

Como Eu Faço Diagnóstico e Seguimento Ecocardiográfico nas Distrofias Musculares

My approach to diagnosis of and echocardiographic follow-up for muscular dystrophies

Raphael Henrique Déa Cirino¹, Renata Dal-Prá Ducci²

Serviço de Cardiologia, Departamento de Clínica Médica, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná,¹ Curitiba, PR; Serviço de Doenças Neuromusculares, Departamento de Clínica Médica, Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná,² Curitiba, PR, Brasil.

Introdução

As distrofias musculares (DM) são um grupo de doenças heterogêneas, determinadas geneticamente e caracterizadas por atrofia e fraqueza muscular progressivas. Mutações em genes que codificam proteínas da fibra muscular são responsáveis pelo desenvolvimento das DM. Existem diversos tipos de DM, a depender da proteína deficiente, cada qual com sua história natural e suas manifestações clínicas características. Assim como os demais aspectos clínicos, o acometimento cardíaco também é bastante variável.^{1,2}

Neste trabalho, revisamos os aspectos mais importantes do seguimento clínico-ecocardiográfico das DM mais frequentemente associadas à cardiomiopatia, dentre elas as distrofinopatias, as DM de cintura (DMC), as distrofias miotônicas e a DM de Emery-Dreifuss (EDMD).

Aspectos gerais relacionados ao diagnóstico clínico e ecocardiográfico das distrofias musculares

O diagnóstico clínico é realizado considerando a evolução dos sintomas e a história familiar, e, na maioria dos casos, o estudo genético e/ou a análise imunoistoquímica confirmam o diagnóstico e auxiliam na classificação da DM (Tabela 1).^{1,2}

Os sintomas e sinais relacionados à cardiomiopatia habitualmente estão ausentes nesses pacientes devido à limitação funcional causada pela fraqueza muscular. Nesse contexto, a ecocardiografia é ferramenta essencial no manejo das DM, pois, além de ser amplamente disponível e apresentar baixo custo, ela permite avaliação cardíaca anatômico-funcional e detecção de alterações pré-clínicas.³

O aumento da sobrevida dos pacientes com alguns tipos de DM, devido ao desenvolvimento de novas terapias específicas, fez com que as complicações cardíacas surgissem como principal causa de morbimortalidade e, por esse motivo, a detecção de alterações cardíacas e a introdução de terapia direcionada à cardiomiopatia precocemente tornaram-se imprescindíveis.^{3,4}

Palavras-chave

Distrofias musculares; Cardiomiopatia dilatada; Ecocardiografia.

Correspondência: Raphael Henrique Déa Cirino •

Rua Herculano Carlos Franco de Souza, 550, apto. 204-A, Água Verde.

CEP 80240-290 – Curitiba, PR, Brasil.

E-mail: rapha_cirino@yahoo.com.br

Artigo recebido em 13/2/2022; revisado em 14/2/2022; aceito em 16/2/2022.

DOI: 10.47593/2675-312X/20223501eabc292

Manifestações cardíacas e achados ecocardiográficos das distrofinopatias

A DM de Duchenne, doença neuromuscular mais comum da infância, reflete o espectro mais grave das distrofinopatias, que compreendem também a DM de Becker e as carreadoras assintomáticas da mutação no gene *DMD*.⁴ As manifestações clínicas cardíacas, caracterizadas por cardiomiopatia dilatada (CMD) e suas complicações, podem ocorrer em qualquer um dos espectros das distrofinopatias, sem correlação com a gravidade do comprometimento muscular periférico.^{4,5}

Nos últimos anos, tem-se questionado o papel da ecocardiografia na avaliação das distrofinopatias, pois alguns estudos demonstram superioridade da ressonância magnética cardíaca (RMC).⁶ Apesar disso e considerando as limitações inerentes à RMC, a ecocardiografia mantém seu valor na avaliação rotineira desses pacientes, visto que é amplamente disponível, apresenta baixo custo e é isenta de efeitos adversos graves.^{7,8} Estudos comparando a ecocardiografia com a RMC mostram que os parâmetros ecocardiográficos para avaliar a função sistólica do ventrículo esquerdo (VE) com melhor correlação com a RMC são o encurtamento percentual do VE^{6,9} e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) pelo método área-comprimento.⁶

