

Associação da Síndrome de Noonan, Miocárdio não Compactado, Cardiomiopatia Hipertrófica e Síndrome do QT Longo: Uma Série de Casos

Association of Noonan Syndrome, Noncompaction of the Myocardium, Hypertrophic Cardiomyopathy, and Long QT Syndrome: A Case Series

Anna Luisa de Melo Lula Lins Pimentel,¹ Érika Alves da Silva,¹  Marcelo Dantas Tavares de Melo,¹ Vera Maria Cury Salemi² 

Universidade Federal da Paraíba,¹ João Pessoa, PB – Brasil

Hospital Sírio Libanês,² São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Introdução: A síndrome de Noonan (SN) é uma doença genética rara caracterizada por manifestações como baixa estatura, pescoço alado, micrognatia e hipertelorismo. Embora a SN predisponha a distúrbios cardíacos, como a cardiomiopatia hipertrófica (CMH), sua associação com o miocárdio não compactado (MNC) é rara. O MNC é uma anomalia embriológica marcada por trabeculação excessiva e formação de recessos miocárdicos profundos, cuja apresentação clínica varia de assintomática a eventos tromboembólicos graves. Este estudo visa descrever as alterações e os desfechos cardiovasculares em portadores de SN e MNC acompanhados no serviço de cardiologia de um hospital brasileiro.

Metodologia: Trata-se de um estudo observacional, longitudinal e prospectivo, envolvendo o acompanhamento de três pacientes adultos com fenótipo de SN. Os pacientes foram avaliados por meio de ecocardiograma e ressonância magnética cardíaca (RMC). Dados como idade, sexo, histórico familiar, início dos sintomas e desfechos, como eventos tromboembólicos, transplante cardíaco (TxC) e óbito, foram analisados.

Resultados: Todos os três pacientes acompanhados (dois homens e uma mulher, irmã de um dos homens) apresentavam MNC com disfunção ventricular. A paciente do sexo feminino também apresentava síndrome do QT longo (SQTL). Todos desenvolveram trombo apical, sendo dois casos no ventrículo esquerdo (VE). A paciente do sexo feminino foi submetida a TxC, enquanto os dois homens faleceram após quadro de descompensação e evolução para choque cardiogênico.

Conclusão: Este estudo ressalta a necessidade de diagnóstico precoce e triagem familiar em pacientes com SN, visando à otimização do tratamento e à melhora prognóstica. Não há registro na literatura de associação de todas as patologias descritas em um mesmo paciente.

Palavras-chave: síndrome de Noonan; Miocárdio Ventricular Não Compactado Isolado; síndrome do QT longo.

Abstract

Background: The Noonan syndrome (NS) is a rare genetic disorder characterized by manifestations such as short stature, a webbed neck, micrognathia, and hypertelorism. Although NS predisposes to cardiac disorders such as hypertrophic cardiomyopathy (HCM), it has only rarely been associated with noncompaction cardiomyopathy (NCCM), an embryonic anomaly defined by excessive trabeculation and formation of deep myocardial recesses. The clinical presentation of NCCM ranges from asymptomatic to severe thromboembolic events. This study aims to describe cardiovascular changes and outcomes in patients with NS and NCCM followed at the cardiology department of a Brazilian hospital.

Methods: Observational, longitudinal, prospective follow-up of three adult patients with the NS phenotype. All underwent echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging (CMR). Data such as age, sex, family history, symptom onset, and outcomes of interest, such as thromboembolic events, heart transplantation (HTx), and death, were analyzed.

Results: All three patients followed (one male-female sibling pair and one unrelated male) had NCCM with ventricular dysfunction. The female patient also had the long QT syndrome (LQTS). All developed apical thrombi, in the left ventricle in two cases. The female patient underwent successful HTx, while the two males died after decompensation of heart failure (HF) progressing to cardiogenic shock.

Correspondência: Marcelo Tavares •

Universidade Federal da Paraíba. Cidade Universitária, sn, Conj. Pres. Castelo Branco III. CEP: 58051-900. João Pessoa, PB – Brasil

E-mail: marcelo_dtm@yahoo.com.br

Artigo recebido em 25/10/2024; revisado em 28/10/2024; aceito em 28/10/2024.

Editor responsável pela revisão: Marcelo Tavares

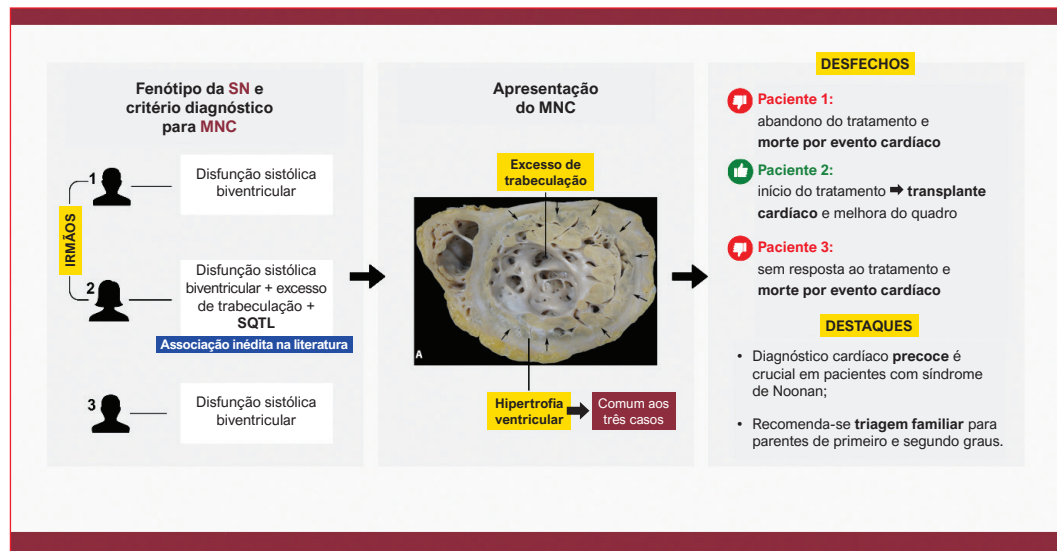
DOI: <https://doi.org/10.36660/abcimg.20240107>

Conclusion: This case series highlights the need for early diagnosis and family screening of patients with NS to optimize treatment and improve prognosis. There is no prior record in the literature of the association of all conditions described herein in the same patient.

