

# Mais um Tijolo na Parede do Conhecimento da Cardiomiopatia Desmoplaquina: Relatos de Casos de Três Irmãos

*Another Brick in the Wall Through the Knowledge of Desmoplakin Cardiomyopathy: Three Siblings Case Reports*

Gustavo Aliano Gâmbaro,<sup>1</sup> Marcello Laneza Felício,<sup>2</sup> Luís Gustavo Modelli de Andrade,<sup>3</sup> Leonardo Rufino Garcia,<sup>2</sup> Flavio de Souza Brito<sup>3,4</sup>

Pontifícia Universidade Católica do Paraná,<sup>1</sup> Londrina, PR – Brasil

Universidade Estadual Paulista (UNESP) - Faculdade de Medicina de Botucatu - Departamento de Cirurgia e Ortopedia,<sup>2</sup> Botucatu, SP – Brasil

Universidade Estadual Paulista (UNESP) - Faculdade de Medicina de Botucatu - Departamento de Clínica Médica,<sup>3</sup> Botucatu, SP – Brasil

Centro de Pesquisa Clínica - INDACOR,<sup>4</sup> São Paulo, SP – Brasil

## Resumo

O Desmoplaquina (DSP) é um componente essencial do desmossomo, um complexo de junção celular que ancora filamentos intermediários. Na arquitetura molecular do coração, os desmossomos desempenham um papel relevante na adesão celular e na transdução de força através do miocárdio. Mutações no gene DSP causam cardiomiopatia arritmogênica distinta com lesão miocárdica, fibrose ventricular esquerda, disfunção sistólica adicional e alta incidência de arritmias ventriculares.

Descrevemos os casos clínicos de três irmãos com cardiomiopatia DSP diagnosticadas após o paciente índice ter sido encaminhado para uma investigação de doença cardíaca hereditária devido a miocardite recorrente. Uma nova mutação nonsense no gene DSP foi diagnosticada e os pacientes foram tratados para evitar morte súbita cardíaca.

## Introdução

O gene Desmoplaquina (DSP) codifica uma proteína que ancora os desmossomos cardíacos aos filamentos intermediários, o que é crucial para transmissão de força através do miocárdio.<sup>1</sup> Suas mutações foram originalmente associadas à Síndrome de Carvajal (mutação recessiva no gene da DSP com interrupção nas interações do filamento intermediário da DSP, levando à cardiomiopatia dilatada (CMD), cabelos lanosos e ceratoderma<sup>2</sup> e cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito (CAVD).<sup>3,4</sup> No entanto, a cardiomiopatia arritmogênica dominante esquerda (CADE) foi caracterizada como um fenótipo distinto da variante DSP, com disfunção ventricular esquerda e maior propensão à

arritmias ventriculares e morte súbita cardíaca (MSC), que é frequentemente diagnosticada erroneamente como CMD ou miocardite viral.<sup>5</sup> O envolvimento biventricular também foi descrito.<sup>6</sup>

A fisiopatologia da cardiomiopatia arritmogênica ainda não foi completamente elucidada. No entanto, as anormalidades da adesão célula-célula possivelmente causam a morte do cardiomiócito por necrose ou apoptose e, conseqüentemente, substituição fibrogordurosa. As proteínas desmossômicas também podem estar relacionadas à sinalização celular, que pode modular a expressão gênica patológica. Há evidências de sinalização intracelular desregulada, provavelmente associada ao deslocamento da placoglobina juncional para locais intracelulares.<sup>7</sup> As interações dos desmossomos com o núcleo, junções comunicantes e canais iônicos possivelmente são responsáveis pela fibroadipogênese, condução lenta e heterogeneidade elétrica, respectivamente, e, portanto, podem desempenhar um papel nas arritmias ventriculares.<sup>8</sup> Neste artigo, relatamos uma série de casos de uma nova variante patogênica de DSP em três irmãos com um histórico intrafamiliar notável de cardiomiopatia.

