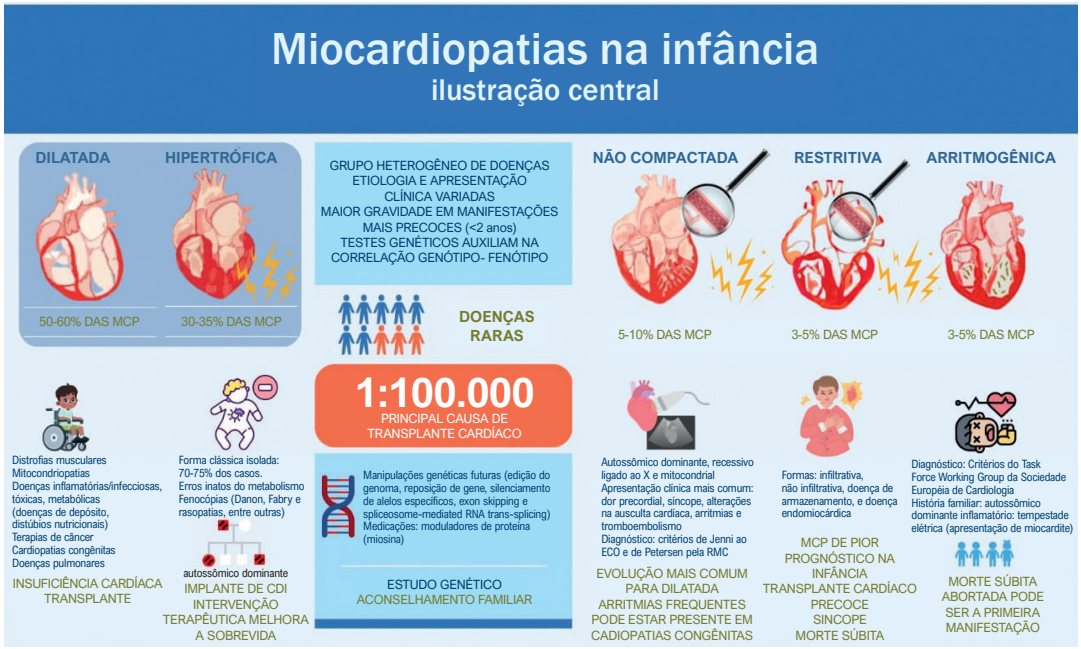
Miocardiopatias Pediátricas: Estabelecendo Relação Genótipo-Fenótipo como Determinante no Prognóstico e Terapêutica, uma Revisão da Literatura

Pediatric Cardiomyopathies: Establishing Genotype-Phenotype Relationship as a Determinant in Prognosis and Therapy: A Review of the Literature

Ana Flavia Malheiros Torbey,[1,2] Aurea Lucia Alves de Azevedo Grippa de Souza,[1,2,3] Estela Azeka,[4,5] Maraisa Fachini Spada[6]

Universidade Federal Fluminense – Hospital Universitário Antônio Pedro – Departamento Materno Infantil,[1] Niterói, RJ – Brasil
Programa de Pós Graduação em Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal Fluminense,[2] Niterói, RJ – Brasil
Complexo Hospitalar de Niteroi,[3] Niterói, RJ – Brasil
Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,[4] São Paulo, SP – Brasil
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC/FMUSP),[5] São Paulo, SP – Brasil
Birmingham Women's and Children's Hospitals NHS Foundation Trust,[6] Birmingham – Reino Unido

Figura Central: Miocardiopatias Pediátricas: Estabelecendo Relação Genótipo-Fenótipo como Determinante no Prognóstico e Terapêutica, uma Revisão da Literatura



ABC Heart Fail Cardiomyop. 2023; 3(1):e20230016

As principais características de cada fenótipo das miocardiopatias pediátricas. CDI: cardioversor desfibrilador implantável; ECO: ecocardiografia; MCP: miocardiopatia; RMC: ressonância magnética cardíaca.

Palavras-chave

Cardiomiopatias; Criança; Adolescentes; Diagnóstico; Fenótipo

Correspondência: Ana Flavia Malheiros Torbey •
Universidade Federal Fluminense Hospital Universitário Antônio Pedro – Departamento Materno Infantil – Rua Marques do Paraná, 303.
CEP 24033-900, Centro, Niterói, RJ – Brasil
E-mail: anaflaviamalheiros@gmail.com
Artigo recebido em 26/03/2023, revisado em 14/04/2023, aceito em 14/04/2023

DOI: https://doi.org/10.36660/abchf.20230016

Introdução

As miocardiopatias pediátricas constituem um grupo heterogêneo de alterações no miocárdio onde há diferentes fenótipos e etiologias. A apresentação clínica varia desde indivíduos assintomáticos a crianças com insuficiência cardíaca, arritmias e morte súbita. É a principal indicação de transplante cardíaco após um ano de idade.[1-3]

A etiologia pode envolver causas secundárias como doenças infecciosas, inflamatórias, autoimunes ou por uso de medicações (antraciclinas); entretanto, as causas

genéticas representam importante papel nas miocardiopatias pediátricas. Atualmente com a maior disponibilidade de testes genéticos, o estabelecimento da relação genótipo-fenótipo vem ocorrendo, sendo possível determinar prognóstico e proporcionar terapêuticas específicas para este grupo de pacientes, que modificam a história natural da doença.[1,4-7]

Apesar de rara na pediatria, a miocardiopatia é acompanhada de importante morbimortalidade, sendo necessária atenção especializada a esta condição.[3,4] Portanto, esta revisão tem por objetivo auxiliar no raciocínio clínico e alertar para a importância da busca pelo diagnóstico etiológico nos diferentes fenótipos da miocardiopatia pediátrica.

Epidemiologia

Estudos populacionais estimam uma incidência em torno de 1:100.000 casos ao ano de miocardiopatia em crianças e adolescentes. Estes estudos foram realizados na Europa, América do Norte e Austrália, havendo ainda uma falta de dados epidemiológicos do Brasil e América Latina.[1,8-11] Em crianças com idade inferior a um ano, o diagnóstico de miocardiopatia é mais frequente, com uma incidência de 8,3 casos para cada 100.000 crianças ao ano; a miocardiopatia hipertrófica (MCH) ocorre 3 vezes mais nesta faixa etária.[1,8,12]

Possivelmente, esses dados podem estar subestimados, visto o impacto da insuficiência cardíaca pediátrica observado nos últimos anos, sendo as miocardiopatias uma causa comum para a insuficiência cardíaca, juntamente com as cardiopatias congênitas.[1,13-16]

Os principais fenótipos (Tabela 1) na pediatria são a miocardiopatia dilatada (MCD) e a MCH, seguidos de fenótipos menos frequentes como a miocardiopatia não compactada (MCNC), miocardiopatia restritiva (MCR) e miocardiopatia arritmogênica (MCA).[1-3,17]

A MCD ocorre em cerca de 50% dos pacientes e a MCH é responsável por pouco mais de um terço dos casos nessa faixa etária. Estima-se que a incidência anual desses fenótipos está entre 0,8 e 1 em 100.000 crianças.[1-3,18-20]

A MCNC é a terceira mais diagnosticada entre crianças e adolescentes, seguida das MCR e MCA. A incidência da MCNC pode variar de 5% a 10%, como observado no Registro Australiano. A MCR corresponde a cerca de 5% das miocardiopatias pediátricas.[1,21,22]

A MCA é uma desordem muito rara na infância, com prevalência estimada em adultos de 1:2000 a 1:5000 na maioria das séries publicadas, porém na pediatria não se conhece sua real incidência, com estudos limitados a série de casos.[20,23,24]

A importância da classificação

Utilizados para promover compreensão e discussão sistemática de doenças, os sistemas de classificação organizam as miocardiopatias em grupos lógicos, que compartilham a mesma morfologia, fisiologia e bioquímica, proporcionando também padronização da nomenclatura.