Os achados ecocardiográficos típicos são a dilatação e a disfunção sistólica do VE, que definem o fenótipo de CMD^{4,5} (Figura 1). Alterações características das distrofinopatias são as alterações segmentares de contratilidade, com predileção pelo acometimento da parede ínfero-lateral do VE.^{4,5} O *strain* miocárdico avaliado pela técnica de *speckle tracking* também demonstra alterações em relação a indivíduos saudáveis, com redução do *strain* longitudinal global (SLG)^{4,7,10,11} (Figuras 2 e 3), do *strain* circunferencial global^{7,11} e do *strain* radial global, especialmente das paredes inferior, ínfero-lateral, anterolateral e anterior, principalmente de seus segmentos basais.^{7,11} Um estudo demonstra também redução do *strain* miocárdico tridimensional, seja ele no eixo longitudinal, circunferencial ou radial.¹² Metanálise recente determinou que o parâmetro ecocardiográfico mais estudado e com maior confiabilidade para a detecção de disfunção sistólica precoce do VE é o SLG,¹³ que pode apresentar alteração em até 50% dos pacientes com DMD e FEVE normal.⁸ Em relação à disfunção diastólica do VE, pacientes com DMD apresentam menores valores das ondas *e'* septal e lateral, além de maiores relações *E/e'*, se comparados aos controles,¹¹ mas não preenchem critérios ecocardiográficos para disfunção diastólica do VE significativa. As câmaras direitas, em geral, são preservadas.⁷

Como Eu Faço

Tabela 1 - Aspectos Genéticos, Patogênese e Achados Ecocardiográficos Típicos das Distrofias Musculares mais Frequentemente Associadas à Cardiomiopatia.

	Classificação	Herança	Gene	Patogênese	Manifestações Clínicas Não Cardíacas	Achados Ecocardiográficos Típicos
Distrofinopatias	Distrofia Muscular de Duchenne	Recessiva ligada ao X	DMD	Deficiência total de distrofina	Atraso na aquisição da marcha Fraqueza muscular proximal de membros inferiores de início antes dos 5 anos e rápida evolução para perda da deambulação (geralmente antes dos 12 anos) Fraqueza muscular da cintura escapular	Dilatação do VE Disfunção sistólica do VE Predileção pelo acometimento da parede infero-lateral do VE Redução do SLG, especialmente dos segmentos basais das paredes inferior, infero-lateral, ântero-lateral e anterior
	Distrofia Muscular de Becker	Recessiva ligada ao X	DMD	Deficiência parcial de distrofina	Semelhante à DMD, mas com início ao redor dos 10 anos e progressão mais lenta	
Distrofias Miotônicas	Tipo 1	Autossômica dominante	DMPK	Expansão de repetições CTG	Fraqueza muscular de predomínio distal associada à fraqueza da musculatura facial, com ptose palpebral e fenômeno miotônico Manifestações sistêmicas: catarata, resistência insulínica, falência gonadal e calvície. Pode iniciar ao nascimento (congenita), na infância ou na vida adulta	Disfunção sistólica do VE Redução do SLG, especialmente do strain longitudinal apical Disfunção diastólica do VE com AE normal Prolapso da valva mitral Derrame pericárdico
	Tipo 2	Autossômica dominante	CNBP/ZNF9	Expansão de repetições CCTG	Fraqueza muscular de predomínio proximal Sintomas menos intensos e com evolução mais lenta do que na distrofia miotônica do tipo 1. Não inicia na infância	
Distrofias Musculares de Cinturas	Laminopatia (LGMD1)	Autossômica dominante	LMNA	Deficiência de lâmina A/C		
	Sarcoglicanopatias (LGMD2C-F)	Autossômica recessiva	SGCG SGCA SGCB SGCD	Deficiência de beta-sarcoglicana/gama-sarcoglicana	Fraqueza muscular de cintura escapular e pélvica de início durante a infância até a quarta década de vida	Dilatação do VE Disfunção sistólica do VE Disfunção diastólica do VE
	Fukutinopatia (LGMD2I)	Autossômica recessiva	FKRP	Deficiência de proteína relacionada à fukutina		
Distrofia Muscular de Emery-Dreifuss	Tipo 1	Recessiva ligada ao X	EMD/FHL1	Deficiência de emerina/FHL1	Fraqueza muscular de distribuição úmero-peroneal associada a contraturas articulares precoces e proeminentes (extensão do pescoço, flexão do cotovelo e de tornozelos) com início na infância	Predomínio de dilatação biatrial sobre dilatação do VE Atrial standstill e aumento do risco cardioembólico Disfunção sistólica do VE Disfunção diastólica do VE
	Tipo 2	Autossômica dominante/recessiva	LMNA	Deficiência de lamina A/C		

