

Como Eu Faço Avaliação Ecocardiografica da Doença de Fabry

My Approach to the Echocardiographic Assessment of Anderson-Fabry Disease

Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF)¹, DF, Brasil



Sandra Marques e Silva¹

Avaliação ecocardiografica da doença de fabry

A doença de Anderson Fabry é uma patologia rara, lisossômica, classificada como um erro inato do metabolismo por alterações em genes do braço longo do cromossomo X, que resultam na deficiência da enzima alfa-galactosidase, responsável pelo metabolismo de glicoesfingolipídeos. As manifestações sistêmicas decorrem do acúmulo dessas substâncias em células de órgãos como coração, sistema nervoso central e periférico, rins, olhos e pele, entre outras.¹ Deve-se ressaltar que a cardiopatia, cujo aspecto é de fenocópia de cardiomiopatia hipertrófica sarcomérica, é uma das principais causas de mortalidade nessa população no Brasil por quadro de insuficiência cardíaca, arritmia e/ou isquemia miocárdica.² O diagnóstico, quando realizado de forma acurada e precoce, bem como a disponibilidade de tratamento específico por meio de terapia de reposição enzimática (endovenosa) ou por chaperona (oral), é capaz de mudar a evolução natural da doença, aumentando a qualidade e a expectativa de vida.³

Nesse sentido, a ecocardiografia assume um papel essencial como instrumento diagnóstico, estratificador de risco, de avaliação de eficácia terapêutica bem como de investigação de intercorrências cardíacas.

Como eu faço

Antes da realização do exame propriamente dito, uma rápida anamnese e a ausculta do precórdio podem auxiliar a investigação ecocardiográfica. Nem sempre é possível se

obter uma história detalhada, mas a presença de queixas de intolerância aos esforços, dor precordial e palpitações em indivíduo jovem e sem patologias conhecidas deve ser ressaltada. Adolescentes e adultos jovens com antecedente de problemas para fazer exercícios físicos na infância, hipohidrose, dor neuropática de extremidades e/ou presença de lesões nodulares avermelhadas em mucosas ou região de calção de banho (angioqueratomas) podem indicar portadores da forma clássica da doença. Existem casos de pacientes que relatam história familiar de doença de Fabry, bem como de cardiopatia, doença renal crônica e/ou isquemia cerebral em idades precoces, e tais dados devem ser valorizados. Caso um eletrocardiograma esteja disponível, a presença de sinais de sobrecarga ventricular associados à presença de intervalo PR curto, arritmias e/ou de QTc <440ms pode auxiliar no embasamento da suspeita diagnóstica.⁴

O carro-chefe da cardiomiopatia da doença de Anderson Fabry (CMPDAF) ao ecocardiograma bidimensional convencional é a presença da hipertrofia. No entanto, esta pode não estar presente em fases iniciais da doença e nem mesmo assumir aspectos não habituais. O aumento da espessura da parede é tipicamente concêntrico, e valores superiores a 11mm em mulheres e 12mm em homens são considerados patológicos pelas principais diretrizes internacionais.⁵ Tais medidas são válidas para situações de fenocópias e não caberiam para hipertrofias verdadeiras, como as das cardiopatias sarcoméricas, cujos valores são considerados diagnósticos, se superiores a 15mm em casos índices e 13mm em situações de rastreamento familiar.⁶ Formas assimétricas e apicais isoladas também são descritas e, em todos os casos, habitualmente não há obstrução de via de saída do ventrículo esquerdo. Casos mais graves de hipertrofia são observados na concomitância de insuficiência renal crônica ou outras situações de obstruções ao fluxo de via de saída como doença reumática. O ventrículo direito pode estar acometido pelos depósitos e apresentar aumento da espessura parietal em 50% a 70%, estando geralmente associado à hipertrofia do ventrículo esquerdo.⁷

A hipertrofia da musculatura papilar chama a atenção ainda nos primeiros cortes ultrassonográficos, mas não são determinantes de surgimento de gradientes intraventriculares significativos, nem de disfunções valvares severas. Estas últimas, em geral, apresentam níveis discretos a moderados e habitualmente não evoluem para formas graves com necessidade de abordagem corretiva.⁸

O sinal binário, correspondente histológico dos depósitos de esfingoglicolipídeos no endocárdio, pode ser visto nas imagens bidimensionais, mas não é considerado na atualidade um achado patognomônico da doença. Está presente em 20% a 30% dos casos e, geralmente, é associado à presença do aumento da espessura ventricular.⁹

A presença de alterações de função diastólica em geral é o

Palavras-chave

Doença de Fabry; Ecocardiografia; Diagnóstico.

Correspondência: Sandra Marques e Silva •

Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF), DF, Brasil.

E-mail: smarquesmd@gmail.com

Artigo recebido em 10/12/2021; revisado em 20/1/2022; aceito em 23/1/2022.

