

# Distrofia Miotônica e Cardiopatia: Comportamento dos Eventos Arrítmicos e dos Distúrbios da Condução

## *Myotonic Dystrophy and Heart Disease. Behavior of Arrhythmic Events and Conduction Disturbances*

Silvana Angelina D'Orío Nishioka, Martino Martinelli Filho, Suely Marie, Mayana Zatz, Roberto Costa  
São Paulo, SP

### Objetivo

Estudar a prevalência e a evolução natural dos eventos arrítmicos e distúrbios da condução, correlacionar o defeito genético com achados cardiovasculares, avaliar a mortalidade cardíaca, frequência e fatores preditivos de morte súbita, correlacionar a gravidade do envolvimento neuromuscular e cardíaco e definir o papel do estudo eletrofisiológico (EEF), na distrofia miotônica.

### Métodos

Realizados periodicamente avaliação clínica e exames complementares, exame genético, eletrocardiograma, ecocardiograma e Holter (exceto exame genético) em 83 pacientes consecutivos com tempo médio de seguimento de  $42 \pm 30,63$  meses, sendo o estudo eletrofisiológico realizado em 59 casos.

### Resultados

Taquiarritmia atrial foi observada em 10 (12%) pacientes, taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) em 14 (17%), bloqueio átrio-ventricular (BAV) 1º grau em 24 (29%), bloqueio de ramo esquerdo (BRE) em 19 (23%), bloqueio de ramo direito (BRD) em 13 (16%). Sintomas, aumento do intervalo PR, alargamento do QRS, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE)  $< 60\%$  e idade foram preditivos de óbito. Ocorreram 9 mortes (4 súbitas; 2 insuficiência cardíaca; 3 outras). EEF: HV  $> 70$ ms em 34% e  $> 100$ ms em 11% (pós-procainamida).

### Conclusão

A prevalência dos eventos arrítmicos e distúrbios da condução foi de 50% a 80% após 6 anos, não se correlacionando ao defeito genético, sendo o flutter atrial, a arritmia sustentada mais frequente. O envolvimento cardíaco aumentou com a piora da doença neuromuscular, mas essa progressão foi mais rápida que a neuromuscular. A mortalidade total foi baixa (11%) e morte súbita ocorreu em metade dos casos. EEF identificou grupo de risco para implante de marcapasso.

### Palavras-chave

distrofia miotônica, arritmias, sistema de condução cardíaco, mortalidade

### Objective

To study the prevalence and natural evolution of arrhythmic events and conduction disturbances in myotonic dystrophy; to correlate the genetic defect with cardiovascular findings; to assess cardiac mortality, frequency, and predictive factors of sudden death; to correlate the severity of the neuromuscular and cardiac involvement; and to define the role of the electrophysiological study (EPS), in myotonic dystrophy.

### Methods

Periodic clinical assessment and the following tests were performed in 83 consecutive patients with a mean follow-up of  $42 \pm 30.63$  months: complementary examinations, genetic tests, electrocardiography, echocardiography, and Holter; electrophysiological study was performed in 59 cases.

### Results

Atrial tachyarrhythmia was observed in 10 (12%) patients, NSVT in 14 (17%), first-degree AVB in 24 (29%), LBBB in 19 (23%), and RBBB in 13 (16%). Symptoms, an increase in the PR interval, QRS enlargement, LVEF  $< 60\%$ , and age were predictive factors of death. Nine patients died (4 sudden deaths; 2 due to heart failure; 3 due to other causes). Electrophysiological study: H-V interval  $> 70$  ms in 34% and  $> 100$  ms in 11% (postprocainamide).

### Conclusion

The prevalence of arrhythmic events and conduction disturbances ranged from 50% to 80% after 6 years, and did not correlate with the genetic defect. Atrial flutter was the most common sustained arrhythmia. Cardiac involvement increased as the neuromuscular disease became aggravated, but progression of the cardiac involvement was more rapid than that of the neuromuscular disease. Overall mortality was low (11%) and sudden death occurred in half of the cases. The EPS identified a group at risk for pacemaker implantation.

### Key words

myotonic dystrophy, arrhythmias, cardiac conduction system, mortality

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo  
Endereço para correspondência: Silvana Angelina D'Orío Nishioka  
Rua Edmundo de Carvalho, 369 - Cep 04251-000 - São Paulo - SP  
E-mail: nishioka@cardiol.br  
Enviado em 24/10/2003 - Aceito em 29/09/2004

A distrofia miotônica (DM), também conhecida como doença de Steinert<sup>1,2</sup> é a forma mais comum no adulto, com prevalência estimada em 1 para 8.000 indivíduos<sup>3</sup>. É uma doença primariamente neurológica<sup>4</sup>, com comprometimento multissistêmico, transmitida por herança autossômica dominante e caracterizada por miotonia. O mecanismo molecular da doença envolve a expansão do trinucleotídeo CTG localizada no cromossomo 19q13.3<sup>5</sup>. Indivíduos normais podem ter de 5 até 37 repetições (CTG)<sub>n</sub>. Repetições (CTG)<sub>37-49</sub> correspondem a uma pré-mutação e os pacientes afetados podem ter de 50 até 8.000 repetições<sup>5</sup>.

O envolvimento cardíaco<sup>6,7</sup> é uma das características principais da evolução da doença, sobretudo no que se refere aos distúrbios do ritmo e da condução<sup>8</sup>. Raramente ocorre insuficiência cardíaca<sup>9</sup> ou morte<sup>10,11,12</sup> e a importância das arritmias cardíacas na distrofia miotônica foi relatada em série de casos na literatura. Alterações eletrocardiográficas podem incidir em 37 a 80% e, frequentemente, acompanham indivíduos assintomáticos. O sistema His-Purkinje parece ser o sítio mais freqüente da lesão<sup>6,13-21</sup>.

