

Cardiomiopatia Restritiva por Depósito de Desmina

Desmin-Related Restrictive Cardiomyopathy

Christiano Pereira Silva, Fernando Bacal, Luiz Alberto Benvenuti, Edimar Alcides Bocchi

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP - Brasil

As cardiomiopatias restritivas podem possuir diversas etiologias, entre elas destacam-se as doenças de depósito por diferentes materiais, como por desmina. As desminopatias são patologias incomuns, que evoluem com distúrbios de condução, miopatias periféricas e disfunção ventricular. O presente relato descreve paciente com bloqueio átrio ventricular total como evento inicial, sendo acometido posteriormente por alterações musculares esqueléticas e insuficiência cardíaca. Na investigação foi definido diagnóstico de cardiomiopatia restritiva por acúmulo de desmina.

Restrictive cardiomyopathies may have different etiologies, among which we can point out storage diseases by accumulation of different materials such as desmin. Desminopathies are uncommon diseases that progress with conduction abnormalities, peripheral myopathies, and ventricular dysfunction. The present report describes a patient with complete atrioventricular block as the initial event; he later developed skeletal muscle alterations and heart failure. The investigation led to the diagnosis of restrictive cardiomyopathy due to desmin accumulation.

Introdução

As cardiomiopatias constituem um grupo de desordens em que o comprometimento primário está no próprio miocárdio. A definição mais recentemente publicada¹ é que elas compõem um grupo heterogêneo de doenças do miocárdio, associadas com disfunção elétrica ou mecânica, que usualmente exibem hipertrofia ventricular inapropriada ou mesmo dilatação das câmaras, comumente por causa genética. A definição etiológica de uma cardiomiopatia usualmente exige a realização de propeidética ampla. Não é incomum a rotulação como idiopática de uma doença não completamente investigada.

Este artigo tem por objetivo discutir a cardiomiopatia restritiva, especificamente abordando uma etiologia infrequente, o depósito de desmina. A cardiomiopatia restritiva caracteriza-se por restrição ao enchimento diastólico e distensibilidade ventricular, determinando um padrão hemodinâmico típico. A fração de ejeção pode encontrar-se preservada, os volumes diastólicos são normais ou diminuídos, espessura ventricular normal ou aumentada e dilatação atrial encontra-se quase sempre presente. Dispnéia, edema, palpitação e distensão venosa jugular são os sintomas mais encontrados. O diagnóstico pode ser feito por ecocardiografia, mas invariavelmente há a necessidade de outros métodos, como a tomografia computadorizada e a ressonância

nuclear magnética, para se realizar o diagnóstico diferencial, principalmente com a pericardite constritiva².

Descrição do Caso

Paciente masculino, 21 anos, estudante, solteiro, chegou relatando que, há um ano, vem apresentando cansaço progressivo aos esforços e dispnéia durante a noite. Não havia relato de outras doenças associadas, exceto por quadro de síncope com implante de marcapasso definitivo, ocorrido um ano antes do início dos sintomas de insuficiência cardíaca, com diagnóstico, à época, de bloqueio atrioventricular total.

O paciente estava em uso de carvedilol (12,5 mg/dia), digoxina (0,25 mg/dia), furosemida (40 mg/dia) e espirolactona (25 mg/dia). Trazia um ecocardiograma recente mostrando fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) de 55%, diâmetro diastólico (DD) e sistólico (DS) de ventrículo esquerdo (VE) de 52 e 37 mm (respectivamente), diâmetro de átrio esquerdo (AE) de 50 mm e pressão sistólica de artéria pulmonar (PSAP) de 45 mmHg. Ao exame físico, apresentava-se estável hemodinamicamente, com sinais de congestão sistêmica e pulmonar. O paciente teve a dose de furosemida aumentada para 60 mg/dia e orientação de restrição hídrica rigorosa. Foi solicitado retorno ambulatorial em dois meses.