CNBP/ZNF9: Cellular Nucleic Acid-binding Protein/Zinc Finger Protein 9; CTG: Citosina-Timina-Guanina; DMD: Duchenne Muscular Dystrophy; DMPK: Myotonic Dystrophy Protein Kinase; FHL1: Four And A Half LIM Domains 1; FKRP: Fukutin Related Protein LGMD: Limb-girdle Muscular Dystrophy; SLG: Strain longitudinal global; SNC: Sistema Nervoso Central.

Recomendam-se eletrocardiograma (ECG) e ecocardiograma transtorácico ao diagnóstico e a cada 2 anos antes dos 10 anos de idade e, após, anualmente.^{4,5} Deve-se sempre considerar a RMc, especialmente em pacientes mais velhos e com pior qualidade de imagem ecocardiográfica, sendo que muitos advogam a realização da RMc anualmente, principalmente naqueles pacientes que já apresentam cardiomiopatia relacionada às distrofinopatias.^{4,6}

Manifestações cardíacas e achados ecocardiográficos das distrofias miotônicas

As distrofias miotônicas são as DM hereditárias mais comuns do adulto e caracterizadas por um acometimento multissistêmico.^{14,15} As manifestações cardíacas mais características são as arritmias, incluindo distúrbios de condução, taquiarritmias atriais e ventriculares e morte súbita

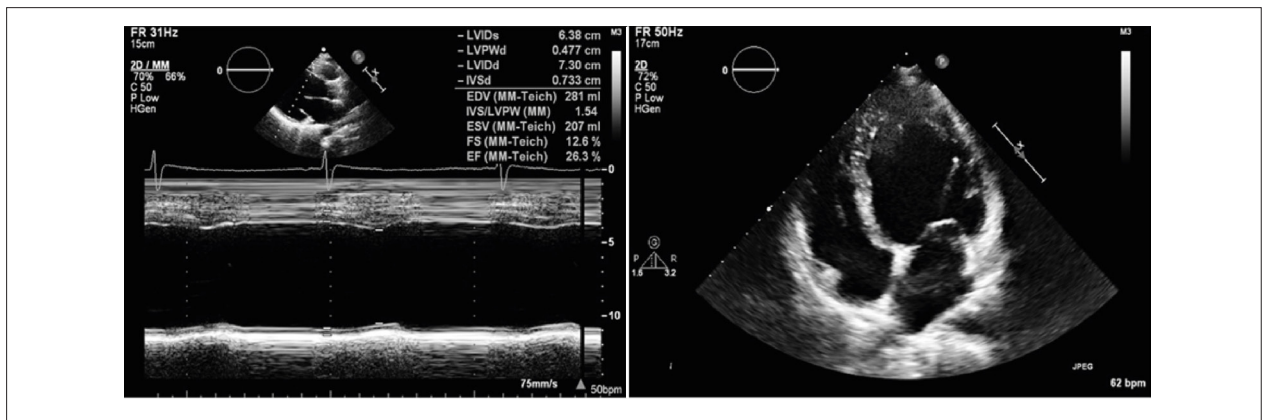


Figura 1 – Fenótipo de cardiomiopatia dilatada em paciente deambulante de 15 anos com DM de Becker.

