



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Papel das Manifestações Cardíacas no Diagnóstico e Abordagem Terapêutica das Miopatias

Rodrigo Miguel Pereira Lindeza

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Ciclo de Estudos Integrado)

Orientador: Prof. Doutor Francisco José Alvarez Pérez

Covilhã, maio de 2020

Agradecimentos

A Dissertação representa o culminar dos 6 anos do Mestrado Integrado em Medicina, pelo que se torna para mim bastante importante endereçar um conjunto de agradecimentos às pessoas que os tornaram tão singulares.

Um agradecimento inicial ao Prof. Doutor Francisco Alvarez, por aceitar o meu convite e por toda a disponibilidade, colaboração e constante partilha de conhecimentos.

À Faculdade de Ciências da Saúde (FCS) e à Universidade da Beira Interior (UBI) por me terem proporcionado uma formação médica pré-graduada de qualidade e por constituírem uma força motriz da minha cidade, esperando que prossigam um percurso de crescimento e de inovação.

Ao MedUBI, o Núcleo de Estudantes de Medicina da Universidade da Beira Interior, por me ter dado experiências tão enriquecedoras e gratificantes no associativismo.

Ao Afonso, Catarina, Daniela e Inês, pela amizade, companheirismo e todas as memórias que fomos construindo em conjunto. Entraram na minha vida por acaso, mas não é por acaso que nela permanecem. Muito obrigado por terem sido o ponto alto do meu percurso universitário.

À minha família, em particular à minha mãe, pelo apoio incondicional, altruísmo e por toda a força e palavras de incentivo que sempre me deram nos bons e maus momentos. Sem a vossa ajuda nunca teria conseguido chegar tão longe.

Por fim, um agradecimento muito especial ao Luís, por seres o meu melhor amigo e teres um impacto tão significativo na minha vida. Muito obrigado por seres um exemplo de resiliência e de coragem, por teres estado sempre a meu lado e me teres tornado na pessoa que hoje sou.

Resumo

Introdução:

As miopatias são caracterizadas por uma alteração na estrutura ou função do tecido muscular e estão associadas à degeneração de fibras, fibrose e infiltração de tecido adiposo no músculo estriado esquelético e cardíaco, provocando o surgimento de alterações musculoesqueléticas e cardíacas no seu quadro clínico. O fenótipo cardíaco apresenta uma elevada prevalência e morbimortalidade nas miopatias e é cada vez mais determinante para o seu prognóstico, no entanto os médicos ainda pouco sabem relativamente à sua clínica, diagnóstico e vigilância.

Objetivos e Metodologia:

O presente trabalho visa conter uma visão atual relativamente às características, diagnóstico e monitorização das alterações cardíacas nas miopatias, particularizando as distrofinopatias e distrofias miotónicas. Para tal, procedeu-se a uma revisão da literatura com recurso às bases de dados *PubMed/Medline*, *GoogleScholar* e *UpToDate*.

Desenvolvimento:

O envolvimento cardíaco nas miopatias apresenta uma marcada heterogeneidade, variando de alterações ligeiras subclínicas até à morte precoce por bloqueio auriculoventricular completo ou taquiarritmias ventriculares. As principais manifestações são a miocardiopatia e arritmias, ainda que também sejam detetadas valvulopatias, doença arterial coronária, ectasia da raiz da aorta e derrame pericárdico. As distrofinopatias são o exemplo paradigmático de miopatias com um predomínio de fibrose no miocárdio, cardiomiopatia e também insuficiência cardíaca. Por outro lado, as distrofias miotónicas representam um exemplo de miopatias com a fibrose sobretudo no sistema de condução, arritmias e um elevado risco de morte cardíaca súbita. As alterações devem ser vigiadas com regularidade, logo a partir do diagnóstico neuromuscular, através da realização da história pessoal e familiar, do exame objetivo, eletrocardiograma, Holter e de um exame de imagem. O tratamento segue essencialmente as recomendações da população sem doença neuromuscular, existindo, todavia, um menor limiar para implantar um dispositivo eletrónico cardíaco nas miopatias com risco arritmogénico aumentado.

Conclusão:

Nos últimos anos, tem-se verificado um aumento contínuo na esperança de vida nos indivíduos com miopatia, contudo o fenótipo cardíaco constitui um importante obstáculo para melhorias adicionais no seu prognóstico. Por conseguinte, é fundamental prosseguir a investigação nesta área, com vista a uma melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes, o que se traduzirá numa otimização das recomendações clínicas no que concerne ao diagnóstico e terapêutica do envolvimento cardíaco das miopatias.

Palavras-chave

Miopia; Miocardiopatia; Arritmia; Distrofinopatias; Distrofias Miotónicas

Abstract

Introduction:

Myopathies are characterized by a change in the structure or function of muscle tissue and are associated with degeneration of fibers, fibrosis, and infiltration of adipose tissue in the skeletal and cardiac striated muscle, causing musculoskeletal and cardiac diseases. Cardiac alterations have high prevalence, morbidity and mortality in myopathies and are increasingly determinant for their prognosis, however physicians still know little about their clinic, diagnosis, and surveillance.

Objectives and Methodology:

This work aims to present a current view regarding the characteristics, diagnosis, and the monitoring of cardiac changes in myopathies, particularly in dystrophinopathies and myotonic dystrophies. Hence, a literature review was carried out, using the PubMed/Medline, GoogleScholar and UpToDate databases.

Development:

Cardiac involvement in myopathies presents marked heterogeneity, ranging from mild subclinical changes to early death from complete atrioventricular block or ventricular tachyarrhythmias. Their main manifestations are cardiomyopathies and arrhythmias, although valvulopathies, coronary artery disease, dilation of the aortic root and pericardial effusion are also detected. Dystrophinopathies are a paradigmatic example of the group of myopathies with a predominance of fibrosis in the myocardium, cardiomyopathy, and heart failure. On the other hand, myotonic dystrophies represent an example of myopathies with fibrosis, mainly in the conduction system, arrhythmias, and high risk of sudden cardiac death. These changes should be monitored regularly, immediately after the neuromuscular diagnosis, through a personal and family history, physical examination, electrocardiogram, Holter, and an imaging test. The treatment essentially follows the recommendations for the population without a neuromuscular disease, however, there is a lower threshold for implanting an electronic cardiac device in myopathies with increased arrhythmogenic risk.

Conclusion:

In recent years, there has been a continuous increase in life expectancy in individuals with myopathy, but the cardiac phenotype is an important obstacle to further improvements in their prognosis. Therefore, it is essential to continue the research in this area, aiming at a better understanding of its underlying pathophysiological mechanisms, which will result in an optimization of clinical recommendations regarding the diagnosis and treatment of cardiac involvement of myopathies.

Keywords

Myopathy; Cardiomyopathy; Arrhythmia; Dystrophinopathies; Myotonic Dystrophies

Índice

1. Introdução.....	1
2. Metodologia.....	3
3. Alterações Cardíacas.....	5
3.1 Miocardiopatias.....	5
3.2 Arritmias.....	7
3.3 Distrofias Musculares.....	8
4. Distrofinopatias.....	9
4.1 Introdução.....	9
4.2 Distrofia Muscular de Duchenne.....	9
4.3 Distrofia Muscular de Becker.....	10
4.4 Outras Distrofinopatias.....	11
4.5 Diagnóstico.....	12
4.6 Tratamento.....	13
4.7 Alterações Cardíacas.....	14
4.7.1 Introdução.....	14
4.7.2 Patogénese.....	15
4.7.3 Avaliação clínica.....	15
4.7.4 Recomendações para o acompanhamento de cada distrofinopatia.....	17
4.7.5 Tratamento da Miocardiopatia.....	19
4.7.6 Tratamento com Dispositivos Cardíacos Eletrónicos.....	20
4.7.7 Tratamento da Insuficiência Cardíaca em estado avançado.....	20
5. Distrofias Miotónicas.....	23
5.1 Introdução.....	23
5.2 Distrofia Miotónica tipo 1.....	23
5.3 Distrofia Miotónica tipo 2.....	25

5.4 Diagnóstico	25
5.5 Tratamento	26
5.6 Alterações Cardíacas.....	27
5.6.1 Introdução	27
5.6.2 Patogénese	28
5.6.3 Manifestações Clínicas	28
5.6.4 Avaliação Clínica.....	29
5.6.5 Gestão do Doente e Tratamento	30
6. Conclusão	33
7. Bibliografia	35

Lista de Figuras

Figura 1: Abordagem e Tratamento das Alterações Cardíacas das Distrofias Miotónicas (Adaptado de Lau <i>et al.</i>)	32
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Lista de Tabelas

Tabela 1: Caracterização das Miocardiopatias.....	6
Tabela 2: Envolvimento Cardíaco das Distrofias Musculares (adaptado de Hermans <i>et al.</i>)	8
Tabela 3: Alterações na Avaliação Cardíaca das Distrofinopatias.....	17
Tabela 4: Recomendações para a Avaliação Cardíaca das Distrofinopatias	18
Tabela 5: Tratamento das Alterações Cardíacas das Distrofinopatias.....	21
Tabela 6: Diferenças entre DM 1 e DM 2 (adaptado de Limipitikul <i>et al.</i>).....	25
Tabela 7: Recomendações para a Avaliação Cardíaca das Distrofias Miotónicas.....	30

Lista de Acrónimos

ARA	Antagonista dos Recetores da Angiotensina
ARM	Antagonista dos Recetores dos Mineralocorticoides
ARVC	Miocardíopatia Arritmogénica do Ventrículo Direito
BAV	Bloqueio Auriculoventricular
BB	Betabloqueador
BBRV	Taquicardia Ventricular por Reentrada Ramo a Ramo
BCR	Bloqueio Completo de Ramo
BCRD	Bloqueio Completo de Ramo Direito
BCRE	Bloqueio Completo de Ramo Esquerdo
BMD	Distrofia Muscular de Becker
bpm	Batimentos Por Minuto
BTHS	Síndrome de Barth
CCTG	Tetranucleotídeo Citosina-Citosina-Timina-Guanina
CD40	<i>Cluster of Differentiation 40</i>
CGH	<i>Comparative Genomic Hybridization</i>
CK	Creatina Cinase
CM	Miocardíopatia
CMD	Distrofia Muscular Congénita
CNBP = ZNF9	<i>CCHC-Type Zinc Finger Nucleic Acid Binding Protein</i>
CRT	Terapia de Ressincronização Cardíaca
CTG	Trinucleotídeo Citosina-Timina-Guanina
DCM	Miocardíopatia Dilatada
DM	Distrofia Miotónica
DM 1	Distrofia Miotónica tipo 1 ou Doença de <i>Steinert</i>
DM 2	Distrofia Miotónica tipo 2, Miopatia Miotónica Proximal ou Doença de <i>Ricker</i>
DMD	Distrofia Muscular de Duchenne
DMPK	<i>Dystrophia Myotonica Protein Kinase</i>
Dp116	Isoforma da Proteína Distrofina de Peso Molecular de 116 QuiloDaltons
ECG	Eletrocardiografia
EDMD	Distrofia Muscular <i>Emery-Dreifuss</i>
EF	Fração de Ejeção
FKRP	<i>Fukutin-Related Protein</i>
FSHD	Distrofia Muscular Fácio-Escapulo-Umeral
EMG	Eletromiografia
HCM	Miocardíopatia Hipertrófica
IECA	Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina

LAMP-2	<i>Lysosomal Associated Membrane Protein-2</i>
LGE	Realce Tardio de Gadolínio
LGMD	Distrofia Muscular das Cinturas
LTBP4	<i>Latent Transforming Growth Factor Beta Binding Protein 4</i>
LVNC	Não-Compactação do Ventrículo Esquerdo
MFM	Miopatia Miofibrilar
mg/kg	Miligrama por Quilograma
MLPA	<i>Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification</i>
mm	Milímetro
mRNA	Ácido Ribonucleico Mensageiro
ms	Milissegundo
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PCR	Reação de Polimerização em Cadeia
PET	Tomografia por Emissão de Positrões
RCM	MiocardioPatia Restritiva
s	Segundo
S1	Primeiro Som Cardíaco
S2	Segundo Som Cardíaco
S3	Terceiro Som Cardíaco
S4	Quarto Som Cardíaco
SCN5A	<i>Sodium Voltage-Gated Channel Alpha Subunit 5</i>
SPP1	<i>Secreted Phosphoprotein 1</i>
TNNT2	<i>Troponin T2, Cardiac Type</i>
TTS	MiocardioPatia Takotsubo
VMN	Ventilação Mecânica Noturna
XL-DCM	Cardiomiopatia Dilatada Ligada ao Cromossoma X

1. Introdução

As miopatias representam um amplo espectro de entidades nosológicas caracterizadas por uma alteração na estrutura e/ou função do tecido muscular, manifestando-se clinicamente por um padrão de fraqueza, fadiga e, por vezes, mialgias ou câibras. Associam-se a uma degeneração das fibras e à infiltração de tecido fibroadiposo no músculo estriado (esquelético e cardíaco).

