

# Doenças de Depósito como Diagnóstico Diferencial de Hipertrofia Ventricular Esquerda em Pacientes com Insuficiência Cardíaca e Função Sistólica Preservada

*Deposit Diseases as Differential Diagnosis of Left Ventricular Hypertrophy in Patients with Heart Failure and Preserved Systolic Function*

Fábio Fernandes,<sup>1</sup> Murillo Oliveira Antunes,<sup>1</sup> Viviane Tiemi Hotta,<sup>1,2</sup> Carlos Eduardo Rochitte,<sup>1</sup> Charles Mady<sup>1</sup>

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,<sup>1</sup> São Paulo, SP – Brasil  
Fleury Medicina e Saúde,<sup>2</sup> São Paulo, SP – Brasil

A insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção preservada (ICFEP) é uma das principais manifestações clínicas de pacientes com hipertrofia ventricular. O tratamento convencional baseia-se na melhora da disfunção diastólica e congestão. Entretanto, até o momento nenhuma terapia medicamentosa mostrou-se eficaz na sobrevida desses pacientes. Dessa forma, é de fundamental importância a pesquisa da etiologia da hipertrofia ventricular com o objetivo de um tratamento específico direcionado para a doença de base.

Dentre os pacientes com ICFEP e aumento da espessura da parede ventricular, o clínico deve ter como diagnósticos diferenciais: doença cardíaca hipertensiva, doenças de depósito e cardiomiopatia hipertrófica (CMH) (Figura 1).<sup>1</sup>

As cardiomiopatias restritivas são as formas menos comuns de doenças do músculo cardíaco. Podem ser caracterizadas como infiltrativas e não infiltrativas, doença de depósito ou distúrbios endomiocárdicos. As possíveis cardiomiopatias restritivas que podem simular e até ser diagnosticadas como CMH são: a amiloidose, doença de Fabry (DF) e doença de depósito de glicogênio.<sup>1</sup>

Temos observado em nosso grupo, que é especializado em miocardiopatias, que muitos desses pacientes com doenças de depósito são acompanhados por anos com diagnóstico de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) ou CMH.

Diante do exposto, realizou-se uma revisão não sistemática da literatura a fim de abordar os principais trabalhos que sugerem doenças de depósito como etiologia de hipertrofia ventricular e os “red flags” para um possível diagnóstico. A base de dados consultada foi o PubMed ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)). Foram selecionados artigos originais e revisões realizados em humanos, redigidos na língua portuguesa e

inglesa e utilizou-se como palavras-chave os descritores MeSH: cardiomiopatia hipertrófica, amiloidose, DF e depósito de glicogênio. Na presente revisão da literatura, primeiro abordaremos amiloidose, posteriormente DF e, por fim, depósito de glicogênio.

Amiloidose é uma doença causada pela deposição de fibrilas amiloides em diversos órgãos,<sup>2</sup> inclusive no coração, onde as proteínas amiloides infiltram a parede ventricular, com consequente espessamento ocasionando disfunção sistólica e diastólica, IC congestiva e distúrbios de condução, com elevada mortalidade.<sup>2-4</sup>

Mais de 30 proteínas podem causar amiloidose e, entre essas, cinco podem afetar o coração. No entanto, os tipos mais comuns de amiloidose que infiltram o coração são: 1) depósito de imunoglobulina cadeia leve, também chamada de amiloidose primária ou AL;<sup>5</sup> 2) depósito de transtiretina denominada amiloidose-ATTR, que pode ser de origem genética, também chamada de forma familiar ATTRm e a forma ATTRwt, também chamada de selvagem. A detecção e a diferenciação entre essas duas formas são de fundamental importância, pois apresentam tratamento e evolução clínica diferentes. Alguns pacientes com a forma ATTR e ATTRwt podem apresentar um aumento de imunoglobulinas séricas o que pode confundir o clínico quanto ao tipo de amiloidose.

A importância do correto diagnóstico da amiloidose reside no fato do tratamento ser diferente das outras formas de IC e da CMH. Nos pacientes com amiloidose não se deve usar digital, bloqueadores de cálcio e elevadas doses de beta-bloqueador, além do fato de atualmente existirem novas possibilidades terapêuticas relacionadas à doença de base.<sup>6</sup>

O objetivo do tratamento na amiloidose é interromper a produção de proteínas reduzindo a carga das proteínas amiloides circulantes.<sup>6-8</sup>

Na forma AL de amiloidose existe um efeito tóxico direto dos precursores das imunoglobulinas circulantes que podem contribuir para disfunção miocárdica e ocasionar disfunção diastólica inicial. Tal fato pode explicar os achados discrepantes entre a gravidade dos sintomas e das alterações de função diastólica em pacientes com pouco ou sem espessamento ao ecocardiograma (ECO). Os pacientes passam por cinco clínicos de diversas especialidades com uma média de dois anos antes do correto diagnóstico de amiloidose AL e quando esse é feito muitas vezes o prognóstico é reservado.<sup>1,8</sup>

Mais de 150 mutações são descritas na forma genética relacionadas ao gene da proteína ATTR. O alelo mais

## Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Hipertrofia Ventricular; Cardiomiopatia Restritiva; Amiloidose; Doença de Fabry.

### Correspondência: Fábio Fernandes •

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Av. Dr. Eneas C. Aguiar, 44. CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: [fabio.fernandes@incor.usp.br](mailto:fabio.fernandes@incor.usp.br)

Artigo recebido em 22/11/2018, revisado em 10/04/2019, aceito em 15/05/2019  
Editora convidada para este artigo: Dra. Gláucia Maria Moraes de Oliveira

