

Uma Abordagem Prática para o Diagnóstico Diferencial das Miocardiopatias com Fenótipo Infiltrativo

A Practical Approach to Differential Diagnosis of Cardiomyopathies with Infiltrative Phenotypes

Ligia Lopes Balsalobre Trevizan¹  e Sandrigo Mangini^{1,2} 

Instituição: Hospital Israelita Albert Einstein,¹ São Paulo, SP - Brasil

Instituto do Coração,² São Paulo, SP - Brasil

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) acomete aproximadamente 2% da população mundial, sendo a insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada (ICFEP) responsável por aproximadamente 50% dos casos, apresentando progressivo aumento da prevalência com o envelhecimento da população.¹

A ICFEP está associada à alta morbimortalidade e é responsável por frequentes internações, sobretudo na população mais idosa. Apresenta fisiopatologia complexa e grupo diversificado de fatores de risco e etiologias; atualmente, poucas terapias demonstraram-se eficazes na redução de desfechos cardiovasculares na ICFEP, porém, em etiologias específicas, existe a possibilidade de estratégias terapêuticas modificadoras da doença.²⁻⁴

As miocardiopatias restritivas (MCR) representam uma parcela menor, porém significativa dos pacientes com ICFEP e são caracterizadas por disfunção diastólica secundária à infiltração do miocárdio ou primária por hipertrofia ventricular. A MCR pode resultar de doenças hereditárias ou adquiridas ou uma combinação de ambas. De acordo com a etiologia, as MCR são classificadas como infiltrativas, não-infiltrativas, doenças de depósito e endomiocárdicas e podem variar segundo faixa etária. Algumas são mais prevalentes em determinadas regiões (Tabela 1).⁵

A característica fenotípica mais comum às MCR infiltrativas é o aumento da espessura das paredes ventriculares, tendo como principais etiologias a amiloidose e as doenças de depósito e como diagnósticos diferenciais as situações de hipertrofia (miocardiopatia hipertensiva, estenose aórtica, cardiomiopatia hipertrófica e suas fenocópias) (Figura 1). Devido à natureza heterogênea e expressão fenotípica variável das MCR, o diagnóstico é um desafio, no entanto, tem papel prognóstico e terapêutico. O reconhecimento precoce permanece uma barreira fundamental para impacto em sobrevida nesses casos.⁵⁻⁷ Esta publicação tem por objetivo auxiliar o raciocínio dos clínicos através de uma abordagem prática para o diagnóstico diferencial das MCR com fenótipo infiltrativo.

Palavras-chave

Amiloidose; Insuficiência Cardíaca; miocardiopatias.

Correspondência: Sandrigo Mangini •

Rua Lúcio Martins Rodrigues, 330 ap 13, Jardim Leonor CEP: 05621-025
São Paulo, SP - Brasil

E-mail: sandrigomangini@cardiol.br, sandrigoman@uol.com.br

Artigo recebido em 22/09/2021, revisado em 11/10/2021, aceito em 11/10/2021.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210036>

Fisiopatologia

As paredes ventriculares evoluem com aumento da rigidez e redução do relaxamento resultando em comprometimento do seu enchimento e consequente aumento de suas pressões em repouso e, mais intensamente, durante o esforço; esta disfunção diastólica grave resulta em aumentos limitados no volume diastólico final de um ou ambos os ventrículos. Além disso, os ventrículos não complacentes inibem o retorno venoso rápido, resultando em aumentos limitados no volume sistólico. O aumento biatrial é característico; a função sistólica geralmente é preservada ou pouco reduzida, assim como o tamanho das câmaras ventriculares, até que ocorram estágios avançados da doença.^{5,7}

A MCR não apresenta critério diagnóstico uniformemente aceito; além disso, o padrão clássico de restrição pode ser encontrado em outras doenças que afetam o coração. Em estudo hemodinâmico simultâneo dos ventrículos, a pressão diastólica inicial declina e eleva-se rapidamente havendo tendência à equalização das pressões diastólicas finais de ambos os ventrículos. Essa fisiologia restritiva tem sido atribuída à redução da complacência ventricular secundária à fibrose ou processo infiltrativo no subendocárdio e/ou miocárdio. A pressão atrial direita na MCR costuma exceder 15 mmHg, devendo haver diferença de pelo menos 5 mmHg entre a pressão atrial direita e a pressão capilar pulmonar e entre as pressões diastólicas finais dos ventrículos esquerdo e direito, devido ao desigual envolvimento e complacência dos dois ventrículos, diferentemente do encontrado na pericardite constrictiva, em que há a equalização das pressões de enchimento ventriculares.⁸