## Relatos de Caso

No caso índice, um homem branco de 19 anos apresentou-se ao pronto-socorro com dor torácica e vômitos. O exame físico não apresentou alterações. Seu eletrocardiograma na entrada mostrou repolarização ventricular precoce leve (Figura 1), proteína C-reativa de 0,1 mg/ml (normal < 6 mg/ml) e elevação de troponina. A hipótese diagnóstica inicial foi miopericardite e, portanto, tratada empiricamente com ibuprofeno e colchicina. O paciente foi encaminhado para avaliação de etiologia cardiológica e reumatológica. Nem disfunção sistólica (fração de ejeção do ventrículo esquerdo - FEVE 63%) tampouco derrame pericárdico estavam presentes em seu ecocardiograma transtorácico. As sorologias reumáticas e infecciosas foram negativas. Seis e nove meses após a manifestação clínica primária o paciente apresentou novos episódios de dor torácica, ambos tratados com ibuprofeno e colchicina, desta vez prescritos por seis meses. A hipótese inicial de miopericardite também foi inicialmente levantada devido à recorrência dos sintomas.<sup>2</sup>

O paciente foi submetido a uma ressonância magnética cardíaca que evidenciou função biventricular preservada,

## Palavras-chave

Desmoplaquina; Predisposição Genética para Doença; Insuficiência Cardíaca.

**Correspondência:** Leonardo Rufino Garcia •

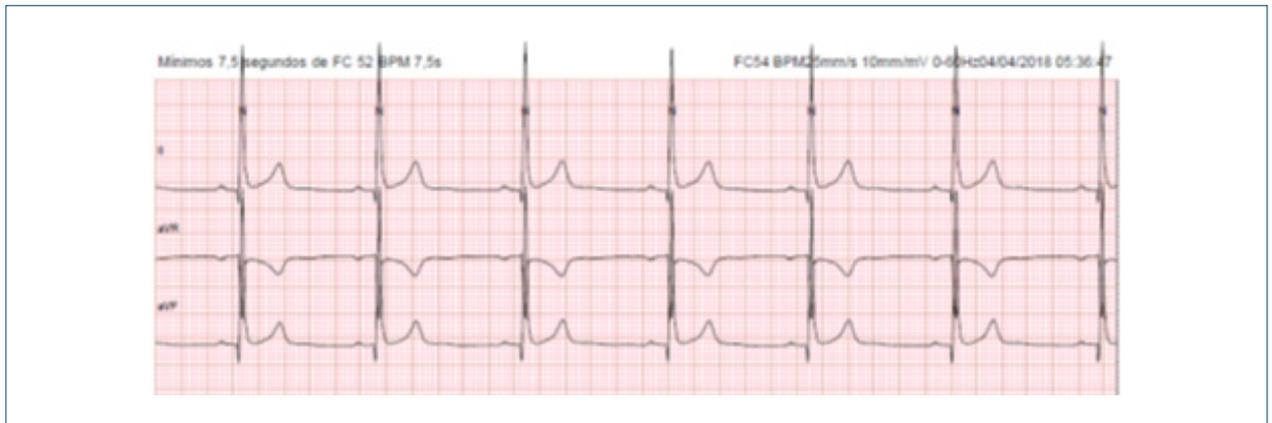
Departamento de Cirurgia e Ortopedia - Universidade Estadual Paulista (UNESP) - Av. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n Rubião Junior. CEP 18618-687, Botucatu, SP - Brasil

E-mail: lrufinogarcia@gmail.com, rufino.garcia@unesp.br

Artigo recebido em 05/07/2024, revisado em 17/09/2024, aceito em 16/10/2024

Editor responsável pela revisão: Luis Beck-da-Silva

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abchf.20240038>



**Figura 1** – Eletrocardiograma do paciente  ndice.

apesar de realce tardio epicárdico com gadolínio (RTG) nas porções basal e medial da parede inferior, na porção basal da parede inferosseptal, nas porções m dia e basal da parede anterior e na porção média da parede anterolateral (Figura 2). Neste ponto, betabloqueador e inibidor da enzima conversora de angiotensina foram prescritos.