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20180370>

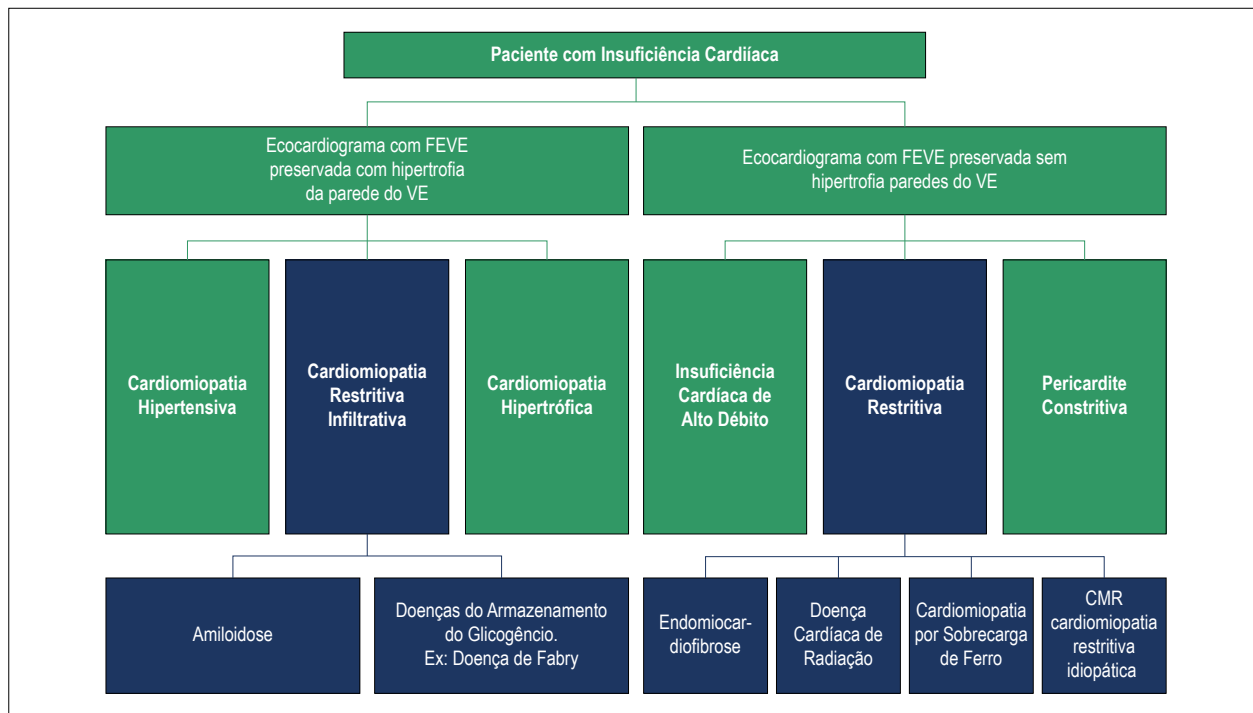


Figura 1 – Fluxograma diagnóstico pacientes com insuficiência cardíaca com e sem hipertrofia de ventrículo esquerdo.<sup>1</sup>

comum nos EUA é o Val122Ile, encontrado em 4% dos indivíduos afro-americanos. Em nosso meio, a mudança da valina por metionina na posição 30 é a mutação mais comum (Val30Met). Em países como Japão, existe um padrão bimodal de apresentação nessa mutação: uma forma precoce que ocorre por volta dos 20 a 40 anos, caracterizado por perda da sensibilidade térmica e sensorial, história familiar, elevada penetrância, disfunção autonômica e distúrbios de condução. Na forma tardia, que se inicia por volta dos 50 anos, os pacientes apresentam sintomas motores sensitivos em extremidades distais inferiores, baixa penetrância, discreta disautonomia e maior comprometimento miocárdico. A presença de sintomas neurológicos ou sistêmicos deve sugerir aos clínicos a possibilidade de amiloidose ATTRm.<sup>3,4,7</sup>

A forma selvagem, anteriormente chamada de senil, pois também pode afetar indivíduos com idade menor que 50 anos, acomete predominantemente o coração. Em geral afeta indivíduos do sexo masculino, com idade média de 77 anos, e em muitos casos há sintomas neurológicos 5 anos antes dos sintomas cardíacos, tais como: a síndrome de túnel do carpo e estenose do canal medular. A amiloidose selvagem é mais frequente do que se imaginava, podendo ser detectada à necropsia em até 20% dos indivíduos com ICFEP sem diagnóstico *in vivo* e em 13% de pacientes hospitalizados com ICFEP com espessamento da parede ventricular >12 mm.<sup>9,10</sup>

Pacientes com amiloidose na forma TTR apresentam espessamento da parede ventricular, disfunção diastólica e distúrbios no sistema de condução.<sup>6,11</sup> Apesar de estes pacientes apresentarem melhor sobrevida, quando comparados com pacientes com amiloidose AL, a amiloidose-TTR, quando não tratada adequadamente, progride com IC, intolerância ao esforço e, em muitos casos, arritmias graves.<sup>12</sup>

Em nosso ambulatório, temos observado um grande número de pacientes com amiloidose ATTRwt e sendo tratados como cardiopatia hipertensiva ou ICFEP. A presença de HVE desproporcional ao grau de hipertensão, sintomas sensitivo-motores prévios e a presença de disautonomia podem ser pistas diagnósticas para uma possível doença de depósito.

A calcificação aórtica degenerativa ocorre em indivíduos idosos com idade >75 anos e pode evoluir com sinais e sintomas de IC. No entanto, tem-se observado em estudo de necropsia, a concomitância de amiloidose cardíaca e estenose aórtica nessa população.<sup>13</sup>

A apresentação da amiloidose com hipertrofia e disfunção diastólica tem algumas características em comum com a estenose aórtica. A concomitância de ATTRwt e estenose aórtica pode ocasionar hipertrofia ventricular acentuada e comprometimento funcional que pode ser confundido com estenose aórtica de baixo fluxo e baixo gradiente. Sinais sugestivos de acometimento amiloide oculto pode levar ao uso mais frequente de marcapasso após procedimentos percutâneos (TAVI) e elevada prevalência de realce tardio avaliado pela ressonância magnética cardíaca (RMC).<sup>14</sup>

Treibel et al.,<sup>14</sup> estudando pacientes com estenose aórtica importante, encontraram prevalência de amiloidose em 6% dos casos, todos com a forma selvagem. Nesses pacientes houve maior mortalidade, cerca de 50%, e os autores sugerem que a cintilografia óssea com tecnécio poderia ser um método complementar de utilidade no diagnóstico de amiloidose e que com um resultado positivo poderia influenciar a real necessidade do tratamento intervencionista e na utilização de terapias específicas para amiloidose. Em nosso grupo, temos

observado que alguns pacientes permanecem sintomáticos, a despeito do tratamento intervencionista da valva aórtica, e que na verdade a real etiopatogenia dos sintomas era a concomitância de amiloidose forma ATTRwt.

Depósitos incidentais de amiloidose podem também ser encontrados em estudo histopatológico de pacientes com CMH submetidos a cirurgia de miectomia.<sup>15,16</sup>

A mutação da TTR pode ser frequente em indivíduos com idade >55 anos com diagnóstico de CMH, particularmente afro-americanos. Foram avaliados 298 pacientes em 9 centros franceses para avaliação sistemática da pesquisa de amiloidose TTR em pacientes com hipertrofia ventricular >15 mm. Foi encontrado genótipo de mutação da ATTRm em 17 pacientes. A prevalência de mTTR foi de 5% e 8,3% nos pacientes com idade >55 anos, respectivamente. As mutações encontradas foram: V142I, V50M e I127V. Os pacientes com espessamento ventricular pela mutação da ATTRm eram mais idosos, tinham maior frequência de neuropatia (53%), síndrome do túnel do carpo (46%), baixa voltagem no eletrocardiograma (ECG) (36%), hipertrofia simétrica (92%), alteração da função ventricular esquerda, aumento das pressões de enchimento e realce tardio pelo gadolínio quando comparados aos pacientes sem mutação. Dessa forma, a amiloidose deve ser cogitada no diagnóstico diferencial de pacientes com hipertrofia ventricular e cardiopatia hipertrófica.<sup>17</sup> Em nosso ambulatório, quatro pacientes inicialmente diagnosticados como CMH na verdade tinham amiloidose ATTRm V142I.