Keywords: Noonan Syndrome; Isolated Noncompaction of the Ventricular Myocardium; Long QT Syndrome.

Full texts in English - <https://www.abcmaging.org/>

Figura Central: Associação da Síndrome de Noonan, Miocárdio Não Compactado, Cardiomiopatia Hipertrófica e Síndrome do QT Longo: Uma Série de Casos



Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc. 2025;38(1):e20240107

SN: síndrome de Noonan; MNC: miocárdio não compactado; SQT: síndrome do QT longo.

Introdução

A síndrome de Noonan (SN) é uma condição genética rara, predominantemente autossômica, marcada por características fenotípicas distintas, incluindo baixa estatura, pescoço alado, hipertelorismo, micrognatia, orelhas de implantação baixa e pectus carinatum.^{1,2} A SN está frequentemente associada a cardiopatias, como cardiomiopatia hipertrófica (CMH), arritmias e distúrbios de condução, tendo sido associada uma única vez, em 2016, ao miocárdio não compactado (MNC).^{2,3} O MNC é um distúrbio embriológico complexo, caracterizado por uma trabeculação excessiva do miocárdio, resultando na formação de recessos ventriculares profundos que se enchem de sangue. A clínica do MNC pode variar desde casos assintomáticos a complicações tromboembólicas graves.⁴ O critério diagnóstico dessa cardiomiopatia (CMP) ainda não está completamente estabelecido. A utilização do ecocardiograma e da ressonância magnética cardíaca (RMC) é amplamente difundida, especialmente com base nos critérios de Zurique, descritos por Jenni et al. em 2001, e nos critérios de Petersen.⁴⁻⁶

A prevalência de problemas cardíacos em adultos com SN não está bem estudada, mas sabe-se que esses indivíduos são afetados pela morbidade de múltiplos órgãos, o que demanda conhecimento médico especializado para eventos

graves advindos das causas mais prevalentes.² Este estudo tem como objetivo descrever três casos clínicos de pacientes acometidos simultaneamente por SN, CMH e MNC, sendo dois deles irmãos, todos atendidos no ambulatório de cardiologia de um hospital público brasileiro. Um dos pacientes também apresentava síndrome do QT longo (SQT), uma condição que compromete a repolarização ventricular, configurando uma associação inédita na literatura entre SN, MNC e SQT.⁷ Além disso, foram analisados os desfechos de cada caso, a fim de destacar similaridades e particularidades, considerando a raridade e heterogeneidade dessa combinação. Frente à crescente necessidade de elucidar as interações entre genótipo e fenótipo na SN, este relato também ressalta a importância do diagnóstico precoce de anomalias cardíacas, essencial para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida desses pacientes. Optou-se por uma descrição detalhada de todos os indivíduos devido às suas particularidades.

Metodologia

Foi realizado um estudo observacional, longitudinal e prospectivo a partir do acompanhamento do caso de três pacientes adultos portadores de SN, atendidos em Hospital Quaternário.

Além da anamnese e do exame físico detalhados para coleta de dados clínicos, os pacientes foram submetidos a exames complementares para avaliação cardiovascular e de possíveis complicações, como radiografia de tórax, eletrocardiograma, Holter de 24 horas, ecocardiograma transtorácico e RMC, sendo os dois últimos os métodos de imagem preferenciais para a avaliação do MNC. No ecocardiograma – método inicial mais comumente utilizado –, a suspeita diagnóstica é avaliada por meio da investigação de critérios como os de Jenni, que comparam a proporção entre as camadas compactada (C) e não compactada (NC) do miocárdio, com medições realizadas durante a sístole, sendo uma razão NC/C > 2 considerada diagnóstica.⁵ A RMC auxilia na melhor definição espacial, visualização de trabéculas e de possíveis trombos, especialmente quando localizados no ápice. Na RMC, o critério de Petersen determina como diagnóstica uma relação entre MNC e miocárdio compactado (NC/C) > 2,3.⁶ O diagnóstico de SQT foi realizado por meio de eletrocardiograma e Holter de 24 horas. Para confirmação das alterações encontradas, todos os exames foram reavaliados por um segundo especialista com experiência.

Os dados de interesse incluíram idade, sexo, histórico patológico pregresso, histórico familiar, início dos sintomas cardíacos, medicações em uso no momento, resultado dos exames complementares e desfechos clínicos, como desenvolvimento ou descompensação de insuficiência cardíaca (IC), eventos tromboembólicos, eventos cardiogênicos, transplante cardíaco (TxC) e óbito.

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local sob o Protocolo n.º 0103/09. Os três participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), em conformidade com a Resolução 466/2012.

Resultados

Apresentação dos casos

Caso 1:

Paciente do sexo masculino, 26 anos, apresentava diagnóstico de CMP dilatada de etiologia ainda a esclarecer. Os sintomas iniciaram-se há 5 anos, com edema de membros inferiores, palpitações e dispneia progressiva. Negava dor torácica, síncope ou dispneia paroxística noturna. História prévia de tromboembolismo pulmonar (TEP) e fenótipo positivo para SN (pescoço alado, hipertelorismo, micrognatia, baixa implantação das orelhas e criptorquidia à direita). Histórico familiar de irmã com cardiopatia de etiologia indefinida e mesmo fenótipo. Pais saudáveis e não consanguíneos, sem outros casos na família. Negava hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), dislipidemia (DLP), etilismo, tabagismo ou uso de drogas ilícitas. Medicamentos em uso há 6 meses: marevan, carvedilol, losartana, espironolactona e furosemda.

Na primeira consulta, o exame físico demonstrou que o paciente estava em bom estado geral, normocorado, hidratado, afebril e sem dispneia em repouso. À avaliação cardiovascular, notou-se presença de turgência jugular quando

deitado, ritmo cardíaco regular em dois tempos e sopro sistólico em foco mitral ++/4+. Seus sinais vitais revelavam frequência cardíaca (FC) de 60 bpm e pressão arterial (PA) de 100 x 80 mmHg. A frequência respiratória (FR) era normal, e a ausculta pulmonar não apresentava ruídos adventícios. As extremidades estavam quentes, bem perfundidas, porém com edema de membros inferiores ++/4+.