Dentre as classificações atuais destacam-se: 1) a da American Heart Association (2006), que divide as miocardiopatias em primárias (restrita ou predominante do miocárdio) e secundárias (parte de doenças sistêmicas); 2) a da European Society of Cardiology (2008), baseada na morfologia e função ventricular, sub-classificando cada fenótipo em familiar (quando há a presença de mais de um membro da família acometido) e não-familiar (idiopáticas e adquiridas); e 3) a endossada pela World Heart Federation - classificação de MOGES (2013), que estadia a miocardiopatia de acordo com o fenótipo morfofuncional (M), envolvimento de outros órgãos (O), padrão de herança genética e familiar (G), etiologia (E) e *status* funcional do paciente (S).[25-28]

Raciocínio clínico-diagnóstico nas miocardiopatias pediátricas

A apresentação clínica das miocardiopatias em crianças e adolescentes varia de indivíduos assintomáticos a pacientes com sintomas de insuficiência cardíaca, arritmias, dor precordial, síncope e morte súbita. Pode manifestar-se desde o período neonatal até o final da adolescência, o que torna seu diagnóstico um desafio.[1,17,29]

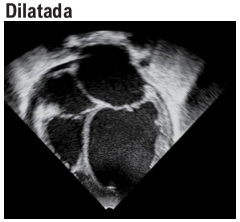
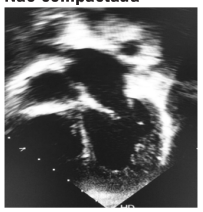
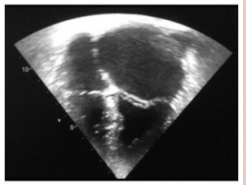
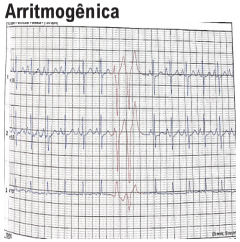
Como a etiologia é muito variada, deve-se inicialmente afastar causas adquiridas. Através da história pessoal, é possível identificar infecções recentes que podem apontar para um quadro de miocardite ou mesmo sinais e sintomas de doenças autoimunes, inflamatórias e metabólicas, direcionando abordagem e tratamentos específicos. O passado de tratamento para câncer e a exposição a quimioterápicos cardiotóxicos devem ser investigados. A idade de início dos sintomas é fundamental para buscar a etiologia, pois lactentes apresentam-se com erros inatos do metabolismo mais frequentemente do que crianças maiores.[1-3,29-31]

A história familiar é essencial, e graças a ela, alguns pacientes podem ser diagnosticados precocemente, mesmo na ausência de sintomas, devido ao rastreio familiar. A importância deste diagnóstico precoce deve-se à possibilidade da prevenção primária da morte súbita, a qual pode ser o primeiro e único sintoma em alguns casos. Além disso, é Nível de Evidência A a realização da história familiar de ao menos três gerações com a construção do heredograma. A obtenção do heredograma torna possível a observação do padrão de herança (autossômico dominante, recessivo ou ligado ao X) e a identificação de quais os membros da família estão em risco de serem afetados pela doença.[30,32,33]

O exame físico deve buscar alterações além do sistema cardiovascular, visto que, na infância, a presença de causas sindrômicas, erros inatos do metabolismo e doenças neuromusculares são mais frequentes que nos adultos.[34-36] Assim, atraso no desenvolvimento, hipotonia, presença de hepatoesplenomegalia e dismorfismos podem auxiliar na investigação etiológica. Muitas vezes é necessária uma abordagem multiprofissional com pediatra, neurologista pediátrico, geneticista clínico e cardiologista pediátrico.[34-36] A Figura 1 mostra a sequência do raciocínio clínico nos pacientes pediátricos com miocardiopatias.

A dosagem dos biomarcadores auxilia no raciocínio clínico: a troponina geralmente está elevada em miocardiopatias inflamatórias, como a miocardite e o peptídeo natriurético cerebral (BNP) e seu precursor (NT-proBNP) indicam a

Tabela 1 – Principais fenótipos das miocardiopatias e suas características em crianças e adolescentes

Fenótipo	Etiologia	Achados clínicos	Tratamento	Prognóstico
Dilatada 	– Mutações genéticas – Erros inatos do metabolismo – Doenças neuromusculares – Síndromes – Secundária a doenças virais, autoimunes, inflamatórias e medicações	– Assintomáticos – Sinais e sintomas de insuficiência cardíaca descompensada – Arritmias	– Tratamento de insuficiência cardíaca – Dispositivos de suporte circulatório mecânico	– Sobrevivência em 5 anos é de 50% a 60%
Hipertrófica	– Mutações genéticas – Erros inatos do metabolismo – Doenças de armazenamento ou uso inadequado do glicogênio – Doenças de armazenamento do lisossomo – Doenças neuromusculares – Síndromes	– Assintomáticos – Insuficiência cardíaca progressiva – Morte súbita	– Melhora do gradiente de via de saída de ventrículo esquerdo – Diminuição do risco de morte súbita – Redução cirúrgica do septo interventricular – Cardiodesfibrilador implantável	– Sobrevivência em 5 anos é de 95% em miocardiopatia hipertrófica sarcomérica com apresentação clínica depois do primeiro ano de vida e 40% em erros inatos do metabolismo
Não compactada 	– Mutações genéticas	– Assintomáticos – Sinais e sintomas de insuficiência cardíaca – Arritmias – Tromboembolismo	– Tratamento de insuficiência cardíaca – Tratamento de arritmias – Prevenção de eventos tromboembólicos	– Sobrevivência em 5 anos é em torno de 80%
Restritiva 	– Mutações genéticas – Erros do metabolismo – Secundária à quimioterapia, radioterapia e transplante de medula óssea	– Insuficiência cardíaca descompensada – Arritmia – Morte súbita	– Tratamento de arritmia – Prevenção de eventos tromboembólicos – Encaminhamento precoce para transplante	– Reservado, sobrevida livre de transplante cardíaco em 5 anos é em torno de 30%
Arritmogênica 	– Mutações genéticas	– Assintomáticos com achados anormais no eletrocardiograma – Taquicardia ventricular – Morte súbita	– Tratamento de arritmia – Diminuição do risco de morte súbita – Cardiodesfibrilador implantável	– Reservado, com mais de 50% dos pacientes pediátricos precisando de transplante em 5 anos.