No entanto, três meses depois, outro episódio de dor torácica leve levou o paciente ao hospital, desta vez com eleva o significativa do nível de troponina (13  $\mu\text{g/L}$ ). Uma nova investiga o reumatológica foi realizada, mas persistiu negativa para doenças autoimunes. A RMC foi repetida, e o diâmetro diastólico final foi de 5,7 cm (anteriormente era de 5,6 cm) e um volume diastólico final de 88 ml/m<sup>2</sup> de superfície corporal excedendo 5% do esperado para sua superfície corporal, mas com funções sistólica (FEVE 55%) e diastólica preservadas. A função do ventrículo direito era normal.

O paciente foi encaminhado para investiga o de doença card cia hereditária. O painel avaliou 49 genes por análise molecular por nova gera o de sequenciamento (Illumina HiSeq<sup>®</sup>). O estudo revelou a muta o nonsense Chr6:7.580.313 A>AGGTC do gene DSP em heterozigose, que promove a substitui o do aminoácido metionina na posi o 1299 por glicina e, a partir deste ponto, altera o da matriz de leitura, levando   interrup o prematura da tradu o da proteína (p.Met1299Gly fs \* 7). Esta variante foi classificada como definitivamente patológica de acordo com a análise laboratorial.

Esta variante específica já foi descrita na literatura médica anteriormente, e as variantes DSP estão fortemente associadas   MSC.<sup>1,9</sup> Portanto, o Holter foi indicado como triagem para arritmias. No exame, foram registrados 995 episódios de contrações ventriculares prematuras (CVPs), sendo 991 isoladas e 2 pareadas. Considerando esses resultados, foi implantado um cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) subcutâneo como profilaxia primária da MSC. Foram realizadas avalia es clínicas e genéticas de seus dois irmãos; o mais novo tinha 17 anos e o mais velho 24 anos. Ambos os irmãos apresentavam a variante patológica do gene DSP.

### Irmão mais novo

O paciente era assintomático e não apresentava comorbidades. Seu exame físico era normal. Havia anormalidades inespecíficas de repolariza o ventricular na parede anterior em seu eletrocardiograma. O ecocardiograma transtorácico mostrou hipocinesia difusa leve no VE, com fra o de ejeção de 44%, juntamente com regurgita o mitral e tricúspide sem repercussões hemodinâmicas. O Holter exibiu 1418 CVPs, dos quais 1372 eram isolados e 22 pareados. Finalmente, a RMC (Figura 3) revelou áreas laminares de RTG afetando predominantemente o epicárdio das paredes anteriores, segmentos  ntero-septais, laterais e anterolaterais nos segmentos leves e basais do VE e uma redu o discreta na função sistólica, com uma FEVE de 46,6%. Após o exame, o tratamento com ramipril e bisoprolol foi iniciado e posteriormente titulado para doses ótimas. Considerando o risco potencial de MSC, foi implantado um CDI subcutâneo.

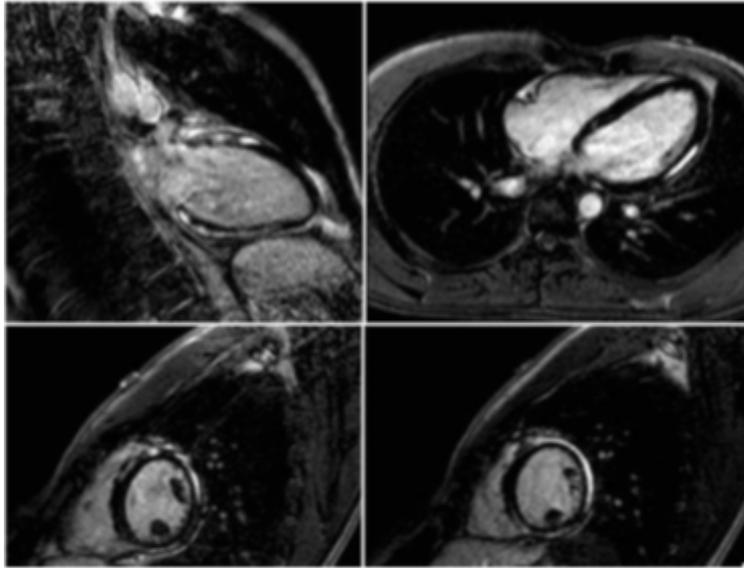
### Irmão mais velho

O paciente mais velho também era assintomático, embora obesidade e hipertrigliceridemia estivessem presentes. O exame físico era normal, exceto pelo  ndice de massa corporal de 35 kg/m<sup>2</sup>. O eletrocardiograma revelou um bloqueio atrioventricular de primeiro grau. Seu Holter mostrou duas CVPs ventriculares isoladas. No ecocardiograma hipocinesia difusa leve no VE estava presente, com FEVE de 50% juntamente com prolapso da valva mitral.