(1) As alterações cardíacas assumem, portanto, um papel central no fenótipo das miopatias e resultarão de um envolvimento primário do coração ou secundário à insuficiência respiratória, hipertensão pulmonar e mobilidade reduzida. (2) As principais manifestações correspondem à miocardiopatia (CM) e às arritmias, podendo também haver doença arterial coronária, ectasia da raiz da aorta, valvulopatias e derrame pericárdico. (3)

O envolvimento cardíaco nas miopatias apresenta uma marcada heterogeneidade, variando de alterações ligeiras e assintomáticas até à morte precoce por arritmias ventriculares, bloqueio auriculoventricular (BAV) completo e insuficiência cardíaca descompensada. (4) Há miopatias caracterizadas por um predomínio de fibrose no miocárdio, CM e insuficiência cardíaca, como é o caso das distrofinopatias, enquanto outras apresentam um maior predomínio de fibrose no sistema de condução, arritmias e morte cardíaca súbita (SCD), como distrofia miotónica (DM), distrofia muscular Emery-Dreifuss (EDMD) e distrofia muscular das cinturas (LGMD) tipo 1B. Há ainda miopatias com um risco igualmente aumentado de CM e arritmias, como o síndrome de Barth (BTHS) e miopatia miofibrilar (MFM), e outras sem aparente fenótipo cardíaco, como a LGMD tipo 1D e distrofia muscular oculofaríngea. (1) O envolvimento cardíaco não se relaciona necessariamente com o grau de compromisso muscular e poderá corresponder à apresentação inaugural da miopatia ou ao sintoma predominante do seu quadro clínico. (4-6) Portanto, num indivíduo com doença cardíaca de etiologia primária desconhecida, dever-se-á proceder à sua referência a um neurologista para exclusão de doença neuromuscular ligeira ou subclínica. (3)

As alterações cardíacas iniciais surgem num estadio bastante precoce da miopatia, pelo que a sua monitorização deverá começar logo quando for estabelecido o diagnóstico neuromuscular. (3) A avaliação deverá contemplar a história clínica detalhada e um exame objetivo com vista à deteção de sintomas e sinais de insuficiência cardíaca ou arritmias. Deverá ser realizado um eletrocardiograma (ECG), um Holter e ecocardiograma transtorácico, podendo proceder-se a exames adicionais para um estudo mais preciso das alterações. Esta avaliação é, no entanto, complexa e desafiante, já que o indivíduo poderá ser assintomático ou as suas manifestações atribuídas à doença muscular subjacente. (7) O tratamento cardiovascular visa o controlo de sintomas e a prevenção de complicações fatais, seguindo-se, no essencial, as recomendações gerais preconizadas para a doença cardíaca nas pessoas sem miopatia. (3)

Com os avanços no tratamento da insuficiência respiratória e das infecções, a esperança média de vida das pessoas com miopatia está a aumentar, o que se traduz numa maior prevalência e morbimortalidade das alterações cardíacas. (4,8) Portanto, torna-se essencial um neurologista compreender a natureza do envolvimento cardíaco das miopatias e estar familiarizado com a sua apresentação, diagnóstico e abordagem. (9) Esta revisão pretende, assim, apresentar uma visão atual relativa às características, diagnóstico e terapêutica das manifestações cardíacas no quadro clínico das miopatias: a CM e arritmias. Dado haver variabilidade na abordagem das diferentes miopatias, serão particularizadas as distrofinopatias e a DM, enquanto exemplos de miopatias com um predomínio de CM e de arritmias, respetivamente.

2. Metodologia

Para a realização desta revisão bibliográfica, procedeu-se a uma pesquisa exaustiva nas bases de dados *PubMed/Medline*, *GoogleScholar* e *UpToDate*, na língua inglesa. Foram usadas como palavras-chave: ‘neuromuscular disease’, ‘myopathy’, ‘cardiomyopathy’, ‘tachyarrhythmia’, ‘conduction defects’, ‘dystrophinopathy’, ‘Duchenne muscular dystrophy’, ‘Becker muscular dystrophy’, ‘myotonic dystrophy’. A pesquisa foi realizada entre fevereiro e outubro de 2019, tendo ocorrido uma nova pesquisa entre janeiro e março de 2020, destinada principalmente a identificar artigos entretanto publicados. A seleção das referências foi feita com base na sua relevância para o tema, tendo sido dada preferência a trabalhos mais recentes. Procedeu-se a uma exclusão de artigos com um fator de impacto e um número de citações reduzidos, assim como revistas sem *peer review*. Foi utilizado como livro de referência *Bradley's Neurology in Clinical Practice*.

3. Alterações Cardíacas

3.1 Miocardiopatias

As miocardiopatias (CM) são definidas por uma alteração na estrutura, dimensão ou função do miocárdio das aurículas ou ventrículos, na ausência de outra etiologia, nomeadamente doença arterial coronária, hipertensão arterial, valvulopatias ou malformações congénitos. Em função da sua causa, são classificadas como primárias (familiares ou hereditárias) e secundárias (não-familiares ou adquiridas). Por outro lado, de acordo com o seu fenótipo, são classificadas em miocardiopatia dilatada (DCM), miocardiopatia hipertrófica (HCM), miocardiopatia restritiva (RCM), miocardiopatia arritmogénica do ventrículo direito (ARVC) e, por fim, miocardiopatias não classificadas, como a não compactação do ventrículo esquerdo (LVNC) e a miocardiopatia Takotsubo (TTS). (10) As CM são bastante prevalentes nas miopatias e representam o principal fenótipo das distrofinopatias e sarcoglicanopatias. Resultam da fibrose e infiltração de tecido adiposo no miocárdio e podem desencadear a morte através de taquiarritmias ventriculares, BAV completo ou descompensação da insuficiência cardíaca. (4) A tabela 1 contém de forma sumária as principais características das CM.

A DCM é caracterizada pela dilatação das cavidades cardíacas e redução da função sistólica do ventrículo esquerdo, o que se traduz clinicamente numa insuficiência cardíaca. (9,11) É o tipo de CM mais frequente no conjunto das miopatias. (4) Constitui ainda a principal forma de CM nas distrofinopatias, nas LGMD 2C-2F e 2I e na EDMD. (5,12)

A HCM define-se pela presença de cavidades ventriculares hipertrofiadas não dilatadas e sem causa aparente. O espessamento do miocárdio surge principalmente no ventrículo esquerdo e septo interventricular e é superior a 15 milímetros (mm), causando uma obstrução do trato de saída e disfunção diastólica. (13,14) É um tipo de CM comum nas miopatias metabólicas. (5)

A RCM apresenta também uma disfunção diastólica, associada a um menor volume sanguíneo diastólico e sistólico, a espessura do miocárdio normal e a dilatação auricular. (5,9) A ARVC é, por outro lado, causada por infiltração de tecido fibroadiposo sobretudo no ventrículo direito. (15) Ambas são raras, com casos registados na MFM. (5,15)

Nas miopatias, verifica-se uma prevalência aumentada de CM não classificadas relativamente à população em geral, logo o seu diagnóstico pelo cardiologista deverá levar à referência do indivíduo à neurologia, para se proceder à avaliação neuromuscular. (10) O LVHT define-se por um miocárdio constituído por uma camada epicárdica compactada e uma endocárdica não compactada e de morfologia trabecular, com um rácio superior a 2:1. (5,10) Afeta sobretudo o ápex do coração e associa-se a um risco aumentado de eventos tromboembólicos, arritmias e insuficiência cardíaca. (10) Está presente concomitantemente com uma DCM, HCM ou RCM.

(5) Cerca de 80% dos casos de LVNC associam-se a miopatias, sendo detetada principalmente no BTHS e em miopatias metabólicas. A TTS, por outro lado, caracteriza-se por uma disfunção aguda e reversível no ventrículo esquerdo, com uma hipocinesia grave na região apical e uma hipercinesia nos segmentos basais. A sua génese parece dever-se, não diretamente à miopatia *per se*, mas ao stress que resulta da realização do seu diagnóstico, da sua rápida progressão e dos procedimentos cirúrgicos. (10)

As CM representam uma elevada morbimortalidade nas miopatias, por conseguinte devem ser regularmente vigiadas, logo após o seu diagnóstico. A avaliação inclui a anamnese e o exame físico, com vista à identificação de manifestações clínicas inerentes a uma redução do débito cardíaco como fadiga, dispneia, dor abdominal, perda ponderal e perturbação do sono. (7) No entanto, esta abordagem é difícil, dado que o indivíduo poderá estar assintomático até fases avançadas da doença, os sintomas poderão ser atribuídos à fraqueza muscular e compromisso respiratório e a classificação funcional da New York Heart Association (NYHA) subvaloriza de forma errónea a gravidade da doença. (1) Está igualmente preconizada a realização do ECG, Holter e exame de imagem. (4) A ecocardiografia permite avaliar as dimensões e a morfologia das cavidades cardíacas, bem como a mobilidade segmentar, todavia técnicas mais avançadas como o doppler tecidual e *speckle tracking* possibilitam a deteção de alterações mais ligeiras. A ressonância magnética nuclear (RMN) assegura melhor caracterização do tecido e afirma-se cada vez mais como exame imagiológico de 1ª linha. (11) Embora a avaliação do envolvimento cardíaco seja essencial, esta ainda não é uma prática usual na abordagem de uma miopatia. A título ilustrativo, em 30% dos casos de Distrofia Muscular de Duchenne não foi realizada uma ecocardiografia, pelo que é essencial primar por uma maior divulgação destas recomendações clínicas. (1) O capítulo 4 versa o diagnóstico, monitorização e tratamento das distrofinopatias enquanto exemplo paradigmático de miopatias cujo fenótipo cardíaco predominante é a CM.

Tabela 1: Caracterização das Miocardiopatias

CM	Características	Miopatias	Referência
DCM	Cavidades cardíacas dilatadas e redução da função sistólica do ventrículo esquerdo	Distrofinopatias; EDMD; LGMD 2C-2F e 2I	(5,12)
HCM	Cavidades ventriculares hipertrofiadas não dilatadas e sem causa secundária aparente.	Miopatias Metabólicas	(5)
RCM	Disfunção diastólica, menor volume sanguíneo diastólico e sistólico; dilatação auricular e espessura do miocárdio normal	MFM	(5;15)
ARVC	Fibrose e infiltração de tecido adiposo em ambos os ventrículos, sobretudo no direito	MFM	(5;15)
LVNC	Camada epicárdica compactada e camada endocárdica não compactada e trabecular	BTHS; Miopatias Metabólicas	(10)

3.2 Arritmias

As arritmias definem-se como uma alteração na geração ou na condução de impulsos elétricos cardíacos e são bastante prevalentes nas miopatias, resultando da degeneração do sistema de condução. (8) As bradiarritmias correspondem à doença do nódulo sinusal, bloqueio de saída do nódulo sinoauricular, BAV, bloqueio completo de ramo (BCR) e bloqueio fascicular anterior ou posterior do ramo esquerdo. As taquiarritmias são causadas pela geração ectópica de sinais elétricos ou por mecanismos de reentrada, podendo ser classificadas como supraventriculares (taquicardia auricular, fibrilhação auricular ou o flutter auricular), assim como ventriculares (taquicardia ventricular e fibrilhação ventricular). Nas miopatias, pode ser detetada qualquer arritmia, sendo a prevalência de cada uma variável em função da miopatia em específico, do estadio da doença e das alterações cardíacas concomitantes. (8)

As arritmias representam uma elevada mortalidade no conjunto das miopatias, pelo que o seu diagnóstico precoce e vigilância regular são essenciais na estratificação do risco e prevenção de morte prematura, que poderá resultar de um BAV completo, taquiarritmias ventriculares e eventos tromboembólicos. (4) Contudo, a deteção e a monitorização destas alterações são um grande desafio, na medida em que a sua progressão para complicações potencialmente fatais é imprevisível e sintomas como as palpitações, tonturas, vertigens e síncope poderão apenas surgir em fases avançadas da doença. (16,17) Assim que é estabelecido o diagnóstico de uma miopatia, deverá realizar-se uma história clínica, exame objetivo, ECG transtorácico, Holter e um ecocardiograma. (8) Esta abordagem será repetida regularmente, com uma periodicidade dependente do tipo de miopatia, da idade do indivíduo e da presença de sintomas. No caso de alterações elétricas ou sintomas esporádicos, recomenda-se um estudo eletrofisiológico (EEF) ou a implantação de um registador de eventos cardíacos. (8,16,17)

Existem múltiplas modalidades terapêuticas, nomeadamente o uso de fármacos antiarrítmicos para o controlo de sintomas das taquiarritmias, anticoagulação oral para fibrilhação ou flutter auricular ou ablação de vias acessórias para o síndrome de pré-excitação sintomática. (8,17) O *pacemaker* e o cardiodesfibrilhador implantável (CDI) são bastante relevantes na prevenção da SCD e o limiar para a sua implantação é mais baixo do que o da população em geral, dada a imprevisibilidade na progressão de um BAV nas miopatias. (18)

As arritmias estão presentes em praticamente todas as miopatias, não se verificando, todavia, na distrofia muscular congénita de Bethlem, distrofia muscular congénita de Ullrich, distrofia muscular congénita com deficiência de integrina e nas miopatias distais. (8) Por outro lado, as arritmias são a manifestação cardíaca mais comum na DM, EDMD, LGMD 1B e nas canalopatias. (1,12,17) O capítulo 5 apresenta uma revisão da clínica, diagnóstico, vigilância e tratamento da DM, na qualidade de uma miopatia cujo fenótipo cardíaco predominante são arritmias.

3.3 Distrofias Musculares

As alterações cardíacas apresentam uma elevada prevalência nas miopatias, em particular nas distrofias musculares. (9) A tabela 2 representa de forma sumária as principais manifestações das distrofias musculares com envolvimento cardíaco mais frequente.

