

Cardiomiopatia Hipertrófica: Como Realizar uma Análise Diagnóstica e Prognóstica em 2022. Dividir para Tratar Melhor?

How to Perform a Diagnostic and Prognostic Analysis of Hypertrophic Cardiomyopathy in 2022: Should we Divide to Improve Treatment?

Alexandra Toste^{1,2} , Nuno Cardim^{1,2} 

¹Hospital da Luz – Centro de Doenças Cardíacas Hereditárias e Miocardiopatia Hipertrófica, São Paulo, SP, Brasil. ²Nova Medical School, Lisboa, Portugal.

A cardiomiopatia hipertrófica (CH) é a doença cardíaca genética mais frequente, com prevalência na população geral estimada entre 1:500 e 1:200.¹ O diagnóstico baseia-se na presença de hipertrofia ventricular esquerda (HVE), que não é explicada na totalidade pelas condições de carga, e ocorrendo na ausência de outra doença, cardíaca ou sistêmica, metabólica, ou no contexto de síndrome multiorgânica associado à HVE.²

Apesar de ser considerada uma doença genética, na maioria das vezes o diagnóstico inicial não requer a realização de teste genético. O poder diagnóstico dos painéis genéticos atuais é modesto, rondando apenas os 46%,³ e a não detecção de mutação não exclui o diagnóstico. As diretrizes atuais recomendam o teste genético, sobretudo quando se antecipa a possibilidade de fazer rastreio genético familiar em cascata ou nos casos em que a apresentação clínica sugere uma etiologia específica não sarcomérica potencialmente tratável com terapêutica específica, como a doença de Anderson Fabry, doença de Danon ou amiloidose familiar.⁴

O diagnóstico da CH baseia-se no ecocardiograma transtorácico, que continua a ser a primeira modalidade de imagem, estabelecendo o diagnóstico na maioria dos casos. Apesar de os critérios de diagnóstico atuais se basearem exclusivamente no aumento da espessura das paredes, a CH envolve também desarranjo estrutural dos cardiomiócitos, fibrose intersticial, remodelagem microvascular e disfunção microcirculatória, alterações essas que podem preceder o aumento da espessura das paredes do ventrículo esquerdo (VE).⁵ Nesse sentido, a ressonância magnética cardíaca (RMC) pode desempenhar papel de caracterização tecidual muito mais preciso e sensível, recorrendo nomeadamente a técnicas de realce tardio pelo gadolínio, mapeamento por T1, *fractal analysis*, *diffusion tensor imaging*, *transit time* e avaliação de defeitos de perfusão segmentares. Algumas dessas técnicas integram já a prática clínica habitual, enquanto outras encontram-se ainda na esfera investigacional, apresentando-se, no entanto, muito promissoras.

A CH é uma patologia com grande heterogeneidade fenotípica e clínica, incluindo doentes que se mantêm assintomáticos, atingindo uma longevidade semelhante à da população geral, mas também representa uma das principais causas de morte súbita em adultos jovens e atletas.⁶ De facto, o doente com CH pode evoluir de acordo com vários perfis: insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção preservada, quer por disfunção diastólica e/ou obstrução; IC com fração de ejeção reduzida; fibrilação atrial (FA) e acidente vascular cerebral (AVC); arritmias ventriculares e morte súbita cardíaca (MSC). Ainda não são claros os fatores preditores de evolução para cada um desses perfis, exceção feita ao perfil de arritmias ventriculares/morte súbita. Essa área tem sido alvo de muita investigação nos últimos anos, e, como tal, assistimos a um desenvolvimento das estratégias de estratificação de risco de morte súbita que, nesse momento, são bastante robustas.

Por um lado, temos o modelo europeu,⁶ incorporado nas recomendações europeias de 2014, que estima o risco de morte súbita aos 5 anos de um doente em específico recorrendo a modelos matemáticos e envolve sete variáveis clínicas e imagiológicas (idade, espessura máxima do VE, diâmetro do átrio esquerdo, gradiente máximo na câmara de saída do VE, história familiar de MSC, síncope inexplicada e taquicardia ventricular não mantida – TVNM). Por outro lado, há a estratégia americana,⁷ que foi recentemente otimizada, passando a incluir novos fatores de risco na estratificação do risco de MSC, sendo eles a presença de aneurismas apicais com fibrose, realce tardio extenso na RMC (geralmente $\geq 15\%$ da massa ventricular esquerda) e disfunção sistólica do VE (definida como fração de ejeção $< 50\%$). A presença de um desses novos fatores de risco ou de um dos clássicos anteriormente considerados (história familiar de MSC num familiar em primeiro grau; hipertrofia maciça $\geq 30\text{mm}$, episódios de síncope inexplicada, TVNM) pode constituir indicação para implantação do cardioversor desfibrilhador implantável (CDI), ainda que com diferentes níveis evidência.

