

IX CURSO  
DOENÇAS HEREDITÁRIAS DO METABOLISMO  
SOCIIDADE PORTUGUESA DE PEDIATRIA

# Doenças Raras - Situações Comuns -

## Doença Cardíaca

Rita Jotta

# Sumário

- Introdução
- Envolvimento cardíaco nas doenças hereditárias do metabolismo
  - Miocardiopatia e falência cardíaca
  - Disritmias e alterações da condução
  - Doença valvular cardíaca
  - Alterações vasculares
- Abordagem diagnóstica
- Tratamento

# Introdução

# Introdução

- As doenças hereditárias do metabolismo (DHM) são um grupo heterogéneo de doenças com atingimento multissistémico
- O coração é um órgão metabolicamente muito ativo, e por isso particularmente atingido por alterações do metabolismo celular
- A incidência do envolvimento cardíaco nas DHM é variável: **15-60%**

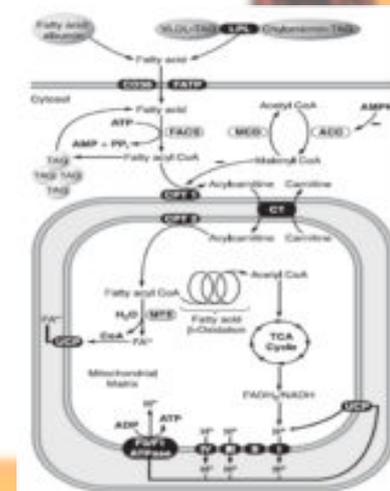
*Cardiac Manifestations in Children with Inborn Errors of Metabolism, Indian Pediatr. 2017 Aug 15;54(8):667-673*

- As DHM estão associadas a diversas alterações cardíacas e cardiovasculares: miocardiopatia, disritmia e alterações da condução, doença valvular cardíaca, alterações vasculares e hipertensão pulmonar

# Introdução

## Metabolismo energético cardíaco

- A **glicose** e os **ácidos gordos (AG)** são as principais fontes energéticas cardíacas, ambas utilizadas pelas mitocôndrias para a geração de ATP
  - O coração é o órgão com maior densidade mitocondrial, cerca de 30% do volume celular é ocupado por mitocôndrias!
- A atividade contrátil do coração consome cerca de 6 Kg de ATP por dia, 70% deles provenientes da **beta-oxidação mitocondrial dos AG**