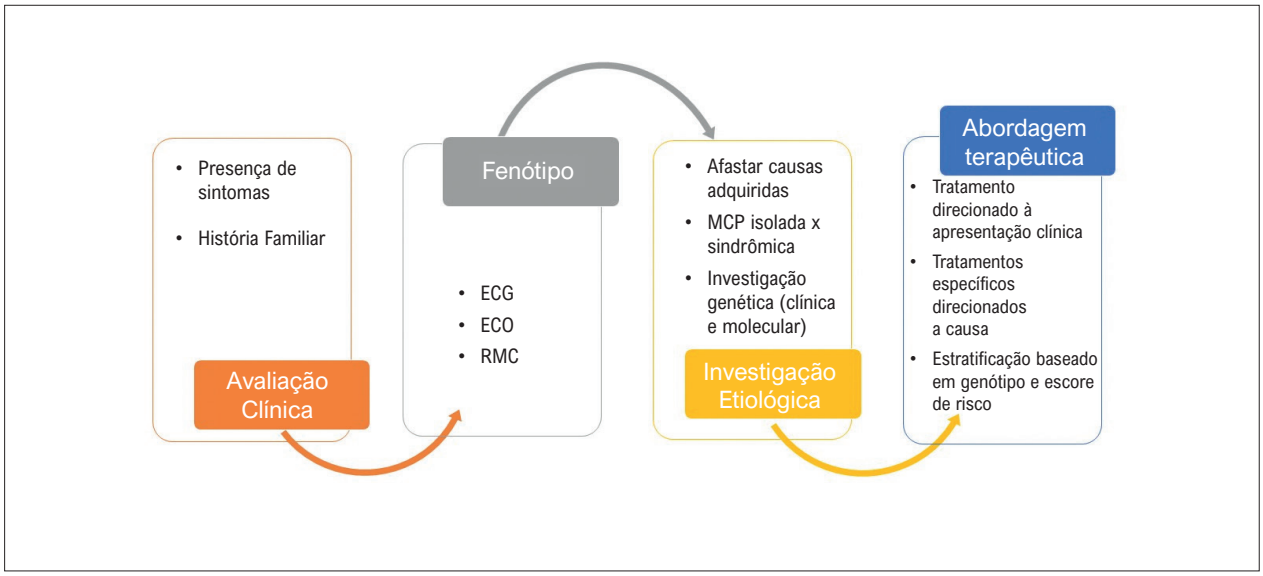


Figura 1 – *Sequência do raciocínio clínico na abordagem das miocardiopatias pediátricas. ECG: eletrocardiograma; ECO: ecocardiograma; MCP: miocardiopatia; RMC: ressonância magnética cardíaca.*

evolução para insuficiência cardíaca. Níveis mais elevados estão associados a pior prognóstico.[31,37,38]

O fenótipo morfofuncional deve ser determinado utilizando-se das ferramentas de cardioimagem disponíveis como eletrocardiograma, ecocardiograma (ECO) com Doppler colorido, Doppler tecidual (para avaliar disfunção diastólica) e speckle tracking (para avaliar precocemente disfunção sistólica e disfunção sistólica subclínica), e a ressonância magnética cardíaca que caracteriza o tecido miocárdico, detecta edema e fibrose. Vale destacar que, as medidas obtidas devem ser expressas em z-scores para uma adequada interpretação.[1,39]

A busca pelo diagnóstico etiológico é essencial já que existem cenários onde o tratamento específico está disponível, melhorando o prognóstico. Essa investigação deve ser baseada no fenótipo cardiológico e nas alterações sistêmicas associadas.[35,36]

Ao se indicar a realização de testes genéticos é importante que o paciente e a família recebam o aconselhamento adequado realizado por profissional capacitado, onde serão explicados os possíveis resultados que podem ser encontrados e o impacto gerado na vida do paciente e da família.[33,34,40] (Figura 2).

Miocardiopatia dilatada

A MCD é definida pela presença de dilatação das câmaras cardíacas associada à disfunção ventricular. Pode ser classificada em primária e secundária. As principais causas primárias são: familiar/genética, doenças mitocondriais e doenças neuromusculares.[1,41] Dentre as causas genéticas já foram descritos genes relacionados às proteínas do sarcômero, citoesqueleto, membrana nuclear e desmossomos. Mutações na LMNA, MYH, TNNT2, SCN5A e TTN são as mais relacionadas ao fenótipo.[2,3]

As causas secundárias são: inflamatórias/infecciosas, tóxicas, metabólicas, doenças de depósito, distúrbios nutricionais, doenças cardíacas e doenças pulmonares.[1-3,25]

O quadro clínico pode variar na MCD desde crianças e adolescentes assintomáticos até apresentação de insuficiência cardíaca congestiva ou choque cardiogênico com necessidade de suporte ventilatório, bem como assistência circulatória mecânica de curta ou longa duração.[1-3,42]

Na investigação diagnóstica, recomenda-se radiografia de tórax para avaliação do grau de cardiomegalia; eletrocardiograma que pode revelar o grau de sobrecarga ventricular esquerda, presença de arritmias e bloqueio atrioventriculares; e ecocardiograma com Doppler colorido que irá confirmar o grau de dilatação das câmaras ventriculares, presença de cardiopatia congênita e de insuficiência de valvas atrioventriculares. O Holter pode detectar episódios de taquicardia supraventricular e ventricular, bem como bloqueios atrioventriculares. A ressonância magnética cardíaca auxiliará na detecção de processos inflamatórios, edema e fibrose, podendo quantificar o comprometimento miocárdico e mesmo prognóstico quando a fibrose for extensa. A angiotomografia auxilia no diagnóstico diferencial de coronária anômala esquerda e de coarctação de aorta quando outros métodos de imagem apresentam dificuldade no diagnóstico. Os exames laboratoriais iniciais na investigação e na avaliação da MCD incluem avaliação com exoma, eletrólitos, BNP, troponina, hemograma, função renal, hepática, tireoidiana, sorologias e PCR de citomegalovírus, toxoplasmose, Coxsackie A e B, coronavírus-19, parvovírus-b19, Epstein-Barr, chikungunya e Chagas. A biópsia endomiocárdica é utilizada na elucidação diagnóstica, considerada como padrão ouro, no entanto, deve-se avaliar a condição clínica do paciente no momento de sua realização, pois pode levar à deterioração do quadro clínico.[37]

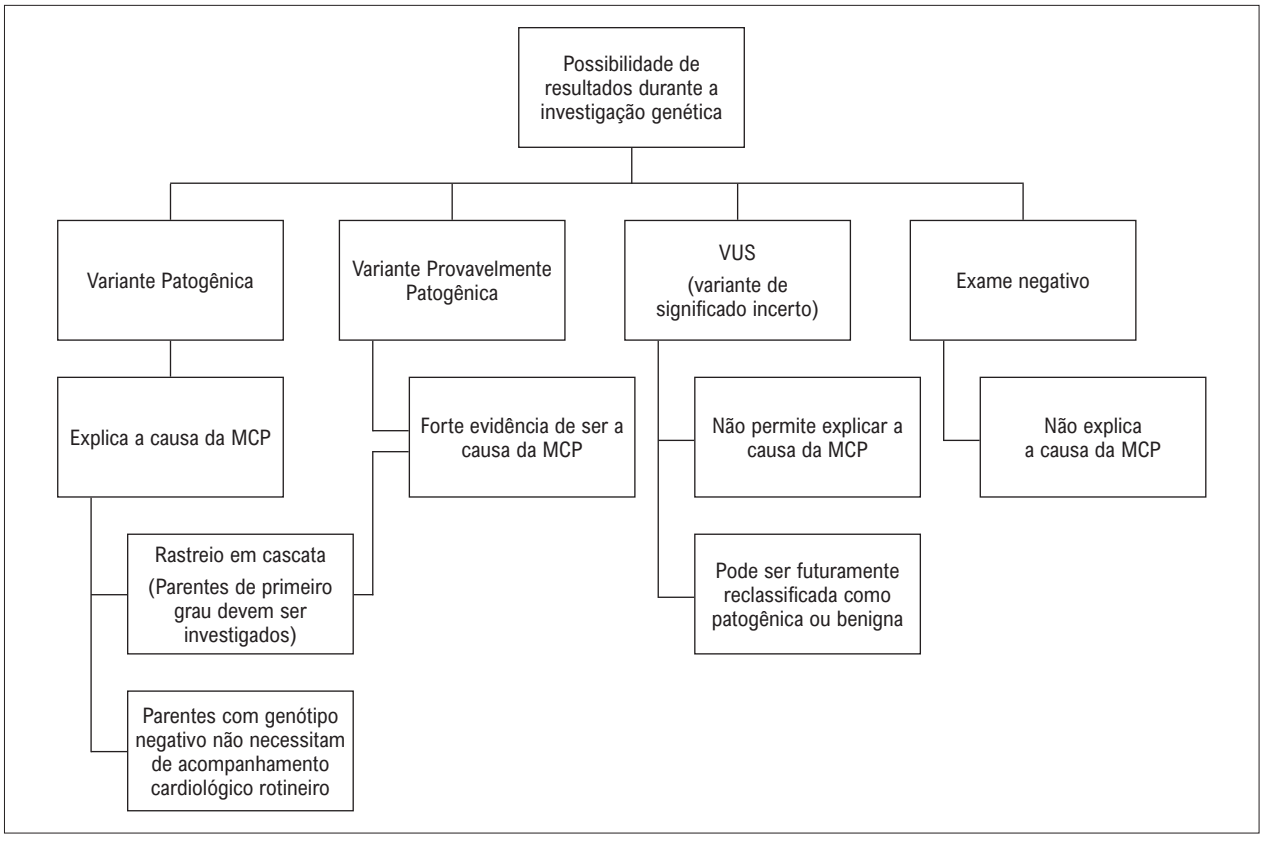


Figura 2 – *Possíveis resultados durante a investigação genética. MCP: miocardiopatia.*

