil.
4. Dimen Medicina Nuclear. São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
Ibraim Masciarelli Pinto
Avenida Dante Pazzanese número 500
São Paulo, SP, Brasil.
ibraim.pinto@gmail.com

RESUMO

A amiloidose cardíaca é uma doença infiltrativa caracterizada pelo depósito extracelular de proteínas conhecidas como fibrilas de amiloide em diferentes tecidos, como coração, sistema nervoso e trato gastrointestinal. Existem mais de 30 tipos de proteínas amiloidogênicas, mas apenas nove podem se depositar no tecido cardíaco. Duas, em particular, são responsáveis por 98% dos casos de amiloidose cardíaca: a imunoglobulina de cadeia leve envolvida na fisiopatogênese da amiloidose por cadeias leves (AL) e a transtirretina (ATTR) em suas formas hereditária e selvagem. O depósito dessas fibrilas de amiloide ocorre nas valvas cardíacas, septo interatrial, átrios e, principalmente, no miocárdio promovendo um aumento de sua espessura, disfunção diastólica em graus progressivos e insuficiência cardíaca. Quando há depósito em outros tecidos, o que é frequente, ocorrem sintomas extracardíacos, tais como neuropatia periférica, síndrome do túnel do carpo e manifestações gastrointestinais. A presença desses achados, associados a alterações sugestivas nos exames complementares deve sempre chamar a atenção para a possibilidade dessa enfermidade. O desenvolvimento de novas opções terapêuticas tornou mais premente a necessidade de diagnóstico precoce, graças aos avanços dos métodos complementares, como a ecocardiografia, a ressonância nuclear magnética e a cintilografia com pirofosfato marcado com tecnécio 99 metaestável, prescindindo na maioria dos casos da realização de biópsia.

Descritores: Amiloidose; Amiloidose Primária Sistêmica; Amiloidose por Cadeia Leve; Neuropatia Amiloides Familiares

ABSTRACT

Cardiac amyloidosis is an infiltrative disease characterized by extracellular protein deposits known as amyloid fibrils in different tissues such as the heart, nervous system and gastrointestinal tract. There are more than 30 amyloidogenic proteins, but only nine types can be deposited in cardiac tissue. Two types in particular are responsible for 98% of cases of cardiac amyloidosis: light chain immunoglobulin, involved in the pathophysiology of light chain amyloidosis (AL), and transthyretin (ATTR), in its hereditary and wild-type forms. The deposition of amyloid fibrils occurs in the heart valves, interatrial septum, atria and mainly in the myocardium, promoting an increase in their thickness, diastolic dysfunction in progressive degrees and heart failure. When there are deposits in other tissues, which occurs frequently, extracardiac symptoms, such as peripheral neuropathy, carpal tunnel syndrome and gastrointestinal manifestations occur. The presence of these findings, associated with suggestive changes in the complementary exams, should always draw attention to the possibility of this disease. The development of new therapeutic options has made the need for an early diagnosis more urgent, and in most cases, thanks to advances in complementary methods, such as echocardiography, nuclear magnetic resonance and pyrophosphate scintigraphy using metastable technetium 99, a biopsy is not required.

Keywords: Amyloidosis; Primary Systemic Amyloidosis; Light Chain Amyloidosis; Amyloid Neuropathies, Familial

INTRODUÇÃO

O termo amiloidose cardíaca (AC) faz referência a uma cardiomiopatia infiltrativa resultante do depósito patológico de compostos proteicos no interstício e que, por sua vez, causarão anormalidades na função ventricular e o surgimento de arritmias.¹ Por muito tempo considerada condição rara, a

prática atual sugere que se trata de causa subestimada de insuficiência cardíaca, redução de qualidade de vida e de morte cardíaca.² Existem diferentes condições que podem levar ao depósito anormal de proteínas no coração, a maioria muito rara, mas a prevalência de alguns subtipos em especial tem aumentado muito e serão abordados neste artigo, que

revisará, as manifestações clínicas, o diagnóstico que mencionará alguns dos tratamentos recentemente introduzidos na prática clínica.

TIPOS DE AMILOIDOSE

Existem mais de vinte tipos de proteína amiloide que podem se depositar nos tecidos cardíacos, mas a maioria dos casos ocorre por depósito anormal das proteínas de cadeia leve ou da transtirretina, e exatamente por este motivo, várias terapêuticas têm sido desenvolvidas para abordar estas condições específicas.^{2,3}

Amiloidose de cadeia leve

Proteínas de cadeia leve (assim como, as proteínas de cadeia pesada) são parte de diferentes anticorpos produzidos por plasmócitos da medula óssea. Quando parte destas células se clonam, que em essência corresponde a um comportamento maligno, tanto anticorpos, quanto cadeias leves de proteína são produzidas em excesso. As consequências deste processo podem ser: mieloma, quando as células infiltram porção significativa da medula óssea; gamopatia monoclonal de significado incerto (GMSI), ou ainda; amiloidose de cadeia leve (AL), quando a cadeia leve produzida tem propensão a se desdobrar em cadeias plissadas betas, podendo se depositar em diferentes tecidos do corpo.^{1,4}

O comprometimento cardíaco é o resultado da deposição destas cadeias protéicas no espaço extracelular, embora estudos atuais sugiram que estes compostos possam também ter efeito cardiotóxico direto. Pode ocorrer infiltração de proteínas anormais, não apenas no coração, mas em quase todos os órgãos do corpo, de forma simultânea ou isolada.

A presença de imunoglobulinas de cadeias leves no soro e na urina é parte fundamental do diagnóstico, contudo, a contribuição de exames de imagem será revista ao longo de outras seções deste artigo.^{1,4}

Amiloidose transtirretina

A transtirretina é uma proteína abundante na circulação, produzida pelo fígado e que exerce função biológica de transportar tiroxina e retinol. Normalmente, encontra-se na sua forma homotetrâmera, podendo haver pequenas quantidades na forma monomérica. Em condições relacionadas a idade ou de etiologia ainda não totalmente esclarecida, conhecida como forma selvagem (ATTRs) ou por mutações genéticas (forma hereditária - ATTRh) pode haver a formação excessiva de proteínas com dobramento errôneo, e deposição extracelular de fibrilas amiloides em órgãos como coração e sistema nervoso. O acometimento cardíaco tem frequente associação com a síndrome do túnel do carpo e algumas desordens músculo esquelética.^{1,4}

O padrão ouro para o diagnóstico da AC ainda é biópsia miocárdica corada pelo vermelho do congo (birrefringência verde sob luz polarizada), mas esta não permite a identificação do tipo de amiloidose. Para tal, se faz necessária a associação da espectrometria de massa, uma técnica de dissecação proteica, infelizmente ainda pouco disponível e de elevado custo no Brasil, ou ainda a imunohistoquímica. O diagnóstico também pode ser confirmado pela presença de achados compatíveis com AC ao ecocardiograma e/ou ressonância cardíaca descritos adiante, associados a

uma biópsia de sítio periférico positiva. Mas na atualidade, a possibilidade de confirmação de forma não invasiva através da associação de exames de imagem e dados laboratoriais trouxe maior comodidade diagnóstica ao cenário da AC.⁵

PREVALÊNCIA

Mais de 95% dos casos de AC são da forma AL e ATTR. A forma AL é considerada rara, com relatos históricos apontando a incidência de 2500 a 5000 casos novos por ano nos Estados Unidos,⁶ mas dados mais recentes esta teria aumentado para cerca de 12000 novos casos ao ano no mesmo país. Destes, 30 a 50% dos casos exibem comprometimento miocárdico; e de 10 a 15% tem associação com mieloma múltiplo.⁷

A taxa de prevalência da forma ATTR, por outro lado, vem passando por mudanças ainda mais acentuadas, poucos dados confiáveis estão disponíveis. Estudos suecos sugerem incidência de dois casos por milhão de habitantes. Levantamentos americanos indicam até 10% dos casos de ATTR em portadores de estenose aórtica grave com idade de 75 anos ou mais e em cerca de 13% dos pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. Em idosos com este quadro, a taxa de diagnóstico de ATTR pode chegar a 32%.^{3,7}

QUANDO SUSPEITAR DE AC?

O fenótipo cardíaco mais prevalente da amiloidose é sem dúvida a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFep).⁸ A AC é caracterizada pelo aumento da espessura da parede ventricular, devido ao depósito extracelular da proteína amiloide. Assim, o termo “hipertrofia”, apesar de corriqueiro, deve ser desencorajado no contexto da AC, uma vez que seu conceito patológico implica no aumento do volume do miócito e não à simples alteração da medida do músculo cardíaco.⁹ Os sintomas clássicos de insuficiência cardíaca (IC) tanto esquerda quanto direita habitualmente estão presentes: dispneia progressiva aos esforços, ortopneia, edema de membros inferiores, hepatomegalia, estase jugular, associados aos marcadores bioquímicos de IC aumentados como o peptídeo natriurético atrial e suas frações (BNP e NT-proBNP). Também há aumento dos marcadores de lesão cardíaca como a troponina. A disfunção sistólica do ventrículo esquerdo instala-se nas fases mais avançadas da doença.

O sistema de condução também pode ser afetado, sendo taquiarritmias frequentes, particularmente a fibrilação atrial, intimamente relacionada à disfunção atrial decorrente tanto do depósito amilóide como da elevação pressórica fruto da alteração diastólica acima descrita. Fenômenos embólicos devem ser uma preocupação nos portadores de AC. O depósito amilóide ao redor da microvasculatura coronária também pode resultar em angina e, mais raramente, infarto mesmo com coronárias epicárdicas normais.¹⁰

As válvulas cardíacas podem apresentar-se espessadas na AC. A associação entre a estenose valvar aórtica e AC (sobretudo na forma ATTR) vem sendo cada vez mais estudada, especialmente nas situações de baixo fluxo e baixo gradiente. Classicamente a estenose aórtica com este padrão já era associada com pior prognóstico, mas até esta associação foi descrita mais recentemente.¹¹ A Tabela 1 resume as principais manifestações cardiovasculares da AC.

As manifestações extracardíacas da amiloidose (Tabela 2)

Tabela 1. Genótipos mais comuns da ATTR (adaptado de Kittleson et al).³⁹

	Idade de Manifestação	Distribuição de Gênero	Nacionalidade	Envolvimento Cardíaco	Outras Manifestações
ATTRh (pVal50Met)	Precoce, < 30 anos	F>M	Portugueses, suecos, japoneses	Sistema de Condução, IC menos frequente	Neuropatia periférica, disautonomia
ATTRh (pVal50Met)	Tardia, >50 anos	F>M	Portugueses, suecos, japoneses	Sistema de Condução, IC menos frequente	Neuropatia periférica, disautonomia
ATTRh (pVal142Le)	60-65 anos (> idade nas mulheres)	Desconhecida	Afroamericanos	Comum	Neuropatia periférica, Sd túnel do carpo
ATTRs	70-75 anos	M>F	Desconhecido	Comum	Sd Túnel do Carpo, estenose canal espinal, Ruptura espontânea do tendão do bíceps

ATTR: amiloidose cardíaca por transtirretina. "Early onset": início precoce dos sintomas. "Late onset": início tardio dos sintomas. ATTRh: amiloidose cardíaca por transtirretina hereditária. ATTRs: amiloidose cardíaca por transtirretina selvagem. F: feminino. M: masculino. IC: insuficiência cardíaca. Sd: síndrome. pVal50Met: mutação: troca do aminoácido Valina por Metionina na posição 50. pVal142Le: troca do aminoácido Valina por Isoleucina na posição 142.

Tabela 2. Resumo dos sinais de alerta ("red flags") para suspeita de AC. (Adaptado de Van-Khue Ton et al)⁴¹

Categoria	Achados
História	IC com início > 60 anos, história familiar de IC inexplicada, neuropatia periférica, síndrome túnel do carpo, coagulopatia inexplicada
Exame Físico	Hipotensão ortostática, macroglossia, atrofia da musculatura tenar/hipotênar, hematomas, púrpuras
Medicações	Intolerância à vasodilatadores/betabloqueador
Eletrocardiograma	Baixa voltagem, discrepância entre os achados do ECG (sem sinais de sobrecarga de VE) e do ECO/RNM (aumento da espessura miocárdica), FA/Flutter, alteração de condução/bloqueios não explicados, padrão pseudo infarto
Ecocardiograma	Aumento da espessura ventricular e septo atrial, dilatação biatrial, disfunção diastólica restritiva, derrame pericárdico, alterações típicas no strain longitudinal segmentar, aspecto "granuloso/brilhante" do miocárdio
Ressonância Magnética	Aumento da espessura ventricular e septo atrial, dilatação biatrial, derrame pericárdico, realce tardio subendocárdico difusa/transmural, alteração cinética do gadolínio, aumento do volume extracelular (mapa T1)

IC: insuficiência cardíaca. Sd: síndrome. ECG: eletrocardiograma. HVE: hipertrofia ventricular esquerda. ECO: ecocardiograma. RM: ressonância magnética cardíaca. FA: fibrilação atrial.

dependem do padrão de distribuição dos seus depósitos. A AL possui padrão metastático de infiltração orgânica pela proteína amilóide, caracterizado depósitos em múltiplos sistemas, assim o paciente apresenta sintomas mais evidentes da doença como a presença de macroglossia, coagulopatia, púrpura periorbitária, depósitos cutâneos, neuropatia periférica, infiltração hepática, pulmonar e renal (caracterizando a insuficiência renal com proteinúria). Por este motivo, as biópsias de tecido periférico neste tipo de amiloidose possuem maior positividade (cerca de 79% versus 12% na amiloidose por

transtirretina).¹² Mas a infiltração cardíaca que acontece em mais da metade dos pacientes, sem dúvida é a responsável pela elevada mortalidade da AL, que gira em torno de 25% nos primeiros 90 dias do diagnóstico.¹⁰ A lesão miocárdica não está relacionada somente aos depósitos de amilóide, mas também à toxicidade direta dos anticorpos de cadeia leve. Por isso, é necessário excluir AL na sequência diagnóstica de qualquer suspeita clínica de AC (ver organograma diagnóstico). Esta avaliação deve ser feita pela pesquisa dos anticorpos de cadeia leve através da imunofixação sérica e urinária (a eletroforese não associada à imunofixação não é recomendada); e da avaliação da relação entre as frações kappa (k) e lambda (l), mais conhecida como *free light chains* (FLC). Valores de k/l menores que 0,29 ou maiores que 1,65 caracterizam a sua presença.¹³

Na ATTR existe há polarização dos depósitos de proteína amilóide nos sistemas cardiovascular e neurológico, e por este motivo sítios de biópsia periférica tem menor chance de identificar a infiltração.¹² A formação das fibrilas de transtirretina pode ser resultado de mutações genéticas, caracterizando a ATTR hereditária (ATTRh) ou de causa ainda desconhecida ATTR selvagem (ATTRs). A neuropatia amiloidótica familiar (PAF) está relacionada à ATTRh mas a doença neurológica, apesar de mais prevalente nesta, pode estar presente na ATTRs ou na AL. Trata-se de neuropatia sensitivo-motora bilateral simétrica, rapidamente progressiva, cujas manifestações podem incluir parestesia nas fases iniciais, com o surgimento de progressivas queixas motoras e disautônomicas tais como síncope, hipotensão ortostática, disidrose, disfunção erétil ou problemas de motilidade gastrointestinal (períodos de diarreia intercalados com constipação, perda de peso não-intencional e empachamento por alteração na dinâmica de esvaziamento gástrico).¹⁴ A disautonomia pode se manifestar ainda como pseudonormalização da hipertensão e sensibilidade aumentada a doses baixas de vasodilatadores.

A avaliação genética, apesar de passível de ser realizada na AL (algumas mutações podem conferir pior prognóstico e direcionar terapia), é na ATTRh que ela se faz primordial. Por se tratar de uma doença autossômica dominante, mas com penetrância variável, sendo identificado um caso índice, o aconselhamento genético e investigação dos portadores da mutação nos familiares de primeiro grau é de suma

importância, considerando-se a necessidade de acompanhamento dos familiares assintomáticos, mas portadores da mutação. O tipo de mutação identificado pode direcionar o sistema de maior comprometimento pelos depósitos de transtirretina e definir prognóstico. A mutação pVal142Ile é mais prevalente na América e está presente em cerca de 3-4% do afro-americanos, geralmente se apresenta na forma de cardiopatia isolada com pouco comprometimento neurológico. A pVal50Met é a causa mais comum de ATTR na Europa e Japão e pode apresentar-se com um fenótipo misto (cardiológico e neurológico), e sua manifestação pode acontecer em idade mais jovem que o esperado na AC.¹⁰ A tabela 1 resume os genótipos da ATTR.

Algumas manifestações são comuns à ATTR e AL, tais como a síndrome do túnel do carpo. Outras tendinopatias são mais frequentes na ATTR (ruptura atraumática do tendão do bíceps ou estenose do canal espinal), e podem preceder em anos os demais sintomas de alerta. Alterações oculares são frequentes e devem ser procuradas ativamente, sendo as mais frequentes opacidades vítreas, anormalidades pupilares e dos vasos retinianos. A tabela 2 resume as principais manifestações de alerta (*red flags*) para suspeita de AC.¹⁴

MÉTODOS DE IMAGEM DIAGNÓSTICOS

Ecocardiograma

A ecocardiografia é considerada ferramenta fundamental para iniciar a avaliação uma vez feita a suspeita clínica de AC. Método capaz de identificar pacientes com maior probabilidade de apresentarem a doença e que, portanto, mereçam prosseguir a investigação.

Os achados ecocardiográficos que reforçam o diagnóstico de AC são: dilatação dos átrios, aumento concêntrico da espessura das paredes do ventrículo esquerdo, aspecto granular do miocárdio, aumento da espessura da parede livre do ventrículo direito (≥ 5 mm), presença de disfunção diastólica,

espessamento das valvas cardíacas, espessamento do septo interatrial e presença de derrame pericárdico.¹⁵ Embora nenhum destes achados seja patognomônico de AC, sua identificação simultânea eleva muito o grau de suspeição deste entidade.

A espessura de parede acima de 12 mm no ventrículo esquerdo é considerada *red flag* para a amiloidose,¹⁶ uma vez que a doença cursa, via de regra, com “falsa hipertrofia”, resultado da infiltração da proteína amiloide nas paredes do coração.

A ATTR, em comparação à AL, habitualmente apresenta maior espessura da parede ventricular. Contudo, o ecocardiograma contribui pouco para diferenciar os subtipos da doença.¹⁷

Por razões ainda não completamente esclarecidas, o depósito de proteína amiloide se faz nas fases iniciais de maneira predominante nos segmentos basais, progredindo posteriormente para os segmentos apicais do ventrículo esquerdo. A região de depósito preferencial inicial é a porção pósterobasal do septo interventricular, mimetizando neste aspecto a cardiomiopatia hipertrófica e tornando desafiadora a diferenciação dessas duas condições em alguns casos. Com a progressão da doença, o depósito torna-se mais disseminado e passa a haver padrão de aumento simétrico e concêntrico da espessura das paredes ventriculares.¹⁸

Com frequência, nos pacientes com AC, observa-se aspecto granular do miocárdio (figura 1) o que reflete a ecogenicidade aumentada, fruto da deposição amiloide no coração e que é usualmente descrita pelo termo inglês *sparkling* (brilhante, cintilante). Embora seja considerado achado característico, há relatos de que esteja presente apenas de 26 a 36% dos casos de AC.¹⁹ Há de se ressaltar, no entanto, que a aparência granular do miocárdio não é específica dos pacientes com essa doença, que também pode ser observada em casos de insuficiência renal ou cardiomiopatia hipertrófica, principalmente se for utilizado um recurso do aparelho chamado harmônica. Assim, para o aumento da especificidade do exame, o ideal é que a avaliação deste aspecto seja feita sem a utilização de harmônica.¹⁹

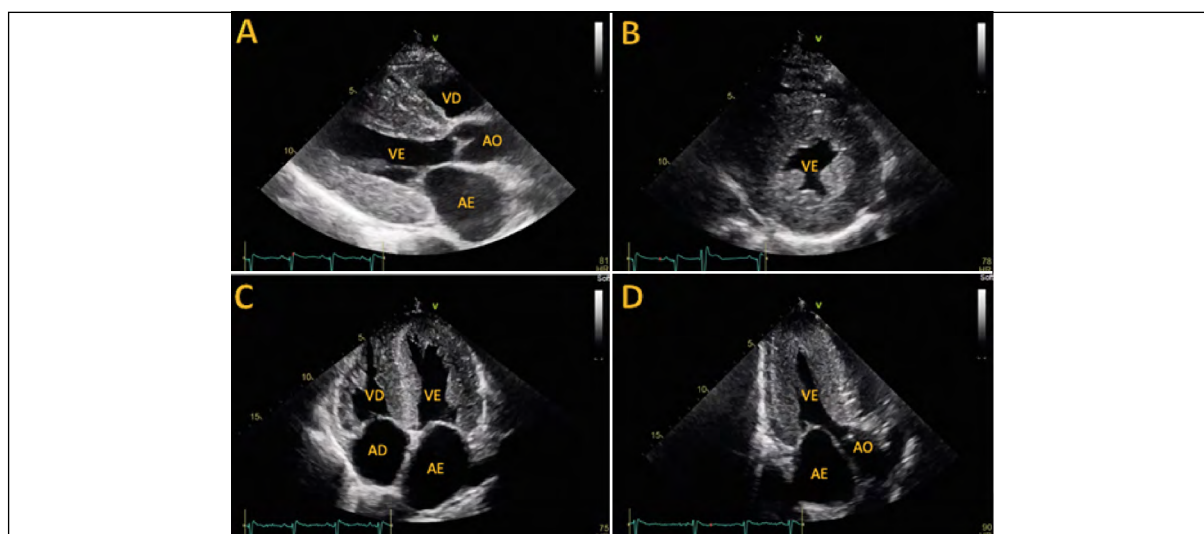


Figura 1. Imagens do ecocardiograma transtorácico de um paciente de 78 anos com o diagnóstico de amiloidose ATTR. A) Janela paraesternal longitudinal onde se observa o aumento importante da espessura das paredes do ventrículo esquerdo e o aspecto granular característico (*sparkling*). B) Janela paraesternal eixo curto onde se observa o aumento da espessura das paredes do ventrículo esquerdo e também dos músculos papilares. C) Janela apical quatro câmaras com aumento do volume dos átrios. O aumento da espessura ventricular também é observado no ventrículo direito. D) Janela apical três câmaras onde se percebe, novamente, o aumento difuso da espessura das paredes do ventrículo esquerdo com o aspecto granular do miocárdio (Fonte: arquivo pessoal dos autores)

A disfunção diastólica em graus variados de ambos os ventrículos está quase sempre presente, sendo considerado o achado ecocardiográfico mais precoce. A gravidade da disfunção diastólica está relacionada ao grau de infiltração amilóide no miocárdio.²⁰ Nas fases iniciais da doença observa-se padrão de alteração de relaxamento, sendo o padrão restritivo habitualmente presente nas fases mais avançadas. A redução das velocidades miocárdicas registradas pelo Doppler tecidual (onda e') em paciente com fração de ejeção preservada e aumento da relação E/e' também são consideradas alterações observadas já nas fases iniciais da doença.²¹

A elevação das pressões de enchimento no ventrículo esquerdo (relação E/e' maior que 14), decorrente da diminuição da complacência, leva ao aumento das dimensões do átrio esquerdo, e a elevação das pressões de enchimento do ventrículo direito (relação E/e' maior que 6) justifica a dilatação atrial direita e o aumento do diâmetro da veia cava inferior.

O espessamento das valvas cardíacas (>2 mm) é resultado do depósito amilóide no tecido valvar e pode comprometer o seu funcionamento resultando em insuficiência ou estenose. É observado maior espessamento valvar nos pacientes com ATTR quando comparados àqueles com AL. O envelhecimento populacional tem contribuído para o achado concomitante mais frequente de estenose aórtica em pacientes com AC. Estima-se que até 15% dos indivíduos com estenose aórtica e até 30% daqueles com estenose aórtica do subtipo baixo fluxo baixo gradiente apresentem AC associada.²²

Mais de 50% dos pacientes apresentam derrame pleural e/ou pericárdico e este último, quando presente, habitualmente é em grau discreto. O desenvolvimento de efusões pericárdicas e/ou pleurais nos doentes com amiloidose está relacionado a pior prognóstico e provavelmente tem origem multifatorial: (1) pode ser um sinal de IC; (2) refletir redução da pressão oncótica por níveis baixos de albumina sérica; (3) resultar de processo inflamatório causado pelo depósito de amilóide no miocárdio, no pericárdio ou na pleura.²³

Falk et al., demonstraram que a presença de aumento da espessura do septo interatrial (> 6 mm), especialmente quando associada ao aumento da ecogenicidade do miocárdio, possui elevada especificidade para o diagnóstico de AC.²⁴

O sinal 5-5-5 obtido a partir do Doppler tecidual, caracterizado por valores concomitantes inferiores a 5 cm/s das velocidades das ondas S' (sistólica), e' e a' é achado bastante sugestivo para o diagnóstico de amiloidose, mas que pode ser pouco sensível nas fases iniciais da doença.²⁵

A incorporação da avaliação da deformação miocárdica contribuiu de maneira valiosa para incrementar a especificidade da ecocardiografia no diagnóstico diferencial dos pacientes com aumento da espessura miocárdica.

Sun et al.,²⁶ compararam a deformação miocárdica (strain) avaliada por método *speckle tracking* em diferentes grupos de pacientes com aumento da espessura das paredes ventriculares em relação a indivíduos normais. Dentre os pacientes com aumento da espessura, observou-se que aqueles com AC apresentaram valor de strain longitudinal global (SLG) consideravelmente menor em relação aos demais (cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, hipertensão, estenose aórtica). Valores < 12% são considerados como limite para diferenciar amiloidose de outros diagnósticos.

Pacientes com hipertrofia ventricular secundária à estenose aórtica, hipertensão arterial sistêmica e cardiomiopatia hipertrófica podem, entretanto, apresentar valores de SLG tão baixos quanto os pacientes com amiloidose cardíaca, se houver redução da fração de ejeção. Neste contexto, outros parâmetros mais específicos, representados por índices descritos a seguir, são úteis para esta distinção. Phelan et al.,²⁷ compararam 55 pacientes portadores de AC com 30 pacientes com hipertrofia ventricular (15 com cardiomiopatia hipertrófica e 15 com hipertrofia secundária à estenose aórtica). Notaram que o SLG dos pacientes com AC muitas vezes assume padrão característico em que se há menor redução da deformidade miocárdica nos segmentos apicais e maior redução nos segmentos médios e basais, ao que se denomina padrão de *apical sparing*. (Figura 2) Neste trabalho, os autores observaram que índice de *apical sparing* com *cut off* de 1 permite diferenciar os pacientes com AC de outras causas de aumento da espessura ventricular com sensibilidade de 93% e especificidade de 82% e área sob a curva ROC de 0.94, ou seja, é índice que fornece elevado poder discriminativo. O cálculo do índice de *apical sparing* é obtido a partir da divisão da média do strain segmentar relacionado a parede apical (numerador) pela média do strain segmentar relacionado aos segmentos médios e basais das demais paredes (denominador). Valores acima de 1 (como descrito acima) são sugestivos de AC.

Índice de Apical Sparing:

$$\frac{\text{Média do strain dos segmentos apicais}}{\text{Média do strain dos segmentos basais + Média do strain dos segmentos médios}}$$

Pagourelas et al.,²⁸ estudaram retrospectivamente 75 pacientes, 35 com AC comprovada por biópsia, 20 com cardiomiopatia hipertrófica e 20 controles saudáveis. Os autores observaram que a relação entre a FEVE e o SLG que de acordo com a literatura costuma ser de três em corações normais ou dilatados e habitualmente pouco maior que três em pacientes com aumento da espessura

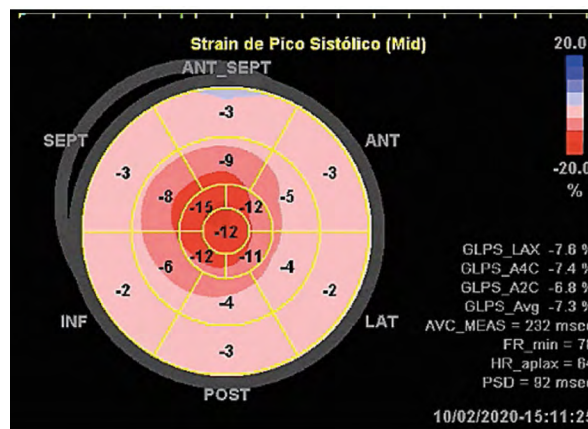


Figura 2. Análise do strain global longitudinal do ventrículo esquerdo por *speckle tracking* onde é possível observar a redução mais acentuada da deformação miocárdica nos segmentos basais e médios, com redução em menor grau nos segmentos apicais (padrão de *apical sparing*) (Fonte: arquivo pessoal dos autores)

miocárdica; nos pacientes com amiloidose esse valor era mais alto quando comparado aos demais. Este novo índice FEVE dividido pelo SLG é o parâmetro ecocardiográfico com maior sensibilidade (91.7%) e especificidade (89.7%) para o diagnóstico de amiloidose.