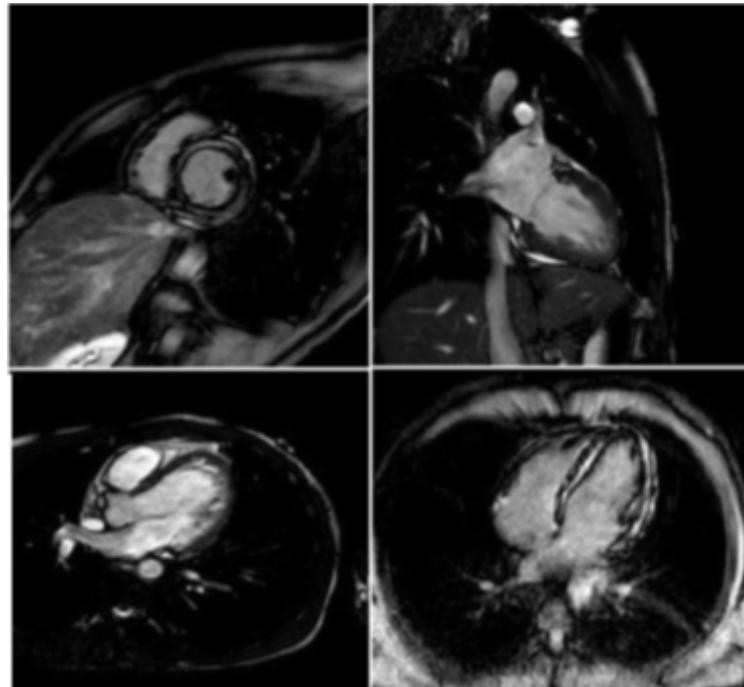
Da mesma forma que o paciente  ndice, RTG epicárdico foi observado em sua RMC (Figura 4) nos segmentos médio e apical das paredes inferosseptal e inferior do VE com FEVE preservada e disfun o leve do ventrículo direito (FEVD 35,5%). Assim, bisoprolol e ramipril foram iniciados e um CDI subcutâneo foi implantado. Durante o primeiro ano de acompanhamento, nenhum dos pacientes apresentou arritmias ventriculares, choque do CDI, dor torácica ou dispneia. Após otimiza o da terapia médica, o ecocardiograma transtorácico do irmão mais novo revelou aumento da FEVE para 51%.

Apesar do histórico familiar de cardiomiopatia, tanto o pai quanto o avô paterno do paciente faleceram devido a outras causas. O pai morreu de complica es de linfoma não-Hodgkin

## Ponto de Vista



**Figura 2** – Ressonância magnética cardíaca do paciente índice.



**Figura 3** – Ressonância magnética cardíaca do irmão mais novo.

cinco anos antes do primeiro episódio de dor torácica do caso índice. Portanto, os dados sobre variantes do gene DSP não puderam ser totalmente recuperados em seus ascendentes. A tia paterna testou negativo para essa variante do gene DSP. O pedigree é mostrado na Figura 5.

### Discussão

Embora as mutações do gene DSP tenham sido historicamente consideradas parte do espectro da CAVD, Smith et al.<sup>1</sup> levantaram a hipótese de que representa um conjunto distinto de cardiomiopatia arritmogênica, que é marcadamente caracterizada