Tabela 2: Envolvimento Cardíaco das Distrofias Musculares (adaptado de Hermans *et al.* (4))

Miopatia	Locus	Produto Genético	Principal Fenótipo Cardíaco
DMD	Xp21.2	Distrofina	DCM
BMD	Xp21.2	Distrofina	DCM
XL-DCM	Xp21.2	Distrofina	DCM
EDMD 1	Xq28	Emerina	BAV, Fibrilhação Auricular
EDMD 2	1q21.2	Lamina A/C	BAV, Fibrilhação Auricular
LGMD 1B	1q21.2	Lamina A/C	BAV, Fibrilhação Auricular
LGMD 1C	3p25	Caveolina-3	DCM (raro)
LGMD 2B	2p13.1	Lamina A/C	DCM (raro)
LGMD 2C	13q12	Gama-sarcoglicano	DCM
LGMD 2D	17q21	Alfa-sarcoglicano	DCM
LGMD 2E	4q12	Beta-sarcoglicano	DCM
LGMD 2F	5q33	Delta-sarcoglicano	DCM
LGMD 2I	19q13.3	FKRP	DCM
DM 1	19q13.3	DMPK	BAV, BCR, Taquiarritmias
DM 2	3q21	ZNF9	BAV, BCR, Taquiarritmias
FSHD	4q35	---	BAV, BCR, Taquiarritmias
CMD 1A	6q22	Lamina Alfa-2	Disfunção Ventricular Esquerda
CMD 1C	19q13.3	FKRP	Disfunção Ventricular Esquerda
CMD Fukuyama	9q31	Fukutina	DCM
	2q35	Desmina	DCM, HCM, RCM, ARVC, BAV, BCR, Taquiarritmias
MFM	11q22.3	Alfa-B-Cristalina	HCM
	5q31	Miotilina	DCM
	10q25.5	BAG3	HCM, RCM
BTHS	Xp28	Tafazina	DCM, LVNC, Arritmias ventriculares
Doença de Danon	Xq24	LAMP-2	HCM, DCM, Wolff-Parkinson-White
Síndrome McLeod	Xp21.1	Proteína Kell KX	DCM, Fibrilhação Auricular

4. Distrofinopatias

4.1 Introdução

As distrofinopatias correspondem a um espectro de doenças neuromusculares progressivas com uma transmissão genética recessiva ligada ao cromossoma X de mutações no gene Xp21, o que se traduz num défice total ou parcial da proteína distrofina. (19) Deste grupo, a entidade com maior prevalência e manifestações mais severas é a Distrofia Muscular de Duchenne (DMD). Os fenótipos mais ligeiros correspondem à Distrofia Muscular de Becker (BCM), a cardiomiopatia dilatada ligada ao cromossoma X (XL-DCM), as portadoras da mutação sintomáticas, as câibras musculares com mioglobínúria e elevação assintomática da creatina cinase (CK). (19-21)

A distrofina é uma proteína estrutural presente nas células do músculo estriado esquelético e cardíaco, neurónios do córtex cerebral e células de *Purkinje* no cerebelo. Adicionalmente, há ainda isoformas mais curtas expressas na retina e nervos periféricos. A distrofina liga a actina e restante aparelho contrátil da célula à matriz extracelular, estabilizando assim a membrana durante a contração e relaxamento musculares. (20) Na sua ausência, existe um compromisso da integridade estrutural do sarcolema, tornando-o frágil e predisposto a lesões. Ocorre uma fragmentação da membrana, o que induz um fluxo de cálcio para o meio intracelular, que por sua vez ativa as calpaínas, protéases que degradam as proteínas do miócito e assim provocam a morte celular. (20) A degeneração das fibras excede a sua capacidade de regeneração e há perda de massa muscular, com necrose, fibrose e infiltração de tecido adiposo. (22)

4.2 Distrofia Muscular de Duchenne

A DMD é a distrofia muscular de maior prevalência, afetando em média 2,9 em 10000 crianças do sexo masculino, sendo 3 vezes mais frequente que a sua forma clinicamente mais ligeira, a BMD. (20) É originada em regra por uma mutação *out-of-frame* no gene da distrofina, que em 65% dos casos é uma deleção, 10% uma duplicação e 25% uma mutação *nonsense*, *missense* ou situada no intrão. Visto tratar-se de uma mutação *out-of-frame*, há uma disrupção do padrão de leitura do gene, pelo que não ocorre síntese de distrofina e o fenótipo será mais grave em comparação à BMD, que geralmente é causada por mutações *in-frame*. (23)

A principal característica clínica da DMD é fraqueza e atrofia gradual dos músculos proximais dos membros, que mais tarde afeta os músculos distais. (22) As crianças são assintomáticas ao nascimento e a apresentação clínica inicia-se geralmente no primeiro ano de vida. Verifica-se uma alteração do desenvolvimento motor resultante da fraqueza na cintura pélvica, existindo um atraso na marcha, que ocorre a uma idade média de 18 meses. (19) São comuns as quedas e as dificuldades em correr, saltar, subir escadas ou levantar-se do chão. Existe uma lordose lombar excessiva e fraqueza dos flexores do pescoço, um sinal precoce e muito característico.

A marcha é bamboleante ou em bicos-de-pé e o sinal de *Gowers* é positivo, visto que, para se levantar do chão, o rapaz tem de usar os braços para compensar a fraqueza muscular gradual da cintura pélvica. A pseudohipertrofia dos gastrocnémios é muito característica e é causada pela fibrose e infiltração de tecido adiposo, o que gera um aparente aumento da sua massa e, por vezes, dor. O diagnóstico ocorre, em média, aos 4 anos e 10 meses. (21)

Entre os 3 e os 6 anos existe um período transitório de aparente melhoria da função muscular designado *honeymoon phase*, visto que o desenvolvimento motor supera a evolução da DMD. (19,21) Contudo, posteriormente continua a ocorrer uma perda significativa da força muscular e surgem contraturas dos tendões dos gastrocnémios, tensor da fáscia lata e isquiotibiais, o que limita ainda mais a mobilidade. Ficam dependentes de ortóteses nos membros inferiores para a deambulação e, a partir dos 13 anos, têm de usar uma cadeira-de-rodas. (19)

Após a perda da autonomia da marcha, ocorre um agravamento das contraturas dos membros inferiores, fraqueza e atrofia progressivas dos músculos próximos dos membros superiores e o surgimento da escoliose causada pela fraqueza dos músculos das goteiras vertebrais. (19) Há ainda um elevado risco para diminuição da densidade mineral óssea e fraturas de compressão vertebral. A etiologia da osteoporose é multifatorial, dependendo da imobilidade, tratamento com corticoides e menor exposição solar. (21) O envolvimento das fibras musculares lisas no tubo digestivo origina disfagia, gastroparesia e pseudo-obstrução intestinal e no trato urinário associa-se a disfunção vesical e risco aumentado de litíase. (19,21) Ocorre ainda um atraso no desenvolvimento cognitivo, com um QI médio de 70 e um atraso na aquisição da fala. (20)

Por fim, o envolvimento cardiorrespiratório na DMD é extremamente prevalente e a principal causa de morbimortalidade. A fraqueza progressiva dos músculos respiratórios, a cifoescoliose e outras deformidades torácicas são responsáveis pela insuficiência respiratória restritiva, o que gera um declínio da capacidade vital de aproximadamente 8% por ano. A hipoventilação noturna é uma das manifestações mais precoces, existindo ainda um compromisso no reflexo da tosse, atelectasias e infeções respiratórias recorrentes. (20) Cerca de 90% dos casos terá envolvimento cardíaco clínico ou subclínico, que se manifesta por uma DCM, associada a uma insuficiência cardíaca e alto risco de arritmias e morte súbita. (24) O indivíduo morre com 25 a 35 anos de idade, por insuficiência respiratória exacerbada por uma infeção, insuficiência cardíaca progressiva ou taquiarritmias ventriculares associadas à CM. (19)

4.3 Distrofia Muscular de Becker

A BMD é uma distrofia muscular que afeta 0,5 em 10000 crianças do sexo masculino em todo o mundo e é caracterizada por um défice parcial de distrofina. É provocada por uma mutação *in frame* do gene da distrofina, que é em 80% dos casos uma deleção, 10% uma duplicação e 10% uma mutação *missense* ou *nonsense*. Como não existe uma disrupção do padrão de leitura do gene, o fenótipo será mais ligeiro em comparação à DMD. (21)

A principal característica clínica da BMD é a fraqueza progressiva dos músculos proximais, que gradualmente afetará também os músculos distais, com um início mais tardio e uma evolução mais lenta em relação à DMD. (25) O fenótipo da BMD é muito variável, contemplando casos mais ligeiros de indivíduos com um início dos sintomas aos 30 anos e que mantêm a autonomia na deambulação até aos 60 anos, até casos mais graves de indivíduos com o aparecimento dos sintomas na infância e que ficam dependentes da cadeira-de-rodas aos 16 anos. (21) Também podem existir contraturas tendinosas, nomeadamente no cotovelo, e a pseudohipertrofia dos gastrocnémios, resultante da fibrose e infiltração de tecido adiposo. Na BMD, verifica-se uma preservação da força dos músculos cervicais flexores, uma característica clínica que contribui para a sua distinção da DMD. (21,25) O envolvimento cardíaco é mais severo do que na DMD, correspondendo a uma CM rapidamente progressiva, que complica com insuficiência cardíaca, a principal causa de mortalidade na BMD, que ocorre, em média, aos 40 anos. (20)

4.4 Outras Distrofinopatias

A classificação mais atual do espectro das distrofinopatias inclui um fenótipo intermédio entre a DMD e a BMD, visto que a quantidade de distrofina que expressa é superior à da BMD, mas é inferior em relação à da DMD. As crianças geralmente ficam dependentes da cadeira-de-rodas entre os 13 e 16 anos. (21) Esta variante deve-se, em parte, a modificadores genéticos como o SPP1, o LTBP4 e o CD40, que influenciam a idade em que ocorre a perda da deambulação, a resposta à corticoterapia ou a gravidade das manifestações cardíacas. (20)

A XL-DCM é causada por mutações no promotor e 1º exão no gene da distrofina que é expresso no músculo estriado esquelético e cardíaco, não ocorrendo síntese da proteína no miocárdio. No entanto, na XL-DCM, os promotores dos genes que fisiologicamente só estariam ativos nos neurónios do cérebro e células de *Purkinje* também se expressam no músculo esquelético. Por conseguinte, o envolvimento muscular é nulo ou bastante reduzido e a principal característica clínica é a DCM, que surge no sexo masculino entre os 20 e os 40 anos de idade. Esta CM é rapidamente progressiva e manifesta-se por uma insuficiência cardíaca ou arritmias. (21,25)

Por fim, as portadoras da mutação do gene da distrofina serão assintomáticas ou manifestam mialgias e uma elevação da CK. (20) Apresentam um alto risco de desenvolver uma disfunção cardíaca, que rapidamente evolui para uma CM sintomática, pelo que o seu rastreio genético e vigilância periódica são fundamentais, mesmo tratando-se de indivíduos sem envolvimento sistémico. (20,26) Portanto, conclui-se que a CM é uma complicação frequente no espectro das distrofinopatias, em particular naquelas com um fenótipo mais ligeiro e variável: a BMD e as portadoras da mutação do gene da distrofinopatia. (20)

4.5 Diagnóstico

O diagnóstico de uma distrofinopatia deverá ser considerado num rapaz com um atraso no seu desenvolvimento motor, com uma aquisição da capacidade da marcha tardia e dificuldade em correr, subir escadas e levantar-se do chão. O índice de suspeita aumenta com gastrocnémios de volume aparentemente aumentado e outros casos na família. O médico deverá estudar a história pessoal e familiar, realizar o exame objetivo e pedir um teste genético. (19)

O exame clínico evidencia um padrão seletivo de atrofia e hipertrofia muscular. Ainda que o mais característico seja a pseudohipertrofia do gastrocnémio, outros músculos como glúteo, o quadríceps, deltoide, braquiorradial, infraespinhoso, supraespinhoso e masséter também têm hipertrofia. Deverá ser avaliada a força muscular segmentar e reflexos tendinosos, que podem estar ausentes. (19) O médico deverá procurar realizar o teste da caminhada dos 6 minutos ou a medição do tempo que uma criança demora a levantar-se com vista a uma avaliação do seu estado funcional. (20)

Em todos os casos existe uma elevação da CK, que poderá ter um acréscimo de 20 a 200 vezes na DMD e 10 a 100 vezes na BMD. (19) Contudo, com o tempo, o seu valor diminui, já que se verifica uma gradual eliminação das fibras musculares distróficas. (25) A concentração sérica das aminotransferases e da lactato desidrogenase também estão aumentadas. Por outro lado, a eletromiografia (EMG) raramente é utilizada com vista ao diagnóstico, estando indicada em casos mais duvidosos, com uma difícil distinção entre etiologia neuropática e miopática. (19) A ecografia tem-se revelado cada vez mais uma ferramenta útil na avaliação da criança, dada a elevada disponibilidade e baixo custo, permitindo estimar a gravidade da doença pelo grau de fibrose e tecido adiposo presente no músculo, o que se correlaciona com a ecogenicidade da imagem. A RMN ainda não é muito utilizada na atualidade neste contexto, mas representa um alto potencial no futuro para monitorizar a resposta a novas modalidades terapêuticas. (20)

O teste genético é essencial na confirmação do diagnóstico da distrofinopatia e assume ainda um papel relevante no prognóstico e no planeamento da decisão terapêutica. (20) Em 1º lugar será feito um teste quantitativo, mais frequentemente o *multiplex ligation-dependent probe amplification* (MLPA), para identificar grandes deleções ou duplicações nos exões do gene da distrofina. Na ausência de um resultado positivo e elevado índice de suspeição, procede-se à sequenciação do gene com vista à deteção de pequenas mutações, como pequenas inserções ou deleções ou *nonsense*. Se o resultado permanecer negativo, poderão ser necessários testes adicionais, nomeadamente o *array comparative genomic hybridization* (CGH). (27)

Com o desenvolvimento dos testes de estudo molecular, a realização de uma biópsia muscular por rotina caiu em desuso. (20) Deve ser usada quando, num caso suspeito, não é identificada nenhuma variante patogénica no teste genético. (25)

Na histologia, há alterações distróficas não específicas, como degeneração e regeneração das fibras, heterogeneidade do tamanho das células, fibras fragmentas, focos de necrose, células inflamatórias e hialinização. A deposição de tecido conjuntivo e adiposo será visível em fases mais avançadas. Pode também proceder-se a uma análise imunohistoquímica e Western Blot com vista à quantificação da distrofina e avaliação do seu tamanho. Na DMD, mais de 99% das fibras tem uma ausência total ou praticamente total de distrofina, sendo as restantes fibras remanescentes. (21,25)

4.6 Tratamento

Atualmente, não existe cura para as distrofinopatias. Os corticosteroides são o *gold standard* na abordagem do indivíduo, correspondendo ao único tratamento modificador da progressão da doença. O seu mecanismo de ação não é claro, estando provavelmente relacionado com as suas propriedades anti-inflamatórias e com a interação com a síntese proteica e metabolismo do cálcio. (24) Os corticoides apresentam um papel importante na melhoria da força e função muscular, prolongando o tempo de autonomia na marcha até 2 anos, preservando a força nos membros superiores, reduzindo o risco de escoliose e tendo benefícios cardiopulmonares. São utilizados a prednisona/prednisolona (0,75 miligramas por quilograma (mg/kg)) e deflazacort (0,9 miligramas por quilograma (mg/kg)). Ambos são igualmente eficazes e o deflazacort está associado a um menor ganho ponderal, mas a uma maior incidência de cataratas. A sua toma ocorre de manhã, todos os dias ou em regimes descontínuos. Devem ser introduzidos entre os 4 e os 8 anos de idade. (19,20,25) A administração dos corticoides após a perda da capacidade da marcha não é consensual, no entanto muitos clínicos optam pela sua manutenção dado o seu papel cardioprotetor, na preservação da força dos braços e prevenção da escoliose. (21) Os seus efeitos adversos são fácieis cunshigoide, osteoporose, fraturas vertebrais, obesidade, inibição do crescimento, retenção de fluidos e hipertensão. (24)