Características clínicas

A IC é a manifestação inicial comum e intolerância ao esforço físico é uma queixa habitual. Arritmias e distúrbios de condução são frequentemente encontrados devido ao aumento progressivo biatrial. O exame físico pode revelar achados de congestão pulmonar, mas principalmente, congestão sistêmica, incluindo estase jugular, hepatomegalia, ascite e edema de membros inferiores e presença de B3 e B4, com sinal de Kussmaul geralmente ausente. Regurgitação mitral e tricúspide podem estar presentes.⁹ Complicações tromboembólicas, com ou sem fibrilação atrial concomitante, não são incomuns devido ao aumento biatrial acentuado e à baixa contratilidade atrial.¹⁰ O fenótipo clínico de IC de doenças sistêmicas que acometem o coração é muito semelhante, porém as manifestações extracardíacas são variadas e aumentam a suspeita diagnóstica de etiologias específicas, bem como a história familiar de cardiopatia (Tabela 2).

Tabela 1 – Classificação das miocardiopatias restritivas

Comprometimento do Miocárdio	< 30 anos	Idade 30-65 anos	> 65 anos	Genética	
Não infiltrativo	Idiopática	Idiopática	Idiopática	Adquirida	
	Esclerodermia	Esclerodermia		Adquirida	
		Pseudoxantoma elástico		ABCC6	
			Miocardiopatia diabética	Adquirida	
Infiltrativo		Amiloidose ATTR		Variantes genes TTR*	
			Amiloidose ATTRWT**	Adquirida	
			Amiloidose AL	Adquirida	
	Sarcoidose	Sarcoidose		Adquirida	
Depósito	Hemocromatose			HAMP, HFE, HFE2, HJV, PNPLA3, SLC40A1, TFR2	
	Doença de Fabry			GLA	
	Doença de Gaucher			GBA	
	Doença de Hurler			IDUA	
	Depósito de glicogênio***			Por tipo específico	
		Sobrecarga de ferro	Sobrecarga de ferro		Adquirida
Endomiocárdico	Endomiocardiofibrose			Adquirida	
	Síndrome eosinofílica	Síndrome eosinofílica	Síndrome eosinofílica	Adquirida	
		Doença carcionóide		Adquirida	
			Tumor metastático	Adquirida	
			Radiação	Adquirida	
		Medicamentoso	Medicamentoso	Adquirida	

* V122I; I68L; L111M; T60A; S23N; P24S; W41L; V30M; V20I; APOA1; ** WT Wild Type; *** Doença do gene PRKAG2, Doença de Danon (LAMP2); Adaptado de Pereira, N.L. et al. J AM Coll Cardiol. 2018; 71 (10)1130-48 e Muchtar E. et al. Circ Res. 2017 Sep 15;121(7):819-837.