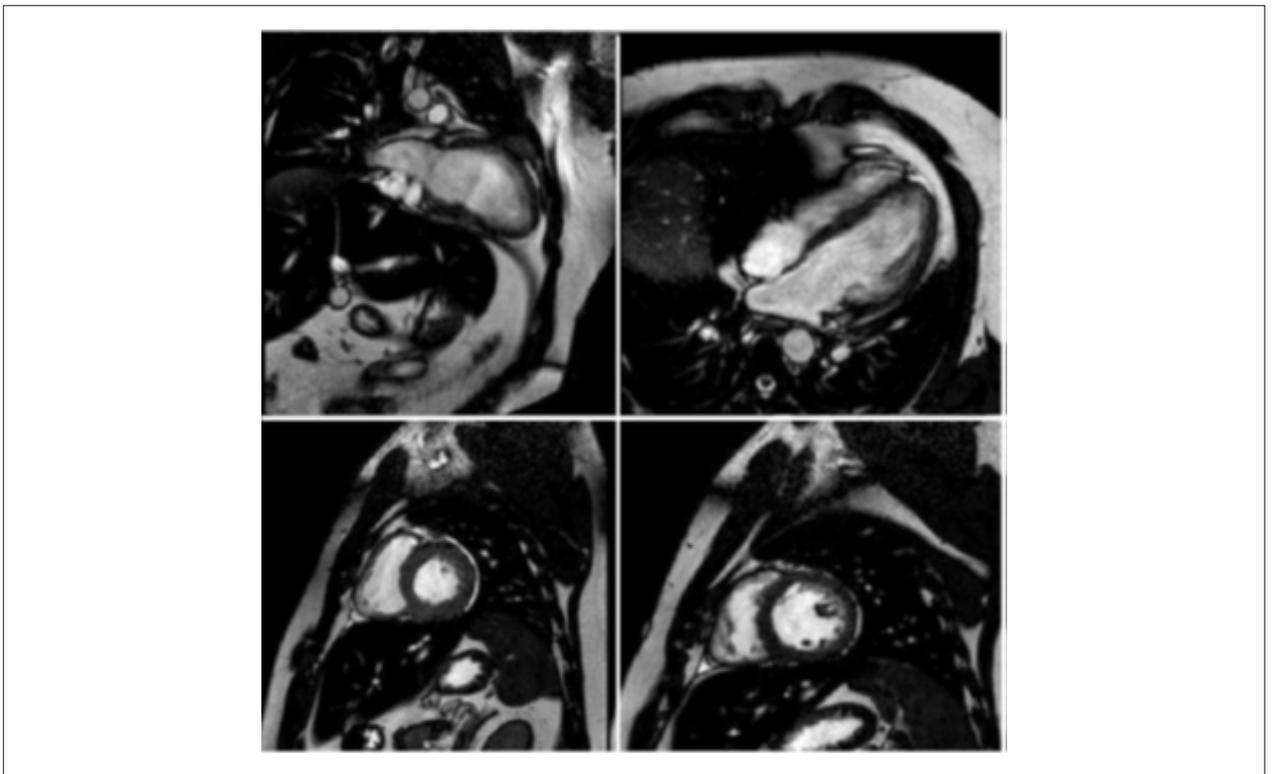


Figura 4 – Ressonância magnética cardíaca do irmão mais velho.