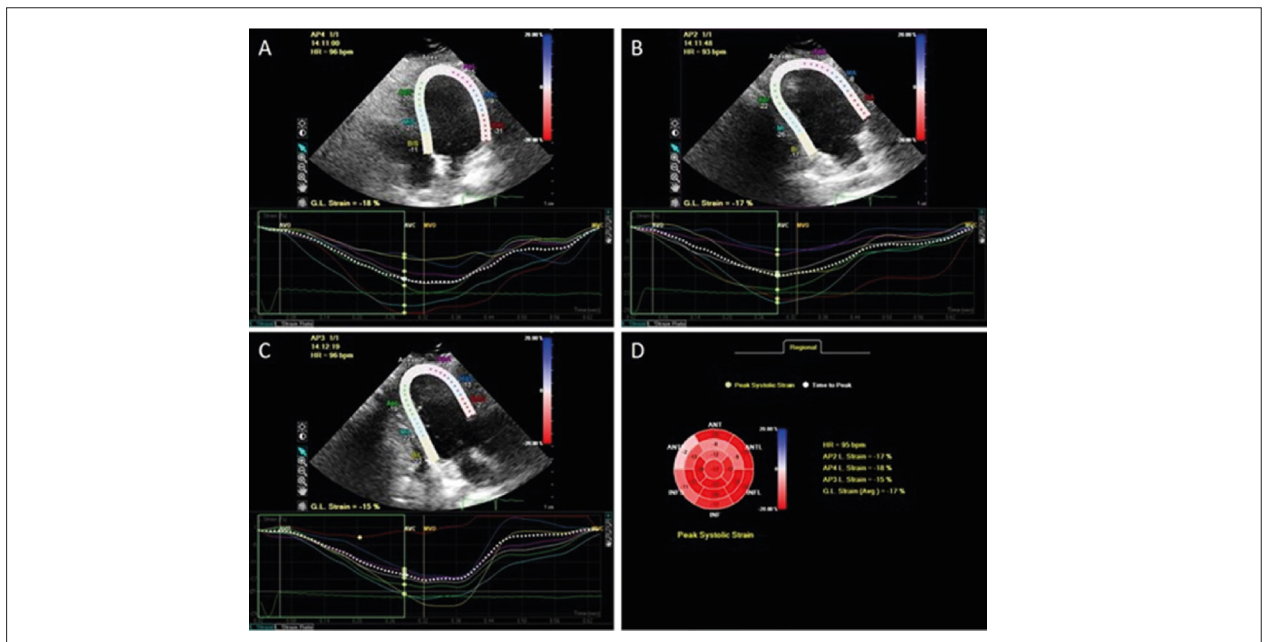


Figura 2 – Análise do strain longitudinal do ventrículo esquerdo nas incidências apicais de quatro (A), duas (B) e três (C) câmaras, e do strain longitudinal global do ventrículo esquerdo (D) de um paciente com distrofia muscular de Duchenne com fração de ejeção do ventrículo esquerdo normal e strain longitudinal global alterado (strain longitudinal global de -17%).

cardíaca e, menos frequentemente, apresentam-se como CMD.^{14,16} Essas complicações são mais comuns no tipo 1 do que no tipo 2,^{1,15,17} sendo responsáveis por cerca de 30% das mortes na distrofia miotônica do tipo 1.¹⁴

As alterações ecocardiográficas são variáveis, podendo ocorrer dilatação, disfunção sistólica e hipertrabeculação do VE; hipertrofia e disfunção diastólica do VE e prolapso da valva mitral.¹⁴ Podem ser observados também esclerose valvar mitral, aórtica e tricúspide, além de derrame pericárdico.^{14,15} A prevalência de disfunção sistólica do VE é de 13,8% na distrofia miotônica do tipo 1.¹⁸ A presença e a gravidade da disfunção sistólica do VE auxiliam na decisão de implante de dispositivos intracardíacos, como marca-passos e cardiodesfibrilador implantável, pois são

preditores de distúrbios de condução e taquiarritmias graves.¹⁴ O SLG do VE é o parâmetro mais confiável para a detecção precoce de disfunção sistólica, sendo a redução do *strain* longitudinal apical o achado mais característico.¹⁹

Na nossa prática, devido à escassez de sintomas, à elevada prevalência de alterações eletrocardiográficas e ecocardiográficas subclínicas e ao pior prognóstico conferido por essas alterações, recomendamos avaliação no momento do diagnóstico, seguida por rotina anual com ECG, Holter 24 horas e ecocardiograma transtorácico, além de considerar precocemente prevenção primária com implante de dispositivos intracardíacos, como marca-passos e cardiodesfibrilador implantável.^{17,19}