O tratamento depende da etiologia da MCD e na busca da melhora dos sintomas do paciente. Em geral, pacientes portadores de insuficiência cardíaca congestiva necessitam de uma equipe multidisciplinar constituída por médicos, nutricionista, fisioterapeuta, enfermeira, psicóloga e assistente social para que possa dar o suporte necessário para os pacientes, principalmente quando internados, pois a terapêutica pode ser longa no sentido de necessidade de titulação das medicações para que se possa obter o sucesso adequado na evolução.[1-3,37]

Em relação à evolução e ao prognóstico, a curva de sobrevida actuarial revela que os pacientes em 5 anos estão livres de transplante cardíaco e/ou óbito em 50% a 60%.[1] Portanto, a MCD é uma patologia que necessita diagnóstico e intervenção terapêutica precoce para melhora da sobrevida e da qualidade de vida.

Miocardiopatia hipertrófica

Na população pediátrica, a MCH é um grupo heterogêneo, incluindo etiologias como mutações clássicas nas proteínas do sarcômero, erros inatos do metabolismo, doenças neuromusculares e síndromes. As diversas etiologias juntamente com a idade na apresentação explicam a vasta manifestação clínica, desde pacientes assintomáticos até pacientes com falência cardíaca progressiva e morte súbita.[1-3]

Na sua forma clássica, isolada e não associada a síndromes e outras doenças (70% a 75% dos casos),[2,19] a MCH tem como principal patogênese mutações nas proteínas do sarcômero. O padrão de herança mais comum é o autossômico dominante com penetrância e expressividade variável. Mutações patogênicas são identificadas em metade dos casos[2,20] e são, em sua maioria, *missense*, resultante em perda funcional da proteína. Os genes comumente envolvidos no fenótipo hipertrófico codificam as proteínas do miofilamento e incluem MYH7, MYBPC3, MYL2, MYL 3, TNNT2, TNNI 3, TPM1 e ACTC1. Recentemente, fenótipos semelhantes foram associados a genes que codificam proteínas do disco Z e proteínas sinalizadoras de cálcio como CSRP3, ACTN2 e PLN, tornando o termo miocardiopatia hipertrófica sarcomérica mais abrangente para então incluir essas variantes.[1]

As MCH não sarcoméricas, também denominadas de fenocópias, compreendem um grupo de etiologia distinta, incluindo os erros inatos do metabolismo, doença de Pompe (mutações no gene GAA), doença de Danon (variante no gene LAMP2 ligada ao X), a PRKAG2 miocardiopatia (mutações no gene PRKAG2), as doenças de armazenamento do lisossomo como mucopolissacaridose (síndromes de Hurler e de Hunter – ambas recessivas ligadas ao X) e a doença de Fabry (mutações no gene GLA); as doenças neuromusculares como a ataxia de Friedreich (mutação no gene X25) e as doenças sindrômicas como a

síndrome de Noonan (mutações nos genes PTPN11, SOS1, RAF1 e outras RASopathias).[1,20,35]

Dentre outras causas de hipertrofia miocárdica na infância, destaca-se a MCH secundária ao hiperinsulinismo, que ocorre em neonatos com doença adenomatosa pancreática ou filhos de mães diabéticas.[1-3]

Na faixa etária pediátrica, a forma clássica sarcomérica da doença diferencia-se das demais formas por acometer isoladamente o coração, sem envolvimento neurológico e/ou músculo-esquelético. O início do quadro pode ocorrer ainda na vida fetal, mas o diagnóstico é comumente feito na adolescência ou no início da vida adulta. A manifestação clínica abrange desde pacientes completamente assintomáticos (que são diagnosticados durante rastreio familiar ou enquanto investigados para outras doenças) até pacientes com sopro cardíaco, dor precordial, palpitações, síncope e morte súbita (abortada ou não).[2,3,20]

A hipertrofia ventricular esquerda leva à disfunção diastólica responsável pelo aumento do átrio esquerdo e predispõe taquiarritmias. Em 5% a 10% dos pacientes, a disfunção ventricular crônica, em estágios mais tardios da doença, leva à dilatação progressiva do ventrículo e disfunção sistólica, mudando o fenótipo para algo morfologicamente similar à MCD, fenômeno conhecido como *burned out* MCH.[18,20] Sinais e sintomas clássicos de falência cardíaca, apesar de raramente serem vistos na infância, podem então ser resultado de progressão da doença e apreciados nestes casos.

Doença da microvasculatura, com distúrbios de perfusão e isquemia miocárdica reversível, e a obstrução dinâmica da via de saída do ventrículo esquerdo são consequências da hipertrofia do miocárdio e explicam sintomas como dor precordial, dispneia, pré-síncope e síncope durante esforços principalmente durante atividade física de alta intensidade.[20,43]

Já em pacientes com outros tipos de MCH, a apresentação clínica costuma ser mais floreada no primeiro ano de vida possibilitando um diagnóstico mais precoce.[1-3,35,36]

Na síndrome de Noonan, por exemplo, metade dos pacientes são diagnosticados até 6 meses de idade. Características no exame físico como dismorfismos faciais, atraso no desenvolvimento são sinais de alerta para o diagnóstico da síndrome.[35,44] Cerca de 70% dos pacientes apresentam MCH que pode ser acompanhada de cardiopatia congênita como estenose pulmonar supravalvar, displasia da valva mitral e comunicação interatrial e interventricular.[1]

A manifestação clínica da doença de armazenamento do glicogênio tipo II, mais conhecida como doença de Pompe, é variada e depende da idade de abertura do quadro. Na doença de Pompe infantil, a hipertrofia severa do miocárdio é acompanhada de hipotonia muscular e hepatomegalia, podendo levar à morte ainda no primeiro ano de vida se a terapia de reposição enzimática não for instituída.[1,3,34,45]

Na doença de Danon, a hipertrofia do miocárdio é acompanhada de déficit intelectual, miopatia e padrão de pré-excitação no eletrocardiograma. A rápida progressão da doença e arritmias refratárias são comuns.[3]

O prognóstico de MCH na infância é variável, dependendo da idade de apresentação e etiologia da doença. Em geral, a taxa de sobrevivência em 5 anos de pacientes com MCH sarcomérica que abriram o quadro depois do primeiro ano de vida é em torno de 95%. Em contrapartida, apresentação clínica precoce (antes de um ano de idade) e presença de erros inatos do metabolismo estão associados a um prognóstico reservado, estimando-se que somente 40% dos pacientes diagnosticados com erro inato do metabolismo estarão vivos e livres de transplante cardíaco em 5 anos.[1-3,12,20] Falência cardíaca com disfunção sistólica ao diagnóstico, visto em pacientes com síndrome de Noonan, por exemplo, também está associada a pior prognóstico, com mortalidade de 20% nos primeiros 12 meses de vida. Outros fatores de risco conhecidos são baixo peso, fração de encurtamento do ventrículo esquerdo anormal e espessura da parede posterior no final da diástole.