Os exames complementares incluíram radiografia de tórax, que evidenciava aumento da área cardíaca, e eletrocardiograma, que mostrava sobrecarga biventricular e bloqueio atrioventricular de primeiro grau. O Holter de 24 horas detectou episódios de taquicardia ventricular não sustentada (TVNS). O ecocardiograma revelava disfunção sistólica biventricular importante, hipertensão pulmonar, insuficiência valvar mitral discreta e tricúspide de grau moderado, além de imagem sugestiva de trombo apical no ventrículo direito (VD). A RMC confirmava comprometimento sistólico biventricular (fração de ejeção do ventrículo esquerdo [FEVE]: 0,25 e fração de ejeção do VD [FEVD]: 0,21), com aumento da espessura miocárdica, além de critérios para MNC (relação MNC e miocárdio compactado - NC/C: 2,7) (Figura 1).

O paciente apresentou melhora inicial dos sintomas, mas interrompeu o seguimento por 2 anos. Ao retornar, foi internado por IC descompensada, em estado geral regular, descorado e com má perfusão periférica, apresentando anasarca, palpitações e dispneia em repouso. Ao exame cardiovascular, detectou-se turgência jugular em posição sentada, bulhas hipofonéticas e ritmo cardíaco regular em dois tempos. Os sinais vitais revelavam FC de 88 bpm e PA de 90 x 60 mmHg. A FR era de 30 irpm, e a ausculta pulmonar revelava estertores em bases. Os exames complementares mostraram insuficiência renal aguda e leucocitose. Durante a internação, foi levantada nova suspeita de TEP, que foi descartada por angiotomografia de tórax. Em 36 horas, evoluiu para choque cardiogênico, apesar do uso de drogas vasoativas em altas doses, medidas para choque séptico e uso de balão intra-aórtico. Apresentou parada cardiorrespiratória em atividade elétrica sem pulso (AESP) e óbito.

O exame de necropsia confirmou o fenótipo de Noonan e doença miocárdica compatível com MNC. Foram descritas extensas áreas de fibrose intramural em miocárdio ventricular e trombos em átrio direito (Figura 2). Havia alterações secundárias à IC congestiva nos pulmões (congestão passiva pulmonar, dilatação do tronco da artéria pulmonar), fígado e baço (congestão passiva crônica hepática e esplênica, necrose hepática centrolobular), além de anasarca (ascite, derrame pleural e derrame pericárdico). Fenômenos tromboembólicos também foram identificados (trombo em organização na aurícula direita e na parede posterior do átrio direito, infartos cicatrizados corticais em ambos os rins, múltiplos infartos esplênicos e petéquias cutâneas), assim como presença de dano alveolar difuso e hemorragia maciça em ambos os pulmões.

Caso 2:

Paciente do sexo feminino, 33 anos, procurou atendimento após o óbito do irmão (caso anterior) para rastreio de CMP. Referia palpitações esporádicas como único sintoma. História pregressa de infertilidade e fenótipo de SN (Figura 3). Histórico

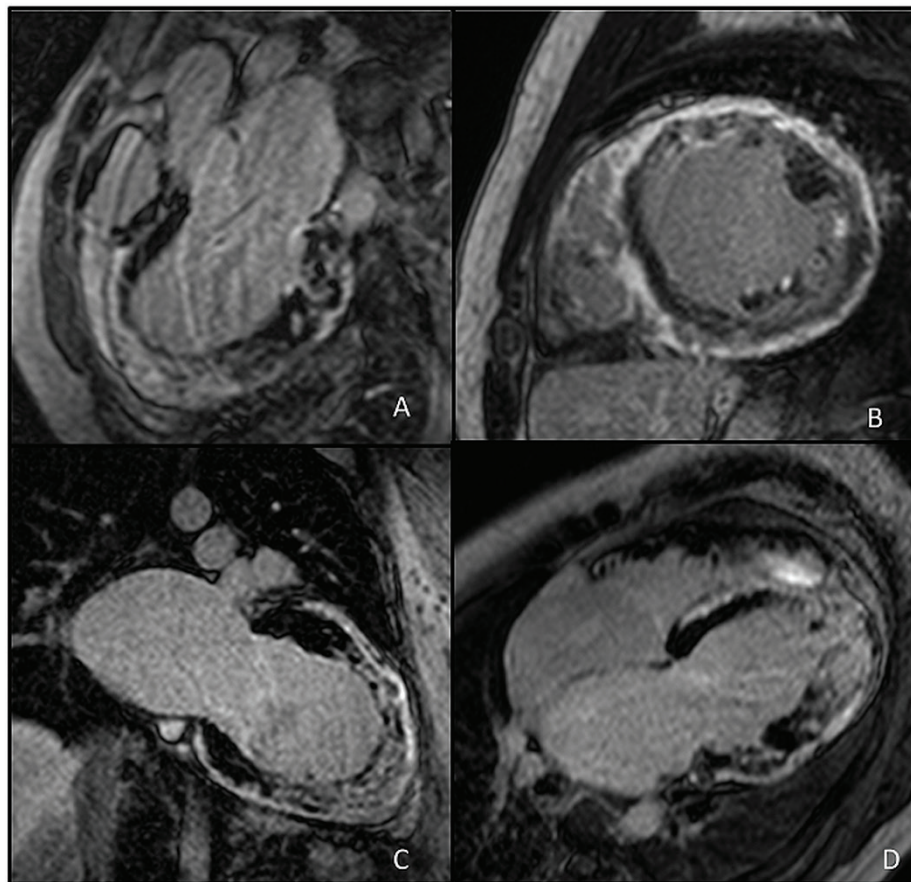


Figura 1 – RMC do paciente 1 com realce tardio demonstrando hiper-realce difuso das trabeculações proeminentes do ventrículo esquerdo (VE), sugerindo fibrose. Este paciente apresentou sobreposição entre os achados de CMH e MNC.