Índice de fração de ejeção/*strain*:

Fração de Ejeção (%)
Strain Longitudinal Global (%)

Ressonância magnética

A ressonância magnética (RM) é método no qual as imagens são feitas a partir da interação de um potente campo magnético com os átomos de hidrogênio no interior do organismo do paciente estudado. Estes, captam a energia magnética administrada e a liberarão de modo distinto, dependendo da natureza do tecido no qual se encontram inseridos. Desta forma, é possível reproduzir a anatomia e avaliar a função de todos os tecidos do corpo humano. Devido a sua natureza intrinsecamente tridimensional, a ressonância é o método mais preciso e com menor variabilidade intra e inter observador para determinar massa e volumes das câmaras cardíacas ao longo de todo o ciclo cardíaco, bem como para determinar a função de cada uma delas.²⁹ Por isto, diversos estudos comprovaram a contribuição clínica relevante que o exame tem na avaliação de pacientes com IC, fato que se torna ainda mais relevante ao considerarmos a possibilidade de se realizar caracterização tecidual por meio deste exame.²⁹ A tipificação dos tecidos pode ser feita de duas maneiras principais: a pesquisa de realce tardio e a medidas dos parâmetros T1 e T2, que são formas de medir como os átomos que se encontram no tecido da região estudada liberam a energia recebida.²⁹

No caso do realce tardio, o que se realiza é a injeção de meio de contraste, o gadolínio, um metal paramagnético que fica retido nas regiões onde há necrose, ou fibrose, com aumento do espaço extracelular. Além de indicar a existência de realce nos locais onde há as alterações descritas, a presença de realce dá informações diagnósticas e prognósticas.^{29,30} O diagnóstico se dá porque o padrão do realce tardio é distinto, entre as diferentes cardiopatias, uma vez que doenças diferentes mostram padrões distintos de retenção do contraste. No caso da AC (figura 3), o padrão do realce costuma ser subendocárdico, difuso, ou por vezes, comprometendo toda a espessura transmural da parede ventricular.^{29,30} Em algumas circunstâncias o realce pode ser mais pronunciado nas porções proximais dos ventrículos, mas, muito embora a ressonância possa ser útil na elaboração da suspeita de amiloidose (sensibilidade de 86% e especificidade de 92%), não há consenso de que ela possibilite a distinção precisa entre os subtipos desta entidade.³¹

A avaliação da FEVE e a quantificação do volume sistólico final são dois índices prognósticos importantes avaliados pela ressonância. A extensão do realce tardio também é preditor de eventos desfavoráveis. Quando há realce transmural extenso, a sobrevida é reduzida nos casos de amiloidose, sendo mais grave a perspectiva ao final de 24 meses dos pacientes com forma AL (sobrevida de 45%) do que em portadores de ATTR (sobrevida de 65%).³¹

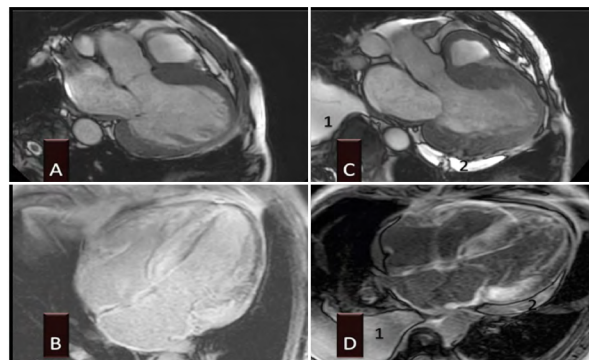


Figura 3. Pacientes portadores de amiloidose cardíaca, AL. O paciente visto em A e B mostra aumento da espessura das paredes ventriculares e exibe (B) intenso realce tardio, comprometendo toda a espessura transmural de todo o miocárdio. Além de servir de marcador diagnóstico (padrão difuso), a intensidade e extensão da área de realce é marcador de mal prognóstico. O paciente visto em C e D também apresenta aumento da espessura mural, mostra derrame pleural (1) e pericárdico (2) e exibe padrão de realce difuso, mas menos intenso (D), o que se associa a prognóstico menos desfavorável. (Fonte: arquivo pessoal dos autores)

A medida dos parâmetros de relaxamento T1, por sua vez, reflete a presença de fibrose intersticial e permite o cálculo do espaço extracelular e vem ganhando espaço na avaliação de pacientes com diferentes cardiopatias, incluindo a amiloidose.³⁰ A medida destes índices é feita por sequências especiais, que refletem pormenores do tempo de relaxamento do órgão estudado, refletindo alterações na liberação de energia tanto dos miócitos como do espaço extracelular e, por isso, costuma encontrar-se nitidamente elevado em portadores de AC, condição na qual apresenta sensibilidade de 92% e especificidade de 91%³¹⁻³³ e também auxilia a determinar a presença de ATTR sem utilizar o meio de contraste magnético. Além disto, como a definição do T1 nativo é feita sem injeção do meio de contraste, ela possibilita a avaliação por ressonância em pacientes com insuficiência renal. (Figura 4) A determinação do espaço extracelular compreende a avaliação de T1 antes e depois da injeção do meio de contraste paramagnético, reflete o estado do interstício por onde este material pode se distribuir e se encontra significativamente aumentado quando há depósito de proteínas anormais.³² Esta abordagem não contribui de modo expressivo para a distinção entre os subtipos de amiloidose, mas se mostrou útil na determinação da gravidade e da progressão da doença, bem como pode ser útil na quantificação da resposta ao tratamento, em especial nos portadores de AL. A sensibilidade do mape T1 faz com que alguns autores proponham a ressonância como forma de rastreamento de AC, particularmente em familiares de portadores de ATTR.³¹⁻³³

A realização de mapas que refletem o comportamento do outro parâmetro de relaxamento, T2, foi utilizado em poucos estudos e, embora exista potencial na sua utilização clínica, os resultados ainda não são suficientes para determinar sua real contribuição na investigação e acompanhamento de pacientes com AC.³¹

MEDICINA NUCLEAR: CINTILOGRAFIA CARDÍACA COM ^{99m}Tc-PIROFOSFATO

A cintilografia cardíaca com a administração intravenosa de radiotraçadores bifosfonatos marcados com tecnécio-99 metaestável (^{99m}Tc) tem papel importante no diagnóstico precoce da AC, podendo modificar o seu prognóstico.²⁵

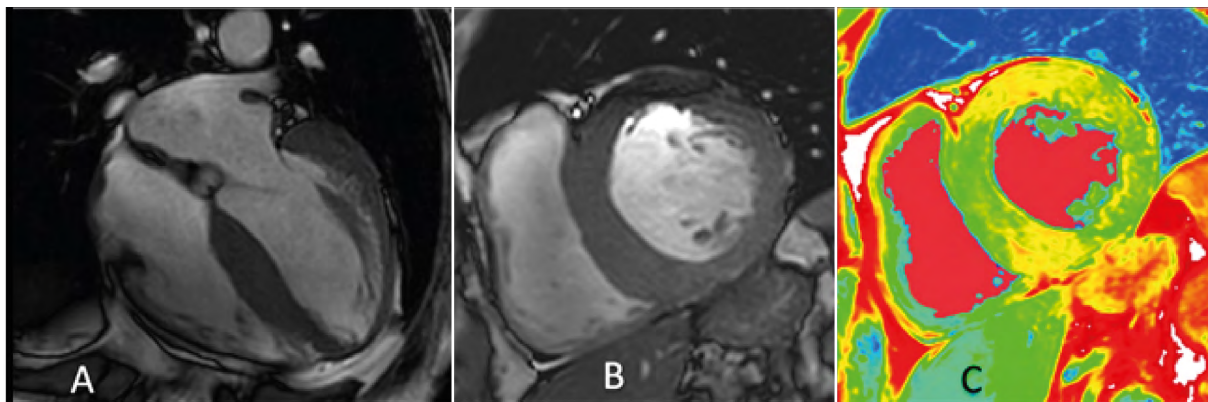


Figura 4. Paciente com suspeita de ser portador de ATTR, com clearance de creatina reduzido, impedindo o uso do meio de contraste paramagnético. Em A observa-se aumento da espessura do septo interventricular, do septo interatrial e do átrio esquerdo. Em B confirma-se o aumento da espessura do septo interventricular na série eixo curto. Foi realizado mapa T1, visto em C, que mostrou elevação significativa. O conjunto dos achados fortalecia a hipótese clínica, que foi confirmada por testes subsequentes. O fato de se tratar de exame não invasivo que não exige o uso de contraste iodado, tem feito com que esta abordagem seja utilizada para o rastreamento de alterações nos familiares das formas hereditárias de amiloideose cardíaca. (Fonte: arquivo pessoal dos autores).

Há três principais marcadores ósseos utilizados na cintilografia: o ^{99m}Tc -Pirofosfato (^{99m}Tc -PYP), ^{99m}Tc -3,3 ácido difosfo propanodicarboxílico (^{99m}Tc -DPD) e o ^{99m}Tc -hidroximetilendifosfonato (^{99m}Tc -HMDP).²⁵ Entretanto, a disponibilidade dos dois últimos é limitada em território nacional. Não se sabe ao certo o mecanismo relacionado à concentração dos marcadores ósseos utilizados na cintilografia que permitem diferenciar de forma não invasiva os subtipos de amiloideose, mas diversas publicações nos últimos anos corroboram para seu poder discriminativo em pacientes com suspeita clínica ou por outros métodos de imagem, pois há intensa concentração anômala na área cardíaca na forma ATTRs e ATTRh, pouca ou nenhuma concentração na AL, e nenhuma nos grupos controles. Em estudo multicêntrico incluindo 1.217 pacientes com suspeita de AC, a combinação de aumento moderado a acentuado da captação miocárdica do radiotraçador, e a ausência de proteína monoclonal específica no soro ou na urina, apresentaram especificidade e valor preditivo positivo para ATTR de 100%.³⁴

Ainda que a biópsia endomiocárdica positiva seja o padrão ouro no diagnóstico da AC, atualmente, a combinação de biópsia extracardíaca com detecção de infiltração amilóide, associada a achados no ecocardiograma/ ressonância magnética e exames de medicina nuclear podem fechar o diagnóstico de forma segura. Ainda, na ausência de achados positivos para processos monoclonais (AL), um padrão cintilográfico sugestivo de ATTR com ecocardiograma e/ou ressonância magnética sugestivos de AC, podem diminuir a necessidade da realização de biópsia.²⁵

Assim, baseado no consenso de 2016²⁵ orienta-se pontuar as indicações de exame de cintilografia cardíaca com marcador ósseo nos diferentes cenários clínicos: seja no indivíduo assintomático, seja naqueles pacientes com sintomas e diagnóstico de IC, bem como nos que apresentam resultado recente de biópsia endomiocárdica sugestivo de AL ou ATTR. Análise conjunta dos achados clínicos e exames diagnósticos disponíveis aumentam a acurácia diagnóstica. Os cenários clínicos serão descritos na tabela 3 e classificados de acordo com o consenso de especialistas em apropriado (A), talvez apropriado (TA) e raramente apropriado (RA).²⁵

Feita a suspeita de AC, a confirmação diagnóstica deve ser a mais rápida possível, considerando ser o prognóstico do paciente dependente do início rápido do tratamento. Assim a combinação de cintilografia cardíaca com marcadores ósseos marcados com tecnécio-99m, e pesquisa de anticorpos monoclonais através de imunoeletoforese de proteínas séricas (SPIE = *serum protein immunoelectrophoresis*) e urinárias (UPIE = *urine protein immuno electrophoresis*) e quantificação de cadeias leves livres (*free light chains* – FLC) é sugerida pelas principais diretrizes atuais.⁵

COMO REALIZAR A CINTILOGRAFIA CARDÍACA COM ^{99m}Tc -PYP: PASSO A PASSO E INTERPRETAÇÃO

A cintilografia cardíaca com ^{99m}Tc -PYP é um exame cuja realização e interpretação são consideradas simples, desde que seguidos os passos corretos e bem contextualizados, além de importante reprodutibilidade, ausência de preparo específico e tendo apenas como contraindicação gestação e aleitamento. O material radioativo é administrado por veia periférica e dividimos as imagens em dois momentos:³⁵

a. Imagens de uma hora: realizadas imagens localizadas de tórax para comparação de forma qualitativa e quantitativa entre a captação do radiofármaco dos dois hemitóraxes, sendo uma área desenhada em cima do coração (no hemitórax esquerdo -HE- na maior parte dos indivíduos) e outra no direito (HD), fora da área cardíaca. Através da relação do número de contagens destas duas regiões (Hemitórax esquerdo/ contralateral – HE/CL), considera-se que valores acima de 1,5, têm sensibilidade de 84,6% e especificidade de 94,5% (36) para o diagnóstico de AC da forma TTR. (Figura 5)

b. Imagens de três horas: Não é necessária a aquisição de corpo inteiro, são realizadas imagens localizadas de tórax nas projeções anterior, oblíqua anterior esquerda (OAE), oblíqua posterior esquerda (OPE) e lateral esquerda (LE). (Figura 5) As imagens planas, devem ser acrescidas imagens tomográficas por emissão de fóton único (*Single-Photon Emission Computed Tomography* - SPECT), (Figura 5) para confirmar que a concentração se dá na área cardíaca e que

Tabela 3. Cenários clínicos associados a AC e avaliação da indicação de Cintilografia Cardíaca com marcadores ósseos. Adaptada de Dorbala S, Ando Y, Bokhari S et al.²⁵

1. Identificar comprometimento cardíaco sem sintomas cardíacos	
1.1 Carreador de gene ATTR assintomático- avaliação inicial	A
1.2 Carreador de gene ATTR assintomático- avaliação recorrente	A
1.3 Amiloidose AL provada por biópsia + troponina OU NT-proBNP anormais	RA
1.4 GMSI com níveis anormais de cadeias leves livres (<i>free light chains</i>) + troponina OU NT-proBNP anormais	RA
2. Screening de AC: novos sintomas de IC	
2.1 Indivíduo de qualquer idade com níveis anormais de cadeias leves livres (<i>free light chains</i>)	RA
2.2 Afro-americanos >60 anos com IC inexplicada	A
2.3 Afro-americanos >60 anos com aumento da espessura da parede do VE inexplicada	A
2.4. Não afro-americanos > 60 anos com IC ou aumento da espessura da parede do VE inexplicada	A
2.5 Indivíduos com estenose aórtica de baixo gradiente e baixo fluxo	A
2.6 Indivíduos com IC e neuropatia senso-motora periférica inexplicada	A
2.7 Indivíduos com amiloidose familiar suspeita ou confirmada	A
Indivíduos com gamopatia monoclonal, inclusive mieloma múltiplo	RA
3. Avaliação de AL provada por biópsia	
3.1 Quantificação de carga de amilóide	RA
3.2. Avaliar resposta à terapia ou progressão da doença	RA
Guiar possibilidade de transplante de células tronco em AL sistêmica	RA
4. Avaliação de ATTR provada por biópsia	
4.1 Quantificação de carga de amilóide	RA
4.2. Avaliar resposta à terapia ou progressão da doença	RA
4.3 Contraindicações para Ressonância Magnética	RA
5. Follow-up: novos sintomas ou piora dos mesmos	
5.1 Carreador do gene TTR	A
5.2 Amiloidose AL	RA
Amiloidose ATTR	A
6. Outras condições clínicas associadas à amiloidose	
6.1 Indivíduos > 60 anos com síndrome do túnel do carpo bilateral sem outra explicação	TA
6.2 Indivíduos com síndrome do túnel do carpo bilateral inexplicada + níveis anormais de cadeias leves livres (<i>free light chains</i>)	TA*
6.3 Indivíduos acima de 60 anos com sinais de IC e ruptura espontânea do tendão do bíceps	TA
6.4 Indivíduos, sobretudo homens idosos, com neuropatia sem explicações, outras arritmias na ausência dos fatores de risco tradicionais e sem sinais ou sintomas de IC	TA

GMSI: gamopatia monoclonal de significado incerto; AC: Amiloidose Cardíaca; IC: Insuficiência Cardíaca; VE= ventrículo esquerdo. A= apropriado (consenso da maioria dos especialistas pró realização do procedimento); RA= raramente apropriado (consenso da maioria dos especialistas contra realização do procedimento); TA= talvez apropriado; pode ser usado a depender de outras variáveis, como resultados de outros exames e disponibilidade. * = neste não pode ser evidenciado consenso dos especialistas.

não seja apenas relacionada ao pool sanguíneo.⁵ O interessante é que o grau de concentração tem forte associação com o subtipo de amilóide, utilizando-se comparação com gradeado costal para sua classificação, de acordo com o escore de Perugini (Figura 5):

- Grau 0 = sem concentração significativa
- Grau 1 = concentração inferior ao gradeado costal
- Grau 2 = concentração semelhante ao gradeado costal
- Grau 3 = concentração superior ao gradeado costal

Captação do radiotraçador em grau 2 ou 3 do escore de Perugini tem sensibilidade e especificidade em torno de 88%, com área abaixo da curva ROC de 0,945 (95%; IC, 0,901 a 0,977) em alguns estudos e 90% de sensibilidade e 97% de especificidade em outros estudos para o diagnóstico de ATTR. Concentrações mais discretas (grau 1 ou 0) podem estar associadas as AL na presença de suspeita clínica.^{36,37}

Interpretação conjunta da Cintilografia Cardíaca com ^{99m}Tc-PYP e demais exames no contexto

Diante da combinação dos testes, podem surgir quatro cenários:⁵

1. Cintilografia cardíaca mostrando ausência de concentração e pesquisa de anticorpos monoclonais negativos: baixa probabilidade de AC, sendo amiloidose AL e ATTR pouco prováveis. Outro diagnóstico deve ser considerado. Entretanto, se a suspeita clínica persistir, considerar a RM associada à biópsia cardíaca ou extracardíaca, considerando estas apresentações em algumas mutações de ATTRh e outras formas raras de AC.

2. Cintilografia com concentração em graus 2 ou 3 e pesquisa de anticorpos monoclonal negativa: amiloidose ATTR deve ser considerada. O próximo passo deve ser o teste genético, para diferenciar ATTRh e ATTRs. Caso a cintilografia seja considerada grau 1, o diagnóstico não invasivo não é possível, e a confirmação histológica de depósito amilóide é necessária, sendo desta forma a biópsia extra-cardíaca, por vezes, indicada.

3. Cintilografia não mostra captação cardíaca e pelo menos um dos testes para anticorpos monoclonais é anormal. A amiloidose AL deve ser descartada prontamente e RM pode ser usada para avaliar a presença de envolvimento cardíaco. Se a RM não apresentar padrão sugestivo de AC, o diagnóstico é muito pouco provável. Quando os achados são inconclusivos, dever-se-á prosseguir para demonstração histológica cardíaca ou extracardíaca através de biópsia, com rápido encaminhamentos aos cuidados do hematologista se positiva. Se a disponibilidade de RM for um fator limitante, prosseguir direto para biópsia, para não retardar o diagnóstico.

4. Cintilografia cardíaca com concentração anormal e pelo menos um dos testes para picos monoclonais anormal: ATTR com GMSI (ou qualquer desordem hematológica que produza FLC), AL ou coexistência de ATTR e AL são possíveis nesse cenário. Diagnóstico, neste cômputo, requer tipagem do componente amilóide através de biópsia endomiocárdica.

A intensidade da concentração do traçador na área cardíaca não possui somente caráter diagnóstico, mas também prognóstico. Castano et al.,³⁸ descreveram pior prognóstico dos portadores de ATTR em que a relação HE/CL supera o valor de 1,6.

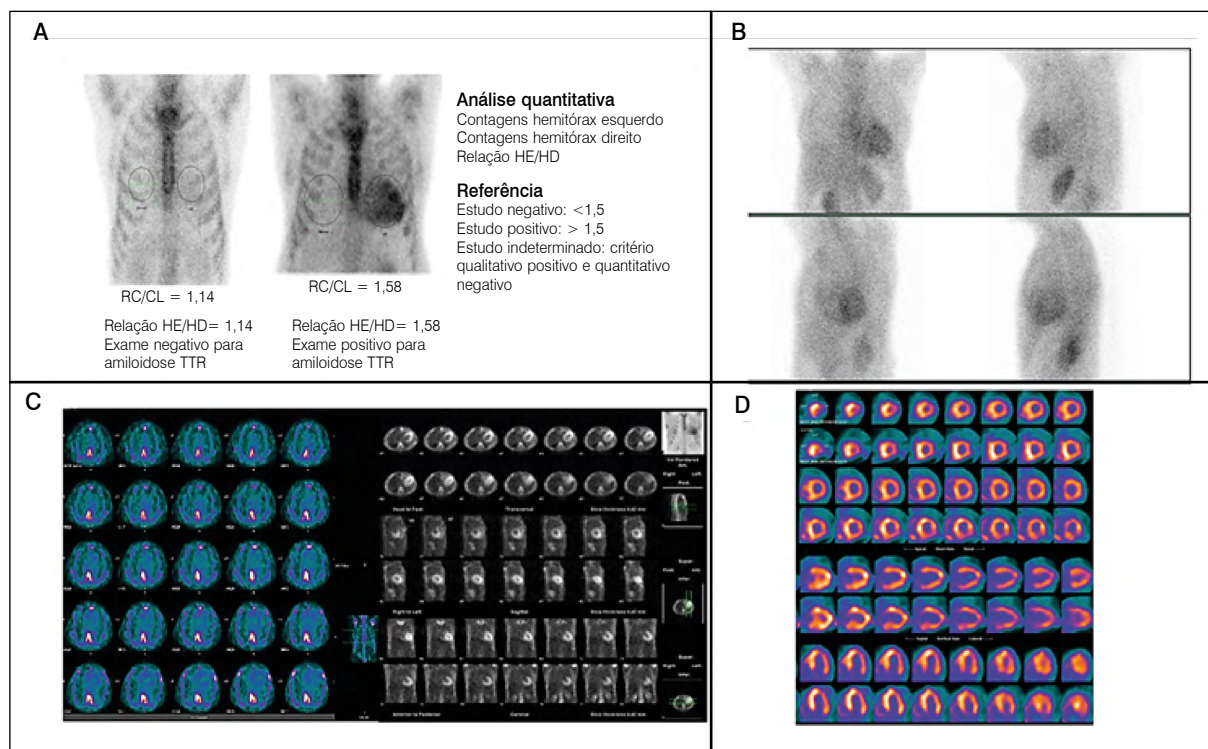


Figura 5. Imagens de uma hora. Análise relativa da concentração do radio traçador. B- Imagens localizadas de tórax nas projeções anterior, oblíqua anterior esquerda (OAE), oblíqua posterior esquerda (OPE) e lateral esquerda (LE). C- Imagens em SPECT (*single-photon emission tomography*) mostrando ausência de concentração do traçador à esquerda, e mostrando que a concentração se dá, de fato, na área cardíaca (à direita). D- Imagens em SPECT em equipamento com tecnologia Cadmio-Zinco-Telúrio (CZT). (Fonte: arquivo pessoal dos autores).

O organograma diagnóstico resume a sequência ideal de métodos complementares na suspeita de AC. (Figura 6) Adaptado de Kittleson et al.³⁹

TRATAMENTO

O tratamento da AC envolve medicações de suporte para IC e o tratamento específico. Dentre as medicações de suporte, algumas particularidades devem ser destacadas. Diferentemente de outras etiologias de IC, na AC o uso de vasodilatadores e medicações com efeito cronotrópico negativo não são indicados. Essas classes medicamentosas resultam em piora dos sintomas de disautonomia e a redução da frequência cardíaca na IC restritiva, em redução do débito cardíaco (dependente de frequências mais elevadas), conseqüentemente em piora clínica. O uso de bloqueadores de canal de cálcio pode piorar a toxicidade da proteína amiloide. Assim o tratamento de suporte da IC basicamente compreende o manejo da volemia com diuréticos de alça e espirolactona, associado a restrição hídrica. As taquiarritmias podem demandar o uso de medicações para seu controle, neste caso a amiodarona é a droga de escolha. Os distúrbios da condução intracardíaco tem seu tratamento semelhante à outras etiologias, devendo-se somente atentar para o tempo de sobrevida no cenário de indicação de marcapasso. A anticoagulação segue as mesmas diretrizes de outras etiologias de fibrilação atrial.⁴⁰

O tratamento específico da amiloidose cardíaca visa a redução da amiloidogênese.

Na AL, a terapia é multidisciplinar, com equipe composta por oncohematologistas e cardiologistas, constitui-se de

quimioterapia, com atenção para o risco de descompensação cardíaca durante o tratamento. O transplante de células tronco e em casos específicos, transplante cardíaco são opções.⁵

Para ATTR, além do tratamento da cardiopatia, existem novas opções terapêuticas específicas para a redução da amiloidogênese, sendo os silenciadores do RNA da transtirretina que atuam na redução de sua produção hepática (Patisiran, Inortesen) e pelos estabilizadores na circulação da molécula da transtirretina, evitando sua fragmentação (Tafamidis e Diflunizal). O transplante hepático, ou a combinação do transplante coração/fígado já foi a terapia de escolha e hoje, está restrita a poucas situações no tratamento da ATTR.^{5,41}

CONCLUSÃO

A amiloidose cardíaca é uma doença infiltrativa talvez tão rara, possui caráter progressivo, com grande comprometimento funcional. À luz do conhecimento atual, o avanço dos métodos de imagem associado ao reconhecimento dos sintomas e seus sinais de alerta tem permitido o diagnóstico precoce e de forma não invasiva. Os tratamentos modificadores da doença têm progredido em igual velocidade, permitindo assim melhora da qualidade de vida e da sobrevida dos portadores desta patologia.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

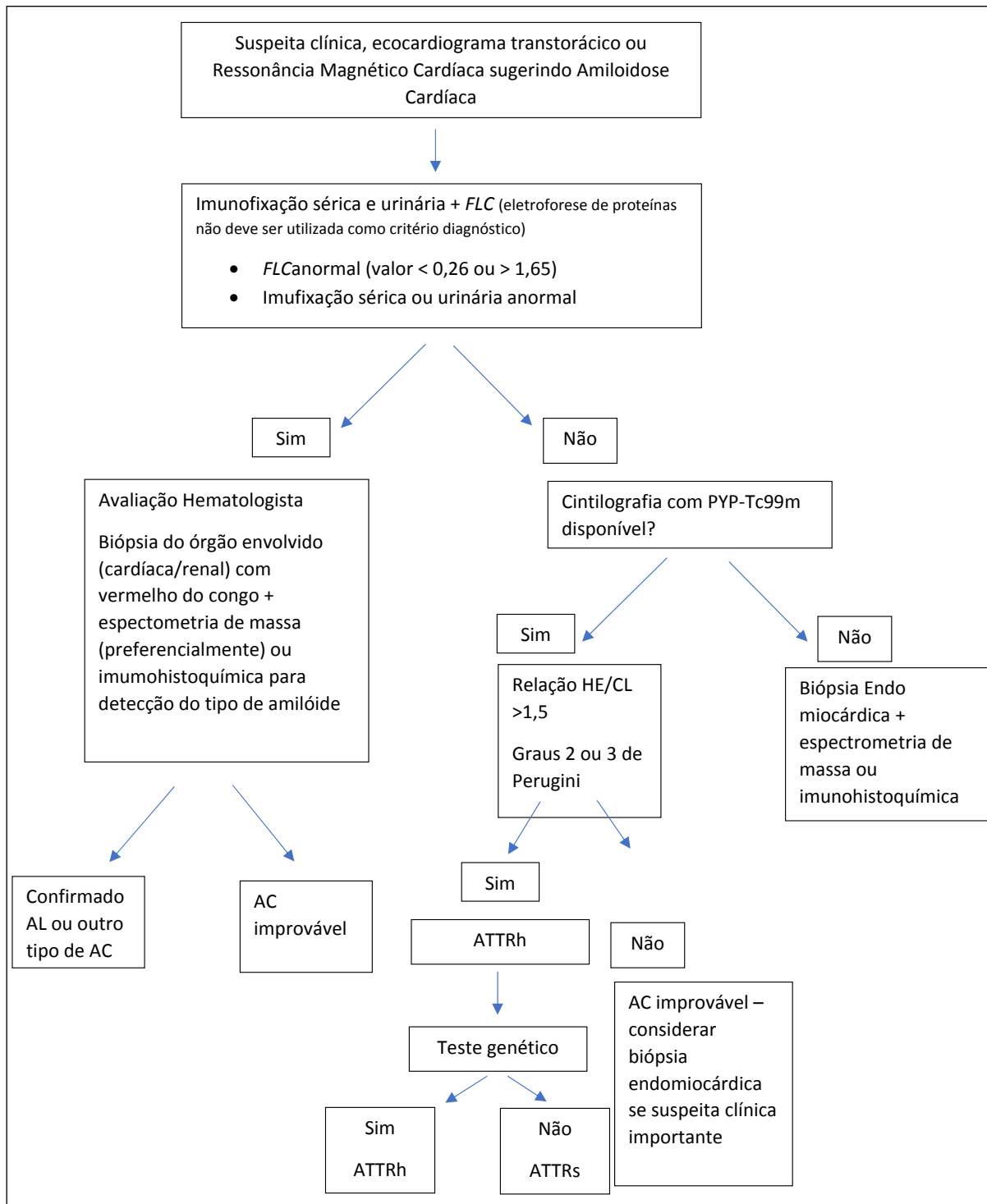


Figura 6. Organograma diagnóstico. Adaptado de Kittleson et al.³⁹

REFERÊNCIAS

- Martinez-Naharro A, Hawkins PN, Fontana M. Cardiac amyloidosis. *Clin Med (Lond)*. 2018;18(Suppl 2):s30–s35.
- Rubin J, Maurer MS. Cardiac Amyloidosis: Overlooked, Underappreciated, and Treatable. *Annu Rev Med*. 2020;71:203–19.
- Oerlemans MIFJ, Rutten KHG, Minnema MC, Raymakers RAP, Asselbergs FW, de Jonge N. Cardiac amyloidosis: the need for early diagnosis. *Neth Hear J*. 2019;27(11):525–36.
- Fontana M, Banypersad SM, Treibel TA, Abdel-Gadir A, Maestrini V, Lane T, et al. Differential myocyte responses in patients with cardiac transthyretin amyloidosis and light-chain amyloidosis: A cardiac MR imaging study. *Radiology*. 2015;277(2):388–97.
- Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2021;42(16):1554–68.
- Quock TP, Yan T, Chang E, Guthrie S, Broder MS. Epidemiology of AL amyloidosis: A real-world study using US claims data. *Blood Adv*. 2018;2(10):1046–53.

7. Gilstrap LG, Dominici F, Wang Y, El-Sady MS, Singh A, Di Carli MF, et al. Epidemiology of Cardiac Amyloidosis Associated Heart Failure Hospitalizations Among Fee-for-Service Medicare Beneficiaries in the United States. *Circ Heart Fail.* 2019;12(6):e005407
8. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, De Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2015;36(38):2585–94.
9. Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F, Büchel R, Kindermann I, Klingel K, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK). *Clin Res Cardiol.* 2021;110(4):479–506. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01799-3>
10. Fine NM, Davis MK, Anderson K, Delgado DH, Giraldeau G, Kitchlu A, et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Failure Society Joint Position Statement on the Evaluation and Management of Patients With Cardiac Amyloidosis. *Can J Cardiol.* 2020;36(3):322–34. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.12.034>
11. Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, Khalique OK, Morgenstern R, DeLuca A, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J.* 2017;38(38):2879–87.
12. Garcia Y, Collins AB, Stone JR. Abdominal fat pad excisional biopsy for the diagnosis and typing of systemic amyloidosis. *Hum Pathol [Internet].* 2018;72:71–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2017.11.001>
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. *Am J Hematol.* 2005;79(4):319–28.
14. Ruberg FL, Maurer MS. Expert Analysis and Opinion — Understanding Cardiac Amyloidosis. *Am J Col Cardiol.* 2021;1–14.
15. Nativi-Nicolau J, Maurer MS. Amyloidosis cardiomyopathy: update in the diagnosis and treatment of the most common types. *Curr Opin Cardiol.* 2018;33(5):571–9.
16. Maurer MS, Bokhari S, Damy T, Dorbala S, Drachman BM, Fontana M, et al. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail.* 2019;12(9):e006075.
17. Dungu JN, Valencia O, Pinney JH, Gibbs SDJ, Rowczenio D, Gilbertson JA, et al. CMR-based differentiation of AL and ATTR cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7(2):133–42.
18. Maleszewski JJ. Cardiac amyloidosis: pathology, nomenclature, and typing. *Cardiovasc Pathol.* 2015;24(6):343–50.
19. Selvanayagam JB, Hawkins PN, Paul B, Myerson SG, Neubauer S. Evaluation and Management of the Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(22):2101–10.
20. Kyriakou P, Mouselimis D, Tsarouchas A, Rigopoulos A, Bakogiannis C, Noutsias M, et al. Diagnosis of cardiac amyloidosis: A systematic review on the role of imaging and biomarkers. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18(1):221.
21. Porcari A, Falco L, Lio V, Merlo M, Fabris E, Bussani R, et al. Cardiac amyloidosis: Do not forget to look for it. *Eur Heart Journal.* 2020;22((Suppl E):H142–7.
22. Ternacle J, Pibarot P, Clavel M-A. Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis: Watch out for traps!. *JACC Case Reports.* 2020;2(14):2210–2.
23. Binder C, Duca F, Binder T, Retzl R, Dachs TM, Seirer B, et al. Prognostic implications of pericardial and pleural effusion in patients with cardiac amyloidosis. *Clin Res Cardiol [Internet].* 2020;110(4):532–43. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01698-7>
24. Falk RH, Plehn JF, Deering T, Schick EC, Boinay P, Rubinow A, et al. Sensitivity and specificity of the echocardiographic features of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol.* 1987;59(5):418–22.
25. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenziera A, Falk RH, Ferrari VA, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 1 of 2—evidence base and standardized methods of imaging. *J Nucl Cardiol [Internet].* 2019;26(6):2065–123. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12350-019-01760-6>
26. Sun JP, Stewart WJ, Yang XS, Donnell RO, Leon AR, Felner JM, et al. Differentiation of Hypertrophic Cardiomyopathy and Cardiac Amyloidosis from Other Causes of Ventricular Wall Thickening by Two-Dimensional Strain Imaging Echocardiography. *Am J Cardiol.* 2009;103(3):411–5.
27. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, Popović ZB, Hanna M, Plana JC, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart.* 2012;98(19):1442–8.
28. Pagourelis ED, Duchenne J, Mirea O, Vovas G, Van Cleemput J, Delforge M, et al. The Relation of Ejection Fraction and Global Longitudinal Strain in Amyloidosis: Implications for Differential Diagnosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9(11):1358–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.11.013>
29. Sara L, Szarf G, Tachibana A, Shiozaki AA, Villa AV, de Oliveira AC et al. II Guidelines on Cardiovascular Magnetic Resonance and Computed Tomography of the Brazilian Society of Cardiology and the Brazilian College of Radiology. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(6 suppl 3):1–86. Available from: <https://www.scielo.br/pdf/abc/v103n6s3/0066-782X-abc-103-06-s3-0001.pdf>
30. Schiau C, Schiau S, Dudea SM, Manole S. Cardiovascular magnetic resonance: contribution to the exploration of cardiomyopathies. *Med Pharm Reports.* 2019;92(4):326–36.
31. Dorbala S, Cuddy S, Falk RH. How to Image Cardiac Amyloidosis: A Practical Approach. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(6):1368–83.
32. White SK, Bs C, Mb CHB, Pica S, Castelletti S, Piechnik SK, et al. Native T1 Mapping in Transthyretin Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(4):488–97.
33. Fontana M, Banyersad SM, Treibel TA, Maestrini V, Sado DM, White SK et al. Native T1 Mapping in Transthyretin Amyloidosis. *JACC Cardiovascular Imaging.* 2014;7(2):157–65.
34. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenziera A, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation.* 2016;133(24):2404–12.
35. Quagliato PC, Segundo Neto EMV, Assef JE, Barretto RB de M, Correia E de B, Savioli Neto F, et al. What's New in Cardiac Amyloidosis? *Arq Bras Cardiol-Imagem Cardiovasc.* 2018;31(3):198–203.
36. Bokhari S, Castaño A, Poznaniakoff T, Deslisle S, Latif F, Maurer MS. 99mTc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidoses. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6(2):195–201.
37. Silva TO, Darze ES, Ritt LEF, Almeida ALC, Ximenes A. Amiloideose por Transtirretina (ATTR) – Papel da Multimodalidade no Diagnóstico Definitivo. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(4 suppl 1):8–12.
38. Castano A, Haq M, Narotsky DL, Goldsmith J, Weinberg RL, Morgenstern R, et al. Multicenter Study of Planar Technetium 99m Pyrophosphate Cardiac Imaging: Predicting Survival for Patients With ATTR Cardiac Amyloidosis. *JAMA Cardiol.* 2016;1(8):880–9.
39. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, Bullock-Palmer RP, Chang PP, Eisen HJ, et al. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020;142(1):e7–e22.
40. Alexander KM, Witteles RM. Management of Cardiac Amyloidosis: Do's and Don'ts. *Can J Cardiol.* 2020;36(3):444–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.10.032>
41. Ton VK, Mukherjee M, Judge DP. Transthyretin cardiac amyloidosis: Pathogenesis, treatments, and emerging role in heart failure with preserved ejection fraction. *Clin Med Insights Cardiol.* 2015;8(Suppl 1):39–44.