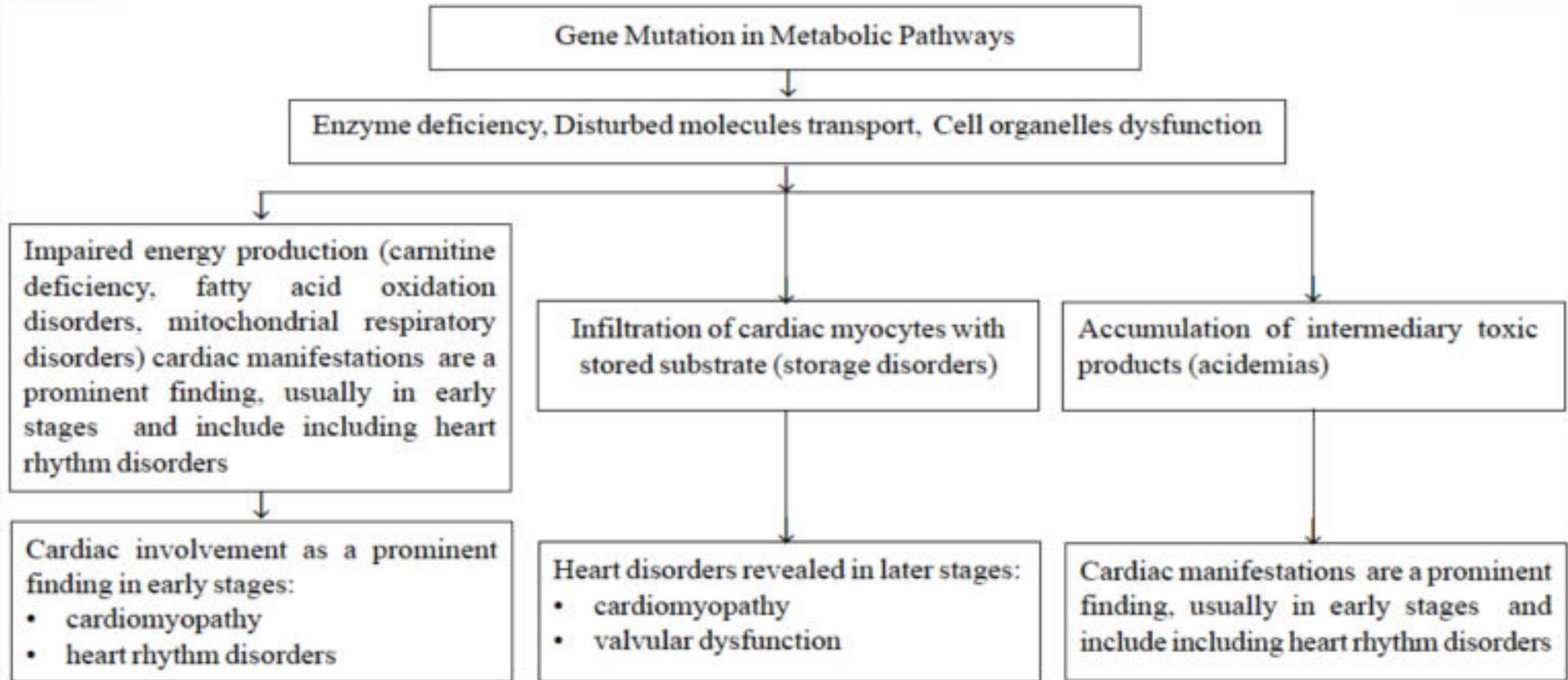
# Introdução

## Mecanismos de lesão cardíaca

- **Alteração da produção de energia**  
Defeitos da beta-oxidação dos AG, citopatias mitocondriais
- **Infiltração dos miócitos por substratos não degradados**  
Doenças de sobrecarga lisossomal (mucopolissacaridoses, mucolipidoses)
- **Acumulação de metabolitos intermediários tóxicos**  
Acidúrias orgânicas

As manifestações cardíacas podem surgir precocemente e dominar o quadro clínico (p.e. defeitos beta-oxidação dos AG, doença de Pompe) ou surgir mais tardiamente e com menor impacto na progressão da doença (p.e. doenças de sobrecarga lisossomal)

# Introdução



# Introdução

## Envolvimento cardíaco nas DHM

- Miocardiopatia e falência cardíaca
- Disritmias e alterações da condução
- Doença valvular cardíaca
- Alterações vasculares
- Hipertensão pulmonar

**TABLE I** MAJOR CARDIAC INVOLVEMENT IN COMMON METABOLIC ERRORS

Type of inborn error of metabolism	Cardiomyopathy	Heart rhythm disorders	Valvular disease
Carnitine deficiency [10-12,22]	+++	++	+
Fatty acid oxidation disorders [8,9]	+++	+++	-
Organic acidemias [17-21]	+++	+	-
Storage disorders [5, 13-16]	+++	+++	+++
Congenital glycosylation disorders [4]	+++	-	-

+++ : Retrospective/prospective studies, ++ : Many case reports/series, + : Isolated case reports.

# Introdução

## Envolvimento cardíaco nas DHM

- Miocardiopatia e falência cardíaca
- Disritmias e alterações da condução
- Doença valvular cardíaca
- Alterações vasculares
- Hipertensão pulmonar



Início ou agudização das manifestações em períodos de maior necessidade energética/stress catabólico: jejum, infeção, cirurgia, trauma *major*, incumprimento terapêutico (+ nos défices energéticos)