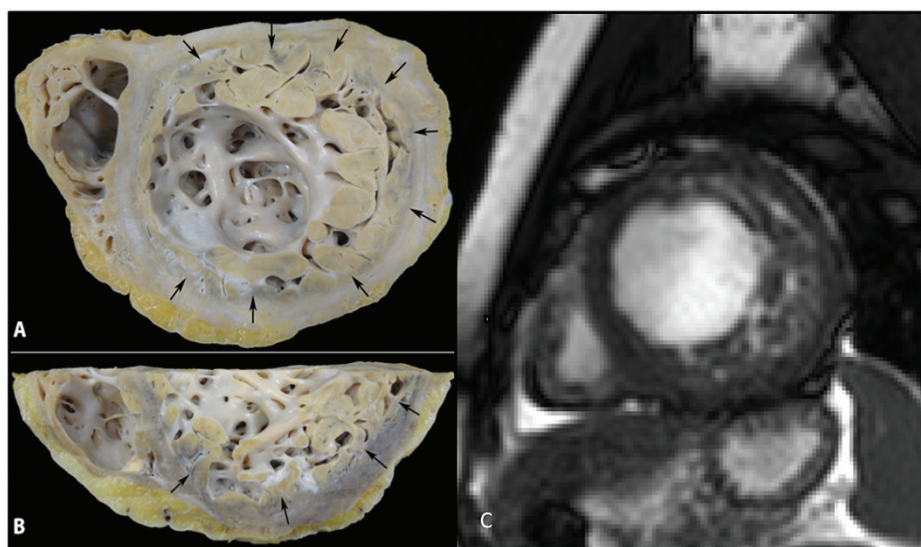


Figura 2 – Seções transversais (A) e coronal (B) através dos ventrículos cardíacos do paciente 1 mostrando vistas apicais da cavidade ventricular esquerda com trabeculações polipoides e anastomosantes (setas) da camada subendocárdica. Imagens de cine-RMC em eixo curto (C) do mesmo paciente, mostrando a sobreposição entre os achados de CMH e MNC.



Figura 3 – Fotos da paciente 2 (A e B) mostrando pescoço alado, orelhas de implantação baixa, pectus carinatum, escoliose e micrognatia.

familiar semelhante ao do irmão, já descrito acima. Negava HAS, DM, DLP, etilismo, tabagismo ou uso de drogas ilícitas. Sem uso diário de medicações. No exame físico da primeira consulta, demonstrou-se em bom estado geral, normocorada, hidratada, afebril, sem dispneia em repouso. À avaliação cardiovascular, notou-se ritmo cardíaco regular em dois tempos, sopro sistólico em foco mitral $+4+$ e ausência de turgência jugular. Seus sinais vitais revelavam FC de 72 bpm e PA de 110 x 80 mmHg. Sua FR era normal, a ausculta pulmonar não apresentava ruídos adventícios, e as extremidades estavam quentes, bem perfundidas e sem edemas.

O aumento da área cardíaca e a congestão pulmonar foram evidenciados na radiografia de tórax (Figura 4).

O eletrocardiograma em ritmo sinusal mostrou sinais de sobrecarga biatrial, do VD e hipertrofia septal (Figura 5). O Holter de 24 horas evidenciou intervalo QT prolongado, além de um episódio de TVNS. A RMC descreveu hipertrofia ventricular importante (septo com espessura de 17 mm e parede lateral de 16 mm), em associação com exuberante trabeculação em paredes anterior, lateral e inferior, com alterações compatíveis com MNC (NC/C: 2,4). Observou-se também dilatação da artéria pulmonar, das veias cavas e hepáticas, além de trombo apical no VE (Figura 6).

A paciente apresentou melhora das palpitações após o início de terapia com marevan, carvedilol e enalapril. Após 7 meses, ela apresentou quadro de mal-estar, parestesia na face e hemicorpo direito, associado a dor súbita no membro inferior esquerdo. Procurou o serviço de urgência, onde foi diagnosticada com acidente isquêmico transitório, com envolvimento de múltiplos segmentos cerebrais e imagem que sugeria suboclusão do segmento proximal da artéria cerebral média esquerda (Figura 7). Foi submetida a trombólise química, sem déficit motor ou cognitivo residual. Durante a mesma hospitalização, foi realizada arteriografia no membro inferior esquerdo, que confirmou oclusão arterial aguda em artéria femoral esquerda, com indicação e realização de trombectomia cirúrgica. Após a resolução desse quadro, a paciente apresentou descompensação de IC, novos episódios de TVNS e QT longo, sendo implantado cardiodesfibrilador. Ela seguiu em acompanhamento por 1 ano com internações frequentes por IC descompensada, a despeito da otimização terapêutica, sendo indicado TxC. Atualmente, a paciente segue estável, em acompanhamento ambulatorial.

Caso 3:

Paciente do sexo masculino, 24 anos, com histórico de CMP de etiologia indeterminada, diagnosticada aos 3 anos.

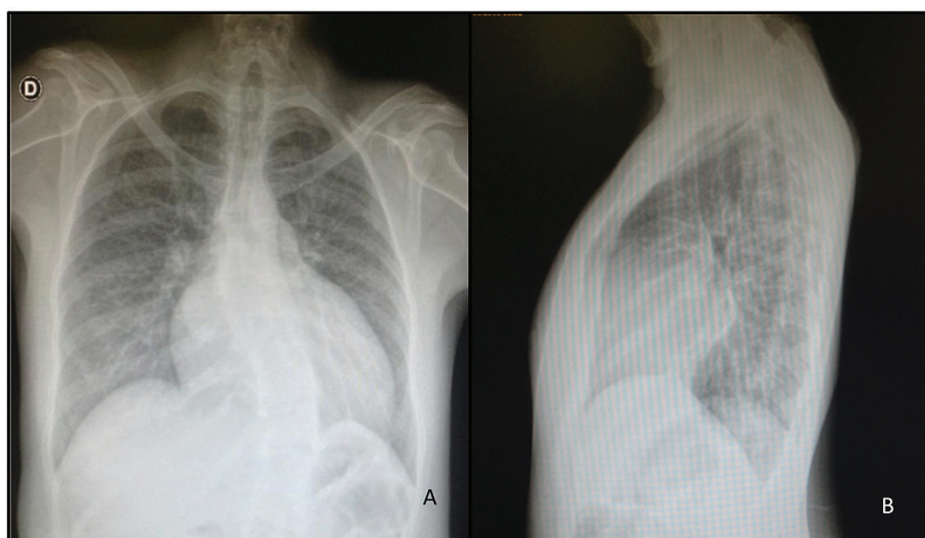


Figura 4 – Paciente 2 - Radiografia de tórax em padrão anteroposterior (A) e perfil (B) mostrando pectus carinatum, escoliose, cardiomegalia e congestão pulmonar.