A amiloidose deveria ser suspeitada com as seguintes pistas diagnósticas: história de síndrome de túnel do carpo bilateral em pacientes do sexo masculino, dores neuropáticas inexplicadas, hipotensão ortostática e diagnóstico de CMH após a 6ª década de vida.<sup>6</sup>

Os exames de imagem (ECO e RMC) contribuem para o reconhecimento da infiltração amiloide cardíaca, pois avaliam a presença e a gravidade da hipertrofia ventricular e da disfunção sistólica e diastólica.<sup>18,19</sup> Figura 2 no entanto, estas alterações morfológicas e funcionais representam um quadro avançado da doença e correlacionam-se com a quantidade de amiloide no corpo inteiro.<sup>20</sup> Este estágio da doença também está relacionado com piora nos sinais e sintomas clínicos.<sup>21</sup>

Achados ecocardiográficos típicos desta doença são: aumento concêntrico da espessura ventricular com envolvimento do ventrículo direito (VD), função diminuída do eixo longitudinal biventricular com FE preservada e aumento do espessamento valvar<sup>22</sup> e a avaliação do fluxo sanguíneo pelo Doppler permite também a identificação da hemodinâmica cardíaca presente na forma restritiva.<sup>23,24</sup>

Quando se compara as formas de amiloidose cardíaca, observa-se que pacientes com forma ATTRwt caracterizam-se por maior HVE e menor FE e o *strain* longitudinal é menor nas formas ATTRwt e AL do que nas formas ATTRm.<sup>2</sup> (Figura 3, 4 e 5)

Técnicas mais avançadas do ECO como *strain* e *strain rate* derivados do *speckle tracking* podem auxiliar na avaliação de movimentos cardíacos de torção e facilitar a diferenciação entre amiloidose cardíaca e miocardiopatia hipertrófica. Nos pacientes com amiloidose existe uma variação regional da base para o ápice ao *strain* longitudinal, onde a porção apical encontra-se preservada, sendo esse padrão acurado

e reprodutivo na diferenciação entre amiloidose cardíaca e outras formas de hipertrofia de ventrículo esquerdo (VE).<sup>18</sup> Além disso, a análise de *strain* do VE em repouso é um preditor independente de mortalidade tanto por causas cardíacas, quanto por outras causas.<sup>25</sup>

A RMC é outro meio de avaliação por imagem que fornece informações sobre função e morfologia cardíaca em pacientes com amiloidose, assim como o ECO.<sup>19</sup> No entanto, as informações provenientes da RMC são melhores para avaliar e quantificar as anormalidades na função diastólica dos ventrículos. As imagens provenientes da RMC possibilitam avaliação em 3 dimensões dos volumes cardíacos, espessamento das paredes cardíacas e massa. Além disso, novas técnicas utilizadas pela RMC como o realce tardio com gadolínio são fundamentais na identificação das infiltrações amiloides cardíacas e possibilitam a diferenciação entre um paciente com amiloidose de pacientes com hipertrofia ventricular, como por exemplo, pacientes com hipertensão e CMH. No entanto, o clínico, deve considerar o alto grau de suspeita clínica aliado aos métodos de imagem complementares, pois muitas vezes as características anatômicas da hipertrofia podem simular ambas doenças.<sup>26</sup>

O padrão assimétrico de hipertrofia miocárdica nos pacientes com amiloidose ATTR difere dos pacientes com forma AL, geralmente simétrico. Em estudo de 263 pacientes com amiloidose ATTR confirmado pela cintilografia miocárdica grau 2 e comparados com 50 pacientes com a forma AL, observou-se: na forma TTR presença de hipertrofia assimétrica em 79% dos casos, simétrica em 18% e 3% sem HVE. O padrão de realce tardio foi 29% subendocárdico e 71% transmural.<sup>26</sup>

Podemos identificar três fases da evolução da doença pela ressonância com prognóstico variado: fase 1 - sem evidência de realce tardio, mas com aumento do volume extracelular e do mapa T1 com sobrevida de 92% em 24 meses; fase 2 - aumento do volume extracelular e do mapa T1 e aparecimento de realce tardio subendocárdico com sobrevida de 81% e fase 3 - aumento do volume extracelular e do mapa T1 e progressão para realce tardio transmural com sobrevida de 61%. Na análise multivariada a presença de realce tardio transmural aumentou a mortalidade em 4 vezes e o espaço extravascular correlacionou-se com a carga de amiloide e foi um marcador prognóstico independente de sobrevida.<sup>19</sup>

A cintilografia óssea com tecnécio pode ser útil para diferenciar a forma AL da ATTR. A amiloidose ATTR frequentemente apresenta maior número de microcalcificações, o que justificaria maior intensidade de captação desses radiofármacos. Utilizando um escore visual (0: ausência de captação, 1: captação menor que osso, 2: captação igual ao osso e 3: captação acentuada – mais intensa que a captação óssea) para avaliação da captação cardíaca de tecnécio, é possível diferenciar a forma ATTR dos demais tipos de amiloidose cardíaca em conjunto com a ausência sérica de imunoglobulinas de cadeia leve no sangue e urina. Dessa forma pode-se fechar o diagnóstico de amiloidose ATTR sem a necessidade de biópsia.<sup>6</sup>

Na Figura 2 observa-se fluxograma para avaliação de pacientes com suspeita de amiloidose cardíaca.

A amiloidose é uma doença de apresentação cardíaca fenotípica heterogênea e em muitos casos há sintomas sistêmicos antecedendo em anos o aparecimento das