No entanto, a avaliação prognóstica do doente com CH ultrapassa em muito a estratificação de risco de MSC. De fato, os outros perfis de evolução representam grande parte da morbidade e mortalidade atuais imposta pela por essa doença. O registo internacional ShaRe,³ que envolveu 4.591 doentes CH com seguimento médio de 5,4 anos e > 24 mil doentes-ano, identificou dois grandes preditores de eventos adversos: a presença mutação sarcomérica e a idade à data do diagnóstico.

A análise de sobrevivência mostrou-nos que os grupos com mutação patogênica, provavelmente patogênica ou

Palavras-chave

Cardiomiopatia Hipertrófica; Genética; Diagnóstico; Prognóstico.

Correspondência: Alexandra Toste •

E-mail: alexandra.toste6@gmail.com

Artigo recebido em 8/8/2022; revisado em 15/8/2022; aceito em 20/9/2022

Editor responsável pela revisão: Daniela do Carmo Rassi Frota

DOI: 10.47593/2675-312X/20223504eed_23p



variante de significado incerto (VUS) apresentavam eventos em idades mais jovens, bem como uma maior incidência de eventos compostos – IC e FA – quando comparados com o grupo em que não foi identificada qualquer mutação (SARC-). Por outro lado, o grupo com mutação patogênica ou provavelmente patogênica (SARC+) apresentou risco superior de arritmias ventriculares malignas quando comparado com o grupo SARC-.

Paralelamente, doentes com CH não familiar (SARC- e sem história familiar de CH) apresentaram risco inferior de mortalidade e eventos compostos quando comparados com os outros grupos, sendo que a taxa de mortalidade deste grupo, ajustada para a idade, foi semelhante à da população geral.

Relativamente ao fator idade, a mortalidade em doentes jovens (20 a 29 anos) foi quatro vezes superior à da população geral ajustada para a idade, e em doentes entre os 50 e os 69 anos três vezes superior, sendo que as principais causas de morte foram IC e mortalidade não cardíaca. Surpreendentemente, a MSC ocorreu em apenas 16% dessas mortes.

Independentemente da idade, a maioria das complicações relacionadas com CH ocorreram tardiamente, entre os 50 e os 70 anos, sendo os principais eventos IC e FA.

De facto, a evidência tem vindo a sugerir a existência de dois grandes subtipos de CH, com base na identificação de mutações sarcoméricas.^{8,9} Doentes SARC+ são mais jovens à data do diagnóstico, apresentam maior grau de

hipertrofia, tipicamente assimétrica, e mais frequentemente história familiar de CH e de MSC, com pior prognóstico. Pelo contrário, doentes SARC- apresentam mais frequentemente septo interventricular em sigmoide, menos fibrose, mais frequentemente comorbilidades como HTA e obesidade e parecem seguir um curso clínico mais benigno (Figura 1).

Efetivamente, esses achados sugerem que o estudo genético pode vir a desempenhar um papel importante não só no diagnóstico como também no prognóstico desses doentes, distinguindo dois subgrupos de CH muito diferentes, merecendo provavelmente estratégias de prevenção, tratamento e rastreio também distintos. Tendo em conta essa nova forma de olhar para a CH, é provável que o estudo genético venha a desempenhar papel ainda mais importante na orientação dessa doença, ajudando-nos a perceber melhor a CH, do ponto de vista molecular, e a tratar esses doentes com uma maior precisão. Em resumo, dividir para tratar melhor.

Contribuição dos autores

Redação do manuscrito: Toste A; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Cardim N.

Conflito de interesses

Os autores declaram não terem conflitos de interesse.