A principal causa de morte nessa faixa etária ainda é a falência cardíaca, porém o risco de morte súbita não é descartável. Identificar pacientes pediátricos com risco elevado de taquicardia ventricular ainda permanece um assunto de discussão, já que padrões específicos de arritmia relacionados à morte súbita não foram bem descritos na infância. Recentemente um grupo europeu propôs um modelo de estratificação de risco de morte súbita em pacientes com fenótipo de MCH não sindrômicos com idade entre 1 e 16 anos.[46] Os parâmetros associados a um elevado risco de morte súbita em 5 anos foram: idade, sexo, peso, espessura do septo interventricular, diâmetro do átrio esquerdo, gradiente na via de saída de ventrículo esquerdo, taquicardia ventricular não sustentada e síncope de origem não explicada. Posteriormente, um grupo do Canadá propôs um modelo semelhante e incluiu a presença de variante patogênica ou provavelmente patogênica como fator de risco importante. Genótipo positivo quase dobra o risco de morte súbita em 5 anos.[47]

O manejo da MCH baseia-se em controle dos sintomas, melhora do gradiente de via de saída de ventrículo esquerdo e diminuição do risco de morte súbita.

Na forma clássica não sindrômica da doença, os betabloqueadores são a primeira linha de tratamento.[1-3,20] A diminuição da frequência cardíaca promove maior enchimento ventricular durante a diástole e consequentemente diminui a obstrução dinâmica da via de saída. Além disso, diminui a demanda de oxigênio do miocárdio. Em pacientes com sintoma refratário e doença da microvasculatura, bloqueadores dos canais de cálcio podem ser associados aos betabloqueadores com melhora significativa da dor precordial. Esportes competitivos e exercícios de natureza explosiva devem ser evitados.

O implante de cardioversor/desfibrilador (CDI) é recomendado como prevenção primária em pacientes com história de taquiarritmia ou morte súbita abortada. Em casos de prevenção secundária, a indicação de CDI na população pediátrica é ainda motivo de debate e, de um modo geral, dois ou mais fatores de risco seriam necessários. Apesar de recentes avanços no reconhecimento de fatores de risco para morte súbita na infância, ainda há falta de evidências sobre diferenças entre a população adulta e pediátrica. Modelos de calculadoras de risco entre crianças recentemente publicados podem ajudar médicos em sua tomada de decisão – https://pimacycalculator.com e https://hcmriskkids.org.[12,46,47]

A redução cirúrgica do septo interventricular (miomectomia) demonstrou diminuição importante do gradiente de via de saída de ventrículo esquerdo e ainda tem como benefício diminuir movimento anterior da valva mitral e regurgitação mitral, proporcionando melhora significativa dos sintomas.[3,20]

Em MCH associadas a erros inatos do metabolismo, terapias específicas estão disponíveis. Na doença de Pompe, por exemplo, a terapia de reposição enzimática tem se mostrado eficaz em reduzir e até mesmo reverter o fenótipo, se apresentar início precoce. Nas mucopolissacaridoses, terapia de reposição enzimática e transplante de medula óssea também estão associados a um prognóstico melhor.[1,4]

Miocardiopatia não compactada

Caracteriza-se morfologicamente por apresentar um miocárdio com trabeculações e recessos profundos que se comunicam com a cavidade ventricular. É mais frequentemente no ventrículo esquerdo, porém também acomete o ventrículo direito. Acredita-se que uma falha na embriogênese da compactação das camadas do miocárdio leve ao fenótipo característico da MCNC. Sua etiologia é principalmente genética, com alterações encontradas em genes que controlam funções do sarcômero, citoesqueleto e mitocôndria. O padrão de herança também é diverso (autossômico dominante, recessivo ligado ao X e mitocondrial).[3,22]

Na criança, a MCNC geralmente é um fenótipo misto, onde há associação com outras cardiopatias, mais comumente a MCD e MCH e cardiopatias congênitas, enquanto no adulto o fenótipo de MCNC costuma ser isolado.[22]

A apresentação clínica acompanha o fenótipo associado; assim, sinais de insuficiência cardíaca são mais comuns no paciente com MCD, enquanto crianças assintomáticas geralmente apresentam MCNC isolada. Outros achados clínicos podem ser dor precordial, síncope, alterações na ausculta cardíaca, arritmias e tromboembolismo e ocorrem em qualquer faixa etária, incluindo o feto com possibilidade de diagnóstico pelo ECO fetal.[1,2,22,48]

Muito se discute sobre o diagnóstico diferencial entre a presença de trabeculações fisiológicas e a MCNC. Existem diferentes critérios de diagnóstico por ECO e ressonância, sendo o mais aceito os critérios de Jenni ao ECO e de Petersen pela ressonância magnética cardíaca; o primeiro determina uma relação entre o miocárdio não compactado e compactado maior que 2 e o segundo maior que 2,3. Assim, seu diagnóstico morfológico muitas vezes é um desafio e o acompanhamento evolutivo do paciente é importante para determinar o aparecimento de sintomas, diferenciando de um achado fisiológico.[1,22,48]

A terapêutica deve ser direcionada à apresentação clínica, ou seja, tratamento de insuficiência cardíaca, arritmias e prevenção de eventos tromboembólicos. Não há no momento terapia medicamentosa ou cirúrgica específica para a MCNC.[3,22,48]

A investigação genética é recomendada, com uma positividade em torno de 45%. A definição da etiologia proporciona o rastreio familiar e risco de recorrência entre casais que desejam ter outros filhos.[22,48] Observou-se pior prognóstico com risco de óbito ou transplante cardíaco nos pacientes com idade inferior a um ano, presença de insuficiência cardíaca ou arritmias ventriculares.[49,50]

Miocardiopatia restritiva

A MCR é marcada pela não complacência dos ventrículos, sendo mais frequentemente o ventrículo esquerdo, ao resistirem ao enchimento diastólico, levando à disfunção diastólica, pressão diastólica final elevada e átrios dilatados.[1,2,51]

A epidemiologia dessa patologia ainda não é bem esclarecida, mas estudos indicam que pessoas de todas as idades podem ser acometidas, sendo que as crianças apresentam pior prognóstico. Dentre este grupo, as crianças do sexo feminino parecem ser mais acometidas. A etiologia da MCR é variável, pode ser genética com envolvimento de genes sarcoméricos ou não sarcoméricos; ou secundária podendo ser causada tanto por doenças sistêmicas, como amiloidose e fibroelastose endocárdica.[1,2,51,52]

A MCR pode ser classificada como infiltrativa, não infiltrativa, doença de armazenamento, e doença endomiocárdica.[1,25,52]

Como os ventrículos não estão dilatados e a espessura ventricular apresenta-se normal, a função sistólica é preservada nos estágios iniciais da doença, na maioria dos casos, podendo ser reduzida em estágios mais avançados.[51]

A apresentação clínica consiste em sintomas que evoluem rapidamente para insuficiência cardíaca, arritmia, síncope e morte súbita. O prognóstico é reservado e pacientes pediátricos rapidamente são encaminhados ao transplante cardíaco. Esta é a miocardiopatia de pior prognóstico na infância, onde 2 de cada 3 crianças são candidatas ao transplante cardíaco.[1,2]

Miocardiopatia arritmogênica

Este termo descreve um grupo heterogêneo e o complexo de desordens genéticas e inflamatórias que se manifestam por arritmias atriais e/ou ventriculares, muitas vezes de caráter maligno, principalmente na primeira infância.[1,53,54] Classicamente, a forma mais comum é a miocardiopatia arritmogênica do ventrículo direito, entretanto atualmente o fenótipo com predomínio do ventrículo esquerdo vem sendo descrito.[55,56]