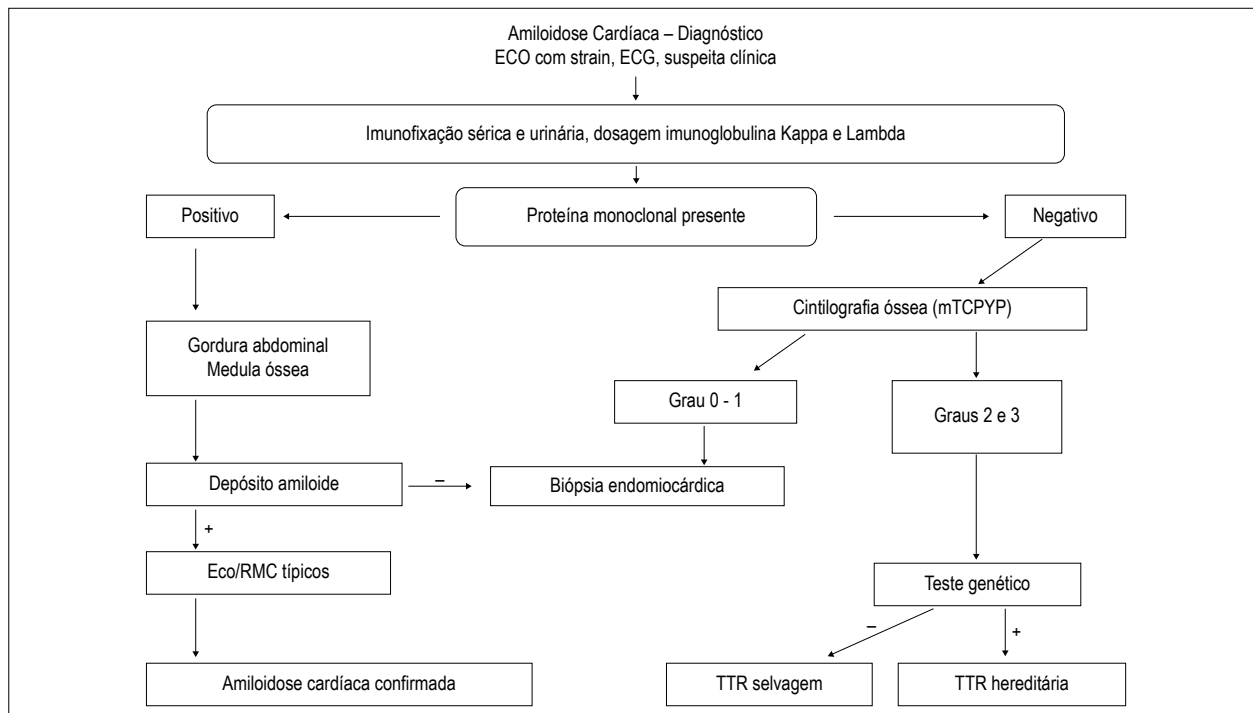


Figura 2 – Amiloidose cardíaca - fluxograma diagnóstico.<sup>1</sup> ECO: ecocardiograma; ECG: eletrocardiograma.

manifestações cardíacas. Dessa forma, os clínicos devem ter um alto grau de suspeição para poder direcionar os exames complementares e chegar a um correto diagnóstico.

### Doença de Fabry

A DF é uma enfermidade genética, de armazenamento lisossômico, que ocasiona deficiência total ou parcial da enzima alfa-galactosidase ( $\alpha$ -Gal A) que tem como função a degradação do glicolípido globotriaosilceramida (Gb3) nos lisossomos.<sup>27</sup> Deste modo, de forma progressiva, ocorrem depósitos do Gb3 nas células endoteliais de vários órgãos e coração, resultando em disfunção orgânica e aparecimento da doença.<sup>28</sup> O gene deficiente causador da DF localiza-se no braço longo do cromossomo X (*locus* Xq22) e, atualmente, centenas de mutações patogênicas já foram descritas.<sup>29</sup> Assim, doentes do sexo masculino, homocigotos, desenvolvem a doença clássica, enquanto no sexo feminino, heterocigotos, apresentam manifestações clínicas variáveis, desde condições sem doença clínica aparente até a expressão completa da doença.<sup>29-31</sup>

Na prática clínica torna-se imprescindível o diagnóstico precoce de pacientes acometidos pela DF, sobretudo pela possibilidade de tratamento específico com a terapia de reposição enzimática (TRE) que alteram o curso natural, reduzindo e/ou estabilizando a progressão da doença.<sup>32,33</sup>

Do ponto de vista cardiológico, manifestação característica da DF é o achado de HVE e em pacientes que apresentam esta alteração sem uma etiologia definida a DF deve ser sempre considerada no diagnóstico diferencial. Em pacientes com CMH a exclusão da DF é um passo importante já que até 5% destes doentes teriam o diagnóstico de DF. Temos observado em nosso ambulatório, pacientes com

DF e aparecimento de hipertrofia em fase adulta, de caráter progressivo, com alterações eletrocardiográficas e ecocardiográficas semelhante às da CMH, inclusive com presença de obstrução de via de saída de VE. À semelhança da amiloidose, existem também manifestações sistêmicas que podem inferir no diagnóstico de DF.<sup>34-36</sup>

Os depósitos de Gb3 estão presentes em todos os componentes celulares do coração, como cardiomiócitos, células do sistema de condução, fibroblastos valvulares, células endoteliais e células musculares lisas vasculares, porém sua totalidade representa apenas 1% a 2% de toda massa cardíaca, sugerindo que ocorra ativação de outras vias de sinalização que levariam à hipertrofia, apoptose, necrose e fibrose.<sup>37</sup>

A hipertrofia ventricular de forma concêntrica é a mais comum encontrada na cardiopatia de Fabry, mas aproximadamente 5% dos casos se apresentam como hipertrofia septal assimétrica e a presença de obstrução dinâmica da via de saída do VE é rara, mas pode ocorrer. Embora a HVE tenha sido detectada em algumas crianças, os sinais e sintomas cardiovasculares geralmente estão presentes na terceira ou quarta décadas de vida nos homens e uma década depois nas mulheres.<sup>38,39</sup> A presença de HVE 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.<sup>40,41</sup>

A magnitude da hipertrofia aumenta com a idade e é inversamente relacionada com a função renal e atividade da  $\alpha$ -Gal A. O acometimento do VD é comum, mas não ocorrem consequências funcionais ou clínicas.<sup>42</sup> As manifestações cardíacas, apesar de acompanharem outras manifestações da DF, podem também ocorrer como única manifestação da doença, conhecida como "variante cardíaca".<sup>43</sup>

O diagnóstico de hipertrofia miocárdica é feito normalmente pelo ECO, que não apresenta achados considerados patognomônico da DF. A presença do endocárdio hiperrefringente, ou aparência binária da borda do endocárdio, refletindo a compartimentalização dos Gb3 proposta como um marcador da cardiopatia de Fabry foi descrita por Pieroni et al.,<sup>44</sup> porém estudos subsequentes demonstraram limitadas sensibilidade (15%-35%) e especificidade (73%-80%).<sup>45,46</sup> A disfunção diastólica ocorre mais frequentemente que a sistólica, inclusive sendo identificada de forma precoce e antes do desenvolvimento da hipertrofia, que contribui na detecção de fases subclínicas em que o tratamento específico já poderia ser instituído.<sup>47,48</sup> Apesar de ser uma doença de depósito, não é comum a observação do grau restritivo ao ecodoppler.