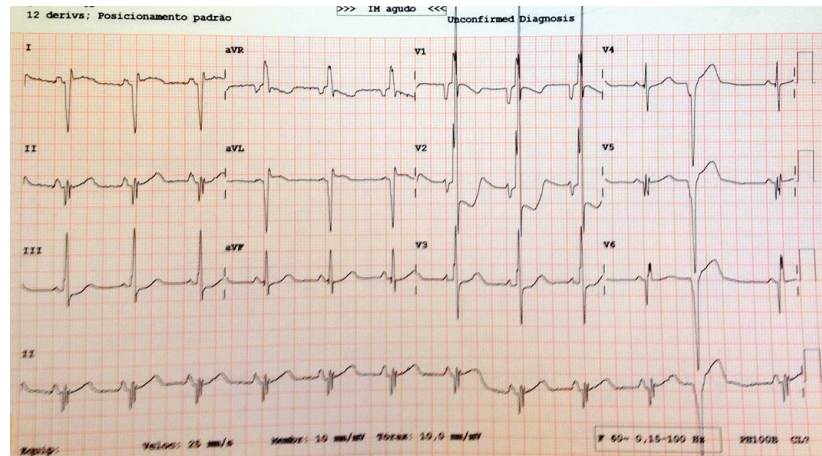


Figura 5 – Eletrocardiograma de 12 derivações em ritmo sinusal, mostrando sobrecarga biatrial e de VD, além de grave hipertrofia septal.

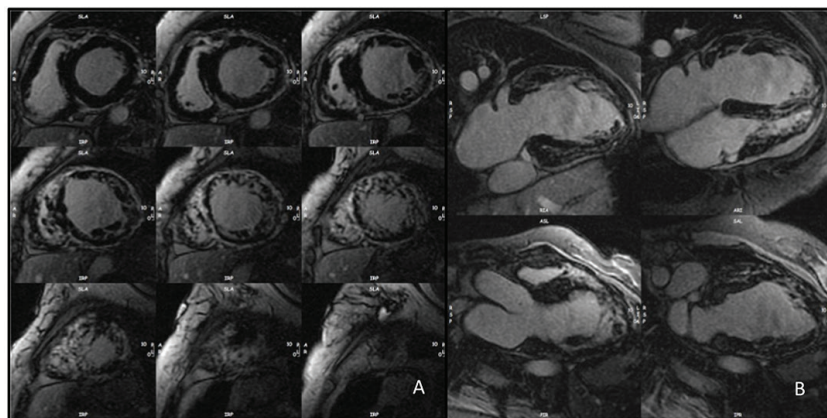


Figura 6 – RMC - Hipertrofia ventricular grave associada à exacerbação da trabeculação anterior, lateral e inferior (relação NC/C: 2,4), VE dilatado com um grau significativo de disfunção sistólica (EF: 0,20). Presença de padrão de realce tardio não isquêmico. Trombo no ápice do VE.

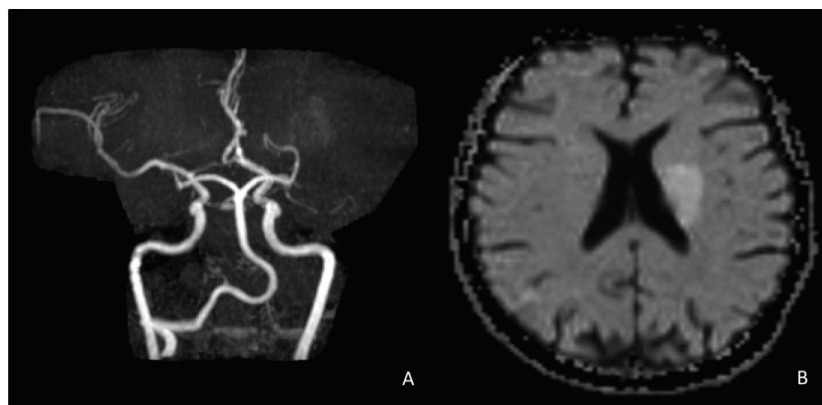


Figura 7 – Ressonância magnética de crânio: acidente vascular cerebral isquêmico mostrando envolvimento de múltiplos segmentos cerebrais. Imagem sugerindo suboclusão da porção proximal da artéria cerebral média esquerda (A). Comprometimento periventricular, cápsula interna, parte do corpo caudado, porção posterior do putâmen e região subinsular à esquerda (B).

Artigo Original

Apresentava boa evolução quando, aos 20 anos, houve piora da classe funcional, com sucessivas internações por descompensação. Possuía fenótipo para SN (baixa estatura, pescoço alado, hipertelorismo, micrognatia e orelhas de implantação baixa), sem outros casos relatados na família. Pais saudáveis, não consanguíneos. Não apresentava retardo neuropsicomotor. Negava HAS, DM, DLP, etilismo, tabagismo ou uso de drogas ilícitas. Estava em uso de bisoprolol, ivabradina, captopril, furosemida, espironolactona, hidroclorotiazida e marevan. Encaminhado ao serviço para internação por descompensação de IC, apresentava dispneia em repouso, ortopneia, dispneia paroxística noturna e dor em hipocôndrio direito. Negava palpitações, dor torácica ou síncope.

O exame físico na primeira consulta demonstrou que o paciente estava em mal estado geral, hipocorado (+/+/+), hidratado, afebril e apresentava dispneia em repouso. À avaliação cardiovascular, notou-se ritmo cardíaco regular em dois tempos, sopro sistólico em foco mitral +/4+ e turgência jugular na posição sentada. Os sinais vitais revelavam FC de 72 bpm e PA de 80 x 50 mmHg. Sua FR estava aumentada (29 irpm), e a ausculta pulmonar apresentava estertores bibasais. As extremidades estavam frias, com má perfusão periférica e edema de membros inferiores (+ + +/4+).