DOI: 10.47593/2675-312X/20223501ecom20



Como Eu Faço

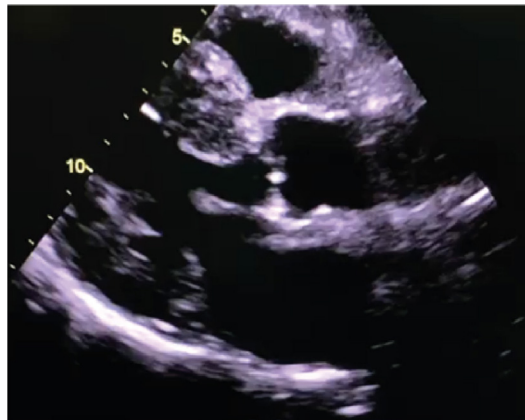


Figura 1 – Imagem paraesternal longitudinal do ventrículo esquerdo evidenciando aumentos da espessura da parede, aspecto granulado do miocárdio (sugestivo de doença de depósito), aumento da espessura das válvulas mitral e aórtica e aumento da refringência do endocárdio (sinal binário).

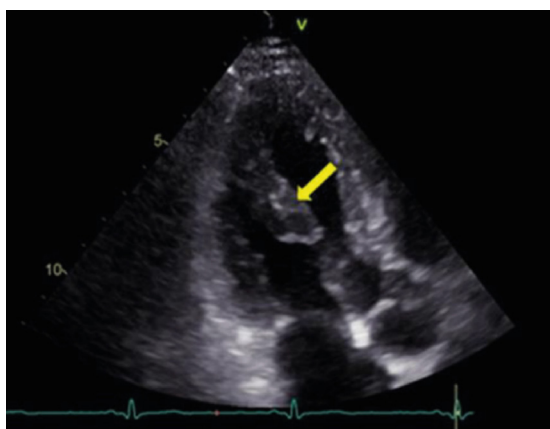


Figura 2 – Imagem apical cinco câmaras do ventrículo esquerdo evidenciando aumentos da espessura do músculo papilar.

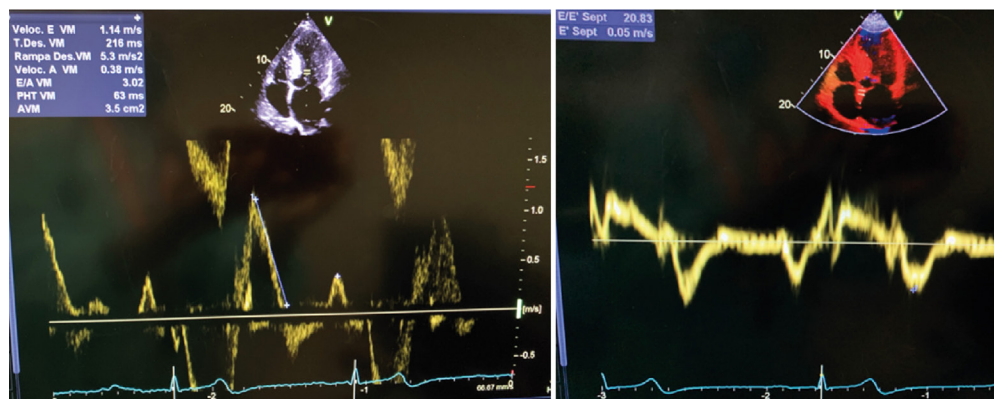


Figura 3 – Imagens obtidas por meio do Doppler do ventrículo esquerdo em paciente com cardiomiopatia de Fabry avançada. (A) Doppler pulsado do fluxo transmitral evidenciando aumento da relação E/a. (B) Doppler tecidual do anel mitral em posição septal com velocidade de propagação diminuída e relação E'/e' aumentada. Ambas as alterações são compatíveis com padrão de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo.

achado mais precoce da CMPDAF. Mesmo em um ventrículo não acometido por hipertrofia, chama a atenção os casos de pacientes jovens com menos de 40 anos, sem doenças de base, como a renal, a hipertensão arterial sistêmica ou a valvulopatia, e que exibem diminuição das velocidades de propagação ao Doppler tecidual do anel mitral ou mesmo do fluxo transmitral. O achado de dilatação do átrio esquerdo é parte de doença avançada e costuma estar presente em fases finais da evolução da cardiopatia. O mesmo é válido para o desenvolvimento de disfunção diastólica de grau acima de II e para padrões com fisiologia restritiva.^{10,11}

A função sistólica, por outro lado, permanece normal pela maior parte da evolução da doença, a não ser que existam outras comorbidades, como coronariopatia, doença renal ou hipertensão arterial descontrolada. Novas técnicas de avaliação, como a do *strain* miocárdico, têm demonstrado alterações subclínicas, mesmo na vigência de fração de ejeção preservada. O *strain* global longitudinal da CMPDAF se apresenta diminuído na avaliação do ventrículo esquerdo em função da alteração característica do *strain* em região basal de parede lateral inferior. Em situações de não tratamento clínico adequado e de evolução natural da doença, a disfunção pode ser mais difusa. O ventrículo direito e o átrio esquerdo também podem exibir diminuição do *strain*. Esses achados agregam valor prognóstico e podem predizer descompensação clínica futura com quadros de insuficiência cardíaca e arritmias. Estes são tanto piores

quanto exista fibrose miocárdica subjacente. Apesar de o padrão-ouro para esse diagnóstico ser a ressonância magnética, a técnica pode sugerir tal alteração.^{10,11}