Dada a limitação na marcha com o aparecimento de contraturas e a perda de força na cintura pélvica, pode ser necessária a colocação de ortóteses tornozelo-pé e joelho-tornozelo-pé para prolongar o período de deambulação. A fusão espinhal posterior está recomendada no caso de escoliose. Visto existir um elevado risco de osteoporose, está preconizada a realização regular de densitometrias. Está igualmente recomendada a realização de 2 consultas de pneumologia por ano após o confinamento à cadeira-de-rodas, bem como o uso de dispositivos auxiliares da tosse ou ventilação mecânica noturna (VMN), na presença de hipoventilação. (21,24)

Existem já 2 fármacos que recentemente entraram no mercado e que foram aprovados para o tratamento das distrofinopatias: o ataluren e o eteplirsen, no entanto são necessários estudos adicionais no que diz respeito à sua eficácia e perfil de segurança. (25) Na atualidade, estão a decorrer inúmeros ensaios com vista ao desenvolvimento de novos fármacos e à aplicação da terapia genética na abordagem destes indivíduos. (27)

4.7 Alterações Cardíacas

4.7.1 Introdução

As manifestações cardíacas assumem um papel bastante relevante no envolvimento sistêmico das distrofinopatias, contribuindo significativamente para a sua morbimortalidade. (28) Estão presentes em 90% dos casos e representam a causa de morte em 20% dos indivíduos com DMD e 50% com BMD. (21) O seu espectro evolui de alterações patológicas subclínicas a nível celular até a uma CM sintomática grave, associada a insuficiência cardíaca e perturbações de ritmo. Nos estadios mais avançados, o fenótipo mais comum é a DCM, podendo também existir HCM, RCM e LVNC. (29) Verificam-se adicionalmente casos de miocardite, de derrame pericárdico e de tamponamento. (22,29)

No passado, a insuficiência respiratória secundária à disfunção muscular era a maior causa de morte na DMD. Com o advento da VM, a CM tem um crescente impacto na morbimortalidade destes casos. (22,23,28) As alterações patológicas no miocárdio surgem na fase pré-clínica e podem existir mesmo em crianças com menos de 6 anos. Com o tempo, tornam-se mais graves e traduzem-se numa CM clinicamente estabelecida em praticamente todos aos 18 anos. (30) As manifestações cardíacas não se correlacionam com o grau de compromisso muscular, mas poderão estar associadas a mutações específicas no gene da distrofina. A título de exemplo, a mutação Dp116 está associada a um menor envolvimento cardíaco. (31)

Relativamente à BMD, as alterações musculares são mais ligeiras, no entanto as manifestações cardíacas são mais graves em comparação com a DMD e já representam a principal causa de mortalidade. (28,32) Aos 20 anos, em 50% dos casos existem alterações eletrocardiográficas; aos 30, 40% têm alterações ecocardiográficas e aos 40 anos, 70% terão insuficiência cardíaca. (25) Esta disfunção cardíaca não se correlaciona com o grau de envolvimento muscular e, ao contrário das restantes distrofinopatias, afeta inicialmente o ventrículo direito e, depois, o ventrículo esquerdo. (22) Até ao momento, ainda não se conseguiu explicar a gravidade que a CM assume no quadro clínico da BMD. Mavrogeni *et al.* consideram que, pelo facto de na BMD existir uma maior função muscular, estes indivíduos terão uma maior mobilidade em relação à DMD, induzindo uma sobrecarga de pressão e volume no coração e agravando a sua disfunção. No entanto, serão necessários estudos adicionais para compreender estes mecanismos. (33)

No que concerne à XL-DCM, o fenótipo mais comum é a ausência de manifestações musculares e DCM rapidamente progressiva, que evolui para a morte entre os 10 e 20 anos de idade. (28)

Por fim, uma grande parte das portadoras da mutação genética DMD/BMD são assintomáticas, contudo, ainda que não tenham alterações musculares, apresentam um elevado risco de DCM. (26,34) A incidência da disfunção cardíaca aumenta com a idade, passando de 15% na infância para 45% após os 16 anos. (22)

4.7.2 Patogênese

As distrofinopatias são caracterizadas pelo déficit de distrofina, o que no miocárdio provoca a perda da integridade da membrana citoplasmática e afeta os canais de cálcio tipo-L e canais iônicos ativados pelo estiramento mecânico. Estes defeitos estruturais, a par de um acréscimo na concentração de óxido nítrico, induzem um maior fluxo de cálcio para o meio intracelular, o que, por sua vez, ativa as proteases, que degradam as proteínas do cardiomiócito e causam a sua morte celular. (29,34-37) De seguida, ocorre fibrose e infiltração do tecido adiposo, que surgem no epicárdio da parede inferolateral do coração e que progridem para o endocárdio e restantes paredes cardíacas. (29,34-36) Inicialmente há uma disfunção diastólica, o que induz a hipertrofia excêntrica, com a dilatação gradual das aurículas e ventrículos, adelgaçamento do miocárdio e, por fim, disfunção sistólica. (29) Verifica-se uma disfunção autonómica, com maior atividade simpática, o que aumenta a frequência cardíaca. (34-36) A ativação do eixo renina-angiotensina-aldosterona agrava a fibrose e a remodelagem cardíaca, reduzindo mais a função sistólica. (35) Com a dilatação ventricular esquerda e a fibrose dos músculos papilares, ocorre o prolapso da válvula mitral. (23) A DCM é o estadio final das alterações estruturais no coração e associa-se a uma redução do débito, insuficiência cardíaca e arritmias. (29)

4.7.3 Avaliação clínica

Dado que as manifestações cardíacas das distrofinopatias são responsáveis por uma crescente morbimortalidade, estes indivíduos deverão ser continuamente acompanhados ao longo da sua vida por uma equipa multidisciplinar. Em cada consulta, deverá ser realizada uma anamnese, exame objetivo e interpretação de meios complementares de diagnóstico. (Tabela 3) (23)

Ainda que as alterações no miocárdio tenham um início bastante precoce nas distrofinopatias, estes indivíduos permanecem muitos anos assintomáticos. As manifestações clínicas aparecem apenas numa fase mais avançada da CM e resultam da insuficiência cardíaca ou das arritmias. Os sintomas deverão ser inquiridos em todas as consultas, no entanto a sua avaliação torna-se bastante difícil dada a doença neuromuscular subjacente, inatividade e queixas respiratórias. (28) A dispneia de esforço pode passar despercebida pela imobilidade do indivíduo e poderão não ser identificadas ortopneia ou dispneia paroxística noturna pelo uso de VMN. (23)

O exame objetivo torna-se também um desafio pela cifoescoliose, obesidade e imobilidade. O sinal mais precoce de disfunção cardíaca é frequentemente a taquicardia, no entanto nestes indivíduos é comum a hipotensão arterial. (29) Deverá ser dada atenção a edemas, distensão de veias jugulares, hepatomegalia e congestão pulmonar. O ponto de impulso máximo poderá estar deslocado inferolateralmente pela dilatação ventricular ou cifoescoliose. À auscultação cardíaca, S1 e S2 são normais, mas também poderão ser audíveis S3, S4 e o sopro sistólico da insuficiência mitral. Podem também existir ruídos adventícios na auscultação pulmonar. (36)

O doseamento de troponinas cardíacas é um importante marcador laboratorial de evolução da CM e progressão da fibrose. (23) O doseamento dos péptidos natriuréticos podem auxiliar na avaliação da insuficiência cardíaca. A radiografia torácica poderá mostrar uma cardiomegalia resultante da dilatação ventricular, derrame pericárdico e congestão pulmonar. (38)

O ECG de 12 derivações é extremamente importante na detecção precoce das lesões cardíacas, já que as suas alterações precedem as ecocardiográficas. (28) A taquicardia sinusal é uma dos achados mais precoces e presentes em praticamente a totalidade dos casos. (29) Dado o início da fibrose no segmento inferolateral do miocárdio, o padrão típico registado são as ondas R proeminentes na derivação precordial direita, ondas Q estreitas e profundas nas derivações inferolaterais, PR curto, QT longo e bloqueios de ramo. (28,32,35,36) Em fases mais severas, podem ser detetadas taquiarritmias supraventriculares, como a fibrilhação e flutter auricular, e ventriculares. (23,28) O Holter, por sua vez, identifica arritmias esporádicas e evidencia a disfunção autonómica, através da variabilidade da frequência cardíaca. (36)

Os exames de imagem desempenham um papel essencial na avaliação cardíaca, identificando lesões subclínicas e induzindo o início precoce do tratamento. A ecocardiografia transtorácica é muito usada, dada a sua segurança, elevada disponibilidade e baixo custo. (23) Os achados mais típicos são dilatação ventricular esquerda, disfunção sistólica e diastólica, regurgitação na válvula mitral e a hipocinesia do segmento inferolateral do miocárdio, o que resulta da presença de fibrose e que, com o tempo, afeta uma área gradualmente maior. (20,23,34,38) Contudo, a sua baixa resolução dificulta a avaliação do endocárdio. A aquisição da imagem poderá ser dificultada pela escoliose e adiposidade no tórax, o que configura uma limitação à sua utilização. (36)

No passado, a ecografia tem sido o meio por excelência na avaliação morfológica do coração nas distrofinopatias, no entanto as recomendações mais atuais preconizam a RMN como o *gold standard*. (39) Com uma imagem mais nítida, assegura uma avaliação mais precoce da fibrose e disfunção cardíaca em comparação com a ecografia. O seu uso na prática clínica permite a determinação do volume das cavidades, função sistólica e diastólica e mobilidade segmentar do miocárdio. (23,28,33,34,36,39) Na RMN, o gadolínio é administrado e, após 15-20 minutos, é captado pelo segmento inferolateral do miocárdio, o que evidencia a presença de tecido conjuntivo. (22,36) O realce tardio de gadolínio e a determinação de uma tensão diminuída revolucionaram a identificação precoce de disfunção. (22,33,34,36,39) Por outro lado, a RMN é relevante na predição do risco de taquiarritmias ventriculares. (33,35) Atualmente, este é o exame com maior precisão, mas tem muito potencial tecnológico para antecipar ainda mais o diagnóstico das lesões. A título de exemplo, está em estudo o mapeamento T1 para a análise da fibrose de distribuição difusa. Todavia, a necessidade do indivíduo permanecer deitado por um intervalo de tempo prolongado, o alto custo e baixa disponibilidade poderão limitar a sua utilização. (39) Outros exames estão em estudo e poderão ser usado futuro, como é o caso da cintigrafia, espectroscopia por RMN e tomografia por emissão de positrões (PET). (38)

Tabela 3: Alterações na Avaliação Cardíaca das Distrofinopatias

Avaliação	Alterações Cardíacas	Referência
Anamnese	- Assintomático, - Sintomas associados a redução do débito cardíaco: fadiga, dispneia, dor abdominal, perda ponderal e perturbação do sono (tardios)	(7)
Exame Físico	- Taquicardia (sinal mais precoce), - Hipotensão arterial, - Palpação: desvio inferolateral do choque de ponta, - Auscultação: S3, S4, sopro sistólico da insuficiência mitral, crepitações pulmonares basais	(29,36)
ECG	- Taquicardia Sinusal (alteração mais precoce), - Ondas R proeminentes em V1 e V2, - Ondas Q estreitas e profundas em DI, aVL, V5 e V6, - PR curto, BCR, QT longo, - Desvio do eixo para a direita ou esquerda - Taquiarritmias supraventriculares (raras e tardias)	(28,32,35,36)
Ecocardiografia	- Dilatação ventricular esquerda, - Disfunção sistólica e diastólica, - Regurgitação na válvula mitral, - Hipocinesia do segmento inferolateral do miocárdio	(20,23,34,38)
RMN	- Realce tardio de gadolínio e diminuição da tensão circunferencial do segmento inferolateral do miocárdio (alterações mais precoces e sugestivas de fibrose), - Dilatação ventricular esquerda, - Hipocinesia do segmento inferolateral do miocárdio, - Disfunção cardíaca sistólica e diastólica - Detecção de alto risco arritmogénico	(23,28,33,39)

4.7.4 Recomendações para o acompanhamento de cada distrofinopatia

Na DMD, é fundamental um acompanhamento longitudinal do indivíduo ao longo da vida, com consultas periódicas, discussão da história pessoal e familiar, exame clínico, realização de um ECG e exame imagiológico. Até muito recentemente, recomendava-se uma consulta a cada 2 anos, dos 6 aos 10 anos, e depois estas passavam a ser anuais. (4,21,23,25,40) Contudo, hoje sabe-se que esta disfunção cardíaca surge mais cedo do que previamente se considerava, pelo que as *2018 DMD Care Considerations* preconizam uma vigilância com um início mais precoce e com maior periodicidade. (39)

Segundo estas recomendações mais atuais para a avaliação cardíaca da DMD, a 1ª consulta de cardiologia deverá ocorrer aquando do diagnóstico neuromuscular. Até aos 10 anos de idade, as consultas, a realização do ECG e do exame imagiológico são anuais e, a partir dos 10 anos, poderão ter uma periodicidade inferior a 1 ano na presença de sintomas, sinais ou alterações nos exames. A RMN passou a ser o exame de imagem *gold standard*, contudo as crianças mais novas podem não colaborar com este procedimento. Por isso, a partir do diagnóstico de DMD, para crianças de idade inferior a 6 anos, deve efetuar-se todos os anos um ecocardiograma e, após os 6 anos, realiza-se a RMN. (39,41)

Relativamente à BMD, as consultas de cardiologia, com anamnese, exame físico, ECG e exame de imagem, têm início aos 10 anos de idade ou com o aparecimento de sintomas de disfunção cardíaca e devem ocorrer a, pelo menos, cada 2 anos. (4,21,25) A vigilância deverá ser muito regular, visto que as alterações cardíacas são frequentemente mais graves e poderão ter uma evolução mais rápida, em comparação com a DMD. (32)

No que concerne à XL-DCM, as recomendações preconizam uma consulta de cardiologia e uma ecocardiografia anualmente após o diagnóstico. (4)