Como Eu Faço

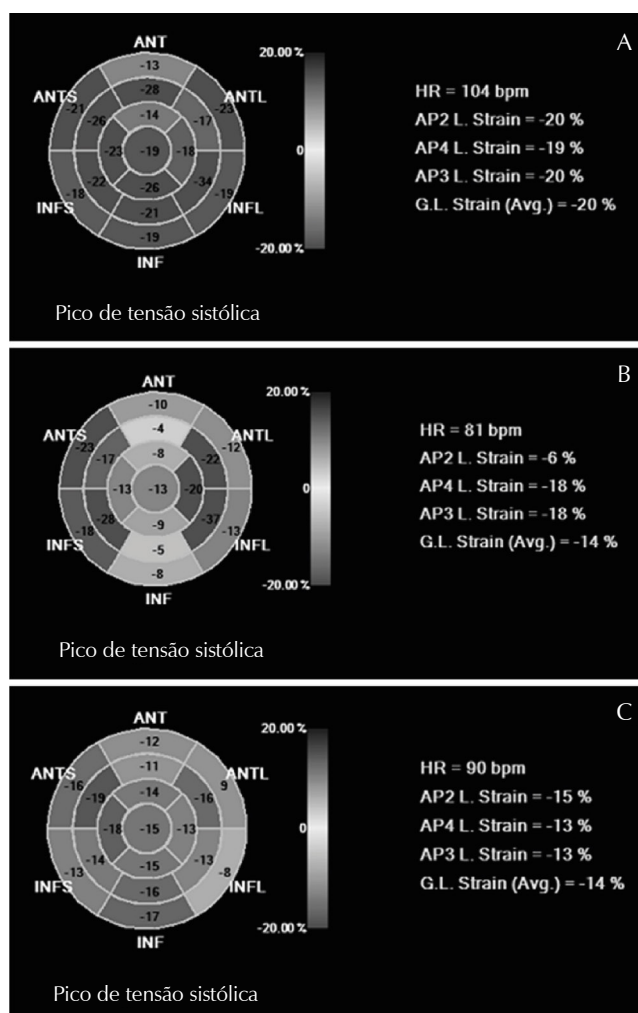


Figura 3 – Avaliação do strain longitudinal global de três pacientes com distrofia muscular de Duchenne: (A) paciente do sexo masculino, 10 anos, início dos sintomas há 5 anos, deambulante, função sistólica do ventrículo esquerdo preservada, fração de ejeção do ventrículo esquerdo de 65% e strain longitudinal global de -20%; (B) paciente do sexo masculino, 12 anos, início dos sintomas há 10 anos, cadeirante, disfunção sistólica precoce do ventrículo esquerdo, fração de ejeção do ventrículo esquerdo de 58% e strain longitudinal global de -14%; e (C) paciente do sexo masculino, 17 anos, início dos sintomas há 15 anos, cadeirante, disfunção sistólica franca do ventrículo esquerdo, fração de ejeção do ventrículo esquerdo de 34% e strain longitudinal global de -14%.

Manifestações cardíacas e achados ecocardiográficos das distrofias musculares de cinturas

As DMC são um grupo de doenças caracterizadas por atrofia e fraqueza muscular da cintura pélvica e escapular.^{1,16,17} As DMC mais frequentemente associadas à cardiomiopatia são laminopatias (LGMD1B), sarcoglicanopatias (LGMD2C-F) e fukutinopatias (LGMD2I).^{1,17,20} As manifestações clínicas cardíacas são semelhantes àsquelas de outras DM, incluindo CMD, arritmias cardíacas e morte súbita cardíaca.^{1,17}

O padrão ecocardiográfico mais característico é o de CMD, com dilatação e disfunção sistólica e diastólica do VE,²⁰ sendo que FEVE <50% ocorre em cerca de 80%, 50% e 39 a 45% dos pacientes com LGMD2E (beta-sarcoglicanopatia), LGMD2C (gama-sarcoglicanopatia) e LGMD2I, respectivamente.^{17,21-23}

As recomendações quanto à periodicidade da avaliação ecocardiográfica nas DMC são baseadas em consensos de especialistas.¹⁷ Na nossa prática, realizamos ECG e ecocardiograma transtorácico no diagnóstico e, após, anualmente. Estudos são necessários para investigar os benefícios da avaliação do strain miocárdico e de outras técnicas ecocardiográficas recentes nas DMC.