Poucos estudos longitudinais investigaram a história natural do comprometimento cardíaco na distrofia miotônica<sup>16,21,22</sup>. Neste estudo, enfocamos aspectos essencialmente arritmogênicos com os objetivos primários: estudar a prevalência e a evolução natural dos eventos arritmicos e distúrbios da condução intracardíaca; correlacionar o defeito genético e os achados da avaliação cardiovascular clínico, funcional e eletrocardiográfico com os tipos de arritmia documentados; avaliar a ocorrência de mortalidade cardíaca e súbita e identificar fatores preditivos de maior risco de comprometimento do sistema de condução e os secundários: estudar a correlação entre a gravidade do comprometimento neuromuscular com o envolvimento cardíaco e avaliar a importância do estudo eletrofisiológico (EEF) na indicação dos procedimentos terapêuticos.

## Métodos

Entre junho de 1989 e maio de 2000, 83 pacientes consecutivos com diagnóstico de distrofia miotônica, forma clássica, foram encaminhados para avaliação cardiovascular, vindos do ambulatório de Distrofias Neuromusculares e do Centro de Estudos do Genoma Humano. A idade variou de 12 a 61 anos (média=36,77±11,95), sendo 45 (54,22%) do sexo masculino e 38 (45,78%) do sexo feminino.

O diagnóstico de distrofia miotônica baseou-se na história familiar, comprometimento da musculatura (fraqueza, amiotrofia) distal e/ou facial, presença de miotonia e medida da expansão do trinucleotídeo CTG. O diagnóstico genético foi obtido por análise do DNA extraído dos leucócitos do sangue periférico. Na ocasião da admissão na Unidade Clínica de Estimulação Cardíaca Artificial, todos os pacientes com distrofia miotônica clássica foram submetidos à avaliação cardiológica. A seqüência das avaliações realizadas durante o estudo encontra-se na figura 1.

A avaliação neurológica anual determinou o grau de disfunção neuromuscular periférica. Criamos uma classificação para este estudo, para correlacionar as alterações neuromusculares com o comprometimento cardíaco já que as clássicas de Walton e Gardner-Medwin<sup>4</sup> foram consideradas dirigidas, primordialmente, para outras distrofias e de difícil manuseio. Os critérios da classificação adotados estão contidos na tabela I.

O exame genético constou das etapas: extração de DNA; eletroforese dos fragmentos; transferência dos fragmentos (método de Southern<sup>23</sup>) e determinação do tamanho do fragmento desconhecido.

Na avaliação clínica cardiológica foram investigados os sintomas: palpitação, síncope e dor precordial. As manifestações de capacidade funcional também foram consideradas para avaliação da classe funcional (CF) de insuficiência cardíaca (IC), segundo critérios da NYHA - *New York Heart Association*<sup>10</sup>.

Durante o seguimento observaram-se recorrência dos sintomas, comportamento evolutivo das arritmias e dos distúrbios da condução. Taxas, causas e tipos de óbitos também foram considerados conforme os critérios de Hinkle<sup>11</sup> e a morte súbita segundo critérios de Kuller<sup>12</sup>.

O início do seguimento correspondeu à data da primeira avaliação e, o final, à última observação clínica ou óbito.

Foram obtidos dados evolutivos, de pelo menos um ano, de todos os pacientes que iniciaram o estudo, portanto não houve perdas.

O estudo de prevalência foi realizado pelo registro dos valores absolutos das ocorrências e seus percentuais. O comportamento evolutivo foi avaliado pelo teste do qui-quadrado (parâmetros qualitativos) e análise de variância de medidas repetidas complementadas pelo teste de Bonferrone (parâmetros quantitativos). As análises de correlação foram realizadas pelo método de Pearson. Para o cálculo das curvas de sobrevivência, a metodologia empregada foi a de Kaplan-Meier e as diferenças entre elas foram avaliadas pelo teste de Log-Rank. A busca de fatores preditivos de pior prognóstico se deu, inicialmente, por análise univariada (testes exato de Fisher e qui-quadrado - parâmetros qualitativos e teste T de Student - parâmetros quantitativos). Os parâmetros que apresentaram valores de  $p < 0,1$  na análise univariada foram avaliados pela análise de risco proporcional de Cox (análise multivariada) com o objetivo de identificar fatores independentes de prognóstico. Em todas as avaliações foi assumido o risco de significância de 5%.

## Resultados

Todos os pacientes tiveram, pelo menos, 1 ano de evolução clínica e eletrocardiográfica e, após 6 anos, 23 pacientes completaram todo o protocolo do estudo. O tempo de seguimento variou de 12 a 124 meses (média=42,17±30,63). Em função desses achados expressivos da análise evolutiva, o tempo de seguimento de 6 anos, foi estabelecido como padrão para a análise das variáveis estudadas. O estudo eletrofisiológico foi realizado em 59 pa-

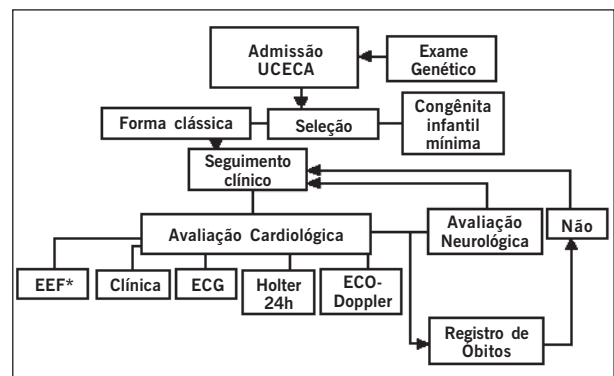


Fig. 1 - Desenho do estudo - Seqüência de avaliações realizadas durante o estudo, demonstradas de forma esquemática. Avaliação clínica cardiovascular e neurológica e ECG anuais; Holter e ECO a cada 2 anos. \* O estudo eletrofisiológico (EEF) foi realizado no momento da presença de sintomas de baixo fluxo cerebral ou na decisão de avaliação de risco. UCECA - Unidade Clínica de Estimulação Cardíaca Artificial.

cientes: 20 por palpitação, síncope ou dor precordial e 39 para avaliação de risco. Os achados de prevalência e evolução natural, no início e final do seguimento acham-se na tabela II.

