

Doenças Raras e Ultra-Raras como Causa de Miocardiopatia

Rare and Ultra-Rare Diseases as Causes of Cardiomyopathy

Diane Xavier Avila^{1,2} e Sandra Marques e Silva^{3,4}

Complexo Hospitalar de Niterói,¹ Niterói, RJ – Brasil

Universidade Federal Fluminense,² Niterói, RJ – Brasil

Grupo de Estudos de Doenças Raras com Acometimento Cardiovascular - Cardiologia Clínica da Sociedade Brasileira de Cardiologia,³ Brasília, DF – Brasil

Hospital de Base do Distrito Federal – Cardiologia,⁴ Brasília, DF – Brasil

Introdução

Doença rara é aquela que está presente em menos de 1 em 2000 da população em geral,¹ sendo que, até hoje, até 8000 doenças raras foram descritas. Já a doença ultrarrara tem uma prevalência correspondente a um milésimo da de distúrbios raros, portanto <1:2.000.000, ou seja, bem mais limitado, pela definição europeia.^{1,2} No Brasil, estima-se que cerca de 8% da população apresente algum tipo de doença rara, ou seja, cerca de 11 a 15 milhões de casos.³ Algumas doenças cursam com desenvolvimento de fenótipo precoce no período fetal e na primeira infância e são causa de grande sofrimento psicossocial para o paciente e seus familiares bem como de morte em idades precoces.³ A maioria não dispõe de tratamento específico e o subdiagnóstico deve-se ao desconhecimento por parte dos agentes de saúde e à indisponibilidade de genotipagem neonatal.^{4,5}

O desenvolvimento de grupos de estudo, como o Grupo de Estudos de Doenças Raras Cardiológicas (GEDORAC) da Sociedade Brasileira de Cardiologia e Centros de Referência em Doenças Raras e Ultrarraras são de extrema importância para o reconhecimento das doenças, diagnóstico, manejo interdisciplinar e multidisciplinar e tratamento adequados. Os avanços da medicina de precisão e o desenvolvimento de um número crescente de novas moléculas, as chamadas drogas órfãs, impactaram positivamente a vida dos indivíduos acometidos por tais enfermidades, com aumento da sobrevida e alívio de sintomas. Neste cenário, figuram algumas doenças com acometimento cardiovascular isolado ou num perfil multissistêmico a serem descritas a seguir.

Doenças raras e ultrarraras que cursam com cardiomiopatia

Cerca de 80% das doenças raras apresentam origem genética enquanto o restante é formado por enfermidades

de etiologias infecciosas, inflamatórias, autoimunes e outras.⁶ Apesar do pequeno número de indivíduos acometidos, em conjunto, essas doenças constituem um problema de saúde pública em todo o mundo em função da grande morbimortalidade, da complexidade necessária para a reversão de sintomas e dos custos envolvidos na compra de insumos e medicamentos.⁷

Neste cenário, estão incluídas cardiomiopatias (CMPs) genéticas tais como a CMP hipertrófica, a amiloidose e as doenças de armazenamento lisossômico (DAL), como nas glicosíngolipidoses (como a doença de Anderson-Fabry), de glicogênio (doença de Pompe), e as mucopolissacaridoses (MPSs). As manifestações clínicas decorrem do acometimento de quaisquer tecidos do coração, sendo encontradas alterações da espessura da parede (hipertrofias, dilatações), do sistema de condução (arritmias), e distúrbios valvares e vasculares. Alguns achados de exame físico podem ser muito característicos e sugerir doenças específicas. No entanto, muitos sinais e sintomas semelhantes podem estar presentes em diferentes doenças, transformando o diagnóstico em um desafio aos agentes de saúde (Figura 1). Cabe ressaltar a importância da investigação familiar em cascata, que deve incluir, além da coleta de informações do caso índice, antecedentes patológicos dos familiares distribuídos por, no mínimo, três gerações diferentes. Isso permite a identificação do padrão de transmissão e de possíveis portadores silenciosos (sem fenótipo) da variante genotípica.^{8,9}

A amiloidose (Figura 2) é uma doença sistêmica, com maior incidência entre 60 e 70 anos, causada por depósito de proteínas amiloides. As mais frequentes e descritas: cadeias leves (AL) e transtirretina (TTR) – TTR selvagem (TTRw) e TTR variante ou hereditária (TTRv). Ambas possuem acometimento ortopédico prévios como ruptura espontânea de tendões e síndrome do túnel do carpo bilateral, geralmente cinco a 10 anos antes da CMP amiloide. Os sintomas disautonômicos e a polineuropatia periférica são mais frequentes na forma AL e na TTRv, sendo na hereditária a intensidade dependente da mutação e penetrância do gene. A dispneia aos esforços é a manifestação clínica mais comum sendo classificada como insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção preservada. A disfunção sistólica ventricular é de aparecimento mais tardio e cursa com edema, distensão venosa jugular, hepatomegalia, ascite, e mesmo sintomas de baixo débito cardíaco.¹⁰⁻¹² A CMP possui acometimento variável com hipertrofia ventricular esquerda e direita (espessura superior a 12mm), dilatação biatrial, derrame pleural e padrão de “apical sparing” ou “cereja do bolo” ao strain global longitudinal (Figura 2) observados ao ecocardiograma. Esses achados divergem com

Palavras-chave

Doenças Raras; Cardiomiopatias; Mucopolissacaridoses.