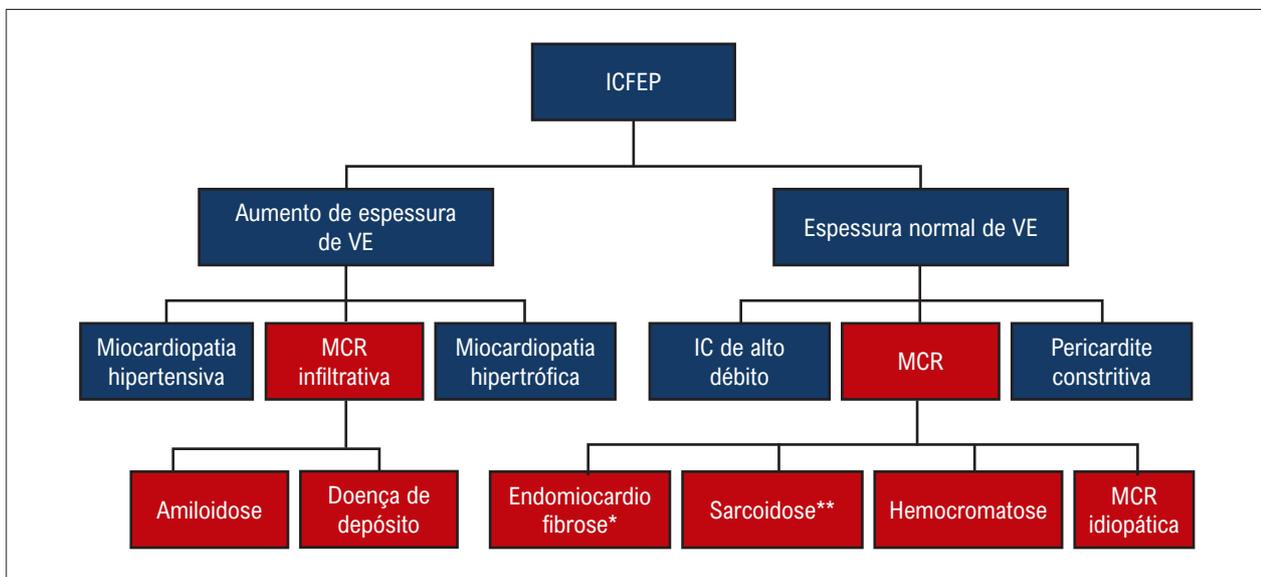


Figura 1 – Diagnósticos diferenciais de IC-FEP. * Espessamento da parede infero-basal do VE e obliteração apical são frequentes. ** Espessura anormal do septo (espessamento ou afilamento). IC: insuficiência cardíaca; IC-FEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; MCR: miocardiopatia restritiva; VE: ventrículo esquerdo. Adaptado de Pereira, N.L. et al. J AM Coll Cardiol. 2018; 71 (10)1130-48.

Tabela 2 – Características específicas e tratamento de miocardiopatias restritivas

Etiologia	História clínica	Manifestações extracardiacas	ECG	ECO	RNM	Outro método	Tratamento
Miocardiopatias restritivas infiltrativas							
Amiloídose Cardíaca Mais de 30 proteínas podem levar à amiloídose, 5 delas, a acometimento cardíaco, 95% relacionados à AL e TTR (mutação ou WT)	Sintomas de IC, História familiar positiva Na TTR por mutação, herança autossômica dominante	TTR: Síndrome do túnel do carpo bilateral, disautonomia, Alteração TGI, neuropatia periférica, disfunção sexual WT: túnel do carpo bilateral	Normal a complexos QRS com baixa voltagem, Pseudo infarto anteroseptal/ inferior	Hipertrofia, aumento biastral, hipertrofia simétrica, FE preservada, Strain longitudinal que poupa região apical	Realce tardio difuso ou focal, pode ser subendocárdico ou transmural ECV aumentado	AL: Cadeia leve livre, imunofixação sérica e urinária, se positivo biópsia de MO e tecidos (gordura abdominal, endomiocárdica) TTR: Cintilografia com pirofosfato em ATTR: presença de grau 2 ou 3 ou relação coração/contralateral > 1,5 TTR: Teste genético	AL: quimioterapia, transplante de medula óssea, considerar transplante cardíaco TTR: atuam no RNA, bloqueando a síntese da proteína (patisirán e inotersen), estabilização dos monômeros (tafamidis, diflusal e AG10) e atuação como removedor de fibras já formadas (doxeticlina). Considerar transplante duplo (figado-coração) na TTR por mutação e cardíaco na WT
Doença de Fabry Herança recessiva ligada ao X Deficiência da alfa-galactosidase A, acúmulo de globotriaosilceramida	Sintomas de IC, História familiar positiva	Dor neuropática, intolerância ao calor, presença de angioqueratomas na pele e/ou mucosas, lesão renal, cornoas verticilata, lesão de sistema nervoso central	QRS com amplitude normal ou ampliada, intervalo PR alterado.	Hipertrofia simétrica da parede do VE e VD, FE normal	Acometimento focal, parede mediana, parede inferolateral, ECV normal ou reduzido	Teste enzimático Teste genético	Terapia de reposição enzimática para controle de sintomas.
Doença de Danon Herança dominante ligada ao X, causada por mutação da Proteína 2 de membrana ligada ao lisossomo (LAMP2)	Sintomas de IC, arritmias ventriculares	Miopatia esquelética, déficit cognitivo	QRS com amplitude aumentada; PR curto com onda delta	Hipertrofia importante do VE com possível obstrução de via de saída	Realce tardio subendocárdico poupando o septo, ECV normal ou reduzido	Teste genético	Sem tratamento específico
Miocardiopatias Restritivas							
Sarcoidose	Sintomas de IC, pré-síncope, síncope, arritmias, morte súbita	O acometimento pulmonar é mais frequente. Pode apresentar envolvimento, hepático, esplênico, ocular, linfático, cutâneo, sistema nervoso, renal.	Arritmias, BAV, alterações inespecíficas de repolarização	Afilamento da região basal do septo interventricular hipertrofia septal e aneurismas.	Acometimento miocárdico multi-focal, poupando a borda do endocárdio. "meio-ventricular e subepicárdico".	PET/CT com 18F FDG para detecção do processo inflamatório. Biópsia endomiocárdica	Imunossupressão com corticoide. Em refratariedade, metotrexate, azatioprina e micofenolato mofetil Cardiodesfibrilador implantável