Dentre as causas genéticas, destacam-se alterações das proteínas que codificam o desmossomo cardíaco e os principais genes acometidos são PKP2, DSP, DSG2, DSP e JUP. A herança genética é normalmente autossômica dominante com penetrância variada. A idade de apresentação e sexo parecem influenciar diretamente, com penetrância reduzida em pacientes mais jovens e incidência maior em pacientes do sexo masculino.[1,55]

Recentemente, um fenótipo que simula um quadro de miocardite vem sendo descrito, sendo caracterizado por dor precordial, elevação da troponina e alterações na ressonância cardíaca com presença de realce tardio. É denominada de *hot phase* (fase quente) e seu diagnóstico deve ser pensado em famílias com casos frequentes de miocardite. Essa apresentação clínica possui forte correlação genótipo-fenótipo com o gene DSP.[57,58]

O diagnóstico é feito por uma junção de critérios baseados em evidências científicas propostos pelo Task Force Working Group da Sociedade Europeia de Cardiologia, entre eles altercação de tamanho e função de ventrículo direito confirmado por exame de imagem, presença de fibrose na biópsia do miocárdio, alterações no eletrocardiograma (incluindo distúrbios da repolarização, bloqueio de ramo, arritmias, extrassístoles frequentes) e história familiar.[57]

O tratamento medicamentoso com uso de betabloqueadores e outros antiarrítmicos tem se mostrado fundamental para diminuir o risco de arritmias ventriculares e também para o tratamento de falência cardíaca. O uso de diuréticos e inibidores da enzima de conversão da angiotensina também podem auxiliar no controle de sintomas de insuficiência cardíaca. Mudanças no estilo de vida e CDI estão indicados para diminuir o risco de morte súbita.[55]

Novas terapias

A compreensão da relação genótipo-fenótipo das miocardiopatias pediátricas tem proporcionado um entendimento da sua apresentação clínica e prognóstico. Em crianças e adolescentes a arquitetura genética das miocardiopatias possui características próprias e complexas que diferem da população adulta. Nas últimas décadas, na tentativa de curar miocardiopatias e outras doenças genéticas, novas tecnologias vêm sendo desenvolvidas.[59-62] As terapias de reposição enzimática disponíveis para as doenças de Pompe e Fabry modificam a história natural da doença, melhorando o prognóstico destes pacientes.[1-3,35,36]

O conhecimento das alterações moleculares, torna possível novos alvos terapêuticos. Assim, novas classes de drogas que atuam modulando a miosina cardíaca (moduladores de proteína) também estão emergindo e já se mostraram eficazes em aliviar sintomas de falência cardíaca, diminuir arritmias e estabilizar o fenótipo.[63,64]

Diversas estratégias de manipulação genética (gene terapia) foram criadas, entre elas edição do genoma, reposição de gene, silenciamento de alelos específicos, *exon skipping* e *spliceosome-mediated RNA trans-splicing*. Muitas dessas tecnologias já se mostraram eficazes em modelos animais e ensaios clínicos em humanos estão sendo realizadas com sucesso.[45,59-61,65]

Além disso, o conhecimento do genótipo, pode estratificar o risco de morte súbita por arritmias malignas, sendo indicado o implante precoce de CDI para as mutações nos genes de FLNC e LMNA na MCA.[66]

Conclusão

As miocardiopatias pediátricas são um grupo heterogêneo com etiologia, apresentação clínica e fenótipos variados. Muitas vezes podem ser diagnosticadas em indivíduos ainda assintomáticos em exames (ECO e ECG) de rastreio para participação desportiva, pré-operatórios e rotina pediátrica. Também deve ser preocupação constante no acompanhamento multidisciplinar dos pacientes com doenças neuromusculares, mitocondriopatias, erros inatos do metabolismo, doenças genéticas (principalmente, RASopatias) e cardiopatias estruturais, mesmo as mais comuns. A educação continuada para pediatras (e subespecialistas), médicos de família, neurologistas, pneumologistas e cardiologistas desempenha papel essencial para o encaminhamento desses pacientes potenciais aos grupos de estudos aplicados em miocardiopatias nos centros de referência locais.

Investigações clínicas detalhadas e direcionadas a cada fenótipo são necessárias para proporcionar uma atenção clínica especializada. As considerações a respeito da história familiar, principalmente em relação a morte súbita cardíaca e miocardiopatias não-isquêmicas documentadas em 2 ou 3 gerações parentais, auxiliam no planejamento da investigação e acompanhamento. A maioria das miocardiopatias pode se manifestar em qualquer fase da vida, entretanto alguns *red flags* clínicos e ecocardiográficos podem permitir a identificação precoce e abordagem terapêutica. A periodicidade da avaliação cardiológica para rastreio deve ser personalizada de acordo com a doença de base, a história familiar e a apresentação clínica de cada criança. Resgatar a construção do heredograma nas consultas iniciais de avaliação pediátrica tem se mostrado excelente ferramenta para o alerta e entendimento dessas patologias.

Apesar da alta morbimortalidade imposta pela doença na infância, avanços em estudo genético, aconselhamento familiar e novas terapias especializadas têm se mostrado promissores e trazido esperanças para essa população.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Torbey AFM, Souza ALAAG, Azeka E, Spada MF.

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

Este artigo é parte de tese de doutorado de Ana Flávia Malheiros e Aurea Lúcia Alves de Azevedo Grippa de Souza pelo Programa de Pós Graduação em Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal Fluminense.