Durante os dois anos seguintes, o paciente evoluiu com episódios intermitentes de descompensação. Procurou outro serviço médico, quando se encontrava em classe funcional III (NYHA). Na história clínica havia relato de fraqueza muscular proximal de membros inferiores e da musculatura do pescoço já havia dois anos, além de disfagia. Ao exame físico, encontrava-se eufnéico em repouso, mas novamente com sinais de congestão. O ecocardiograma com FE: 43%, DD: 56 mm, e insuficiência mitral leve. Os principais exames laboratoriais não apresentavam alterações.

Palavras-chave

Cardiomiopatia restritiva, doença de depósito, desmina.

Correspondência: Christiano Pereira Silva •

Rua Charles Spencer Chaplin, 85/21 - 05642-010, Vila Andrade - São Paulo, SP - Brasil

E-mail: christsilva@cardiol.br

Artigo recebido em 19/03/07; revisado recebido em 11/05/07; aceito em 26/07/07.

O paciente foi submetido a cintilografia miocárdica com pirofosfato, que mostrou discreta hiper captação do radiofármaco em áreas cardíaca e hepática. O consumo máximo de oxigênio, à ergoespiometria, foi de 19,6 ml/kg/minuto. O ecocardiograma mostrou AE: 50 mm, DD: 59 mm, FE: 35%, PSAP: 51 mmHg, sem dissincronias (tab. 1). A radiografia de tórax mostrava sinais de congestão pulmonar e o eletrocardiograma de repouso, apenas o ritmo de marcapasso. Os exames laboratoriais indicavam icterícia por acúmulo de bilirrubina indireta, TGO 50 u/l, TGP 63 u/l, discrasia de coagulação (INR 1,6; TP 47%) e BNP de 1.028 pg/ml. Diante desses resultados, foi aventada a possibilidade de cardiomiopatia restritiva e solicitado estudo hemodinâmico com biópsia endomiocárdica. A fig. 1 mostra fragmentos de endocárdio biopsiados, à microscopia eletrônica, indicando áreas de fibrose e espessamento endocárdico com infiltração de desmina. Os dados hemodinâmicos (VD: 57 x 13 x 23,2 mmHg; AD: 23 mmHg média; AO: 120 x 82 mmHg; VE: 120 x 23 x 45 mmHg) confirmaram a hipótese de cardiomiopatia restritiva. A conduta adotada foi aumentar as doses de carvedilol e furosemida, além da proposta de rastreamento genético de toda a família.

Discussão

As miopatias relacionadas à desmina são doenças de baixa prevalência. A desmina é o filamento intermediário mais importante da musculatura esquelética e cardíaca. Tem a função de manter a estrutura e a integridade funcional das miofibrilas, funcionando como um citoesqueleto protéico ligando as bandas Z à membrana plasmática³.

As desminopatias primárias são causadas por mutações no gene da desmina. O espectro clínico é bastante amplo: fraqueza muscular em tronco, região cervical, e o sintoma inicial pode até acometer musculatura respiratória. Manifestações cardíacas podem ocorrer na forma de cardiomiopatia restritiva, doenças do sistema de condução, arritmias e morte súbita⁴.

As alterações genéticas sofridas pela desmina também podem desencadear o modelo mais comum de cardiomiopatia, a dilatada. A prevalência estimada de mutações do gene da desmina encontradas em cardiomiopatia dilatada idiopática é de 1% a 2%, sendo muitas delas responsáveis por esse fenótipo⁵.

As cardiomiopatias por desmina são diagnosticadas apenas por meio de estudos ultra-estruturais, isso porque os achados imuno-histoquímicos de microfilamentos de desmina no sarcoplasma podem não ser suficientes para se diferenciarem de padrões anormais encontrados em cardiomiopatias hipertróficas e dilatadas.