Continuação

Hemocromatose

Sintomas de IC, História familiar positiva

Fraqueza, artralgia, hiperpigmentação cutânea, diabetes, cirrose hepática, hipogonadismo, hipotireoidismo

Arritmia supraventricular

Apresenta disfunção diastólica restritiva que evolui para dilatação e disfunção sistólica

RNM com T2*

Dosagem de ferritina, saturação de transferrina

Teste genético

Flebotomia terapêutica quelantes de ferro

Sintomas de IC, ascite volumosa desproporcional ao edema de membros inferiores, onda V gigante

FE normal

Realce tardio identificado como uma imagem linear hiperintensa representando a fibrose endocárdica ou o sinal de duplo V.

Angiografia pode se observar ventriculografia esquerda e direita demonstram distorção da câmara por fibrose e obliteração apical.

Biópsia endomiocárdica

Regurgitação mitral e tricúspide.

Arritmias (FA, BAV), baixa voltagem dos complexos QRS.

Espessamento da parede infero-basal do VE obliteração apical e trombos aderentes à superfície endocárdica, derrame pericárdico.

Considerar cirurgia de ressecção do miocárdio com reconstrução ventricular e troca valvar

Endomiocardiopatia fibrose

AL: light chain; BAV: bloqueio atrioventricular; ECG: eletrocardiograma; ECO: ecocardiograma; FA: fibrilação atrial; FE: fração de ejeção; IC: insuficiência cardíaca; MC: medula óssea; RNM: ressonância nuclear magnética; TGI: trato gastrointestinal; TTR: transtirretina; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; ECV: volume extracelular.

Investigação diagnóstica (Figura 2)

Exames laboratoriais

A troponina e o NT-proBNP podem estar elevados e têm valor prognóstico. A função renal pode ser alterada quando há infiltração renal ou em pacientes com IC avançada. Na suspeita de amiloidose, a pesquisa de cadeia leve livre e a imunofixação sérica e urinária possuem elevada sensibilidade para o diagnóstico de amiloidose por cadeia leve (AL).

Eletrocardiograma

O eletrocardiograma (ECG) é muito importante para iniciar o raciocínio diagnóstico. Distúrbios infiltrativos geram acúmulos anormais de substâncias nos miócitos ou no interstício do miocárdio, responsáveis pelo aumento da espessura da parede; desta forma, a voltagem do complexo QRS pode ser reduzida ou incompatível com o grau de espessamento na presença de infiltração entre as fibras miocárdicas (achado comum na amiloidose); já quando existe acometimento das fibras miocárdicas, podemos observar aumento da amplitude do QRS ao ECG (doença de Fabry, por exemplo), tendo como diagnósticos diferenciais doenças relacionadas ao aumento da pós-carga (hipertensão arterial e estenose aórtica) e cardiomiopatia hipertrófica.¹¹ Apesar da baixa voltagem favorecer o raciocínio de amiloidose cardíaca, ela está presente em apenas 20% dos pacientes com a forma TTR (transtirretina), sendo mais frequente na forma AL (50% dos casos). O achado mais comum relacionado à amiloidose cardíaca é a desproporção entre o aumento da espessura do ventrículo no ecocardiograma e a amplitude do complexo QRS; outro achado comum é a presença de áreas eletricamente inativas na ausência de coronariopatia obstrutiva (pseudoinfarto).^{7,12} Na doença de Fabry, as anormalidades do ECG podem incluir intervalo PR curto, bloqueio do ramo direito, hipertrofia do ventrículo esquerdo e ondas T gigantes e negativas.¹³