Correspondência: Diane Xavier Avila •

Complexo Hospitalar de Niterói - Rua La Salle, 12, CEP 24020-096, Niterói, RJ - Brasil

E-mail: dianeavilamed@gmail.com, dianeavilamed@cardiol.br

Artigo recebido em 17/04/2023, revisado em 22/04/2023, aceito em 22/04/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20230032>

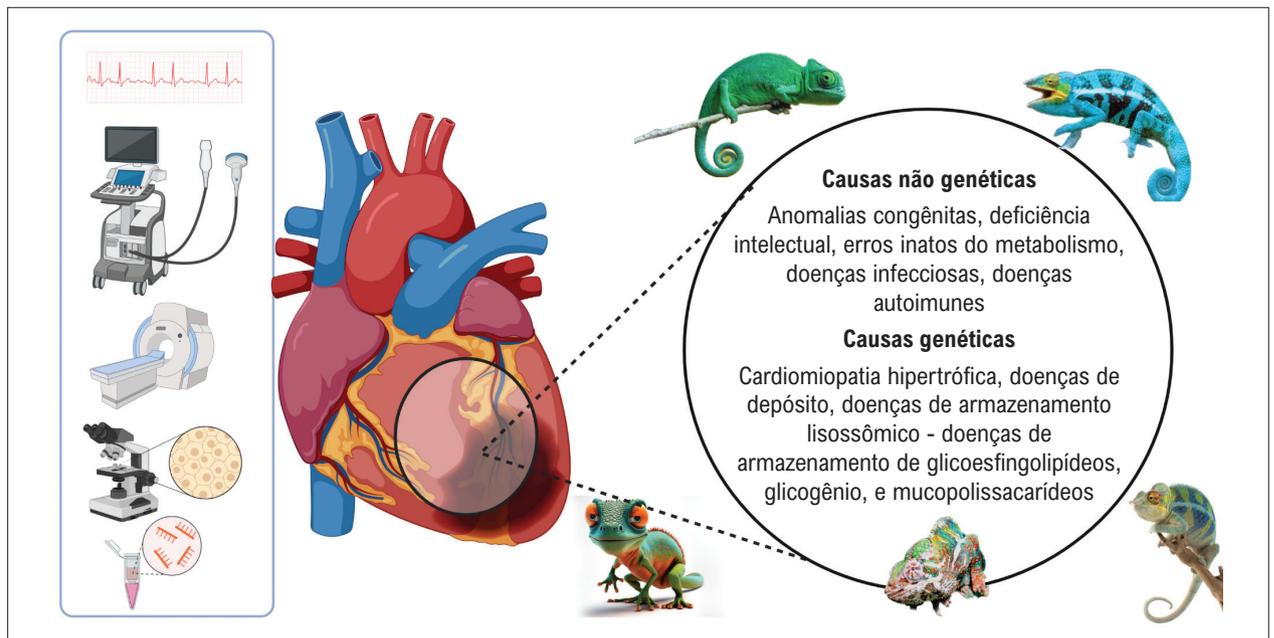


Figura 1 – Cardiomiopatias raras: diagnóstico, causas e fenótipos.

os parâmetros eletrocardiográficos vistos em até 80% dos casos, de baixa voltagem do complexo QRS em derivações periféricas e ausência de progressão da onda R em derivações precordiais, indicando provável zona elétrica inativa (pseudoinfartos) ântero septal (Figura 2). A ressonância magnética cardíaca com realce tardio com gadolínio mostra padrão de distribuição difusa subendocárdica aumentada no mapa T1.⁹⁻¹¹

A doença de Anderson Fabry (Figura 3) é uma DAL, ligada ao cromossomo X e de acometimento multissistêmico. A deficiência da enzima α -galactosidase A (a-Gal A) gera acúmulo de globotriaosilceramida e de globotriaosilfosfingosina (liso-Gb3) no feto. Os sintomas podem surgir ainda na infância na forma dita clássica; ou na idade adulta nas formas ditas tardias (*late onset*) ou de acometimento predominante cardíaco ou renal. As manifestações mais comuns são a neuropatia dolorosa de extremidades, o angioqueratoma, a córnea verticilata, as alterações de trânsito intestinal, disfunção renal (proteinúria e insuficiência renal) e do sistema nervoso central (isquemias).¹² Do ponto de vista cardiovascular, podem existir arritmias ventriculares e supraventriculares, angina por doença microvascular, e sintomas de IC (dispneia) com função sistólica preservada. Ao eletrocardiograma, há intervalo PR curto e sinais de sobrecarga ventricular esquerda, achados que a diferenciam da amiloidose. Ao ecocardiograma o achado mais precoce é de disfunção diastólica do relaxamento não justificado por outras causas. Além disto, são frequentes a hipertrofia de morfologias variadas, a hiperrefringência do endocárdio (sinal binário), disfunções valvulares e ectasia de raiz da aorta. O *strain* global longitudinal encontra-se diminuído às custas de diminuição do *strain* regional em parede ínfero-posterior (basal). Nesta mesma região é frequente a presença de fibrose pela ressonância nuclear magnética com realce tardio com gadolínio, sendo que em mulheres este achado pode preceder o aparecimento da hipertrofia.¹³⁻¹⁵

A doença de Pompe é outra DAL decorrente do acúmulo de glicogênio pela deficiência da alfa-1,4-glicosidase, com três formas de apresentação: infantil (clássica), juvenil e adulta. A forma clássica, se não diagnosticada e tratada com terapia de reposição enzimática (TRE) com alfa- α glicosidase recombinante humana, leva ao óbito ainda no primeiro ano de vida por insuficiência cardiorrespiratória além das disfunções musculoesquelética e hepática. A forma adulta da doença, de evolução mais lenta em função da deficiência enzimática parcial, cursa com menor acometimento cardíaco, mas com miopatia generalizada de predomínio proximal e disfunção diafragmática e de musculatura respiratória acessória com sintomas de dispneia. A forma juvenil é de manifestação intermediária entre as formas anteriormente descritas.¹⁶