DOENÇA DE FABRY: O QUE SABEMOS HOJE

FABRY DISEASE: WHAT WE KNOW



Clique para acessar
o Podcast

Ândrea Virgínia Ferreira
Chaves^{1,2}

Sandra Marques e Silva³

Vera Maria Cury Salemi⁴

Murillo de Oliveira

Antunes^{5,6}

1. Rarus - Serviço de Referência em

Doenças Raras. Recife, PE, Brasil.

2. Hospital Agamenon Magalhães.

Recife, PE, Brasil.

3. Hospital de Base do Distrito Federal -

HBDF. Brasília, DF, Brasil.

4. Instituto do Coração (InCor),

HC-FMUSP. São Paulo, SP, Brasil.

5. Universidade São Francisco (USF).

Bragança Paulista, SP, Brasil.

6. Hospital Universitário São Francisco

na Providência de Deus. Bragança

Paulista, SP, Brasil.

Correspondência

Ândrea Virgínia Ferreira Chaves

Av. Dr. Malaquias, 195/ apto 1901.

Graças-Recife, PE, Brasil.

andreachaves.cardio@gmail.com

RESUMO

A doença de Fabry (DF) tem origem genética ligada ao X e entra na classificação das doenças de depósitos lisossômicos. Sua prevalência varia de 1:40.000 a 1:117.000, dependendo da população estudada. Existem duas formas de apresentação: a clássica e a não clássica. A primeira caracteriza-se por manifestações sistêmicas e precoces, tais como dor neuropática, córnea verticilata, angiokeratomas, insuficiência renal, hipertrofia miocárdica, arritmia cardíaca e acidente vascular cerebral (AVC). A segunda, também conhecida como a forma tardia, apresenta-se com manifestação em um único órgão, como os rins e o coração, sendo a cardiomiopatia hipertrófica o principal diagnóstico diferencial da variante cardíaca da DF. Existe uma grande lacuna entre o início dos sintomas e o diagnóstico da DF, sendo este de fundamental importância para que o tratamento, quando indicado, seja iniciado o mais breve possível. Com o advento do tratamento específico, inicialmente com terapia de reposição enzimática (TRE) e a seguir com chaperona por via oral, a história natural desses pacientes vem sendo modificada.

Descritores: Doença de Fabry; Cardiomiopatia Hipertrófica; Diagnóstico; Genética; Tratamento.

ABSTRACT

Fabry disease (FD) is genetic in origin, X-linked, and classified as a lysosomal storage disease. Its prevalence ranges from 1: 40,000 to 1: 117,000, depending on the population studied. There are two forms of presentation: classical and non-classical. The first is characterized by systemic and early manifestations, such as neuropathic pain, corneal verticillata, angiokeratomas, kidney failure, myocardial hypertrophy, cardiac arrhythmia, and stroke. The second, also known as the late-onset form, presents with manifestation in a single organ, such as the kidneys or the heart, with hypertrophic cardiomyopathy being the main differential diagnosis of the cardiac variant of FD. There is a big gap between the onset of symptoms and the diagnosis of FD, so it is crucial that treatment, when indicated, be started as soon as possible. With the advent of specific treatment, initially through enzyme replacement therapy (ERT) and later through oral chaperone therapy, the natural history of these patients is being modified.

Keywords: Fabry Disease; Cardiomyopathy; Hypertrophic; Diagnoses; Genetic; Treatment.

DEFINIÇÃO

A doença de Fabry (DF; OMIM 301500) é uma doença de depósito lisossomal (DDL), de herança ligada ao cromossomo X e decorrente de um erro inato do metabolismo dos glicoesfingolípídeos. As mutações ocorrem no gene galactosidase alfa (GLA) (Xq21.3-q22) que codifica a enzima lisossomal alfa-galactosidase A (α -GAL). A deficiência parcial ou completa desta enzima leva ao acúmulo progressivo de globotriaosilceramida (Gb-3) e do seu derivado a globotriaosilfosfingosina (liso-Gb3) em alguns órgãos e, particularmente, nos vasos sanguíneos, rins e coração.¹

A prevalência da DF varia de 1:40.000 a 1:117.000, embora estudos de triagem em recém-nascidos evidenciem que a DF pode estar presente em 0,01 a 0,8%, a depender da população estudada.²⁻⁴ Dois fenótipos são reconhecidos:

uma forma clássica de início precoce manifestando-se na infância e uma tardia que, frequentemente, predomina em um único órgão.⁵ A forma clássica, geralmente, é vista em indivíduos do sexo masculino, sem atividade enzimática residual e caracteriza-se por dor neuropática, córnea verticillata, angiokeratomas, insuficiência renal, hipertrofia miocárdica, arritmia cardíaca e acidente vascular cerebral (AVC). A forma não clássica ou tardia, caracteriza-se por atividade residual da enzima e manifestações menos severas com fenótipos mais restritos. Embora, seja uma doença ligada ao X, as mulheres podem manifestar a doença, de forma mais atenuada.^{6,7}

O envolvimento cardíaco na DF parece estar presente no início da vida, mas não é detectado clinicamente até a terceira ou quarta década. É frequente a deposição de glicoesfingolípídeos no miocárdio, valvas e vasos coronários, sendo

causa de bloqueio átrio-ventricular completo, insuficiência mitral, hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE) e isquemia miocárdica.⁸ Desde 2001 com o início do tratamento através da TRE, a investigação tem sido realizada mais frequentemente e, com isso a identificação de mutações associadas à variante cardíaca, com hipertrofia miocárdica mimetizando a cardiomiopatia hipertrófica (CMH).^{9,10} A DF aumenta o risco de AVC, morte súbita cardíaca e insuficiência renal. Por esta razão, os pacientes podem beneficiar-se com o tratamento precoce específico.^{11,12}

Tal como a heterogeneidade genética, a expressão fenotípica da doença apresenta grande variabilidade. Familiares com a mesma mutação podem apresentar-se de forma diferente devido à combinação de vários fatores, tais como a presença de múltiplas variantes funcionais, expressão de genes modificadores, fenocópias, fatores epigenéticos, modificações pós-traducionais de proteínas e fatores ambientais.¹⁰

GENÉTICA

O diagnóstico da DF é realizado através do teste genético identificando a mutação causadora no gene *GLA*. Atualmente já foram identificadas mais de 1000 mutações genéticas que são caracterizadas como patogênicas, variantes de significado incerto (VUS) e polimorfismo benignos.¹³⁻¹⁵ Desta forma, conforme o tipo de mutação gênica envolvida, observaremos uma expressão fenotípica diferente, a depender da ausência ou baixa atividade enzimática ou atividade enzimática residual.^{13,16} Algumas mudanças nas sequências do DNA do tipo missense, nonsense e parada prematura dos códons levam atividade enzimática ausente (ou muito baixa) e estão associados com fenótipo clássico de DF. Também uma proporção de mutações missense estão associados com atividade enzimática residual responsáveis pelo fenótipo de início tardio (*late onset*) e variantes cardíaca e renal.^{17,18}

Em pacientes do sexo feminino inativação aleatória do cromossomo X, com algumas células expressando o alelo normal e outras o alelo mutado/inativado (mosaicismo), levam a manifestações clínicas heterogêneas, desde fenótipo assintomático ou leve (início tardio) até um fenótipo grave que lembra o DF clássico.⁷ Desta forma em mulheres heterozigotas a atividade de a-Gal A pode ser normal ou ligeiramente deficiente, e para o diagnóstico é necessário o genótipo para confirmação. Em homens com DF clássica, a confirmação da atividade de a-Gal A reduzida ou ausente é muitas vezes suficiente para um diagnóstico. Pacientes do sexo masculino com DF de início tardio têm atividade residual de a-Gal A maior em comparação com fenótipo clássica, porém com valores muito abaixo dos normais, assim todos os diagnósticos de DF devem ser confirmados por testes genéticos.^{13,16}

Após o diagnóstico de DF em um caso índice, a triagem deve ser realizada a fim de identificar outros membros afetados da família. Estima-se a partir de um caso índice, cinco membros da família são diagnosticados.¹⁹

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A apresentação clínica da DF é altamente heterogênea. Na forma clássica, os sinais e sintomas iniciam ainda na infância, com manifestações sistêmicas e extra cardíacas. Conforme ocorre a progressão da doença, entre a segunda e a terceira década de vida, e desenvolvimento de falência

orgânica, observam-se as manifestações clinicamente detectáveis de doença cardíaca e renal.¹⁶

As manifestações cardiológicas que sugerem DF no diagnóstico diferencial é a síndrome da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada associada à hipertrofia ventricular esquerda.²⁰

Os principais sintomas sugestivos (*red flags*) são indicados na Tabela 1.

EXAMES COMPLEMENTARES

Eletrocardiograma

Comumente a alteração eletrocardiográfica é um dos primeiros achados da doença, caracterizada por redução do intervalo PR e alterações da repolarização, que podem ocorrer na infância e precedem a HVE.^{16,20}

A alteração eletrocardiográfica mais importante é HVE, que difere de outras doenças de depósito, por apresentarem baixa voltagem do QRS.²⁰ (Figura 1) A HVE apresenta maior extensão com a idade, e progride mais rapidamente em homens do que nas mulheres, sendo que ocorre em 43% dos casos no gênero masculino e 26% no feminino; além disso, sua prevalência aumenta com a idade, chegando a 76,9% em pacientes com 75 anos ou mais.²¹ Já na forma tardia com envolvimento cardíaco, a HVE foi observada em 73,1% dos homens e 19,0% das mulheres.²¹ Nas fases avançadas pode ocorrer HVE com padrão de *strain*, inversão da onda T nas derivações precordiais, infradesnivelamento de ST-T e inversão da onda T nas derivações inferolaterais, refletindo fibrose posterolateral. Além disso, pode ocorrer bradicardia e bloqueio completo de ramo (relacionado à deposição de glicosfingolipídio no tecido de condução), taquiarritmias

Tabela 1. Red Flags da doença de Fabry.

Manifestações Extra-cardíacas	- Lesões de pele (angioqueratoma)*
	- Dor neuropática (acroparestesias)*
	- Dores abdominais sem etiologia*
	- Hipoidrose, intolerância ao calor*
	- Córnea verticilata*
	- Albuminúria*
	- Perda acuidade auditiva#
	- AVC criptogênico#
	- Insuficiência renal #
Manifestações Cardíacas	Clínica
	- IC fração de ejeção preservada
	Eletrocardiograma
	- Intervalo PQ curto
	- Redução intervalo onda P
	Ecocardiograma
	- Hipertrofia ventricular esquerda
	- Hipertrofia músculos papilares
	- Hiperrefringência do endocárdio
	- Redução do Strain longitudinal
Ressonância Magnética	
- Mapa T1 baixo	
- Realce tardio pósterio-lateral (médio-basal)	

AVC: acidente vascular cerebral, IC: insuficiência cardíaca. * Observadas entre primeira e segunda década de vida. # Observados entre segunda e terceira década de vida.

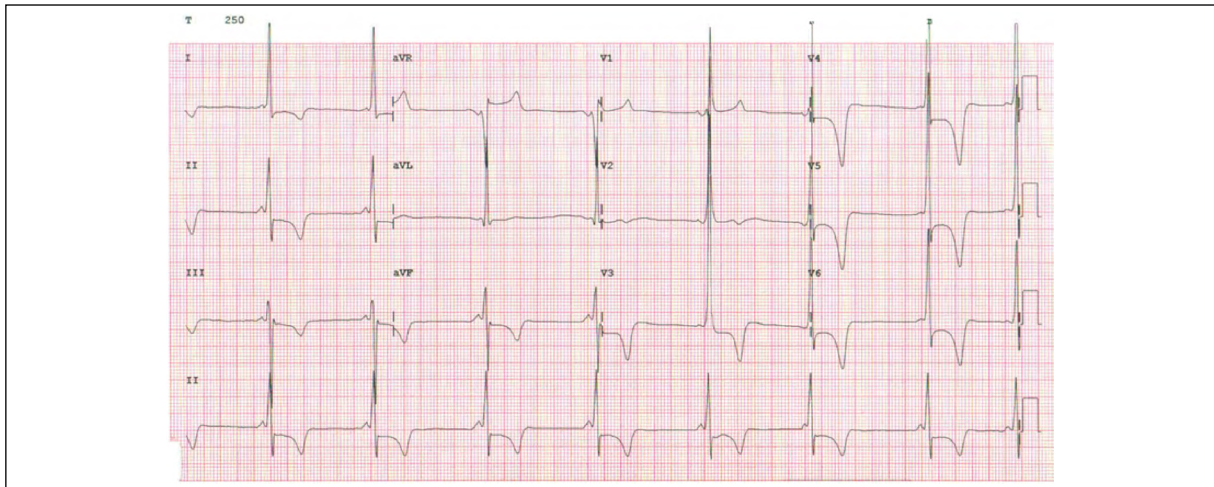


Figura 1. Paciente sexo masculino, 27 anos, com doença de Fabry eletrocardiograma repouso evidenciado padrão de sobrecarga ventricular esquerda com intervalo PR curto. Acervo pessoal.

supraventriculares e ventriculares.^{16,22} A fibrilação atrial é comum e está relacionada a idade, enquanto a taquicardia ventricular não sustentada tem relação com a HVE.²⁰

O eletrocardiograma de 12-derivações é indicado em todos os pacientes na avaliação inicial, a cada 6 a 12 meses e em caso de mudança do quadro clínico.²¹

Ecocardiograma

Os exames cardiológicos como ecocardiograma e a ressonância magnética cardíaca (RMC) são importantes para sugerir o diagnóstico, detectar a extensão da HVE, avaliar a progressão da doença e a resposta ao tratamento. O ecocardiograma é o exame de primeira linha para detecção da doença.²³

A hipertrofia é comumente concêntrica e simétrica, mas também pode ocorrer de forma excêntrica, septal assimétrica ou apical, lembrando a CMH.²¹ (Figura 2) Estudos mostram que até 5% dos pacientes com CMH, na verdade tem DF.²⁰ A HVE da DF ocorre em 53% dos homens e $\geq 33\%$ das mulheres após a terceira década de vida, sendo que arritmias, precordialgia e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada ocorrem em 60% dos casos com HVE. A hipertrofia ventricular direita com função sistólica preservada é comum.¹⁶ Outro achado importante é a presença de músculos papilares proeminentes, que podem levar a obstrução medioventricular. A função sistólica é preservada, exceto nas fases finais, onde pode haver disfunção.²⁴ Outros achados ecocardiográficos incluem espessamento dos folhetos valvares em 10 a 57% dos casos, refluxos valvares discretos e dilatação dos seios de valsalva e da aorta ascendente em 20 a 25% dos casos.²⁵

O “sinal binário” caracterizado pela aparência binária da borda endocárdica ocorre em pacientes com HVE e fases avançadas da doença, por compartimentalização do glicoesfingolipídeo, apresenta sensibilidade de apenas 15 - 35% e especificidade de 73 - 80%.²⁰

Os índices de deformação miocárdica permitem avaliar o comprometimento miocárdico mesmo antes da HVE, onde o *strain* global longitudinal está reduzido em regiões com realce tardio, sendo que quando pior que - 12,5% no segmento posterolateral apresenta sensibilidade de 90% e especificidade de 97%.¹⁶ (Figura 3) Além disso, o sinal de

duplo pico no *strain rate*, onde o primeiro pico ocorre na sístole precoce seguido por uma queda rápida e novo pico no período isovolumétrico, corresponde ao realce tardio com sensibilidade de 99% e especificidade de 93%, e foi preditor de realce tardio nesses segmentos.²⁵ Entretanto, pode também ocorrer na CMH e na estenose aórtica. Tem-se observado melhora dos valores de *strain* após a terapia específica.²⁵

A disfunção diastólica pode ocorrer antes do aparecimento da HVE e da disfunção sistólica e é caracterizada por redução das velocidades do Doppler tecidual (e'), aumento da relação E/E' , e alteração do tempo de relaxamento isovolumétrico.²⁵ (Figura 3) A disfunção diastólica ocorre em 69,4% dos pacientes com HVE e 63% dos pacientes com realce tardio, principalmente com os padrões de alteração do relaxamento e pseudonormal, sendo comumente associado à presença de realce tardio e apresenta correlação com NT-proBNP. A queda da fração de ejeção ocorre nos estágios finais da doença em 6,7% dos pacientes com DF.²¹

As disfunções sistólica e diastólica podem ser detectadas antes da HVE, pelo Doppler tecidual e pelos índices de deformação miocárdica, com redução do *strain* longitudinal, radial e circunferencial. O padrão de preservação do ápice (apical sparing) no *strain* longitudinal pode ser observado na DF, como na amiloidose. Diferente da CMH, onde o *strain* circunferencial está aumentado e o gradiente base-ápice está normal, na DF esses índices podem estar comprometidos. Além disso, o *strain* atrial esquerdo e ventricular direito podem estar comprometidos.²⁵

O ecocardiograma é indicado em todos os pacientes na avaliação inicial, a cada 12 a 24 meses e em caso de mudança do quadro clínico.²¹

Ressonância Magnética Cardíaca

A RMC com realce tardio é considerada método ouro para o diagnóstico por permitir a detecção precoce da cardiopatia, mesmo com HVE discreta, possibilitando a reclassificação de 21% dos casos de cardiopatia previamente não diagnosticada por outros métodos.²⁴ O realce tardio de padrão não isquêmico, pode ser precoce em relação à HVE e é observado no mesocárdio, na porção basal das paredes ínfero-laterais do VE em torno de 50% dos pacientes com DF,

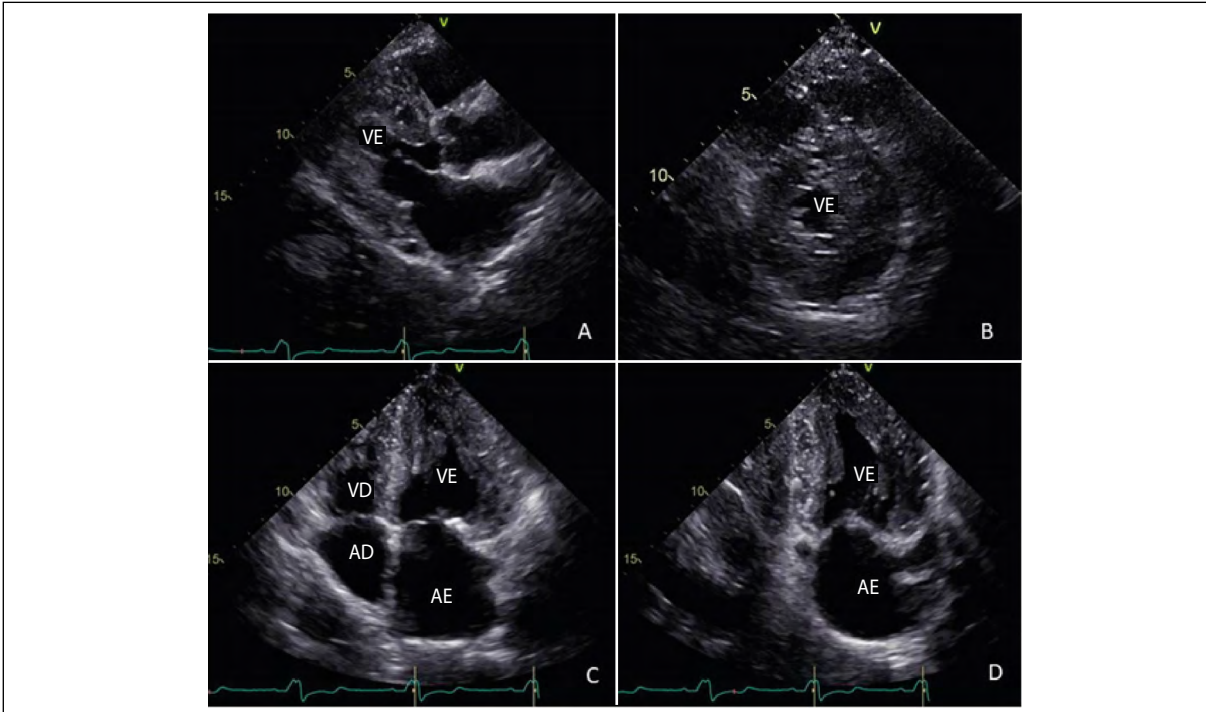


Figura 2. Ecocardiograma bidimensional de paciente fem, 61 anos, com doença de Fabry, em corte paraesternal eixo longo (A), paraesternal eixo curto (B), apical de quatro câmaras (C) e duas câmaras (D). Observa-se hipertrofia importante do ventrículo esquerdo (índice de massa de 285g/m²), aumento importante do volume do átrio esquerdo de 82 ml/m² (valor normal < 34ml/ m²) e fração de ejeção de 56% (método de Simpson biplano modificado). VD, ventrículo direito; VE, ventrículo esquerdo.

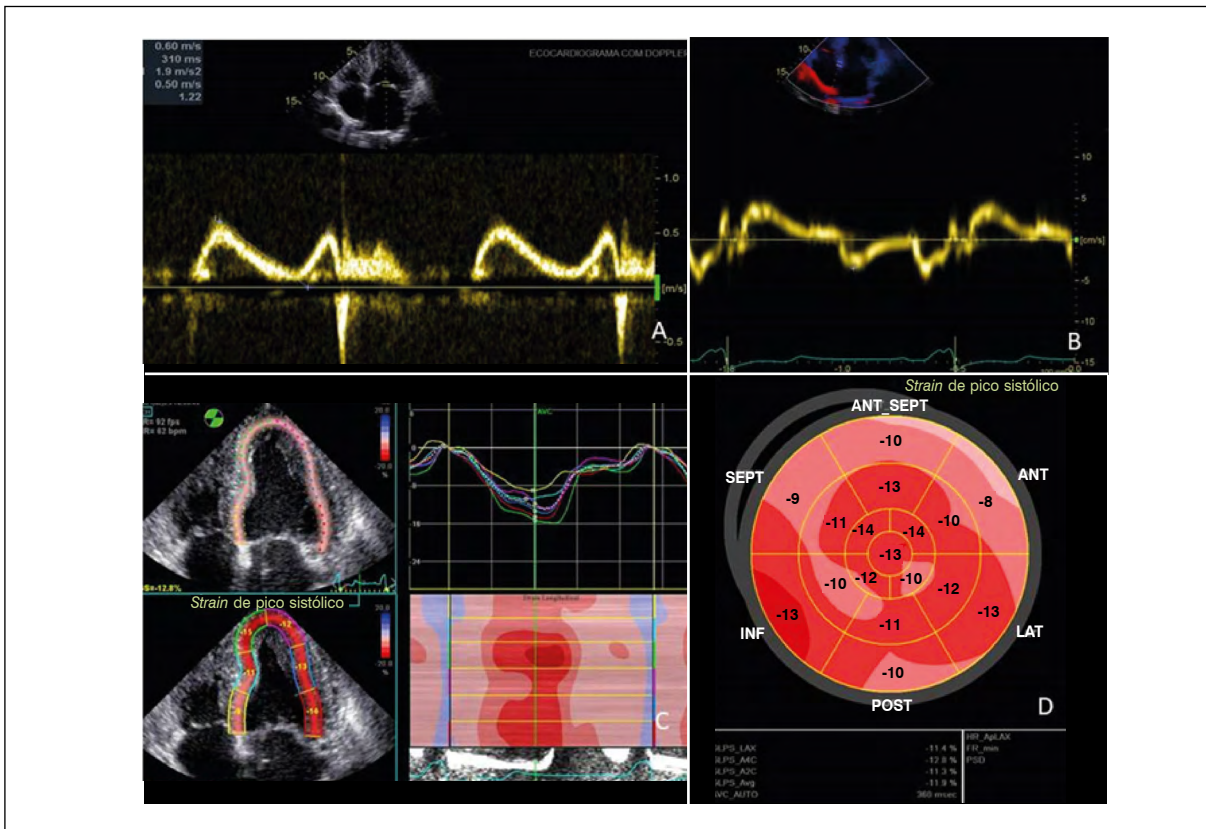


Figura 2. Paciente fem, 61 anos, com diagnóstico de doença de Fabry, observa-se padrão de disfunção diastólica do tipo pseudonormal (A e B). O strain global longitudinal pela técnica de speckle tracking foi estimado em 12% (Valor normal > 18%, C), sendo que os valores maiores encontram-se na região apical (*apical sparing*, característico de doença de depósito, D). O strain global longitudinal absoluto do ventrículo direito derivado do speckle tracking foi estimado em 13% (Valor normal > 20%).

que corresponde histologicamente à fibrose focal, possivelmente pelo estresse na região de conexão da região média da parede miocárdica do VE e o esqueleto fibroso do VE.²⁵ (Figura 4) Entretanto, isso também pode ocorrer na doença de Chagas, miocardite e sarcoidose. Embora o realce tardio tenha sido associado infradesnívelamento do segmento ST e inversão da onda T em pacientes com início tardio com cardiopatia, têm sido descrito em até 17,8% dos pacientes sem alterações do ST e 13,4% dos pacientes sem inversão da onda T. Entretanto, o realce pode ocorrer em qualquer região do VE e está associado a pior prognóstico, aumento do risco de arritmias e morte súbita.²² O realce ocorre apenas em presença de HVE nos homens, entretanto, nas mulheres pode ocorrer na ausência de HVE.²⁰

Existe relação entre troponina de alta sensibilidade e realce tardio, sendo que valores elevados podem indicar comprometimento extenso por DF, inclusive muitas vezes, com queda da fração de ejeção.

As regiões com realce tardio mostram captação de deoxiglicose marcada com flúor-18 na tomografia por emissão de pósitrons, sugerindo que o realce representa inflamação, e que essa captação pode ocorrer precocemente à presença de realce e de hipertrofia, mas podendo estar associada à redução do *strain* global longitudinal do ventrículo esquerdo. O aumento anual de realce tardio foi único preditor independente de arritmias ventriculares e está associado à morte súbita cardíaca.

A presença de baixo tempo de T1 nativo na RMC de pacientes com DF pode estar relacionada ao acúmulo intracelular de glicosíngolípido e foi encontrado em 40% dos casos sem HVE, e em pacientes com HVE apresentou correlação inversa com a massa do ventrículo esquerdo. Em pacientes com HVE, o tempo de T1 nativo baixo permite a

diferenciação com outras causas de HVE, sendo apenas reduzido na hemocromatose.²⁴

A hipertrofia ventricular direita ocorre em 31 a 71% dos casos, com função sistólica preservada, diferente da amiloidose, onde se observa disfunção ventricular direita.²¹ Além disso, em pacientes com DF e hipertrofia ventricular direita observa-se redução do tempo de T1 nativo do VD. Nos casos avançados observa-se afilamento e acinesia do segmento basal inferior, relacionado ao achado anatomopatológico de fibrose, e pode preceder a insuficiência cardíaca grave e morte cardíaca.²⁵

Foram propostos três estágios de envolvimento cardíaco pela DF:²¹

1. Tempo de T1 nativo normal ou baixo, sem HVE;
2. Tempo de T1 nativo baixo, com inflamação, realce tardio, elevação crônica de troponina e HVE predominante em homens, sem HVE em mulheres;
3. Fibrose com pseudonormalização do tempo de T1 nativo, realce tardio pronunciado, HVE, elevação de peptídeos natriuréticos, disfunção ventricular esquerda e insuficiência cardíaca. A pseudonormalização do tempo T1 nativo pode ser explicada pelo aumento da hipertrofia, fibrose e inflamação miocárdica.

Em pacientes com hipertrofia miocárdica, a presença de bloqueio bifascicular e realce tardio inferolateral são preditores de DF.²¹

A RMC deve ser realizada em todos os pacientes adultos, e inclui a avaliação da morfologia, função e presença do realce tardio. Deve ser repetida a cada dois a cinco anos; em caso de doença progressiva, repetir a cada dois a três anos para avaliar a progressão do realce tardio. O mapa T1 deve ser realizado nas fases iniciais da doença para detectar comprometimento precoce e é útil no diagnóstico diferencial com outras HVE.²¹

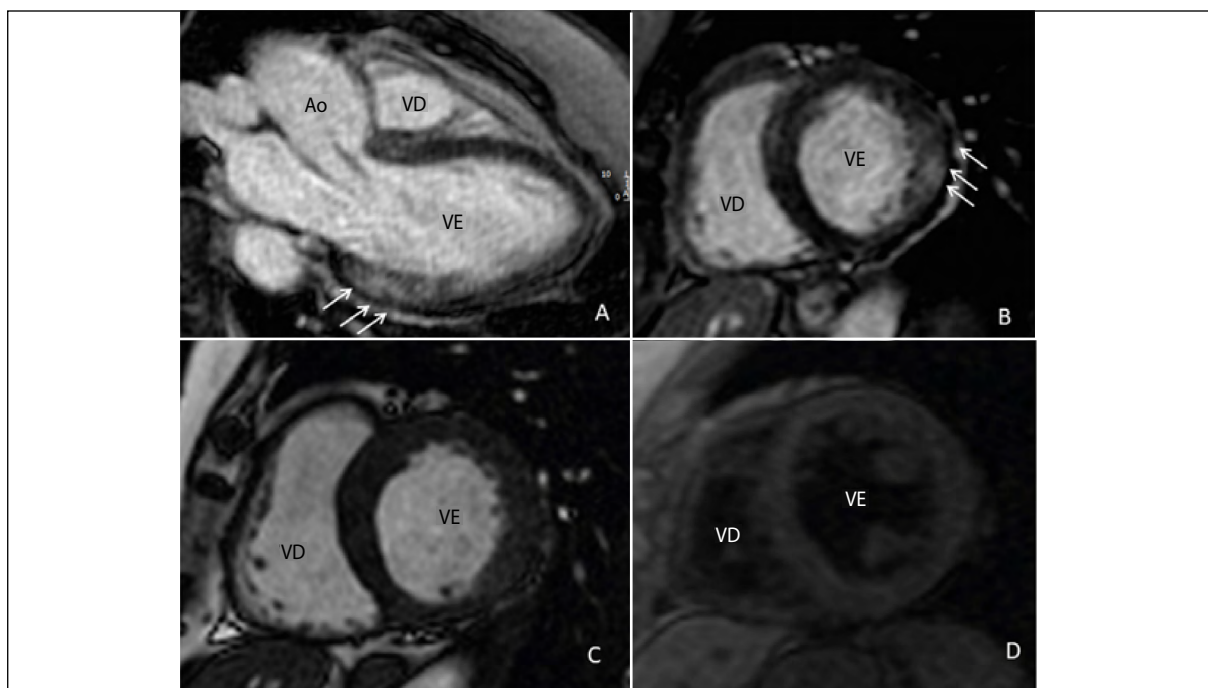


Figura 4. Ressonância magnética cardíaca de paciente feminina, 55 anos, com diagnóstico de doença de Fabry, observa-se realce tardio inferolateral do ventrículo esquerdo (A e B), na cine ressonância com hipertrofia concêntrica e discreta do ventrículo esquerdo (C) e T1 nativo do miocárdio com valores abaixo da normalidade sugestivo de doença de Fabry (D). VD, ventrículo direito; VE, ventrículo esquerdo.

TRATAMENTO

O tratamento da DF deve ter por objetivos principais interromper o acúmulo e/ou determinar a depuração celular dos glicosfingolipídeos, a fim de evitar a ocorrência de falência funcional dos órgãos acometidos. Questões relacionadas à variante patogênica, ao estágio da doença e acesso terapêutico devem ser considerados. A complexidade da doença e sua característica multissistêmica tornam indispensáveis a assistência multidisciplinar, o monitoramento regular e a utilização tanto de opções terapêuticas específicas quanto adjuvantes.²⁶

Terapia específica

A terapia de reposição enzimática (TRE) e a que utiliza uma molécula denominada chaperona são duas opções terapêuticas específicas para o tratamento da DF aprovadas pela ANVISA para uso em território nacional. O fato de serem drogas órfãs de elevado custo e ainda não incorporadas ao portfólio de medicações dispensadas pelo SUS torna o acesso possível apenas por via judicial.