A artéria aorta pode apresentar aumento de suas dimensões em porção proximal, também determinadas pelos depósitos. No entanto, a evolução para formas aneurismáticas, com necessidade de tratamento específico, é muito rara e, geralmente, está associada a outras patologias.¹²

Todos os achados aqui descritos devem chamar a atenção do ecocardiografista para a possibilidade de diagnóstico da CMPDAF e, em muitos casos, o clínico responsável pelo paciente precisa ser alertado no laudo final dessa hipótese diagnóstica. No entanto, a ecocardiografia não é suficiente para fechar o diagnóstico e a complementação da investigação com a ressonância magnética ou com outros métodos diagnósticos se faz necessária. A realização da genotipagem é imperativa para a determinação do ponto de alteração do genoma e para a classificação nas formas clássica ou de manifestação tardia (*late onset* ou forma cardíaca).^{13,14} A evolução dessas variantes não é semelhante a no primeiro caso os achados podem ser mais precoces e mais graves que na segunda situação. Por fim, o processo de acesso ao tratamento específico, no Brasil feito por via judicial, depende dessa informação.

Conflito de interesses

A autora declara não ter conflitos de interesse.

Referências

1. Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. α -Galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1995. p. 2741-84. v. 2.
2. Martins AM, Kyosen SO, Garrote J, Marques FM, Guilhem JG, Macedo E, et al. Demographic characterization of Brazilian patients enrolled in the Fabry Registry. *Genet Mol Res*. 2013;12(1):136-42. doi: 10.4238/2013.January.24.5
3. Miller JJ, Kanack AJ, Dahms NM. Progress in the understanding and treatment of Fabry disease. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2020;1864(1):129437. doi: 10.1016/j.bbagen.2019.129437
4. Chaves AV. Doença de Fabry: o que sabemos hoje. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2021 [citado 2022 Fev 9];31(2):198-206. Disponível em: <https://socesp.org.br/web-socesp/podcast-revista-socesp/revista-socesp-vol-31-n-02-doencas-raras-em-cardiologia-parte-ii/doenca-de-fabry-o-que-hoje-sabemos/>
5. Sirrs S, Bichet DG, Iwanochko M, Khan A, Moore D, Oudit G, et al. Canadian Fabry disease treatment guidelines. Canada; 2016 [cited 2022 Feb 9] Available at: <http://www.garrod.ca/wp-content/uploads/Canadian-FD-Treatment-Guidelines-2016.pdf>.
6. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology foundation task force on clinical expert consensus documents and the European Society of Cardiology committee for practice guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(9):1687-13.
7. Niemann M, Breunig F, Beer M, Herrmann S, Strotmann J, Hu K, et al. The right ventricle in Fabry disease: natural history and impact of enzyme replacement therapy. *Heart*. 2010;96(23):1915-9. doi: 10.1136/hrt.2010.204586
8. Ueno H, Yokota Y, Yokoyama M, Itoh H. Comparison of echocardiographic and anatomic measurements of the left ventricular wall thickness. *Kobe J Med Sci*. 1991;37(6):273-86. PMID: 1840115.
9. Mundigler G, Gaggli M, Heinze G, Graf S, Zehetgruber M, Lajic N, et al. The endocardial binary appearance ('binary sign') is an unreliable marker for echocardiographic detection of Fabry disease in patients with left ventricular hypertrophy. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(10):744-9. doi: 10.1093/ejehocardi/jer112
10. Shanks M, Thompson RB, Paterson ID, Putko B, Khan A, Chan A, et al. Systolic and diastolic function assessment in fabry disease patients using speckle-tracking imaging and comparison with conventional echocardiographic measurements. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(12):1407-14. doi: 10.1016/j.echo.2013.09.005
11. Pieroni M, Moon JC, Arbustini E, Barriales-Villa R, Camporeale A, Vujkovic AC, et al. Cardiac Involvement in Fabry Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(7):922-936. doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.024
12. Barbey F, Qanadli SD, Juli C, Brakch N, Palacek T, Rizzo E, et al. Aortic remodelling in Fabry disease. *Eur Heart J*. 2010;31(3):347-53. doi: 10.1093/eurheartj/ehp426
13. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab*. 2018;123(4):416-427. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.02.0
14. Yeung DF, Sirrs S, Tsang MY, Gin K, Luong C, Jue J, et al. Echocardiographic Assessment of Patients with Fabry Disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018;31(6):639-649.e2. doi: 10.1016/j.echo.2018.01.016
15. Seydelmann N, Wanner C, Störk S, Ertl G, Weidemann F. Fabry disease and the heart. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(2):195-204. doi: 10.1016/j.beem.2014.10.003