As MPs são doenças lisossomais por deficiência de enzimas que catabolizam glicosaminoglicanos. De acometimento multissistêmico e determinando fenótipos variados, caracteriza-se do ponto de vista cardiovascular pela presença de disfunção valvular nos tipos I, II (Figura 4) e VI. A isso somam-se alterações faciais, opacificação de córnea, infecções respiratórias de repetição, hepatoesplenomegalia e alterações musculoesqueléticas. O tratamento específico com TRE pode ser feito nos tipos I, II, IV e VI e demonstrou eficácia na melhora das manifestações clínicas e da morbimortalidade em longo prazo.¹⁷

A doença de Danon (Figura 5) decorre não de uma deficiência enzimática, mas de distúrbio em uma proteína de membrana do lisossomo denominada LAMP-2, determinando uma doença de acúmulo de glicogênio do tipo II. Apresenta característica hereditária (ligada ao cromossomo X) com envolvimento multissistêmico, incluindo manifestações no coração, nos músculos esqueléticos, na retina, podendo ainda cursar com graus variados de disfunção cognitiva. É uma doença mais precoce em homens que em mulheres que apresentam CMP

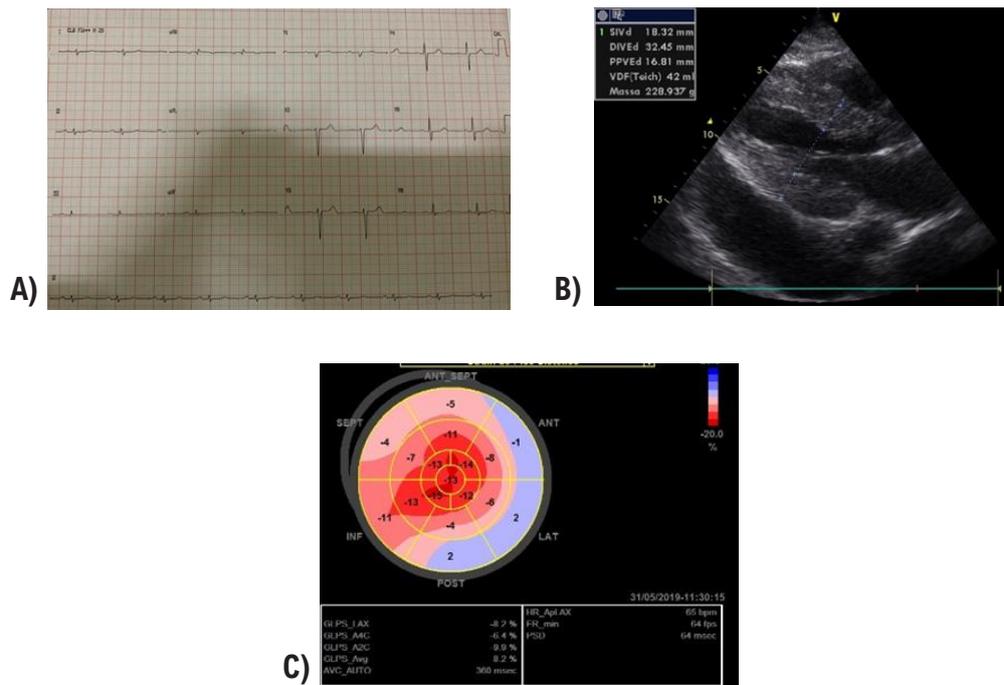


Figura 2 – A) Eletrocardiograma de paciente com amiloidose ATTR exibindo baixa voltagem em derivações periféricas e alterações na progressão da onda R em parede anterosséptal (pseudoinfarto). B) Imagem ecocardiográfica em corte paraesternal longitudinal exibindo dilatação de átrio esquerdo, aumento da espessura das paredes do ventrículo esquerdo, espessamento de septo interatrial e dos folhetos da válvula mitral e derrame pleural volumoso. C) Representação do strain global longitudinal (mapa de bull's-eye) com aspecto de Apical Sparing. (Fonte: Banco de dados da autora. Divulgação das imagens autorizadas pelo paciente. Proibida reprodução).

hipertrofica concêntrica significativa de início na infância com rara evolução para outras formas. Anormalidades de condução cardíaca (padrão de pré-excitação) é achado frequente, com síndrome de Wolff-Parkinson-White associado a arritmias ventriculares e supraventriculares. O diagnóstico da doença de Danon é estabelecido pelo fenótipo associado a uma variante patogênica hemizigótica (nos homens) ou heterozigótica (nas mulheres) do gene para LAMP2 identificada por teste genético molecular. O padrão de fibrose miocárdica é extenso, mas poupa o septo basal-médio em pacientes com cardiomiopatia hipertrofica com história familiar sugestiva. A indisponibilidade de terapêutica específica torna o transplante cardíaco a opção terapêutica possível para casos com evolução desfavorável.¹⁸

A Hiperoxalúria Primária (HP) é uma doença hereditária autossômica recessiva, potencialmente sistêmica, que resulta da superprodução de oxalato endógeno, com urolitases, nefrocalcinose e eventualmente insuficiência renal com necessidade de transplante. No coração manifesta-se como CMP infiltrativa, com IC secundária e regurgitação mitral grave com necessidade de abordagem cirúrgica. Há terapias promissoras baseadas em RNA de interferência, já disponíveis, que podem mudar o curso natural da doença.^{19,20}