# Envolvimento cardíaco nas DHM

# Miocardíopatia e falência cardíaca

- Distinção funcional: hipertrófica, dilatada, hipertrófica-hipocontrátil (tipo misto), restritiva ou não-compactação ventricular
- A **hipertrofia** (com ou sem dilatação ou disfunção sistólica) é a resposta adaptativa mais frequente nas DHM
- Com exceção das citopatias mitocondriais, cada DHM associa-se habitualmente a um padrão ecográfico de miocardíopatia
- A miocardíopatia dilatada está habitualmente associada às acidúrias orgânicas
- A não-compactação ventricular é sugestiva do síndrome de Barth e alterações da fosforilação oxidativa

# Miocardiomatia e falência cardíaca

## Defeitos da beta-oxidação dos AG



- Os defeitos da **beta-oxidação dos AG de cadeia longa** (VLCAD, LCHAD/PTF, CPTII, CACT) apresentam-se frequentemente com miocardiomatia, muitas vezes de forma súbita e grave associada a disfunção miocárdica
  - Formas graves com apresentação neonatal / 1ª infância associadas a **hipertrofia** ventricular e disritmias (efeito arritmogénico das acilcarnitinas de cadeia longa)
  - Associação frequente com atingimento hepático (hipoglicémia não cetótica, hiperamoniémia, síndrome *Reye-like*) e do músculo esquelético (rabdomiólise)

# Miocardiolpatia e falência cardíaca

## Defeitos da beta-oxidação dos AG



- Nos defeitos da **beta-oxidação dos AG de cadeia média** (MCAD) é rara a miocardiolpatia mas estão descritas disritmias e morte súbita
- O défice do transportador primário da carnitina apresenta-se com miocardiolpatia nos doentes não tratados: hipertrófica na forma grave infantil e dilatada na forma tardia
- MADD (*Multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency*): associação com miocardiolpatia e disritmias
- **Rastreio neonatal alargado**: diagnóstico e tratamento desde a fase pré-sintomática – menor número de descompensações metabólicas

# Miocardiópatia e falência cardíaca

## Citopatias mitocondriais

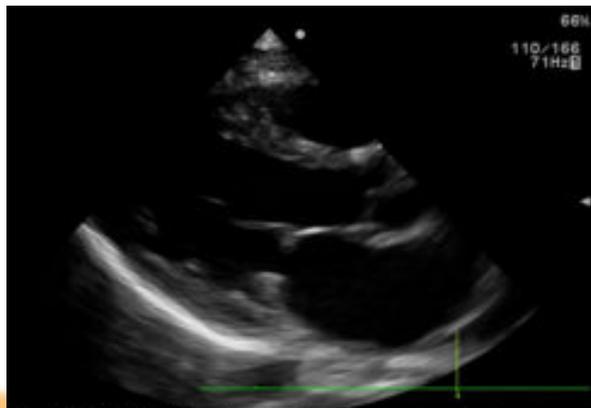
- Cerca de **40%** dos doentes com citopatias mitocondriais têm envolvimento cardíaco; 50% deles apresentam miocardiópatia hipertrófica, e destes 15-25% têm associadas alterações da condução (BAV, WPW, ...)
- As manifestações cardíacas podem surgir em qualquer idade e associam-se habitualmente a pior prognóstico
- Atingimento frequente de múltiplos órgãos e sistemas: SNC, olho, ouvido, músculo esquelético, fígado, rim, sistema neuro-endócrino
- Descritas múltiplas alterações no DNA nuclear e mitocondrial – ausência de correlação entre alterações específicas na cadeia respiratória e as manifestações cardíacas

# MiocardioPatia e falência cardíaca

## Acidúrias orgânicas



- Acidúria propiónica e metilmalónica → **miocardioPatia dilatada**
- As primeiras manifestações clínicas surgem na 1ª infância e a miocardioPatia dilatada (com ou sem disfunção cardíaca) pode ser a primeira manifestação da doença (na ausência de rastreio neonatal)
- Associação frequente com prolongamento do intervalo QT