No primeiro ano, 3 pacientes tornaram-se assintomáticos, 2 após reversão de taquiarritmia atrial sustentada e 1 após implante de marcapasso.

No início do seguimento, em um caso ocorreu associação com bloqueio atrioventricular (BAV) de 2º grau tipo I e em 2 com BAV avançado intermitente. Dentre os 24 pacientes que apresentavam BAV, um evoluiu para BAV avançado e 9 (15,25%) pacientes, sem BAV, evoluíram para BAV de 1º grau. De 54 (65,06%) pacientes sem distúrbio da condução intraventricular (DCIV), 8 (14,81%) apresentaram algum tipo de distúrbio intraventricular e dentre os 29 pacientes com qualquer tipo de BAV, 4 (13,79%) evoluíram com piora do distúrbio da condução intraventricular.

Dentre as arritmias ocorridas no início do seguimento, em 4 (4,82%) pacientes houve manifestação de arritmia atrial sustentada, sendo em 3 (3,61%) flutter atrial e em 1 (1,20%) fibrilação atrial. Nenhum caso de taquicardia ventricular sustentada foi documentado.

O número de repetições do trinucleotídeo citosina-timina-guanina (nº rep CTG), referentes a toda a casuística, variou de 100 a 2.333 repetições com média de 791,15 e desvio padrão de 439,92.

Os achados referentes ao subgrupo da casuística com parentesco, constituído por 8 pais e 12 filhos, são apresentados na tabela III.

Nove (11%) pacientes faleceram durante o seguimento. Morte súbita representou 44% dos óbitos (4 pacientes: 2 pacientes com BAV 1º grau, BRE e marcapasso definitivo; 1 com BAV 1º grau e 1 com distúrbio de condução pelo ramo esquerdo). Dois pacientes morreram em decorrência de insuficiência cardíaca congestiva (2 irmãos com BAV 1º grau, BRE, marcapasso definitivo e disfunção miocárdica) e outros 3 pacientes tiveram morte não cardíaca (1 em consequência de melanoma e 2 de pneumonia). A tabela IV contém a análise univariada das variáveis qualitativas e quantitativas em relação ao desfecho óbito.

Com relação à análise multivariada, a FEVE ao ecodoppler-

cardiograma foi o único fator preditivo independente de evolução para óbito ( $p < 0,0001$ ).

Para definir o ritmo dos óbitos e fatores de influência foram elaboradas curvas de sobrevida (fig. 2). A curva 1 demonstra a taxa de sobrevivência de toda casuística e a curva 2 conforme a FEVE ( $\leq 60\%$  e  $> 60\%$ ).

Realizaram estudo eletrofisiológico 59 pacientes, sendo que 23,73% (14 pacientes) apresentaram  $HV \leq 55ms$ ; 42,37% (25 pacientes) apresentaram HV entre 55 e 70ms e 33,90% dos casos (20 pacientes) apresentaram  $HV > 70ms$ .

O intervalo HV, em condições basais, foi medido em todos os pacientes que realizaram estudo eletrofisiológico. Entretanto, sob estresse farmacológico (pós-procanainamida), o intervalo HV foi medido em 46 pacientes e os valores médios desse intervalo foram  $74,37 \pm 13,16$  (para pacientes com  $HV < 100ms$ ) e  $112 \pm 6,16$  (para pacientes com  $HV > 100ms$ ). Em 13 pacientes não foi possível a utilização da procainamida devido à hipotensão ou bradicardia acentuada.

Em função desses achados associados às manifestações clínicas e ao comportamento clínico funcional, foram determinados implantes de marcapasso em 15 pacientes. As características desse grupo, comparadas aos 44 pacientes que realizaram estudo eletrofisiológico e para o qual não foi indicada a estimulação artificial, acham-se na tabela V.

O estudo eletrofisiológico também foi muito importante para avaliação de taquiarritmias e para estabelecer correlações clínicas. Não ocorreram taquiarritmias induzidas de relevância. Em 5 pacientes foram induzidas taquicardia ventricular sustentada, 3 paciente com taquicardia rápida e mal tolerada, 1 com taquicardia monomórfica e 1 com taquiarritmia ramo a ramo.

A análise concomitante dos achados do intervalo HV e indução de taquiarritmias ao estudo eletrofisiológico permitiu estabelecer a conduta terapêutica em 19 (32,20%) pacientes. Foram indicados implante de marcapasso em 15 pacientes e cardiodesfibrilador implantável (CDI) em 4.