As doenças autoimunes e inflamatórias estão também entre as causas raras e ultrarraras de miocardiopatias. Por exemplo, a miosite de células gigantes é uma doença inflamatória adquirida ultrarrara, que acomete músculo esquelético, causa arritmias ventriculares, leva rapidamente à IC ou morte súbita,

e a combinação de miosite com miocardite pode ser quadro fulminante e fatal. O seu diagnóstico depende de biópsia endomiocárdica, com presença de células gigantes difusas, não formadoras de granulomas. Sempre que suspeito, o tratamento imunossupressor com corticosteroides é necessário, geralmente com boa resposta e prevenção de recaídas. Timoma e miosite orbital podem ser miopatias associadas.²¹

A miopatia inflamatória crônica associada a anticorpos antimitocôndria (AMA) com envolvimento cardíaco grave é uma condição heterogênea imunomediada rara. Deve ser sempre pesquisada em pacientes com miosite ou miopatia inflamatória e história de arritmias cardíacas graves, particularmente na ausência de um anticorpo específico para miosite (polimiosite, dermatomiosite e as miopatias necrotizantes imunomediadas). Da mesma forma, se os AMA forem encontrados em pacientes com miopatia inflamatória, deve-se realizar triagem e monitoramento de doença cardíaca. O diagnóstico é confirmado por biópsia endomiocárdica guiada por imagem, que podem também ser feita durante a implantação de dispositivos de assistência ventricular; a RMC com gadolínio e a tomografia por emissão de pósitrons com 18F-fluorodesoxiglicose também auxiliam no diagnóstico. Como o tratamento imunossupressor é promissor, o reconhecimento dessa entidade patológica é de suma importância para melhor prognóstico.²²

A granulomatose eosinofílica com poliangiite (anteriormente conhecida como síndrome de Churg Strauss), é outra condição

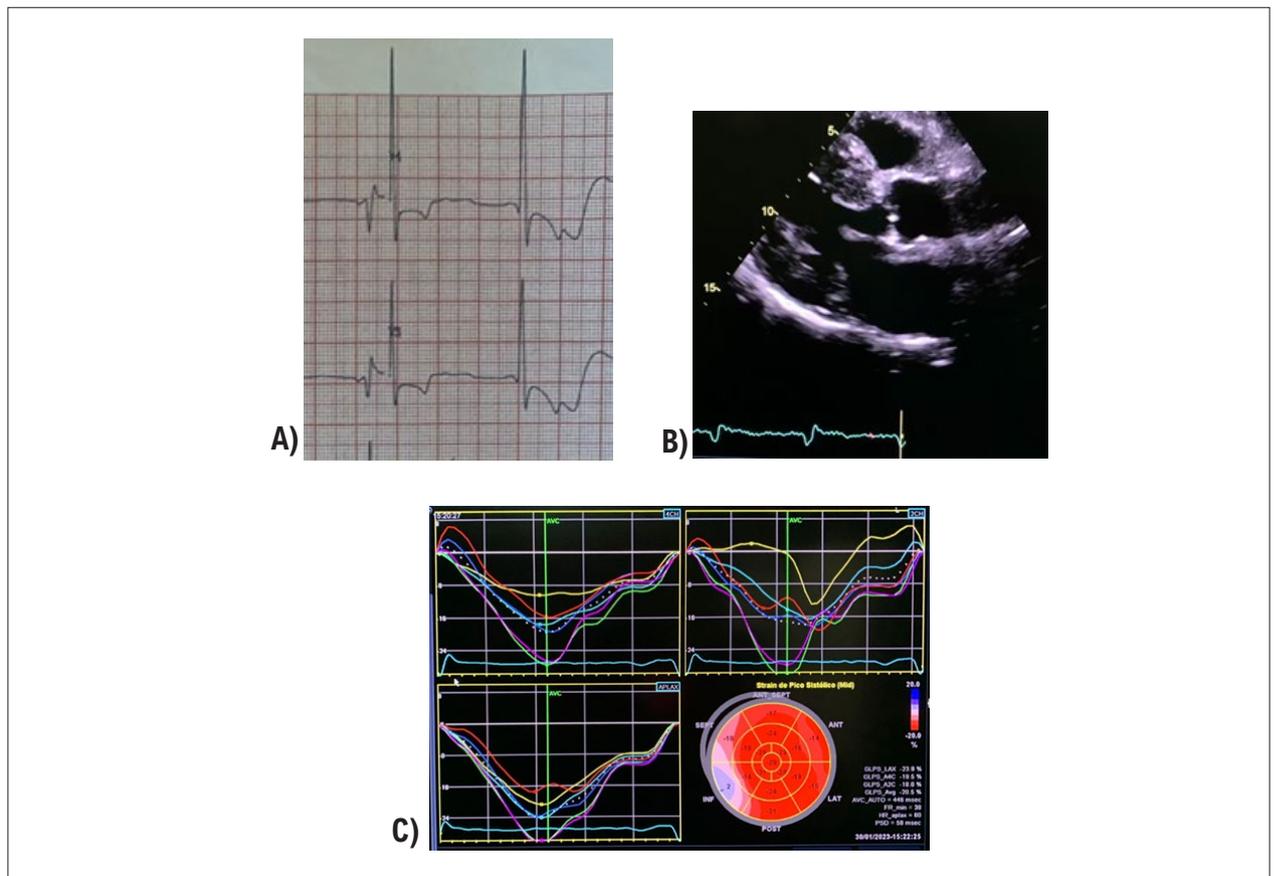


Figura 3 – A) Eletrocardiograma de paciente com Doença de Anderson Fabry, variante patogênica Arg356Trp de manifestação tardia e predomínio de acometimento cardíaco exibindo intervalo PR curto e sinais de sobrecarga de ventrículo esquerdo B) Imagem ecocardiográfica em corte paraesternal longitudinal exibindo aumento da espessura das paredes do ventrículo esquerdo, hiperrefringência do endocárdio ventricular esquerdo (Sinal Binário). C) Representação do strain global longitudinal (mapa de bull’s-eye) com diminuído às custas de redução do strain longitudinal de porção basal de parede infero posterior. (Fonte: Banco de dados da autora. Divulgação das imagens autorizadas pelo paciente. Proibida reprodução).