Terapia de reposição enzimática

As alfa galactosidase (Replagal®; Takeda) e betagalactosidase (Fabrazyme®; Sanofi) são substâncias imunobiológicas de infusão endovenosa quinzenal que restituem ao organismo a enzima alfa galactosidase A ativa recombinante e, são responsáveis por importantes melhorias na qualidade de vida e aumento da sobrevida dos indivíduos tratados. (Tabela 2)

Ensaio clínico randomizado bem como estudos baseados em registros populacionais internacionais realizados nos últimos 20 anos demonstram efetividade das duas formulações na redução dos níveis séricos e urinários de GB3 e de lisoGB3. Verifica-se uma maior eficácia sobre a função renal comparativamente a outros órgãos com diminuição dos níveis de proteinúria e da taxa de declínio de função glomerular. Do ponto de vista cardiovascular, há estabilização da massa e da espessura das paredes ventriculares com poucos efeitos na progressão dos distúrbios valvares, do sistema de condução

e da circulação coronariana. Verificam-se ainda a melhora dos sintomas dolorosos, das alterações gastrointestinais, da regulação térmica corporal pelo suor e da disfunção do sistema nervoso autônomo.^{27,28} Tais efeitos são observados em ambos os sexos, independentemente da variante patogênica do indivíduo e são tão potentes quanto mais precocemente for iniciado o tratamento. Doses cumulativas por infusões realizadas de forma contínua e regular ao longo da vida, também influenciam a evolução natural da doença.^{29,30} A presença de lesão irreversível e/ou falência de um órgão, apesar de limitar os efeitos do tratamento, não excluem a necessidade das infusões com vista a proteger outros tecidos.³⁰

Apesar de ser geralmente bem tolerada, a TRE não é isenta de reações adversas. Em alguns casos e em infusões iniciais podem ser observadas reações alérgicas do tipo rash cutâneo, pirexia, cefaleia, mialgia. Estes sintomas são facilmente controlados com a administração de sintomáticos (analgésicos, anti-histamínicos), com a diminuição da velocidade de infusão venosa e com o uso quinzenal continuado do medicamento.²⁶ Por se tratar de um imunobiológico e pelo fato de indivíduos com forma clássica da doença não produzirem enzima alguma no organismo, pode haver estimulação do sistema imunológico e o desenvolvimento de anticorpos antidroga (ADA).^{31,32} Estes se ligam ao sítio ativo da enzima e tem efeito neutralizante reduzindo a eficácia terapêutica e elevação dos níveis de lisoGB3 e dos depósitos de GB3. Este efeito indesejado pode ser neutralizado pela realização de dessensibilização com imunossupressores, seguido do aumento da dose infundida.³³

Chaperona

Utilizada em várias terapias de doenças lisossômicas como Pompe e Gaucher, as chaperonas são substâncias capazes de ligar de forma seletiva e reversível aos sítios ativos de formas mutantes e inativas da α -Gal A produzida por indivíduos com a DF, chamados suscetíveis. Com isto, há uma alteração da sua estrutura espacial da enzima possibilitando o seu trânsito pelos retículo sarcoplasmático

Tabela 2. Informações terapêuticas das alfa galactosidases e betagalactosidase.

	Agalsidase alfa	Agalsidase beta
Produção	α Galactosidase A humana geneticamente ativada em linhagem de fibroblastos humanos	α Galactosidase A humana recombinante produzidas a partir de células de ovário de hamster chinês (CHO)
Estrutura	- Homodímero com duas subunidades de aprox. 50kDa Sequência de aminoácidos idêntica à presente em seres humanos	- Homodímero com duas subunidades de aprox. 50kDa Sequência de aminoácidos idêntica à presente em seres humanos
Acido síalico galactose	0,56	0,88
Manose -6-fosfato	1,8 \pm 0 mol/mol proteína	3,1 \pm 0,1 mol/mol proteína
Atividade específica	3,4 – 3,9 nmol/kg/h	3,8 nmol/kg/h
Apresentação	Solução isotônica estéril para injeção IV	Pó liofilizado para reconstituição com água de injeção (7ml)
Composição	3,5 mg Agalsidase Alfa 12 mg Fosfato Sódico 0,8 mg Polisorbato 31 mg Cloridrato Sódico	37 mg Agalsidase Beta 222 mg Manitol 20,4 mg Fosfato de Sódio Monobásico Monoidratado 59,2 mg Fosfato de Sódio Dibásico Heptahidratado
Dose	0,2 mg/kg peso	1,0 mg/kg peso
Outros	Uso \geq 7 anos	Uso \geq 8 anos

e lisossomo e, desta forma, a reativação da capacidade de metabolização do GB3.³⁴

No Brasil, desde 2020 está aprovado o Galafold (Migalastate®; Amicus Therapeutics) que é um iminosugar de administração oral em dias alternados que apresenta melhor capacidade de distribuição pelos tecidos comparativamente à TRE, cruzando, inclusive, a barreira hematoencefálica. Apenas 30% dos indivíduos com a DF, aqueles acima de 16 anos e que apresentam variantes patogênicas missense, são elegíveis para esta modalidade de tratamento. Além disto, a terapêutica não é recomendável em gestantes/lactantes e em indivíduos com taxa de filtração glomerular abaixo de 30 mL/min/1.73 m².³⁵

Os estudos pivotais FACETS (randomizado, duplo cego, placebo controlado, Fase III) e ATTRACT (randomizado, *open-label*, Fase III) demonstraram reduções significativas dos níveis séricos de Liso-GB3, do índice de massa ventricular esquerda, dos sintomas diarreicos, dos depósitos de GB3 em podócitos bem como estabilização da função renal em um período variável entre seis e 18 meses.^{35,36} Houve ainda, independentemente do tratamento prévio com TRE e de forma mais significativa, a redução da ocorrência de eventos renais, cardíacos e cerebrovasculares ou morte entre os tratados com a chaperona. Em termos de segurança, os efeitos colaterais mais comuns foram nasofaringite, vômito, diarreia e cefaleia, além do que não houve sensibilização imunológica com formação de anticorpos neutralizantes.^{37,38} Estudos de vida real confirmam estes benefícios, porém apontam para a necessidade de monitoramento dos pacientes, uma vez que a resposta terapêutica obtida pode não ser a observada nos ensaios clínicos.³⁹

TERAPIAS ESPECÍFICAS EM INVESTIGAÇÃO

Novas opções terapêuticas estão sendo desenvolvidas de forma a solucionar necessidades não atendidas pelas medicações anteriormente citadas. Questões relacionadas aos custos de produção, estimulação imunológica, via de administração, aumento da duração do efeito e biodisponibilidade tecidual estão no foco dos pesquisadores que tentam, inclusive, a cura definitiva da doença com uso de novas tecnologias.

O destaque entre as novas terapias de reposição exógena da enzima em investigação é a Pegunigalsidase alfa, forma peguilada da alfa galactosidase extraída de células de plantas e que promete produção mais eficiente e a custos mais baixos. Estudos pré-clínicos já demonstraram uma meia vida maior com melhor distribuição nos tecidos, como coração e rim, e menor captação hepática se comparada à TRE.⁴⁰ Estudos clínicos inclusive comparativos com a TRE de fase III já estão em andamento.⁴¹

Outra categoria em investigação é a de terapias de redução de substrato, com destaque ao Lucerastat e o Venglustat, ambos de administração oral diária. O Lucerastat é um inibidor da glucosilceramida sintetase capaz de limitar a conversão de ceramidas em glicosilfingolípideos gerando a redução do GB3 antes do seu acúmulo. A dose de 1g em duas tomadas, foi capaz de reduzir em 55% os níveis plasmáticos de GB3, sem a ocorrência de efeitos adversos clinicamente relevantes, conforme dados de recente estudo randomizado *open label*.⁴² Já o Venglustat, pelo mesmo mecanismo de ação, resultou

em depuração gradual do GB3 plasmático e do endotélio capilar epitelial ao longo de três anos de seguimento de pacientes tratados em um estudo de fase II.⁴³

Por fim, terapias de edição gênica trazem consigo a promessa de cura definitiva da DF pela correção do códon defeituoso do DNA com uso de vetores virais e não virais. A estratégia ex-vivo consiste na coleta de células pluripotentes hematopoiéticas CD34 positivas do indivíduo com DF para cultivo em laboratório. Estas células sofrem edição do DNA por meio de um lentivírus carreador de um códon otimizado de cDNA da alfa galactosidase A humana e são posteriormente devolvidos ao organismo. O seguimento de alguns pacientes já submetidos a esta técnica ao longo de dois anos demonstrou a ausência de efeitos adversos importantes bem como a eficácia em reestabelecer a produção endógena da enzima.⁴⁴ Na estratégia in vivo é realizada a infusão direta do vetor no tecido do indivíduo para que a edição ocorra sem a necessidade de manipulação em bancada das células alvo. Estudos pré clínicos em modelos animais com transferência gênica mediada por adenovírus para o tecido hepático mostraram um aumento exponencial da atividade enzimática associada à redução de LisoGB3 plasmática.⁴⁵ Uma terceira estratégia que utiliza mRNA encapsulado em nanopartículas lipídicas está em fase de testes e apresenta por vantagens a dispensa da necessidade de terapias imunossupressoras e do uso de vetores virais para a transdução gênica.⁴⁶

TERAPIAS ADJUVANTES

Associado ao tratamento específico da DF é fundamental ressaltar a importância de medicações adjuvantes. Do ponto de vista cardiovascular, o controle de fatores de risco, como redução do peso, atividade física regular, alimentação saudável, mudança de hábitos desfavoráveis tais como tabagismo e etilismo devem estar presentes na estratégia terapêutica. O controle de doenças de base, tais como a hipertensão arterial sistêmica e o diabetes, são fundamentais para evitar a progressão das doenças renal, cardíaca e cerebrovascular decorrentes dos depósitos de GB3.⁵

Alguns cuidados devem ser lembrados no tangente ao uso de medicações para o tratamento da cardiomiopatia. Os betabloqueadores devem ser usados com parcimônia e com seguimento rigoroso, uma vez que os depósitos no sistema de condução associados aos efeitos desta classe medicamentosa podem precipitar bloqueios atrioventriculares em graus variáveis.¹⁴ O mesmo raciocínio é válido para a amiodarona que, além do risco de potencializar quadros de bradicardia, pode falsear os achados de microscopia eletrônica de biopsias teciduais por determinar a formação de inclusões semelhantes às encontradas na DF. Arritmias supraventriculares de alto potencial trombogênico quando associadas a hipertrofia ventricular esquerda, da mesma forma que nas cardiomiopatias hipertróficas, devem ser prontamente anticoaguladas. Dispositivos como marcapasso e desfibrilador implantável devem estar no horizonte terapêutico.¹⁴

EVOLUÇÃO

Os avanços terapêuticos mudaram a evolução natural da doença, melhoraram a qualidade de vida e aumentaram a sobrevivência dos pacientes com diagnóstico da DF.^{8,11} Anteriormente ao desenvolvimento da TRE, a expectativa de vida era encurtada

em 10 anos nas mulheres e 25 anos nos homens, com o óbito ocorrendo principalmente em decorrência de complicações cardíacas, cerebrovasculares e renais antes dos 60 anos.^{11,12}

Historicamente verifica-se uma evolução clínica desfavorável em países da América Latina, inclusive no Brasil, determinada por diversos fatores: desconhecimento da doença por parte de muitos profissionais médicos de atenção básica e especializada, a dificuldade de acesso ao tratamento específico em função da necessidade de judicialização, início de tratamento tardio, muitas vezes já na presença de lesões orgânicas irreversíveis, as frequentes interrupções no fornecimento dos medicamentos por problemas de gestão governamental, entre outros.⁴⁷

A educação de profissionais de saúde associada ao fomento de pesquisas locais e a ampliação do acesso ao tratamento com diagnósticos realizados em fases mais precoces da doença bem como a disponibilização no portfólio terapêutico do sistema único de saúde são alguns dos meios para a mudança deste horizonte.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

- Gómez MG, Varas C, Morales M, Bonacic F, Álvarez M, Rojas A. Compromisso cardíaco em pacientes com enfermidade de Fabry. *Rev Chil Cardiol*. 2013;32(1):28-33.
- van der Tol L, Smid BE, Poorthuis BJHM, Biegstraaten M, Deprez RHL, Linthorst GE, Hollak CEM. A systematic review on screening for Fabry disease: prevalence of individuals with genetic variants of unknown significance. *J Med Genet*. 2014;51(1):1-9.
- Inoue T, Hattori K, Ihara K, Ishii A, Nakamura K, Hirose S. Newborn screening for Fabry disease in Japan: prevalence and genotypes of Fabry disease in a pilot study. *J Hum Genet*. 2013;58(8):548-52.
- Colon C, Ortolano S, Melcon-Crespo C, Alvarez JV, Lopez-Suares OE, Couce ML, et al. Newborn screening for Fabry disease in the north-west of Spain. *Eur J Pediatr*. 2017;176(8):1075-81.
- Hughes DA. Fabry disease: will markers of early disease enable early treatment and better outcomes? *Curr Opin Cardiol*. 2016;31(4):434-39.
- van der Tol L, Smid BE, Poorthuis BJ, Biegstraaten M, Deprez RH, Linthorst GE, et al. A systematic review on screening for Fabry disease: Prevalence of individuals with genetic variants of unknown significance. *J Med Genet*. 2013;51(1):1-9.
- Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, Dubourg O, Hagege AA, Eladari D, et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clin Genet*. 2016;89(1):44-54.
- Linhart A, Elliott PM. The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. *Heart*. 2007;93(4):528-35.
- Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, Tei C, Lee P, McKenna WJ, et al. Prevalence of Anderson Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2002;105(12):1407-11.
- Chaves-Markman AV, Markman M, Calado EB, Pires RF, Santos-Veloso MAO, Pereira CMF, et al. GLA Gene Mutation in Hypertrophic Cardiomyopathy with a New Variant Description: Is it Fabry's Disease? *Arq Bras Cardiol*. 2019; 113(1):77-84.
- Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, Guffon N, Kempf J, Lachmann RH, et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J Med Genet*. 2015;52(2):353-8.
- Kampmann C, Perrin A, Beck M. Effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: cardiac outcomes after 10 years' treatment. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:125.
- Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauere M, Burlina A, et al. Fabry disease revisited: management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab*. 2018;123(4):416-27.
- Linhart A, Germain DP, Olivetto I, Akhtar MM, Anastasakis A, Hughes D, et al. An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(7):1076-96.
- Fabry Database. The Fabry mutants list. 2020. Available at: <http://fabry-database.org/mutants>. [Accessed September 19, 2020].
- Pieroni M, Moon JC, Arbustini E, Barriales-Villa R, Campo-reale A, Vujkovic AC, et al. Cardiac Involvement in Fabry Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(7):922-36.
- Azevedo O, Gal A, Faria R, Gaspar P, Miltenberger-Miltenyi G, Gago MF, et al. Founder effect of Fabry disease due to p.F113L mutation: clinical profile of a late-onset phenotype. *Mol Genet Metab*. 2020;129(2):150-60.
- Hsu TR, Hung SC, Chang FP, Yu WC, Sung SH, Hsu CL, et al. Later onset Fabry disease, cardiac damage progress in silence: experience with a highly prevalent mutation. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(23):2554-63.
- Laney DA, Bennett RL, Clarke V, Fox A, Hopkin RJ, Johnson J, et al. Fabry disease practice guidelines: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns*. 2013;22(5):555-564.
- Fernandes F, Antunes MO, Temi V, Rochitte CE, Mady C. Doenças de Depósito como Diagnóstico Diferencial de Hipertrofia Ventricular Esquerda em Pacientes com Insuficiência Cardíaca e Função Sistólica Preservada. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(5): 979-87.
- Azevedo O, Cordeiro F, Gago MF, Miltenberger-Miltenyi G, Ferreira C, Sousa N, et al. Fabry Disease and the Heart: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4434.
- Michaud M, Mauhin W, Belmatoug N, Garnotel R, Bedreddine N, Catros F, et al. When and How to Diagnose Fabry Disease in Clinical Practice. *Am J Med Sci*. 2020;360(6):641-9.
- Acampa W, D'Antonio A, Imbriaco M, Pisani A, Cuocolo A. Multimodality imaging approach to Fabry cardiomyopathy: Any role for nuclear cardiology? *J Nucl Cardiol*. 2020. Ahead of Print. doi: 10.1007/s12350-020-02124-1.
- Vardarli I, Rischpler C, Herrmann K, Weidemann F. Diagnosis and Screening of Patients with Fabry Disease. *Ther Clin Risk Manag*. 2020;16:551-8.
- Tower-Rader A, Jaber WA. Multimodality Imaging Assessment of Fabry Disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12(11):e009013.
- Wanner C, Arad M, Baron R, Burlina A, Elliott PM, Feldt-Rasmussen U, et al. European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2018;124(3):189-203.
- Hoffmann B, Lorenzo AG, Mehta A, Beck M, Widmer U, Ricci R, FOS European Investigators. Effects of enzyme replacement therapy on pain and health related quality of life in patients with Fabry disease: data from FOS (Fabry Outcome Survey). *J Med Genet*. 2005;42(3): 247-52.
- Ortiz A, Abiose A, Bichet DG, Cabrera G, Charrow J, Germain DP, et al. Time to treatment benefit for adult patients with

Fabry disease receiving agalsidase β : data from the Fabry Registry. J Med Genet. 2016;53(7):495-502.

29. Weidemann F, Krämer J, Duning T, Lenders M, Canaan-Kühl S, Krebs A, et al. Patients with Fabry disease after enzyme replacement therapy dose reduction versus treatment switch. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(11):837-49.
30. Weidemann F, Sanchez-Niño MD, Politei J, Oliveira JP, Wanner C, Warnock DG, et al. Fibrosis: a key feature of Fabry disease with potential therapeutic implications. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8(1):116.
31. Bodensteiner D, Scott CR, Sims KB, Shepherd GM, Cintron RD, Germain DP. Successful reinstitution of agalsidase beta therapy in Fabry disease patients with previous IgE-antibody or skin-test reactivity to the recombinant enzyme. *Genet Med.* 2008;10(5): 353-8.
32. van der Veen SJ, van Kuilenburg ABP, Hollak CEM, Kaijien PHP, Voorberg J, Langeveld M. Antibodies against recombinant alpha-galactosidase A in Fabry disease: Subclass analysis and impact on response to treatment. *Mol Genet Metab.* 2019;126(2):162-8.
33. Lenders M, Stypmann J, Duning T, Schmitz B, Brand SM, Brand E. Serum-mediated inhibition of enzyme replacement therapy in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(1):256-64.
34. Wu X, Katz E, Valle MCD, Mascioli K, Flanagan JJ, Castelli JP, et al. . A pharmacogenetic approach to identify mutant forms of α -galactosidase A that respond to a pharmacological chaperone for Fabry disease. *Hum Mutat.* 2011;32(8):965-77
35. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, Bichet DG, Giugliani R, Wilcox WR, et al. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *N Engl J Med.* 2016;375(6):545-55.
36. Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, Sunder-Plassmann G, Koeller D, Nedd K, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. *J Med Genet.* 2017;54(4):288-96.
37. McCafferty EH, Scott LJ. Migalastat: A Review in Fabry Disease. *Drugs.* 2019;79(5):543-54.
38. Feldt-Rasmussen U, Hughes D, Sunder-Plassmann G, Shankar S, Nedd K, Olivetto I, et al. Long-term efficacy and safety of migalastat treatment in Fabry disease: 30-month results from the open-label extension of the randomized, phase 3 ATTRACT study. *Mol Genet Metab.* 2020;131(1-2): 219-28.
39. Lenders M, Nordbeck P, Kurschat C, Karabul N, Kaufeld J, Hennermann JB, et al. Treatment of Fabry's Disease With Migalastat: Outcome From a Prospective Observational Multicenter Study (FAMOUS). *Clin Pharmacol Ther.* 2020; 108(2):326-37.
40. Schiffmann R, Goker-Alpan O, Holida M, Giraldo P, Barisoni L, Colvin RB, et al. Pegunigalsidase alfa, a novel PEGylated enzyme replacement therapy for Fabry disease, provides sustained plasma concentrations and favorable pharmacodynamics: a 1-year phase 1/2 clinical trial. *J Inher Metab Dis.* 2019;42(3):534-44.
41. Welford RWD, Mühlemann A, Garzotti M, Rickert V, Groenen PMA, Morand O, et al. Glucosylceramide synthase inhibition with lucerastat lowers globotriaosylceramide and lysosome staining in cultured fibroblasts from Fabry patients with different mutation types. *Hum Mol Genet.* 2018;27(19):3392-403.
42. Guérard N, Oder D, Nordbeck P, Zwingelstein C, Morand O, Welford RWD, et al. Lucerastat, an iminosugar for substrate reduction therapy: tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics in patients with Fabry disease on enzyme replacement. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(4):703-11.
43. Germain DP, Wilcox WR, Deegan P, Liu K, Hailman E, Ortiz A, et al. MO035 Historical control analysis demonstrates superior reduction of plasma globotriaosylceramide by Venglustat compared with placebo or agalsidase beta in classic Fabry patients. *Nephrol Dialysis Transplant.* 2020; 35(Supplement_3: gfaa140-MO035.
44. Medin JA, Khan A, Huang J, Barber D, Rupar CA, Auray-Blais C, et al. FACTs Fabry gene therapy clinical trial: Two-year data. *Mol Genetics Metabol.* 2019;126(2): S99.
45. Yasuda M, Huston MW, Pagant S, Gan L, Martin SS, Sproul S, et al. AAV2/6 gene therapy in a murine model of Fabry disease results in supraphysiological enzyme activity and effective substrate reduction. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2020;18:607-19.
46. DeRosa F, Smith L, Shen Y, Huang Y, Pan J, Xie H, et al. Improved efficacy in a Fabry disease model using a systemic mRNA liver depot system as compared to enzyme replacement therapy. *Mol Ther.* 2019;27(4):878-89.
47. Martins AM, Cabrera G, Molt F, Suárez-Obando F, Valdés RA, Varas C, et al. The clinical profiles of female patients with Fabry disease in Latin America: a Fabry Registry analysis of natural history data from 169 patients based on enzyme replacement therapy status. *JIMD Rep.* 2019;49(1):107-17.

O PAPEL DA GENÉTICA NAS DOENÇAS RARAS

THE ROLE OF GENETICS IN RARE DISEASES

Mariana Lombardi Peres de
Carvalho¹
André Luiz Dabarian¹
Fabiana Goulart
Marcondes-Braga¹

1. Instituto do Coração (InCor) do
Hospital das Clínicas da Faculdade
de Medicina da Universidade de São
Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência
Fabiana G. Marcondes Braga
Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44.
Cerqueira Cesar. São Paulo, SP, Brasil.
fgmarcondes@yahoo.com.br

RESUMO

A genética cardiovascular tem apresentado rápida evolução nas últimas décadas. Seu papel na avaliação das cardiomiopatias e das doenças raras tem sido crescente, especialmente depois da incorporação do sequenciamento de última geração, que determina maior sensibilidade dos testes genéticos. Esse avanço permite entender melhor as alterações moleculares de diferentes doenças, aumenta a possibilidade de definição do diagnóstico mais preciso de cardiomiopatias anteriormente classificadas como idiopáticas e permite aconselhamento mais individualizado e preciso aos pacientes e familiares com essas doenças. A aplicação dos testes genéticos é particularmente importante na avaliação das cardiomiopatias hereditárias, tais como cardiomiopatia hipertrófica, cardiomiopatia arritmogênica, cardiomiopatia restritiva e miocárdio não compactado. Além disso, a maior disponibilidade da realização de painéis genéticos em laboratórios comerciais permite a expansão de seu uso no manejo de pacientes com suspeita de cardiomiopatia hereditária. Em algumas doenças, como por exemplo amiloidose cardíaca, o sequenciamento genético permite a diferenciação entre amiloidose por transtirretina familiar e “selvagem”, o que pode ter impacto inclusive do ponto de vista terapêutico, uma vez que estudos recentes confirmam o benefício do início precoce de terapêutica direcionada para essa doença. Portanto, fica evidente o benefício em potencial de se expandir o conhecimento acerca da genética cardiovascular. Nesta revisão, reunimos dados do papel da cardiogenética nas doenças raras, especialmente no manejo das cardiomiopatias e as principais recomendações das diretrizes vigentes.

Descritores: Cardiomiopatias; Doenças Raras; Aconselhamento Genético

ABSTRACT

Cardiovascular genetics has evolved rapidly in recent decades. Its role in the evaluation of cardiomyopathies and rare diseases has grown, especially after the incorporation of next-generation sequencing, which lends greater sensitivity to genetic tests. This advance enables a better understanding of the molecular changes of different diseases, increases the chances of a more accurate diagnosis of cardiomyopathies previously classified as idiopathic, and permits more individualized and precise counseling for patients with these diseases and for their families. The application of genetic tests is particularly important in the evaluation of inherited cardiomyopathies, such as hypertrophic, restrictive and arrhythmogenic cardiomyopathies, and non-compacted myocardium. In addition, the greater availability of genetic panels conducted in commercial laboratories allows for their expanded use in managing patients with suspected inherited myocardopathy. In some diseases, such as cardiac amyloidosis, the genetic sequencing allows the differentiation between wild-type and familial transthyretin amyloidosis (ATTR), which can even have an impact on the therapeutic point of view as recent studies have confirmed the benefits of beginning targeted treatment for this disease early. Therefore, the potential benefit of expanding knowledge about cardiovascular genetics is evident. In this review, we gathered data on the role of cardiogenetics in rare diseases, especially in the management of cardiomyopathies, as well as the main recommendations of the current guidelines.

Keywords: Cardiomyopathies; Rare Disease; Genetic Counseling.

INTRODUÇÃO

A genética cardiovascular, ou cardiogenética, é uma subespecialidade emergente e em rápida evolução dentro da medicina cardiovascular. Seu avanço se deu, principalmente, com as novas tecnologias do sequenciamento e interpretação do genoma humano, com o melhor entendimento de mecanismos moleculares de várias doenças cardíacas incluindo cardiomiopatias, arritmias, insuficiência cardíaca, distúrbios lipídicos, doenças cardíacas derivadas de condições neuromusculares, doenças vasculares incluindo as aortopatias, além da incorporação do uso de testes genéticos na prática clínica.^{1,2}

Antigamente, era complexa a realização de um teste genético para diagnóstico, devido ao alto valor. Atualmente, com a facilidade na geração de dados genéticos através dos sequenciamentos que utilizam tecnologias de larga escala e a grande oferta no mercado de laboratórios comerciais que disponibilizam painéis de genes e até mesmo testes do tipo exoma e genoma, o diagnóstico genético se tornou uma ferramenta extremamente importante para o diagnóstico acurado e manejo de pacientes com suspeita de doenças cardiovasculares hereditária.³

Ao longo dos últimos anos diversas diretrizes e consensos de prática clínica foram publicados incorporando os testes genéticos para diagnóstico e tratamento clínico personalizado como modelo de medicina de precisão. Nesse contexto atual, se torna extremamente importante que cardiologistas clínicos entendam princípios básicos de genética cardiovascular. Saber identificar os pacientes que poderiam se beneficiar do diagnóstico genético e, conseqüentemente, do impacto na identificação de uma variante genética patogênica é de suma importância para o paciente e sua família. Além disso, a avaliação genética pode auxiliar na tomada de decisão quanto a abordagem terapêutica mais adequada e aconselhamento genético e mudança de estilo de vida.^{4,6}

GENÉTICA DE DOENÇAS DO SISTEMA CARDIOVASCULAR

Nas últimas décadas, a comunidade científica alcançou um enorme progresso no campo na genética e genômica humana e no entendimento de sua variabilidade natural. Os estudos de “decodificação” do genoma humano, em seu sentido mais amplo, levaram ao entendimento de mecanismos moleculares e patogênese de muitas doenças que hoje, são alicerces para pesquisas e desenvolvimento de novas tecnologias e tratamento de doenças.⁷

Sabemos que todos somos iguais, porém diferentes. Apesar de sermos da mesma espécie, nosso DNA, dentro daqueles bilhões de bases nitrogenadas, alinhadas formando as moléculas de DNA, possui variantes, que nos fazem únicos do ponto de vista molecular. Essas alterações genéticas podem ser mais frequentes ou mais raras em termo populacionais, ou mais frequentes em uma certa população. As mesmas encontram-se espalhadas por todo nosso genoma e podem estar em regiões codificantes de proteínas, regiões regulatórias e/ou regiões intrônicas.

O tipo mais comum de variante no genoma humano consiste na variação de uma única base - os chamados polimorfismos de base única (SNP – Single Nucleotide

Polymorphism). Estima-se que uma pessoa tenha de 4 a 5 milhões de SNP.⁸ Temos também outros tipos de variações em nosso genoma como inserções e deleções, regiões de pequenas ou grandes repetições *in tandem* como as regiões de microssatélite, e variantes estruturais que afetam grandes regiões cromossômicas. Muitas dessas variantes estão localizadas em regiões genômicas não funcionais, consideradas “neutras” e não causam impacto fenotípico. Porém, quando essas variantes ocorrem em seqüências codificadoras de proteínas ou em regiões regulatórias, elas podem alterar a seqüência de proteínas ou o nível de expressão e tradução de um determinado gene, causando sérios efeitos fenotípicos.⁷

O espectro de variantes genéticas que predisõem a doenças cardiovasculares abrange desde variantes raras e altamente deletérias que são responsáveis por doenças hereditárias mendelianas à polimorfismos comuns que sozinhos não causam por si só efeito nenhum, mas somado com outros polimorfismos, podem influenciar um determinado fenótipo e que “combinados” podem constituir um risco para uma determinada doença. Nesse último caso o termo Doença Complexa é frequentemente utilizado para denotar esse padrão de herança diferente do padrão mendeliano, que ocorre no caso de variantes altamente deletérias em um único gene.⁹

Dentro da genética cardiovascular, as doenças hereditárias mendelianas são mais “facilmente” diagnosticadas geneticamente do que doenças complexas por serem associadas a uma variante genética única e não a um conjunto de polimorfismos. Essas variantes podem ser classificadas de acordo com a sua “conseqüência” funcional no gene. As variantes mais frequentes são do tipo pontuais, onde ocorre a substituição de um único nucleotídeo e podem ter três tipos de conseqüências - substituição de um aminoácido por outro (não sinônima), sinônima (apesar da substituição do nucleotídeo, não há alteração do aminoácido nas proteínas) e alterações do tipo *nonsense* onde a alteração de base sinaliza um término prematuro na tradução da proteína, fazendo com que ela seja mais curta impactando seu funcionamento. Há também as variantes do tipo inserções ou deleções quando um ou mais nucleotídeos são adicionados ou perdidos na seqüência de DNA. Uma das principais conseqüências desse tipo de variante é a alteração no quadro de leitura do gene causando uma proteína não funcional.¹⁰

Os avanços nos estudos de genes causadores de diversas patologias (não apenas cardiovasculares) levaram a necessidade da curadoria de dados de forma organizada e de fácil acesso à comunidade científica, além de padronização da interpretação de variantes genéticas e sua frequência na população mundial. Surgiram dessa necessidade diversos repositórios públicos que reportam relações entre variantes genéticas e fenótipos; repositórios de dados genéticos de sequenciamento de exomas e genomas de diversas populações com dado de frequência alélica - que são extremamente importantes para a classificação de variantes genéticas; e de algoritmos de predição de patogenicidade de variantes *in silico* que se baseiam no efeito da variante genética para a proteína e conservação da variante entre diferentes espécies.

Em 2015, o *American College of Medical Genetics and Genomics* e a *Association for Molecular Pathology* conjuntamente publicaram uma diretriz com o objetivo de padronizar a classificação das variantes genéticas, que antes eram

classificadas de forma desorganizada e de forma independente pelos grupos de pesquisa. Nesse artigo, introduziram uma terminologia padronizada na classificação de variantes que causam doenças mendelianas - “patogênicas”, “possivelmente patogênicas”, “significado incerto”, “possivelmente benigna” e “benigna”. Essa classificação baseia-se em dados populacionais de frequência, dados funcionais, computacionais e de segregação e são a base para a classificação de variantes até hoje.¹¹

Outro marco para a genética médica foi a criação do *ClinGen* (*Clinical Genome Resource*) pelo NIH (*National Institute of Health* - EUA), cujo objeto é criar uma base de dados que define genes de relevância clínica e variantes genéticas para o uso em medicina de precisão e pesquisa através da divulgação de dados genômicos e fenotípicos entre clínicos, pesquisadores e pacientes. Esse esforço resultou na curadoria de painéis de genes associado a diversas doenças e que são categorizados como “definitivos” (sabidamente causam a doença em questão), “moderado” e “limitado”, priorizando, assim, genes que devem de fato serem investigados no contexto clínico do paciente.¹²

A importância da classificação dessas variantes através de uma abordagem translacional entre pesquisa básica e clínica é extremamente importante. A necessidade de cooperação entre médicos, geneticistas e biólogos moleculares somado a expertise em análise de imagens e patologistas só demonstra quão necessária é uma abordagem multidisciplinar para que ocorra um diagnóstico correto dessas doenças, classificação das alterações genéticas e melhor entendimento dos mecanismos moleculares das doenças genéticas. Dessa forma, estratégias farmacológicas mais eficientes e testes de novas substâncias e terapias se tornam possíveis.