Por fim, as portadoras da mutação devem começar a ser vigiadas no final da adolescência ou no início da vida adulta com anamnese, exame físico, ECG e exame de imagem, privilegiando a RMN. A frequência ótima para as consultas ainda não foi estabelecida, devendo ocorrer pelo menos a cada 3 a 5 anos, tornando-se mais periódicas com a presença de sinais e sintomas ou de evidência de disfunção cardíaca nos exames de imagem. (23,41) (Tabela 4)

Tabela 4: Recomendações para a Avaliação Cardíaca das Distrofinopatias

Miopatia	Avaliação	Periodicidade	Referências
DMD	Consultas + ECG + Exame de imagem	- Início: idade do diagnóstico - Idade <10 anos: anualmente - Idade 10 anos: anualmente ou com maior periodicidade na presença de sintomas ou alterações nos exames	(39,41)
	Exame de imagem	- Idade <6 anos: Ecocardiografia - Idade >6 anos: RMN	(39,41)
BMD	Consultas + ECG + Exame de imagem	- Início: 10 anos ou antes na presença de sintomas de disfunção cardíaca - Periodicidade: pelo menos, 2 anos	(4,21,25)
XL-DCM	Consulta + Ecocardiograma	- Início: idade do diagnóstico - Periodicidade: anualmente	(4)
Portadora de mutação	Consulta + ECG + RMN	- Periodicidade: a cada 3 a 5 anos (se assintomática)	(23,41)

4.7.5 Tratamento da Miocardiopatia

Não existe consenso internacional relativamente ao esquema terapêutico para o envolvimento cardíaco das distrofinopatias, no que concerne aos fármacos específicos de cada classe, dose, início e periodicidade da toma. O tratamento é essencialmente farmacológico, todavia devem igualmente ser implementadas outras medidas, como o alívio da dor, VMN, oxigenoterapia e a correção cirúrgica da escoliose e deformidades torácicas. Estas opções têm um efeito indireto positivo na função cardíaca, melhorando a pressão de enchimento diastólico e a oxigenação e reduzindo a pressão intratorácica e o stress. (29)

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) e os antagonistas dos recetores da angiotensina (ARAs) são a 1ª linha no tratamento da CM. Inúmeros ensaios clínicos comprovam o seu papel na redução da fibrose, remodelagem e disfunção cardíaca, o que diminui as taxas de hospitalização e aumenta a sobrevida. Todas as crianças com DMD, mesmo sem sintomas e uma função cardíaca normal, devem iniciar o tratamento com IECA ou ARA aos 10 anos, ainda que alguns clínicos defendam o seu início mais precoce. (23,30,37,39,41) Por outro lado, não existe um consenso alargado relativamente ao início do tratamento com IECA ou ARA na BMD, sendo este frequentemente iniciado quando a fração de ejeção (EF) é menor que 55%. (32,42) Os IECAs são a classe farmacológica mais antiga e tradicionalmente mais utilizada, contudo os ARA são igualmente eficazes e não estão associados a tosse ou angioedema. (29,34)

O papel dos betabloqueadores (BB) no tratamento da CM não é de todo consensual. D'Amario *et al.* defendem que a associação BB/IECA representa um benefício adicional na redução da progressão da disfunção cardíaca, enquanto Finsterer *et al.* referem não haver uma diferença estatisticamente significativa relativamente ao uso isolado do IECA. (29,30,34) Por isso, os BB devem ser introduzidos com uma taquicardia ou EF menor que 35% (23,39)

Os antagonistas dos recetores dos mineralocorticoides (ARM) são muito eficazes na presença de uma insuficiência cardíaca com uma EF menor que 35%. O seu uso em fases iniciais da CM tem-se mostrado bastante promissor, no entanto são necessários estudos adicionais para que a sua introdução previamente à redução da EF possa ser recomendada. (23,34)

Os corticosteroides assumem um papel basilar na terapêutica das distrofinopatias, no entanto a sua aplicação no que concerne especificamente ao envolvimento cardíaco não é consensual. Foram desenvolvidos vários ensaios clínicos que concluíram que os corticosteroides não só não apresentam benefício claro na redução da progressão da disfunção, como no limite a poderão agravar. (29) Contudo, outros comprovam o seu papel na redução da fibrose e na melhoria da função ventricular, pelo que a sua utilização está recomendada. (23,34)

A anticoagulação deverá ser considerada na presença de taquiarritmias supraventriculares por causa do elevado risco tromboembólico, mesmo num indivíduo jovem com um baixo score de CHA2DS2Vasc. (18,38,41)

4.7.6 Tratamento com Dispositivos Cardíacos Eletrônicos

As alterações de condução elétrica no coração são bastante prevalentes nas distrofinopatias, podendo justificar a colocação de *pacemaker*. A sua implantação verifica-se numa bradicardia com frequência cardíaca inferior a 35 batimentos por minuto (bpm) e pausas maiores que 3,5 segundos (s). Os BAV de alto grau são pouco frequentes. (29)

Por outro lado, está indicada a terapia de ressincronização cardíaca (CRT) numa insuficiência cardíaca com classes funcionais NYHA II-III e refratária à terapia, BCRE e, no ECG, um QRS de duração superior a 130 milissegundos (ms). (29,43)

Nas distrofinopatias existe um elevado risco de alterações de ritmo, nomeadamente o flutter auricular, fibrilhação auricular, taquicardia ventricular e fibrilhação ventricular. Estas devem ser continuamente vigiadas com recurso a um Holter, realizado todos os anos após o início da disfunção cardíaca, ou um registador de eventos, para arritmias episódicas não sustentadas. (41) O ICD é importante na profilaxia de taquiarritmias ventriculares e é considerado para a DCM com insuficiência cardíaca NYHA classes II-III refratária à farmacoterapia e de EF inferior a 35%. (43) Está igualmente indicado para pessoas com taquicardia ventricular sustentada ou prévia SCD ressuscitada. (39)

4.7.7 Tratamento da Insuficiência Cardíaca em estado avançado

O transplante cardíaco é o *gold standard* para tratamento da insuficiência cardíaca em estado terminal. Existem alguns casos reportados de transplante na BMD ou XL-DCM com sobrevida equiparável a de outras pessoas sem distrofinopatia. Todavia, dada a disponibilidade limitada de órgãos doados, o transplante não é por regra uma solução viável para a DMD, em função da doença neuromuscular subjacente, da insuficiência respiratória e do compromisso no estado funcional, optando-se pelo dispositivo de assistência ventricular esquerda (LVAD). (23,39,44)

O LVAD é, por isso, uma solução a considerar nas distrofinopatias com insuficiência cardíaca avançada enquanto tratamento final, e não como ponte para o transplante. (39) No entanto, é relevante considerar os riscos da sua colocação, nomeadamente a hemorragia, necessidade de intubação ou reabilitação prolongadas e tromboembolismo (23,28) Efetivamente, 30% dos indivíduos morreram ou registaram má qualidade de vida após 1 ano com o LVAD, pelo que se deve procurar otimizar os critérios para a sua utilização nas distrofinopatias. (39)

A tabela 5 resume o tratamento cardíaco das distrofinopatias.

Tabela 5: Tratamento das Alterações Cardíacas das Distrofinopatias

Tratamento	Indicações	Referência
IECA ou ARA	- 1ª linha no tratamento cardiovascular, ao diminuir a fibrose, a remodelagem e a disfunção cardíaca - DMD: estão indicados em todas os rapazes com 10 anos, mesmo se assintomáticos e sem evidência de disfunção - BMD: estão indicados para EF ventricular esquerda < 55% - São recomendados para uma taquicardia ou EF < 35%	(23,39,42)
BB	- O seu uso em associação com um IECA ou ARA pode também ser considerado em estadios mais precoces da CM	(23,39)
ARM	- Estão indicados para EF ventricular esquerda < 35% - Podem ser considerados em fases iniciais da CM, com uma evidência de fibrose cardíaca na RMN	(23,34)
Corticosteroides	- 1ª linha no tratamento musculoesquelético - São recomendados, dado o seu papel na diminuição da fibrose cardíaca e na melhoria da função ventricular	(23,34)
Anticoagulantes	- Devem ser considerados na presença de taquiarritmias supraventriculares	(38,41)
Pacemaker	- Está indicado na bradicardia < 35bpm ou pausas > 3,5 s - Está também indicado no BAV de alto grau (raro)	(29)
CRT	- É recomendado na insuficiência cardíaca NYHA II - III refratária ao tratamento farmacológico, ritmo sinusal, BCRE e QRS > 130ms.	(29,43)
ICD	- Profilaxia primária: DCM com insuficiência cardíaca NYHA classes II-III refratária à farmacoterapia e de EF < 35% - Profilaxia secundária: taquicardia ventricular sustentada e SCD ressuscitada prévia	(39,43)
Transplante vs LVAD	- Transplante cardíaco é o <i>gold standard</i> na abordagem de uma insuficiência cardíaca em estadio terminal, mas pode não ser viável dada a reduzida disponibilidade de órgãos - LVAD pode ser uma opção como tratamento final, no entanto devem ser considerados os riscos da sua colocação	(23,39)
Outras medidas	- Alívio da dor, VMN, oxigenoterapia e a correção cirúrgica da escoliose e deformidades torácicas	(29)

5. Distrofias Miotónicas

5.1 Introdução

As DM constituem doenças musculares com transmissão hereditária autossómica dominante caracterizadas clinicamente pela tríade fraqueza muscular progressiva, miotonia e cataratas de aparecimento precoce. O seu fenótipo é multissistémico, existindo alterações no coração, cérebro, tubo digestivo, trato respiratório, sistema endócrino e pele, o que poderá dificultar o seu diagnóstico. (45,46) O seu espectro contém 2 entidades principais, a Distrofia Miotónica tipo 1 (DM1) que, por sua vez, tem 4 subtipos, e a Distrofia Miotónica tipo 2 (DM2). Ambas são causadas por uma expansão de uma sequência nucleotídica no gene, cuja transcrição levará a uma acumulação significativa de ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) no núcleo da célula. Estas cadeias tóxicas de mRNA ligam-se a proteínas envolvidas no *splicing*, o que desencadeia a disrupção dos mecanismos de *splicing* e, por inerência, uma alteração da síntese proteica. O sequestro intracelular das proteínas ligantes ao RNA pelo RNA tóxico resultante da transcrição da expansão nucleotídica desencadeia a formação de proteínas não funcionais, o que explica o envolvimento generalizado do organismo no quadro clínico das DM. (45,47)

5.2 Distrofia Miotónica tipo 1

A DM1, também designada Doença de Steinert, corresponde à distrofia muscular mais comum no adulto, afetando em média 1 em 8000 pessoas. É causada pela expansão do trinucleotídeo CTG no gene DMPK no cromossoma 19q13.3. Normalmente, existem entre 4 e 37 repetições da sequência CTG e, quando este número é superior a 50, a expansão é considerada patogénica. Na DM1 verifica-se o fenómeno de antecipação, isto é, o comprimento da expansão aumenta a cada nova geração, logo os descendentes terão uma doença mais grave e com um início mais precoce. (47,48) Existe uma relação, ainda que imprecisa, entre o número de sequências CTG e a gravidade do fenótipo. (47) A DM1 tem 4 subtipos distintos, em função da idade e número de expansões: congénito, infantil, do adulto e ligeiro. (46)

A DM1 congénita corresponde ao subtipo com o fenótipo mais grave, estando associado a mais de 1000 repetições. Pode manifestar-se no período pré-natal com o polihidrâmnio e a redução dos movimentos fetais. Ao nascimento, as crianças têm uma fraqueza muscular generalizada, hipotonia e uma insuficiência respiratória. A fraqueza facial leva a dificuldades no choro e no aleitamento e a uma alteração na fâcies. São igualmente comuns as contraturas articulares e o pé boto. Estas manifestações acabam por regredir com o tempo e, na infância, grande parte dos casos consegue deambular, alimentar-se e ventilar autonomamente. A miotonia não está presente e não se consegue desencadear no período neonatal, surgindo apenas na fase adulta em conjunto com as restantes manifestações do subtipo clássico da DM1. Por fim, verifica-se um atraso no desenvolvimento cognitivo e alterações comportamentais. (14,46,49)

A DM1 infantil está associada a um número de repetições entre 50 e 1000 e surge entre 1 e 10 anos de idade. A manifestação clínica inerente a maior morbimortalidade são as alterações de condução cardíaca. (14) Por outro lado, existem défices cognitivos, em particular no discurso e na capacidade de aprendizagem, alterações comportamentais e sintomas digestivos. (14,49)

A DM1 do adulto/clássica representa o subtipo mais prevalente e está associada a um número de repetições compreendido entre 50 e 1000. Surge entre os 10 e os 30 anos de idade com um envolvimento multissistémico. (14) A fraqueza e a miotonia são os sintomas mais frequentes e afetam essencialmente os músculos distais, no entanto, dada a sua natureza progressiva, com o tempo poderão afetar qualquer músculo do corpo. (45) A diminuição da força muscular e a atrofia ocorrem inicialmente nos músculos flexores dos dedos e músculos flexores do pé e, mais tarde, verificam-se também nos músculos flexores cervicais e músculos faciais, o que se traduz numa diminuição da motricidade das mãos e quedas frequentes. (45,46) A face é longa e estreita como resultado da atrofia do músculo temporal e dos músculos da mastigação. (47) A miotonia é um sintoma cardinal da DM1, tratando-se de um atraso no relaxamento após uma contração. Pode agravar com o frio e o stress e, ao contrário das canalopatias de sódio, alivia com contrações musculares repetidas. (48) Por fim, as cataratas assumem um papel basilar no quadro da DM e surgem antes dos 50 anos. Podem ser subcapsulares anteriores ou posteriores e estão associadas a abrasões da córnea, resultantes da fraqueza facial. (45)