inflamatória rara que possui mecanismos eosinofílicos ou vasculíticos. Geralmente inicia-se com asma e sinusite, e de oito a 10 anos, desenvolvem-se sintomas gastrointestinais, infiltrados pulmonares e IC devido à eosinofilia. Mais tardiamente, observam-se outros eventos decorrentes de vasculite como glomerulonefrite, púrpura palpável e neuropatia, que são variáveis e podem se sobrepor, além de eventos trombóticos. A RMC é altamente sensível para detectar inflamação e fibrose nestes casos. O tratamento imunossupressor convencional nem sempre é favorável, e mais recentemente, os anticorpos monoclonais vem demonstrando melhor sobrevida e prevenção de recaídas.²³

Outra CMP caracterizada por fibrose do subendocárdio ventricular é a endomiocardiofibrose, que é rara e de mau prognóstico, difícil manejo terapêutico e frequentemente associada à síndrome hipereosinofílica. A relação em alguns casos com endocardite hipereosinofílica tem levado à busca de causas genéticas, infecciosas, autoimunes e nutricionais, mas sua etiologia permanece incerta. Métodos de imagem como ecocardiografia e ressonância magnética cardíaca são essenciais para o diagnóstico inicial, embora a biópsia endomiocárdica estabeleça o diagnóstico definitivo. O

tratamento imunossupressor é útil no início da doença e é geralmente ineficaz se instalado tardiamente quando os sinais de IC estão presentes; a abordagem cirúrgica é geralmente usada somente na palição.²⁴

Avaliação e assistência multidisciplinar

Diante de tamanha diversidade de patologias, da complexidade do acometimento clínico e do grande sofrimento psicossocial dos indivíduos acometidos e seus familiares, a abordagem multidisciplinar é fundamental e deve incluir diferentes especialidades médicas e de apoio à saúde.²⁵

Cardiologistas não devem se furtar ao trabalho conjunto com geneticistas, nefrologistas, neurologistas, pediatras, reumatologistas, oftalmologistas, ou outros especialistas. O diálogo entre as especialidades se faz necessário diante da necessidade de definição diagnóstica pela realização e interpretação de teste genéticos e permite o planejamento terapêutico otimizado cujos objetivos incluem não apenas o alívio dos sintomas, mas também o aumento da expectativa de vida.

O rastreamento familiar em no mínimo três gerações consecutivas e o aconselhamento genético com orientações