GENÉTICA DE CARDIOMIOPATIAS

De acordo com a classificação estabelecida pela Sociedade Europeia de Cardiologia em 2007, cardiomiopatias são um grupo de doenças heterogêneas que acometem indivíduos com células do miocárdio estruturalmente e funcionalmente anormais, e ao mesmo tempo, sem a presença de outras doenças que causam disfunção dos cardiomiócitos, como doença arterial coronariana, hipertensão, doenças valvares e doenças cardíacas congênitas. Essas alterações dos cardiomiócitos, estrutural e funcional, provocam mudanças na espessura, rigidez, dilatação e/ou fraqueza no músculo cardíaco, levando o coração a ser menos efetivo no bombeamento de sangue ou com alterações no ritmo cardíaco.¹³

Dentre as diversas causas das cardiomiopatias, uma grande porcentagem é de origem genética, e são transmitidas de forma hereditária, podendo a herança ser de forma dominante ou recessiva. Estima-se que a prevalência combinada das cardiomiopatias acomete cerca de 3% da população mundial.¹⁴ Por estar ainda em desenvolvimento, a porcentagem de cardiopatias com origem em mutações genéticas ainda é controversa, e varia de acordo com a classificação da cardiomiopatia, de forma geral, estima-se que entre 30-50% das cardiomiopatias de maior prevalência (CMD) tenham origem genética, baseando-se apenas em histórico familiar.¹⁵ O melhor entendimento ao nível celular das causas da cardiomiopatia, dentre as quais, causada por mutação genética que levam às alterações proteicas de importantes

componentes das vias para o funcionamento adequado do músculo cardíaco, permitiu melhorar a compreensão da cardiomiopatia como um importante causador de insuficiência cardíaca, morte súbita e da mortalidade cardíaca em jovens. Na ausência de tratamento, a cardiomiopatia frequentemente leva o portador à insuficiência cardíaca que, por seu caráter progressivo, pode levar também a óbito.¹⁶

CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA

A Cardiomiopatia Hipertrofica (CMH) é caracterizada macroscopicamente por hipertrofia ventricular esquerda na ausência de outras causas, como anormalidades estruturais, hipertensão arterial sistêmica ou hipertrofia fisiológica devido ao treinamento esportivo rigoroso (coração de atleta), e microscopicamente por desarranjo dos cardiomiócitos e fibrose. Apresenta uma grande variedade de fenótipos, como morte súbita e prematura causada por arritmia ventricular, até a presença da hipertrofia característica em pacientes mais velhos. A incidência de CMH na população geral é de aproximadamente 0,2% (1:500), sendo a forma hereditária mais prevalente.¹⁷

A CMH é transmitida de forma autossômica dominante e possui penetrância incompleta. É causada principalmente por variantes patogênicas nos genes que codificam os componentes do sarcômero cardíaco, unidade de contração muscular. Porém já foram descritas mutações em proteínas do disco Z e moduladoras de cálcio que também podem causar a doença. Diversos estudos mostraram que mutações patogênicas que causam CMH são encontradas predominantemente em genes relacionados aos sarcômeros e o citoesqueleto celular, como as miosinas, troponinas, titinas e actininas. Com destaque nos seguintes genes: MYBPC3, MYH7, TNNT2, TNNI3, TPM1, ACTC1, MYL2 e MYL3. Estes oito genes foram categorizados como definitivos para CMH devido a diversas evidências genéticas e relatos na literatura de variantes casuais, além de segregação familiar consistente. Outros genes que possuem evidência moderada (segregação familiar, variantes de novo e evidência experimental) são CSRP3, TNNC1 e JPH2. Há também um grupo de genes com evidência limitada de relação com a doenças e são: TTN, KLF10, MYPN, ANKRD1, MYLK2, MYOZ2, NEXN, VLC, TRIM63, RUR2, MYH6, OBSCN, PDLIM3, TCAP, MYOM1, CARLR39.¹⁸

Mutações em genes que codificam proteínas que participam do metabolismo também podem causar hipertrofia do ventrículo esquerdo, mimetizando o fenótipo da CMH e requerem terapias específicas. Essas doenças consideradas fenocópias apresentam similaridades na avaliação ecocardiográfica, porém na avaliação histopatológica não há presença de desarranjo do miocárdio. Temos como exemplo a doença de Fabry que é um distúrbio raro do metabolismo de glicosíngolípídeos resultado da deficiência da enzima alfa-galactosidase causada por variantes patogênicas no gene GLA.¹⁹ Por ser localizado no cromossomo X, a doença de Fabry possui um padrão de herança ligado ao cromossomo X e afeta principalmente indivíduos do sexo masculino e o tratamento consiste na reposição de enzima alfa-galactosidase. Outros exemplos de fenocópias são a doença de Danon, de caráter autossômico dominante ligada ao X causada por variantes patogênicas no gene LAMP2, caracterizada pela tríade insuficiência cardíaca com fenótipo de cardiomiopatia hipertrofica com miopatia esquelética e comprometimento

intelectual em pacientes do sexo masculino e apenas cardiomiopatia no sexo feminino. Alterações eletrocardiográficas acontecem em todos os pacientes e podem incluir síndrome de Wolf-Parkinson-White, bloqueio atrioventricular, flutter atrial, bradicardia ondas Q anormais ou bloqueio ramo esquerdo. Alterações no sistema de condução, pré-excitação ventricular, arritmias ventriculares e/ou atriais, morte súbita cardíaca, são relativamente comuns.²⁰⁻²²

A síndrome cardíaca causada por mutações no gene *PRKAG2* é uma doença hereditária autossômica dominante rara caracterizada por acúmulo de glicogênio no tecido, caracterizada pela síndrome de Wolff-Parkinson-White, associada a hipertrofia ventricular, doença do sistema de condução e taquiarritmias que podem levar à morte súbita. As alterações eletrocardiográficas incluem intervalo PR curto em até 70% dos casos, bloqueio de ramo direito e bloqueios átrio-ventriculares.²²⁻²⁴

Nestes casos, o teste genético é uma importante ferramenta no esclarecimento da etiologia da doença e desfecho de tratamento, além do manejo de familiares potencialmente portadores da doença.

CARDIOMIOPATIA DILATADA

A Cardiomiopatia Dilatada (CMD) é caracterizada pela dilatação do ventrículo esquerdo, disfunção sistólica com espessura do ventrículo preservada. A CMD pode levar a insuficiência cardíaca com sintomas de congestão, arritmias ou doença de condução.²⁵ Trata-se da segunda causa de insuficiência cardíaca e a causa mais frequente de transplante cardíaco. A incidência de CMD é provavelmente maior do que a originalmente relatada devido a fenótipos subclínicos e subdiagnosticados, com estimativas recentes sugerindo que a CMD afeta aproximadamente 0,5% da população geral (um em cada 250 pessoas). Após a exclusão de causas não genéticas, como lesão isquêmica, a DCM é tradicionalmente denominada cardiomiopatia dilatada "idiopática".²⁶ Aproximadamente 20% a 50% dos indivíduos com CMD idiopática podem ter uma causa genética identificável para sua doença. Famílias com dois ou mais indivíduos afetados são diagnosticadas com cardiomiopatia dilatada familiar. Apesar de heterogêneo, o padrão de herança predominante é autossômica dominante, podendo ser recessivo ou ligado ao cromossomo X. A base genética da CMD é bastante diversa e abrange proteínas de diferentes classes, que, no final, levam ao mesmo fenótipo. Podem ser proteínas sarcoméricas, citoesqueléticas, do envelope nuclear, mitocondrial, desmosomal, de canais iônicos, além de genes associados a formas sindrômicas.^{27,28}

Variantes truncadas no gene *titina* (*TTN*) são responsáveis por cerca de 20% dos casos de CMD, seguido por mutação do tipo *missense* no gene da lâmina (*LMNA*). As variantes no gene da *LMNA* comumente resultando em CMD com doença de condução, apresentando maior risco de morte súbita comparado a grupos controle, tendo esses pacientes maior indicação de implante de marca-passo.^{29,30}

CARDIOMIOPATIAS NÃO-COMPACTADA

A cardiomiopatia não-compactada (CMNC), também conhecida como cardiomiopatia do ventrículo esquerdo não-compactada é caracterizada por uma excessiva trabeculação

do ventrículo esquerdo, dando uma aparência esponjosa à parede muscular.²⁵ Acredita-se que seja causada por alterações na morfogênese miocárdica. A apresentação clínica é altamente variável, variando entre assintomática com presença do ventrículo não-compactado até de sintomas como insuficiência cardíaca congestiva, arritmias potencialmente fatais até eventos cardíacos adversos maiores, podendo ou não ter origem genética.³¹

Em aproximadamente 50 % dos casos de CMNC, há evidências de causa genética devido a presença de variantes patogênicas. O padrão de herança genética de CMNC é majoritariamente autossômico dominante e ligado ao cromossomo X, embora existam casos de herança recessiva e mitocondrial. Anormalidades cromossômicas em pacientes sindrômicos também já foram reportadas.

Cerca de 32% das mutações são encontradas em genes sarcoméricos como *MYH7*, *MYBPC3*, *ACTC1*, *TPM1* e *TNNI3* que também causam CMH e CMD. Diversos estudos familiares já reportaram casos de CMNC cujos familiares apresentavam fenótipo de CMH ou CMD sem compactação do ventrículo. Além disso, estudos recentes encontraram mutações patogênicas nos genes de fatores de transcrição *NKX2-5* e *TBX5*.³²

CARDIOMIOPATIA RESTRITIVA

A cardiomiopatia restritiva (CMR) é a forma mais rara de cardiomiopatia e sua prevalência não é conhecida. É caracterizada pela presença de paredes ventriculares anormalmente rígidas, com função sistólica normal ou quase normal, mas com disfunção diastólica presente.³³

CMR pode ser idiopática, familiar, ou resultar de distúrbios sistêmicos como amiloidose, sarcoidose, hemocromatose, esclerodermia ou toxicidade por antraciclina. A forma familiar é caracterizada por um padrão de herança autossômico dominante e é causada principalmente por mutações no gene da troponina I, porém também pode estar associada a mutações do gene da desmina, causando defeitos de condução. Além disso, estudos de coortes de pacientes com CMR identificaram mutações nos genes *ACTC*, *MYH7*, *FLNC*, *MYBPC3*, *LMNA*, *TCAP*, *TNNT*, *TPM1* e *LAMP2*.^{33,34}

CARDIOMIOPATIAS ARRITMOGÊNICAS

As cardiomiopatias arritmogênicas (CMA) são caracterizadas pela progressiva substituição do tecido cardíaco por tecido fibrogorduroso, dilatação ventricular, disfunção e insuficiência cardíaca e, principalmente pela ocorrência de arritmias que constituem um sério risco de morte súbita.³⁵

O padrão de herança de CMA é principalmente autossômica dominante, mas o rastreamento genético é dificultado pela presença de penetrância incompleta da doença, expressividade variável e presença de múltiplas mutações potencialmente patogênicas em um ou mais genes em um indivíduo que sofre de CMA. Em cerca de 60% dos casos são causados por mutações nos genes que codificam as proteínas desmosomais que compõem os discos intercalares, essenciais para a integridade, morfogênese, diferenciação e manutenção do tecido cardíaco. Esses genes são placoglobina (*JUP*), desmoplakin (*DSP*), plakophilin-2 (*PKP2*), desmoglein-2 (*DSG2*) e desmocolina-2 (*DSC2*). Em casos raros, as mutações homozigóticas *JUP* e *DSP* estão associadas a doenças

associadas a CMA, como doença de Naxos e síndrome de Carvajal, ambas caracterizadas por uma presença adicional de síndrome cardíaca cutânea. Além disso, mutações em genes que codificam proteínas não desmossomais foram associadas a CMA, incluindo fosfolamban (PLN), o receptor cardíaco de rianodina (RYR2), fator de crescimento transformador (TGF- β 3), proteína transmembrana-43 (TMEM43) e o canal de sódio cardíaco SCN5A.^{35,36}

TESTE GENÉTICO PARA CARDIOMIOPATIAS

Desde a descoberta do primeiro gene causador de cardiomiopatia em 1990 até os dias de hoje, os testes genéticos para cardiomiopatias potencialmente hereditárias avançaram, variando desde a descoberta da ciência de base até a aplicação clínica para diagnóstico molecular e estão ficando cada vez mais viáveis e usuais na prática clínica.

As cardiomiopatias hereditárias, de forma geral, são primeiramente diagnosticadas clinicamente quando o paciente já possui um fenótipo característico. Embora os testes genéticos muitas vezes não possam influenciar o tratamento do paciente com diagnóstico clínico, a identificação da alteração genética permite a detecção de membros da família assintomáticos, o que pode levar à adoção de terapias preventivas e mudança de estilo de vida com o suporte do aconselhamento genético.

Independente das recomendações, deve-se avaliar o histórico clínico do paciente e da família (rastreamento em cascata). O objetivo principal da obtenção do histórico familiar é identificar membros da família sabidamente afetados ou potencialmente em risco. Devido à penetrância variada das cardiomiopatias, a história familiar de pelo menos três gerações deve ser coletada, com o propósito de identificar se de fato a doença é hereditária e ajudar na identificação do padrão de herança, se é dominante, recessiva, ligada ao cromossomo X ou mitocondrial. Além disso, informações adicionais sobre os fenótipos de outros indivíduos afetados podem auxiliar na elucidação do comportamento de uma determinada variante como idade de manifestação, penetrância e letalidade.²⁶

A decisão sobre o tratamento não deve se basear apenas no diagnóstico molecular, mas deve ser através da avaliação clínica do paciente. Além disso, o aconselhamento genético é recomendado para todos os pacientes, familiares com a doença e com a variante, porém assintomáticos. Os principais objetivos de realizar o aconselhamento é informar ao paciente e familiares sobre os aspectos genéticos de sua doença, incluindo o risco de transmissão dentro da família; rotina de acompanhamento médico; mudança de estilo de vida e tratamento preventivo se houver.^{37,38}

Os benefícios do teste genético são muitos e abrangem diversos aspectos. Dependendo da doença em questão, ele pode afetar o diagnóstico, prognóstico e a tomada de decisão terapêutica, planejamento familiar além de poder identificar membros da família que estão sob risco através da abordagem de rastreamento familiar em cascata. O resultado genético pode direcionar o clínico quanto ao melhor manejo do paciente através da estratificação de risco, recomendação de implantação de dispositivos ou cirurgia, ou até mesmo tratamento precoce. Esclarecer se uma hipertrofia ventricular é causada por variantes nos genes sarcoméricos, no gene da transtirretina (TTR, que causa amiloidose familiar) ou no gene

da enzima alfa-galactosidase (GLA, que causa doença de Fabry), pode permitir terapias direcionadas. Para amiloidose, por exemplo, as terapias incluem medicamentos específicos como Partisiran, que funciona através de RNA de interferência, inibindo a produção da proteína TTR; para a doença de Fabry, a reposição da enzima alfa-galactosidase. Um ponto importante a ser discutido é o fato de, com o crescente número de dados sendo gerado, cada vez mais é sugerido que os testes genéticos possam prever o prognóstico da doença, em outras palavras, estratificar pacientes quanto à gravidade da doença, o que significa uma melhor capacidade de delinear aqueles pacientes com maior risco de desfechos cardíacos ruins, incluindo aqueles com maiores chances de desenvolver fibrilação atrial, insuficiência cardíaca e morte súbita.³⁹

QUANDO SOLICITAR TESTE GENÉTICO?

Nas cardiomiopatias hereditárias, tais como cardiomiopatia hipertrófica, arritmogênica dilatada, restritiva e miocárdio não compactado, em função do seu potencial de fornecer aconselhamento mais individualizado, a avaliação genética pode ser fundamental. Sendo assim, a mais recente atualização da diretriz do Departamento de Insuficiência Cardíaca da Sociedade Brasileira de Cardiologia (DEIC/SBC) sugere que a avaliação molecular genética direcionada para avaliação etiológica e prognóstica seja realizada em pacientes com fenótipo de cardiomiopatia hereditária como classe de recomendação IIa e recomenda como classe I o aconselhamento genético para pacientes e familiares com cardiomiopatia hereditária, que já tenham mutação identificada, além do rastreio de familiares de 1^o. Grau.⁴⁰

PERSPECTIVAS FUTURAS

A genética cardiovascular está em rápida evolução dentro da medicina cardiovascular e está ganhando cada vez mais importância na prática clínica através da aplicação de novas tecnologias em genética e genômica em doenças cardiovasculares; além da incorporação dos testes genéticos para manejo dos pacientes e familiares portadores de variantes genéticas patogênicas. Um ponto importante a se discutir é que embora estas doenças não apresentem cura disponíveis, novas tecnologias de edição gênica e modelagem *in vitro* emergem como poderosas ferramentas para estudo e desenvolvimento de novos alvos terapêuticos.

Um exemplo dessas novas ferramentas são os cardiomiócitos derivados de células tronco embrionárias induzidas (iPSC-CMs). As iPSC-CMs são um modelo eficaz de modelagem de doenças pela possibilidade de recapitular fenótipos clínicos específicos *in vitro*, resultando em estudos de correlação fenótipo-genótipo específicos, elucidação de mecanismos moleculares de doença e permitindo a triagem e testes de toxicidade de drogas de forma genética específicas. O uso de iPSCs-CM pode facilitar a triagem de drogas já previamente aprovadas para novas indicações cardiovasculares, ajudando a reduzir ou eliminar a triagem pré-clínica normalmente necessária para garantir a segurança e eficácia, além auxiliar na descoberta de novos alvos terapêuticos através de *screening* em larga escala de novas drogas.⁴¹

Na última década, o desenvolvimento de novas tecnologias de edição de gênica se transforma em poderosas ferramentas para a geração de células e organismos

geneticamente modificados. Em particular, o sistema CRISPR/Cas9 vem sendo amplamente aplicado devido à sua simplicidade e capacidade de alterar e editar sequências genômicas em organismos vivos. Um número cada vez maior de ferramentas moleculares baseadas em CRISPR/Cas9 estão sendo desenvolvidas para uma ampla variedade de aplicações. Uma das expectativas da edição do genoma por esse sistema seria o tratamento de doenças monogênicas que atualmente não possuem eficazes terapias através da correção de variantes genéticas patogênicas. Na medicina cardiovascular, cardiomiopatias hereditárias, como

cardiomiopatia hipertrófica e cardiomiopatia dilatada, bem como distúrbios arrítmicos hereditários, vasculopatias como a síndrome de Marfan e doenças infiltrativas, como amiloidose cardíaca, são candidatos potenciais para aplicações clínicas de técnicas de edição de genoma.⁴²

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Ahmad F, McNally EM, Ackerman MJ, Baty LC, Day SM, Kullo IJ, et al. Establishment of Specialized Clinical Cardiovascular Genetics Programs: Recognizing the Need and Meeting Standards: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Genomic Precis Med*. 2019;12(6):e000054. doi:10.1161/HCG.0000000000000054
2. Dainis AM, Ashley EA. Cardiovascular Precision Medicine in the Genomics Era. *JACC Basic to Transl Sci*. 2018;3(2):313-26. doi:10.1016/j.jacbts.2018.01.003
3. Otto CM, Savla JJ, Hisama FM. Cardiogenetics: A primer for the clinical cardiologist. *Heart*. 2020;106(12):938-47. doi:10.1136/heartjnl-2019-316241
4. Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici E, Tournev I, Campisol JM, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2016;29 Suppl 1(Suppl 1):S14-26. doi:10.1097/WCO.0000000000000289
5. Stiles MK, Wilde AAM, Abrams DJ, Ackerman MJ, Albert CM, Behr ER, et al. 2020 APHRS/HRS expert consensus statement on the investigation of decedents with sudden unexplained death and patients with sudden cardiac arrest, and of their families. *Hear Rhythm*. 2021;18(1):e1-e50. doi:10.1016/j.hrthm.2020.10.010
6. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Beril C, Brugada R, Calkins H, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Hear Rhythm*. 2011;8(8):1308-39. doi:10.1016/j.hrthm.2011.05.020
7. Inoue K, Lupski JR. Molecular mechanisms for genomic disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2002;3:199-42. doi:10.1146/annurev.genom.3.032802.120023
8. Shen H, Li J, Zhang J, Xu C, Jiang Y, Wu Z, et al. Comprehensive Characterization of Human Genome Variation by High Coverage Whole-Genome Sequencing of Forty Four Caucasians. *PLoS One*. 2013;8(4):e59494. doi:10.1371/journal.pone.0059494
9. Cambien F, Tiret L. Genetics of cardiovascular diseases: From single mutations to the whole genome. *Circulation*. 2007;116(15):1714-24. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.661751
10. den Dunnen JT, Dalgleish R, Maglott DR, Hart RK, Greenblatt MS, McGowan-Jordan J, Rox A-F, et al. HGVS Recommendations for the Description of Sequence Variants: 2016 Update. *Hum Mutat*. 2016;37(6):564-9. doi:10.1002/humu.22981
11. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das Soma, Gastier - Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Gent Med*. 2015;17(5):405-24. doi:10.1038/gim.2015.30
12. Rehm HL, Berg JS, Brooks LD, Bustamante CD, Evans JP, Landrum MJ, et al. ClinGen — The Clinical Genome Resource. *N Engl J Med*. 2015;372(23):2235-42. doi:10.1056/NEJMs1406261
13. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cechi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2007;29(2):270-76. doi:10.1093/eurheartj/ehm342
14. Cecchi F, Tomberli B, Olivetto I. Clinical and molecular classification of cardiomyopathies. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2012;2012(1):4. doi:10.5339/gcsp.2012.4
15. O'Hanlon R, Mohiaddin RH. Inherited cardiomyopathies. In: Magnetic Resonance Imaging of Congenital Heart Disease. 2012. doi:10.1007/978-1-4471-4267-6_13
16. Harvey PA, Leinwand LA. Cellular mechanisms of cardiomyopathy. *J Cell Biol*. 2011;194(3):355-65. doi:10.1083/JCB.201101100
17. Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2013;381(9862):242-55. doi:10.1016/S0140-6736(12)60397-3
18. Ingles J, Goldstein J, Thaxton C, Caleshu C, Corty EW, Crowley SB, et al. Evaluating the Clinical Validity of Hypertrophic Cardiomyopathy Genes. *Circ Genom Precis Med*. 2019;12(2):e002460. doi:10.1161/CIRCGEN.119.002460. PMID: 30681346; PMCID: PMC6410971.
19. Schiffmann R, Fuller M, Clarke LA, Aerts JMFG. Is it Fabry disease? *Genet Med*. 2016;18(12):1181-85. doi:10.1038/gim.2016.55
20. Cheng Z, Fang Q. Danon disease: Focusing on heart. *J Hum Genet*. 2012;57(7):407-10. doi:10.1038/jhg.2012.72
21. D'souza RS, Levandowski C, Slavov D, Graw SL, Allen LA, Adler E, et al. Danon disease: clinical features, evaluation, and management. *Circ Hear Fail*. 2014;7(5):843-49. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001105
22. Fernandes F, Oliveira Antunes M, Tiemi Hotta V, Rochitte CE, Mady C. Doenças de Depósito como Diagnóstico Diferencial de Hipertrofia Ventricular Esquerda em Pacientes com Insuficiência Cardíaca e Função Sistólica Preservada. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(5):979-87. doi:10.36660/abc.20180370
23. Arad M, Penas-Lado M, Monserrat L, Maron BJ, Sherrid M, Ho CY, et al. Gene mutations in apical hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2005;112(18):2805-11. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.547448
24. Banankhah P, Fishbein GA, Dota A, Ardehali R. Cardiac manifestations of PRKAG2 mutation *BMC Med Genet*. 2018;19(1):1. doi:10.1186/s12881-017-0512-6
25. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee, Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translation Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113(14):1807-16. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287
26. Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, Judge DP, Kantor PF, McBride KL, et al. Genetic Evaluation of Cardiomyopathy—A

- Heart Failure Society of America Practice Guideline. *J Card Fail.* 2018;24(5):281-302. doi:10.1016/J.CARDFAIL.2018.03.004
27. Hershberger RE, Hedges DJ, Morales A. Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10(9):531-47. doi:10.1038/nrcardio.2013.105
28. Fu Y, Eisen HJ. Genetics of Dilated Cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep.* 2018;20(11):121. doi:10.1007/s11886-018-1061-0
29. McNally EM, Mestroni L. Dilated Cardiomyopathy. *Circ Res.* 2017;121(7):731-48. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.309396
30. Shah PP, Lv W, Rhoades JH, Polesko A, Abbey D, Caporizzo M, et al. Pathogenic LMNA variants disrupt cardiac lamina-chromatin interactions and de-repress alternative fate genes. *Cell Stem Cell.* 2021;28(5):938-54. doi:10.1016/j.stem.2020.12.016
31. Oechslin E, Klaassen S. Left Ventricular Noncompaction: Phenotype in an Integrated Model of Cardiomyopathy? *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(13):1612-15. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.064
32. Ross SB, Singer ES, Driscoll E, Nowak N, Yeates L, Puranik R, et al. Genetic architecture of left ventricular noncompaction in adults. *Hum Genome Var.* 2020;7(1):33. doi:10.1038/s41439-020-00120-y
33. Muchtar E, Blauwet LA, Gertz MA. Restrictive cardiomyopathy: Genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circ Res.* 2017;121(7):819-37. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.310982
34. Masarone D, Kaski JP, Pacileo G, Elliott PM, Bossone E, Day SM, et al. Epidemiology and Clinical Aspects of Genetic Cardiomyopathies. *Heart Fail Clin.* 2018;14(2):119-28. doi:10.1016/j.hfc.2017.12.007
35. van der Voorn SM, te Riele ASJM, Basso C, Calkins H, Remme CA, van Veen TAB. Arrhythmogenic cardiomyopathy: Pathogenesis, pro-arrhythmic remodelling, and novel approaches for risk stratification and therapy. *Cardiovasc Res.* 2020;116(9):1571-84. doi:10.1093/cvr/cvaa084
36. Corrado D, Basso C, Judge DP. Arrhythmogenic cardiomyopathy. *Circ Res.* 2017;121(7):785-802. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.309345
37. Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P, et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2010;31(22):2715-26. doi:10.1093/eurheartj/ehq271
38. Morales A, Cowan J, Dagua J, Hershberger RE. Family History: An Essential Tool for Cardiovascular Genetic Medicine. *Congest Hear Fail.* 2008;14(1):37-45. doi:10.1111/j.1751-7133.2008.08201.x
39. Minamisawa M, Claggett B, Adams D, Kristen AV, Merlini G, Slama MS, et al. Association of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, With Regional Left Ventricular Myocardial Strain in Hereditary Transthyretin Amyloidosis: The Apollo Study. *JAMA Cardiol.* 2019;4(5):466-72. doi:10.1001/jamacardio.2019.0849
40. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Somões MV, et al. Atualização de Tópicos Emergentes da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca – 2021. *ABC Cardiol.* 2021;00(00). Ahead of Print. doi:10.36660/abc.20210367
41. Oikonomopoulos A, Kitani T, Wu JC. Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes as a Platform for Cell Therapy Applications: Progress and Hurdles for Clinical Translation. *Mol Ther.* 2018;26(7):1624-34. doi:10.1016/j.ymthe.2018.02.026
42. Nishiga M, Qi LS, Wu JC. Therapeutic genome editing in cardiovascular diseases. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021;168:147-57. doi:10.1016/j.addr.2020.02.003

CANALOPATIAS E OUTRAS ARRITMIAS RARAS

CANALOPATHIES AND OTHER RARE ARRHYTHMIAS

Luciana Sacilotto¹
Bruno Vaz Kerges Bueno^{1,2}
Adalberto Menezes Lorga
Filho^{3,4}
Maurício Ibrahim
Scanavacca¹

1. Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

2. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

3. Instituto de Moléstias Cardiovasculares – IMC, São José do Rio Preto, SP, Brasil.

4. Hospital de Base, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, SP, Brasil.

Correspondência

Maurício Ibrahim Scanavacca
Unidade Clínica de Arritmia e Marcapasso do InCor do HC-FMUSP, Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44, São Paulo, SP, Brasil.
mauricio.scanavacca@incor.usp.br

RESUMO

As arritmias raras constituem um grupo de doenças cardíacas com participação relevante no cenário da morte súbita cardíaca (MSC) em jovens. Dentre elas, as canalopatias (síndrome do QT longo, síndrome de Brugada, taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, síndrome do QT curto) e algumas arritmias primárias raras (repolarização precoce maligna, síndrome do prolapso mitral maligno e *Torsades de pointes* deflagrado por extrassístole de acoplamento ultracurto) têm características bem definidas e padrão hereditário. O conhecimento de seus principais critérios diagnósticos e seu manejo inicial é cada vez mais necessário na prática clínica, na tentativa de aumentar seu alcance diagnóstico e reduzir eventos tanto para os pacientes como seus familiares, sendo este o objetivo principal desta revisão.

Descritores: Arritmia Cardíaca; Morte Súbita Cardíaca; Síndrome de Brugada; Síndrome do QT Longo.

ABSTRACT

Rare arrhythmias comprise a group of cardiac diseases with relevant participation in the scenario of sudden cardiac death (SCD) in young people. Among them, the channelopathies (long QT syndrome, Brugada syndrome, polymorphic catecholaminergic ventricular tachycardia and short QT syndrome), as well as other rare primary arrhythmias (malignant early repolarization syndrome, malignant mitral prolapse syndrome and torsades de pointes triggered by an ultra-short coupling extrasystole) have well-defined characteristics and a hereditary pattern. Knowledge of their main diagnostic criteria and their initial management is increasingly necessary in clinical practice. The main objective of this article is to attempt to increase diagnostic reach and reduce these events for both patients and their families.

Keywords: Arrhythmia, Cardiac; Death, Sudden, Cardiac; Brugada Syndrome, Long QT Syndrome.

INTRODUÇÃO

As arritmias raras constituem um grupo de doenças cardíacas com participação relevante no cenário da morte súbita cardíaca (MSC) em jovens.¹ O assunto requer estudos para melhor quantificar sua ocorrência e seu impacto na sociedade, bem como criar oportunidades de aumentar seu alcance diagnóstico.

No Brasil, a definição de doença rara é quando a prevalência é inferior a 1,3 casos a cada 2.000 indivíduos, condição que engloba as canalopatias – síndrome do QT longo (SQTL), afetando 1:2.000, síndrome de Brugada (SBr), 1:5.000, taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC), 1:10.000 e síndrome do QT curto (SQTC), cuja prevalência não é estimada pela extrema raridade, além das demais arritmias primárias raras, igualmente sem prevalência bem definida – repolarização precoce maligna (RepP), síndrome do prolapso mitral maligno e fibrilação ventricular idiopática (FVi).² Cerca de 80% decorrem de fatores genéticos identificados no histórico familiar desses pacientes e, quando monogênicos, comumente possuem padrão de herança autossômico dominante, com penetrância incompleta (genética

identificada e fenótipo presente ou ausente) e expressividade variável (fenótipo presente, em graus diversos dentro de uma mesma família).³

O grande avanço molecular nos últimos 30 anos e as técnicas cada vez mais amplas de pesquisa genética levaram à necessidade de reanalisar o papel de cada gene nas moléstias cardiovasculares, atualmente conhecida como curadoria genética. Trata-se de uma iniciativa de um grupo de especialistas (ClinGen) em verificar a consistência da relação genótipo-fenótipo e, portanto, auxiliar na escolha dos painéis genéticos na assistência do paciente com arritmias hereditárias.

Em geral, os sintomas que podem revelar uma síndrome arritmica potencialmente fatal em jovens são comuns à população geral, como síncope e palpitações. A síncope arritmogênica é um marcador de risco de MSC nesses pacientes e deve ser bem caracterizada. A perda abrupta do nível de consciência (pouco ou nenhum pródromo), associada a movimentos convulsivos e, por vezes observada durante o sono, exercício físico ou estresse emocional são informações que podem ser relevantes para a suspeita da origem arritmica. Em pacientes assintomáticos, a falta de informações

consensuais para a estratificação de risco cardíaco e tratamento, seja por meio de orientações e mudança de estilo de vida, seja por fármacos ou dispositivos cardíacos como marca-passo e desfibriladores (CDI), torna seu manejo ainda mais desafiador. Nesse capítulo abordaremos os critérios diagnósticos das canalopatias e demais arritmias raras, bem como o tratamento para essa população.

CANALOPATIAS

Síndrome do QT longo

A síndrome do QT longo (SQTL) é uma arritmia primária que pode se apresentar por palpitações, síncope arritmogênicas, síncope convulsivas por fibrilação ventricular ou, mais classicamente, *torsade de pointes*, podendo culminar com a MSC. O déficit de função das correntes iônicas repolarizantes, por canalopatias hereditárias e/ou bloqueio secundário dos canais iônicos, pode prolongar o potencial de ação cardíaco, permitindo a ocorrência de atividade deflagrada por pós-potenciais precoces, que desencadeia arritmias potencialmente fatais.⁴

O intervalo QT ao eletrocardiograma (ECG) é o resultado da duração do potencial de ação ventricular celular e, portanto, é um marcador do tempo de repolarização da membrana celular. O diagnóstico de SQTL congênito implica na exclusão de fatores secundários, como distúrbios eletrolíticos (potássio, cálcio e sódio) e bloqueios farmacológicos (bloqueadores dos canais de potássio, como antiarrítmicos, antibióticos e antipsicóticos). Nesse caso, poderíamos denominar síndrome do QT longo induzida ou adquirida.⁵

O diagnóstico de SQTL congênito se faz na presença de intervalo QT prolongado ($QTc > 480ms$), mensurado no ECG de 12 derivações, na ausência de fatores secundários ou após resolução da sua interferência.⁶ A medida do intervalo QT deve ser realizada preferencialmente nas derivações DII e V5,⁷ utilizando o método do final da onda T ou o método da tangente e corrigindo pela frequência cardíaca (QTc), utilizando o intervalo RR anterior ao intervalo QT medido.⁸ (Figura 1) Na prática clínica, a correção do intervalo QT pela frequência cardíaca é

feita pelo método de Bazett, amplamente utilizados em critérios diagnósticos e prognósticos. É ainda possível utilizar escore diagnóstico de Schwartz com cerca de 20% de sensibilidade, no entanto com elevada especificidade.⁶ (Tabela 1).