Nas MCR infiltrativas, o ritmo sinusal com sobrecarga biatrial pode ser observado. A fibrilação atrial, entretanto, não é incomum. Bloqueios de ramo e bloqueios atrioventriculares também podem ser apresentação de doenças infiltrativas. Arritmias ventriculares também são comuns.⁷

Ecocardiograma

A ecocardiografia transtorácica tipicamente demonstra fração de ejeção normal, volumes normais das câmaras com aumento biatrial e parâmetros de enchimento diastólico restritivos. As MCR infiltrativas cursam com aumento concêntrico da espessura de parede e septo do ventrículo esquerdo; na amiloidose, podemos observar espessamento do ventrículo direito e do septo interatrial. A avaliação de espessamento de ventrículo esquerdo na ecocardiografia transtorácica, principalmente quando correlacionadas ao ECG, colabora para diagnósticos diferenciais em ICPEP (Figura 1). Complacência diastólica é anormal e apresenta aumento da velocidade de enchimento diastólico precoce (onda E) refletindo pressão atrial esquerda elevada, velocidade de enchimento atrial diminuída (onda A) devido a pressões diastólicas ventriculares elevadas (E/A > 1,5), encurtamento do tempo de desaceleração mitral (< 120 ms) e diminuição do tempo de relaxamento isovolumétrico. A imagem Doppler tecidual revela