Aprovação ética e consentimento informado

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

Referências

1. Lipshultz SE, Law YM, Asante-Korang A, Austin ED, Dipchand AI, Everitt MD, et al. Cardiomyopathy in Children: Classification and Diagnosis: A Scientific Statement from the American Heart Association. Circulation. 2019;140(1):e9-e68. doi: 10.1161/CIR.0000000000000682.
2. De Angelis G, Bobbo M, Paldino A, Mottolese BDA, Altinier A, Dal Ferro M, et al. Cardiomyopathies in Children: Classification, Diagnosis and Treatment. Curr Opin Organ Transplant. 2020;25(3):218-30. doi: 10.1097/MOT.0000000000000755.
3. Lee TM, Hsu DT, Kantor P, Towbin JA, Ware SM, Colan SD, et al. Pediatric Cardiomyopathies. Circ Res. 2017;121(7):855-73. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309386.
4. Ware SM, Wilkinson JD, Tariq M, Schubert JA, Sridhar A, Colan SD, et al. Genetic Causes of Cardiomyopathy in Children: First Results from the Pediatric Cardiomyopathy Genes Study. J Am Heart Assoc. 2021;10(9):e017731. doi: 10.1161/JAHA.120.017731.
5. Ware SM. Genetics of Paediatric Cardiomyopathies. Curr Opin Pediatr. 2017;29(5):534-40. doi: 10.1097/MOP.0000000000000533.
6. Ouellette AC, Mathew J, Manickaraj AK, Manase G, Zahavich L, Wilson J, et al. Clinical Genetic Testing in Pediatric Cardiomyopathy: Is Bigger Better? Clin Genet. 2018;93(1):33-40. doi: 10.1111/cge.13024.
7. Vasilescu C, Ojala TH, Brilhante V, Ojanen S, Hinterding HM, Palin E, et al. Genetic Basis of Severe Childhood-Onset Cardiomyopathies. J Am Coll Cardiol. 2018;72(19):2324-38. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.2171.
8. Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA, Lowe AM, Orav EJ, Cox GF, et al. The Incidence of Pediatric Cardiomyopathy in Two Regions of the United States. N Engl J Med. 2003;348(17):1647-55. doi: 10.1056/NEJMoa021715.
9. Arola A, Jokinen E, Ruuskanen O, Saraste M, Pesonen E, Kuusela AL, et al. Epidemiology of Idiopathic Cardiomyopathies in Children and Adolescents. A Nationwide Study in Finland. Am J Epidemiol. 1997;146(5):385-93. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009291.
10. Nugent AW, Daubeney PE, Chondros P, Carlin JB, Cheung M, Wilkinson LC, et al. The Epidemiology of Childhood Cardiomyopathy in Australia. N Engl J Med. 2003;348(17):1639-46. doi: 10.1056/NEJMoa021737.
11. Huertas-Quiñones VM, Mestra CF, Peña-Trujillo V, Gallo-Bernal S, Villaveces M, Alarcón-Forero LC. Paediatric Cardiomyopathies: Echocardiographic Diagnosis, Clinical Profile, and Demographic Characteristics: The Experience of a Tertiary Referral Centre for Latin American Paediatric Cardiology. Cardiol Young. 2020;30(4):462-7. doi: 10.1017/S1047951120000281.
12. Lipshultz SE, Orav EJ, Wilkinson JD, Towbin JA, Messere JE, Lowe AM, et al. Risk Stratification at Diagnosis for Children with Hypertrophic Cardiomyopathy: An Analysis of Data from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. Lancet. 2013;382(9908):1889-97. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61685-2.
13. Amdani S, Marino BS, Rossano J, Lopez R, Schold JD, Tang WHW. Burden of Pediatric Heart Failure in the United States. J Am Coll Cardiol. 2022;79(19):1917-28. doi: 10.1016/j.jacc.2022.03.336.
14. Shaddy RE, George AT, Jaecklin T, Lochlainn EN, Thakur L, Agrawal R, et al. Systematic Literature Review on the Incidence and Prevalence of Heart Failure in Children and Adolescents. Pediatr Cardiol. 2018;39(3):415-36. doi: 10.1007/s00246-017-1787-2.
15. Salim TR, Andrade TM, Klein CH, Oliveira GMM. HDI, Technological and Human Resources in the Diagnosis and Treatment of Malformations of the Circulatory System in Brazil. Arq Bras Cardiol. 2021;117(1):63-71. doi: 10.36660/abc.20200179.
16. Salim TR, Soares GP, Klein CH, Oliveira GMM. Mortality from Circulatory System Diseases and Malformations in Children in the State of Rio de Janeiro. Arq Bras Cardiol. 2016;106(6):464-73. doi: 10.5935/abc.20160069.
17. Albakri A. Pediatric cardiomyopathies: A review of literature on clinical status and meta-analysis of diagnosis and clinical management methods. Pediatric Dimensions 2018 3(2): 1-14.
18. Teekakirikul P, Kelly MA, Rehm HL, Lakdawala NK, Funke BH. Inherited Cardiomyopathies: Molecular Genetics and Clinical Genetic Testing in the Postgenomic Era. J Mol Diagn. 2013;15(2):158-70. doi: 10.1016/j.jmoldx.2012.09.002.
19. Chan W, Yang S, Wang J, Tong S, Lin M, Lu P, et al. Clinical Characteristics and Survival of Children with Hypertrophic Cardiomyopathy in China: A Multicentre Retrospective Cohort Study. EClinicalMedicine. 2022;49:101466. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101466.
20. Choudhry S, Puri K, Denfield SW. An Update on Pediatric Cardiomyopathy. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2019;21(8):36. doi: 10.1007/s11936-019-0739-y.
21. Shi WY, Moreno-Betancur M, Nugent AW, Cheung M, Colan S, Turner C, et al. Long-Term Outcomes of Childhood Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy: Results from a National Population-Based Study. Circulation. 2018;138(4):367-76. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032262.
22. Rohde S, Muslem R, Kaya E, Dalinghaus M, van Waning JI, Majoor-Krakauer D, et al. State-of-The Art Review: Noncompaction Cardiomyopathy in Pediatric Patients. Heart Fail Rev. 2022;27(1):15-28. doi: 10.1007/s10741-021-10089-7.
23. Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2017;376(1):61-72. doi: 10.1056/NEJMra1509267.
24. Elliott PM, Anastasakis A, Asimaki A, Basso C, Bauce B, Brooke MA, et al. Definition and Treatment of Arrhythmogenic Cardiomyopathy: An Updated Expert Panel Report. Eur J Heart Fail. 2019;21(8):955-64. doi: 10.1002/ejhf.1534.
25. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. Circulation. 2006;113(14):1807-16. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287.
26. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the Cardiomyopathies: A Position Statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2008;29(2):270-6. doi: 10.1093/eurheartj/ehm342.
27. Arbustini E, Narula N, Dec GW, Reddy KS, Greenberg B, Kushwaha S, et al. The MOGE(S) Classification for a Phenotype-Genotype Nomenclature of Cardiomyopathy: Endorsed by the World Heart Federation. J Am Coll Cardiol. 2013;62(22):2046-72. doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.1644.
28. Konta L, Franklin RC, Kaski JP. Nomenclature and Systems of Classification for Cardiomyopathy in Children. Cardiol Young. 2015;25(Suppl 2):31-42. doi: 10.1017/S1047951115001201.
29. Yuan SM. Cardiomyopathy in the Pediatric Patients. Pediatr Neonatol. 2018;59(2):120-8. doi: 10.1016/j.pedneo.2017.05.003.
30. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, Charron P, Gimeno-Blanes J, Heliö T, et al. Diagnostic Work-Up in Cardiomyopathies: Bridging the Gap between Clinical Phenotypes and Final Diagnosis. A Position Statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2013;34(19):1448-58. doi: 10.1093/eurheartj/ehs397.
31. Torbey AFM, Souza ALAAG, Bustamante ACD, Brandão CZ, Abdallah LR, Souza YPDM, Mesquita ET. Acute Myocarditis in Childhood and Adolescence in the Covid-19 Era. ABC Heart Fail Cardiomyop 2021;1(1):44-5.

32. 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.

33. Landstrom AP, Kim JJ, Gelb BD, Helm BM, Kannankeril PJ, Semsarian C, et al. Genetic Testing for Heritable Cardiovascular Diseases in Pediatric Patients: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circ Genom Precis Med. 2021;14(5):e000086. doi: 10.1161/HCG.0000000000000086.

34. Badertscher A, Bauersfeld U, Arbenz U, Baumgartner MR, Schinzel A, Balmer C. Cardiomyopathy in Newborns and Infants: A Broad Spectrum of Aetiologies and Poor Prognosis. Acta Paediatr. 2008;97(11):1523-8. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.00957.x.

35. Lodato V, Parlapiano G, Calì F, Silvetti MS, Adorisio R, Armando M, et al. Cardiomyopathies in Children and Systemic Disorders When Is It Useful to Look beyond the Heart? J Cardiovasc Dev Dis. 2022;9(2):47. doi: 10.3390/jcdd9020047.

36. Cox GF. Diagnostic Approaches to Pediatric Cardiomyopathy of Metabolic Genetic Etiologies and Their Relation to Therapy. Prog Pediatr Cardiol. 2007;24(1):15-25. doi: 10.1016/j.ppedcard.2007.08.013.

37. Azeka E, Jatene MB, Jatene IB, Horowitz ES, Branco KC, Souza JD Neto, et al. I Guidelines of Heart Failure and Heart Transplantation in the Fetus, in Children and Adults with Congenital Cardiopathy, The Brazilian Society of Cardiology. Arq Bras Cardiol. 2014;103(6 Suppl 2):1-126. doi: 10.5935/abc.2014S005.

38. Soares P, Rocha G, Pissarra S, Soares H, Flôr-de-Lima F, Costa S, et al. Neonatal Dilated Cardiomyopathy. Rev Port Cardiol. 2017;36(3):201-14. doi: 10.1016/j.repc.2016.10.007.