Manifestações cardíacas e achados ecocardiográficos na distrofia muscular de Emery-Dreifuss

A EDMD é uma doença rara, caracterizada pela elevada frequência de acometimento cardíaco, habitualmente se manifestando como arritmias supraventriculares e ventriculares, distúrbios de condução, dilatação de câmaras e disfunção sistólica.^{1,2,16,24,25}

Os achados ecocardiográficos mais frequentemente encontrados em pacientes com EDMD caracterizam o fenótipo de CMD, com dilatação e disfunção sistólica do VE, disfunção diastólica do VE e aumento biatrial.^{1,2,25} *Atrial standstill* e aumento do risco de fenômenos embólicos também podem ocorrer.¹⁶ Marchel et al. demonstraram que, em pacientes com EDMD e mediana de idade de 43 anos, até 41% apresentam dilatação do VE e 32% FEVE inferior a 50%. Aumentos biatriais estão presentes em mais de dois terços dos casos e predominam sobre a dilatação ventricular. As alterações ecocardiográficas foram semelhantes entre EDMD dos tipos 1 e 2, apesar de classicamente as mutações do gene *LMNA* estarem mais frequentemente associadas à CMD, insuficiência cardíaca e morte súbita cardíaca, independente da presença ou não de envolvimento da musculatura esquelética periférica.²⁴

A periodicidade da avaliação ecocardiográfica não está bem estabelecida, mas, na nossa prática clínica, recomendamos

ECG, Holter 24 horas e ecocardiograma transtorácico no diagnóstico e, após, anualmente. A literatura é escassa em relação ao uso de novas técnicas ecocardiográficas, como o *strain* miocárdico, na EDMD. Devido ao elevado risco de distúrbios de condução, arritmias ventriculares e morte súbita cardíaca associado à EDMD, o rastreamento cardíaco de familiares de primeiro grau e portadoras assintomáticas deve ser realizado rotineiramente. Pelo mesmo motivo, cardiodesfibrilador implantável como prevenção primária deve ser considerado na EDMD do tipo 2.¹⁷

Contribuição dos autores

Redação e revisão crítica do manuscrito: Cirino RHD e Ducci RD.

Conflito de interesses

Os autores declaram não terem conflitos de interesse.