O diagnóstico da SQTL requer sua classificação em subtipos, principalmente SQTL1, SQTL2 e SQTL3, para delineamento prognóstico e do alvo terapêutico. Os subtipos são resultantes do canal iônico afetado, respectivamente: IKs, corrente retificadora lenta de potássio, para a SQTL1; IKr, corrente retificadora rápida de potássio, para a SQTL2 e INa, corrente tardia do canal de sódio, para a SQTL3. A detalhada caracterização fenotípica pode ser útil nesta classificação e se baseia em sintomas, morfologia da onda T ao ECG, comportamento do intervalo QTc conforme estímulo adrenérgico (teste de Viskin e teste ergométrico)^{9,10} e circunstância dos sintomas em familiares. (Figura 2) A assertividade da classificação se completa com o teste genético.

Na avaliação molecular, até 17 subtipos de QT foram descritos, entretanto a correlação genótipo-fenótipo e o papel do diagnóstico molecular para os demais subtipos mantem-se controversa ou em investigação, conforme dados do ClinGen. Existem manifestações sindrômicas da SQTL, como a síndrome de Jervell-Lange-Nielsen (recessiva em KCNQ1 e KCNE1), caracterizada pela presença de eventos arrítmicos graves e surdez neurosensorial bilateral, a síndrome de Andersen-Tawil (dominante em KCNJ2) pela tríade das alterações dismórficas, arritmias ventriculares polimórficas e a paralisia periódica, além da síndrome Timothy (dominante em CACNA1C), que reúne autismo, hipoglicemia intermitente, malformações cardiovasculares e esqueléticas.⁶

O alicerce do tratamento é o bloqueio adrenérgico, pelo uso de betabloqueadores como propranolol (2 a 4 mg/kg/dia) e nadolol (1 a 2 mg/kg/dia). Os demais betabloqueadores não são recomendados, pois se correlacionam com aumento dos eventos potencialmente fatais.^{11,12} A mexiletina deve ser adicionada em pacientes com SQTL3. Na ausência do fármaco no mercado brasileiro, para a população adulta, há atualmente a ranolazina, com efeito análogo na redução da corrente tardia de sódio. A denervação simpática esquerda

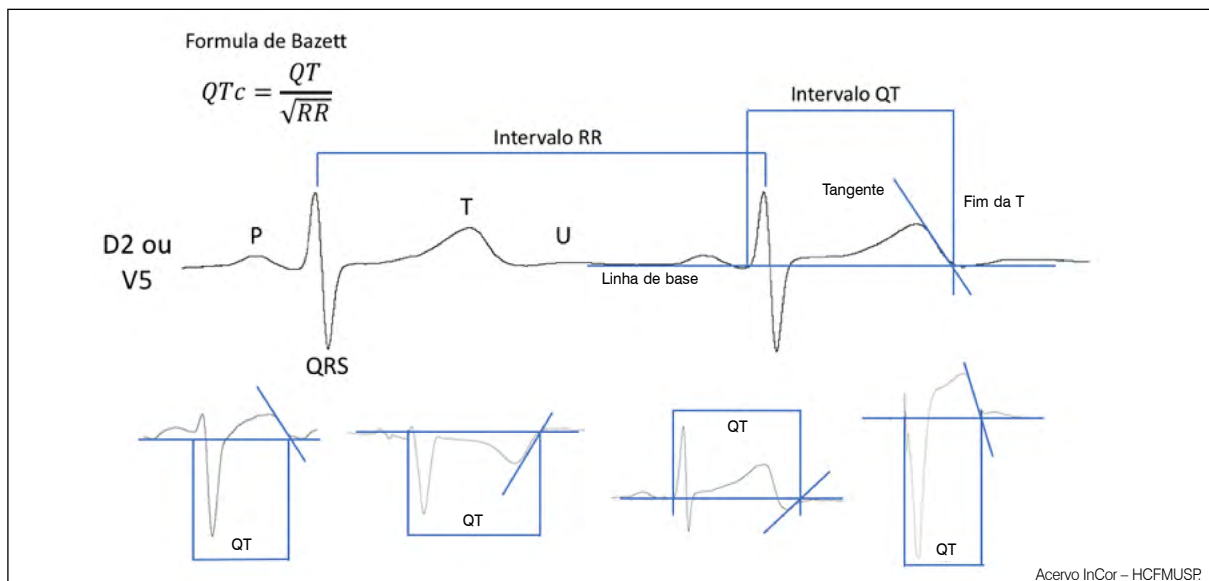


Figura 1. Método da tangente.

Tabela 1. Escores diagnósticos.

Escore de Schwartz (SQTL)	Escore de Gollob (SQTC)	Escore de Shanghai (SBr)
QTc ≥ 480ms = 3 QTc 460-479ms = 2 QTc 450-459ms = 1 QTc 4º min rec (TE)* ≥ 480ms = 1 Torsades de pointes = 2 Alternância de onda T = 1 Entalhe de onda T** = 1 FC baixa pela idade = 0,5 Síncope com estresse = 2 Síncope sem estresse = 1 Surdez congênita = 0,5 Diagnóstico familiar de SQTL = 1 MSI em familiares < 30 anos	QTc ≤ 370ms = 1 QTc ≤ 350ms = 2 QTc ≤ 330ms = 3 # Intervalo ponto J – Pico T ≤ 120ms = 1 História de PCR = 2 TV polimórfica ou FV documentada = 2 Síncope inexplicada = 1 Fibrilação Atrial = 1 Familiares [§] com SQTC = 2 MSI em familiares [§] < 30 anos = 1 Genótipo positivo = 2 VUS em gene culpado = 1	ECG de Br1 espontâneo = 3,5 ECG de Br1 induzida por febre = 3 ECG de Br2 ou Br3 que se converte para Br1 em teste farmacológico = 2 # TV polimórfica ou FV documentada ou PCR recuperada = 3 Respiração agônica noturna = 2 Síncope arritmogênica = 2 Síncope inexplicada = 1 FA/Flutter Atrial < 30 anos sem outra etiologia = 0,5 Familiares*** com SBr1 = 2 Familiares [§] com MSI desencadeada no sono, febre ou medicações que agravem a SBr = 1 Familiares [§] com MSI < 45 anos = 0,5 Variante patogênica em SCN5A = 0,5
Escore ≥ 3,5 = alta probabilidade Escore ≥ 2,5 a 3,0 = probabilidade intermetiária Escore 1 – 2 = baixa probabilidade	Escore ≥ 4 = alta probabilidade Escore 3,0 = probabilidade intermetiária Escore 1 – 2 = baixa probabilidade	Escore ≥ 3,5 = alta probabilidade Escore ≥ 2,5 a 3,0 = probabilidade intermediária Escore 1 = baixa probabilidade

* 4º minuto da recuperação do teste ergométrico (TE), ** em pelo menos duas derivações contíguas, & familiares de 1º ou 2º grau, # requisito para diagnóstico: pontuação mínima de 1 ponto no critério eletrocardiográfico deve ser obtido para adicionar os demais critérios. MSI = morte súbita inexplicada, PCR = parada cardíaca recuperada, VUS = variante de significado incerto, Br1/Br2/Br3 = ECG padrão 1 ou 2 ou 3 em derivações padrão ou nos espaços intercostais superiores.

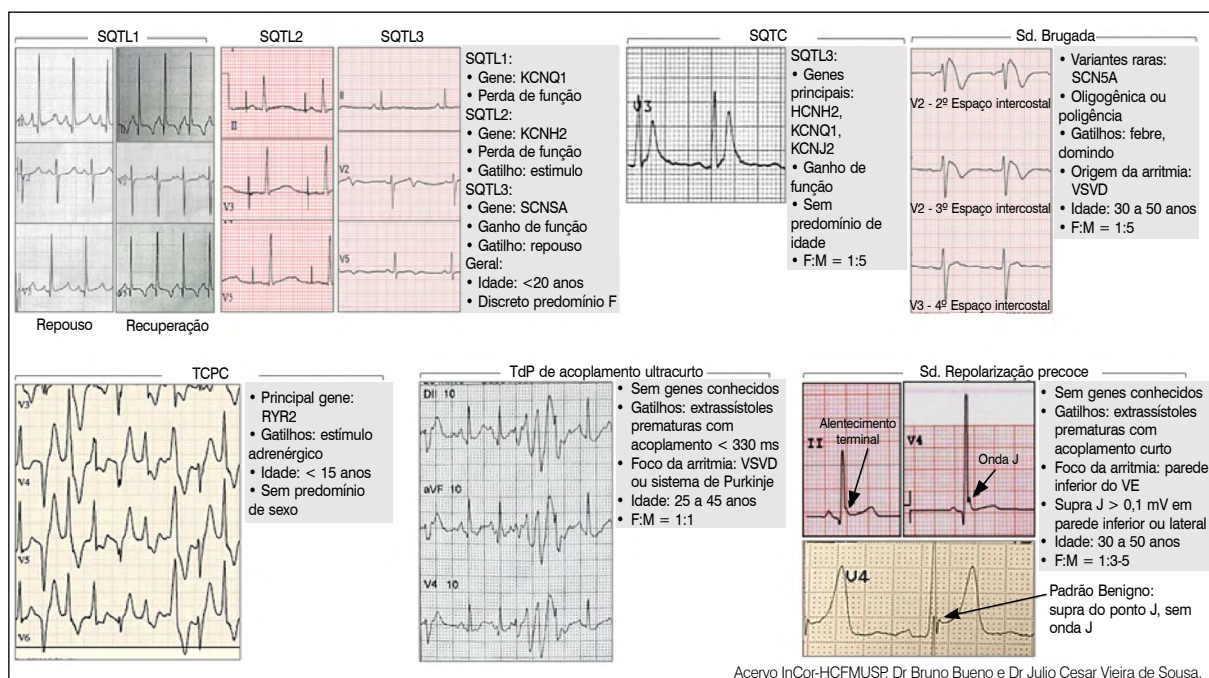


Figura 2. Visão geral das canalopatias e arritmias raras.

pode incrementar o bloqueio adrenérgico, principalmente em pacientes com SQTL1 ou SQTL2 que mantêm sintomas ou terapias apropriadas pelo CDI, apesar dos betabloqueadores. O implante do CDI é indicado em pacientes recuperados de parada cardiorrespiratória (PCR), ou que apresentaram síncope arritmogênica em uso de betabloqueadores. Em algumas situações de exceção, há indicação de CDI em assintomáticos, quando se identifica alto risco cardíaco conforme o subtipo do QT e o valor do intervalo QT após intervenções farmacológicas gene-guiadas.⁶ Cada aumento de 10 ms no QTc é associado a um aumento de 15% no

risco de eventos cardíacos e o valor de QTc que distingue o alto risco do médio risco é menor e crescente para SQTL3, SQTL2 e SQTL1.¹² (Figura 3)

O tratamento coadjuvante é evitar medicações que prolonguem o intervalo QT, como procinéticos (bromoprida e domperidona), antieméticos (metoclopramida, ondansetrona), anti-histamínicos (dimenidrato, hixizine), antibióticos (quinolonas, macrolídeos) e outros constantemente atualizados em www.crediblemeds.org. Os pacientes também devem realizar exames laboratoriais para tratar eventuais distúrbios eletrolíticos e evitar medicações que depletem esses íons (diuréticos).⁶

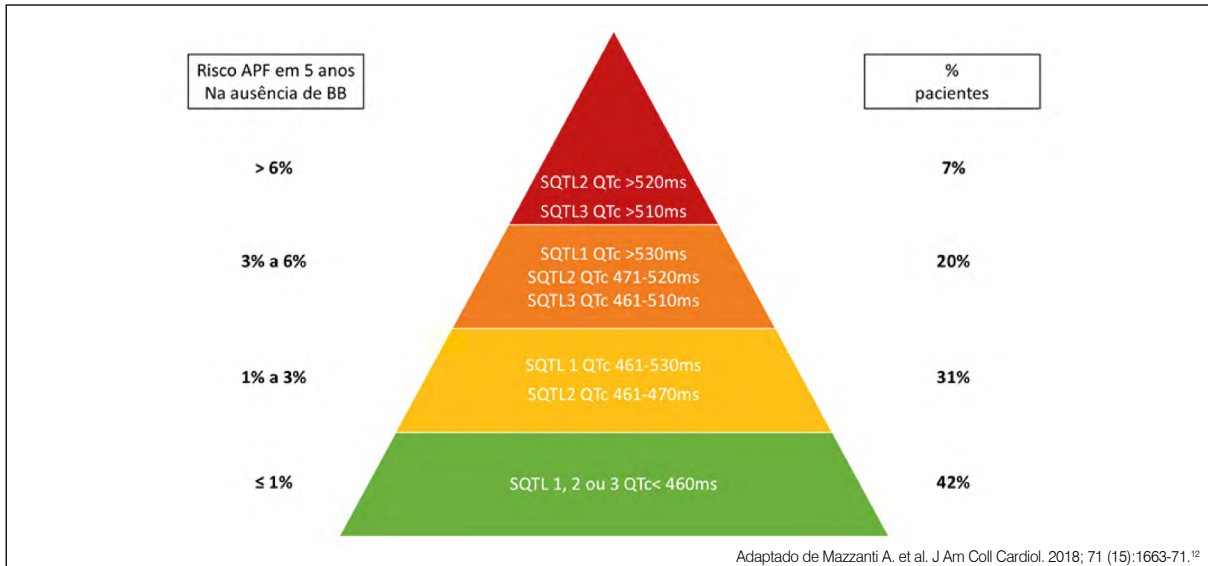


Figura 3. Risco de eventos arrítmicos por genótipo.¹²

Síndrome de Brugada

A síndrome de Brugada é uma arritmia inicialmente descrita como primária, em pacientes com coração estruturalmente normal. A evolução do conhecimento permitiu a demonstração de discreta alteração estrutural, através de estudos anatomopatológico e ressonância cardíaca (presença de pequenas áreas de cicatrizes) e mais recentemente mapeamento eletroanatômicos, pela presença de potenciais tardios na superfície epicárdica da via de saída do ventrículo direito.

A descrição clássica da doença e o critério diagnóstico são a presença do supradesnivelamento do segmento ST de 2mm, com segmento ST descendente e onda T negativa (padrão tipo 1), em pelo menos uma derivação precordial direitas (V1 a V3) em posição padrão (4º espaço intercostal, EIC) ou em EIC superiores (V1 e V2 no 2º e 3º EIC, Figura 2), na ausência causas secundárias (infarto do miocárdio, distúrbios eletrolíticos, uso de medicamentos como tricíclicos e outros). O escore de Shanghai pode ser utilizado para diagnóstico, porém ainda sem ampla validação. (Tabela 1)

O padrão de SBr tipos 2 e 3 foram reagrupados para “SBr não 1” e considerados como suspeita de doença e não como critério definitivo. Já o termo “SBr induzido” é utilizado para demonstrar que a alteração eletrocardiográfica foi documentada após testes farmacológicos específicos (ajmalina, procainamida e pilsilcainide endovenosos). A distinção entre SBr induzido ou espontâneo tem valor prognóstico, pois pacientes com o padrão eletrocardiográfico espontâneo apresentam risco maior de eventos cardíacos ao longo da vida, conforme demonstrado por diversos autores.¹³

A prevenção da MSC nos pacientes com SBr requer adequada estratificação de risco, com inúmeras tentativas históricas de se encontrar um marcador de risco em pacientes assintomáticos. Até o momento, não há marcador consensual, exceto padrão eletrocardiográfico tipo 1 espontâneo, síncope arritmica e PCR recuperada.¹⁴ Recentemente publicados, o escore de Shanghai, o escore de Sieira e o Brugada risk, tentaram promover um esquema de pontuação com base em dados epidemiológicos (status probando, sexo masculino),

MSC em familiares, marcadores eletrocardiográficos (presença de repolarização precoce, padrão Brugada em derivações periféricas) e indução de arritmia ventricular sustentada ao estudo eletrofisiológico. Em uma pormenorizada análise dos escores de Shanghai e de Sieira, Probst concluiu que ainda há importante lacuna na estratificação de pacientes com risco intermediário.¹⁵

Independente da estratificação e da indicação de CDI, orientações comportamentais são relevantes em pacientes com síndrome de Brugada, como evitar ingestas excessivas de álcool ou evitar refeições copiosas, tratar a febre prontamente e evitar drogas que aumentem o supradesnivelamento de ST nas precordiais direitas.

Quando indicado, o tratamento medicamentoso para evitar terapias apropriada pelo CDI ou outras arritmias que estão associadas à SBr (fibrilação atrial, extrasístoles ventriculares) tem importante limitação no Brasil. Os medicamentos de escolha são a quinidina (indisponível no mercado brasileiro), em pacientes ambulatoriais e o isoproterenol em pacientes em tempestade elétrica. Emerge como terapia promissora, a ablação por radiofrequência da área de fragmentação, mais comumente localizada no epicárdio da via de saída do ventrículo direito. A ablação por cateter através do acesso pericárdico, se mostrou eficaz na redução de terapias pelo CDI em algumas séries, além de reduzir o supradesnivelamento observado no ECG desses pacientes.¹⁶

O CDI é indicado como classe I na profilaxia secundária (PCR recuperada ou síncope arritmogênica); o uso profilático do dispositivo é controverso, mas pode ser feito quando o paciente com tipo 1 espontâneo apresenta FV sustentada em estudo eletrofisiológico com até dois extras estímulos em dois sítios.¹⁷ A cautela quanto ao uso do CDI em jovens é a taxa não desprezível de complicações. Em uma metanálise com quase 1600 pacientes portadores de CDI por profilaxia primária (80%) e secundária (20%), taxa de mortalidade cardíaca foi de 0,03 por 100 pessoas-ano e a taxa de mortalidade não cardíaca foi de 0,3 por 100 pessoas-ano. As complicações relacionadas ao CDI por 100 pessoas-ano consistiram em mau funcionamento do eletrodo (1,6), complicação psicológica

(1,3), infecção (0,6), deslocamento do eletrodo (0,4) e outra qualquer complicação (0,6).¹⁸

O diagnóstico molecular na SBr, desde sua primeira descrição na década de 90, permanece restrito a pesquisa de variantes raras de perda de função em SCN5A, sendo encontrados em menos de 20% dos pacientes. Outros 21 genes já foram relacionados com a doença, porém falta relevância clínica para incluí-los no painel diagnóstico da SBr. Conforme análise do ClinGen, apenas o gene SCN5A pode ser considerado definitivo na Sbr. Embora o distúrbio fosse inicialmente considerado monogenético, observações como a grande proporção de casos sem variantes genéticas identificadas, casos esporádicos, a baixa penetrância da doença em famílias com mutação positiva em SCN5A sugerem um padrão mais complexo de herança genética, apoiando a possibilidade de herança poligênica.¹⁹

Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica

A taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC) é uma arritmia potencialmente fatal, que acomete principalmente indivíduos com menos de 40 anos, com manifestação de síncope convulsiva ou MSC desencadeada por esforço ou emoção. A taxa de mortalidade atinge 30 a 50% dos indivíduos aos 35 anos. Além disso, a TVPC é diagnosticada em 15% das vítimas de MSC em estudos com autopsia molecular.²⁰

A arritmia ventricular bidirecional ou polimórfica, induzida ao esforço, com intervalo QTc de repouso < 460ms, sem cardiopatia estrutural associada, é indicativa de TVPC. O diagnóstico é estabelecido em um probando com um coração estruturalmente normal, com ECG de repouso normal e os seguintes achados no teste de esforço:

Taquicardia ventricular típica durante a ativação adrenergica aguda (por exemplo, exercício, emoção aguda). A taquicardia bidirecional é definida como uma arritmia ventricular com um eixo alternado de 180°, batimento a batimento; alguns indivíduos podem ter TV polimórfica sem uma alteração de vetor QRS "estável". O aparecimento de arritmias durante o exercício ocorre em um limiar de frequência cardíaca de 100-120 batimentos por minuto e as arritmias tendem a piorar com o aumento da carga de trabalho.

Os pacientes sabidamente de maior risco de MSC são os que apresentam síncope arritmica ou PCR e, portanto, estes têm indicação de CDI, além do tratamento otimizado com propranolol ou nadolol. Os demais betabloqueadores não são considerados seguros e, portanto, devem ser evitados, com exceção do metoprolol em indivíduos asmáticos. A denervação simpática esquerda também se mostrou eficiente em TVPC, como tratamento coadjuvante, assim como a associação com flecainida.⁶

A mutação no gene da Rianodina (RYR2), classificada como TVPC1, é responsável 50 a 60% dos casos e possui um padrão autossômico dominante. Os demais genes envolvidos são os CASQ2 em homozigose (TVPC2) e, menos comumente, as calmodulinopatias (CALM1). Doenças consideradas como fenócopias da TVPC incluem as arritmias polimórficas relacionadas a variantes raras em ANK2 ou ainda a SQT1 ou síndrome de Andersen-Tawil, que apresenta fenótipo extracardíaco relevante.²¹

Síndrome do QT curto

A SQTc é uma canalopatia muito rara, caracterizada pela redução do período refratário atrial e ventricular por ganho de função dos canais repolarizantes e, conseqüentemente, maior suscetibilidade a fibrilação atrial e ventricular. O diagnóstico é feito pela mensuração do intervalo QT, podendo se utilizar as derivações DII e V5, com o método da tangente ou "do fim da T". O intervalo QTc < 330ms tem ocorrência muito baixa na população geral (<0.02% em jovens atletas) e quando ocorre em ECG seriado, sem uma causa secundária (distúrbios eletrolíticos), mesmo em indivíduos assintomáticos, deve-se considerar o diagnóstico de SQTc.⁶

O intervalo QTc limítrofe (340<QTc<360ms) também indica a presença da doença quando 1 ou mais fatores acompanham a alteração eletrocardiográfica, como história familiar ou diagnóstico molecular da SQTc, MS em familiares menores de 40 anos e a ocorrência da FV espontânea ou PCR recuperada. (Tabela 1) O papel do teste genético na SQTc é em torno de 20% e apenas dois genes são considerados definitivamente relacionados à doença pela última atualização do ClinGen, KCNH2 (SQTc1) e KCNQ1 (SQTc2). Os genes KCNJ2 e SLCA4 apresentam associação moderada com SQTc3 e SQTc4 respectivamente.²²

Os pacientes com diagnóstico de SQTc devem ter orientação sobre as medidas comportamentais, como evitar esporte competitivo, prevenir e diagnosticar os distúrbios eletrolíticos. As medicações que prolongam o intervalo QT, como sotalol e quinidina, podem ser indicadas em pacientes assintomáticos e de baixo risco ou aqueles com terapia pelo CDI. O estudo eletrofisiológico não deve ser indicado para estratificação de risco.

O CDI está indicado apenas para prevenção secundária ou na detecção de arritmia ventricular sustentada. Pela raridade da doença, não há dados que suportem a indicação de CDI como profilaxia primária, logo os casos devem ser considerados individualmente.⁶

OUTRAS ARRITMIAS RARAS

Torsades de Pointes deflagrada por extrasístoles ventriculares com acoplamento ultracurto

O Torsades de Pointes (TdP) deflagrada por extrasístoles ventriculares com acoplamento ultracurto difere das formas clássicas de TdP observadas em pacientes com prolongamento do intervalo QT adquirido ou congênito. Em geral o intervalo de acoplamento das ectopias são muito curtos, habitualmente < 330 ms, enquanto no QT longo ocorre geralmente com intervalos > 500 ms, com o fenômeno R sobre T ocorrendo por vezes ainda na porção ascendente da onda T e não sendo taquicardias pausa-dependentes como no QTL.²³

Por se tratar de doença rara não há um consenso claro de qual valor de intervalo definiria um acoplamento curto ou ultracurto, variando de < 300 ms a < 400ms, conforme o estudo. Alguns autores sugeriram o uso da relação entre o intervalo de acoplamento (IA) da extrasístole que desencadeia a arritmia ventricular e o intervalo QT do último complexo QRS normal, demonstrando-se que quando a relação IA/QT for < 1, a sensibilidade e especificidade para diagnóstico de taquicardia ventricular de acoplamento ultracurto são de 96% e 100%, respectivamente.²⁴

Os relatos iniciais fibrilação ventricular idiopática em indivíduos com coração estruturalmente normal surgiram em 1948, com a descrição de TdP no mesmo perfil de pacientes ocorrendo em 1966.²⁵ Em 1994 Leenhardt et al.,²⁶ apresentaram uma nova síndrome associada com morte súbita cardíaca em jovens aparentemente saudáveis, com uma série de 14 casos de pacientes sem doença cardíaca estrutural e história de síncope associada a taquicardia ventricular polimórfica do tipo Torsades des pointes, com intervalo QT normal e iniciada por extrassístole ventricular com acoplamento muito curto (média de 245 ms + 28 ms, variando de 200 a 300 ms). Em 64% a morfologia da ectopia inicial indicava origem na via de saída do ventrículo direito. Os pacientes apresentavam idade média de 34,6 ± 10 anos, sendo 50% homens. Interessante que somente um paciente apresentou parada cardiorrespiratória, sugerindo possível padrão autolimitado da arritmia em algumas circunstâncias. História de morte súbita cardíaca familiar estava presente em 30% dos casos, e a maioria dos pacientes apresentava síncope em repouso. Submetidos a estudo eletrofisiológico, somente em dois conseguiu-se induzir a arritmia clínica, indicando baixo valor preditivo negativo do estudo eletrofisiológico na avaliação destes pacientes.

Das drogas utilizadas para controle da arritmia, a que apresentou melhor resposta foi o verapamil (dose média diária de 405 ± 127 mg), utilizado em 10 pacientes. Porém um destes, não portador de cardioversor-desfibrilador implantável, apresentou morte súbita no seguimento, assim como os dois pacientes em uso de betabloqueador.

Um estudo analisou a inducibilidade de TdP em paciente já com o diagnóstico estabelecido da arritmia, testando quatro diferentes drogas: verapamil, mexiletina, nifekalant e amiodarona. Nenhuma das drogas conseguiu prevenir a indução da arritmia. Contudo, a infusão endovenosa de verapamil suprimiu por completo as ectopias quando um paciente apresentou episódio espontâneo de TdP, com choque apropriado do CDI.²⁷

Viskin et al., compararam dados de pacientes com extrassístole de via de saída de ventrículo direito de padrão benigno, em indivíduos sem cardiopatia nem sintomas, com dados de três pacientes relatados, com TdP induzido por extrassístole de acoplamento curto e 12 pacientes com fibrilação ventricular idiopática. Neste trabalho observou-se que na forma de acoplamento curto a média de intervalo foi de 340 ± 30ms, significativamente menor que na forma de apresentação benigna, com 440 ms. Contudo nos casos de fibrilação ventricular idiopática o intervalo de acoplamento foi ainda menor, com média de 300 ms (mediana de 280 ms).²⁸

Em publicação posterior de Haissaguerre et al.,²⁹ com 27 pacientes com fibrilação ventricular idiopática, observou-se origem das ectopias principalmente nas fibras de Purkinje, com intervalo de acoplamento ultra-curto (média de 280 ± 26 ms), significativamente menor do que quando originado na via de saída do ventrículo direito (355 ± 30 ms). Nestes pacientes foi realizado mapeamento eletrofisiológico das extrassístoles, seguido de ablação por cateter, com ótima taxa de sucesso e baixa recorrência (11%) no seguimento médio de 24 meses.

Em série maior de casos, incluindo 38 pacientes submetidos à ablação por cateter, também se observou acoplamento

ultracurto quando o foco ectópico se encontrava no sistema de Purkinje (276 ± 22), sendo menor quando comparado ao foco em VSVD (355 ± 23). Com um seguimento médio de 63 meses, houve 18% de recorrência de fibrilação ventricular, sendo que todos os pacientes eram portadores de CDI neste estudo.³⁰

Apesar do sucesso demonstrado com a ablação, pelo alto risco de morte súbita a que os portadores estão sujeitos, e pelo risco de falha terapêutica medicamentosa ou após ablação, o cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) continua sendo a terapia de escolha na prevenção de MSC.³¹ O verapamil deverá também ser utilizado, para evitar arritmias recorrentes e choques do CDI, sendo a ablação por cateter uma possibilidade promissora nos pacientes refratários ao tratamento antiarrítmico.

Análises de mutações genéticas em pequeno grupo de sete pacientes identificou mutações do gene da rianodina RyR2 em três deles. Também há relato de mutações no gene KCNE5 e do DDP6, sendo este último relacionado a formas de fibrilação ventricular de acoplamento ultracurto originadas nas fibras de Purkinje.³² Porém ainda há poucos dados que permitam estabelecer relação causal entre as mutações encontradas e a doença, assim como definir a doença como geneticamente determinada.

Vale ressaltar que progressivamente os estudos demonstraram que provavelmente taquicardia ventricular idiopática de acoplamento ultracurto e fibrilação ventricular idiopática por vezes são uma só entidade, com alguns autores sugerindo o termo “taquiarritmias ventriculares idiopáticas de acoplamento ultracurto” como o mais correto.²⁴

Síndrome da repolarização precoce

O conceito de repolarização precoce (RP) refere-se a alterações encontradas no ECG, com elevação do ponto J e entalhes ou empastamentos nas porções terminais dos QRS, com prevalência variando de 1 a 5% na população em geral. Habitualmente eram consideradas somente variações benignas da normalidade, sem relação com eventos cardiovasculares.³³

Contudo alguns relatos e estudos experimentais começaram a correlacionar alterações da onda J com eventos malignos, com padrões específicos de repolarização que poderiam estar associados ao risco de desenvolvimento de fibrilação ventricular, e conseqüentemente morte súbita.

Acredita-se que os achados de aparente benignidade dos trabalhos precedentes devam-se ao uso como critério de repolarização a elevação do segmento RS-T, incluindo as derivações de V1 a V3, e não do ponto J como posteriormente descrito, o que incluiu indivíduos que apresentavam somente variações da normalidade de fato.

Quando um indivíduo apresenta taquicardia ou fibrilação ventricular na ausência de doença cardíaca estrutural, alterações do intervalo QT ou padrão eletrocardiográfico de Brugada, associada a repolarização precoce de padrões característicos no ECG, denomina-se Síndrome da Repolarização Precoce. Em conjunto com a Síndrome de Brugada são denominadas Síndromes da Onda J.³⁴

O primeiro trabalho a descrever a síndrome analisou dados eletrocardiográficos de 206 pacientes com menos de 60 anos sem doença cardíaca estrutural que apresentaram fibrilação ventricular idiopática, encontrando padrões de

repolarização precoce que indicavam um risco maior de eventos.³⁵

Porém, pela alta prevalência na população geral de muitos destes achados, trabalhos subsequentes tentaram identificar qual padrão de ECG poderia indicar um indivíduo assintomático que apresentasse risco real de morte súbita, distinguindo de um padrão considerado benigno de repolarização precoce.

Observou-se que alterações especificamente nas derivações inferiores e laterais estavam associadas a maior risco de arritmias ventriculares malignas, de forma que se definiu em consenso específico que a SRP é identificada quando se encontram três critérios: (1) presença de um entalhe ou empastamento ao final do QRS, na porção descendente de uma onda R proeminente. Se houver um entalhe, ele deve estar completamente acima da linha de base, desde seu início. Se houver alentecimento, também deve estar acima da linha de base; (2) o pico do entalhe ou a onda J deve ser $\geq 0,1$ mV em ≥ 2 derivações contíguas do ECG de 12 derivações, excluindo as derivações V1 – V3; e (3) duração do QRS < 120 ms.³⁴

Devido às discrepâncias nas definições de repolarização precoce usadas ao longo do tempo, a prevalência da repolarização precoce varia entre os estudos. Usando-se a definição acima mencionada de elevação do ponto J $\geq 0,1$ mV, ela varia entre 5% e 19%. Essa prevalência diminui para 0,3-6,4% ao aumentar o valor de corte para $\geq 0,2$ mV.³⁶

Portanto a verdadeira prevalência SRP é desconhecida; sendo comumente encontrada em análises retrospectivas de coortes de fibrilação ventricular idiopática.

Em geral são pacientes do sexo masculino (75 a 90%), com primeiro evento arritmico entre 30 e 50 anos. Porém apenas uma proporção extremamente pequena de indivíduos assintomáticos que apresentam repolarização precoce desenvolvem SRP. Em uma metanálise, o aumento do risco arritmico absoluto em indivíduos que apresentam repolarização precoce foi estimado em apenas 0,07% por pessoa-ano.³⁷

Estudando-se a história familiar como um possível indicador prognóstico, encontrou-se um padrão de herança autossômica dominante em algumas famílias com SRP, sugerindo um possível substrato genético subjacente, porém sem encontrar nenhuma mutação genética associada.³⁸

Também variantes raras foram encontradas em casos esporádicos. No entanto ainda não se tem dados de carga genética de grande parte destes genes, de forma que a correlação causal com a doença ainda é incerta. Um estudo de associação analisando todo o genoma de alguns casos foi realizado, sem encontrar um loci associado à doença.

Os pacientes com SRP costumam apresentar história familiar de MSC, e a taxa de recorrência de VF ou de terapias apropriadas de CDI é alta, ocorrendo em quase metade de pacientes (43%) em um tempo médio de 6,6 anos, demonstrando que a única terapia possível até o momento para estes pacientes é o implante de CDI. Não se observou droga antiarrítmica que diminua desfechos de forma consistente.³⁹

Assim como na síndrome de Brugada, as arritmias ventriculares em pacientes com SRP são desencadeadas por extrasístoles ventriculares prematuras com acoplamento curto, muitas vezes em momentos de bradicardia. Porém as duas doenças apresentam uma série de diferenças, como fatores desencadeantes, foco de origem da arritmia ventricular

e importância da morfologia do segmento ST após o ponto J. Por outro lado, a repolarização precoce também é reconhecida como fator de pior prognóstico em outras doenças, como síndrome coronariana aguda e síndrome do QT curto.