A fibrose miocárdica, identificada pelo realce tardio do gadolínio na ressonância magnética, é comum na DF,<sup>49-51</sup> apresentando-se com padrão não isquêmico, localizada no mesocárdio e poupando o subendocárdio, acometendo os segmentos basal e médio das paredes ântero e ínfero-laterais.<sup>52</sup> Entre os homens a fibrose miocárdica ocorre apenas naqueles com hipertrofia ventricular, diferente das mulheres, nas quais a fibrose miocárdica pode ser encontrada mesmo sem o aparecimento desta alteração.<sup>38,53</sup>

Outros achados são identificados comumente nos pacientes com DF: espessamento e regurgitação discretos das valvas mitral e/ou aórtica e geralmente sem necessidade de cirurgias valvares.<sup>37,38,54</sup> Doença coronariana de pequenos vasos manifestada como angina ocorre com frequência em homens e mulheres.<sup>55,56</sup> Arritmias atriais, incluindo fibrilação atrial, são comuns e a presença de taquicardia ventricular não sustentada está relacionada à espessura da parede do VE. Anormalidades de condução podem ser causadas pelo depósito glicolipídico no nó atrioventricular (AV), no feixe de His e nos ramos.<sup>57,58</sup> Pode-se observar em indivíduos jovens

intervalo PR curto.<sup>59,60</sup> A disfunção do nó sinusal e os bloqueios AVs resultam em bradiarritmias, muitas vezes com necessidade de implante de marcapasso em pacientes com mais idade. Ao contrário de outras doenças de depósito que apresentam baixas voltagens do complexo QRS ao ECG, a DF determina traçado compatível com hipertrofia ventricular, com presença de aumento da voltagem do complexo QRS e alterações de repolarização ventricular.<sup>58,60,61</sup>

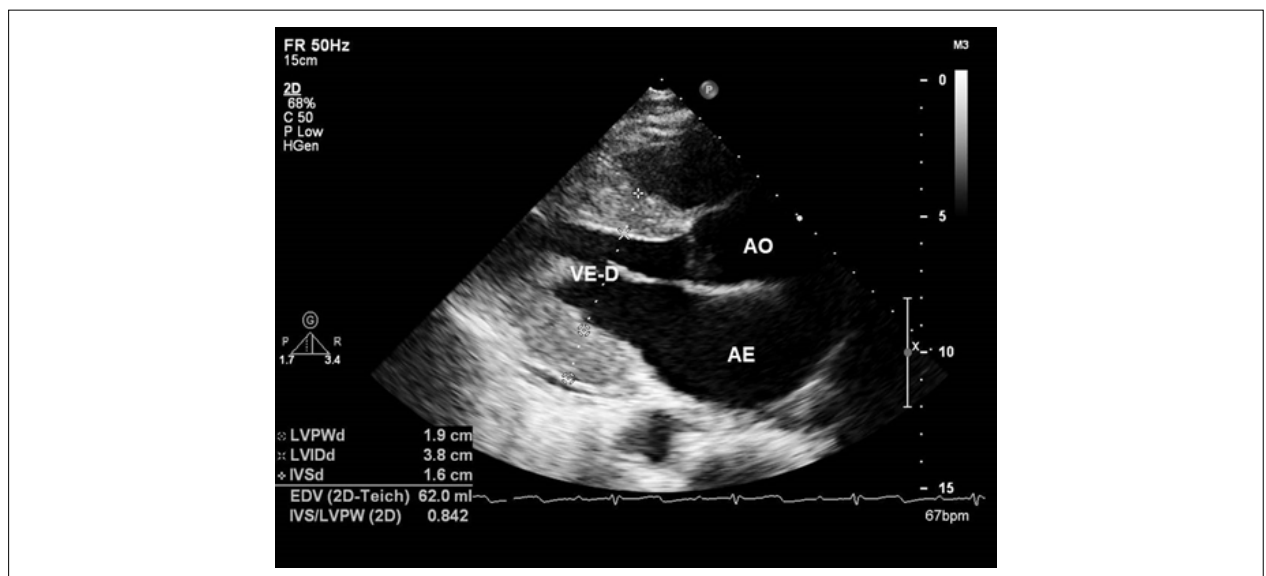
O diagnóstico definitivo de DF em pacientes do sexo masculino geralmente é confirmado pela medição da atividade de alfa-Gal A de leucócitos.<sup>62</sup> No entanto, este ensaio identificará menos de 50% de heterozigotos femininos. Em mulheres com suspeita de DF (e homens com níveis marginais de atividade alfa-Gal A), o teste genético é recomendado.<sup>63,64</sup>

O tratamento específico para a DF é feito através da TRE que, se iniciado o mais precoce possível, logo que as manifestações cardíacas forem detectadas e embora ainda não tenham evidências estabelecendo efeito sobre os desfechos cardiovasculares, podem prevenir o desenvolvimento da doença nos jovens, e ao menos diminuir a progressão da disfunção dos múltiplos órgãos nos pacientes com maior idade.<sup>65-69</sup> (Tabela 1)

#### Doença de depósito de glicogênio

As doenças de depósito de glicogênio são doenças metabólicas hereditárias do metabolismo do glicogênio que pode afetar sua síntese ou degradação nos tecidos musculares, hepáticos e cardíaco.<sup>70</sup>

A doença de Danon é de caráter autossômico dominante ligada ao comossomo X devido à deficiência da enzima LAMP2 e com a tríade de IC com fenótipo de CMH, miopatia esquelética e retardo mental em pacientes do sexo masculino e apenas miocardiopatia em mulheres.<sup>71</sup> O fenótipo da miocardiopatia em geral é hipertrófico, mas há também



**Figura 3** – Imagem obtida a partir da ecocardiografia transtorácica. Corte paraesternal longitudinal evidenciando aumento da espessura miocárdica das paredes septal anterior e lateral inferior de paciente com amiloidose forma AL. Observa-se aspecto brilhante das paredes miocárdicas sugestivas de doença infiltrativa.