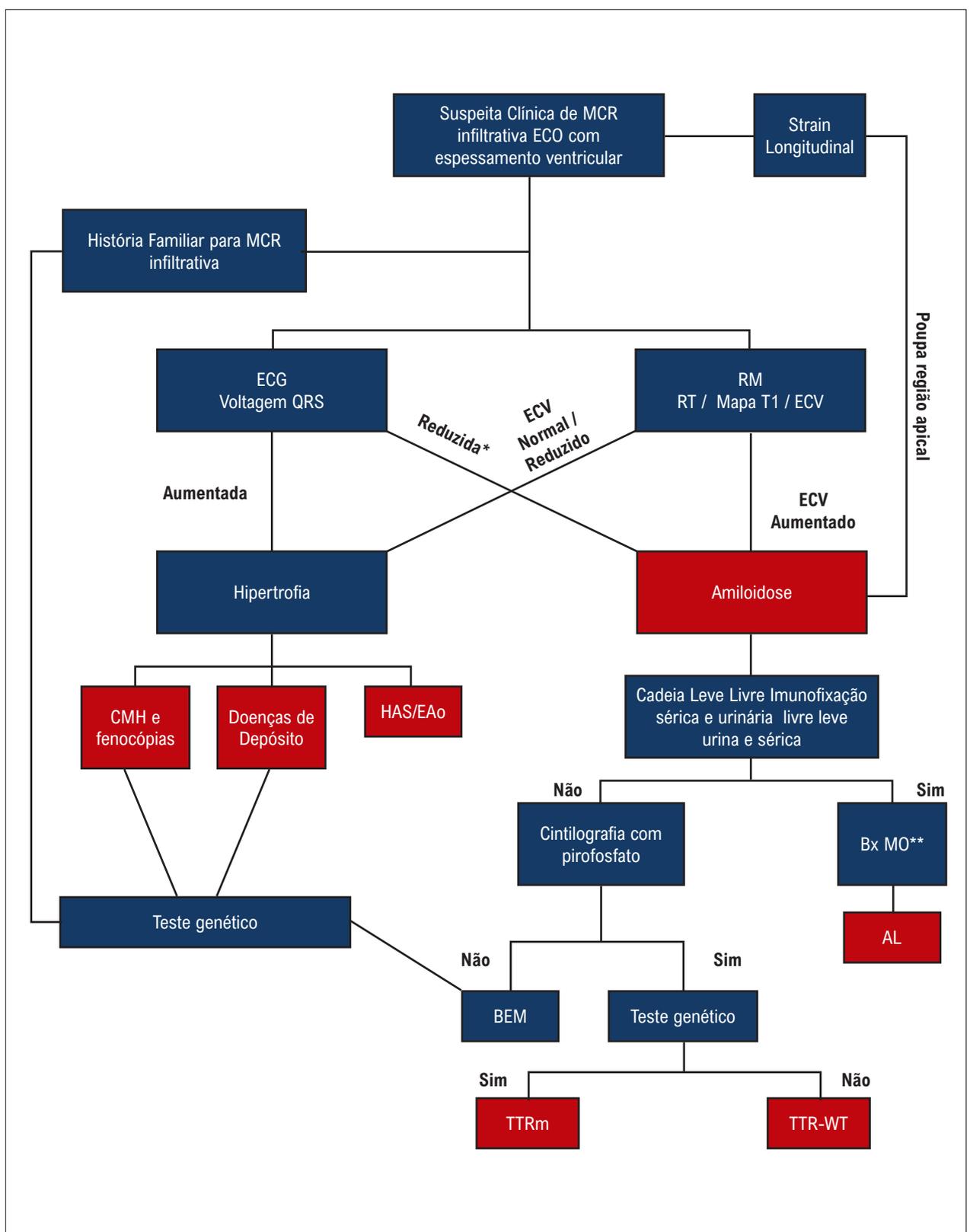


Figura 2 – Fluxograma para investigação de miocardiopatias restritivas de fenótipo infiltrativo. * Complexo QRS reduzido ou normal com dissociação entre espessura de parede de VE no ECO e complexo QRS no ECG. ** Biópsia de MO e de tecido de qualquer órgão afetado (ex.: gordura abdominal, endomiocárdica). AL: light chain; BEM: biópsia endomiocárdica; Bx: biópsia; CMH: cardiomiopatia hipertrófica; EAo: estenose aórtica; ECV: volume extracelular; HAS: hipertensão arterial sistêmica; MO: medula óssea; RM: ressonância magnética; RT: realce tardio; TTRm: transtirretina mutação; TTR-WT: transtirretina wild type.

Ponto de Vista

redução do eixo longitudinal diastólico inicial ou velocidades do anel mitral (e') e uma razão E/e' aumentada (> 15).

Aspecto de hiperrefringência do miocárdio é bastante característico de infiltrado amilóide. O padrão de *strain* longitudinal da técnica do *speckle tracking* pode auxiliar na diferenciação entre amiloidose cardíaca e miocardiopatia hipertrófica pela característica de restrição do movimento basal comparado ao movimento apical na amiloidose (*apical sparing*).¹⁴⁻¹⁶

Ressonância cardíaca

A ressonância magnética cardíaca com uma combinação de imagens nativas e contrastadas, permite avaliação anatômica e funcional acuradas, bem como a caracterização tecidual, auxiliando de forma incontestável na avaliação das MCR.¹⁷

A técnica de realce tardio com a utilização do gadolínio tem papel estabelecido para auxiliar no diagnóstico diferencial das miocardiopatias, incluindo as restritivas. Realce tardio subendocárdico difuso é indicativo de fibrose, sendo observado em aproximadamente um terço de todos os casos de MCR, no entanto fica limitado para pacientes com *clearance* de creatinina acima de 30 mL/min. O gadolínio é um contraste extracelular e, sob condições normais, não é retido no miocárdio após administração. A infiltração amilóide resulta em expansão do volume e retenção do contraste.

A ressonância magnética cardíaca tem uma de suas maiores vantagens na caracterização tecidual de diversas estruturas e doenças cardíacas. Recentemente essa caracterização deixou de ser apenas qualitativa e passou a ser medida de forma objetiva através de mapas paramétricos T1 e T2, tendo como vantagem adicional não necessitar de contraste. O mapeamento T1 trouxe a possibilidade de mensurar de forma objetiva áreas de edema, inflamação e fibrose, refletindo alterações sistêmicas que ocorrem no espaço extracelular. Outra vantagem da técnica é permitir a mensuração do volume extracelular (ECV), com infusão de contraste, auxiliando no diagnóstico diferencial da causa restritiva infiltrativa, uma vez que na amiloidose existe um aumento do ECV. Já nas doenças que cursam com hipertrofia existe um padrão mais reduzido de ECV.^{18,19}

Cintilografia com traçador ósseo

Na suspeita de amiloidose, esta técnica demonstrou uma sensibilidade de 99% e especificidade de 86%, para o diagnóstico de acometimento cardíaco por amiloidose cardíaca por TTR, quer seja selvagem (*wild-type*) ou por mutação, na exclusão de cadeia leve. A captação do radiofármaco é classificada pelo escore visual semiquantitativo da retenção cardíaca em relação ao esterno; a presença de grau 2 ou 3 é altamente sugestiva de TTR na ausência de proteína monoclonal. Além disso, a análise quantitativa da retenção cardíaca em relação à parede torácica contralateral superior a 1,5 é consistente para o diagnóstico de TTR.²⁰