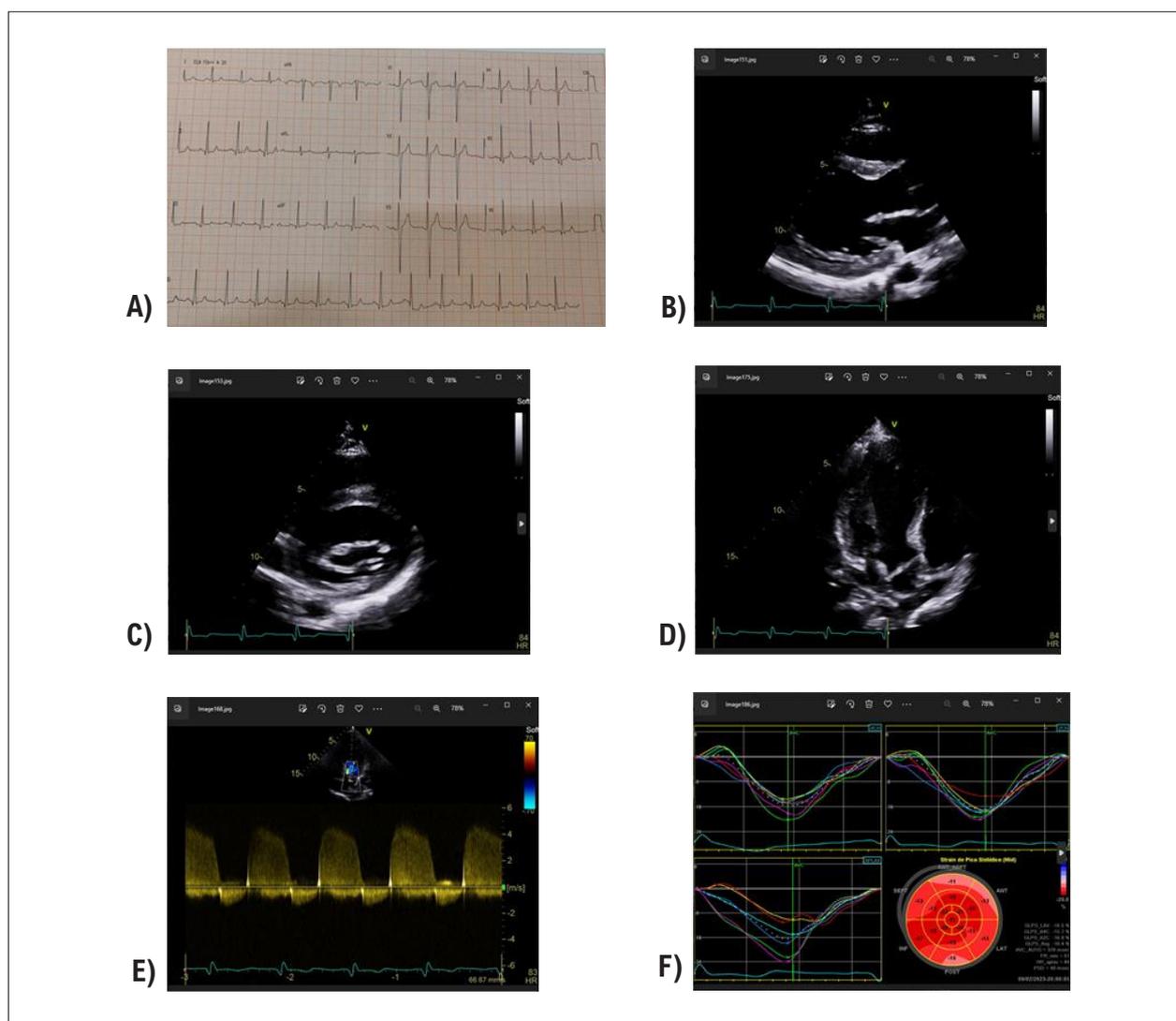


Figura 4 – A) Eletrocardiograma de paciente com mucopolissacaridose tipo II, exibindo sinais de sobrecarga de ventrículo esquerdo associados a alterações secundárias da repolarização ventricular. B) Imagem ecocardiográfica transtorácica em corte paraesternal longitudinal exibindo espessamento valvar mitral. C) Imagem ecocardiográfica transtorácica em corte transversal em nível da valva mitral exibindo espessamento dos folhetos. D) Imagem ecocardiográfica transtorácica em corte apical cinco câmaras evidenciando espessamento dos folhetos aórticos. E) Imagem ecocardiográfica transtorácica em avaliação pelo doppler contínuo evidenciando insuficiência aórtica quantificada como moderada (PHT = 453 ms). F) Representação do strain global longitudinal (mapa de bull's-eye) diminuído às custas de redução do strain longitudinal de porções basais do ventrículo esquerdo. (Fonte: Banco de dados da autora. Divulgação das imagens autorizadas pelo paciente. Proibida reprodução).

reprodutivas/contraceptivas exigem pessoas treinadas e especializadas na abordagem de doenças genéticas. Enfermeiros e assistentes sociais dispõem de instrumentos auxiliares à avaliação médica para localização de pessoas, cuidados pessoais e com o armazenamento de medicações.²⁶

Suporte psicológico é fundamental não apenas ao caso índice, mas também para familiares acometidos e não acometidos para superação de dificuldades, que vão desde o tempo de demora da definição do diagnóstico até o início do tratamento específico se disponível.²⁷ Por fim, suporte da fisioterapia contribui não apenas para o alívio dos sintomas, mas também para a melhora de limitações físicas, socialização e prevenção de distúrbios relacionados ao sobrepeso e fatores de risco cardiovascular.²⁸

Papel dos Grupos de Estudo, dos Centros de Referência e das associações de pacientes

O Ministério da Saúde instituiu, em 2014, a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, com objetivo de direcionar recursos financeiros para diminuir a mortalidade ou “melhorar a qualidade de vida das pessoas por meio de ações de promoção, prevenção, detecção precoce, tratamento oportuno, redução de incapacidade e cuidados paliativos”. Esse documento enfatiza o acompanhamento por diversas especialidades e da interdisciplinaridade no tratamento.²⁹

Diagnosticar e tratar as doenças genéticas é um processo desafiador por exigir médicos de diversas especialidades com olhar diferenciado, além de exames de alto custo e de alta complexidade