Portanto ainda se discute se a SRP constitui uma entidade arritmica primária por si, havendo muitas áreas de incerteza em relação à doença. Por não ter um substrato biológico totalmente compreendido e o mecanismo das arritmias ventriculares não completamente esclarecido, é provável que a pesquisa genética e molecular básica ajudem a esclarecer os fatores que promovem a arritmogênese.

Prolapso de valva mitral maligno

O prolapso da valva mitral (PVM) é uma condição cardíaca comum, com prevalência atual de PVM na população em torno de 1 a 2,7%, variando com a etnia.⁴⁰ A maioria dos pacientes apresentam um curso benigno, porém desde sua descrição inicial ela tem sido relacionada com casos esporádicos de morte súbita cardíaca. Um estudo da década de 80 que acompanhou por seis anos 237 indivíduos, em sua maioria assintomáticos, identificou um risco de 0,4% o ano de MSC, confirmando os achados iniciais.⁴¹ Contudo, em determinados pacientes com características valvares específicas, este risco poderia chegar a 1,8%, enquanto na população geral seria em torno de 0,14%.⁴² Com o advento de novas tecnologias, a existência de uma entidade com fenótipo de PVM associado a arritmias malignas foi descrita, mas sem prevalência conhecida.

Porém a relação causal entre o PVM e MSC ainda não foi claramente demonstrada, e diferentes fatores tem sido estudados implicados na arritmogênese de pacientes portadores de prolapso.⁴³

a. Alterações da anatomia valvar:

Em relação às alterações anatômicas valvares, foi observado que redundância do folheto, com espessura de 5 mm ou mais de um ou de ambos os folhetos mitrais é um fator de risco independente para morte súbita cardíaca. A insuficiência valvar importante também foi associada a um risco três vezes maior de morte, independente do grau de disfunção ventricular esquerda associada à disfunção valvar. O prolapso de ambos os folhetos também foi considerado fator de risco para MSC em jovens, em corte de 650 pacientes que identificou este padrão morfológico em 70% dos 43 pacientes que faleceram subitamente.⁴⁴

b. Alterações do anel valvar:

Várias alterações do anel mitral também foram estudadas, na tentativa de se identificar fatores de risco. O aspecto que aparentemente é mais importante na disfunção anular mitral no PVM é a disjunção do anel mitral, definida como uma ampla separação entre a junção da parede atrial e valva mitral e o aspecto atrial da parede livre do VE. Atualmente, seu diagnóstico baseia-se na separação maior ou igual a 5 mm entre a inserção da cúspide mural na parede do átrio esquerdo e na base da parede livre do VE, sendo a ressonância cardíaca o exame padrão-ouro para esta análise.⁴⁵ Quando a disjunção foi $> 8,5$ mm houve correlação significativa com maior densidade de arritmia ventricular ectópica e taquicardia ventricular não sustentada. Apesar destes achados, até o momento não se conseguiu confirmar a disjunção como fator de risco independente para MSC.

c. Anormalidades estruturais do miocárdio:

Trabalhos iniciais de anatomia patológica associaram a presença de fibrose com MSC. Posteriormente trabalhos com ressonância magnética encontraram evidências de fibrose nos músculos papilares em todos os pacientes que apresentaram morte súbita e fibrose da região infero-basal do VE em 88% destes,⁴⁴ indicando tratar-se de importante fator de risco.

d. Alterações da contratilidade miocárdica:

Embora uma série de anormalidades na contratilidade miocárdica tenham sido implicadas como potenciais fatores de risco para MSC em pacientes com PVM, não há dados robustos que confirmem estes achados até o momento. É possível que alterações na análise do strain radial e circunferencial indiquem pacientes de maior risco, porém mais estudos são necessários para confirmar-se a hipótese.⁴⁶

e. Fatores de risco eletrofisiológicos:

No ECG de repouso frequentemente os pacientes de maior risco apresentam inversão de onda T nas derivações inferiores e laterais e leve prolongamento do intervalo QT. Neste contexto, extrassístoles induzidas pelo contato dos folhetos prolapsados e o miocárdio ventricular podem agir como gatilho para arritmias ventriculares, principalmente na presença de alterações funcionais, como QT prolongado, e substrato estrutural, como fibrose. Uma metanálise demonstrou que nos pacientes que apresentaram morte súbita, a arritmia foi fibrilação ventricular desencadeada por ectopia ventricular prematura, dado corroborado por estudos posteriores que identificaram ectopias originadas nos músculos papilares como as de maior risco de desenvolverem FV em portadores de PVM.⁴⁷

Pela falta de grandes estudos prospectivos para estratificação de risco em portadores de PVM, ainda não há consenso sobre indicações específicas de estratificação de risco nestes pacientes.

Alguns especialistas sugerem que pacientes com PVM devem ser submetidos à análise focada com ECG de repouso, teste ergométrico, Holter de 24 horas e ecocardiograma. Em pacientes que apresentem algum fator de risco aparente, realizar ressonância magnética cardíaca periódica. Caso sejam encontradas alterações significativas, poderia se discutir avaliação com monitor de eventos implantável.⁴⁶

CONCLUSÃO

As canalopatias e as demais arritmias raras, embora mais reconhecidas atualmente, ainda representam um grande desafio para os seus diagnósticos e tratamentos devido à escassez de estudos aleatorizados. A centralização da informação (registros) em centros especializados com capacidade de investigação genética e acompanhamento de longo prazo se faz necessária para o avanço do conhecimento nesses pacientes.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Stiles MK, Wilde AAM, Abrams DJ, Ackerman MJ, Albert CM, Behr ER, et al. 2020 APHRS/HRS expert consensus statement on the investigation of decedents with sudden unexplained death and patients with sudden cardiac arrest, and of their families. *Heart Rhythm*. 2021;18(1):e1-e50. PubMed PMID: 33091602.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. 2020.
3. Allegue C, Coll M, Mates J, Campuzano O, Iglesias A, Sobrino B, et al. Genetic Analysis of Arrhythmogenic Diseases in the Era of NGS: The Complexity of Clinical Decision-Making in Brugada Syndrome. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133037. PubMed PMID: 26230511. PMCID: PMC4521779. Epub 2015/07/31.
4. Bohnen MS, Peng G, Robey SH, Terrenoire C, Iyer V, Sampson KJ, et al. Molecular Pathophysiology of Congenital Long QT Syndrome. *Physiol Rev*. 2017; 97(1):89-134. PubMed PMID: 27807201. PMCID: PMC5539372.
5. El-Sherif N, Turitto G, Boutjdir M. Acquired Long QT Syndrome and Electrophysiology of Torsade de Pointes. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2019; 8(2):122-30. PubMed PMID: 31114687. PMCID: PMC6528034.
6. Priori SG, Blomström-Lundqvist C. 2015 European Society of Cardiology Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death summarized by co-chairs. *Eur Heart J*. 2015;36(41):2757-9. PubMed PMID: 26745817.
7. Mönnig G, Eckardt L, Wedekind H, Haverkamp W, Gerss J, Milberg P, et al. Electrocardiographic risk stratification in families with congenital long QT syndrome. *Eur Heart J*. 2006;27(17):2074-80. PubMed PMID: 16882679. Epub 2006/08/01.
8. Postema PG, Wilde AAM. The measurement of the QT interval. *Curr Cardiol Rev*. 2014;10(3):287-94. PubMed PMID: 24827793. PMCID: PMC4040880.
9. Chorin E, Havakuk O, Adler A, Steinvil A, Rozovski U, van der Werf C, et al. Diagnostic value of T-wave morphology changes during "QT stretching" in patients with long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2015;12(11):2263-71. PubMed PMID: 26142298. Epub 2015/06/30.
10. Schwartz PJ, Crotti L. QTc behavior during exercise and genetic testing for the long-QT syndrome. *Circulation*. 2011;124(20):2181-4. PubMed PMID: 22083145.
11. Chockalingam P, Crotti L, Girardengo G, Johnson JN, Harris KM, van der Heijden JF, et al. Not all beta-blockers are equal in the management of long QT syndrome types 1 and 2: higher recurrence of events under metoprolol. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60(20):2092-9. PubMed PMID: 23083782. PMCID: PMC3515779. Epub 2012/10/17.
12. Mazzanti A, Maragna R, Vacanti G, Monteforte N, Bloise R, Marino M, et al. Interplay Between Genetic Substrate, QTc Duration, and Arrhythmia Risk in Patients With Long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(15):1663-71. PubMed PMID: WOS:000429534100009.
13. Delise P, Probst V, Allocca G, Sitta N, Sciarra L, Brugada J, et al. Clinical outcome of patients with the Brugada type 1 electrocardiogram without prophylactic implantable cardioverter defibrillator in primary prevention: a cumulative analysis of seven large prospective studies. *Europace*. 2018;20(F11):f77-f85. PubMed PMID: 29036426. PMCID: PMC6018881.
14. Sacilotto L, Scanavacca MI, Olivetti N, Lemes C, Pessente GD, Wulkan F, et al. Low rate of life-threatening events and limitations in predicting invasive and noninvasive markers of symptoms in a cohort of type 1 Brugada syndrome patients: Data and insights from the GenBra registry. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31(11):2920-8. PubMed PMID: 32870538. Epub 2020/10/05.
15. Probst V, Goronflot T, Anys S, Tixier R, Briand J, Berthome P, et al. Robustness and relevance of predictive score in sudden cardiac death for patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J*. 2020;42(17):1687-95. PubMed PMID: 33289793. Epub 2020/11/17.
16. Nademanee K, Hocini M, Haissaguerre M. Epicardial substrate ablation for Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2017;14(3):457-61. PubMed PMID: 27979714. Epub 2016/12/12.

17. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Executive summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2018; 138(13):e210-e271. PubMed PMID: 29097320. Epub 2017/10/30.
18. Dereci A, Yap SC, Schinkel AFL. Meta-Analysis of Clinical Outcome After Implantable Cardioverter-Defibrillator Implantation in Patients With Brugada Syndrome. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019;5(2):141-8. PubMed PMID: 30784682. Epub 2018/11/01.
19. Brugada J, Campuzano O, Arbelo E, Sarquella-Brugada G, Brugada R. Present Status of Brugada Syndrome: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72(9):1046-59. PubMed PMID: 30139433.
20. Skinner JR, Winbo A, Abrams D, Vohra J, Wilde AA. Channelopathies That Lead to Sudden Cardiac Death: Clinical and Genetic Aspects. *Heart Lung Circ*. 2019;28(1):22-30. PubMed PMID: 30389366. Epub 2018/10/04.
21. Sumitomo N. Current topics in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Arrhythm*. 2016;32(5):344-51. PubMed PMID: 27761157. PMCID: PMC5063269. Epub 2015/11/24.
22. Mazzanti A, Underwood K, Nevelev D, Kofman S, Priori SG. The new kids on the block of arrhythmogenic disorders: Short QT syndrome and early repolarization. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017;28(10):1226-36. PubMed PMID: 28569435. Epub 2017/06/27.
23. Almahameed ST, Kaufman ES. Idiopathic Ventricular Fibrillation: Diagnosis, Ablation of Triggers, Gaps in Knowledge, and Future Directions. *J Innov Card Rhythm Manag*. 2020;11(6):4135-46. PubMed PMID: 32596029. PMCID: PMC7313628. Epub 2020/06/15.
24. Almehairi M, Alshiekh-Ali AA, Alfagih A. Idiopathic short-coupled ventricular tachyarrhythmias: Systematic review and validation of electrocardiographic indices. *Egypt Heart J*. 2018;70(4):301-6. PubMed PMID: 30591747. PMCID: PMC6303349. Epub 2018/06/22.
25. Dessertenne F. [Ventricular tachycardia with 2 variable opposing foci]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1966;59(2):263-72. PubMed PMID: 4956181.
26. Leenhardt A, Glaser E, Burguera M, Nürnberg M, Maison-Blanche P, Coumel P. Short-coupled variant of torsade de pointes. A new electrocardiographic entity in the spectrum of idiopathic ventricular tachyarrhythmias. *Circulation*. 1994;89(1):206-15. PubMed PMID: 8281648.
27. Shiga T, Shoda M, Matsuda N, Fuda Y, Hagiwara N, Ohnishi S, et al. Electrophysiological characteristic of a patient exhibiting the short-coupled variant of torsade de pointes. *J Electrocardiol*. 2001;34(3):271-5. PubMed PMID: 11455519.
28. Viskin S, Rosso R, Rogowski O, Belhassen B. The "short-coupled" variant of right ventricular outflow ventricular tachycardia: a not-so-benign form of benign ventricular tachycardia? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16(8):912-6. PubMed PMID: 16101636.
29. Haïssaguerre M, Shoda M, Jais P, Nogami A, Shah DC, Kautzner J, et al. Mapping and ablation of idiopathic ventricular fibrillation. *Circulation*. 2002;106(8):962-7. PubMed PMID: 12186801.
30. Knecht S, Sacher F, Wright M, Hocini M, Nogami A, Arentz T, et al. Long-term follow-up of idiopathic ventricular fibrillation ablation: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54(6):522-8. PubMed PMID: 19643313.
31. Chokr MO, Darrieux FC, Hardy CA, Hachul DT, Britto AV, Melo SL, et al. Short-coupled variant of "torsades de pointes" and polymorphic ventricular tachycardia. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(6):e60-4. PubMed PMID: 25004426. PMCID: PMC4079029.
32. Fujii Y, Itoh H, Ohno S, Murayama T, Kurebayashi N, Aoki H, et al. A type 2 ryanodine receptor variant associated with reduced Ca. *Heart Rhythm*. 2017;14(1):98-107. PubMed PMID: 27756708. Epub 2016/10/15.
33. Klatsky AL, Oehm R, Cooper RA, Udaltsova N, Armstrong MA. The early repolarization normal variant electrocardiogram: correlates and consequences. *Am J Med*. 2003;115(3):171-7. PubMed PMID: 12935822.
34. Antzelevitch C, Yan GX, Ackerman MJ, Borggrefe M, Corrado D, Guo J, et al. J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. *Heart Rhythm*. 2016;32(5):315-39. PubMed PMID: 27423412. PMCID: PMC5035208. Epub 2016/07/13.
35. Haïssaguerre M, Derval N, Sacher F, Jesel L, Deisenhofer I, de Roy L, et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med*. 2008; 358(19):2016-23. PubMed PMID: 18463377.
36. Rosso R, Kogan E, Belhassen B, Rozovski U, Scheinman MM, Zeltser D, et al. J-point elevation in survivors of primary ventricular fibrillation and matched control subjects: incidence and clinical significance. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(15):1231-8. PubMed PMID: 18926326.
37. Wu SH, Lin XX, Cheng YJ, Qiang CC, Zhang J. Early repolarization pattern and risk for arrhythmia death: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(6):645-50. PubMed PMID: 23290543. Epub 2013/01/02.
38. Gourraud JB, Le Scouarnec S, Sacher F, Chatel S, Derval N, Portero V, et al. Identification of large families in early repolarization syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(2):164-72. PubMed PMID: 23273290.
39. Siebermair J, Sinner MF, Beckmann BM, Laubender RP, Martens E, Sattler S, et al. Early repolarization pattern is the strongest predictor of arrhythmia recurrence in patients with idiopathic ventricular fibrillation: results from a single centre long-term follow-up over 20 years. *Europace*. 2016;18(5):718-25. PubMed PMID: 26759124. Epub 2016/01/11.
40. Delling FN, Gona P, Larson MG, Lehman B, Manning WJ, Levine RA, et al. Mild expression of mitral valve prolapse in the Framingham offspring: expanding the phenotypic spectrum. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(1):17-23. PubMed PMID: 24206636. PMCID: PMC4239996. Epub 2013/10/24.
41. Nishimura RA, McGoon MD, Shub C, Miller FA, Ilstrup DM, Tajik AJ. Echocardiographically documented mitral-valve prolapse. Long-term follow-up of 237 patients. *N Engl J Med*. 1985;313(21):1305-9. PubMed PMID: 4058522.
42. Muthukumar L, Jahangir A, Jan MF, Perez Moreno AC, Khandheria BK, Tajik AJ. Association Between Malignant Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death: A Review. *JAMA Cardiol*. 2020;5(9):1053-61. PubMed PMID: 32936277.
43. Sriram CS, Syed FF, Ferguson ME, Johnson JN, Enriquez-Sarano M, Cetta F, et al. Malignant bileaflet mitral valve prolapse syndrome in patients with otherwise idiopathic out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(3):222-30. PubMed PMID: 23563135. Epub 2013/04/03.
44. Basso C, Perazzolo Marra M, Rizzo S, De Lazzari M, Giorgi B, Cipriani A, et al. Arrhythmic Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death. *Circulation*. 2015; 132(7):556-66. PubMed PMID: 26160859. Epub 2015/07/09.
45. Deigaard LA, Skjølsvik ET, Lie Ø, Ribe M, Stokke MK, Hegbom F, et al. The Mitral Annulus Disjunction Arrhythmic Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(14):1600-9. PubMed PMID: 30261961.
46. Kukavica D, Guglielmo M, Baggiano A, Muscogiuri G, Fusini L, Muratori M, et al. Arrhythmic Mitral Valve Prolapse: Introducing an Era of Multimodality Imaging-Based Diagnosis and Risk Stratification. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(3):467. PubMed PMID: 33800155. PMCID: PMC7999774. Epub 2021/03/08.
47. Enriquez A, Shirai Y, Huang J, Liang J, Briceño D, Hayashi T, et al. Papillary muscle ventricular arrhythmias in patients with arrhythmic mitral valve prolapse: Electrophysiologic substrate and catheter ablation outcomes. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30(6):827-35. PubMed PMID: 30843306. Epub 2019/03/18.

DISTROFIAS MUSCULARES E CARDIOMIOPATIAS

MUSCULAR DYSTROPHIES AND CARDIOMYOPATHIES

Silvia Moreira
Ayub-Ferreira^{1,2}
Antonio Carlos Palandri
Chagas^{1,3,4}
Carlos Eduardo Rochitte^{1,4}
Gabriela Liberato¹
Marcus Vinicius Simões⁵

1. Instituto do Coração, InCor, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil
2. Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP, Brasil.
3. Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil.
4. Hospital do Coração, HCOR, São Paulo, SP, Brasil
5. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Correspondência:
Carlos Eduardo Rochitte
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, Cerqueira César, São Paulo, SP, Brasil, 05403-000.
rochitte@incor.usp.br

RESUMO

As distrofias musculares constituem um grupo heterogêneo de desordens hereditárias que podem envolver o músculo cardíaco em diferentes graus. Em muitas dessas situações a cardiomiopatia resultante é a manifestação mais grave da doença, comprometendo o prognóstico e a qualidade de vida e sendo comumente a causa do óbito. O envolvimento cardíaco manifesta-se predominantemente como cardiomiopatia dilatada e arritmica, com alta morbidade e mortalidade. Dentre as distrofias musculares que cursam com envolvimento cardíaco, destacam-se: distrofia muscular de Duchenne e de Becker; distrofia miotônica; distrofia muscular de Emery-Dreifuss; distrofia muscular do cingulo dos membros e distrofia muscular fâscio-escápulo-umeral. O acometimento cardíaco detectado por exames de imagem geralmente antecede os sintomas clínicos, considerando-se a dificuldade de locomoção desses pacientes. A ressonância magnética cardiovascular tem contribuído para o diagnóstico precoce do envolvimento cardíaco em várias distrofias musculares, permitindo o tratamento precoce e, possivelmente, a redução da mortalidade.

Descritores: Distrofias Musculares; Cardiomiopatias; Diagnóstico por Imagem; Imagem por Ressonância Magnética; Echocardiography

ABSTRACT

Muscular dystrophies constitute a heterogeneous group of hereditary disorders that can involve the cardiac muscle to different degrees. In many of these situations, the resulting cardiomyopathy is the most severe manifestation of the disease, compromising the prognosis and quality of life and commonly being the cause of death. Cardiac involvement predominantly manifests as dilated and arrhythmic cardiomyopathy with high morbidity and mortality. Among the muscular dystrophies that develop with cardiac involvement, the following stand out: Duchenne and Becker muscular dystrophy, myotonic dystrophy, Emery-Dreifuss muscular dystrophy, limb girdle muscular dystrophy and facioscapulohumeral muscular dystrophy. Cardiac involvement detected by imaging exams usually precedes clinical symptoms, considering the walking difficulties of these patients. Cardiovascular magnetic resonance has contributed to the early diagnosis of cardiac involvement in several muscular dystrophies, allowing for early treatment and possibly reducing mortality.

Keywords: Muscular Dystrophy; Cardiomyopathies; Diagnostic Imaging; Magnetic Resonance Imaging; Echocardiography.

INTRODUÇÃO

As distrofias musculares constituem um grupo heterogêneo de desordens hereditárias que podem envolver simultaneamente em diferentes graus o músculo cardíaco. Em muitas dessas situações a cardiomiopatia resultante é a manifestação mais grave da doença, comprometendo o prognóstico e a qualidade de vida, sendo comumente a causa do óbito.

No cenário da prática cardiológica, a suspeita clínica é geralmente levantada pela presença de atrofia muscular ou fraqueza muscular desproporcional à gravidade ou tempo de duração da cardiopatia. Contudo, muitas vezes essas manifestações musculares podem passar despercebidas, uma vez que essas queixas se confundem com fadiga e a miopatia esquelética e a sarcopenia secundárias à própria síndrome de

insuficiência cardíaca vistas nas cardiomiopatias dilatadas de qualquer etiologia. (Tabela 1)

Dentre as distrofias musculares que cursam com envolvimento cardíaco, serão abordadas nesta revisão:

- Distrofia muscular de Duchene (DMD) e de Becker (DMB)
- Distrofia miotônica (DM)
- Distrofia muscular de Emery-Dreifuss (DMED)
- Distrofia muscular da cintura-membros (DMCM)
- Distrofia muscular fâscio-escapulo-humeral (DFEU)

Distrofias de Duchene e de Becker (distrofinopatias)

Ambas as distrofias são causadas por desordens recessivas do gene da distrofina e associadas à miocardiopatia dilatada ligada ao cromossomo-X.

Tabela 1. Comprometimento esquelético, cardíaco e prognóstico nas distrofias (adaptado³⁷).

	Manifestação Cardíaca	Óbito causa CV	Idade óbito
Distrofia de Becker	Cardiomiopatia dilatada	50% dos casos	Média de 45 anos (intervalo de 21 a 89 anos)
Distrofia de Duchenne	Cardiomiopatia dilatada	10 – 20% dos casos	19 anos em pacientes não ventilados e 25 anos nos ventilados
Distrofia Miotônica	Arritmias ventriculares malignas e bloqueio atrioventricular, com risco de morte súbita	20% casos	4ª a 6ª década de vida
DMED	Distúrbios de condução atrioventricular, paralisia atrial com risco de eventos cardioembólicos, cardiomiopatia dilatada. Taquiarritmias atriais e ventriculares; morte súbita.	- Alto risco de MS no DMED tipo 1 - 43% MS e 11% IC no DMED tipo 2.	DMED tipo 1: antes dos 50 anos (Intervalo de 25 – 59 anos) DMED tipo 2: aos 45 anos
DMCM	Distúrbios de condução atrioventricular, cardiomiopatia dilatada, Taquiarritmias ventriculares e morte súbita (principalmente nas alterações do gene de Lamina A/C).	Depende do subtipo; pode chegar a 45% de MS	3ª – 4ª década de vida

DMED: distrofia muscular de Emery-Dreifuss; DMCM: distrofia muscular da cintura-membros; MS: morte súbita; IC: insuficiência cardíaca.

A distrofina é uma proteína que faz o ancoramento do citoesqueleto do miócito à matriz extracelular do tecido muscular, sendo fundamental para a ligação entre as proteínas contráteis e a membrana celular, participando do mecanismo de desenvolvimento da contração muscular. A disrupção da distrofina cursa com fragilidade da membrana celular, necrose e perda de fibras musculares, com consequente fibrose reparativa.

A distrofia de Duchene é a distrofia muscular hereditária mais comum, com incidência estimada de um caso para cada 4.000 a 6.000 nascimentos masculinos vivos.¹ Pacientes com distrofia de Duchene exibem fenótipo clínico mais grave, com doença muscular esquelética mais precoce e rapidamente progressiva, já que há ausência quase completa da produção de distrofina. As manifestações de fraqueza muscular usualmente se iniciam na idade pré-escolar, sendo progressiva e levando à incapacidade de ambulação na adolescência. A morte comumente ocorre na terceira década de vida por falência respiratória ou insuficiência cardíaca.²

A distrofia de Becker é mais rara, com incidência, estimada em um caso para cada 18.000 nascimentos masculinos vivos. Tem curso mais benigno e progressão mais lenta da distrofia muscular e sobrevive atingindo a quinta década de vida.^{1,3}

Manifestações cardiovasculares

A distrofia muscular de Duchene é habitualmente diagnosticada nos pacientes em idade pediátrica, usualmente com pediatras e neurologistas participando dos principais cuidados e o cardiologista é chamado para participar já com diagnóstico clínico e genético definidos. A grande maioria (90%) dos pacientes com distrofia de Duchene desenvolve manifestações de insuficiência cardíaca associada à miocardiopatia dilatada após atingir a idade adulta. As fases mais iniciais do envolvimento cardíaco, em crianças ou jovens, podem cursar de forma subclínica, já que os sintomas de fraqueza muscular pela miopatia esquelética podem mascarar a presença da cardiopatia. As manifestações de insuficiência cardíaca usualmente são progressivas e graves.^{2,4} A morte súbita pode ocorrer, mas o vínculo com incidência aumentada de arritmias ventriculares graves não foi claramente

demonstrado. O exame físico mostra sinais da síndrome de IC e no precórdio são comuns os achados típicos de miocardiopatia dilatada, com cardiomegalia acentuada e sopro de regurgitação mitral. Entre os exames laboratoriais, a elevação dos níveis séricos de enzimas musculares, como a creatina quinase que se eleva cerca de 10 vezes acima do limite normal, é uma anormalidade característica na distrofia de Duchene e que usualmente denuncia a presença da doença e deve ser solicitada como triagem em todos os casos suspeitos. Níveis séricos elevados de troponina são marcadores da presença de miocardiopatia dilatada e disfunção ventricular esquerda e indicam progressão da doença.²

O ECG mostra comumente anormalidades, incluindo taquicardia sinusal, PR curto e aumento da relação das ondas R/S nas derivações precordiais com ondas R altas e ondas Q na parede inferior-lateral, com desvio do eixo do QRS para direita, achados que correspondem à fibrose nas paredes inferior e ínfero-lateral do ventrículo esquerdo que são achados característicos desta doença miocárdica e podem ser confirmados com outros exames de imagem.⁵

Na distrofia de Becker, a miocardiopatia dilatada se manifesta mais tardiamente na vida e usualmente se dissocia das manifestações da miopatia esquelética. Na distrofia de Becker também ocorre aumento dos níveis séricos das enzimas musculares, mas com menor intensidade.³

Imagem cardiovascular

Uma abordagem para o diagnóstico precoce do envolvimento cardíaco dessas distrofias é essencial para maximizar a duração e a qualidade de vida. O ecocardiograma é usado rotineiramente no diagnóstico de cardiomiopatia. Aproximadamente 28% dos pacientes com DMD apresentam anormalidades cardíacas detectáveis por ecocardiograma aos 14 anos e 57% aos 18.⁶ Em pacientes com DMD, o ecocardiograma pode ser limitado por janela acústica ruim devido à própria cifoescoliose associada à progressão da doença e à adiposidade torácica na maioria dos pacientes em uso crônico de corticosteroides. (Figura 1)

O ecocardiograma tem relativamente baixa sensibilidade na detecção de alterações na DMD e geralmente só

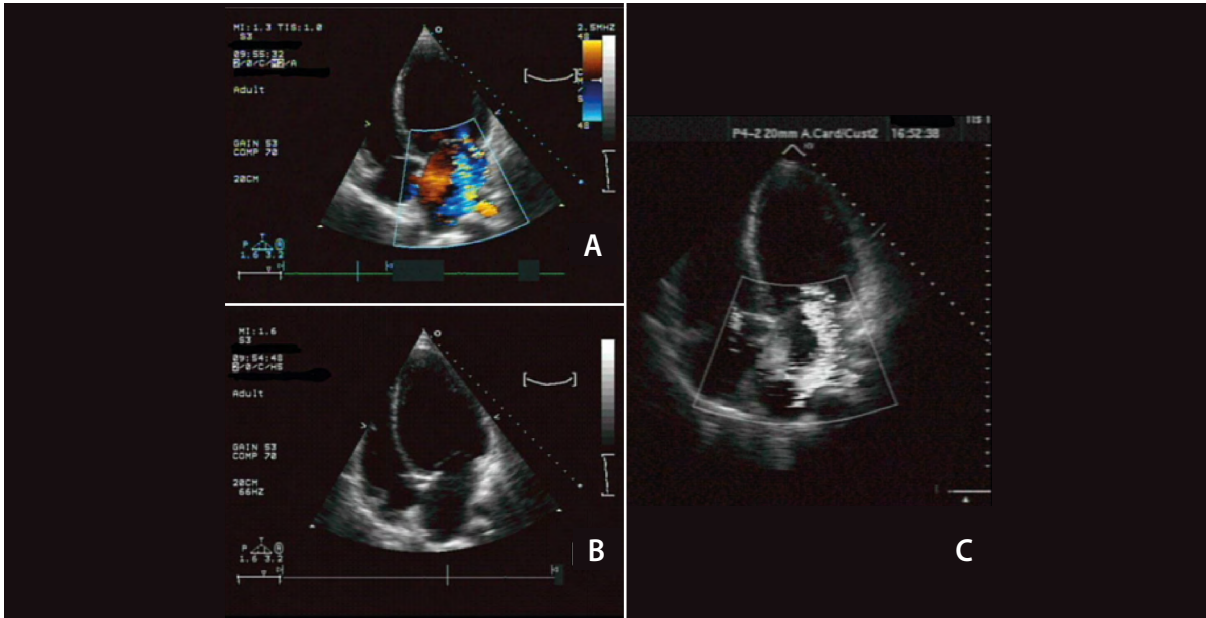


Figura 1. Ecocardiogramas do mesmo paciente portador de DMB, com intervalo de dois anos. É demonstrado no plano 4 câmaras do coração (sendo A e B o primeiro exame) hiperfrotia excêntrica, com disfunção ventricular esquerda, acentuada dilatação ventricular que progrediu no segundo exame (C) e insuficiência mitral importante.

demonstra sinais patológicos de cardiomiopatia após a primeira década.³ A FEVE pelo ecocardiograma transtorácico sozinho tem pouca capacidade de prever resultados em pacientes com DMD, devido à baixa sensibilidade. Corrado et al.,⁷ mostraram que a FEVE não teve impacto nas curvas de sobrevida de mortalidade nos primeiros cinco anos após a imagem inicial.

Outras técnicas de imagem com maior sensibilidade estão sendo investigadas para otimizar a detecção precoce de cardiomiopatia. O ecocardiograma por doppler tecidual (TDI) avalia quantitativamente a função miocárdica regional, ao contrário do ecocardiograma convencional, que se baseia na avaliação subjetiva visual do movimento da parede miocárdica. A taxa de deformação derivada do ultrassom e os cálculos de deformação ajudam a diferenciar as verdadeiras anormalidades do movimento da parede do movimento translacional do coração e o efeito de conjunto dos segmentos adjacentes do miocárdio.⁸ Na DMD, essa técnica tem boa sensibilidade e especificidade (até 92%) para detectar alterações precoces na cardiomiopatia, mesmo quando os índices ecocardiográficos padrões são normais.

Uma técnica mais recente é o Ecocardiografia com *Speckle Tracking* (STE), com maior detalhe e precisão com menor dependência do posicionamento do probe do que o TDI está se tornando amplamente adotada. Esta técnica identifica os *fingerprints* (ou "speckles") na parede do miocárdio, e o software é então capaz de rastrear-los para identificar anormalidades de movimento da parede.⁹ A ecocardiografia com *speckle tracking* (*strain*) é anormal na DMD, mesmo quando os pacientes apresentam fração de ejeção e fração de encurtamento normais. Em pacientes com DMD, tanto a deformação (*strain*) global quanto segmentar (nos segmentos basal, médio-ventricular e apical) são todas reduzidas em comparação com os controles.^{10,11} Amedro et al., demonstrou alteração do *strain* longitudinal, radial e circunferencial nos pacientes com DMD em relação ao grupo controle, mesmo

com função ventricular preservada em ambos os grupos, sugerindo acometimento cardíaco subclínico.¹²

A avaliação do *strain* por STE ainda é limitada quando a resolução da imagem é ruim e a interpretação pode ser afetada pela pressão arterial, idade e sexo. A metodologia entre cada laboratório de ecocardiografia pode variar, portanto, as faixas normais dependerão da configuração individual.¹³

A RMC é reprodutível e permite visualização total das câmaras cardíacas para avaliação da função ventricular global e regional (como método padrão ouro) e caracterização do tecido miocárdico (detecção de fibrose miocárdica).