Os achados do estudo eletrofisiológico, em relação à ocorrên-

**Tabela I - Critérios adotados para classificar o comprometimento da doença neuromuscular da distrofia miotônica**

Atividade Grau	Correr	Andar	Subir escada	Levantar-se	Alimentar-se
Leve	Não	Sem apoio (postura anormal)	Sem apoio	Sem apoio	Sozinho
Moderado	Não	Com apoio	Com apoio	Com apoio	Sozinho
Grave	Não	Não	Não	Não	Com ajuda

**Tabela II - Prevalência e evolução natural das variáveis analisadas**

Tempo Seguimento	Início (83 pacs)	6 anos (23 pacs)	Valor de p
Sintomas n (% pac)	18 (21,68)	13 (56,52)	< 0,0005
CF I de IC n (% pac)	82 (98,80)	22 (95,65)	ns
Intervalo PR > 200ms n (%)	24 (28,92)	10 (43,48)	< 0,0001
PR médio (ms)	196 ± 35	212 ± 31	
Duração QRS > 100ms n (%)	29 (34,94)	11 (47,83)	
QRS médio (ms)	102 ± 26	111 ± 27	< 0,0001
Arritmias. atrais n (% pac)	10 (12,05)	-	na
Arritmias Ventriculares n (%pac)	14 (16,87)	1 (3,0)	ns
Área elétrica inativa n (% pac)	27 (32,52)	9 (39,13)	ns
FEVE (%)	71 ± 6,11	68 ± 6,29	ns
CNM leve n (% pac)	77 (92,77)	16 (69,57)	ns

CF - classe funcional; IC - insuficiência cardíaca; FEVE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo; CNM - comprometimento neuromuscular; ns - não significativo; na - não aplicável.

**Tabela III - Distribuição do subgrupo de 8 famílias conforme a média da idade do aparecimento de sintomas e do nº rep CTG, comprometimento neuromuscular, idade média de início das alterações eletrocardiográficas, taquiarritmias e acometimento do sistema de condução**

Variáveis subgrupos	pac	Idade média (desvio padrão)	nº rep CTG média (desvio padrão)	CNM	Idade de início da doença	AA e/ou AV	distúrbios da condução	
							Isolado BAV/DCIV	Associado BAV/DCIV
Pai	8	51,5 (6,1)	433,4 (326,5)	8L	41,75 ± 4,98	3 (37,5%)	3 (37,5%)	2 (25%)
Filho	12	25,5 (7,7)	1041,6 (583,5)	11 L 1M	20,25 ± 3,93	4 (33,3%)	2 (16,67%)	6 (50%)

Nº rep CTG - número de repetições CTG; CNM - comprometimento neuromuscular; AA - arritmias atriais; AV - arritmias ventriculares; BAV - bloqueio atrioventricular; DCIV - distúrbio da condução intraventricular; L - leve; M - moderado.

**Tabela IV - A análise univariada das variáveis qualitativas e quantitativas para os grupos de sobreviventes e de óbitos**

Variáveis	Sintomas	AEI	AA	AV	CNM	Idade (anos)	Intervalo PR	QRS	FEVE	nº rep CTG
Óbitos										
Não (74)	N - 62 S - 12	N - 59 S - 15	N - 64 S - 10	N - 70 S - 4	L - 68 M - 5 G - 1	35,43±11,26	193,5±32,71	102,6±25,05	72,20±4,94	766,6±443,1
Sim (9)	N - 3 S - 62	N - 7 S - 2	N - 8 S - 1	N - 9 S - 0	L - 9 M - 0 G - 0	47,78±12,35	222,2±44,10	118,9±29,77	63,33±8,69	992,6±375,0
Valor p	0,0027	ns	Ns	ns	Ns	0,0029	0,0191	0,0741	<0,0001	Ns

AEI - área elétrica inativa; AA - arritmias atriais; AV - arritmias ventriculares; CNM - comprometimento neuromuscular (L - leve; M - moderado; G - grave); FEVE - fração de ejeção de ventrículo esquerdo; nº rep CTG - número de repetições CTG; N - não; S - sim.

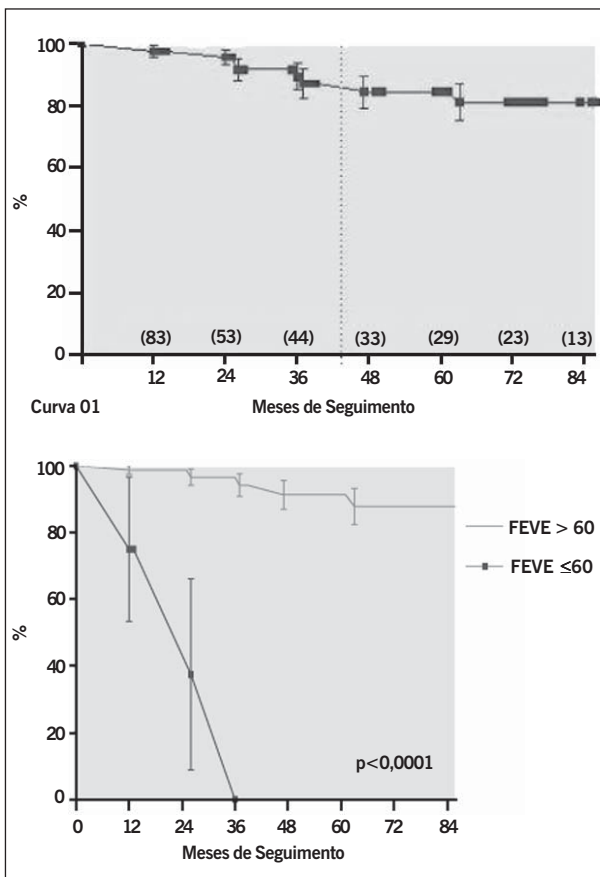


Fig. 2 - (curva 1) sobrevida total em 6 anos de seguimento; (curva 2) sobrevida conforme a FEVE ( $\leq 60\%$  e  $> 60\%$ ).

cia de sintomas, na definição da terapêutica, foi absolutamente distinto. Pacientes submetidos a implante de marcapasso (bradiarritmias) se associaram, mais freqüentemente, à ocorrência de sintomas ( $p=0,0142$ ) com risco relativo=2,234 (0,986 - 5,061) e *odds ratio*=5,833 (1,485 - 22,91). Por outro lado,

pacientes sintomáticos submetidos ao implante de CDI (taquiarritmias) não apresentaram diferença em relação aos assintomáticos ( $p=0,3246$ ).