Referências

- Hermans MC, Pinto YM, Merkies IS, Die-Smulders CE, Crijns HJ, Faber CG. Hereditary muscular dystrophies and the heart. *Neuromuscul Disord*. 2010;20(8):479-92. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2010.04.008>
- Badila E, Lungu II, Grumezescu AM, Udriste AS. Diagnosis of cardiac abnormalities in muscular dystrophies. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(5):488. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina57050488>
- Cirino RH, Scola RH, Ducci RD, Camarozano AC, Kay CS, Lorenzoni PJ, et al. Predictors of early left ventricular systolic dysfunction in duchenne muscular dystrophy patients. *Muscle Nerve*. 2018 Feb 14. doi: <https://doi.org/10.1002/mus.26102>
- Power LC, O'Grady GL, Hornung TS, Jefferies C, Gusso S, Hofman PL. Imaging the heart to detect cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: A review. *Neuromuscul Disord*. 2018;28(9):717-730. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2018.05.011>
- Kamdar F, Garry DJ. Dystrophin-deficient cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(21):2533-46. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.081>
- Soslow JH, Xu M, Slaughter JC, Stanley M, Crum K, Markham LW, et al. Evaluation of echocardiographic measures of left ventricular function in patients with Duchenne muscular dystrophy: assessment of reproducibility and comparison to cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(10):983-991. doi: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.07.001>
- Amedro P, Vincenti M, Villeon GD, Lavastre K, Barrea C, Guillaumont S, et al. Speckle-tracking echocardiography in children with Duchenne muscular dystrophy: a prospective multicenter controlled cross-sectional study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(3):412-422. doi: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2018.10.017>
- Cirino RH, Scola RH, Ducci RD, Camarozano AC, Kay CS, Lorenzoni PJ, et al. Evaluation of left-sided heart chambers with novel echocardiographic techniques in men With Duchenne or Becker muscular dystrophy. *Am J Cardiol*. 2019;123(6):972-978. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.12.011>
- Spurney CF, McCaffrey FM, Cnaan A, Morgenroth LP, Ghelani SJ, Gordish-Dressman H, et al. Feasibility and reproducibility of echocardiographic measures in children with muscular dystrophies. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(8):999-1008. doi: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2015.03.003>
- Taqatqa A, Bokowski J, Al-Kubaisi M, Khalil A, Miranda C, Alaksham H, et al. The use of speckle tracking echocardiography for early detection of myocardial dysfunction in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Cardiol*. 2016;37(8):1422-1428. doi: <https://doi.org/10.1007/s00246-016-1451-2>
- Cho M, Lee J, Lee J, Shin YB. Evaluation of early left ventricular dysfunction in patients with Duchenne muscular dystrophy using two-dimensional speckle tracking echocardiography and tissue Doppler imaging. *Pediatr Cardiol*. 2018;39(8):1614-1619. doi: <https://doi.org/10.1007/s00246-018-1938-0>
- Yu H, Xia B, Liu X, Han C, Chen W, Li Z. Initial application of three-dimensional speckle-tracking echocardiography to detect subclinical left ventricular dysfunction and stratify cardiomyopathy associated with Duchenne muscular dystrophy in children. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019;35(1):67-76. doi: <https://doi.org/10.1007/s10554-018-1436-8>
- Song G, Zhang J, Wang X, Zhang X, Sun F, Yu X. Usefulness of speckle-tracking echocardiography for early detection in children with Duchenne muscular dystrophy: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Cardiovasc Ultrasound*. 2020;18(1):26. doi: <https://doi.org/10.1186/s12947-020-00209-y>
- Lau JK, Sy RW, Corbett A, Kritharides L. Myotonic dystrophy and the heart: A systematic review of evaluation and management. *Int J Cardiol*. 2015;184:600-608. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.03.069>
- Peric S, Bjelica B, Aleksic K, Kovacevic M, Cvitan E, Stojmenovic GM, et al. Heart involvement in patients with myotonic dystrophy type 2. *Acta Neurol Belg*. 2019;119(1):77-82. doi: <https://doi.org/10.1007/s13760-018-1052-3>
- Arbustini E, Di Toro A, Giuliani L, Favalli V, Narula N, Grasso M. Cardiac phenotypes in hereditary muscle disorders. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(20):2485-2506. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.2182>
- Feingold B, Mahle WT, Auerbach S, Clemens P, Domenighetti AA, Jefferies JL, et al. Management of cardiac involvement associated with neuromuscular diseases: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136(13):e200-e231. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000526>
- Russo V, Sperlongano S, Gallinoro E, Rago A, Papa AA, Golino P, et al. Prevalence of left ventricular systolic dysfunction in myotonic dystrophy type 1: a systematic review. *J Card Fail*. 2020;26(10):849-856. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2019.07.548>
- García R, Labarre Q, Degand B, Ingrand P, Gal FL, Bonnet B, et al. Apical left ventricular myocardial dysfunction is an early feature of cardiac involvement in myotonic dystrophy type 1. *Echocardiography*. 2017;34(2):184-190. doi: <https://doi.org/10.1111/echo.13426>
- Van Westrum SM, Dekker LR, Voogt WC, Wilde AA, Ginjaar IB, Visser M, et al. Cardiac involvement in Dutch patients with sarcoglycanopathy: a cross-

Como Eu Faço

- sectional cohort and follow-up study. *Muscle Nerve*. 2014;50(6):909-13. doi: 10.1002/mus.24233
21. Petri H, Sveen ML, Thune JJ, Vissing C, Dahlqvist JR, Witting N, et al. Progression of cardiac involvement in patients with limb-girdle type 2 and Becker muscular dystrophies: a 9-year follow-up study. *Int J Cardiol*. 2015. Mar 1;182:403-11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.12.090>
22. Fayssol A, Nardi O, Annane D, Orlikowski D. Left ventricular function in alpha-sarcoglycanopathy and gamma-sarcoglycanopathy. *Acta Neurol Belg*. 2014;114(4):257-9. doi: <https://doi.org/10.1007/s13760-013-0276-5>
23. Libell EM, Richardson JA, Lutz KL, Ng BY, Mockler SR, Laubscher KM, et al. Cardiomyopathy in limb girdle muscular dystrophy R9, FKRP related. *Muscle Nerve*. 2020;62(5):626-632. doi: <https://doi.org/10.1002/mus.27052>
24. Marchel M, Madej-Pilarczyk A, Tyminska A, Steckiewicz R, Kochanowski J, Wysinska J, et al. Echocardiographic features of cardiomyopathy in Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Cardiol Res Pract*. 2021;2021:8812044. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/8812044>
25. Wang S, Daoquan P. Cardiac involvement in Emery-Dreifuss muscular dystrophy and related management strategies. *Int Heart J*. 2019;60(1):12-18. doi: <https://doi.org/10.1536/ihj.17-604>