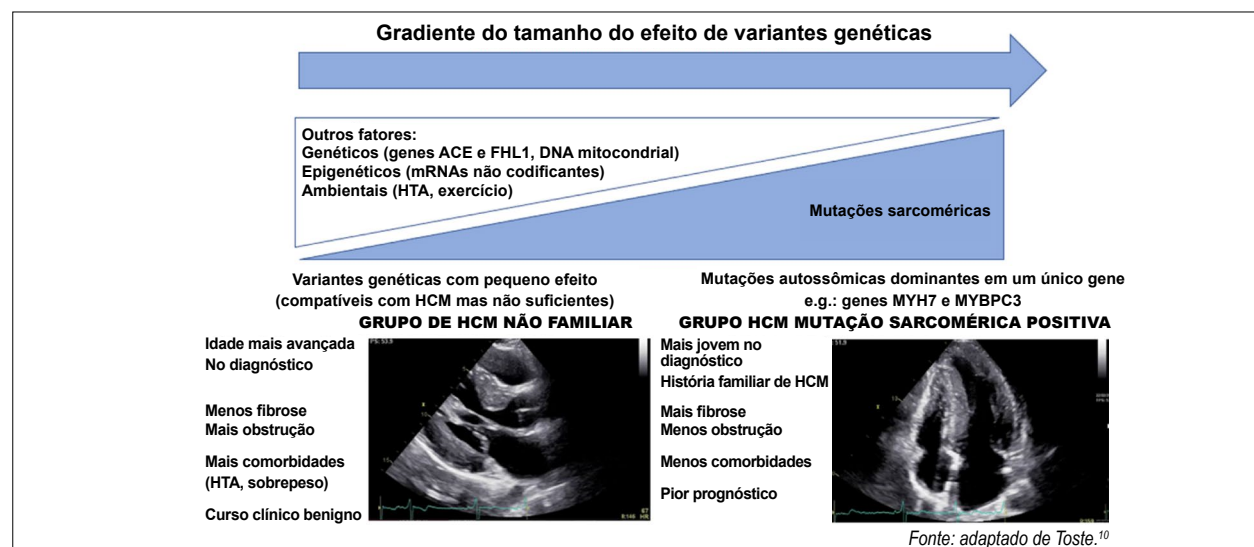


Figura 1 – Principais características dos subgrupos de cardiomiopatia hipertrófica.

Referências

- Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2015;65(12):1249-54. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.01.019>
- Cardim N, Galderisi M, Edvardsen T, Plein S, Popescu BA, D'Andrea A, et al. Role of multimodality cardiac imaging in the management of patients with hypertrophic cardiomyopathy: an expert consensus of the European Association of Cardiovascular Imaging Endorsed by the Saudi Heart Association. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015;16(3):280. doi: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu291>
- Ho CY, Day SM, Ashley EA, Michels M, Pereira AC, Jacoby D, et al. Genotype and Lifetime Burden of Disease in Hypertrophic Cardiomyopathy: Insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRe).

- Circulation. 2018;138(14):1387-98. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033200>
4. Sousa A, Moldovan O, Lebreiro A, Bourbon M, António N, Rato Q, et al. Recomendações para a realização de testes genéticos em cardiologia – revisão das principais diretrizes internacionais. *Rev Port Cardiol*. 2020;39(10):597-610.
 5. Ho CY, Abbasi SA, Neilan TG, Shah RV, Chen Y, Heydari B, et al. T1 measurements identify extracellular volume expansion in hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers with and without left ventricular hypertrophy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(3):415-22. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.112.000333>
 6. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastakis A, Rapezzi C, et al.; Hypertrophic Cardiomyopathy Outcomes Investigators. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J*. 2014;35(30):2010-20. doi: [10.1093/eurheartj/eh439](https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh439)
 7. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2020;142(25):e558-e631. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000937>. Erratum in: *Circulation*. 2020;142(25):e633.
 8. Lopes LR, Syrris P, Guttman OP, O'Mahony C, Tang HC, Dalageorgou C, et al. Novel genotype-phenotype associations demonstrated by high-throughput sequencing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2015;101(4):294-301. doi: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306387>
 9. Ingles J, Burns C, Bagnall RD, Lam L, Yeates L, Sarina T, et al. Nonfamilial Hypertrophic Cardiomyopathy: Prevalence, Natural History, and Clinical Implications. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017;10(2):e001620. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.116.001620>
 10. Toste A. Advances in hypertrophic cardiomyopathy: What the cardiologist needs to know. *Rev Port Cardiol*. 2022;41(6):499-509. doi: <https://doi.org/10.1016/j.repc.2021.05.015>