As manifestações cardíacas apresentam uma elevada prevalência e poderão ser o 1º sintoma a surgir no quadro clínico de DM. (47) As alterações de condução e as taquiarritmias são as mais comuns e correspondem à maior causa de morte na DM1. (14,45) A insuficiência respiratória é bastante prevalente e resulta da fraqueza ou miotonia dos músculos respiratórios. Há um alto risco para apneia central ou obstrutiva do sono e infeções respiratórias, que decorrem de uma redução na eficácia do mecanismo da tosse, disfagia e aspiração. A fadiga é descrita como um dos sintomas mais exuberantes da clínica, tendo etiologia multifatorial, visto que se associa a fraqueza muscular, hipersonolência diurna decorrente da apneia do sono, disfunção tiroideia, depressão e a medicação. (48) Na face, há calvície e envolvimento frequente dos músculos da língua, o que se associa a uma disartria. A fraqueza e miotonia das fibras musculares lisas nas vias biliares causam litíase biliar e no trato gastrointestinal determinam uma disfagia, refluxo gastroesofágico, diarreia, obstipação, urgência defecatória e dor abdominal. Existe um atraso no desenvolvimento cognitivo, com particular compromisso das funções executivas e perceção visuoespacial. Verificam-se diversas endocrinopatias, nomeadamente a resistência à insulina, disfunção tiroideia e hipogonadismo. Por fim, verifica-se um risco aumentado em comparação com a população geral relativamente a neoplasias benignas e malignas, com maior incidência de cancro da mama, endométrio, testículo, próstata, tiroide ou colorretal. (45,48)

Por fim, existe ainda a DM1 ligeira ou de início tardio, que está associada a um menor número de repetições, entre as 50 e 100. Surge entre os 20 e os 70 anos de idade em indivíduos pouco sintomáticos, com cataratas e calvície, e só raramente com fraqueza ou miotonia. (14,46)

5.3 Distrofia Miotónica tipo 2

A DM2 é também designada miopatia miotónica proximal ou síndrome de Ricker. (46) É menos prevalente que a DM1, afetando em média 1 em 20000 pessoas. (47) Resulta de uma expansão do tetranucleotídeo CCTG no gene CNBP no cromossoma 3q21. O seu comprimento é bastante variável, com o número de repetições entre 75 e 11000, e não se correlaciona com o fenótipo e a sua gravidade. Ao contrário da DM1, na DM2 não se verifica o fenómeno de antecipação e não existem casos de doença congénita. (45)

A DM2 é clinicamente caracterizada por uma fraqueza muscular predominantemente proximal e não distal como na DM1, afetando os músculos flexores cervicais e os músculos da coxa. Por outro lado, também ao contrário de DM1, a miotonia é menos frequente e, em contrapartida, a dor muscular é um sintoma bastante comum e intenso, podendo ser desencadeado pelo frio e exercício físico. (45) Os músculos faciais e respiratórios são frequentemente poupados. (49) O atraso cognitivo é raro e as manifestações cardíacas têm menor prevalência e gravidade na DM2, sendo as mais comuns BAV 1º grau e BCR. O fenótipo de DM2 é, portanto, menos severo do que na DM1, podendo surgir entre os 20 e 70 anos de idade. (14)

A Tabela 6 resume as principais diferenças entre DM1 e DM 2.

Tabela 6: Diferenças entre DM 1 e DM 2 (adaptado de Limipitikul *et al.*(50))

Característica	DM 1	DM 2
Gene / Expansão	DMPK / CTG	CNBP / CCTG
Fenómeno de antecipação	Sim	Não
Forma congénita	Sim	Não
Fraqueza muscular	Sobretudo distal	Sobretudo proximal
Músculos faciais e respiratórios	Frequentemente afetados	Frequentemente poupados
Miotonia	Mais frequente	Menos frequente
Mialgia	Menos frequente	Mais frequente
Atraso cognitivo	Mais frequente	Menos frequente
Alterações cardíacas	Muito prevalentes e a principal causa de morte	Menos prevalentes e com menor grau de severidade

5.4 Diagnóstico

O diagnóstico de DM deverá ser considerado num adulto com as manifestações clínicas típicas, em particular fraqueza muscular, miotonia e cataratas, e principalmente se tiver uma história familiar positiva. (45) Analiticamente, verifica-se uma elevação ligeira da CK e uma alteração das provas hepáticas com padrão colestático. (14)

O *gold standard* para o diagnóstico de DM é o teste genético. Para DM1, realiza-se a reação de polimerização em cadeia (PCR) ou o *Southern Blot*. Para DM2, já que o número de repetições pode ser bastante elevado (podendo atingir as 11000), o PCR e o *Southern Blot* não permitem estabelecer um diagnóstico molecular definitivo, pelo que deverão ser utilizadas modalidades alternativas, *long-range* PCR e o *tetraplet-primed* PCR. (14,46)

Com o advento dos testes genéticos, caíram em desuso estratégias de diagnóstico alternativas como a EMG e a biópsia. (47) Na EMG, com a inserção da agulha no músculo surgiam descargas miotônicas, com potenciais a aumentar e diminuir em amplitude e frequência e que, pelo som que originavam, eram designados de *dive bomber*. (45) Por outro lado, o estudo histológico da amostra obtida por biópsia revela um elevado número de núcleos no centro das células, uma variabilidade marcada no diâmetro das fibras, células fragmentadas e a infiltração de tecido adiposo e conjuntivo nos estádios mais avançados. Verifica-se ainda uma atrofia seletiva das fibras tipo 1 na DM1 e das fibras tipo 2 na DM2. (14)

5.5 Tratamento

Na atualidade, não existe um tratamento curativo ou modificador do curso de DM, pelo que a abordagem clínica visa o aconselhamento genético, a preservação da autonomia e do estado funcional do indivíduo, a prevenção das complicações cardiorrespiratórias e o tratamento dos sintomas, o que requer uma ação coordenada de diferentes especialidades médicas. (48)

Os indivíduos com DM devem ter pelo menos uma consulta anual com vista à avaliação do seu estado funcional. Frequentemente, é recomendada a utilização de auxiliares da marcha como canadianas ou andarilhos. Particularmente nos casos de DM1, muitas vezes é necessário o uso de ortóteses tornozelo-pé por causa da fraqueza precoce nos músculos flexores do pé. (45) A miotonia é tratada com recurso à mexiletina, com indicação para a vigilância regular dos seus efeitos cardiovasculares. (45,48,51) Com vista ao alívio das mialgias de DM2, está preconizada também a mexiletina, por se considerar que esta dor poderá ter um componente de miotonia. (45) Está recomendada a vigilância do indivíduo por parte da oftalmologia e, na presença de catarata com diminuição significativa na acuidade visual, está indicada a sua excisão cirúrgica e a colocação de lente intraocular. (45,48,51) Com vista ao tratamento da fadiga e sonolência diurna, está preconizada a utilização da VMN e, se for necessário, modafinil. Recomenda-se a realização de rastreio para o sobrecrescimento bacteriano e o uso de metoclopramida para a gastroparesia, loperamida para a diarreia e laxantes para a obstipação. Deve proceder-se de forma periódica à avaliação da função tiroideia, diabetes e dislipidemias. Por fim, atendendo ao risco aumentado para neoplasias, devem ser feitos os rastreios oncológicos. (45,48,51,52)

5.6 Alterações Cardíacas

5.6.1 Introdução

As manifestações cardíacas assumem um papel bastante relevante no envolvimento sistêmico das DM e podem representar a sua apresentação clínica inaugural, precedendo inclusivamente as alterações neuromusculares. Portanto, no caso de um indivíduo jovem com arritmias pouco usuais, o cardiologista deverá ponderar a referência para um neurologista para a avaliação de manifestações musculares, considerando-se a DM como uma possível patologia subjacente. (53) As alterações cardíacas apresentam uma incidência compreendida entre 30% e 75% e vão frequentemente evoluir para SCD, a principal causa de mortalidade na DM, representando 42% do número total de óbitos. (54) Estes indivíduos morrem, em média, com 53 anos, tendo uma taxa de mortalidade 7.3 vezes maior do que a população em geral na mesma faixa etária. Os preditores de mortalidade são a idade, sexo masculino e alterações significativas no ECG. (55) As DM estão associadas a um amplo espectro de manifestações cardiovasculares, sobretudo as arritmias e, também, as CM. Inicialmente, são assintomáticas e apenas detetadas em exames complementares, no entanto, em função da sua natureza progressiva, com o tempo evoluem para complicações potencialmente fatais. (47)

A associação entre o número de repetições do trinucleotídeo CTG e a severidade do fenótipo cardíaco de DM1 é ainda alvo de investigação, existindo vários autores a considerar não haver qualquer relação entre ambos. (56) No entanto, existe cada vez mais evidência de uma forte associação entre a expansão de DM1 e o desenvolvimento de disfunção ventricular esquerda, defeitos de condução, taquiarritmias e SCD, por isso a aferição do número de repetições, para além de ser essencial para o diagnóstico, assume também um importante valor prognóstico. (57,58) Adicionalmente, também se verifica uma associação positiva entre a frequência e intensidade das manifestações cardíacas e o compromisso muscular. (59) Por fim, constata-se que o risco de complicações graves e a taxa de colocação de dispositivos eletrónicos cardíacos é maior com a idade e no sexo masculino, já que, em média, os homens morrem 8 anos mais cedo por SCD em comparação com as mulheres. (54,55)

Embora a informação relativa ao fenótipo de DM2 seja mais escassa, a literatura é consensual em concluir que as suas alterações cardíacas apresentam uma menor prevalência e gravidade em detrimento de DM1, estando geralmente limitadas a um BAV 1º grau ou um BCR. Por outro lado, em casos mais severos, é frequente a dilatação das cavidades cardíacas, com hipertrofia moderada do miocárdio, o que resulta no surgimento de uma CM. Embora estas manifestações possam, à semelhança de DM1, desencadear defeitos de condução e arritmias potencialmente fatais, considera-se que a DM2 tem um melhor prognóstico cardiovascular. (49,60)

5.6.2 Patogénese

A DM é originada pela expansão de uma sequência nucleotídica, o que provoca a formação de cadeias tóxicas de mRNA, que sequestram as proteínas responsáveis pelo *splicing*, o que causa uma disfunção no processamento do mRNA e na síntese proteica. Particularmente no coração, ocorre uma disfunção no *splicing* do RNA resultante da transcrição dos genes TNNT2 e SCN5A, que codificam, respetivamente, a troponina T e os canais de sódios das células cardíacas. Por consequência, verifica-se a morte celular, inflamação, fibrose e infiltração de tecido adiposo no sistema de condução, o que predispõe ao surgimento de bloqueios e arritmias. (47,53,57)

5.6.3 Manifestações Clínicas

As manifestações cardíacas mais prevalentes são as alterações de condução, que se verificam em 65% dos casos. (47) O BAV 1º grau é a mais comum, afetando 20 a 40% dos casos, seguindo-se o BCRE e BCRD, que estão presentes em 5 a 25% dos casos. (47,61) Os defeitos de condução poderão ser detetados numa fase precoce da história clínica da DM, ainda que assintomáticos e ligeiros. Contudo, dada a sua natureza progressiva, acabam por evoluir para alterações mais graves e sintomáticas. A sua progressão para um BAV completo é geralmente lenta, contudo existem casos reportados de uma evolução imprevisivelmente rápida, pelo que é essencial um acompanhamento médico regular dos indivíduos com DM. (49,61,62)

Por outro lado, as taquiarritmias associam-se igualmente a uma elevada morbimortalidade na DM. As taquiarritmias supraventriculares, particularmente a taquicardia auricular, fibrilhação auricular e flutter auricular, são mais prevalentes, afetando 25% dos casos, em comparação às taquiarritmias ventriculares, como a taquicardia ventricular não-sustentada ou sustentada e a fibrilhação ventricular. (47,49,62) Particularmente na DM, dado existir um atraso na condução no sistema His-Purkinje, verifica-se uma predisposição elevada para a taquicardia ventricular por reentrada ramo a ramo (BBRV), que está associada a um alto risco de síncope e SCD. (47) Há também uma incidência aumentada do fenómeno *R-on-T*, o que contribui para a génese de taquiarritmias ventriculares. (60)

Por fim, a CM é a alteração cardíaca menos prevalente no fenótipo da DM. 20% dos casos têm uma alteração estrutural, como a hipertrofia ou a dilatação ventricular esquerda, mas só 1,8% tem insuficiência cardíaca, embora este valor possa ser sub representativo como resultado da inatividade física e de dificuldades na comunicação decorrentes do atraso cognitivo. Existe um prolapso da válvula mitral em 13 a 40% dos indivíduos e uma prevalência aumentada para angina estável e síndromes coronárias agudas. (49,61,62) Com o uso da RMN, comprovou-se haver uma maior prevalência de LVNC. (56) Verifica-se ainda uma disfunção autonómica, com uma diminuição da atividade parassimpática, o que, na clínica, se traduz por uma redução na variabilidade da frequência cardíaca durante a respiração profunda. (55)

5.6.4 Avaliação Clínica

Em cada consulta, é relevante procurar identificar sinais ou sintomas das arritmias, como por exemplo as palpitações, tonturas, vertigens, quase síncope e síncope. Contudo, a ausência de manifestações clínicas não exclui a presença de bloqueios ou taquiarritmias, já que as pessoas com um envolvimento cardíaco mais precoce poderão ser assintomáticas. (53)

O ECG assume um papel basilar na avaliação longitudinal do envolvimento cardíaco da DM. Em média, 65% dos indivíduos têm alterações no ECG, sendo as mais prevalentes o prolongamento do intervalo PR e, a seguir, do intervalo QRS. Em ambos, a duração aumenta com o tempo, o que se traduz num risco crescente de SCD. São frequentes os bloqueios fasciculares esquerdo anterior ou posterior, o BCRE, o BCRD, prolongamento do QT, alterações ST-T e um desvio do eixo para a direita ou esquerda. (62) Em cada ECG, é importante avaliar a presença de BAV de alto grau e taquiarritmias. Deve, por isso, dar-se particular atenção aos preditores de morte súbita: o ritmo não sinusal, BAV 2º ou 3º grau, PR>240ms e QRS>120ms. (55,63)

O Holter deteta, pelo menos, uma alteração elétrica em 93% dos casos de DM, dos quais 32% tinham um ECG normal, daí a sua importância na monitorização das manifestações cardíacas, em particular durante a noite, já que os episódios de apneia e dessaturação noturnos poderão precipitar taquiarritmias. A alteração mais frequentemente registada é o BAV 1º grau. (55,64) Há um alto potencial para a utilização clínica no futuro de registadores de evento cardíacos, com vista a uma avaliação ainda mais prolongada da atividade elétrica cardíaca. (55)