Não houve correlação (análise de correlação de Pearson) entre os resultados do estudo genético (nº de repetições CTG) e as variáveis dos eventos arritmicos e distúrbios da condução: intervalo PR ( $R=0,2406$ ), duração do QRS ( $R=0,2699$ ), ocorrência de taquiarritmias atriais ( $R=0,0003$ ) e ventriculares ( $R=0,0011$ ) e medida do intervalo HV ( $R=0,2349$ ).

## Discussão

Dentre as apresentações da distrofia miotônica, a forma clássica é a mais prevalente<sup>3,24</sup> e está associada à expansão CTG no cromossomo 19q13.3<sup>5</sup>. Foi a primeira doença de *loco* único reconhecida com o fenômeno de antecipação, o fenômeno genético de aumento da gravidade da doença e o início mais precoce em gerações sucessivas<sup>24,25</sup>.

Os achados deste estudo corroboram fielmente o conceito proposto por Church<sup>6</sup> de que o coração é, mais cedo ou mais tarde, um órgão comprometido na distrofia miotônica.

Neste estudo, que avaliou o envolvimento cardíaco através do comportamento dos eventos arritmicos e distúrbios da condução, a inclusão consecutiva de 83 casos de distrofia miotônica, forma clássica, foi essencialmente por critérios neurológicos e genéticos.

A avaliação clínica de nossos pacientes demonstrou que no início do estudo apenas 22% dos pacientes apresentavam sintomas do ponto de vista cardiovascular (10% palpitações, 6% pré-síncope ou síncope e 6% dor precordial). Após 6 anos de seguimento, 56% eram sintomáticos (17% palpitações, 13% pré-síncope ou síncope e 26% dor precordial), diferença evolutiva significativa ( $p<0,0005$ ) e parece-nos que representa contribuição à literatura que até então não havia documentado evolução natural dessas manifestações.

No início do estudo, 99% dos pacientes apresentavam-se em CF I de insuficiência cardíaca e nenhum apresentava queixas ou

Tabela V - Perfil dos grupos com e sem indicação de marcapasso, de acordo com o EEF

Indicação MP Variáveis	Não (44)	Sim (15)	P
HV (ms)	B (44) - 63,09±11,40 PP (37) - 73,22±12,88	B (15) - 84,38±10,40 PP (09) - 102,67±12,84	<0,0001 <0,0001
Sintomas	Não - 35 Sim - 09	Não - 04 Sim - 11	0,0004
FEVE (%)	72,16±4,90	67,01±8,81	0,0065
nº repetições CTG	761,24±438,97	926,67±432,78	0,2111
BAV 1º / BRE e/ou DCRE	10pac	11pac	0,0018
CNM	Leve - 41pac Moderado - 2pac Grave - 1pac	Leve - 12pac Moderado - 3pac Grave - 0	0,1565

FEVE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DCRE - distúrbio de condução pelo ramo esquerdo; BAV - bloqueio atrioventricular; BRE - bloqueio de ramo esquerdo; CNM - comprometimento neuromuscular; B - basal; PP - pós-procainamida.

exame físico característico de descompensação cardíaca, mas, com a evolução, a insuficiência cardíaca foi responsável por 2 óbitos.

Estudos demonstraram taxas de acometimento cardíaco, expressas por anormalidades eletrocardiográficas<sup>17</sup>, variáveis entre 37 e 80%, envolvendo curtas séries de casos<sup>16,21,22</sup>. A prevalência total de distúrbios da condução, em nosso estudo, foi de 50% na avaliação inicial e as maiores prevalências ocorreram para: bradicardia sinusal em 20% dos casos, BAV 1º grau (29%), BDAS isolado ou associado (23%), BRE (16%)/DCRE (9%) mais prevalentes que BRD (1%), dado este que discorda dos achados da literatura que descreve maior prevalência do BRD. As discordâncias, provavelmente, se devam às diferenças de perfil da população, ao tempo de seguimento e conhecidas anormalidades cardíacas estudadas, embora nem todos estudos especifiquem tais fatores<sup>13,14,16,17,18,22</sup>. Em relação ao BRE, esses achados são surpreendentes porque esse distúrbio costuma se associar, às doenças sistêmicas que acometem o sistema cardiovascular, à presença de disfunção ventricular esquerda, não observada em nossa casuística, no início do seguimento. Porém, dentre os pacientes que faleceram durante o seguimento, 6 pacientes (66,7%) tinham BRE ou DCRE.

Os achados eletrocardiográficos evolutivos demonstraram progressão significativa ( $p < 0,0001$ ) do intervalo PR e da duração do QRS aos 6 anos de seguimento, correspondendo a um incremento médio de 0,1ms e 0,03ms, respectivamente, a cada 3 anos. O comportamento do intervalo PR não foi avaliado pelo estudo eletrofisiológico para identificar o sítio do acometimento do sistema de condução, entretanto, as características eletrocardiográficas (DCIV ou bloqueio de ramo com QRS alargado em 24 de 35 pacientes com BAV de 1º grau e as variações temporais consideráveis) sugerem que o comprometimento não fosse nodal atrioventricular, revelando pior prognóstico.