A radiografia de tórax evidenciou aumento da área cardíaca. O eletrocardiograma descrevia sobrecarga biatrial e de VD. O Holter de 24 horas mostrava presença de TVNS. O ecocardiograma transtorácico demonstrou aumento da

espessura miocárdica compatível com CMH, disfunção sistólica biventricular importante, disfunção diastólica do VE importante com padrão restritivo (Figura 8), hipertensão pulmonar e imagem sugestiva de trombo apical no VE. A RMC confirmou comprometimento sistólico biventricular (FEVE: 0,24 e FEVD: 0,28), aumento da espessura miocárdica e critérios para MNC (relação NC/C: 3,4), além de mostrar a presença de áreas de realce tardio mesocárdico médio-apical e epicárdico circunferencial.

Durante a internação, o paciente evoluiu com broncopneumonia, tamponamento cardíaco por derrame pericárdico (que necessitou de drenagem), insuficiência renal aguda e choque misto (cardiogênico e séptico), falecendo após 62 dias de internação.

Análise dos achados em comum

Todos os pacientes possuíam o fenótipo da SN e apresentavam critério diagnóstico para MNC. Entre os três pacientes, uma era do sexo feminino e dois eram do sexo masculino (66,6%), com média de idade de 27,6 anos (desvio-padrão [DP] = 3,8). A paciente do sexo feminino era irmã de um dos indivíduos do sexo masculino, sendo este o único caso de histórico familiar positivo para SN e/ou CMP no estudo; nenhum dos pais era consanguíneo. Todos os pacientes tinham diagnóstico prévio de CMP, com um deles diagnosticado aos 3 anos de idade. Os sintomas encontrados foram dispneia (n = 2), dispneia paroxística noturna (n = 1), palpitações (n = 2), edema de membros inferiores (n = 2) e anasarca (n = 1). Nenhum paciente referiu HAS, DM, DLP, etilismo,

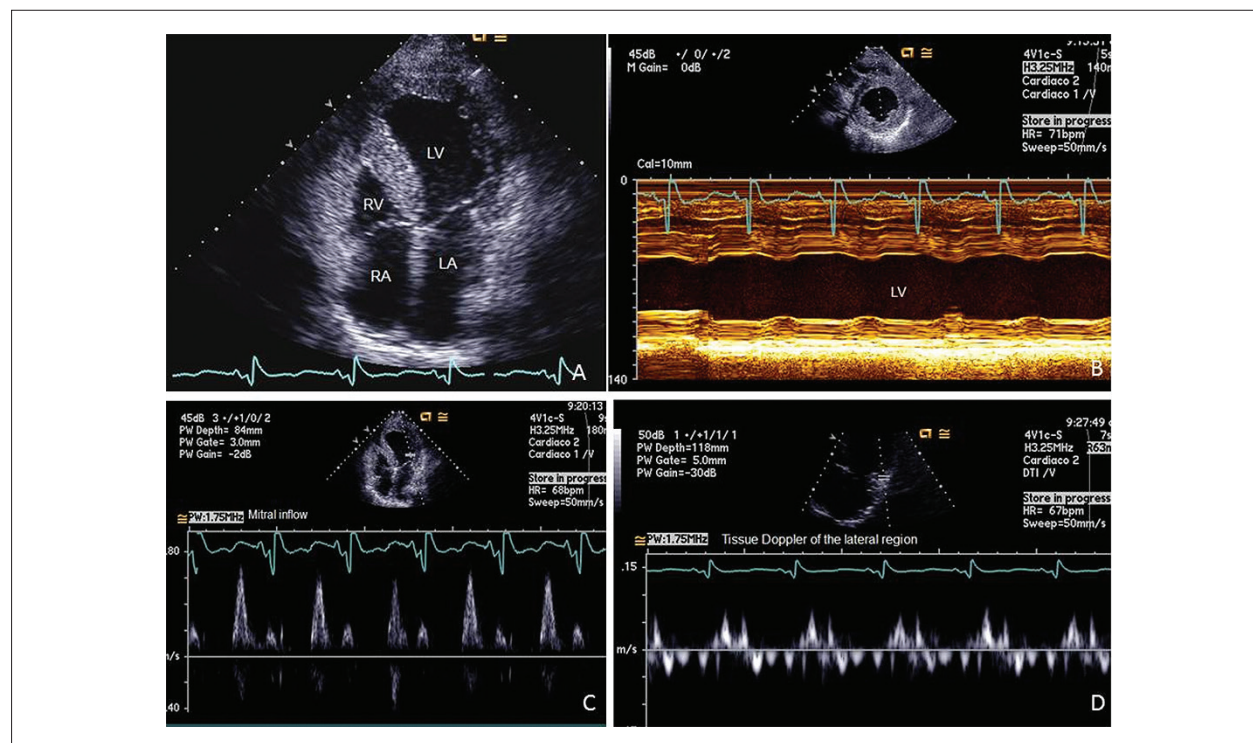


Figura 8 – Ecocardiograma transtorácico bidimensional e modo M mostrando hipertrofia biventricular e trabeculações do VE (A e B) e padrão de disfunção diastólica restritiva (C e D).

tabagismo e/ou uso de drogas ilícitas. O exame físico destacou ritmo cardíaco regular em dois tempos, sopro sistólico em foco mitral e turgência jugular em posição sentada em todos os indivíduos, além de bulhas hipofonéticas ($n = 1$).

Nos exames complementares, a radiografia de tórax evidenciou aumento da área cardíaca em 100% dos casos ($n = 3$). O eletrocardiograma revelou sobrecarga biventricular e bloqueio atrioventricular de primeiro grau em um paciente ($n = 1$); ritmo sinusal com sinais de sobrecarga biatrial ($n = 1$); sobrecarga biatrial sem ritmo sinusal destacado ($n = 1$); sobrecarga do VD ($n = 2$); e hipertrofia septal ($n = 1$). Todos os indivíduos apresentaram TVNS no Holter de 24 horas, enquanto um deles apresentou também intervalo QT prolongado. O ecocardiograma foi realizado em apenas dois pacientes, constatando disfunção sistólica biventricular importante ($n = 2$), disfunção do VE com padrão restritivo ($n = 1$), hipertensão pulmonar ($n = 2$), insuficiência valvar mitral ($n = 1$) e insuficiência tricúspide ($n = 1$). Todos os pacientes apresentaram imagem sugestiva de trombo apical, com dois confirmados por ecocardiograma e outro por RMC, sendo dois localizados no VE e um no VD.