O EEF é também bastante relevante na monitorização cardíaca da DM, visto que um indivíduo pode ter o intervalo PR normal no ECG e um intervalo HV prolongado no EEF. A indutibilidade de taquiarritmias auriculares ou ventriculares poderá constituir indicação para a implantação de dispositivos eletrónicos cardíacos. O EEF permite ainda o mapeamento elétrico do coração, detetando áreas de fibrose com maior sensibilidade relativamente à RMN. Contudo, o elevado custo, reduzida disponibilidade e o facto de ser invasivo poderão limitar a sua utilização. (55)

A ecografia é o exame de imagem mais usado na avaliação morfológica cardíaca, permitindo a deteção da dilatação e hipertrofia ventricular, fração de ejeção e encurtamento e alterações segmentares de contratilidade. (64) Defeitos na tensão permitem otimizar a deteção de uma disfunção ventricular ligeira. (53) Na RMN, as alterações estruturais mais comuns são a fibrose do miocárdio detetada com recurso ao gadolínio, a dismotilidade ventricular direita e redução da massa do ventrículo esquerdo. (56) Existe uma forte associação entre a indutibilidade de arritmias ventriculares no EEF e as alterações na contractilidade do ventrículo direito na RMN, pelo que estas podem ser consideradas um marcador de risco arritmogénico. Em média, 16% dos indivíduos com ECG normal têm alterações na RMN, contudo o seu papel na vigilância cardíaca carece ainda de mais investigação e poderá ser limitada por causa do elevado custo e da baixa disponibilidade. (55)

5.6.5 Gestão do Doente e Tratamento

Existe ainda pouca evidência disponível no que concerne à avaliação das alterações cardíacas na DM, existindo discrepâncias nas diferentes recomendações clínicas publicadas. Dado que as manifestações cardíacas surgem bastante precocemente na história natural da DM, podendo mesmo corresponder à sua apresentação inaugural, recomenda-se a realização de ECG, Holter e ecocardiografia transtorácica em todos os indivíduos aquando do diagnóstico. (1,55,59) O ECG deve ser realizado todos os anos (ou a cada 6 meses na presença de alterações elétricas). (1,47,53,55,62) A realização do Holter e da ecocardiografia em indivíduos sem manifestações não é consensual, existindo recomendações para a sua realização exclusivamente na presença de sintomas ou alterações no ECG. (62) No entanto, a literatura mais atual preconiza o uso do Holter em todos os indivíduos anualmente ou a cada 2 anos (1,55,59) e do ecocardiograma a cada 1 a 5 anos. (1,53) A periodicidade na realização do exame de imagem deverá aumentar na presença de sintomas sugestivos de insuficiência cardíaca ou arritmias, alterações no ECG, elevado número de repetições CTG na DM1 e a partir dos 40 anos de idade. (53) (Tabela 7)

Tabela 7: Recomendações para a Avaliação Cardíaca das Distrofias Miotónicas

Avaliação	Recomendações	Referências
ECG	- Início: idade do diagnóstico neuromuscular - Periodicidade: anualmente (ou a cada 6 meses na presença de sintomas ou alterações elétricas)	(47,53,55,62)
Holter	- Início: idade do diagnóstico neuromuscular - Periodicidade: a cada 1 ou 2 anos	(1,55,59)
Ecocardiografia	- Início: idade do diagnóstico neuromuscular - Periodicidade: a cada 1 a 5 anos, aumentando com: - Sintomas de insuficiência cardíaca ou arritmias - Alterações elétricas no ECG ou Holter - Elevado número de repetições - Idade superior a 40 anos	(1,53)
EEF	- Sintomas de arritmias ou risco familiar de SCD - ECG ou Holter: ritmo não sinusal: PR > 240ms, QRS > 120ms, taquicardia ventricular não sustentada - Ecocardiografia: EF entre os 35% e os 50%	(49,55,61,62)

Estima-se que a implantação de dispositivos eletrónicos cardíacos ocorra em 3 a 22% dos casos de DM. (61) Tradicionalmente, acreditava-se que o risco de morte se associava sobretudo com a presença de um BAV completo e assistolia, tornando-se prática a implantação profilática de *pacemakers*. Contudo, há uma evidência crescente para a presença de taquicardia ventricular e fibrilhação ventricular na DM1, logo o risco de mortalidade cardíaca não era eliminado pelo *pacemaker*, o que provocou um aumento recente na utilização do ICD. (54,61)

O *pacemaker* está recomendado numa bradicardia sintomática ou com pausas prolongadas, no BAV 2º grau Mobitz 2 e no BAV 3º grau. A sua implantação deverá também ser considerada nos bloqueios fasciculares e nos BAV 1º grau e 2º grau Mobitz tipo 1, visto que rapidamente podem evoluir para um BAV completo e desencadear a morte. Para estes casos que não representam indicações formais para a colocação de *pacemaker*, existe cada vez mais evidência a defender a realização de exames adicionais, nomeadamente o EEF, o registador de eventos cardíacos e a RMN. (55) Um intervalo HV superior a 70ms preconiza a implantação de *pacemaker*. (55,62)

A CRT está indicada em indivíduos com sintomas de insuficiência cardíaca na classe NYHA II e III, EF inferior a 35%, ritmo sinusal, BCRE com um intervalo QRS maior que 150ms. (53)

O ICD está recomendado na presença de uma SCD prévia ressuscitada, taquicardia ventricular sustentada e disfunção ventricular esquerda (com sintomas de insuficiência cardíaca incluídos numa classe NYHA superior a II e uma EF inferior a 35%). Nos casos com alterações no ECG que não configuram uma indicação formal para a colocação de ICD, existe cada vez mais evidência a defender a realização de exames adicionais, como o EEF, registador de eventos cardíacos e RMN. (53,55) A indutibilidade de taquicardias ventriculares monomórficas no EEF poderá levar à implantação de ICD, particularmente se a RMN revelar fibrose no miocárdio. (55)

Em suma, o EEF, o registador de eventos cardíacos e a RMN devem ser realizados na presença de uma história familiar de SCD, sintomas sugestivos de arritmias, ritmo não sinusal, PR maior que 240ms, QRS maior que 120ms, taquicardia ventricular não sustentada e EF entre os 35% e os 50%. (49,55,61,62)

A BBRVT é tratada com recurso à ablação de um ramo do feixe de His (geralmente o direito), não requerendo, em regra, a colocação de ICD. (62)

Dada a elevada incidência de taquiarritmias supraventriculares na DM, há um risco aumentado de eventos embólicos, pelo que se deverá considerar a sua profilaxia com anticoagulantes. No entanto, deve também ter-se em conta que a fraqueza muscular se associa a um aumento do risco de quedas e hemorragia, o que poderá limitar a sua utilização. (47,53)

Verificou-se que a incidência de arritmias na DM aumenta com a disfunção pulmonar e com os períodos noturnos de dessaturação e hipopneia. Portanto, a VMN, para além de importante no tratamento da fadiga e hipersónia diurna, melhora também o perfil cardiovascular. (53,63)

O modafinil ou o metilfenidato (estimulantes usados na DM no tratamento da fadiga marcada) bem como mexiletina (utilizado para a miotonia) associam-se a um maior risco arritmogénico, pelo que poderão justificar um aumento na periodicidade da vigilância cardíaca. (47,53)

Por fim, pode ser considerado o uso de IECA/ARA ou BB na presença de disfunção cardíaca, embora só sejam toleradas baixas doses, dada a hipotensão destes indivíduos. (47,53,59)

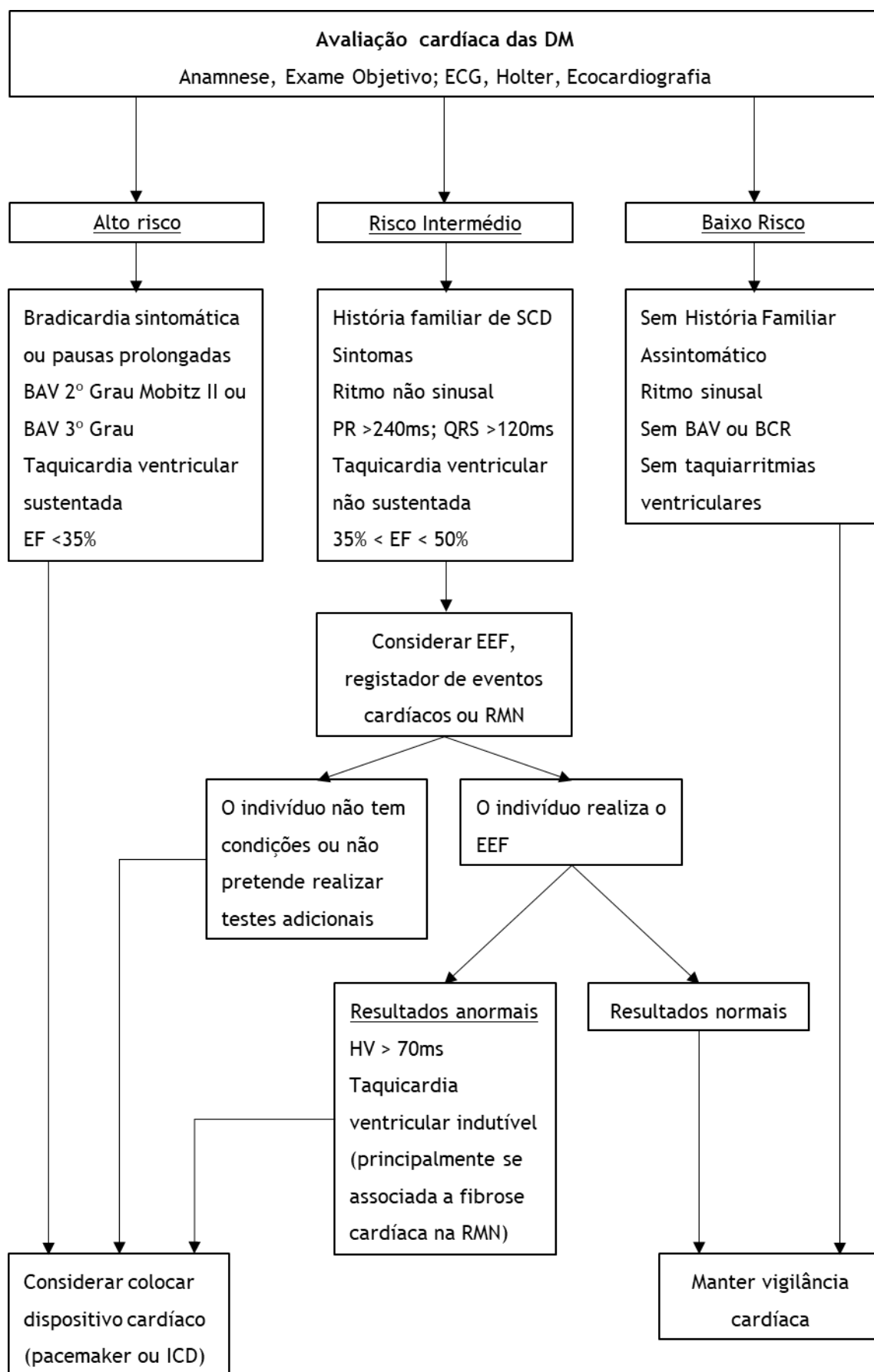


Figura 1 Abordagem e Tratamento das Alterações Cardíacas das Distrofias Miotónicas (Adaptado de Lau et al. (55))

6. Conclusão

A presente revisão bibliográfica incide sobre o amplo espectro de manifestações cardíacas nas miopatias. O fenótipo cardíaco é mais prevalente nas miopatias, relativamente às neuropatias e doenças de transmissão neuromuscular. (3,65) Por outro lado, os avanços no tratamento da insuficiência respiratória e de infecções concomitantes, assim como a crescente instituição de fármacos modificadores da progressão da doença, determinam um aumento da expectativa de vida dos indivíduos com miopatias, o que se traduz numa maior prevalência e mortalidade das alterações cardíacas. Por conseguinte, é cada vez mais relevante o neurologista compreender a natureza do envolvimento cardíaco e familiarizar-se com o seu diagnóstico e tratamento.

Segundo a literatura, o fenótipo cardíaco associa-se a uma grande heterogeneidade, variando de alterações ligeiras e assintomáticas até à morte precoce por arritmias ventriculares, BAV completo e insuficiência cardíaca descompensada. As principais manifestações cardíacas são a CM, as taquiarritmias e os defeitos na condução e resultam da fibrose e infiltração de tecido adiposo no miocárdio e no sistema de condução, respetivamente.

As distrofinopatias constituem o exemplo paradigmático de miopatias cujo fenótipo cardíaco principal é a CM. Correspondem a um amplo espectro de doenças neuromusculares progressivas com uma transmissão ligada ao cromossoma X e caracterizadas pelo défice total ou parcial da proteína distrofina. A DMD configura a distrofia muscular mais prevalente no sexo masculino e a distrofinopatia com o quadro clínico mais grave e de início mais precoce. As suas alterações no miocárdio surgem logo na fase pré-clínica antes dos 6 anos de idade e, com o tempo, ficam mais graves e evoluem para uma DCM clinicamente estabelecida aos 18 anos. A BMD é a forma menos comum e com um envolvimento muscular mais ligeiro, contudo o seu fenótipo cardíaco é mais grave relativamente à DMD e já representa a principal causa de mortalidade. A XL-DCM caracteriza-se pela ausência de alterações musculares e pela DCM rapidamente progressiva.

Por outro lado, as DM, EDMD, LGMD 1B e canalopatias representam os principais exemplos de miopatias cujo fenótipo cardíaco preponderante são arritmias. As DM são doenças musculares de transmissão autossômica dominante caracterizadas pela tríade fraqueza muscular gradual, miotonia e cataratas de aparecimento precoce. As alterações cardíacas mais prevalentes são os defeitos de condução, em particular o BAV 1º grau e os BCR. São também frequentemente detetadas taquiarritmias supraventriculares e ventriculares, em particular o BBRVT. A CM e a insuficiência cardíaca são pouco comuns. A principal causa de morte são o BAV completo e as arritmias ventriculares. DM2 contém alterações cardíacas de menor prevalência e gravidade.