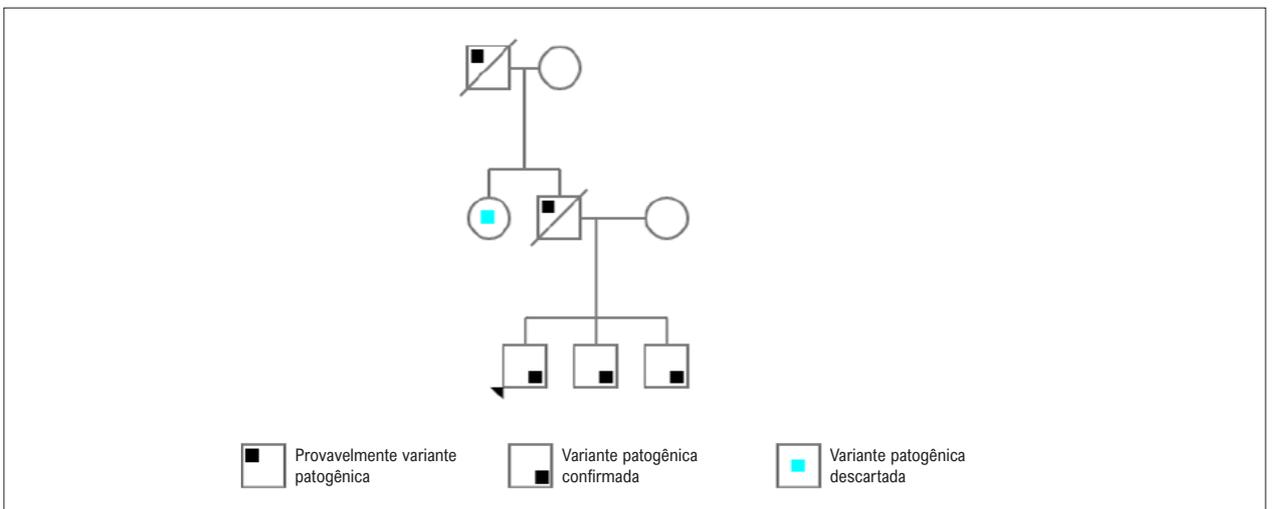


Figura 5 – Linhagem familiar ilustrando os casos.

por fibrose e inflamação miocárdica, e os autores encontraram envolvimento do VE em 79% dos pacientes (disfunção sistólica e RTG na RMC) e uma importante suscetibilidade a arritmias ventriculares.<sup>1</sup> Essas características clínicas são consistentes com a doença do irmão, conforme resumido na Tabela 1.

A variante do gene DSP Met1299Gly A>AGGTC desta série de casos já foi descrita.<sup>10</sup> O fenótipo clínico da doença em questão é amplo. Nossa amostra de três casos da mesma família segue uma coorte previamente descrita

com predomínio de envolvimento ventricular esquerdo.<sup>10</sup> A heterogeneidade da expressividade e da penetrância clínica entre as variantes do gene DSP é outra característica fundamental da cardiomiopatia DSP.<sup>1,11</sup> Smith et al.<sup>1</sup> compararam os probandos de cardiomiopatia DSP com membros da família com genótipo positivo e encontrou uma penetrância de 57% no grupo não probando. Nosso relatório, similarmente a outros,<sup>10-12</sup> demonstrou a variabilidade da expressão clínica e a extensão da doença intravariante, uma

**Tabela 1 – Resumo dos casos**

	Caso Índice	Irmão mais novo	Irmão mais velho
Dor no peito	Sim	Não	Não
ECG	Repolarização ventricular precoce	Anormalidades da repolarização ventricular	BAV de primeiro grau
Primeiro ecocardiograma	FEVE 63%, prolapso da valva mitral	FEVE 44%, hipocinesia difusa do VE	FEVE 50%, hipocinesia difusa do VE
Holter	992 CVPs	1418 CVPs	2 CVPs
RMC	RTG epicárdica difusa do VE. Sem disfunção sistólica e diastólica	RTG epicárdica difusa do VE. Disfunção sistólica leve	RTG epicárdica difusa do VE. Disfunção sistólica leve
<b>Seguir</b>			
Terapia Médica	Bisoprolol 10mg Ramipril 10 mg	Bisoprolol 10mg Ramipril 10 mg	Bisoprolol 5mg Ramipril 10 mg
Terapia CDI	Não	Não	Não
FEVE	0,56	0,51	0,5

ECG: eletrocardiograma; BAV: bloqueio atrioventricular; VE: ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; RTG: realce tardio com gadolínio; CVP: contração ventricular prematura; RMC: ressonância magnética cardíaca; CDI: cardioversor-desfibrilador implantável.

vez que os aspectos patológicos como apresentação clínica, extensão do RTG e FEVE diferem entre os irmãos.

A arquitetura genética das cardiomiopatias é marcada por heterogeneidade notável, na qual muitas variantes em muitos outros genes podem causar o mesmo fenótipo. Nem todos os indivíduos portadores de uma variante causadora manifestam a doença e, entre aqueles que o fazem, há grande variabilidade na idade de início e na gravidade da doença.<sup>2</sup> No entanto, o teste genético realizado nos irmãos auxiliou no diagnóstico preciso, uma vez que classificou a variante como definitivamente patogênica. De fato, alguns objetivos foram alcançados, como confirmação do diagnóstico, prognóstico informado, seleção do tratamento e até mesmo manejo reprodutivo, já que os pacientes eram jovens.