Observamos, ainda ao eletrocardiograma, a presença de área elétrica inativa (ondas Q patológicas) em: 33% dos casos, que apresentaram AEI em algum sítio ventricular com predominância das regiões septal e lateral. Essas alterações, possivelmente, são atribuíveis ao desarranjo das fibras miocárdicas (alteração da sequência de ativação) e ao comprometimento da musculatura perivascular. Esses achados elétricos, na ausência de evidência clínica de doença arterial coronariana, sugerem lesão miocárdica focal<sup>9,16,26-29</sup>. Ademais, os resultados evolutivos de alguns pacientes demonstraram, de um lado, redução da pseudonecrose, provavelmente devida ao agravamento dos distúrbios de condução que podem mascarar esses aspectos ao eletrocardiograma<sup>9,18</sup> e,

por outro lado, o aumento do número de áreas inativas sugere que existe evolução da doença miocárdica, porém, de forma muito mais insidiosa, quando comparada à evolução do comprometimento do sistema de condução.

Nenhum episódio de taquicardia ventricular sustentada ocorreu paroxisticamente ou foi identificado pelo Holter 24h. Entretanto, arritmia ventricular (mais de 200 extrasístoles ventriculares por hora e/ou TVNS) esteve presente em 17% dos nossos pacientes na avaliação inicial e apenas 3% aos 6 anos. Taquicardia atrial esteve presente em 12% dos pacientes (5% sustentada, sendo 75% flutter atrial e 25% fibrilação atrial). Todos os nossos pacientes, com taquicardia atrial sustentada, foram mantidos em uso de medicação antiarrítmica após reversão da arritmia e sem anticoagulação, pois nenhum paciente permaneceu em fibrilação atrial.

É possível que além dos distúrbios da condução intra-atrial e intraventricular, a modificação da refratariedade e o desarranjo das fibras musculares participem do substrato arritmogênico dessas arritmias<sup>9,13,19,22,26,30,31</sup>. As anormalidades documentadas ao eletrocardiograma e ao Holter, transitórias no início e se estabeleceram no decorrer do seguimento, foram representativas da instabilidade na condução e/ou geração do estímulo.

Colleran e cols<sup>32</sup> descreveram que a prevalência de taquiarritmias atriais, principalmente a fibrilação atrial, é maior nos portadores da forma grave da doença. Nossos resultados são concordantes com essa afirmação quando mostram taxas menores num grupo de pacientes onde 93% apresentavam a forma leve da doença no momento da primeira avaliação. Também, são concordantes quando demonstram a indução de taquiarritmia atrial em 20% (12/59) dos pacientes que se submeteram ao estudo eletrofisiológico. Nove desses 12 pacientes tinham mais de 3 anos de seguimento e, dentre esses, 55% evoluíram para formas mais graves da doença neuromuscular.

Contrastando com o que ocorre com o músculo esquelético, raramente se identifica comprometimento miocárdico na distrofia miotônica. Poucos casos de falência ventricular têm sido relatados. Entretanto, anormalidades discretas da função sistólica e diastólica tem sido documentadas ao ecocardiograma<sup>9,29,33</sup>. De modo semelhante a esses achados, observamos que em 95% dos casos a FEVE esteve  $> 60\%$  e apenas em um  $< 50\%$  (FEVE = 47%). Em 3 anos de seguimento 4 de 6 pacientes que apresentaram redução da FEVE ( $< 60\%$ ) faleceram (2 mortes súbitas e 2 mortes por insuficiência cardíaca).

No período entre a primeira e a última avaliação de cada caso, 19% da casuística apresentou piora da doença neuromus-





cular, ocorrida de forma insidiosa, dos quais 56% também apresentaram piora dos distúrbios da condução e/ou eventos arritmicos. A baixa prevalência de sintomas cardiovasculares no início da doença se deve ao raro comprometimento do miocárdio nessa fase. Porém, com a evolução e a piora da doença neuromuscular, é provável que ocorra disfunção miocárdica subclínica<sup>9,29,33</sup>.

Em nossa série, ficou demonstrada, mais uma vez, a presença do fenômeno de antecipação em relação à doença neuromuscular. O tamanho do defeito genético em 8 pares de pai-filho é pelo menos 2,4 vezes maior nos filhos, quando comparados com os pais. Nossos resultados demonstraram, pela primeira vez, que o fenômeno de antecipação está presente também para o comprometimento do sistema de condução, pois em 5 dos 8 pares de pai-filho (62%) as alterações relacionadas ao sistema de condução foram muito mais graves que o grau dos distúrbios presentes nos pais. A idade de aparecimento das alterações relacionadas à condução cardíaca ocorreu pelo menos 20 anos antes em 80% dos filhos, quando comparados com a idade de aparecimento nos pais ( $p < 0,0001$ ).

Acreditamos que, na forma clássica, quanto mais precoce (2ª década de vida) ocorrerem as manifestações da doença neuromuscular, ainda que só a miotonia, maior deve ser o grau de comprometimento do sistema His-Purkinje no adulto jovem, que geralmente, apresenta os maiores valores de repetições. Por outro lado, quando o início dos sintomas da doença neuromuscular ocorrer tardiamente (3ª e 4ª décadas), as manifestações dos distúrbios da condução cardíaca deverão se correlacionar com o tempo de evolução e o grau de variação fenotípica da doença.

Em nossa série, não observamos correlação entre o número de repetições CTG e qualquer distúrbio de condução ou evento arritmico, como: intervalo PR no início do estudo (R de Pearson = 0,2406); incremento do valor do intervalo PR após 6 anos de seguimento (R de Pearson = 0,1972); duração do complexo QRS (R de Pearson = 0,2699) e incremento da duração do QRS após 6 anos (R de Pearson = 0,02018). Também não observamos nenhuma correlação entre o número de repetições CTG com sintomas, FEVE ao ecocardiograma e presença de arritmias atriais (R de Pearson = 0,00032) e/ou ventriculares (R de Pearson = 0,00107).