B.C., 9 anos, AMM

# Miocardioptia e falência cardíaca

## Doenças de acumulação lisossomal

- Espessamento miocárdico devido à acumulação de produtos não degradados
- Disfunção diastólica inicial com progressão para falência sistólica
- Ecocardiograma: **hipertrofia ventricular concêntrica**
- Doenças com manifestação grave e precoce: doença de Pompe (forma clássica infantil): hipotonia grave, macroglossia, cardiomegalia – evolução rápida com insuficiência cardíaca nos primeiros meses/anos de vida
- Doenças com manifestação tardia: MPS, mucopolisidoses

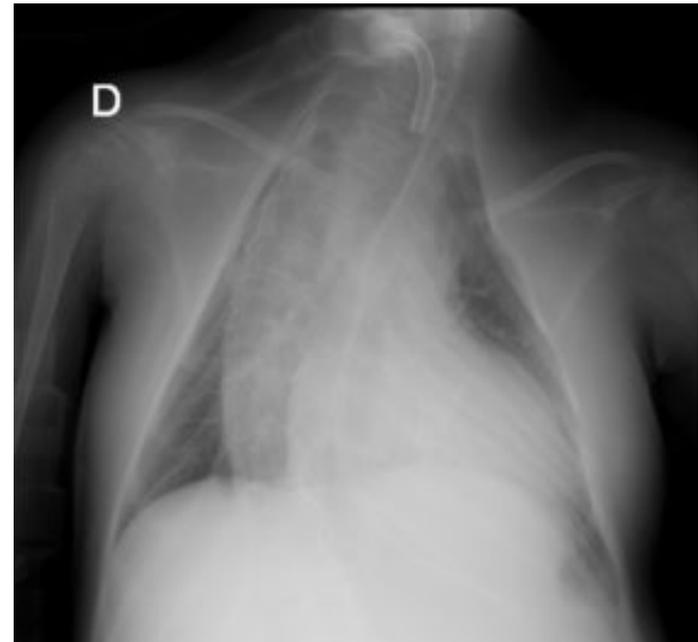
# Miocardíopatia e falência cardíaca

Doenças de acumulação lisossomal

## – Doença de Pompe



I.V., 1 ano



I.V., 7 anos

# Miocardiopatia e falência cardíaca

Doenças de acumulação lisossomal

## – Doença de Pompe



I.V., 8 anos



I.V., 8 anos

# Miocardíopatia e falência cardíaca

## Glicogenoses

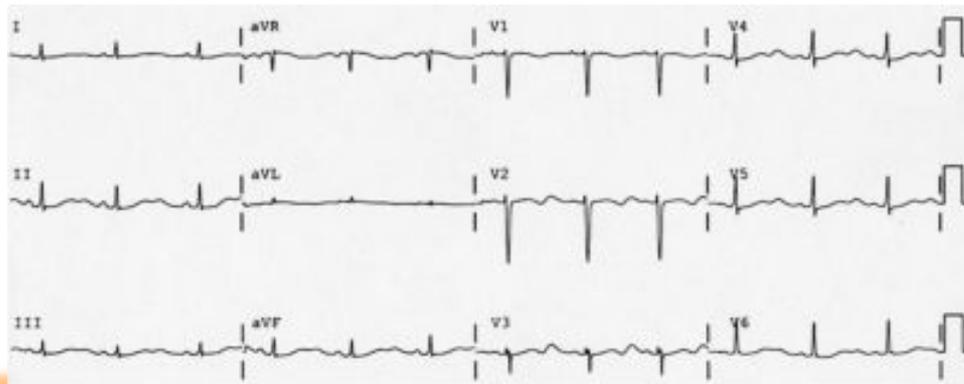
- Acumulação miocárdica de glicogénio – hipertrofia do miocárdio
- Glicogenoses tipo IIIa e tipo IV

## Defeitos congénitos da glicosilação (CDG)

- Doenças multissistémicas com envolvimento cardíaco muito frequente, sobretudo sob a forma de miocardíopatia hipertrófica
- Associação frequente com derrame pericárdico, tamponamento cardíaco e insuficiência cardíaca, com manifestações ao longo de toda a idade pediátrica