As manifestações cardíacas poderão ser, em certos casos, as alterações mais proeminentes de uma miopatia e até a sua apresentação clínica inaugural. Portanto, deverá ser considerada a referência à neurologia de uma pessoa com doença cardíaca de causa desconhecida.

Visto que as primeiras alterações cardíacas surgem bastante precocemente na história natural da doença, a sua monitorização deverá começar logo quando o diagnóstico neuromuscular for feito e deverá ser bastante regular, dado que a sua progressão para complicações graves pode ser imprevisivelmente rápida. Esta avaliação é, do ponto de vista clínico, bastante desafiante e, apesar de largamente recomendada, a sua execução por rotina ainda não é uma realidade.

Dada a sua prevalência e elevada morbimortalidade, é fundamental promover cada vez mais a investigação no que concerne ao fenótipo cardíaco das miopatias, com vista a uma otimização das recomendações para a sua vigilância e tratamento, ao desenvolvimento de novos exames para a deteção mais precoce de alterações ligeiras subclínicas e ainda a instituição de novas farmacoterapias para limitar a fibrose e remodelagem cardíaca. O objetivo último deverá ser a introdução de uma modalidade curativa e, para tal, é essencial a compreensão aprofundada dos mecanismos fisiopatológicos.

Para concluir, no futuro, é cada vez mais premente considerar as miopatias pelo seu fenótipo multissistémico, o que implicará, numa época em que os médicos sabem cada vez mais sobre cada vez menos, uma abordagem em equipas multidisciplinares, nas quais o neurologista deve assumir um papel central, daí ser relevante este conseguir compreender o fenótipo cardíaco.

7. Bibliografia

1. Feingold B, Mahle WT, Auerbach S, Clemens P, Domenighetti AA, Jefferies JL, et al. Management of cardiac involvement associated with neuromuscular diseases: A scientific statement from the American Heart Association. Vol. 136, *Circulation*. 2017. 200-231 p.
2. Palladino A, D'Ambrosio P, Papa AA, Petillo R, Orsini C, Scutifero M, et al. Management of cardiac involvement in muscular dystrophies: Paediatric versus adult forms. *Acta Myol*. 2016;35(3):128-34.
3. Finsterer J, Stöllberger C. Heart disease in disorders of muscle, neuromuscular transmission, and the nerves. *Korean Circ J*. 2016;46(2):117-34.
4. Hermans MCE, Pinto YM, Merkies ISJ, de Die-Smulders CEM, Crijns HJGM, Faber CG. Hereditary muscular dystrophies and the heart. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2010;20(8):479-92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2010.04.008>
5. Arbustini E, Di Toro A, Giuliani L, Favalli V, Narula N, Grasso M. Cardiac Phenotypes in Hereditary Muscle Disorders: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(20):2485-506.
6. Russo V, Papa AA, Williams EA, Rago A, Palladino A, Politano L, et al. ACE inhibition to slow progression of myocardial fibrosis in muscular dystrophies. *Trends Cardiovasc Med* [Internet]. 2018;28(5):330-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tcm.2017.12.006>
7. Hsu DT. Cardiac manifestations of neuromuscular disorders in children. *Paediatr Respir Rev*. 2010;11(1):35-8.
8. Finsterer J, Stöllberger C, Keller H. Arrhythmia-related workup in hereditary myopathies. *J Electrocardiol* [Internet]. 2012;45(4):376-84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2012.02.003>
9. Silvestri NJ, Ismail H, Zimetbaum P, Raynor EM. Cardiac involvement in the muscular dystrophies. *Muscle and Nerve*. 2018;57(5):707-15.
10. Finsterer J, Stöllberger C. Unclassified cardiomyopathies in neuromuscular disorders. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2013;163(21-22):505-13.
11. Van Der Bijl P, Delgado V, Bootsma M, Bax JJ. Risk stratification of genetic, dilated cardiomyopathies associated with neuromuscular disorders. *Circulation*. 2018;137(23):2514-27.
12. Groh WJ. Arrhythmias in the muscular dystrophies. *Hear Rhythm* [Internet]. 2012;9(11):1890-5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.06.038>

13. Finsterer J, Stöllberger C. Primary myopathies and the heart. *Scand Cardiovasc J*. 2008;42(1):9-24.
14. Meola G. Clinical aspects, molecular pathomechanisms and management of myotonic dystrophies. *Acta Myol*. 2013;32(3):154-65.
15. Limongelli G, D'Alessandro R, Maddaloni V, Rea A, Sarkozy A, McKenna WJ. Skeletal muscle involvement in cardiomyopathies. *J Cardiovasc Med*. 2013;14(12):837-61.
16. Ann L Coker. Arrhythmias in the Muscular Dystrophies. *Physiol Behav*. 2017;176(5):139-48.
17. Bourke JP. Cardiac monitoring and treatment for children and adolescents with neuromuscular disorders. *Dev Med Child Neurol*. 2006;48(3):231-5.
18. Majewski J, Varma M, Davis G, Lelakowski J. Disease-specific aspects of management of cardiac arrhythmias in patients with muscular dystrophies. *Pol Merkur Lekarski*. 2019;47(280):153-6.
19. Suthar R, Sankhyan N. Duchenne Muscular Dystrophy: A Practice Update. *Indian J Pediatr*. 2018;85(4):276-81.
20. Thangarajh M. The Dystrophinopathies. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2019;25(6):1619-39.
21. Brandsema JF, Darras BT. *Dystrophinopathies*. 2015;
22. Mavrogeni SI, Markousis-Mavrogenis G, Papavasiliou A, Papadopoulos G, Kolovou G. Duchenne Muscular Dystrophy: Methods and Protocols, *Methods in Molecular Biology*. Card Involv Duchenne Muscular Dystrophy Relat Dystrophinopathies. 2018;1687(Xlcm):31.
23. Shih JA, Folch A, Wong BL. Duchenne Muscular Dystrophy : the Heart of the Matter. 2020;
24. Goemans N, Buyse G. Current treatment and management of dystrophinopathies. *Curr Treat Options Neurol*. 2014;16(5).
25. Darras BT, Urion DK, Ghosh PS. Dystrophinopathies Summary Genetic counseling *GeneReview Scope*. 2019;1-35. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1119/pdf/Bookshelf_NBK1119.pdf
26. Ishizaki M, Kobayashi M, Adachi K, Matsumura T, Kimura E. Female dystrophinopathy: Review of current literature. *Neuromuscul Disord [Internet]*. 2018;28(7):572-81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2018.04.005>
27. Falzarano MS, Scotton C, Passarelli C, Ferlini A. Duchenne muscular dystrophy: From diagnosis to therapy. *Molecules*. 2015;20(10):18168-84.
28. Kamdar F, Garry DJ. Dystrophin-Deficient Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(21):2533-46.

29. Finsterer J, Cripe L. Treatment of dystrophin cardiomyopathies. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2014;11(3):168-79. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2013.213>
30. D'Amaro D, Amodeo A, Adorisio R, Tiziano FD, Leone AM, Perri G, et al. A current approach to heart failure in Duchenne muscular dystrophy. *Heart*. 2017;103(22):1770-9.
31. Yamamoto T, Awano H, Zhang Z, Sakuma M, Kitaaki S, Matsumoto M, et al. Cardiac Dysfunction in Duchenne Muscular Dystrophy Is Less Frequent in Patients With Mutations in the Dystrophin Dp116 Coding Region Than in Other Regions. *Circ Genomic Precis Med*. 2018;11(1):e001782.
32. Ho R, Nguyen M-L, Mather P. Cardiomyopathy in becker muscular dystrophy: Overview. *World J Cardiol*. 2016;8(6):356.
33. Mavrogeni S. Cardiac involvement in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *World J Cardiol*. 2015;7(7):410.
34. Meyers TA, Townsend DW. Cardiac pathophysiology and the future of cardiac therapies in duchenne muscular dystrophy. *Int J Mol Sci*. 2019;20(17).
35. Fayssoil A, Abasse S, Silverston K. Cardiac Involvement Classification and Therapeutic Management in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *J Neuromuscul Dis*. 2017;4(1):17-23.
36. Spurney CF. Cardiomyopathy of duchenne muscular dystrophy: Current understanding and future directions. *Muscle and Nerve*. 2011;44(1):8-19.
37. Fayssoil A, Nardi O, Orlikowski D, Annane D. Cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: pathogenesis and therapeutics. *Heart Fail Rev*. 2010;15(1):103-7.
38. Finsterer J, Stöllberger C. The heart in human dystrophinopathies. *Cardiology*. 2003;99(1):1-19.
39. Chirag M Lakhani^{1 2}, Arjun K Manrai^{1, 3}, Jian Yang^{4, 5}, Peter M Visscher^{#4, 5,*}, and Chirag J Patel^{#1}, ¹Department BTT. HHS Public Access. *Physiol Behav*. 2019;176(3):139-48.
40. Nascimento Osorio A, Medina Cantillo J, Camacho Salas A, Madruga Garrido M, Vilchez Padilla JJ. Consensus on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neurologia*. 2019;34(7):469-81.
41. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Alman BA, Apkon SD, Blackwell A. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2. 2018;17(4):347-61.
42. Angelini C, Marozzo R, Pegoraro V. Current and emerging therapies in Becker muscular dystrophy (BMD). *Acta Myol*. 2019;38(3):172-9.

43. Palladino A, Papa AA, Morra S, Russo V, Ergoli M, Rago A, et al. Are there real benefits to implanting cardiac devices in patients with end-stage dilated dystrophinopathic cardiomyopathy? Review of literature and personal results. *Acta Myol.* 2019;38(1):1-7.
44. Papa AA, D'Ambrosio P, Petillo R, Palladino A, Politano L. Heart transplantation in patients with dystrophinopathic cardiomyopathy: Review of the literature and personal series. *Intractable Rare Dis Res.* 2017;6(2):95-101.
45. Johnson NE. Myotonic Muscular Dystrophies. *Contin Lifelong Learn Neurol.* 2019;25(6):1682-95.
46. Kamsteeg EJ, Kress W, Catalli C, Hertz JM, Witsch-Baumgartner M, Buckley MF, et al. Best practice guidelines and recommendations on the molecular diagnosis of myotonic dystrophy types 1 and 2. *Eur J Hum Genet [Internet].* 2012;20(12):1203-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2012.108>
47. McNally EM, Sparano D. Mechanisms and management of the heart in myotonic dystrophy. *Heart.* 2011;97(13):1094-100.
48. Smith CA, Gutmann L. Myotonic Dystrophy Type 1 Management and Therapeutics. *Curr Treat Options Neurol.* 2016;18(12).
49. Chaudhry SP, Frishman WH. Myotonic dystrophies and the heart. *Cardiol Rev.* 2012;20(1):1-3.
50. Limipitikul W, Ong CS, Tomaselli GF. Neuromuscular Disease: Cardiac Manifestations and Sudden Death Risk. *Card Electrophysiol Clin [Internet].* 2017;9(4):731-47. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2017.07.013>
51. Ashizawa T, Gagnon C, Groh WJ, Gutmann L, Johnson NE, Meola G, et al. Consensus-based care recommendations for adults with myotonic dystrophy type 1. *Neurol Clin Pract.* 2018;8(6):507-20.
52. Schoser B, Montagnese F, Bassez G, Fossati B, Gamez J, Heatwole C, et al. Consensus-based care recommendations for adults with myotonic dystrophy type 2. *Neurol Clin Pract.* 2019;9(4):343-53.
53. McNally EM, Mann DL, Pinto Y, Bhakta D, Tomaselli G, Nazarian S, et al. Clinical Care Recommendations for Cardiologists Treating Adults With Myotonic Dystrophy. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(4):1-7.
54. Stojanovic VR, Peric S, Paunic T, Pavlovic S, Cvitan E, Basta I, et al. Cardiologic predictors of sudden death in patients with myotonic dystrophy type 1. *J Clin Neurosci [Internet].* 2013;20(7):1002-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2012.09.014>
55. Lau JK, Sy RW, Corbett A, Kritharides L. Myotonic dystrophy and the heart: A systematic review of evaluation and management. *Int J Cardiol.* 2015;184(1):600-8.

56. Choudhary P, Nandakumar R, Greig H, Broadhurst P, Dean J, Puranik R, et al. Structural and electrical cardiac abnormalities are prevalent in asymptomatic adults with myotonic dystrophy. *Heart*. 2016;102(18):1472-8.
57. Chong-Nguyen C, Wahbi K, Algalarrondo V, Bécane HM, Radvanyi-Hoffman H, Arnaud P, et al. Association between Mutation Size and Cardiac Involvement in Myotonic Dystrophy Type 1: An Analysis of the DM1-Heart Registry. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017;10(3).
58. Groh WJ, Lowe MR, Zipes DP. Severity of cardiac conduction involvement and arrhythmias in myotonic dystrophy type 1 correlates with age and CTG repeat length. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002;13(5):444-8.
59. Petri H, Vissing J, Witting N, Bundgaard H, Kober L. Cardiac manifestations of myotonic dystrophy type 1. *Int J Cardiol [Internet]*. 2012;160(2):82-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.08.037>
60. Bienias P, Łusakowska A, Cieurzyński M, Rymarczyk Z, Irzyk K, Kurnicka K, et al. Supraventricular and Ventricular Arrhythmias Are Related to the Type of Myotonic Dystrophy but Not to Disease Duration or Neurological Status. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol*. 2016;39(9):959-68.
61. Nigro G, Papa AA, Politano L. The heart and cardiac pacing in Steinert disease. *Acta Myol*. 2012;31(OCTOBER):110-6.
62. Sovari AA, Bodine CK, Farokhi F. Myotonic dystrophies and the heart. *Cardiol Rev*. 2007;15(4):191-4.
63. Groh WJ, Groh MR, Saha C, Kincaid JC, Simmons Z, Ciafaloni E, et al. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *N Engl J Med*. 2008;358(25):2688-97.
64. Gomes L, Pereira T, Martins L. Perfil cardiovascular na distrofia muscular miotónica tipo 1: Estudo de uma série de casos seguida num centro especializado. *Rev Port Cardiol [Internet]*. 2014;33(12):765-72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2014.06.003>
65. Ismail H, Raynor E, Zimetbaum P. Neuromuscular Disorders and the Role of the Clinical Electrophysiologist. *JACC Clin Electrophysiol [Internet]*. 2017;3(10):1069-79. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacep.2017.04.023>