Biópsia endomiocárdica

A evolução dos métodos por imagem reduziu a necessidade de biópsia endomiocárdica para diagnóstico, porém ela ainda pode ter papel fundamental na avaliação diagnóstica de pacientes com doença restritiva. Diagnósticos de doenças sistêmicas com envolvimento cardíaco, como amiloidose e hemocromatose,

podem ser estabelecidos definitivamente pela biópsia do ventrículo direito. A biópsia endomiocárdica pode ser empregada quando dados clínicos, laboratoriais e de imagem não são suficientes para elaboração diagnóstica. Vale ressaltar que estudo recente observou que a biópsia do ventrículo direito foi resolutive em apenas 29% dos pacientes com MCR inexplicável.²⁰

Avaliação genética

A etiologia genética para MCR é fortemente suspeita pela ocorrência familiar. A apresentação clínica e de imagem em MCR infiltrativas são semelhantes e podem ser de difícil diferenciação quando a expressão clínica extracardíaca não é tão exuberante; o diagnóstico genético correto implica em avaliação prognóstica e possibilidades terapêuticas específicas. Em amiloidose por TTR a análise genética é fundamental para diferenciação entre mutação e selvagem; além disso, a TTR por mutação está associada à expressão fenotípica de neuropatia e/ou cardiopatia. Assume importância também no diagnóstico diferencial de hipertrofia, incluindo a Cardiomiopatia hipertrófica (CMH), suas fenocópias e doenças de depósito.²¹⁻²³

Tratamento

O tratamento da MCR deve ser individualizado conforme sua etiologia (Tabela 2). O manejo da IC é um desafio, pois poucas terapêuticas farmacológicas foram associadas a desfechos favoráveis nesse cenário. Os pacientes toleram mal anti-hipertensivos e beta-bloqueadores; digoxina deve ser evitada pelo risco de intoxicação. Diuréticos e manejo de volume é a estratégia mais utilizada. Anticoagulação oral deve ser considerada na presença de fibrilação atrial independentemente de escores de risco, devido ao alto risco tromboembólico associado. Marcapasso considerado em bloqueios e bradicardias sintomáticas e desfibriladores são controversos.²³⁻²⁶

Conclusão

A ICPEP é atualmente um grande desafio para o clínico uma vez que representa um fenômeno de muitas possibilidades e de modo geral, estratégias terapêuticas limitadas; no entanto, a busca por etiologias não deve ser negligenciada uma vez que permite estabelecer prognóstico e estratégias terapêuticas específicas que podem modificar a evolução dos pacientes. Para tal objetivo, deve-se levar em consideração toda a propedêutica disponível, desde a história clínica e exame físico detalhado, história familiar e acometimentos de outros sistemas, aliada à propedêutica diagnóstica adequada, incluindo ECG, ecocardiograma, exames laboratoriais, medicina nuclear, avaliação coronariana e hemodinâmica, ressonância magnética e, em situações específicas, biópsia endomiocárdica e análise genética. Parafrazeando Claude Bernard, “quem não sabe o que procura, não sabe interpretar quando encontra.” Dessa forma, não devemos deixar de pensar e buscar diagnósticos diferenciais de ICPEP, inclusive nas MCR de fenótipo infiltrativo.