Estudos anteriores mostraram que o envolvimento cardíaco é insidioso e precede o início dos sintomas de insuficiência cardíaca, que ocorrem geralmente após a adolescência.¹⁴ Em 2007 foi relatado pela primeira vez a presença de fibrose miocárdica detectada por RMC em pacientes com DMD e DMB que não apresentavam sinais clínicos de envolvimento cardíaco ou alterações cardíacas detectáveis por ecocardiograma convencional, radiografia de tórax e ECG. Sete de 10 pacientes (70%) tinham fibrose miocárdica (FM). O realce tardio (RT) de padrão não isquêmico (mesocárdico e subepicárdico) envolvendo os segmentos da parede lateral do ventrículo esquerdo foi o padrão mais prevalente (89%) - mesocárdico em 57,8% e subepicárdico em 31,1%.¹⁵ Em pacientes com disfunção sistólica, observou-se concordância entre a extensão de FM e o grau de disfunção segmentar (κ 0,31, $p < 0,001$), enfatizando a importância da fibrose no desenvolvimento da cardiomiopatia. É interessante notar que foi detectado FM em pacientes muito jovens: em dois de quatro pacientes ≤ 10 anos com ecocardiograma normal. Além disso, de sete pacientes com FM, apenas dois apresentaram ecocardiografia anormal.

O realce tardio miocárdico é considerado o método não invasivo padrão ouro para detectar fibrose miocárdica, reafirmando a importância da ressonância magnética cardíaca para detectar o envolvimento cardíaco e orientar

o tratamento precoce de uma variedade de cardiomiopatias^{16,17} e têm sido defendido como tal também na distrofia muscular.¹⁸⁻²¹ (Figura 2)

Um ensaio clínico randomizado foi conduzido em dois centros e incluiu 76 pacientes do sexo masculino com DMD ou DMB (idade média no início do estudo ~ 13 anos) submetidos a dois estudos de RMC com um intervalo de dois anos para avaliação de função ventricular e fibrose miocárdica.²² Em um estudo sem intenção de tratar, 42 pacientes com FM e fração de ejeção ventricular esquerda normal (LVEF) foram randomizados (1:1) para receber ou não terapia com iECA. O padrão de FM foi principalmente mesocárdico e subepicárdico e afetou predominantemente os segmentos da parede lateral e inferior do ventrículo esquerdo.

Houve uma correlação positiva significativa entre a idade e a quantidade de FM identificada pela RMC tanto no início quanto no seguimento (coeficientes de correlação, $r = 0,52$ no início do estudo $r = 0,50$ no acompanhamento; $p < 0,001$ para ambos). Além disso, todas as faixas etárias estudadas apresentaram fibrose miocárdica e progressão até os 15-16 anos, e progressão mais lenta a partir daí.

Pacientes com FM notados na RMC tiveram uma probabilidade maior de eventos cardiovasculares ($p = 0,04$).

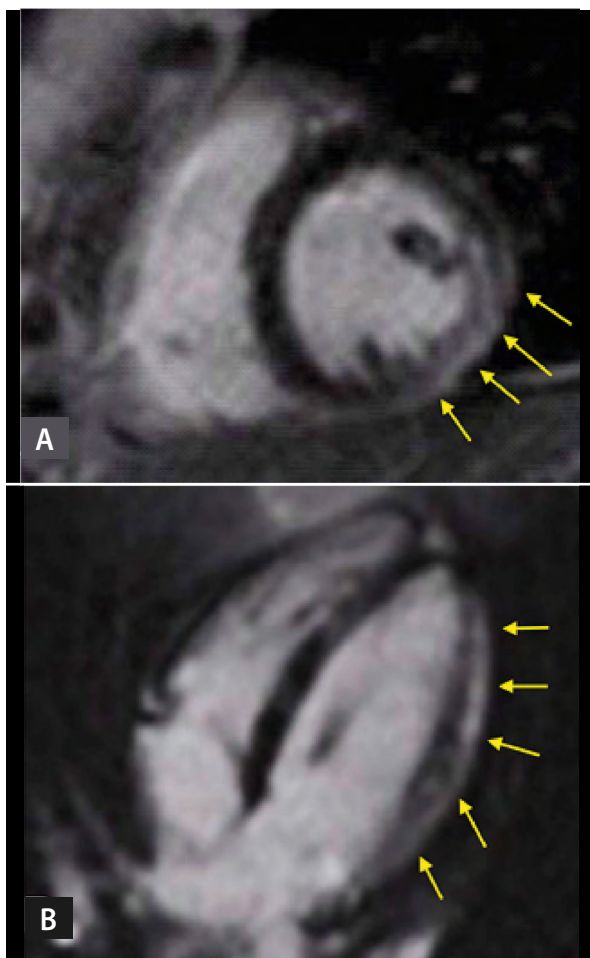


Figura 2. Fibrose miocárdica em pacientes com distrofia muscular. RMC mostrando imagens de realce tardio (meso-subepicárdico) indicando fibrose na parede lateral (setas). A: distrofia muscular de Duchenne; B: distrofia muscular de Becker

Na análise multivariada, a terapia com inibidor da ECA foi um indicador independente de diminuição da progressão da fibrose miocárdica ($p = 0,04$). Este estudo demonstrou que o uso de IECA em pacientes com DMD e DMB com diagnóstico de fibrose miocárdica e função ventricular esquerda preservada por RMC causou redução da progressão da fibrose miocárdica em um período de dois anos. Esses achados reforçam a necessidade do diagnóstico e tratamento precoce do envolvimento cardíaco em pacientes com DMD e DMB antes do início dos sintomas. ECG, ecocardiograma e radiografia de tórax mostraram baixa sensibilidade e valor preditivo negativo para detecção precoce de envolvimento cardíaco em DMD e DMB, reforçando a utilidade da RMC neste cenário clínico.²²

Um aspecto fundamental no envolvimento cardíaco em pacientes com DMB / DMD é o perfil genético. Jefferies et al.,³ mostraram uma forte associação entre mutações nos exons 12 e 14 a 17 com disfunção de VE. Além disso, os mesmos autores mostraram que a mutação nos exons 51 a 54 e 68 a 71 tinha um possível efeito "cardioprotetor". Silva et al., foi o primeiro a demonstrar que os pacientes com mutações em exons < 45 tinham maiores quantidades de FM e menor FEVE nos primeiros exames de RMC e nos de seguimento.²³ Houve uma correlação significativa entre o local da mutação no gene da distrofina e a fibrose miocárdica. Mutações no exon ≥ 45 parecem proteger contra o envolvimento cardíaco. No entanto, o impacto desses achados no manejo clínico ainda precisa ser determinado.

Ashford et al., estudaram pacientes com DMD e demonstraram disfunção cardíaca subclínica na RMC com a técnica de *tagging*, evidenciando alteração da contratilidade segmentar nas paredes lateral e inferior.²⁴ Ainda em RMC, porém usando feature-tracking para avaliar *strain*, Siegel et al., mostrou que foi sensível o suficiente para diferenciar pacientes com e sem RT, e pode ser capaz de identificar segmentos positivos para RT em DMD sem o uso de contraste (gadolínio).²⁵

Um ensaio clínico foi conduzido por Raman et al., envolveu meninos com sete anos ou mais de idade com DMD. Foi demonstrado que em um estágio inicial da doença miocárdica (lesão miocárdica demonstrada por RT na RMC e fração de ejeção preservada) a adição de eplerenona à terapia IECA ou BRA retarda o declínio progressivo da função sistólica do ventrículo esquerdo (*strain* circunferencial do ventrículo esquerdo; $p = 0,020$).²⁶

Há ainda a possibilidade de avaliação por Tomografia Computadorizada (com sincronização eletrocardiográfica) para acessar a função ventricular em pacientes com ortopnéia dificultando a RMC ou janela muito inadequada (escoliose, paralisia do diafragma) para o ecocardiograma.²⁷

Um grupo de trabalho do National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI 2014) publicou uma atualização sobre o envolvimento cardíaco na DMD.²⁸ A RMC foi considerada modalidade não invasiva de escolha, exceto em pacientes jovens que não cooperam com as manobras necessárias à realização do exame. O ecocardiograma deve ser realizado até a idade de seis a sete anos. Após isso, deve ser realizada pelo menos uma RMC a cada dois anos e anualmente após 10 anos quando aumenta o risco de envolvimento cardíaco (fibrose miocárdica, ventrículo esquerdo dilatado e disfunção ventricular).

Tratamento

O emprego de esteroides pode ter efeito positivo em retardar o ritmo de progressão da miopatia esquelética e potencialmente da miocardiopatia dilatada.²⁹ O emprego de tratamento farmacológico com medicamentos bloqueadores neuro-hormonais, sendo os mais estudados os inibidores da enzima conversora da angiotensina e os betabloqueadores, que são capazes de prolongar a sobrevida na ICFER, pode associar-se ao remodelamento reverso e retardar a progressão da cardiopatia, com redução da mortalidade e aumento da sobrevida, se iniciados precocemente, devendo ser empregados, ainda que esses pacientes exibam relativa intolerância à drogas hipotensoras.^{30,31}

Ainda que a experiência mundialmente relatada seja bastante limitada, o transplante cardíaco pode ser considerado nas fases avançadas da insuficiência cardíaca, desde que não haja fraqueza muscular muito grave que represente risco de complicações respiratórias.²

DISTROFIA MIOTÔNICA

As distrofias miotônicas (DM) são desordens hereditárias autossômicas dominantes caracterizadas por miotonia reflexa ou provocadas por manobra de percussão, associada à fadiga e atrofia dos músculos esqueléticos mais distais. Além disso, são consideradas doenças multisistêmicas, com outras anormalidades orgânicas compondo o quadro clínico, incluindo distúrbios endócrinos, envolvimento ocular como catarata, prejuízo cognitivo por envolvimento do sistema nervoso central e o envolvimento cardíaco.

Manifestações cardiovasculares

O envolvimento cardíaco, ao contrário do que se observa na distrofia de Duchene e Becker, raramente se expressa como cardiomiopatia dilatada. A manifestação cardíaca mais habitual são arritmias ventriculares malignas e bloqueio átrio ventricular, com risco de morte súbita, que podem ser as primeiras manifestações clínicas da doença. Usualmente esses pacientes são encaminhados ao cardiologista pelas queixas de síncope, arritmias, distúrbios de condução e alterações no ECG.¹

As alterações do tecido miocárdico nos estudos anatomopatológicos envolvem primariamente degeneração, fibrose e infiltração gordurosa de tecido de condução especializado, incluindo nó sinusal, nó atrioventricular e sistema His-Purkinje.

A expressão clínica e a gravidade da doença variam bastante de acordo com a anormalidade genética presente em cada caso, sendo descritos dois tipos de distrofia miotônica. O envolvimento cardíaco ocorre em até 90% nos pacientes com DM tipo 1 que se caracteriza por distúrbios de condução e arritmias. Bloqueio atrioventricular e necessidade de implante de marcapasso artificial é a causa mais comum de encaminhamento ao cardiologista. Um terço desses pacientes tem morte súbita.³² A taxa de óbito em um coorte de 10 anos foi de 20%, com a idade de óbito variando entre 45 anos nos casos mais graves de início precoce na infância e 63 anos nos pacientes com fenótipo mais leve de início tardio.³³ Os pacientes com DM tipo 2 tem predomínio das manifestações musculares com fraqueza e miotonia em até 85% dos casos, além de outras manifestações extra-cardíacas como catarata precoce e diabetes. Envolvimento cardíaco com distúrbios de condução e arritmias são menos frequentes no DM tipo 2, podendo ocorrer em cerca de 20% dos casos.³⁴

Imagens cardiovasculares

Hermans et al.,³⁵ estudaram 80 pacientes com DM1, 45 homens e 35 mulheres, e demonstraram que 44% dos pacientes apresentavam alterações cardíacas estruturais ou funcionais detectadas por RMC. Disfunção sistólica foi o achado mais comum (20 pacientes), mais comum em homens do que em mulheres e associada à idade avançada. A fibrose miocárdica detectada pela técnica de realce tardio foi observada em 13% dos pacientes. Septo e inferolateral basal foram os segmentos mais afetados, e o padrão predominante do realce tardio foi mesocárdico.³⁵ Pacientes com fibrose miocárdica têm alto risco de taquicardia ventricular e morte súbita.³⁶ Hermans et al., descreveram que a fibrose miocárdica diagnosticada por ressonância magnética cardíaca pode ser um preditor de mortalidade em pacientes com DM1.^{35,37}

Uma ilustração chave com os fenótipos mais comuns de distrofias musculares e ressonância magnética cardíaca são mostrados na Figura 2.

Tratamento

A abordagem terapêutica não está claramente estabelecida para a distrofia miotônica. Ainda que rara, a disfunção sistólica eventualmente presente deve ser tratada com medicamentos que mudam o prognóstico da ICFER. Os maiores cuidados giram em torno da monitoração e avaliação do risco de BAV e de morte súbita por arritmia ventricular grave, sendo indicado estudo eletrofisiológico para guiar implante de marcapasso e CDI nos casos selecionados com essas manifestações.

DISTROFIA MUSCULAR DE EMERY-DREIFUSS

A distrofia muscular de Emery-Dreifuss (DMED) é uma entidade rara, com uma prevalência estimada em 0,39 por 100.000.³⁸ A doença é causada por mutações em genes que codificam proteínas do envelope nuclear, como os que codificam emeryina, lamina A/C, nesprina1 e nesprina 2. Nas formas autossômicas dominantes e recessivas, homens e mulheres são acometidos igualmente, enquanto na forma ligada ao X, os homens são afetados e mulheres carreadoras podem apresentar manifestações da doença.³⁹

Os dois subtipos mais comuns são DMED tipo 1 (devido a mutações no gene que codifica a emeryina) e tipo 2 (devido a mutação do gene que codifica a lamina A/C).

A forma clássica da DMED pode ser descrita como uma tríade dentro de uma tríade. A tríade clássica consiste de: (a) contraturas musculares precoces, (b) fraqueza muscular progressiva e atrofia, (c) anormalidades cardíacas. A segunda tríade é definida pelo padrão de contratura, envolvendo predominantemente espinha cervical, cotovelo ou tornozelo. As contraturas se iniciam na primeira década de vida e tornam-se mais evidentes e incômodas no estirão do crescimento da adolescência.³⁹

O sintoma motor precoce mais comum é a dificuldade para andar ou correr, enquanto a fraqueza muscular e atrofia tornam-se evidentes na segunda e terceira década de vida. Esta fraqueza muscular se apresenta em um padrão "umeroperoneal", afetando a parte proximal dos braços (bíceps e tríceps) e distal das pernas (músculos peroneais/fibulares).³⁹

Os pacientes com DMED tipo 2 tem um curso da doença

mais severo. No caso da DMED tipo 1 as manifestações musculares periféricas precedem as manifestações cardíacas enquanto na DMED tipo 2 as manifestações cardíacas podem ser o quadro inicial.³⁹

Manifestações cardiovasculares

O miocárdio normal é gradualmente substituído por tecido fibroso e adiposo, um processo que geralmente começa nos átrios (levando a arritmias atriais), muitas vezes envolve a região nó atrioventricular (levando a anormalidades de condução, às vezes exigindo o implante de marca-passo) e eventualmente afeta os ventrículos (causando dilatação progressiva e insuficiência sistólica).⁴⁰

Desta forma, a doença cardíaca frequentemente se apresenta como distúrbios de condução atrioventricular associado à cardiomiopatia dilatada e hipocinética. Paralisia atrial, com perda de atividade elétrica e mecânica dos átrios pode ocorrer, acarretando risco cardioembólico e necessidade de marcapasso. Taquiarritmias atriais e ventriculares são frequentes e morte súbita é a principal causa de óbito.^{1,37,39}

Na forma recessiva ligada ao cromossomo X, o fenótipo de apresentação pode ser de miocardiopatia hipertrófica associado a defeitos de condução e arritmias.¹

Na DMED tipo 1, marcapasso é indicado frequentemente antes dos 30 anos de idade e parece reduzir a incidência de morte súbita. No caso da DMED tipo 2, a causa de morte súbita está mais relacionada a arritmias ventriculares e pode se beneficiar do uso de CDI.¹

Imagem cardiovascular

Holmström et al.,⁴¹ mostraram 17 pacientes portadores de DMED com mutações no gene Lamin A e C, e 15 pacientes apresentaram realce tardio na RMC. Em todos os pacientes, realce tardio mesocárdico ocorreu nos segmentos médio-basais septo interventricular. Alterações na contratilidade miocárdica foram observadas em mais de 50% dos segmentos. Todos os pacientes com fibrose miocárdica apresentavam defeito de condução atrioventricular. Muitos deles apresentavam disfunção sistólica discreta e dilatação uni ou biventricular. O autor sugere que a fibrose miocárdica pode indicar o implante de marcapasso na tentativa de prevenir morte súbita e tratamento farmacológico precoce da cardiomiopatia.⁴¹

Tratamento

O tratamento da insuficiência cardíaca e distúrbios de condução seguem as diretrizes do tópico. Para a prevenção da morte súbita, a estratificação do risco arritmogênico deve incluir a análise da mutação genética causadora da doença.¹

DISTROFIA MUSCULAR CINTURA-MEMBROS (LIMB-GIRDLE)

As distrofias musculares da cintura-membros são um grupo geneticamente heterogêneo de distrofias musculares em que a musculatura pélvica e da cintura escapular estão predominantemente envolvidas. Atualmente sete formas autossômicas dominantes (DMCM tipo 1) e 11 formas autossômicas recessivas (DMCM tipo 2) são reconhecidas.³⁷ A prevalência destas distrofias varia de 1:14.500 a 2,27:100.000.^{42,43}

Defeitos proteicos na DMCM ocorrem em várias vias

envolvidas com a função do músculo esquelético e/ou cardíaco. Estes incluem proteínas associadas ao complexo distrofina-glicoproteína, lâmina nuclear ou sarcômero.⁴⁴

O curso da DMCM tipo 1 é relativamente leve, com aparecimento dos sintomas entre a infância e a quarta década de vida. No caso DMCM tipo 2, a apresentação é mais pronunciada e se assemelha às distrofinopatias.³⁷ Em ambos os grupos, os sintomas se iniciam após a desenvolvimento do andar, predomínio de fraqueza muscular proximal e poupando musculatura facial e extraocular.

Manifestações cardiovasculares

A heterogeneidade genética do DMCM torna a classificação complexa e explica as dificuldades que os cardiologistas podem encontrar em agrupar esses pacientes com base no fenótipo e na causa. Em geral o envolvimento cardíaco se manifesta por distúrbios de condução atrioventricular e cardiomiopatia. Os pacientes com defeitos no gene que codifica a lamina A/C desenvolvem disfunção do nó sinusal, disfunção do nó atrioventricular, arritmias ventriculares e cardiomiopatia de início na idade adulta com pouca evidência de miopatia esquelética. O padrão de herança é autossômico dominante com alta penetrância, e os pacientes têm um alto risco de morte súbita.⁴⁵

Imagem cardiovascular

Rosales et al.,⁴⁶ publicou em 2011 estudo de RMC em 16 pacientes com formas LGMD2I LGMD2B e constatou que 47% apresentavam presença de fibrose miocárdica subclínica, sendo em 57% dos pacientes com LGMD2I e em 33% dos pacientes com LGMD2B, geralmente acompanhada de disfunção diastólica. O padrão de realce tardio foi principalmente subepicárdico, semelhante a outras distrofias musculares progressivas. Um dos pacientes com DLMD2I com cardiomiopatia avançada também apresentava fibrose miocárdica extensa. Estes achados reforçam o uso da RMC para detecção precoce de envolvimento cardíaco e fibrose miocárdica.

Tratamento

Pacientes com cardiomiopatia, arritmias e defeitos de condução são tratados de acordo com as diretrizes contemporâneas, pois não há terapias direcionadas até o momento. Em pacientes com indicações clínicas para transplante cardíaco (distrofia leve e músculos respiratórios poupados), o suporte circulatório mecânico pode ser considerado como uma ponte para o transplante.¹

DISTROFIA MUSCULAR FASCIOESCAPULOMERAL

A distrofia muscular facioescapuloumeral (DFEU) é uma doença genética, herdada de forma autossômica dominante, que afeta o tecido muscular esquelético. Os grupos musculares envolvidos incluem os da face, cintura escapular e membros inferiores que são afetados de forma assimétrica. DFEH caracteristicamente começa proximalmente na face e se espalha distalmente aos grupos musculares afetados. Além da musculatura, 50% dos pacientes também apresentam perda auditiva subclínica de alta frequência e retinopatia. Geralmente não cursa com cardiopatia.⁴⁷

REFERÊNCIAS

- Arbustini E, Di Toro A, Giuliani L, Favalli V, Narula N, Grasso M. Cardiac Phenotypes in Hereditary Muscle Disorders: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(20):2485-506.
- Shih JA, Folch A, Wong BL. Duchenne Muscular Dystrophy: the Heart of the Matter. *Curr Heart Fail Rep*. 2020;17(3):57-66.
- Jefferies JL, Eidem BW, Belmont JW, Craigen WJ, Ware SM, Fernbach SD, et al. Genetic Predictors and Remodeling of Dilated Cardiomyopathy in Muscular Dystrophy. *Circulation*. 2005;112(18):2799-804.
- Kamdar F, Garry DJ. Dystrophin-Deficient Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(21):2533-46.
- Takami Y, Takeshima Y, Awano H, Okizuka Y, Yagi M, Matsuo M. High incidence of electrocardiogram abnormalities in young patients with duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Neurol*. 2008;39(6):399-403.
- Nigro G, Comi LI, Politano L, Bain RJ. The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Int J Cardiol*. 1990;26(3):271-7.
- Corrado G, Lissoni A, Beretta S, Terenghi L, Tadeo G, Foglia-Manzillo G, et al. Prognostic value of electrocardiograms, ventricular late potentials, ventricular arrhythmias, and left ventricular systolic dysfunction in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Cardiol*. 2002;89(7):838-41.
- Kadappu KK, Thomas L. Tissue Doppler Imaging in Echocardiography: Value and Limitations. *Heart Lung Circ*. 2015;24(3):224-33.
- Collier P, Phelan D, Klein A. A Test in Context: Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(8):1043-56.
- Ryan TD, Taylor MD, Mazur W, Cripe LH, Pratt J, King EC, et al. Abnormal Circumferential Strain is Present in Young Duchenne Muscular Dystrophy Patients. *Pediatr Cardiol*. 2013;34(5):1159-65.
- Taqatqa A, Bokowski J, Al-Kubaisi M, Khalil A, Miranda C, Alaksham H, et al. The Use of Speckle Tracking Echocardiography for Early Detection of Myocardial Dysfunction in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatr Cardiol*. 2016;37(8):1422-8.
- Amedro P, Vincenti M, La Villeon GD, Lavastre K, Barrea C, Guillaumont S, et al. Speckle-Tracking Echocardiography in Children With Duchenne Muscular Dystrophy: A Prospective Multicenter Controlled Cross-Sectional Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(3):412-22.
- Smiseth OA, Torp H, Opdahl A, Haugaa KH, Urheim S. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *Eur Heart J*. 2016;37(15):1196-207.
- American Academy of Pediatrics Section on Cardiology and Cardiac Surgery. Cardiovascular health supervision for individuals affected by Duchenne or Becker muscular dystrophy. *Pediatrics*. 2005;116(6):1569-73.
- Silva MC, Meira ZMA, Giannetti JG, Silva MM, Campos AFO, Barbosa MM, et al. Myocardial Delayed Enhancement by Magnetic Resonance Imaging in Patients With Muscular Dystrophy. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(18):1874-9.
- Rochitte CE, Tassi EM, Shiozaki AA. The emerging role of MRI in the diagnosis and management of cardiomyopathies. *Curr Cardiol Rep*. 2006;8(1):44-52.
- Senra T, Ianni BM, Costa ACP, Mady C, Martinelli-Filho M, Kalil-Filho R, et al. Long-Term Prognostic Value of Myocardial Fibrosis in Patients With Chagas Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(21):2577-87.
- Florian A, Rösch S, Bietenbeck M, Engelen M, Stypmann J, Waltenberger J, et al. Cardiac involvement in female Duchenne and Becker muscular dystrophy carriers in comparison to their first-degree male relatives: a comparative cardiovascular magnetic resonance study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(3):326-33.
- Mavrogeni S, Markousis -Mavrogenis G, Papavasiliou A, Kolo-vou G. Cardiac involvement in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *World J Cardiol*. 2015;7(7):410-4.
- Rochitte CE, Liberato G, Silva MC. Comprehensive Assessment of Cardiac Involvement in Muscular Dystrophies by Cardiac MR Imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2019;27(3):521-31.
- Tandon A, Villa CR, Hor KN, Jefferies JL, Gao Z, Towbin JA, et al. Myocardial Fibrosis Burden Predicts Left Ventricular Ejection Fraction and Is Associated With Age and Steroid Treatment Duration in Duchenne Muscular Dystrophy. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(4):e001338.
- Silva MC, Magalhães TA, Meira ZMA, Rassi CHRE, Andrade ACS, Gutierrez PS, et al. Myocardial Fibrosis Progression in Duchenne and Becker Muscular Dystrophy. *JAMA Cardiol*. 2017;2(2):190-9.
- Silva MC, Rassi CH, Meira ZM, Giannetti JG, Vainzof M, Zatz M, et al. Association between specific dystrophin gene mutations and myocardial fibrosis by cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with Duchenne and Becker muscular dystrophy. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014;16 (Suppl 1):P325.
- Ashford Jr MW, Liu W, Lin SJ, Abraszewski P, Caruthers SD, Connolly AM, et al. Occult Cardiac Contractile Dysfunction in Dystrophin-Deficient Children Revealed by Cardiac Magnetic Resonance Strain Imaging. *Circulation*. 2005;112(16):2462-7.
- Siegel B, Olivieri L, Gordish-Dressman H, Spurney CF. Myocardial Strain Using Cardiac MR Feature Tracking and Speckle Tracking Echocardiography in Duchenne Muscular Dystrophy Patients. *Pediatr Cardiol*. 2018;39(3):478-83.
- Raman SV, Hor KN, Mazur W, Halnon NJ, Kissel JT, He X, et al. Eplerenone for early cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):153-61.
- Krommydas A, Rajani R, Hart N, Kapetanakis S. The Olympic rings of Duchenne muscular dystrophy – cardiac computed tomography wins gold. *Rev Port Cardiol*. 2016;35(10):551-2.
- McNally EM, Kaltman JR, Benson DW, Canter CE, Cripe LH, Duan D, et al. Contemporary Cardiac Issues in Duchenne Muscular Dystrophy. *Circulation*. 2015;131(18):1590-8.
- Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, Swan A. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD003725.
- Duboc D, Meune C, Lerebours G, Devaux J-Y, Vaksman G, Bécane H-M. Effect of perindopril on the onset and progression of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(6):855-7.
- Dittrich S, Graf E, Trollmann R, Neudorf U, Schara U, Heilmann A, et al. Effect and safety of treatment with ACE-inhibitor Enalapril and β -blocker metoprolol on the onset of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy - a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):105.
- Sovari AA, Bodine CK, Farokhi F. Cardiovascular manifestations of myotonic dystrophy-1. *Cardiol Rev*. 2007;15(4):191-4.
- Mathieu J, Allard P, Potvin L, Prévost C, Bégin P. A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy. *Neurology*. 1999;52(8):1658-62.
- Day JW, Ricker K, Jacobsen JF, Rasmussen LJ, Dick KA, Kress W, et al. Myotonic dystrophy type 2: molecular, diagnostic and clinical spectrum. *Neurology*. 2003;60(4):657-64.
- Hermans MCE, Faber CG, Bekkers SCAM, de Die-Smulders CEM, Gerrits MM, Merkies ISJ, et al. Structural and functional cardiac changes in myotonic dystrophy type 1: a cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14(1):48.
- Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, Smith G, Burman ED, Khan M, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance, Fibrosis, and Prognosis in Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(10):1977-85.
- Hermans MC, Pinto YM, Merkies IS, de Die-Smulders CE, Crijns HJ, Faber CG. Hereditary muscular dystrophies and the heart. *Neuromuscul Disord*. 2010;20(8):479-92.
- Mah JK, Korngut L, Fiest KM, Dykeman J, Day LJ, Pringsheim

T, et al. A Systematic Review and Meta-analysis on the Epidemiology of the Muscular Dystrophies. *Can J Neurol Sci.* 2016;43(1):163-77.

39. Heller SA, Shih R, Kalra R, Kang PB. Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Muscle Nerve.* 2020;61(4):436-48.

40. Buckley AE, Dean J, Mahy IR. Cardiac involvement in Emery Dreifuss muscular dystrophy: a case series. *Heart.* 1999;82(1):105-8.

41. Holmström M, Kivistö S, Heliö T, Jurkko R, Kaartinen M, Anttila M, et al. Late gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance of lamin A/C gene mutation related dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2011;13(1):30.

42. Norwood FL, Harling C, Chinnery PF, Eagle M, Bushby K, Straub V. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain.* 2009;132(Pt 11):3175-86.

43. van der Kooij AJ, Barth PG, Busch HF, de Haan R, Ginjaar HB, van

Essen AJ, et al. The clinical spectrum of limb girdle muscular dystrophy. A survey in The Netherlands. *Brain.* 1996;119 (Pt 5):1471-80.

44. Laval SH, Bushby KM. Limb-girdle muscular dystrophies--from genetics to molecular pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2004;30(2):91-105.

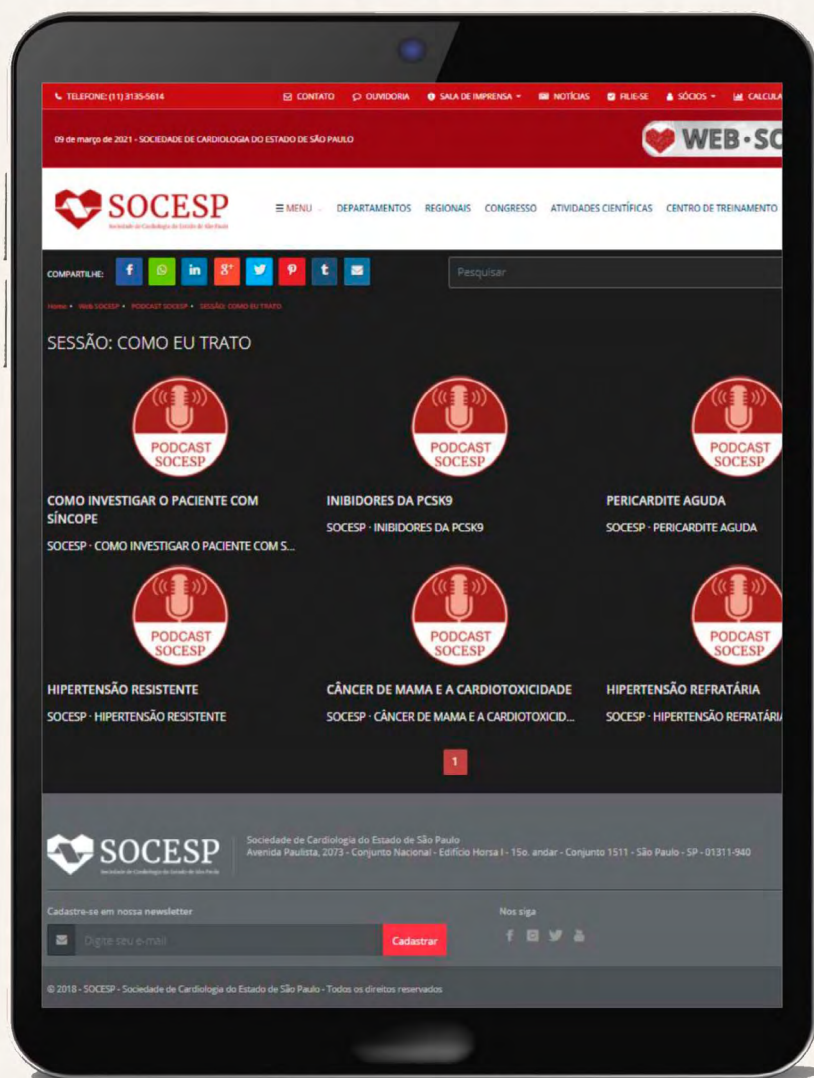
45. Fatkin D, MacRae C, Sasaki T, Wolff MR, Porcu M, Frenneaux M, et al. Missense mutations in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction-system disease. *N Engl J Med.* 1999;341(23):1715-24.

46. Rosales XQ, Moser SJ, Tran T, McCarthy B, Dunn N, Habib P, et al. Cardiovascular magnetic resonance of cardiomyopathy in limb girdle muscular dystrophy 2B and 2I. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2011;13(1):39.

47. Stevenson WG, Perloff JK, Weiss JN, Anderson TL. Facioscapulothoracic muscular dystrophy: evidence for selective, genetic electrophysiologic cardiac involvement. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15(2):292-9.

NOVA SESSÃO DE PODCAST “COMO EU TRATO”

Toda segunda-feira
um novo conteúdo
para “VOCÊ”



Confira em:
www.socesp.org.br/web-socesp/podcast-socesp/sessao-como-eu-trato/