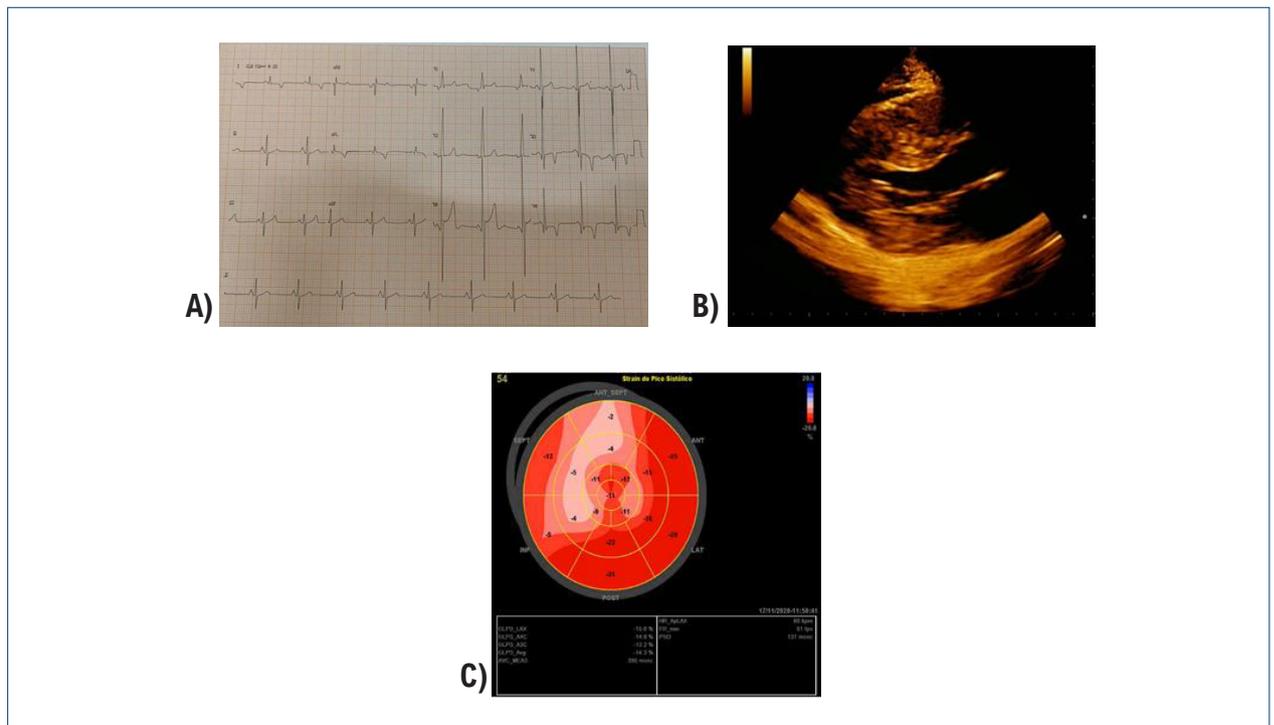


Figura 5 – A) Eletrocardiograma de paciente com Doença de Danon, variante patogênica Val64Asnfs*11 de manifestação tardia e predomínio de acometimento cardíaco exibindo sinais de sobrecarga de ventrículo esquerdo com strain B) Imagem ecocardiográfica em corte paraesternal longitudinal exibindo aumento da espessura e hiperrefringência das paredes do ventrículo esquerdo e dos folhetos da valva mitral. C) Representação do strain longitudinal global (mapa de bull's-eye) diminuído às custas de redução do strain longitudinal de paredes septal e inferior (Fonte: Banco de dados da autora. Divulgação das imagens autorizada pelo paciente. Proibida reprodução).

que geralmente são disponíveis apenas em grandes centros e capitais do Brasil. Os centros de referência em doenças raras estão localizados em sua maioria nas regiões sudeste e sul do Brasil dificultando o acesso dos pacientes a atendimento especializado. Além disso, a indisponibilidade de droga específica capaz de alterar a evolução natural da doença não deve ser entrave ao alívio dos sintomas e ao uso de terapias auxiliares objetivando reduzir hospitalizações e aumentar a expectativa de vida dos pacientes com doenças genéticas. Algumas doenças já possuem protocolos clínicos que já estão disponíveis nas farmácias de alto custo do Sistema Único de Saúde, mas a maioria das doenças ainda carece desse instrumento. Como resultado, há a necessidade de judicialização de prescrições, o que determina grande impacto econômico aos seguros de saúde e ao governo brasileiro pelos altos custos e pela falta de dotação orçamentária previsível para compra de medicações órfãs.³⁰

As sociedades médicas mobilizaram-se de forma a contribuir com a difusão do conhecimento médico de qualidade e baseado em dados científicos por de grupos de estudo específicos tais como o GEDORAC da SBC e o COMDORA (Comitê de Doenças Raras) da Sociedade Brasileira de Nefrologia. O intercâmbio entre esses grupos e sociedades de outras especialidades médicas tem potencial de elaboração de posicionamentos conjuntos com objetivo de sistematizar o atendimento multidisciplinar.

Conclusão

A melhor compreensão das bases moleculares das doenças monogênicas do miocárdio tornou imperativa a necessidade de

conhecimento e incorporação de patologias genéticas raras no horizonte terapêutico do cardiologista. Os avanços da medicina de precisão com alvos terapêuticos inovadores de alto custo mudaram a evolução natural destas doenças e são responsáveis pelo aumento da qualidade e do tempo de sobrevida dos pacientes.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa; Obtenção de dados; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Avila DX, Silva SM.