# Disritmias e alterações da condução

- Associação habitual com miocardiopatia, embora possam surgir de forma isolada e até como manifestação inicial da doença
- Prolongamento do intervalo QT em 70% dos doentes com **acidúria propiónica** – a repolarização prolongada predispõe ao surgimento de fibrilhação ventricular e *torsade de points* – risco de morte súbita
- Defeitos de **beta-oxidação dos AG** – disritmias ventriculares rápidas (taquicardia e fibrilhação ventricular, *torsade de points*) – risco de morte súbita



Prolongamento do intervalo QT

# Doença valvular cardíaca

- A sua presença é mais habitual em estadios tardios da doença
- Espessamento valvular, por vezes associado a calcificações, devido à acumulação de substratos não degradados
- As válvulas aórtica e mitral são as mais afetadas – insuficiência valvular em cerca de 50% dos casos, estenose e prolapso são achados menos frequentes
- Mais frequente nas doenças de acumulação lisossomal: MPS (tipos I, II, III, IV e VI), mucopolidoses, doença de Gaucher, ...

# Alterações vasculares

- **Alterações da morfologia e função dos vasos sanguíneos estão presentes em diversas DHM:**
  - Doença aterosclerótica prematura: alteração do metabolismo das lipoproteínas, doença de Fabry, MPS tipo I
  - Hipercoagulabilidade: CDG e homocistinúria clássica
  - AVC e episódios *AVC-like*: citopatias mitocondriais (em particular MELAS)
  - Tortuosidade venosa: doença de Menkes
  - Malformações vasculares: angioqueratomas na doença de Fabry, ...