A RMC apresentou aumento da espessura miocárdica em 100% dos casos ($n = 3$), com uma média de relação MNC e miocárdio compactado de 2,8 (DP = 0,4). Um dos pacientes evidenciava trabeculação excessiva nas paredes anterior, lateral e inferior do coração.

Todos os pacientes apresentaram quadro de IC ($n = 3$) com descompensação. A congestão pulmonar esteve presente em dois casos, assim como o derrame pericárdico. O tratamento farmacológico foi implementado para todos os pacientes, resultando em abandono de tratamento ($n = 1$) e resposta inadequada ao tratamento ($n = 2$). A manifestação de eventos tromboembólicos aconteceu em 66,6% dos casos ($n = 2$), sob forma de TEP ($n = 1$) e acidente isquêmico transitório ($n = 1$). Os principais desfechos incluíram implante de cardiodesfibrilador com posterior TxC ($n = 1$) e óbito por choque cardiogênico ($n = 2$). A paciente submetida a TxC apresentou melhora significativa do quadro.

Discussão

A SN é uma desordem genética autossômica dominante com grande variabilidade de apresentações fenotípicas, incluindo baixa estatura, pescoço alado, dismorfismo facial, retardo puberal e anomalias esqueléticas e do sistema cardiovascular. Sua incidência varia entre 1:1.000 até 1:2.500 nascidos vivos, sendo a segunda síndrome genética mais associada a defeitos cardíacos.^{1,2,8} Apesar de as alterações clínicas ainda não serem totalmente compreendidas, as manifestações cardiovasculares são frequentemente encontradas nos pacientes, sendo a estenose pulmonar a mais comum, o que destaca a importância de seguimento cardiológico na vida adulta.^{2,8,9} Desfechos similares aos do nosso estudo foram encontrados em uma coorte desenvolvida por Shaw et al., com 112 indivíduos seguidos por 12 anos; 19% deles desenvolveram CMH, com um indivíduo submetido à TxC e três mortes registradas por infarto do miocárdio associado à CMH.¹⁰ A associação entre a SN e o MNC é muito rara, tendo sido relatada apenas por Nakamura et al.

em modelos de ratos em 2007 e por Sun et al. em 2016, em uma criança de 12 anos.^{3,11} As cardiopatias são o fator de pior prognóstico nos pacientes com SN, sendo as mais relacionadas à mortalidade. Isso foi demonstrado nos três casos citados, em que a causa mortis dos dois pacientes do sexo masculino foi choque cardiogênico, enquanto a paciente do sexo feminino evoluiu para TxC.²

A American Heart Association considera o MNC uma desordem genética, com grande variabilidade genotípica e fenotípica.¹² Já foram identificados alguns genes associados à condição, como MYH7, TNNT2, TNNI3 e ACTC, sendo aqueles associados a defeitos na gênese das proteínas dos sarcômeros os mais comuns.¹³⁻¹⁶ O MNC é caracterizado pela parada da compactação miocárdica durante a embriogênese, com formação de variados graus de trabeculação, gerando trabéculas e recessos profundos que predisõem à formação de trombos e a consequentes eventos embólicos. A RMC é o método de escolha para o diagnóstico, em avaliação conjunta com o ecocardiograma.^{5,6,17} Na imagem, o VE apresenta espessamento da parede miocárdica com duas camadas distintas: uma camada epicárdica fina e compacta (C) e uma camada endocárdica espessa e não compacta (NC), preenchida por sangue da cavidade ventricular. De acordo com o critério de Petersen, uma relação NC/C > 2,3 confirma o diagnóstico.⁶ Tal cardiopatia costuma evoluir com disfunção da microcirculação e disfunção sistólica ventricular. Além disso, pode estar associada a outras anomalias genéticas como a anomalia de Ebstein, valva bicúspide, CMH, defeitos septais e desordens neuromusculares (como a síndrome de Barth e a síndrome de Becker).^{1,2,18} Conforme relatado, o acometimento de outros familiares pode ocorrer, com prevalência variando de 18 a 50% na literatura, o que sustenta a importância da triagem familiar.^{13,18}

A CMH é a CMP mais prevalente (1:500), resultante de uma herança genética autossômica dominante que leva ao espessamento das paredes miocárdicas, normalmente com função inicialmente preservada.¹⁹ Pesquisas recentes demonstram alterações genéticas similares nos sarcômeros e beta-miosinas de cadeia pesada em pacientes com CMH e MNC, como a mutação MYH7 L620P, sugerindo que possa haver um *overlapping* genético nas diferentes apresentações dessas duas CMPs, o que parece estar de acordo com os casos apresentados em nosso estudo.¹³⁻¹⁶ A literatura descreve alguns casos de associação dessas duas doenças em um mesmo indivíduo ou separadamente em diferentes membros de uma mesma família, como filhos de pacientes com MNC que apresentam CMH ou sobreposição de ambas as doenças e vice-versa.^{15,20}

A SQT afeta a repolarização ventricular, levando a arritmias graves, como *torsades de pointes* e fibrilação ventricular, com um risco elevado de morte súbita. Embora possa ser causada por interações medicamentosas ou mutações genéticas – como a mutação KCNQ1 –, a sua associação com MNC é rara, tornando a triagem genética essencial para diagnóstico e intervenção.^{7,21} Até a publicação deste estudo, a associação entre SN, MNC e SQT não havia sido relatada.

A sintomatologia referida pelos pacientes do nosso estudo foi semelhante àquela encontrada na literatura sobre o MNC, como dispnéia, dor torácica e sinais de IC.¹⁸ Os exames de

imagem que demonstram áreas de preenchimento tardio já foram destacados como um critério para a inserção preventiva de cardiodesfibrilador implantável, um desfecho inicialmente encontrado em um dos pacientes do estudo.¹⁷ A literatura mostra que a mortalidade e a necessidade de transplante em MNC isolado são similares às observadas na CMP idiopática. No entanto, os casos deste estudo apresentaram quadros de MNC associados à SN e outras cardiopatias, com maiores complicações e pior prognóstico. A associação de todas essas doenças não foi previamente relatada na literatura.