39. Baessato F, Romeo C, Rabbat MG, Pontone G, Meierhofer C. A Comprehensive Assessment of Cardiomyopathies through Cardiovascular Magnetic Resonance: Focus on the Pediatric Population. Diagnostics. 2022;12(5):1022. doi: 10.3390/diagnostics12051022.

40. Aleksova N, Rutberg J, Green M, Haddad H. Genetic Testing in Cardiomyopathies: An Update on Indications and Benefits. Curr Opin Cardiol. 2017;32(2):189-95. doi: 10.1097/HCO.0000000000000362.

41. Report of the WHO/ISFC Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. Br Heart J. 1980;44(6):672-3. doi: 10.1136/hrt.44.6.672.

42. Azeka E, Arshad A, Martins C, Dominguez AC, Siqueira A, Loss AS, et al. Case Report: Dilated Cardiomyopathy in a Newborn, a Potential Association With SARS-COV-2. Front Pediatr. 2021;9:674300. doi: 10.3389/fped.2021.674300.

43. Petersen SE, Jerosch-Herold M, Hudsmith LE, Robson MD, Francis JM, Doll HA, et al. Evidence for Microvascular Dysfunction in Hypertrophic Cardiomyopathy: New Insights from Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. Circulation. 2007;115(18):2418-25. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.657023.

44. Lioncino M, Monda E, Verrillo F, Moscarella E, Calcagni G, Drago F, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy in RASopathies: Diagnosis, Clinical Characteristics, Prognostic Implications, and Management. Heart Fail Clin. 2022;18(1):19-29. doi: 10.1016/j.hfc.2021.07.004.

45. Unnisa Z, Yoon JK, Schindler JW, Mason C, van Til NP. Gene Therapy Developments for Pompe Disease. Biomedicines. 2022;10(2):302. doi: 10.3390/biomedicines10020302.

46. Norrish G, Ding T, Field E, Ziólkowska L, Olivotto I, Limongelli G, et al. Development of a Novel Risk Prediction Model for Sudden Cardiac Death in Childhood Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM Risk-Kids). JAMA Cardiol. 2019;4(9):918-27. doi: 10.1001/jamacardio.2019.2861.

47. Miron A, Lafreniere-Roula M, Fan CPS, Armstrong KR, Dragulescu A, Papaz T, et al. A Validated Model for Sudden Cardiac Death Risk Prediction in Pediatric Hypertrophic Cardiomyopathy. Circulation. 2020;142(3):217-29. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047235.

48. Torbey AFM, Bustamante ACD, Souza ALG, Brandão CZ, Abdallah LR, Souza YPDM, Mesquita ET. Non-Compacted Cardiomyopathy in Children and Adolescents: From the Challenge of Echocardiographic Diagnosis to Clinical Follow-Up. Arq Bras Cardiol: Imagem Cardiovasc 2021; 34(4): eabc 237.

49. Brescia ST, Rossano JW, Pignatelli R, Jefferies JL, Price JF, Decker JA, et al. Mortality and Sudden Death in Pediatric Left Ventricular Noncompaction in a Tertiary Referral Center. Circulation. 2013;127(22):2202-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002511.

50. van Waning JI, Moesker J, Heijsman D, Boersma E, Majoor-Krakauer D. Systematic Review of Genotype-Phenotype Correlations in Noncompaction Cardiomyopathy. J Am Heart Assoc. 2019;8(23):e012993. doi: 10.1161/JAHA.119.012993.

51. Cimiotti D, Budde H, Hassoun R, Jaquet K. Genetic Restrictive Cardiomyopathy: Causes and Consequences-An Integrative Approach. Int J Mol Sci. 2021;22(2):558. doi: 10.3390/ijms22020558.

52. Ciarambino T, Menna G, Sansone G, Giordano M. Cardiomyopathies: An Overview. Int J Mol Sci. 2021;22(14):7722. doi: 10.3390/ijms22147722.

53. DeWitt ES, Chandler SF, Hylind RJ, Ladouceur VB, Blume ED, VanderPluym C, et al. Phenotypic Manifestations of Arrhythmogenic Cardiomyopathy in Children and Adolescents. J Am Coll Cardiol. 2019;74(3):346-58. doi: 10.1016/j.jacc.2019.05.022.

54. Corrado D, Marra MP, Zorzi A, Beffagna G, Cipriani A, Lazzari M, et al. Diagnosis of Arrhythmogenic Cardiomyopathy: The Padua Criteria. Int J Cardiol. 2020;319:106-14. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.06.005.

55. Te Riele ASJM, James CA, Sawant AC, Bhonsale A, Groeneweg JA, Mast TP, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy in the Pediatric Population: Clinical Characterization and Comparison with Adult-Onset Disease. JACC Clin Electrophysiol. 2015;1(6):551-60. doi: 10.1016/j.jacep.2015.08.004.

56. Corrado D, Basso C. Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathy. Heart. 2022;108(9):733-43. doi: 10.1136/heartjnl-2020-316944.

57. Corrado D, Zorzi A, Cipriani A, Bauce B, Bariani R, Beffagna G, et al. Evolving Diagnostic Criteria for Arrhythmogenic Cardiomyopathy. J Am Heart Assoc. 2021;10(18):e021987. doi: 10.1161/JAHA.121.021987.

58. Bariani R, Cipriani A, Rizzo S, Celeghin R, Marinas MB, Giorgi B, et al. 'Hot phase' Clinical Presentation in Arrhythmogenic Cardiomyopathy. Europace. 2021;23(6):907-17. doi: 10.1093/europace/euaa343.

59. Ashrafian H, Watkins H. Reviews of Translational Medicine and Genomics in Cardiovascular Disease: New Disease Taxonomy and Therapeutic Implications Cardiomyopathies: Therapeutics Based on Molecular Phenotype. J Am Coll Cardiol. 2007;49(12):1251-64. doi: 10.1016/j.jacc.2006.10.073.

60. Kinali M, Arechavala-Gomeza V, Feng L, Cirak S, Hunt D, Adkin C, et al. Local Restoration of Dystrophin Expression with the Morpholino Oligomer AVI-4658 in Duchenne Muscular Dystrophy: A Single-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation, Proof-Of-Concept Study. Lancet Neurol. 2009;8(10):918-28. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70211-X.

61. Prondzynski M, Mearini G, Carrier L. Gene Therapy Strategies in the Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy. Pflugers Arch. 2019;471(5):807-15. doi: 10.1007/s00424-018-2173-5.

62. Ware SM, Bhatnagar S, Dexheimer PJ, Wilkinson JD, Sridhar A, Fan X, et al. The Genetic Architecture of Pediatric Cardiomyopathy. Am J Hum Genet. 2022;109(2):282-98. doi: 10.1016/j.ajhg.2021.12.006.

63. Day SM, Tardiff JC, Ostap EM. Myosin Modulators: Emerging Approaches for the Treatment of Cardiomyopathies and Heart Failure. J Clin Invest. 2022;132(5):e148557. doi: 10.1172/JCI148557.

64. Lombardi R, Rodriguez G, Chen SN, Ripplinger CM, Li W, Chen J, et al. Resolution of Established Cardiac Hypertrophy and Fibrosis and Prevention of Systolic Dysfunction in a Transgenic Rabbit Model of Human Cardiomyopathy Through Thiol-Sensitive

Mechanisms. Circulation. 2009;119(10):1398-407. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.790501.

65. Strong A. CRISPR Gene-Editing Therapies for Hypertrophic Cardiomyopathy. Nat Med. 2023;29(2):305-6. doi: 10.1038/s41591-022-02184-5.

66. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrieux FCC, et l. 2019 HRS Expert Consensus Statement on Evaluation, Risk Stratification, and Management of Arrhythmogenic Cardiomyopathy. Heart Rhythm. 2019;16(11):e301-e372. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.05.007.

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