Diversas mutações já foram identificadas. Arbustini e cols.⁶, em um estudo envolvendo quatro pacientes não relacionados, encontraram três novas mutações genéticas (R16C, T453I e T10 bp), além de uma mutação já catalogada (R406W). A doença, nesse trabalho, foi autossômica dominante em duas famílias, recessiva em uma e associada a uma mutação nova em outra. Olivé e cols.⁷ estudaram dez pacientes provenientes, de seis famílias não relacionadas, portadores da doença. O padrão de apresentação genética foi variável: autossômico dominante em três famílias, autossômico recessivo em uma, e não havia história familiar em dois casos. Clinicamente a desminopatia também teve comportamento não-uniforme: dois pacientes iniciaram com cardiomiopatia, um paciente com insuficiência respiratória, e os demais apresentaram fraqueza muscular em pernas. Ao todo, quatro pacientes tiveram comprometimento cardíaco. O nível sérico da enzima CK pouco se alterou. As biópsias musculares selaram os diagnósticos, mostrando inclusões citoplasmáticas de desmina imunorreativas⁷.

As principais manifestações descritas da cardiomiopatia restritiva por depósito de desmina foram encontradas no caso aqui descrito. Os distúrbios de condução são determinantes na suspeição diagnóstica e, no presente caso, constatamos que a primeira manifestação foi exatamente o bloqueio atrioventricular total. Também são relevantes os sinais de comprometimento da musculatura esquelética. O paciente em discussão apresentava parestesia proximal de membros inferiores e de região cervical, aumentando a possibilidade do diagnóstico. A insuficiência cardíaca teve predomínio inicial de disfunção diastólica, seguida mais tardiamente pela alteração sistólica, além de uma desproporção entre o consumo de oxigênio obtido durante a ergoespiometria e a restrição física que o paciente apresentava.

A definição da etiologia da cardiomiopatia, nesse caso, trouxe a obrigatoriedade de se investigar a família. Na anamnese não havia relatos de outros portadores de IC. A conduta clínica não foi alterada. Não há tratamento

Tabela 1 – Dados ecocardiográficos evolutivos

Parâmetro	1ª (Inicial)	2ª (após 2 anos)	3ª (após 3 meses)
FEVE (%)	55	43	35
DDVE (mm)	52	56	59
DSVE (mm)	37	39	44
AE (mm)	50	51	50
PSAP (mmHg)	45	49	51
PP (mm)	11	11	12
SEP (mm)	10	11	11

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; PSAP: pressão sistólica de artéria pulmonar; PP: parede posterior; SEP: septo.