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. Lee S, Choi M. Ultra-Rare Disease and Genomics-Driven Precision Medicine. *Genomics Inform.* 2016;14(2):42-5. doi: 10.5808/GI.2016.14.2.42.
2. Hennekam RC. Care for Patients with Ultra-Rare Disorders. *Eur J Med Genet.* 2011;54(3):220-4. doi: 10.1016/j.ejmg.2010.12.001.
3. Schieppati A, Henter JJ, Daina E, Aperia A. Why Rare Diseases are an Important Medical and Social Issue. *Lancet.* 2008;371(9629):2039-41. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60872-7.
4. Lima MAFD, Gilbert ACB, Horovitz DDG. Treatment Networks and Associations of Patients with Rare Diseases. *Cien Saude Colet.* 2018;23(10):3247-56. doi: 10.1590/1413-812320182310.14762018.
5. European Organisation for Rare Diseases [Internet]. Paris: EURORDIS; 2023 [cited 2023 Apr 8]. Available from: <https://www.eurordis.org/>.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade. Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
7. Hughes-Wilson W, Palma A, Schuurman A, Simoens S. Paying for the Orphan Drug System: Break or Bend? Is it Time for a New Evaluation System for Payers in Europe to Take Account of New Rare Disease Treatments? *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:74. doi: 10.1186/1750-1172-7-74.
8. Germain DP, Moiseev S, Suárez-Obando F, Al Ismaili F, Al Khawaja H, Altarescu G, et al. The Benefits and Challenges of Family Genetic Testing in Rare Genetic Diseases-Lessons from Fabry Disease. *Mol Genet Genomic Med.* 2021;9(5):e1666. doi: 10.1002/mgg3.1666.
9. Simões MV, Fernandes F, Marcondes-Braga FG, Scheinberg P, Correia EB, Rohde LEP, et al. Position Statement on Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis - 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117(3):561-98. doi: 10.36660/abc.20210718.
10. Kittleston MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, Brannagan TH, Cheng RK, Clarke JO, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient with Cardiac Amyloidosis: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(11):1076-126. doi: 10.1016/j.jacc.2022.11.022.
11. Alencar AC Neto, Cafezeiro CRF, Bueno BVK, Singulane CC, Fernandes F. Cardiologic Manifestation in Amyloidosis. In: Ávila DX, Villacorta H Jr, editors. *Amyloidosis and Fabry Disease.* Berlin: Springer; 2023.
12. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, et al. Fabry Disease Revisited: Management and Treatment Recommendations for Adult Patients. *Mol Genet Metab.* 2018;123(4):416-27. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.02.014.
13. Pieroni M, Moon JC, Arbustini E, Barriales-Villa R, Camporeale A, Vujkovic AC, et al. Cardiac Involvement in Fabry Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(7):922-36. doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.024.
14. Niemann M, Herrmann S, Hu K, Breunig F, Strotmann J, Beer M, et al. Differences in Fabry Cardiomyopathy between Female and Male Patients: Consequences for Diagnostic Assessment. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011;4(6):592-601. doi: 10.1016/j.jcmg.2011.01.020.
15. Antunes MO. Cardiac Manifestations in Fabry Disease. In: Ávila DX, Villacorta H Jr, editors. *Amyloidosis and Fabry Disease.* Berlin: Springer; 2023.
16. Lee DH, Qiu WJ, Lee J, Chien YH, Hwu WL. Hypertrophic Cardiomyopathy in Pompe Disease is Not Limited to the Classic Infantile-Onset Phenotype. *JIMD Rep.* 2014;17:71-5. doi: 10.1007/8904_2014_339.
17. Andrade MFA, Guimarães ICB, Acosta AX, Leão EKEA, Moreira MIG, Mendes CMC. Left Ventricular Assessment in Patients with Mucopolysaccharidosis Using Conventional Echocardiography and Myocardial Deformation by Two-Dimensional Speckle-Tracking Method. *J Pediatr.* 2019 Aug;95(4):475-81. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.05.006.
18. Miliou A, Antonopoulos AS, Kouris N, Lazaros G, Tsioufis K, Vlachopoulos C. Danon Cardiomyopathy: Specific Imaging Signs. *JACC Case Rep.* 2022;4(22):1496-500. doi: 10.1016/j.jaccas.2022.08.007.
19. Groothoff JW, Metry E, Deesker L, Garrelfs S, Acquaviva C, Almardini R, et al. Clinical Practice Recommendations for Primary Hyperoxaluria: An Expert Consensus Statement from ERKNet and OxalEurope. *Nat Rev Nephrol.* 2023;19(3):194-211. doi: 10.1038/s41581-022-00661-1.
20. van Driessche L, Dhondt A, De Sutter J. Heart Failure with Mitral Valve Regurgitation Due To Primary Hyperoxaluria Type 1: Case Report with Review of the Literature. *Acta Cardiol.* 2007;62(2):202-6. doi: 10.2143/AC.62.2.2020243.
21. Oflazer P. Giant Cell Myositis and Myocarditis Revisited. *Acta Myol.* 2020;39(4):302-306. doi: 10.36185/2532-1900-033.
22. Albayda J, Khan A, Casciola-Rosen L, Corse AM, Paik JJ, Christopher-Stine L. Inflammatory Myopathy Associated with Anti-Mitochondrial Antibodies: A Distinct Phenotype with Cardiac Involvement. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;47(4):552-6. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.06.004.
23. Trivioli G, Terrier B, Vaglio A. Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: Understanding the Disease and its Management. *Rheumatology.* 2020;59(Suppl 3):iii84-iii94. doi: 10.1093/rheumatology/kez570.
24. Scatularo CE, Martínez ELP, Saldarriaga C, Ballesteros OA, Baranchuk A, Liprandi AS, et al. Endomyocardiofibrosis: A Systematic Review. *Curr Probl Cardiol.* 2021;46(4):100784. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100784.
25. Hughes DA, Evans S, Milligan A, Richfield L, Mehta A. A Multidisciplinary Approach to the Care of Patients with Fabry disease. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS.* Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006. Chapter 35.
26. Baumbusch J, Mayer S, Sloan-Yip I. Alone in a Crowd? Parents of Children with Rare Diseases' Experiences of Navigating the Healthcare System. *J Genet Couns.* 2018. doi: 10.1007/s10897-018-0294-9.
27. Picci RL, Oliva F, Trivelli F. Emotional Burden and Coping Strategies of Parents of Children with Rare Diseases. *J Child Fam Stud.* 2015;24(2):514-22. doi: 10.1007/s10826-013-9864-5.
28. Luz GS, Silva MRS, DeMontigny F. Necessidades Prioritárias Referidas pelas Famílias de Pessoas com Doenças Raras. *Texto Contexto Enferm.* 2016;25(4):e0590015. doi: 10.1590/0104-07072016000590015.
29. Brasil. Decreto nº 8.243, de 23 de maio de 2014. Institui a Política Nacional de Participação Social - PNPS e o Sistema Nacional de Participação Social - SNPS, e dá outras providências. *Diário Oficial da União, Brasília, DF, 26 maio 2014.*
30. D'Ippolito PIMC, Gadelha CAG. O tratamento de doenças raras no Brasil: a judicialização e o Complexo Econômico-Industrial da Saúde. *Saúde Debate.* 2019;43(4):219-31. doi: 10.1590/0103-11042019S418.