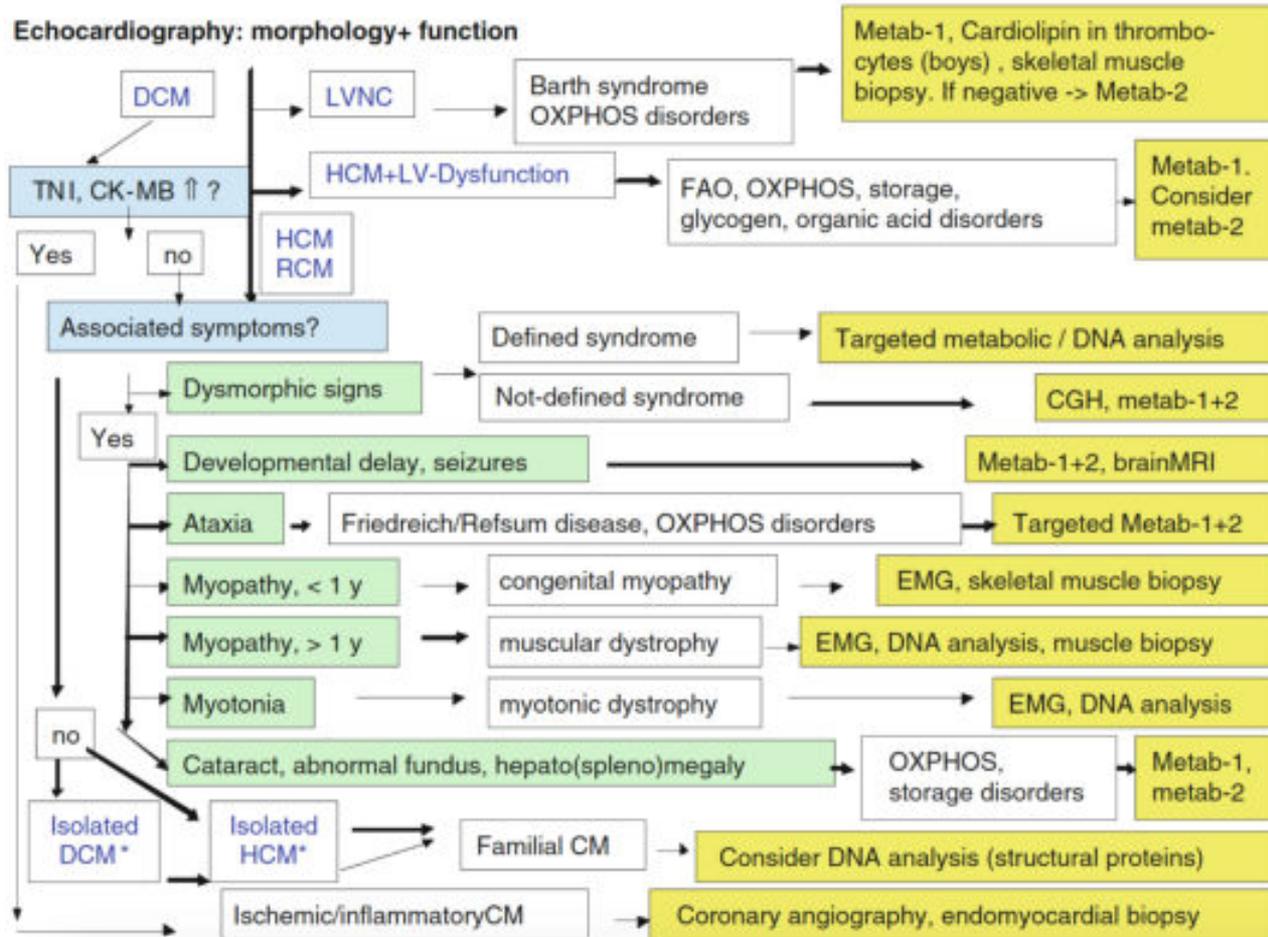
# Alterações vasculares

- Doença de Fabry



# Abordagem diagnóstica

# Abordagem diagnóstica



Metab-1: hemograma, função renal e hepática, ionograma, CK, ácido úrico, perfil lipídico, gasimetria, lactato, CK-MB, troponina, pro-BNP, acilcarnitinas, CAA, CAO, CDT com FIT,  $\alpha$ -galactosidase, oligo e mucopolissacáridos urinários; ecografia abdominal; avaliação oftalmológica

Metab-2: estudos laboratoriais, imagiológicos e genéticos dependentes da avaliação etiológica inicial e sintomas específicos do doente

# Tratamento

# Tratamento

1. Tratamento da doença subjacente
2. Tratamento de base da doença cardíaca
  - Algumas DHM respondem mal às terapêuticas cardíacas convencionais (p.e. défice primário de carnitina)
3. Tratamento da descompensação cardíaca
  - Inotrópicos, diuréticos, antiarrítmicos

# Tratamento

Descompensação doença base (+ defeitos da beta-oxidação dos AG)

## Avaliação complementar diagnóstica:

- Geral: hemograma, coagulação, glicémia, função renal, ionograma completo, ácido úrico, função hepática, CK, CK-MB, troponina, NT-pro-BNP, amónia, gasimetria com lactatos, urina tipo II, mioglobina na urina
- Perfil acilcarnitinas (cartão de Guthrie), cromatografia de ácidos orgânicos em amostra de urina (se possível colheita de 24 horas); nos doentes com MADD acrescentar cromatografia de aminoácidos
- De acordo com a clínica: marcadores de inflamação, exames microbiológicos, ECG, ecocardiograma, ecografia abdominal, Rx tórax, TC crânio-encefálica

# Tratamento

Descompensação doença base (+ defeitos da beta-oxidação dos AG)

## Monitorização e terapêutica:

Correção da hipoglicémia e desequilíbrio hidroelectrolítico/ácido-base

Eliminação de metabolitos tóxicos e suplementação com cofactores

### Monitorização cardíaca:

- Enzimologia cardíaca seriada (de acordo com a evolução clínica)
- Particularmente importante nos defeitos de cadeia longa: ECG e Rx tórax
- Se sinais de insuficiência cardíaca, derrame pericárdico, disritmia, alterações das enzimas cardíacas – avaliação por cardiologista (ecocardiograma, holter)

# Tratamento

Descompensação doença base (+ defeitos da beta-oxidação dos AG)

## Monitorização e terapêutica:

### Fármacos a evitar!:

- Fármacos contendo salicilatos, valproato, ácido piválico (consumidores de carnitina), adrenalina e dopamina (lipolíticos) devem ser criteriosamente utilizados

Muito obrigada pela vossa atenção