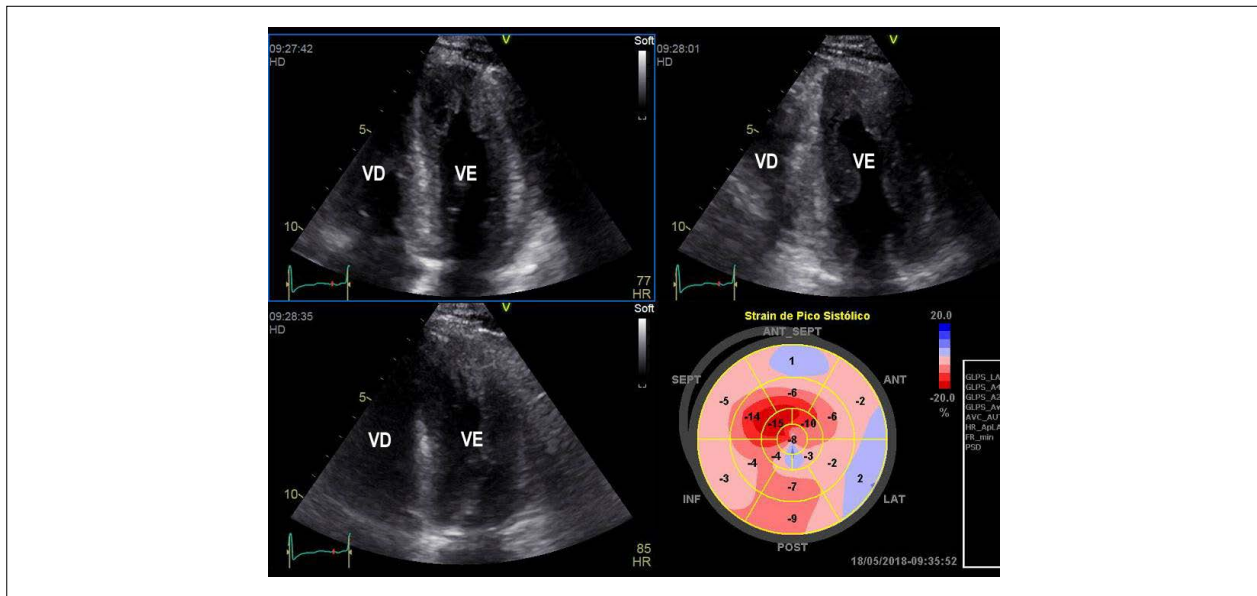


Figura 4 – Imagem obtida a partir da ecocardiografia transtorácica. Corte apical 4-câmaras evidenciando aumento difuso da espessura das paredes miocárdicas do ventrículo esquerdo. Abaixo, à direita, observa-se imagem paramétrica da avaliação da deformação miocárdica longitudinal pela técnica de speckle tracking. VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo.

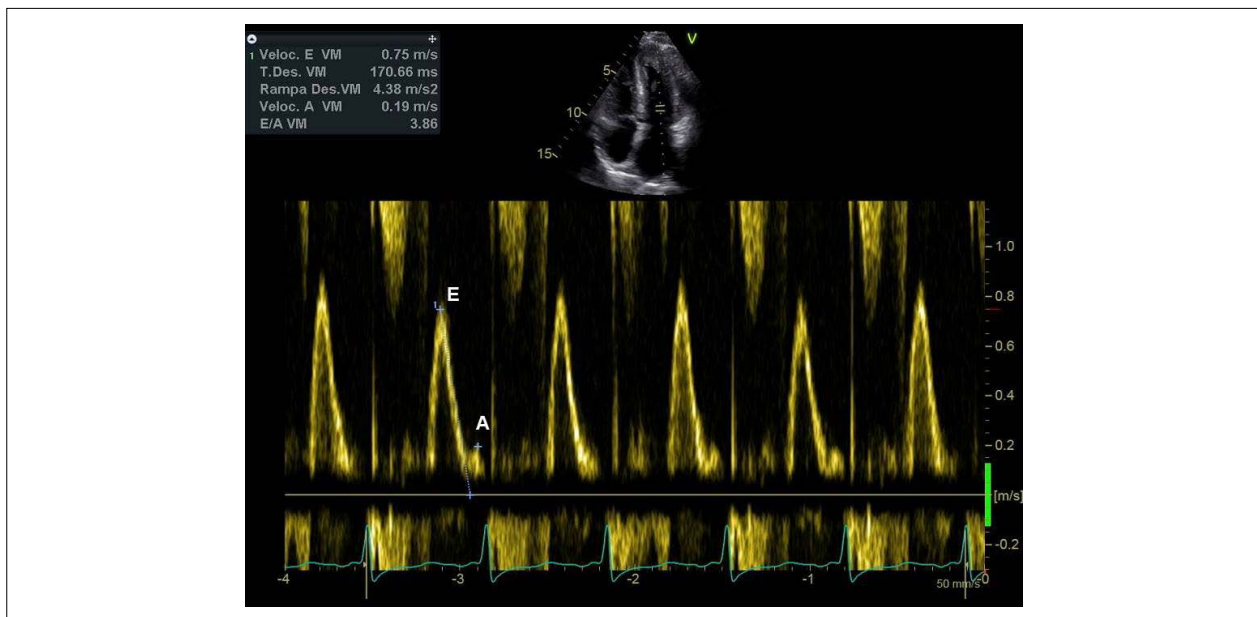


Figura 5 – Imagem obtida a partir da ecocardiografia transtorácica. Curva espectral do Doppler mitral de paciente com amiloidose evidenciando padrão diastólico do tipo restritivo (relação E/A > 2).

descrito o dilatado. A miopatia em geral é leve, com fraqueza proximal dos músculos de membros e cervical e estudos de condução nervosa mostram polineuropatia sensorial e motora. Nos pacientes do sexo masculino o retardo mental pode ser observado em metade dos casos e nos do sexo feminino em 10%, com sintomas de leve intensidade.

Testes laboratoriais mostram elevação dos níveis séricos de creatinoquinase de 5 a 10x acima dos limites normais. Os achados eletrocardiográficos são anormais em todos os

pacientes, com presença de síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW), voltagem alta nas derivações precordiais, ondas T negativas gigantes, bloqueio AV, flutter atrial, fibrilação atrial, bradicardia, ondas Q anormais e bloqueio completo de ramo esquerdo. O ECO evidencia que a maioria dos pacientes apresenta fenótipo de CMH concêntrica com comprometimento da função ventricular esquerda.<sup>71</sup>

A síndrome PRKAG2 é uma doença hereditária autossômica dominante rara, caracterizada por hipertrofia

Tabela 1 – Quando devemos suspeitar de doença de Fabry

<b>1. Hipertrofia ventricular esquerda inexplicada</b>
• Sexo masculino
• Atípica: concêntrica, médio ventricular ou parede livre
<b>2. Eletrocardiograma</b>
• Intervalo PR curto (< 120 ms)
<b>3. Manifestações clínicas</b>
• Angioqueratoma
• Hipotensão postural, déficit cronotrópico, síncope e/ou vertigens
• Anidrose ou hiperhidrose
<b>4. Demais associações</b>
• Insuficiência renal
• Acidente vascular cerebral
• Córneas verticilatas

cardíaca, pré-excitação ventricular e anormalidades do sistema de condução e risco aumentado de morte súbita.<sup>72</sup> É caracterizada pelo aumento do armazenamento de glicogênio e da captação celular de glicose, ao contrário do que ocorre devido a um defeito na degradação de glicogênio. A apresentação clínica é de hipertrofia ventricular e taquiarritmias que podem levar a morte súbita, doença do tecido de condução, hipertrofia miocárdica severa, miopatia esquelética e arritmias, frequentemente relacionadas com síndrome de WPW. Ocasionalmente, pode ocorrer disfunção sistólica do VE e bloqueio AV de alto grau que necessita de implante de marcapasso. O aspecto eletrocardiográfico é de intervalo PR curto em 70% dos casos, bloqueio de ramo direito, bloqueios AVs ou sino-atriais.