Neste estudo, observamos correlação entre a doença neuromuscular e o comprometimento do sistema de condução. Todos os pacientes que apresentavam grau maior de comprometimento da distrofia (moderado ou grave) tinham também distúrbios mais avançados da condução e eventos arritmicos mais expressivos, tanto na fase inicial quanto evolutiva da doença. Entretanto, na maioria dos pacientes que apresentava comprometimento leve da doença neuromuscular observou-se um espectro clínico que variou de avaliação cardiovascular normal até alto risco de morte súbita, tanto para distúrbios da condução (18%) quanto para eventos arritmicos (6%). Vinte e um (25,3%) pacientes com comprometimento leve da doença neuromuscular apresentaram, no seguimento, importante acometimento do sistema de condução e, dentre esses, em 56% que apresentaram progressão da doença neuromuscular, ocorreu piora do comprometimento cardíaco (sistema de condução e/ou FEVE) concomitante.

A mortalidade total foi de 11%, sendo que morte cardíaca ocorreu em 6%, ocorrida em 2 irmãos que apresentavam BAV de 1º grau associado a BRE, disfunção de ventrículo esquerdo e marcapasso definitivo, cuja *causa mortis* foi insuficiência cardíaca.

Ocorreram 4 casos de morte súbita: um com antecedente de fibrose antero-septal e provável morte arritmica; 2 de BRE associado a BAV de 1º grau, sendo 1 com HV basal de 100ms e outro com marcapasso; um assintomático com eletrocardiograma normal. Essa associação de mortalidade súbita com presença de áreas de fibrose e distúrbios de condução demonstraram a importância dos conhecidos mecanismos fisiopatológicos da arritmia fatal, provavelmente implicados nesses casos.

Observamos por análise univariada de fatores relacionados ao prognóstico, que a idade ( $p = 0,0029$ ), a presença de sintomas ( $p = 0,0027$ ), a medida do intervalo PR ( $p = 0,0191$ ), a duração do complexo QRS ( $p = 0,0741$ ) e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo ao ecocardiograma ( $p = 0,0001$ ) são fatores preditivos de morte cardíaca. E ainda, a análise multivariada, através do risco proporcional de Cox, demonstrou que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi o único fator preditivo independente de evolução para óbito.

Alguns estudos tiveram o objetivo de identificar fatores preditivos de risco, através do estudo eletrofisiológico, correlacionando os resultados das medidas do intervalo HV com os achados eletrocardiográficos de pacientes com distrofia miotônica<sup>34,35,36</sup>.

Nossos pacientes foram submetidos ao estudo eletrofisiológico para esclarecimento de sintomas (34%) ou para avaliação de risco (66%). O intervalo HV esteve aumentado em mais de 50% dos casos e foi o achado responsável pela indicação terapêutica das bradiarritmias (implante de marcapasso) em 15%. Dentre esses, 73% apresentaram BAV de 1º grau associado a BRE e/ou DCRE e esses achados foram estatisticamente diferentes ( $p < 0,0001$ ) em relação ao grupo sem indicação de marcapasso. Portanto, foi identificado um grupo de risco, para BAV de 3º grau e morte súbita não relatado, até este momento pela literatura.

A indução de taquiarritmias ventriculares, ao estudo eletrofisiológico, com importância clínica definiu alguns casos cujo mecanismo fisiopatológico foi esclarecido e a terapêutica definida: CDI, ablação de foco arritmogênico ou uso de antiarrítmicos. Dentre os sintomáticos que apresentaram TVS induzida, 1 caso foi do tipo fascicular (procedimento ablativo) e 2 foram de TVS rápida e mal tolerada (implante de CDI).

Concluindo, em pacientes com distrofia miotônica, forma clássica, a prevalência dos eventos arritmicos ou distúrbios da condução foi 50%, piorou após 6 anos de seguimento (80%) e constatou-se ocorrência significativa do BAV 1º grau e bloqueio intraventricular. Flutter atrial foi a arritmia sustentada mais frequente. O comprometimento cardíaco aumentou com a gravidade do acometimento neuromuscular, mas a doença cardíaca piorou mais rapidamente que a doença neuromuscular. A mortalidade total e cardíaca foram baixas (11% e 7% respectivamente) e a metade foi súbita. Manifestações clínicas, idade, intervalo PR, duração do QRS e FEVE foram preditivos de mortalidade cardíaca. FEVE foi o único fator preditivo independente de prognóstico. O estudo eletrofisiológico definiu a terapêutica para bradiarritmias e identificou grupo de risco para implante de marcapasso.

## Agradecimentos

Ao engenheiro Sérgio Freitas de Siqueira pela revisão deste estudo e à bióloga Antonia Cerqueira pela realização do exame genético.