Relato de Caso

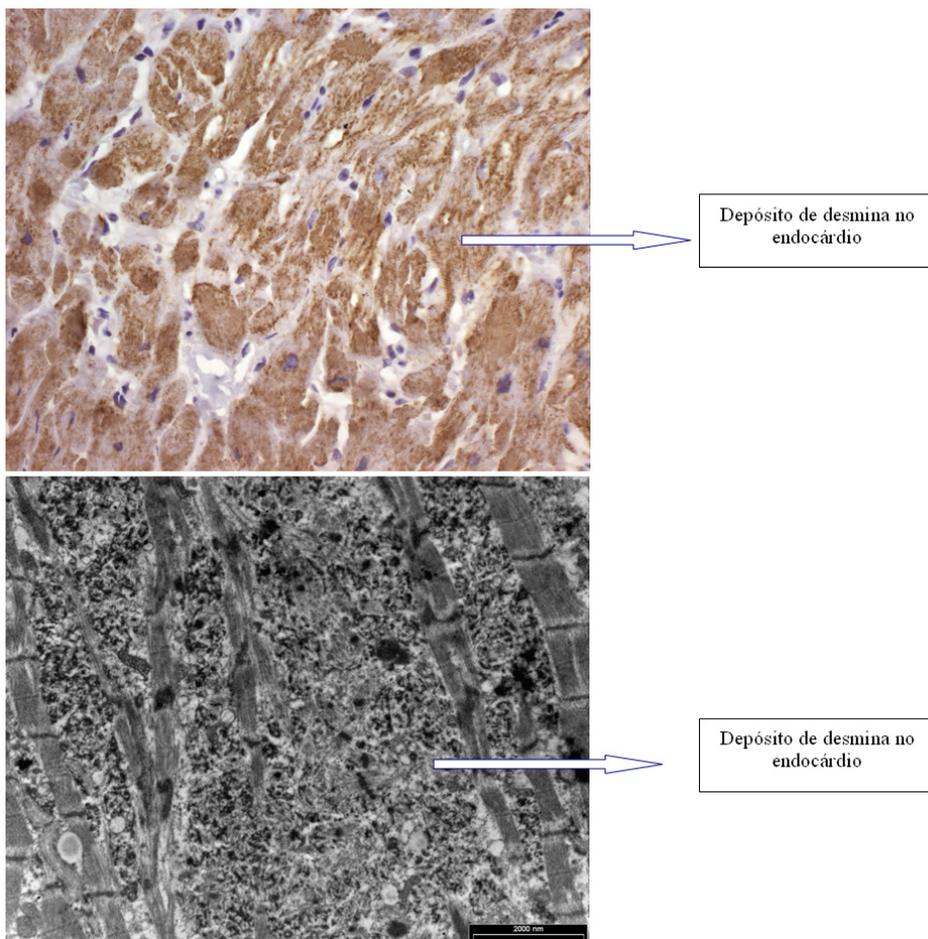


Fig. 1 - Fragmentos de endocárdio biopsiado indicando depósito de desmina.

específico para as desminopatias. O paciente continuará sendo acompanhado clinicamente. A hipótese de transplante cardíaco não é descartada, como alternativa futura.

Conclusão

O presente relato ilustra a importância de se tentar definir com precisão o diagnóstico etiológico das cardiomiopatias. A rotulação como idiopática, ou a classificação, muitas vezes sem fundamentos consistentes, em categorias inespecíficas, reduz as possibilidades de tratamento, interfere na definição do prognóstico e não permite conclusões fidedignas sobre dados estatísticos.

As desminopatias não são doenças habituais e o diagnóstico pouco influencia na conduta farmacológica, visto que não possuem tratamento específico. A importância de se

estabelecer diagnósticos como esse reside na possibilidade de rastreamento e prevenção de novos casos, além de possibilitar o conhecimento de incomuns doenças.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

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

Referências

1. 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 Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006; 113: 1807-16.
 2. Hancock EW. Cardiomyopathy: differential diagnosis of restrictive cardiomyopathy and constrictive pericarditis. *Heart*. 2001; 86: 343-9.
 3. Fuchs E, Cleveland DW. A structural scaffolding of intermediate filaments in health and disease. *Science*. 1998; 279: 514-9.
 4. Arbustini E, Morbini P, Grasso M, Fasani R, Verga L, Bellini O, et al. Restrictive cardiomyopathy, atrioventricular block and mild to subclinical myopathy in patients with desmin-immunoreactive material deposits. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 31: 645-53.
 5. Taylor RGM, Slavov D, Ku L, di Lenarda A, Sinagra G, Carniel E, et al. Prevalence of desmin mutations in dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2007; 115: 1244-51.
 6. Arbustini E, Pasotti M, Pilotto A, Pellegrini C, Grasso M, Previtali S, et al. Desmin accumulation restrictive cardiomyopathy and atrioventricular block associated with desmin gene defects. *Eur J Heart Fail*. 2006; 8: 477-83.
 7. Olivé M, Goldfarb L, Moreno D, Laforet E, Dagvadorj A, Sambuughin N, et al. Desmin-related myopathy: clinical, electrophysiological, radiological, neuropathological and genetic studies. *J Neur Sci*. 2004; 219: 125-37.