Contribuição dos autores

Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Trevizan LLB, Mangini S

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

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

Referências

1. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF, et al. Heart Failure with Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(20):2476-86. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.074.
2. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):146-603. doi: 10.1161/CIR.0000000000000485.
3. Madan N, Kalra D. Clinical Evaluation of Infiltrative Cardiomyopathies Resulting in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Rev Cardiovasc Med*. 2020;21(2):181-90. doi: 10.31083/j.rcm.2020.02.65.
4. Mesquita ET, Grion DC, Kubrusly MC, Silva BBFF, Santos EAR. Phenotype Mapping of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Int J Cardiovasc Sci*. 2018;31(6):652-61. doi: 10.5935/2359-4802.20180047.
5. Pereira NL, Grogan M, Dec GW. Spectrum of Restrictive and Infiltrative Cardiomyopathies: Part 1 of a 2-Part Series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(10):1130-48. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.016.
6. Muchtar E, Blauwet LA, Gertz MA. Restrictive Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res*. 2017;121(7):819-37. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310982.
7. Seward JB, Casacalang-Verzosa G. Infiltrative Cardiovascular Diseases: Cardiomyopathies That Look Alike. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(17):1769-79. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.040.
8. Ammash NM, Seward JB, Bailey KR, Edwards WD, Tajik AJ. Clinical Profile and Outcome of Idiopathic Restrictive Cardiomyopathy. *Circulation*. 2000;101(21):2490-6. doi: 10.1161/01.cir.101.21.2490.
9. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circ Res*. 2019;124(11):1598-617. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.313572.
10. Hausfater P, Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Cacoub P, Papo T, Grateau G, et al. AL Cardiac Amyloidosis and Arterial Thromboembolic Events. *Scand J Rheumatol*. 2005;34(4):315-9. doi: 10.1080/03009740510015203.
11. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 2017;135(14):1357-77. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024438.
12. Cyrille NB, Goldsmith J, Alvarez J, Maurer MS. Prevalence and Prognostic Significance of Low QRS Voltage Among the Three Main Types of Cardiac Amyloidosis. *Am J Cardiol*. 2014;114(7):1089-93. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.07.026.
13. Weidemann F, Reiser M. Fabry Disease: Cardiomyopathy Staging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(8):1684-5. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.05.029.
14. Stricagnoli M, Cameli M, Incampo E, Lunghetti S, Mondillo S. Speckle Tracking Echocardiography in Cardiac Amyloidosis. *Heart Fail Rev*. 2019;24(5):701-7. doi: 10.1007/s10741-019-09796-z.
15. Bellavia D, Pellikka PA, Al-Zahrani GB, Abraham TP, Dispenzieri A, Miyazaki C, et al. Independent Predictors of Survival in Primary Systemic (AL) Amyloidosis, Including Cardiac Biomarkers and Left Ventricular Strain Imaging: An Observational Cohort Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(6):643-52. doi: 10.1016/j.echo.2010.03.027.
16. Koyama J, Falk RH. Prognostic Significance of Strain Doppler Imaging in Light-Chain Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(4):333-42. doi: 10.1016/j.jcmg.2009.11.013.
17. Galea N, Polizzi G, Gatti M, Cundari G, Figuera M, Faletti R. Cardiovascular Magnetic Resonance (CMR) in Restrictive Cardiomyopathies. *Radiol Med*. 2020;125(11):1072-86. doi: 10.1007/s11547-020-01287-8.
18. Abulizi M, Sifaoui I, Wuliya-Gariepy M, Kharoubi M, Israël JM, Emsen B, et al. 18F-Sodium Fluoride PET/MRI Myocardial Imaging in Patients with Suspected Cardiac Amyloidosis. *J Nucl Cardiol*. 2021;28(4):1586-95. doi: 10.1007/s12350-019-01885-8.
19. Martinez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A, Bulluck H, Zumbo G, Knight DS, et al. Magnetic Resonance in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(4):466-77. doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.053.
20. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2016;133(24):2404-12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612.
21. Chung WK. Predictive Genetic Testing for Cardiomyopathies. *Prog Pediatr Cardiol*. 2007;23(1):33-8. doi: 10.1016/j.ppedcard.2007.05.002.
22. Colombo MC, Botto N, Vittorini S, Paradossi U, Andreassi MG. Clinical Utility of Genetic Tests for Inherited Hypertrophic and Dilated Cardiomyopathies. *Cardiovasc Ultrasound*. 2008;6:62. doi: 10.1186/1476-7120-6-62.
23. Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, Judge DP, Kantor PF, McBride KL, et al. Genetic Evaluation of Cardiomyopathy-A Heart Failure Society of America Practice Guideline. *J Card Fail*. 2018;24(5):281-302. doi: 10.1016/j.cardfail.2018.03.004.
24. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379(11):1007-16. doi: 10.1056/NEJMoa1805689.
25. Ribeiro Neto ML, Jellis CL, Joyce E, Callahan TD, Hachamovitch R, Culver DA. Update in Cardiac Sarcoidosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(11):1341-50. doi: 10.1513/AnnalsATS.201902-119CME.
26. Azevedo O, Gago MF, Miltenberger-Miltenyi G, Sousa N, Cunha D. Fabry Disease Therapy: State-of-the-Art and Current Challenges. *Int J Mol Sci*. 2020;22(1):206. doi: 10.3390/ijms22010206.



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