O caso índice apresentou episódios de miocardite, o que foi relatado anteriormente na mutação do gene DSP<sup>11,13,14</sup> e postulado como uma “fase quente” da doença. Lesão miocárdica aguda foi encontrada em 15% dos pacientes com DSP em geral na coorte Smith et al.,<sup>1</sup> embora os autores reconheçam que os critérios rigorosos (elevação da troponina com angiografia coronária normal em pacientes com dor torácica) podem ter subestimado a prevalência real. Além disso, 40% dos pacientes com DSP tinham RTG do VE, o que pode indicar episódios clinicamente silenciosos de lesão miocárdica. Episódios de miocardite clinicamente suspeita são outro ponto que merece atenção.<sup>15</sup> Também foi descrito em 15% de uma coorte de 73 pacientes<sup>10</sup> e foi o sintoma inicial do paciente índice, com dois episódios de recorrência.

Nenhum dos irmãos atendeu aos critérios da Força-Tarefa ARVC de 2010,<sup>16</sup> o que reafirma a dificuldade de diagnosticar cardiomiopatias raras como CADE DSP. Esses critérios tiveram desempenho ruim em pacientes com mutações DSP,<sup>11,14</sup> devido à falta de critérios de marcadores de envolvimento do VE. Piriou et al.<sup>11</sup> propõem miocardite aguda como critério diagnóstico de CADE DSP, especialmente para considerar investigação genética quando um paciente apresenta miocardite aguda ou miocardite recorrente e histórico familiar positivo de MSC ou cardiomiopatia.

A estratificação de risco para arritmias ventriculares e MSC foi uma grande dificuldade para variantes DSP. Em relação à indicação para implante de CDI, Carrick et al. propuseram uma ferramenta atual. Segundo os autores, os principais preditores independentes de risco arritmico em pacientes portadores da variante do gene DSP foram sexo feminino, história de taquicardia ventricular não sustentada, FE abaixo de 50%, disfunção sistólica ventricular direita moderada a grave e carga de contração ventricular prematura de 24 horas.<sup>17</sup> No momento da avaliação do paciente, os fatores independentes associados ao risco arritmico eram desconhecidos. De fato, a implantação dos dispositivos foi baseada na profilaxia primária de pacientes jovens e ativos e no fato de que a MSC pode ser a primeira manifestação da doença, especialmente entre portadores de mutação truncada.<sup>18</sup>

## Conclusão

A cardiomiopatia DSP é um distúrbio arritmogênico raro com heterogeneidade notável e provavelmente subdiagnosticada. A miocardite aguda, particularmente se recorrente, em pacientes com histórico familiar significativo e RTG epicárdico na RMC, deve levantar a preocupação com a avaliação genética, uma ferramenta relevante para diagnóstico direto, prognóstico e aconselhamento. Coortes multicêntricas maiores são urgentemente necessárias para delinear melhores características clínicas, estratificação de risco e prognóstico, bem como estudos intervencionais e translacionais para avaliar possíveis terapias.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: Gâmbaro GA, Felício ML, Andrade LGM, Garcia LR, Brito FS; Obtenção de dados: Gâmbaro GA, Garcia LR; Análise e interpretação dos dados: Gâmbaro GA, Felício ML, Garcia LR; Redação do manuscrito: Gâmbaro GA, Garcia LR, Brito FS.