Conclusão

Descrevemos os casos de três pacientes com SN e CMP NC com disfunção importante e outras patologias associadas, sendo dois deles irmãos. A associação de todas as patologias relatadas em um único paciente não havia sido descrita na literatura até o momento. Ressaltamos a importância do rastreamento precoce de cardiopatias em pacientes com SN. A triagem familiar deve ser indicada em todos os familiares de primeiro e segundo graus. O diagnóstico e tratamento precoces podem melhorar o prognóstico desses indivíduos.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Tavares M, Salemi VMC; obtenção de dados: Pimentel ALL, Tavares M; análise e interpretação dos dados: Pimentel ALL, Tavares M, Silva

EA, Salemi VMC; obtenção de financiamento: Salemi VMC; redação do manuscrito: Pimentel ALL, Tavares M, Silva EA; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Pimentel ALL, Silva EA.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Marcelo Dantas Tavares de Melo pelo Incor - USP.

Aprovação Ética e Consentimento Informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Análise de Projetos de Pesquisa-CAPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sob o número de protocolo 0103/09. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Mendez HM, Opitz JM. Noonan Syndrome: A Review. *Am J Med Genet.* 1985;21(3):493-506. doi: 10.1002/ajmg.1320210312.
2. Smpokou P, Tworog-Dube E, Kucherlapati RS, Roberts AE. Medical Complications, Clinical Findings, and Educational Outcomes in Adults with Noonan Syndrome. *Am J Med Genet A.* 2012;158A(12):3106-11. doi: 10.1002/ajmg.a.35639.
3. Sun XL, Zhao JX, Chen XJ, Zeng Z, Chen YC, Zhang Q. A Unique Case of a 12-Year-Old Boy with Noonan Syndrome Combined with Noncompaction of the Ventricular Myocardium. *Int Heart J.* 2016;57(2):258-61. doi: 10.1536/ihj.15-343.
4. Gerecke BJ, Engberding R. Noncompaction Cardiomyopathy-History and Current Knowledge for Clinical Practice. *J Clin Med.* 2021;10(11):2457. doi: 10.3390/jcm10112457.
5. Jenni R, Oechslin E, Schneider J, Jost CA, Kaufmann PA. Echocardiographic and Pathoanatomical Characteristics of Isolated Left Ventricular Non-Compaction: A Step Towards Classification as a Distinct Cardiomyopathy. *Heart.* 2001;86(6):666-71. doi: 10.1136/heart.86.6.666.
6. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, Robson MD, Francis JM, Anderson RH, et al. Left Ventricular Non-Compaction: Insights from Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(1):101-5. doi: 10.1016/j.jacc.2005.03.045.
7. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Tzivoni D, Locati EH, MacCluer J, et al. The Long QT Syndrome. Prospective Longitudinal Study of 328 Families. *Circulation.* 1991;84(3):1136-44. doi: 10.1161/01.cir.84.3.1136.
8. Prendiville TW, Gauvreau K, Tworog-Dube E, Patkin L, Kucherlapati RS, Roberts AE, et al. Cardiovascular Disease in Noonan Syndrome. *Arch Dis Child.* 2014;99(7):629-34. doi: 10.1136/archdischild-2013-305047.
9. van der Burgt I. Noonan Syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:4. doi: 10.1186/1750-1172-2-4.
10. Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, Jeffery S, Patton MA. The Natural History of Noonan Syndrome: A Long-term Follow-up Study. *Arch Dis Child.* 2007;92(2):128-32. doi: 10.1136/adc.2006.104547.
11. Nakamura T, Colbert M, Krenz M, Molkenin JD, Hahn HS, Dorn GW 2nd, et al. Mediating ERK 1/2 Signaling Rescues Congenital Heart Defects in a Mouse Model of Noonan Syndrome. *J Clin Invest.* 2007;117(8):2123-32. doi: 10.1172/JCI30756.
12. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2006;113(14):1807-16. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287.
13. Oechslin E, Jenni R. Left Ventricular Non-compaction Revisited: A Distinct Phenotype with Genetic Heterogeneity? *Eur Heart J.* 2011;32(12):1446-56. doi: 10.1093/eurheartj/ehq508.
14. Klaassen S, Probst S, Oechslin E, Gerull B, Krings G, Schuler P, et al. Mutations in Sarcomere Protein Genes in Left Ventricular Noncompaction. *Circulation.* 2008;117(22):2893-901. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.746164.
15. Laaroussi L, Halima AN, Boukhris M, Addad F, Kachboursa S. Left Ventricular Non-compaction Associated with Hypertrophic Cardiomyopathy in the Same Patient. *Kardiol Pol.* 2017;75(4):397. doi: 10.5603/KP.2017.0064.
16. Lorca R, Martín M, Gómez J, Santamarta E, Morís C, Reguero JJ, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy and Left Ventricular Non-compaction: Different Manifestations of the Same Cardiomyopathy Spectrum? *Int J Cardiol.* 2015;190:26-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.04.138.

17. Zuccarino F, Vollmer I, Sanchez G, Navallas M, Pugliese F, Gayete A. Left Ventricular Noncompaction: Imaging Findings and Diagnostic Criteria. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;204(5):W519-30. doi: 10.2214/AJR.13.12326.
18. Rosa LV, Salemi VMC, Alexandre LM, Mady C. Miocardiopatia não compactada: uma visão atual. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(1):13-9. doi: 10.1590/S0066-782X2011000900021.
19. Iio C, Ogimoto A, Nagai T, Suzuki J, Inoue K, Nishimura K, et al. Association between Genetic Variation in the SCN10A Gene and Cardiac Conduction Abnormalities in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Int Heart J*. 2015;56(4):421-7. doi: 10.1536/ihj.14-411.
20. Hoedemaekers YM, Caliskan K, Michels M, Frohn-Mulder I, van der Smagt JJ, Pfefferkorn JE, et al. The Importance of Genetic Counseling, DNA Diagnostics, and Cardiologic Family Screening in Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010;3(3):232-9. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.109.903898.
21. Nakashima K, Kusakawa I, Yamamoto T, Hirabayashi S, Hosoya R, Shimizu W, et al. A Left Ventricular Noncompaction in a Patient with Long QT Syndrome Caused by a KCNQ1 Mutation: A Case Report. *Heart Vessels*. 2013;28(1):126-9. doi: 10.1007/s00380-012-0235-8.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons