

Características Ecocardiográficas da Síndrome do PRKAG2: Uma Revisão Integrativa

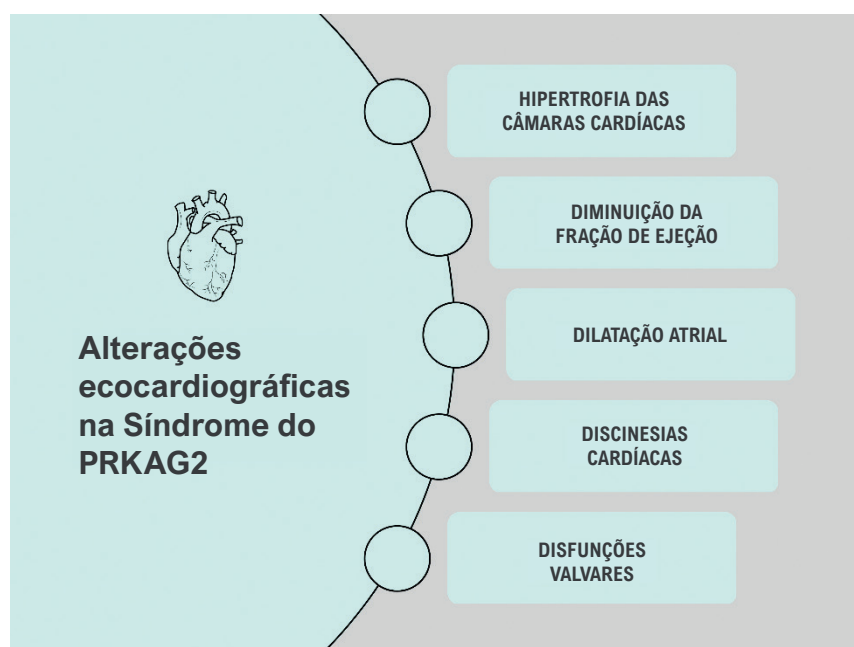
Echocardiographic Characteristics of PRKAG2 Syndrome: An Integrative Review

José Luiz Barros Pena,^{1,2} Igor de Souza Neto,¹ Alice Pinheiro Barbosa,¹ Dinamar Amador dos Santos Neto¹

Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais,¹ Belo Horizonte, MG – Brasil

Hospital Felício Rocho, Ecocardiografia,² Belo Horizonte, MG – Brasil

Figura Central: Características Ecocardiográficas da Síndrome do PRKAG2: Uma Revisão Integrativa



Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc. 2023;36(3):e20230047

Resumo

A síndrome do PRKAG2 é uma glicogenose lisossomal, hereditária, autossômica dominante rara, de início precoce, que se desenvolve com a síndrome de pré-excitação ventricular, arritmias supraventriculares e hipertrofia cardíaca. Essa doença é causada por mutações no gene codificante

da proteína proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina (AMPK), levando ao acúmulo de glicogênio nos cardiomiócitos. A ecocardiografia é uma técnica não invasiva, amplamente disponível e de alta eficiência para identificar e quantificar a hipertrofia ventricular esquerda (HVE). Assim, o foco central desta revisão está nos padrões ecocardiográficos, descrevendo as principais alterações em pacientes portadores da síndrome do PRKAG2.

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão integrativa da literatura sobre as características ecocardiográficas apresentadas por pacientes portadores da síndrome do PRKAG2.

O método utilizado trata-se de uma revisão integrativa da literatura sobre as características ecocardiográficas da síndrome do PRKAG2, mediante busca nas bases de dados PubMed, SciELO, IBECs e LILACS, utilizando os seguintes descritores na língua inglesa: “PRKAG2 syndrome” e “PRKAG2”.

O achado ecocardiográfico predominante nos portadores da síndrome foi a hipertrofia das câmaras cardíacas, sobretudo

Palavras-chave

Doença de Depósito de Glicogênio; Ecocardiografia; Cardiomiopatia Hipertrófica

Correspondência: José Luiz Barros Pena •

Alameda Ezequiel Dias, 275. CEP: 30130-110. Belo Horizonte, MG – Brasil

E-mail: jose.pena@cienciasmedicasmg.edu.br.

Artigo recebido em 03/05/2023; revisado em 22/05/2023;

aceito em 22/05/2023

Editor responsável pela revisão: Daniela do Carmo Rassi Frota

DOI: <https://doi.org/10.36660/abcimg.20230047>

acometendo o ventrículo esquerdo (VE). Além disso, outros achados foram alterações na fração de ejeção, no padrão de contratilidade e alterações das valvas cardíacas.

A hipertrofia das câmaras cardíacas foi evidenciada na maioria dos estudos, com predomínio de hipertrofia do VE. A redução da fração de ejeção (FE) também foi descrita, tanto no VE quanto no ventrículo direito (VD). Ademais, dilatação atrial, discinesia cardíaca e disfunções valvares estão entre as outras características retratadas. Entretanto, os achados apresentaram ampla variação, reiterando a variabilidade fenotípica dessa síndrome. Tais achados ecocardiográficos estão ilustrados na Figura Central.

Introdução

A síndrome do PRKAG2 é uma glicogenose lisossomal, hereditária, autossômica dominante, rara, de início precoce, que se desenvolve com a síndrome de pré-excitação ventricular, arritmias supraventriculares e hipertrofia cardíaca. A doença é causada por mutações no gene codificante da proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina (AMPK) na subunidade gama 2. A mutação ocasiona atividade anômala da AMPK, levando ao acúmulo de glicogênio nos cardiomiócitos e provocando seu aumento progressivo. A síndrome do PRKAG2 pode se expressar de diferentes formas, tanto pela hipertrofia ventricular esquerda (HVE) quanto por características arritmicas, variando desde um quadro assintomático, síndrome de Wolff-Parkinson-White, progressão do bloqueio atrioventricular com necessidade de implante de marcapasso (MP), até morte súbita cardíaca (MSC).¹

Em relação aos parâmetros clínicos, o início dos sintomas geralmente ocorre nas primeiras 3 décadas de vida e é frequentemente caracterizado por taquicardia e bradiarritmias, ou, menos frequentemente, insuficiência cardíaca ou MSC podem ser as primeiras manifestações da doença. O monitoramento dinâmico prolongado do eletrocardiograma e o teste ergométrico são ferramentas úteis em pacientes com síncope, palpitações ou com história familiar de MSC.²

Já em relação aos padrões ecocardiográficos, pode-se dizer que a ecocardiografia é uma técnica não invasiva, amplamente disponível e de alta eficiência para identificar e quantificar hipertrofias ventriculares, auxiliando na avaliação e evolução da doença e possibilitando o acompanhamento precoce.³ O crescente acesso ao estudo genético para diagnóstico dessa síndrome, associado à descrição de parâmetros ecocardiográficos, permite distinguir e avaliar a evolução da doença. Uma vez que a patogênese e a história natural dessa síndrome diferem das demais cardiomiopatias arritmogênicas, abordagem diagnóstica e seguimento diferenciados são necessários.⁴ Assim, o principal foco desta revisão está nos parâmetros demonstrados por essa técnica, descrevendo as principais alterações em pacientes com a síndrome do PRKAG2.

Por fim, esta revisão justifica-se pelo fato de existirem poucos manuscritos que compilam as evidências dos achados ecocardiográficos da síndrome do PRKAG2. Dessa forma, a descrição desses parâmetros auxiliará nas implicações práticas de diagnóstico e no seguimento dos pacientes portadores dessa condição.

Objetivos

Realizar uma revisão integrativa da literatura sobre as características ecocardiográficas apresentadas por pacientes portadores da síndrome do PRKAG2, tendo como pergunta norteadora: “Quais as características ecocardiográficas apresentadas por pacientes portadores da síndrome do PRKAG2?”, e, dessa forma, evidenciar quais alterações cardíacas a curto e longo prazo estão presentes nessa condição.

Métodos

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura sobre as características ecocardiográficas da síndrome do PRKAG2 mediante busca em bases de dados, realizada até o período de 24 de abril de 2023. A pesquisa de evidências foi realizada nas bases de dados PubMed, SciELO, IBECs e LILACS. Para isso, realizou-se uma busca simples em todos os campos (título, resumo, palavra de texto etc.) dessas bases de dados, utilizando os seguintes descritores na língua inglesa: “PRKAG2 syndrome” e “PRKAG2”, empregando-se o operador booleano “OR”. Os critérios de inclusão foram: (1) artigos publicados até a data da pesquisa; (2) artigos que respondiam à pergunta norteadora, ou seja, abordaram achados ecocardiográficos na síndrome do PRKAG2. Foram excluídos: (1) estudos de sistematização de dados, como revisão integrativa ou sistemática. Para seleção dos artigos, inicialmente foi realizada a leitura dos títulos e resumos por dois revisores, aplicando-se os critérios de eleição. Posteriormente, os artigos selecionados foram lidos na íntegra por dois revisores de forma independente para a coleta de dados. Tal processo foi executado mediante utilização de uma tabela, com colunas especificando as informações que deveriam ser coletadas, sendo elas: autor/ano, título do artigo, tipo de estudo, amostra e resultados.

Resultados

A busca nas bases de dados resultou no total de 98 artigos. Desse total, 13 artigos foram excluídos por serem revisão integrativa ou sistemática, três artigos foram excluídos por estarem duplicados, um foi excluído por ser um editorial sobre outro artigo, e 63 foram excluídos por não responderem à pergunta norteadora. Assim, 18 artigos foram incluídos na revisão. O fluxograma da Figura 1 ilustra as etapas descritas. Por conseguinte, após a leitura analítica desses estudos, realizou-se a coleta de dados, os quais estão descritos na Tabela 1, em ordem crescente do ano de publicação, de acordo com a base de dados onde o artigo foi selecionado.

Discussão

Hipertrofia das câmaras cardíacas

Segundo Lipshultz et al.,⁴ a cardiomiopatia hipertrófica (CMH) tem incidência relatada de 0,24-0,47 por 100.000 crianças, sendo uma das principais causas de MSC em jovens. Caracteriza-se por espessamento anormal do músculo cardíaco, principalmente do ventrículo esquerdo (VE) e do septo interventricular. Nesse contexto, a hipertrofia cardíaca

Artigo de Revisão

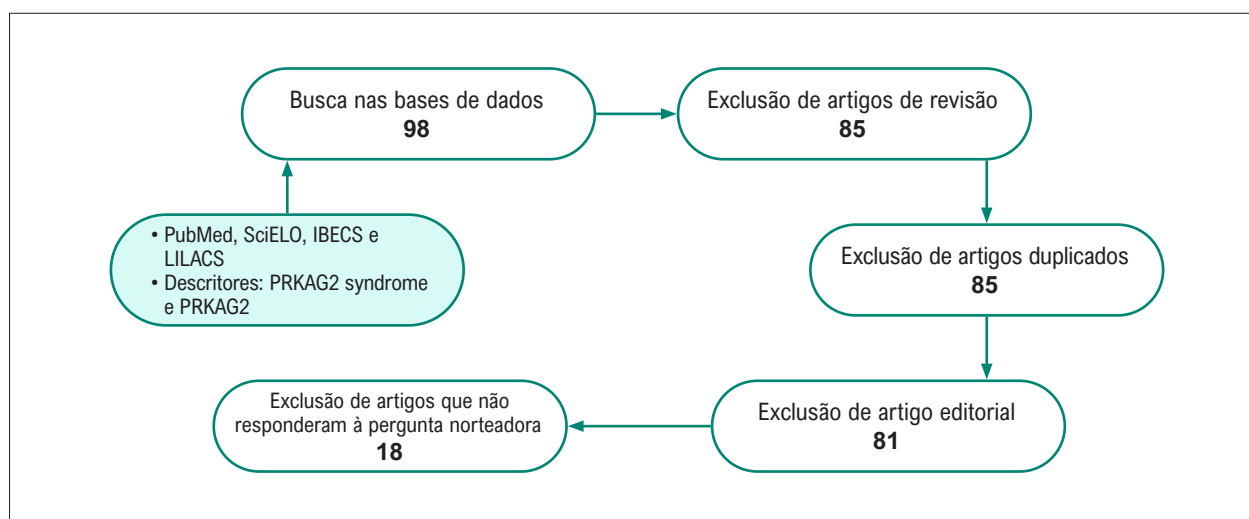


Figura 1 – Fluxograma ilustrativo da busca e seleção dos artigos. Fonte: Autoria própria.

consiste em uma das principais manifestações da síndrome PRKAG2, sendo um achado em todos os 18 estudos analisados nesta revisão.

Ainda não há um consenso sobre quando essa alteração se inicia, porém alguns manuscritos dão indícios que ela pode estar presente ainda no período intrauterino. No caso relatado por Gorla et al.,¹⁶ a hipertrofia do coração foi observada já na 28ª semana de gestação, demonstrando forma grave de CMH com envolvimento de ambos os ventrículos, septo interventricular e parede do átrio direito. Torok et al.¹³ relataram dois casos de pacientes portadores de mutações no PRKAG2 e as apresentações dessa condição na infância. Neste estudo, um dos casos apresentou ao nascimento hipertrofia do septo interventricular o qual, entretanto, não foi mais observado aos 3 meses de vida da criança; já o outro caso apresentou hipertrofia biventricular grave ao nascimento. Ainda sobre manifestações na população pediátrica, Aggarwal et al.¹¹ relataram o caso de uma adolescente afetada pela mutação do gene PRKAG2 e constataram que ela apresentava HVE concêntrica.

Tan et al.,⁷ no primeiro estudo publicado sobre mutações no PRKAG2, embora não tivessem como foco de pesquisa as alterações ecocardiográficas nos portadores da mutação do PRKAG2, relataram que dos 17 pacientes estudados via coorte retrospectiva, oito haviam feito ecocardiografia e sete deles apresentavam hipertrofia cardíaca. Um achado interessante do estudo foi a confirmação histopatológica desse diagnóstico. Posteriormente, no estudo comparativo de Sternick et al.,⁸ 30% dos pacientes com mutação no PRKAG2 ($n = 10$) apresentavam HVE, enquanto pacientes do controle ($n = 9$), sem a mutação, não apresentavam cardiopatia estrutural.

Fabris et al.⁹ relataram o caso de um indivíduo com 17 anos em que a ecocardiografia mostra leve HVE assimétrica com distribuição pósterio-lateral e espessura máxima da parede (MWT) de 13 mm. Em Sternick et al.,¹⁰ é relatado o caso de um paciente de 18 anos com hipertrofia ventricular grave associada a infarto agudo do miocárdio, com espessura do

septo ventricular esquerdo de 44 mm. No caso relatado por Müllertz e Jensen,¹² a HVE na paciente de 40 anos descrita foi inicialmente interpretada erroneamente como cardiopatia hipertensiva, mostrando a importância de considerar causas raras de CMH em pacientes que apresentam taquicardia, pré-excitação e bloqueio atrioventricular. Outro estudo conduzido por van der Steld et al.¹⁴ observou que, nos 60 pacientes membros de uma família brasileira portadores da síndrome PRKAG2, o padrão preponderante foi de HVE generalizada e difusa, com predomínio nas porções apical e medial, em fases mais tardias. Em Epicoco et al.,¹⁵ o ecocardiograma de um paciente de 30 anos, identificado com mutação no gene PRKAG2, mostrou CMH acentuada e simétrica sem obstrução de fluxo, com MWT de 28 mm.

A respeito dos demais estudos analisados, os mais recentes, publicados nos últimos 3 anos, relatam continuação dos padrões encontrados nos anteriormente citados. Ahamed et al.,¹⁷ por exemplo, observaram que 19 indivíduos (86%), da coorte de 22 indivíduos com idade média de $39,5 \pm 18,1$ anos, apresentavam evidências de HVE difusa e concêntrica, sendo a hipertrofia ventricular direita observada em 19 pacientes com HVE (19/22; 86%). Hu et al.¹⁸ relataram que: quatro (80%) dos pacientes apresentaram HVE; em três deles, a análise constatou a presença de hipertrofia assimétrica difusa, com padrão de hipertrofia médio-anterior-lateral-inferior do VE e principalmente hipertrofia do septo interventricular; em contraste, um paciente mostrou hipertrofia simétrica. Tal estudo também trouxe à tona um achado novo à época, a dilatação atrial nesses pacientes, presente em metade dos pacientes, com ou sem hipertrofia, sugerindo que talvez esse fenômeno preceda a hipertrofia nos estágios iniciais. Ademais, o indivíduo mais jovem, com 9 anos, apresentou hipertrofia simétrica e leve, especulando-se que esse também seja um achado em estágios precoces. Já os dados de Lopez-Sainz et al.¹⁹ destacam que os indivíduos afetados pela síndrome do PRKAG2, com idade média de 37 anos, apresentaram HVE, e que a MWT foi de 19 ± 7 mm. Pena et al.²⁰ analisaram 30 indivíduos com a síndrome e idade média de $39,1 \pm 15,4$ anos

Tabela 1 – Levantamento de evidências dos achados ecocardiográficos na síndrome do PRKAG2

Autor/ano	Título do artigo	Tipo de estudo	Amostra – qual foi a população estudada?	Resultados
LILACS				
Magalhães LP et al. (2022) ⁵	Long-Term Cardiac Complications of PRKAG2 Syndrome	Estudo observacional coorte ambispectivo	n = 16 Membros de uma única família portadora de mutação Arg302Gln do gene PRKAG2.	Sete (54%) indivíduos apresentaram HVE (definida como espessura do septo interventricular ou de parede posterior ≥ 13 mm, sem causa aparente) no ecocardiograma.
PUBMED				
Charron P et al. (2007) ⁶	A familial form of conduction defect related to a mutation in the PRKAG2 gene	Relato de caso	n = 4 Membros da mesma família com mutação no gene PRKAG2.	No estudo, é descrita uma família com mutação no gene PRKAG2, e um fenótipo particular, caracterizado por ausência de hipertrofia ecocardiográfica.
Tan HL et al. (2008) ⁷	Nodoventricular Accessory Pathways in PRKAG2-Dependent Familial Preexcitation Syndrome Reveal a Disorder in Cardiac Development	Estudo observacional coorte retrospectivo	n = 17 Registros médicos, coletados entre 1955 e 2007, de 17 membros de uma família holandesa de cinco gerações.	Entre os pacientes estudados, oito fizeram ecocardiografia e sete apresentaram hipertrofia cardíaca.
Sternick EB et al. (2011) ⁸	Clinical, electrocardiographic, and electrophysiologic characteristics of patients with a fasciculoventricular pathway: the role of PRKAG2 mutation	Estudo observacional coorte retrospectivo	n = 19 Dois grupos de pacientes: grupo A composto por 10 pacientes com a mutação PRKAG2 (Arg302Gln) e grupo B composto por nove pacientes sem a mutação.	30% dos pacientes do grupo A apresentavam HVE e nenhum apresentava via acessória adicional. Os pacientes do grupo B não apresentavam cardiopatia estrutural.
Fabris E et al. (2013) ⁹	Cardiac hypertrophy, accessory pathway, and conduction system disease in an adolescent: the PRKAG2 cardiac syndrome.	Relato de caso	n = 1 Paciente assintomático de 17 anos foi encaminhado para triagem familiar devido à HVE inexplicada de seu pai.	A ecocardiografia mostrou leve HVE assimétrica com distribuição pósterio-lateral. Ressonância magnética cardíaca confirmou HVE assimétrica (MWT de 13 mm).
Sternick EB et al. (2014) ¹⁰	Myocardial infarction in a teenager	Relato de caso	n = 1 Homem de 18 anos que foi diagnosticado com IAM do septo interventricular e a análise genética identificou uma mutação no gene PRKAG2.	O ecocardiograma mostrou maciça HVE. A espessura do septo ventricular esquerdo era de 44 mm. Os autores especularam que o IAM septal resultou da incompatibilidade de oferta e demanda de um septo gravemente hipertrofiado.
Aggarwal V et al. (2015) ¹¹	PRKAG2 mutation: An easily missed cardiac specific non-lysosomal glycogenosis	Relato de caso	n = 1 Uma adolescente afetada pela mutação do gene PRKAG2.	A paciente apresentou HVE concêntrica.

Artigo de Revisão

Müllertz KM et al. (2016) ¹²	Variable primary phenotypic manifestations in a rare familial form of Wolff-Parkinson-White syndrome and hypertrophic cardiomyopathy	Relato de caso	n = 3 Foram descritas diferentes manifestações fenotípicas primárias da doença cardíaca do gene PRKAG2 em uma família de três gerações. O probando apresentou fibrilação atrial, sua filha com Wolff-Parkinson-White e sua mãe com bloqueio atrioventricular.	O exame ecocardiográfico da mãe da paciente índice revelou acentuada HVE, inicialmente interpretada erroneamente como cardiopatia hipertensiva. Vários anos depois, a HVE também se desenvolveu na paciente índice e sua filha, e a doença cardíaca do gene PRKAG2 se tornaram evidentes.
Torok RD et al. (2017) ¹³	PRKAG2 mutations presenting in infancy	Relato de caso	n = 3 Relato de três casos de portadores da mutação no PRKAG2.	O paciente do caso 1 apresentou ao nascimento uma hipertrofia do septo interventricular, porém aos 3 meses essa alteração não foi mais vista. Observou-se espessamento da valva mitral e encurtamento das cordas tendíneas. Houve regurgitação moderada e subsequente dilatação do VE. Já o segundo caso apresentou hipertrofia biventricular grave, regurgitação mitral grave e regurgitação tricúspide moderada. O paciente 3 não foi submetido à ecocardiografia.
van der Steld LP et al. (2017) ¹⁴	Wolff-Parkinson-White Syndrome with Ventricular Hypertrophy in a Brazilian Family	Estudo observacional série de casos	n = 60 60 pacientes de 84 membros de uma família brasileira portadores da síndrome PRKAG2.	O padrão predominante observado foi de HVE generalizada e difusa e insuficiência valvar mitral. Houve predomínio de hipertrofia nas porções apical e medial, nas fases mais tardias. A prevalência de regurgitação mitral ocorreu na segunda e terceira décadas de vida.
Epicoco G et al. (2018) ¹⁵	An Unusual Pattern of Ventricular Pre-Excitation: Electrophysiological and Genetic Substrate	Relato de caso	n = 1 Homem de 30 anos, conhecido por pré-excitação ventricular e episódios recorrentes de flutter atrial típico.	Eletrocardiograma de 12 derivações apresentando pré-excitação ventricular em ritmo sinusal e flutter atrial comum. Ecocardiograma e ressonância magnética cardíaca mostraram CMH acentuada e simétrica sem obstrução de fluxo (MWT = 28 mm).
Gorla SR et al. (2018) ¹⁶	Infantile Onset Hypertrophic Cardiomyopathy Secondary to PRKAG2 Gene Mutation is Associated with Poor Prognosis	Relato de caso	n = 1 Bebê prematuro nascido com 36 semanas devido hidropisia fetal secundária à CMH grave.	Um ecocardiograma fetal feito com 28 semanas de gestação foi significativo para forma grave de CMH com envolvimento de ambos os ventrículos, septo interventricular e parede do átrio direito. Ecocardiogramas pós-natais seriados demonstraram função ventricular hiperdinâmica (fração de encurtamento de 49%), disfunção diastólica, diminuição dos volumes diastólicos finais do VE (escore z de -6) e obstrução dinâmica da via de saída do VE (gradiente sistólico instantâneo de pico de 58-88 mm Hg) com oclatação quase completa da cavidade ventricular esquerda no final da sístole.
Ahamed H et al. (2020) ¹⁷	Phenotypic expression and clinical outcomes in a South Asian PRKAG2 cardiomyopathy cohort	Estudo observacional coorte ambispectivo	n = 50 22 pacientes com cardiomiopatia PRKAG2 pertencentes a três famílias não relacionadas, do distrito de Ernakulam e Trichur no centro de Kerala, Índia. Os 28 indivíduos restantes não apresentavam o fenótipo clínico da doença.	A média da MWT do VE (n=19) foi de 25,3±6,5 mm (intervalo de 13-33 mm). A média da MWT do VE para toda a coorte de 22 pacientes foi de 22,9±8,7 mm. Em 19 pacientes com HVE (19/22; 86%) foi observada hipertrofia VD, com espessura média da parede livre do VD de 7,5±1,3 mm (intervalo de 6-11 mm). A média da FE do VE de todos os 22 pacientes foi de 53,4±6,6% (40-65%). Nenhum dos 22 pacientes apresentou obstrução da via de saída do VE > 30 mm Hg ou evidência de movimento anterior sistólico da valva mitral.
Hu J et al. PE (2020) ¹⁸	Familial Atrial Enlargement, Conduction Disorder and Symmetric Cardiac Hypertrophy Are Early Signs of PRKAG2 R302Q	Estudo observacional coorte retrospectivo	n = 10 10 membros de uma família chinesa portadores de CMH, sendo cinco deles diagnosticados com a mutação PRKAG2 R302Q.	Quatro (80%) dos pacientes diagnosticados com a mutação R302Q do gene PRKAG2 apresentaram HVE. A análise demonstrou hipertrofia assimétrica difusa em três pacientes, com um padrão de hipertrofia da parede médio-anterior-lateral-inferior do VE e principalmente hipertrofia do septo interventricular. Um paciente mostrou hipertrofia simétrica, com espessura da parede ventricular esquerda e a parede do septo interventricular de 1,2 cm (valor normal: 0,8-1,0 cm). Todos os pacientes apresentaram dilatação atrial.
Lopez-Sainz A et al. (2020) ¹⁹	Clinical Features and Natural History of PRKAG2 Variant Cardiac Glycogenesis	Estudo observacional coorte retrospectiva	n = 90 Pacientes com variantes genéticas do PRKAG2, recrutados de 27 centros europeus de cardiomiopatia.	Na última avaliação em toda coorte, os indivíduos afetados (68-75,6%) pela síndrome do PRKAG2 possuíam HVE (espessura máxima do VE ≥ 13 mm) com MWT de 19 ± 7 mm. Deste grupo, os valores de FEVE foram de 57 ± 13%, sendo que 10 apresentaram FEVE < 50%.

Pena JLB et al. (2021) ²⁰	Glycogen storage cardiomyopathy (PRKAG2): diagnostic findings of standard and advanced echocardiography techniques	Estudo observacional transversal	n = 30 30 pacientes com síndrome do PRKAG2 geneticamente comprovada, pertencentes a cinco famílias com mutação no gene PRKAG2.	Os pacientes analisados tinham uma média de idade de 39,1 ± 15,4 anos. A HVE foi encontrada em graus variados em 25 pacientes (86%), sendo a espessura média do septo do VE de 14,1 ± 4,2 mm. O modo M, técnica utilizada para medir a massa miocárdica em g/m ² e 4D, estava acima dos limites normais nesses 25 pacientes. Não houve diferença estatisticamente significativa nos pacientes com ou sem MP. A RWT média estava aumentada para todos os pacientes hipertróficos (0,56 ± 0,18), caracterizando hipertrofia concêntrica. O IVAE aumentou em 70% dos pacientes, com valor médio de 38,41 ± 14,9, tendo os pacientes com MP IVAE significativamente aumentado. A FE média medida pela técnica 3D foi 55,7 ± 11,2%, porém em sete pacientes (24%) a FE estava abaixo dos limites normais. Os pacientes com MP apresentaram menor fração de encurtamento e valores de 4D de EF, fração de encurtamento e tensão circunferencial global do que os pacientes sem MP. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi detectada quando comparados outros parâmetros ecocardiográficos. Quanto ao gênero, homens apresentaram maior massa miocárdica (p = 0,01) e valores de massa indexada (p = 0,05). Não foi encontrada correlação entre idade e variáveis relacionadas à hipertrofia. Hipertrofia do VD ocorreu em 90% dos pacientes, e a espessura média da parede lateral foi de 7,9 ± 2,9 mm. Acerca da disfunção diastólica do VE, 26% dos pacientes apresentaram função diastólica normal, enquanto os outros apresentaram variados graus de disfunção, havendo predomínio do Grau I e III (de acordo com as diretrizes da ASE/EACVI).
Pena JLB et al. (2022) ²¹	Right Ventricle Involvement by Glycogen Storage Cardiomyopathy (PRKAG2): Standard and Advanced Echocardiography Analyses	Estudo observacional transversal	n = 30 30 pacientes de cinco famílias com mutação no gene PRKAG2 (28 Arg302Gln e 2 His401Gln).	A espessura mediana da parede lateral do VD foi de 7,0 (6,0-9,0 mm). Em três pacientes, o SL4VD estava significativamente reduzido, demonstrando discinesias dessa parede. O VD foi acometido na maioria dos pacientes, e hipertrofia ocorreu em 90% dos pacientes, com padrão regular e que envolveu todas as porções da câmara. A FEVD estava abaixo dos limites normais (≥ 45%) em 56,7% dos pacientes, e em sete pacientes estava < 35%. O SL4VD e o SLPLVD estava abaixo dos limites normais de referência, mesmo em pacientes assintomáticos. Confirmou-se correlação positiva entre SLPLVD e a FEVD, indicando que tais índices de deformação são um método rápido e amplamente disponível para detectar disfunção. Regurgitação tricúspide foi detectada em metade dos pacientes, embora somente quatro apresentaram pressão sistólica da artéria pulmonar acima dos limites normais.
Tang L et al. (2022) ²²	Echocardiographic characteristics of PRKAG2 syndrome: a research using three-dimensional speckle tracking echocardiography compared with sarcomeric hypertrophic cardiomyopathy	Estudo retrospectivo transversal	n = 252 Nove pacientes com PRKAG2, 41 com mutações no gene do sarcômero e 202 voluntários saudáveis.	Pacientes com PRKAG2 apresentaram assimetria na parede ventricular esquerda significativamente maior do que o grupo saudável (1,42 ± 0,52 versus 0,14 ± 0,14 mm, p = 0,001), observando hipertrofia septal assimétrica. A RWT foi maior no grupo PRKAG2 do que no grupo saudável (0,48 ± 0,15 versus 0,39 ± 0,07, p = 0,002), atingindo o padrão de hipertrofia concêntrica (RWT > 0,42). O diâmetro sistólico final do VE foi significativamente maior no grupo PRKAG2 do que no grupo saudável (p < 0,05). Os pacientes com PRKAG2 demonstraram parâmetros de função diastólica de VE comprometidos, incluindo A, e' e E/e'. Apesar disso, a FEVE permaneceu normal (síndrome PRKAG2 62,67 ± 8,56 versus grupo saudável 65,79 ± 6,88%, p = 0,189). Como limitação do estudo, a amostra era composta por pacientes com síndrome PRKAG2 com HVE e alguns pacientes não apresentam HVE, além do número pequeno de participantes (n = 9).

Fonte: Autoria própria.

n: número de indivíduos; HVE: hipertrofia ventricular esquerda; MP: marcapasso; MWT: espessura máxima da parede; IAM: infarto agudo do miocárdio; CMH: cardiomiopatia hipertrófica; VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito; RWT: espessura relativa da parede; IVAE: índice de volume do átrio esquerdo; SL4VD: strain longitudinal de quatro câmaras do ventrículo direito; FEVD: fração de ejeção do ventrículo direito; SLPLVD: strain longitudinal da parede livre do ventrículo direito; FE: fração de ejeção.

Artigo de Revisão

e constatarem HVE em diferentes graus em 25 (86%) dos pacientes, com espessura média do septo do VE de $14,1 \pm 4,2$ mm. A espessura relativa da parede (RWT) estava aumentada ($0,56 \pm 0,18$), caracterizando hipertrofia concêntrica, e hipertrofia do VD ocorreu em 90% dos pacientes. Além disso, quanto à diferença nos gêneros, verificou-se que os homens apresentavam uma massa miocárdica maior; já no que tange à idade, não foi encontrada correlação entre idade e variáveis relacionados à hipertrofia. No estudo conduzido por Magalhães et al.,⁵ no qual foram avaliados 16 indivíduos com idade média de 40 ± 11 anos, sete (54%) deles apresentaram HVE no ecocardiograma.

No último ano, dois estudos trouxeram contribuições significativas à compreensão da doença – o primeiro, feito por Tang et al.,²² por comparar portadores da mutação PRKAG2 com um grupo de indivíduos saudáveis, e o segundo, realizado por Pena et al.,²¹ ao retratar uma característica pouco explorada nessa síndrome, o acometimento do VD. O estudo transversal de Tang et al.,²² realizado com nove pacientes portadores da mutação PRKAG2 e idade média de $40,22 \pm 14,01$ anos, mostrou que esses indivíduos apresentaram maior assimetria na parede ventricular esquerda em comparação com um grupo de 202 indivíduos saudáveis ($1,42 \pm 0,52$ versus $0,14 \pm 0,14$ mm, $p = 0,001$), sendo observada hipertrofia septal assimétrica. Ademais, evidenciou que a RWT foi maior no grupo PRKAG2 em comparação com o grupo saudável ($0,48 \pm 0,15$ versus $0,39 \pm 0,07$, $p = 0,002$), atingindo o padrão de hipertrofia concêntrica. Pena et al.,²¹ diferentemente dos outros estudos analisados, trouxeram a perspectiva do envolvimento do VD na síndrome do PRKAG2 ao analisarem 30 pacientes com síndrome do PRKAG2 geneticamente comprovada. Os resultados evidenciaram que o VD foi acometido na maioria dos pacientes, e hipertrofia ocorreu em 90% dos pacientes, com padrão regular, acometendo todas as porções da câmara, com espessura mediana da parede lateral do VD de $7,0$ ($6,0$ - $9,0$ mm). Tal característica corrobora os achados de Ahamed et al.¹⁷

Em um dos artigos analisados, Charron et al.,⁶ de modo oposto ao padrão apresentado pelos demais estudos, descrevem uma família de quatro membros com fenótipo atípico da mutação no gene PRKAG2, caracterizado por ausência de hipertrofia ecocardiográfica.

Fração de ejeção

No caso relatado em Gorla et al.,¹⁶ ecocardiogramas pós-natais seriados demonstraram função ventricular hiperdinâmica (fração de encurtamento de 49%), disfunção diastólica, diminuição dos volumes diastólicos finais do VE e obstrução dinâmica da via de saída do VE (gradiente sistólico instantâneo de pico de 58 - 88 mm Hg) com obliteração quase completa da cavidade ventricular esquerda no final da sístole.

Segundo Ahamed et al.,¹⁷ a média da fração de ejeção (FE) do VE dos 22 pacientes foi de $53,4 \pm 6,6\%$ (40 – 65%), e nenhum dos 22 pacientes apresentou obstrução da via de saída do VE maior que 30 mm Hg. A FEVE na coorte retrospectiva realizada por Lopez-Sainz et al.¹⁹ foi de $57 \pm 13\%$, sendo que 10 (11,1%)

pacientes apresentaram FEVE $< 50\%$. Pena et al.²⁰ também encontraram alterações na FE nos indivíduos portadores da síndrome, com prevalência de sete (24%) pacientes com FE abaixo dos limites normais, apesar de a média ter sido $55,7 \pm 11,2\%$ entre os 30 participantes. Dados do estudo conduzido por Pena et al.²¹ expõem que em 56,7% dos 30 indivíduos com mutações no gene PRKAG2 estudados, a FEVD estava abaixo dos limites normais ($\geq 45\%$) e em sete pacientes, esse valor era $< 35\%$. Já na análise feita por Tang et al.,²² a FEVE permaneceu normal (síndrome PRKAG2 $62,67 \pm 8,56$ versus grupo saudável $65,79 \pm 6,88\%$, $p = 0,189$).

Padrão de contratilidade

Pena et al.²⁰ mostraram que o índice de volume do átrio esquerdo (IVAE) estava aumentado em 70% dos pacientes, com valor médio de $38,41 \pm 14,9$ mL/m², sendo que nos pacientes com MP o IVAE estava significativamente aumentado. Assim, há modificação do volume atrial na síndrome do PRKAG2, e pacientes com MP parecem ter maior acometimento. Ainda, acerca da disfunção diastólica do VE, 26% dos pacientes apresentaram função diastólica normal, e os outros apresentaram variados graus de disfunção, havendo predomínio do Grau I e III (de acordo com as diretrizes da ASE/EACVI).

Tang et al.²² relataram que o diâmetro sistólico final do VE do grupo PRKAG2 foi significativamente maior em comparação com os voluntários saudáveis ($p < 0,05$), e que esse grupo também apresentou parâmetros de função diastólica do VE comprometidos.

Mediante utilização do método *Strain*, uma medida de deformação cardíaca, Pena et al.²¹ constatarem que o *strain* longitudinal de quatro câmaras do VD (SL4VD) e o *strain* longitudinal da parede livre do VD (SLPLVD) estavam abaixo dos limites normais de referência, mesmo em pacientes assintomáticos. Em três (10%) pacientes, o SL4VD estava significativamente reduzido, demonstrando discinesias dessa parede. Ademais, os autores confirmaram uma correlação positiva entre SLPLVD e a FEVD, indicando que tais índices de deformação são um método rápido e amplamente disponível para detectar disfunção.

Alterações das valvas cardíacas

Nos estudos selecionados, o primeiro a citar alterações das valvas cardíacas foi van der Steld et al.,¹⁴ que observaram que o padrão dominante foi de insuficiência valvar mitral e que a prevalência dessa alteração ocorreu na segunda e terceira décadas de vida. Posteriormente, Torok et al.¹³ relataram que das duas crianças acompanhadas, uma apresentou espessamento da valva mitral e encurtamento das cordas tendíneas, além de regurgitação moderada e subsequente dilatação do VE; a outra criança foi identificada com regurgitação mitral grave e regurgitação tricúspide moderada. No estudo conduzido por Pena et al.,²¹ detectou-se regurgitação tricúspide em metade ($n = 15$) dos pacientes, porém somente quatro apresentaram elevações acima do limite na pressão sistólica da artéria pulmonar.

No artigo publicado por Ahamed et al.,¹⁷ nenhum dos 22 pacientes com PRKAG2 da coorte apresentou evidência de movimento anterior sistólico da valva mitral, uma alteração frequente nas CMHs secundárias ao aumento importante da região septal.

Limitações

A principal limitação das evidências incluídas nesta revisão é que todos os estudos são observacionais, mais especificamente: oito relatos de casos; três estudos ambispectivos; dois estudos transversais; quatro coortes retrospectivas; uma série de casos. Logo, são evidências com menor nível de qualidade, onde as principais limitações consistem em: seleção e inclusão inadequada dos pacientes, ausência de mascaramento, falhas para controlar adequadamente os fatores de confusão, e seguimento incompleto do paciente.²³ Um fator importante a ser mencionado é a não padronização dos dados obtidos com a ecocardiografia, como os parâmetros observados no exame (espessuras das paredes, padrão contrátil, FE, etc.), havendo discrepância entre os estudos nas variáveis analisadas, além do fato de alguns manuscritos não citarem o valor de referência utilizado para caracterizar seus achados, interferindo na conclusão dos dados. Ademais, por ser a síndrome do PRKAG2 rara e possivelmente subdiagnosticada, a quantidade de espaço amostral dos estudos também deve ser considerada uma limitação considerável.

Conclusão

A hipertrofia ventricular familiar, associada a outras alterações, como pré-excitação ventricular e taquiarritmias atriais, é um dos sinais que levam à suspeição de síndrome do PRKAG2, sendo os parâmetros ecocardiográficos essenciais nesse diagnóstico. Hipertrofia das câmaras cardíacas foi evidenciada na maior parte dos estudos selecionados, variando quanto à localização dessa hipertrofia e na espessura encontrada. A HVE foi o achado predominante, mas alguns estudos mostraram o acometimento também do VD. Vale ressaltar que um dos estudos não constatou a presença de hipertrofia cardíaca nos pacientes. Somado a isso, nos manuscritos apresentados, os casos tiveram alterações ecocardiográficas e cursos clínicos bastante diferentes, apoiando a noção da ampla variabilidade fenotípica em pacientes com mutações PRKAG2. Outro achado descrito

foram alterações na FE das câmaras cardíacas, com presença de diminuição da FE tanto no VE quanto no VD. Assim como no caso da hipertrofia, um estudo também apresentou resultado diferente, com os pacientes portadores da síndrome do PRKAG2 com FEVE normal em relação ao grupo controle, reiterando a inconstância do padrão fenotípico. Outros achados foram a dilatação atrial e modificações no padrão de contratilidade do coração, descrevendo a presença de discinesias nas paredes. A última característica descrita foi a alteração de valvas cardíacas, relatando-se a presença de insuficiência mitral e espessamento dessa valva, além de regurgitação mitral e tricúspide.

Agradecimentos

À bolsa de iniciação científica do Programa de Iniciação Científica da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG) em parceria com o Hospital Felício Rocho (HFR).

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa, obtenção de dados, análise e interpretação dos dados, análise estatística, redação do manuscrito e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Pena JLB, Souza Neto I, Barbosa AP, Santos Neto DA

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

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação Ética e Consentimento Informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Sedaghat-Hamedani F, Kayvanpour E, Tugrul OF, Lai A, Amr A, Haas J, et al. Clinical Outcomes Associated with Sarcomere Mutations in Hypertrophic Cardiomyopathy: A Meta-Analysis on 7675 Individuals. *Clin Res Cardiol.* 2018;107(1):30-41. doi: 10.1007/s00392-017-1155-5.
2. Porto AG, Brun F, Severini GM, Losurdo P, Fabris E, Taylor MRG, et al. Clinical Spectrum of PRKAG2 Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016;9(1):e003121. doi: 10.1161/CIRCEP.115.003121.
3. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, Chirinos J, Derumeaux G, Galderisi M, et al. Recommendations on the Use of Echocardiography in Adult Hypertension: A Report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE)†. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(6):577-605. doi: 10.1093/ehjci/jev076.
4. Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA, Lowe AM, Orav EJ, Cox GF, et al. The Incidence of Pediatric Cardiomyopathy in Two Regions of the United States. *N Engl J Med.* 2003;348(17):1647-55. doi: 10.1056/NEJMoa021715.
5. Magalhães LP, Magalhães EFS, Pinheiro JO, Guabiru AT, Reis FJFBD, Aras R. Long-Term Cardiac Complications of PRKAG2 Syndrome. *Arq Bras Cardiol.* 2022;118(1):106-9. doi: 10.36660/abc.20210062.
6. Charron P, Genest M, Richard P, Komajda M, Pochmalicki G. A Familial form of Conduction Defect Related to a Mutation in the PRKAG2 Gene. *Europace.* 2007;9(8):597-600. doi: 10.1093/europace/eum071.
7. Tan HL, van der Wal AC, Campian ME, Kruyswijk HH, ten Hove Jansen B, van Doorn DJ, et al. Nodoventricular Accessory Pathways in PRKAG2-

Artigo de Revisão

- Dependent Familial Preexcitation Syndrome Reveal a Disorder in Cardiac Development. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2008;1(4):276-81. doi: 10.1161/CIRCEP.108.782862.
8. Sternick EB, Oliva A, Gerken LM, Magalhães L, Scarpelli R, Correia FS, et al. Clinical, Electrocardiographic, and Electrophysiologic Characteristics of Patients with a Fasciculoventricular Pathway: The Role of PRKAG2 Mutation. *Heart Rhythm.* 2011;8(1):58-64. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.09.081.
9. Fabris E, Brun F, Porto AG, Losurdo P, Serdoz LV, Zecchin M, et al. Cardiac Hypertrophy, Accessory Pathway, and Conduction System Disease in an Adolescent: The PRKAG2 Cardiac Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(9):e17. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.099.
10. Sternick EB, Araújo SA, Rocha C, Gollob M. Myocardial Infarction in a Teenager. *Eur Heart J.* 2014;35(23):1558. doi: 10.1093/eurheartj/ehu015.
11. Aggarwal V, Dobrolet N, Fishberger S, Zablah J, Jayakar P, Ammous Z. PRKAG2 Mutation: An Easily Missed Cardiac Specific Non-Lysosomal Glycogenosis. *Ann Pediatr Cardiol.* 2015;8(2):153-6. doi: 10.4103/0974-2069.154149.
12. Müllertz KM, Jensen HK. Variable Primary Phenotypic Manifestations in a Rare Familial form of Wolff-Parkinson-White Syndrome and Hypertrophic Cardiomyopathy. *Europace.* 2016;18(3):397. doi: 10.1093/europace/euv221.
13. Torok RD, Austin SL, Phornphutkul C, Rotondo KM, Bali D, Tatum GH, et al. PRKAG2 Mutations Presenting in Infancy. *J Inherit Metab Dis.* 2017;40(6):823-30. doi: 10.1007/s10545-017-0072-0.
14. van der Steld LP, Campuzano O, Pérez-Serra A, Zamorano MMB, Matos SS, Brugada R. Wolff-Parkinson-White Syndrome with Ventricular Hypertrophy in a Brazilian Family. *Am J Case Rep.* 2017;18:766-776. doi: 10.12659/ajcr.904613.
15. Epicoco G, Ali H, Lupo P, Cappato R. An Unusual Pattern of Ventricular Pre-Excitation: Electrophysiological and Genetic Substrate. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018;4(10):1377-8. doi: 10.1016/j.jacep.2018.05.021.
16. Gorla SR, Raja KR, Garg A, Barbouth DS, Rusconi PG. Infantile Onset Hypertrophic Cardiomyopathy Secondary to PRKAG2 Gene Mutation is Associated with Poor Prognosis. *J Pediatr Genet.* 2018;7(4):180-4. doi: 10.1055/s-0038-1657763.
17. Ahamed H, Balegadde AV, Menon S, Menon R, Ramachandran A, Mathew N, et al. Phenotypic Expression and Clinical Outcomes in a South Asian PRKAG2 Cardiomyopathy Cohort. *Sci Rep.* 2020;10(1):20610. doi: 10.1038/s41598-020-77124-9.
18. Hu J, Tang B, Wang J, Huang K, Wang Y, Lu S, et al. Familial Atrial Enlargement, Conduction Disorder and Symmetric Cardiac Hypertrophy Are Early Signs of PRKAG2 R302Q. *Curr Med Sci.* 2020;40(3):486-92. doi: 10.1007/s11596-020-2207-z.
19. Lopez-Sainz A, Dominguez F, Lopes LR, Ochoa JP, Barriales-Villa R, Climent V, et al. Clinical Features and Natural History of PRKAG2 Variant Cardiac Glycogenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(2):186-97. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.029.
20. Pena JLB, Santos WC, Siqueira MHA, Sampaio IH, Moura ICG, Sternick EB. Glycogen Storage Cardiomyopathy (PRKAG2): Diagnostic Findings of Standard and Advanced Echocardiography Techniques. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2021;22(7):800-7. doi: 10.1093/ehjci/jeaa176.
21. Pena JLB, Melo FJ, Santos WC, Moura ICG, Nakashima GP, Freitas NC, et al. Right Ventricle Involvement by Glycogen Storage Cardiomyopathy (PRKAG2): Standard and Advanced Echocardiography Analyses. *Arq Bras Cardiol.* 2022;119(6):902-9. doi: 10.36660/abc.20210801.
22. Tang L, Li X, Zhou N, Jiang Y, Pan C, Shu X. Echocardiographic Characteristics of PRKAG2 Syndrome: A Research Using Three-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography Compared with Sarcomeric Hypertrophic Cardiomyopathy. *Cardiovasc Ultrasound.* 2022;20(1):14. doi: 10.1186/s12947-022-00284-3.
23. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE – Manual de Graduação da Qualidade da Evidência e Força de Recomendação para Tomada de Decisão em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.



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