**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. Smith ED, Lakdawala NK, Papoutsidakis N, Aubert G, Mazzanti A, McCanta AC, et al. Desmoplakin Cardiomyopathy, a Fibrotic and Inflammatory Form of Cardiomyopathy Distinct From Typical Dilated or Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circulation*. 2020;141(23):1872-84. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044934.
2. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. 2023 ESC Guidelines for the Management of Cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3503-626. doi: 10.1093/eurheartj/ehad194.
3. Norgett EE, Hatsell SJ, Carvajal-Huerta L, Cabezas JC, Common J, Purkis PE, et al. Recessive Mutation in Desmoplakin Disrupts Desmoplakin-Intermediate Filament Interactions and Causes Dilated Cardiomyopathy, Woolly Hair and Keratoderma. *Hum Mol Genet*. 2000;9(18):2761-6. doi: 10.1093/hmg/9.18.2761.
4. Rampazzo A, Nava A, Malacrida S, Boffagna G, Bauce B, Rossi V, et al. Mutation in Human Desmoplakin Domain Binding to Plakoglobin Causes a Dominant form of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Am J Hum Genet*. 2002;71(5):1200-6. doi: 10.1086/344208.
5. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, Hughes SE, Merrifield R, Ward D, et al. Left-Dominant Arrhythmogenic Cardiomyopathy: An Under-Recognized Clinical Entity. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(25):2175-87. doi: 10.1016/j.jacc.2008.09.019.
6. Singh SM, Casey SA, Berg AA, Abdelhadi RH, Katsiyannis WT, Bennett MK, et al. Autosomal-Dominant Biventricular Arrhythmogenic Cardiomyopathy in a Large Family with a Novel In-Frame DSP Nonsense Mutation. *Am J Med Genet A*. 2018;176(7):1622-6. doi: 10.1002/ajmg.a.38719.
7. Asimaki A, Saffitz JE. Remodeling of Cell-Cell Junctions in Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Cell Commun Adhes*. 2014;21(1):13-23. doi: 10.3109/15419061.2013.876016.
8. Basso C, Bauce B, Corrado D, Thiene G. Pathophysiology of Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol*. 2011;9(4):223-33. doi: 10.1038/nrcardio.2011.173.
9. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrieux FCC, et al. 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.
10. Bariani R, Cason M, Rigato I, Cipriani A, Celeghin R, De Gaspari M, et al. Clinical Profile and Long-Term Follow-Up of a Cohort of Patients with Desmoplakin Cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2022;19(8):1315-24. doi: 10.1016/j.hrthm.2022.04.015.
11. Piriou N, Marteau L, Kyndt F, Serfaty JM, Toquet C, Le Gloan L, et al. Familial Screening in Case of Acute Myocarditis Reveals Inherited Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathies. *ESC Heart Fail*. 2020;7(4):1520-33. doi: 10.1002/ehf2.12686.
12. Surmacz R, Franaszczyk M, Pyda M, Płoski R, Bilińska ZT, Bobkowski W. Autosomal Recessive Transmission of Familial Nonsyndromic Dilated Cardiomyopathy due to Compound Desmoplakin Gene Mutations. *Pol Arch Intern Med*. 2018;128(12):785-7. doi: 10.20452/pamw.4365.
13. Reichl K, Kreykes SE, Martin CM, Shenoy C. Desmoplakin Variant-Associated Arrhythmogenic Cardiomyopathy Presenting as Acute Myocarditis. *Circ Genom Precis Med*. 2018;11(12):e002373. doi: 10.1161/CIRCGEN.118.002373.
14. Kissopoulou A, Fernlund E, Holmgren C, Isaksson E, Karlsson JE, Green H, et al. Monozygotic Twins with Myocarditis and a Novel Likely Pathogenic Desmoplakin Gene Variant. *ESC Heart Fail*. 2020;7(3):1210-6. doi: 10.1002/ehf2.12658.
15. Bookani KR, Minga I, Wodskow J, Harris J, Gordon R, Sarswat N, et al. A Case Series of Desmoplakin Cardiomyopathy: A Mimic of Viral Myocarditis. *Eur Heart J Case Rep*. 2022;6(8):ytac341. doi: 10.1093/ehjcr/ytac341.
16. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: Proposed Modification of the Task Force Criteria. *Circulation*. 2010;121(13):1533-41. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.840827.
17. Carrick RT, Gasperetti A, Protonotarios A, Murray B, Laredo M, van der Schaaf I, et al. A Novel Tool for Arrhythmic Risk Stratification in Desmoplakin Gene Variant Carriers. *Eur Heart J*. 2024;45(32):2968-79. doi: 10.1093/eurheartj/ehae409.
18. Castelletti S, Vischer AS, Syrris P, Crotti L, Spazzolini C, Ghidoni A, et al. Desmoplakin Missense and Non-missense Mutations in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Genotype-Phenotype Correlation. *Int J Cardiol*. 2017;249:268-73. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.05.018.



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