## Referências

- Batten FE, Gibb HP. Myotonia atrophica. *Brain* 1909;32:187-205.
- Steinert H. Myopathologische Beiträge: über das klinische und anatomische bild des muskelschwunds der myotoniker. *Deutsch Z Nervenheilk* 1909;37:58-104.
- Harper PS. Myotonic dystrophy: the clinical picture. In: HARPER, P.S. *Myotonic Dystrophy*, 2<sup>nd</sup> edn. W.B. Saunders Co., London, Philadelphia, Toronto, Sydney, Tokyo; 1989:13-36.
- Walton JN, Gardner-Medwin D. Progressive muscular dystrophy and myotonic disorders. In: WALTON, Disorders of voluntary muscle (Livingstone, London), 1981.
- Brook JD, McCurrach ME, Harley HG et al. Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell* 1992;68:799-808.
- Church S. The heart in myotonia atrophica. *Arch Intern Med.* 1967; 119, 176-81.
- Phillips MF, Harper PS. Cardiac disease in myotonic dystrophy. *Cardiovasc Res* 1997; 33:13-22.
- Cohen MB, Snow J, Merkatz KA et al. Suppression of ventricular tachycardia by sotalol in myotonic dystrophy. *Am Heart J* 1996;132:446-9.
- Hartwing GB, Rao KR, Radoff FM et al. Radionuclide angiographic analysis of myocardial function in myotonic muscular dystrophy. *Neurology* 1983;33:657-60.
- Crítéria Committee, New York Heart Association. Inc. Diseases of the heart and blood Vessels. Nomenclature and Crítéria for diagnosis., 6<sup>th</sup> ed Boston, Little, Brown and co. 1964; 114.
- Hinkle LE Jr, Thaler HT. Clinical classification of cardiac deaths. *Circulation* 1982; 65: 457-64.
- Kuller LH. Sudden Death: definition and epidemiologic considerations. *Prog Cardiovasc Dis* 1980. Supplement 1;23:1-12.
- Hiromasa S, Ikeda T, Kubota K et al. Ventricular tachycardia and sudden death in myotonic dystrophy. *Am Heart J* 1988;115:914-15.
- Komajda M, Frnak R, Vedel J et al. Intracardiac conduction defects in dystrophia myotonica. *Br Heart J* 1980;43:315-24.
- Lazarus A, Varin J, Ounnoushene Z et al. Relationships among electrophysiologic findings and clinical status, heart function, and extent of DNA mutation in myotonic dystrophy. *Circulation* 1999;99:1041-46.
- Melacini P, Villanova C, Menegazzo E et al. Correlation between cardiac involvement and CTG trinucleotide repeat length in myotonic dystrophy. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:239-45.
- Motta J, Guilleminault C, Billingham M et al. Cardiac abnormalities in myotonic dystrophy: electrophysiologic and histopathologic studies. *Am J Med* 1979;67: 467-73.
- Nguyen HH, Wolfe JT, Holmer DR Jr et al. Pathology of the cardiac conduction system in myotonic dystrophy: a study of 12 cases. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11:662-71.
- Pencic-Popovic B, Nagulic S, Cebasek R et al. Arrhythmias conduction defects in myotonic dystrophy. (Ambulatory Electrocardiographic Monitoring Study). *Acta Cardiomiol* 1992;6:119-26.
- Perloff JK, Stevenson WG, Roberts NK et al. Cardiac disease in myotonic dystrophy (Steinert's disease): a prospective study of 25 patients. *Am J Cardiol* 1984; 54: 1074-81.
- Prystowsky EN, Pritchett ELC, Roses AD et al. The natural history of conduction system disease in myotonic muscular dystrophy as determined by serial electrophysiologic study. *Circulation* 1979;60:1360-64.
- Fragola PV, Luzi M, Caló L et al. Cardiac involvement in myotonic dystrophy. *Am J Cardiol* 1994;74:1070-72.
- Farah SB. DNA segredos e mistérios. São Paulo; Sarvier, 1997.
- Howeler CJ, Busch HF, Geraedts JP et al. Anticipation in myotonic dystrophy: fact or fiction? *Brain* 1989;112:779-97.
- Zatz M, Passos-Bueno MR, Cerqueira A et al. Analysis of CTG repeat in skeletal muscle of myotonic dystrophy young and adult patients: when does the expansion occur? *Hum Molec Genet* 1995;4:401-6.
- Badano L, Autoro C, Fragola P et al. Left ventricular myocardial function in myotonic dystrophy. *Am J Cardiol* 1993;71:987-91.
- Gottdiener JS, Hawley RJ, Gay JA et al. Left ventricular relaxation, mitral valve prolapse and intracardiac conduction in myotonia atrophica: assessment by digitized echocardiography and noninvasive His bundle recording. *Am Heart J* 1982;104:77-85.
- Moffa PF, Sanches PCR. O eletrocardiograma normal. In: Moffa PF, Sanches PCR. *Eletrocardiograma Normal e Patológico*. Roca 2001; 99-126.
- Venco A, Saviotti M, Besana D et al. Noninvasive assessment of left ventricular function in myotonic muscular dystrophy. *Br Heart J* 1978;40:1262-66.
- Grigg LE, Chan W et al. Ventricular tachycardia and sudden death in myotonic dystrophy: clinical, electrophysiologic and pathologic features. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 254-58.
- Merino JL, Carmona JR, Fernandez-Lozano I et al. Mechanisms of sustained ventricular tachycardia in myotonic dystrophy: implications for catheter ablation. *Circulation* 1998; 98:541-6.
- Colleran JA, Hawley RJ, Pinnow EE et al. Value of the electrocardiogram in determining cardiac events and mortality in myotonic dystrophy. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1494-7.
- Moorman JR, Coleman RE, Packer DL et al. Cardiac involvement in myotonic muscular dystrophy. *Medicine* 1985;64:371-87.
- Andrade JCS, Ávila Neto V, Braille DM et al. Diretrizes para o Implante de Marcapasso Cardíaco Permanente: Consenso DECA/SBCCV. *Arq Bras Cardiol* 1999; 74: 475-80.
- Babuty D, Fauchier L, Tena-Carbi D et al. Is it possible to identify infrahisian cardiac conduction abnormalities in myotonic dystrophy by non-invasive methods. *Heart* 1999; 82:634-7.
- Gregoratos GMFC, Cheitlin MD, Conill A et al. ACC/AHA guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices. *Circulation* 1998; 97: 1325-35.