A hipertrofia cardíaca pode acometer principalmente o VE, e tem caráter progressivo acompanhado de disfunção sistólica e diastólica com hipertrofia ventricular média de 24 mm. Alta voltagem nos complexos QRS com anormalidades de repolarização ventricular é observada mesmo na ausência de HVE ao ECO.

## Referências

1. 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.
2. Quarta CC, Solomon SD, Uraizee I, Kruger J, Longhi S, Ferlito M, et al. Left ventricular structure and function in transthyretin-related versus light-chain cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2014;129(18):1840-9.
3. Kristen AV, Maurer MS, Rapezzi C, Mundayat R, Suhr OB, Damy T, et al. Impact of genotype and phenotype on cardiac biomarkers in patients with transthyretin amyloidosis - Report from the Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS). *PLoS One*. 2017;12(4):e0173086.
4. Gutierrez PS, Fernandes F, Mady C, Higuchi Mde L. Clinical, electrocardiographic and echocardiographic findings in significant cardiac amyloidosis detected only at necropsy: comparison with cases diagnosed in life. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(3):191-6.
5. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):989-95.
6. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2017;135(14):1357-77.
7. 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.
8. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis diagnosis and treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J*. 2018;8(5):44.

## Conclusões

Atualmente existem mais de 6.000 doenças raras no mundo. Dentre as que afetam o coração, muitas podem ser subdiagnosticadas, ou até erroneamente confundidas com doenças cardíacas mais comumente vistas na prática clínica, tais como: cardiopatia hipertensiva e CMH. O clínico deve sempre questionar seu diagnóstico e rever seus conceitos, além de uma boa avaliação cardiológica, não deixar de pesquisar presença de sintomas sistêmicos e tentar completar todas as peças do quebra cabeça. Dessa forma, pode-se visualizar, ou até mesmo sugerir o correto diagnóstico e direcionar tratamento específico. Enfatizamos o pensamento de Mark Krane: *“A doctor isn't required to know everything. It's impossible. But you need to know where to go when you don't have the answer”* – “Um médico não precisa saber tudo. É impossível. Mas você precisa saber para onde ir quando não tem a resposta”.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Obtenção de dados: Fernandes F, Antunes MO; Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Fernandes F, Antunes MO, Hotta VT, Rochitte CE; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Fernandes F, Antunes MO, Hotta VT, Rochitte CE, Mady C.

### Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação acadêmica

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

### Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

## Artigo de Revisão

9. 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.
10. Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, Dogan A, Grogan DR, Dunlay SM, et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2014;2(2):113-22.
11. Maurer MS, Hanna M, Grogan M, Dispenzieri A, Witteles R, Drachman B, et al. Genotype and phenotype of transthyretin cardiac amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey); THAOS Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(2):161-72.
12. 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.
13. Nietlispach F, Webb JG, Ye J, Cheung A, Lichtenstein SV, Carere RG, et al. Pathology of transcatheter valve therapy. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(5):582-90.
14. Treibel TA, Fontana M, Gilbertson JA, Castelletti S, White SK, Scully PR, et al. Occult transthyretin cardiac amyloid in severe calcific aortic stenosis: prevalence and prognosis in patients undergoing surgical aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(8). pii: e005066.
15. Lamke GT, Allen RD, Edwards WD, Tazelaar HD, Danielson GK. Surgical pathology of subaortic septal myectomy associated with hypertrophic cardiomyopathy. A study of 204 cases (1996-2000). *Cardiovasc Pathol*. 2003;12(3):149-58.
16. Helder MR, Schaff HV, Nishimura RA, Gersh BJ, Dearani JA, Ommen SR, et al. Impact of incidental amyloidosis on the prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy undergoing septal myectomy for left ventricular outflow tract obstruction. *Am J Cardiol*. 2014;114(9):1396-9.
17. Damy T, Costes B, Hagege AA, Donal E, Eicher JC, Slama M, et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *Eur Heart J*. 2016;37(23):1826-34.
18. 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.
19. Fontana M, Pica S, Reant P, Abdel-Gadir A, Treibel TA, Banyersad SM. Prognostic value of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2015;132(16):1570-9.
20. Clesham GJ, Vigushin DM, Hawkins PN, Pepys MB, Oakley CM, Nihoyannopoulos P. Echocardiographic assessment of cardiac involvement in systemic AL amyloidosis in relation to whole body amyloid load measured by serum amyloid P component (SAP) clearance. *Am J Cardiol*. 1997;80(8):1104-8.
21. Hongo M, Ikeda S. Echocardiographic assessment of the evolution of amyloid heart disease: a study with familial amyloid polyneuropathy. *Circulation*. 1986;73(2):249-56.
22. Mesquita ET, Jorge AJL, Souza CV Junior, Andrade TR. Cardiac amyloidosis and its new clinical phenotype: heart failure with preserved ejection fraction. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(1):71-8.
23. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12(2):426-40.
24. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Demonstration of restrictive ventricular physiology by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 1988;11(4):757-68.
25. 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.
26. Martinez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A, Bulluck H, Zumbo C, Knight DS, et al. Magnetic resonance in transthyretin cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(4):466-77.
27. Desnick RJ, Joannou YA, Eng CM. Galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). *The metabolic bases of inherited disease*. 8<sup>th</sup> ed. New York: Mac Graw-Hill; 2001. p.3733-74.
28. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, Murray GJ, Quirk JM, Altarescu G, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81(2):122-38.
29. Bishop DF, Kornreich R, Desnick RJ. Structural organization of the human alpha-galactosidase A gene: further evidence for the absence of a 3' untranslated region. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1988;85(11):3903-7.
30. 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.
31. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med*. 2003;138(4):338-46.
32. Weidemann F, Breunig F, Beer M, Sandstedt J, Turschner O, Voelker W, et al. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study. *Circulation*. 2003;108(11):1299-301.
33. Spinelli L, Pisani A, M Sabbatini, Petretta M, Andreucci MV, Procaccini D, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase beta improves cardiac involvement in Fabry's disease. *Clin Genet*. 2004;66(2):158-65.
34. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, Tei C, Lee P, McKenna WJ, Elliott PM. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2002;105(12):1407-11.
35. Morita H, Larson MG, Barr SC, Vasan RS, O'Donnell CJ, Hirschhorn JN, et al. Monogenic mutations and increased left ventricular wall thickness in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2006;113(23):2697-705.
36. Ommen SR, Nishimura RA, Edwards WD. Fabry disease: a mimic for obstructive hypertrophic cardiomyopathy? *Heart*. 2003;89(8):929-30.
37. Linhart A, Palecek T, Bultas J, Ferguson JJ, Hrudová J, Karetová D, et al. New insights in cardiac structural changes in patients with Fabry's disease. *Am Heart J*. 2000;139(6):1101-8.
38. O'Mahony C, Elliott P. Anderson-Fabry disease and the heart. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;52(4):326-35.
39. Kampmann C, Linhart A, Baehner F, Palecek T, Wiethoff CM, Miebach E, et al. Start and progression of Anderson-Fabry disease-related cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2008;130(3):367-73.
40. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and disease impact in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet*. 2001;38(11):750-60.
41. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and disease impact in a cohort of 60 obligate female patients. *J Med Genet*. 2001;38(11):769-75.
42. Niemann M, Breunig F, Beer M, Herrmann S, Strotmann J, Hu K, Emmert A, et al. The right ventricle in Fabry disease: natural history and impact of enzyme replacement therapy. *Heart*. 2010;96(23):1915-9.
43. Wu JC, Ho CY, Skali H, Abichandani R, Wilcox WR, Banikazemi M, et al. Cardiovascular manifestations of Fabry's disease: relationships between left ventricular hypertrophy, disease severity and alpha-galactosidase A activity. *Eur Heart J*. 2010;31(9):1088-97.
44. Pieroni M, C Chimenti, De Cobelli F, Morgante E, Del Maschio A, Gaudio C, et al. Fabry disease cardiomyopathy: echocardiographic detection of endomyocardial glycosphingolipid compartmentalization. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(8):1663-71.



45. Koskenvuo JW, Engblom E, Kantola IM, Hartiala JJ, Saraste A, Kiviniemi TO, et al. Echocardiography in Fabry disease: diagnostic value of endocardial border binary appearance. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2009;29(3):177-80.
46. Zamorano J, Serra V, Pérez de Isla L, Feltes G, Calli A, Barbado FJ, et al. Usefulness of tissue Doppler in the early detection of heart disease in patients with Fabry and possible role of enzyme replacement therapy (ERT) to prevent the progression of the disease. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(9):671-7.
47. Pieroni M, Chimenti C, Ricci R, Sale P, Russo MA, Frustaci A. Early detection of Fabry cardiomyopathy by tissue Doppler imaging. *Circulation*. 2003;107(15):1978-84.
48. Kounas S, Demetrescu C, Pantazis AA, Keren A, Lee PJ, Hughes D, et al. The binary endocardial appearance is a poor discriminator of Anderson-Fabry disease from familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(21):2058-61.
49. Krämer J, Niemann M, Liu D, Hu K, Machann W, Beer M, et al. Two-dimensional speckle tracking as a non-invasive tool of identification of myocardial fibrosis in Fabry disease. *Eur Heart J*. 2013;34(21):1587-96.
50. Moon JC, Sheppard M, Reed E, Lee P, Elliot PM, Pennell DJ. The histological basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in a patient with Anderson-Fabry disease. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2006;8(3):479-82.
51. De Cobelli F, Esposito A, Belloni E, Pieroni M, Perseghin G, Chimenti C, et al. Delayed-enhanced cardiac MRI for differentiation of Fabry's disease from symmetric hypertrophic cardiomyopathy. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192(3):W97-102.
52. Moon JC, 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.
53. Niemann M, Hermann S, Hu K, Breunig F, Strotmann J, Beer M, et al. Differences in Fabry cardiomyopathy between female and male patients: consequences for the diagnostic assessment. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(6):592-601.
54. Weidemann F, Strotmann JM, Niemann M, Herrmann S, Wilke M, Beer M, et al. Heart valve involvement in Fabry cardiomyopathy. *Ultrasound Med Biol*. 2009;35(5):730-5.
55. Chimenti C, Morgante E, Tanzilli G, Mangieri E, Critelli G, Gaudio C, et al. Angina in Fabry disease reflects coronary small vessel disease. *Circ Heart Fail*. 2008;1(3):161-9.
56. Shah JS, Hughes DA, Sachdev B, Tome M, Ward D, Lee P, et al. Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Fabry disease. *Am J Cardiol*. 2005;96(6):842-6.
57. Ikari Y, Kuwako K, Yamaguchi T. Fabry's disease with complete atrioventricular block: histological evidence of involvement of the conduction system. *Br Heart J*. 1992;68(3):323-5.
58. Mehta J, Tuna N, Moller JH, Desnick RJ. Electrocardiographic and vectorcardiographic abnormalities in Fabry's disease. *Am Heart J*. 1977;93(6):699-705.
59. Pochis WT, Litzow JT, King BG, Kenny D. Electrophysiological findings in Fabry's disease with a short PR interval. *Am J Cardiol*. 1994;74(2):203-4.
60. Blum A, Ashkenazi H, Haromankov I, Khazim K, Sheiman J. First-degree atrioventricular block and restrictive physiology as cardiac manifestations of Fabry's disease. *South Med J*. 2003;96(2):212-3.
61. Chamoles NA, Blanco M, Gaggioli D. Fabry disease: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper. *Clin Chim Acta*. 2001;308(1-2):195-6.
62. Pastores GM, Lien YH. Biochemical and molecular genetic basis of Fabry disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(2):S130-3.
63. Germain DP. Fabry disease. Clinical and genetic aspects. Therapeutic perspectives. *Rev Med Interne*. 2000;21(12):1086-103.
64. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, Sunder-Plassmann G, Beck M, Mehta A, et al.; European FOS Investigators. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J*. 2007;28(10):1228-35.
65. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M, et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized study. *Ann Intern Med*. 2007;146(2):77-86.
66. El Dib RP, Birth P, GM Shepherds. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(2):CD006663.
67. Imbriaco M, Pisani A, Spinelli L, Cuocolo A, Messalli G, Capuano E, et al. Effects of enzyme-replacement therapy in patients with Anderson-Fabry disease: a prospective long-term cardiac magnetic resonance study. *Heart*. 2009;95(13):1103-7.
68. Weidemann F, Niemann M, Störk S, Breunig F, Beer M, Sommer C, et al. Long-term results of enzyme-replacement therapy in advanced Fabry disease: evidence of disease progression towards severe complications. *J Intern Med*. 2013;274(4):331-41.
69. Frustaci A, Chimenti C, Ricci R, Natale L, Russo MA, Pieroni M, et al. Improvement of cardiac function in the heart variant of Fabry's disease with galactose infusion therapy. *N Engl J Med*. 2001;345(1):25-32.
70. Vertilus SM, Austin SL, Foster KS, Boyette KE, Bali DS, Li JS, et al. Echocardiographic manifestations of Glycogen Storage Disease III: increase in wall thickness and left ventricular mass over time. *Genet Med*. 2010;12(7):413-23.
71. Sugie K, Komaki H, Eura N, Shiota T, Onoue K, Tsukaguchi H, et al. A Nationwide Survey on Danon Disease in Japan. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3507.
72. van der Steld LP, Campuzano O, Pérez-Serra A, Moura de Barros Zamorano M, Sousa Matos S, Brugada R. Wolff-Parkinson-White syndrome with ventricular hypertrophy in a Brazilian Family. *Am J Case Rep*. 2017 Jul;18:766-76.

