

Variabilidade de Apresentação Fenotípica Cardíaca na Doença de Danon: Descrição através de um Caso Clínico

Phenotypic Variability of Cardiac Presentation in Danon Disease: Clinical Case Description

Cristhian Espinoza Romero,¹ Fabio Fernandes,¹ Evandro Tinoco Mesquita,² Frank Nunes³

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

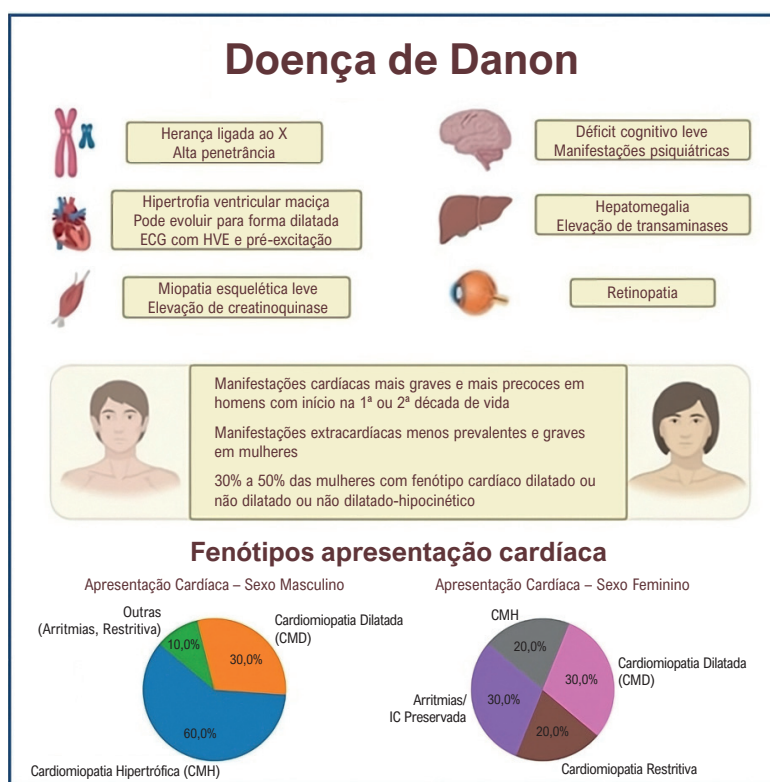
Universidade Federal Fluminense - Hospital Universitário Antonio Pedro,² Niterói, RJ – Brasil

Hospital Cesar Leite,³ Manhuaçu, MG – Brasil

Figura Central: Variabilidade de Apresentação Fenotípica Cardíaca na Doença de Danon: Descrição através de um Caso Clínico



ABC Heart Failure & Cardiomyopathy



ABC Heart Fail Cardiomyop. 2025; 5(1):e20250002

ECG: eletrocardiograma; HVE: hipertrofia ventricular esquerda; IC: insuficiência cardíaca.

Palavras-chave

Doença de Depósito de Glicogênio; Cardiomiopatia Restritiva; Cardiomiopatia Hipertrofica; Cardiomiopatia Dilatada

Correspondência: Cristhian Espinoza Romero •

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Av. Dr. Eneas Carvalho de Aguiar, 44. CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: cristhian.153@hotmail.com, cristhian.espinoza@hc.fm.usp.br

Artigo recebido em 15/01/2025, revisado em 15/01/2025, aceito em 15/01/2025

Editor responsável pela revisão: Luis Beck da Silva

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20250002>

Resumo

A doença de Danon é uma doença genética rara associada a mutações no gene *LAMP2*, localizado no cromossomo X, que codifica a proteína LAMP2, essencial para a autofagia. A doença é caracterizada por uma tríade de cardiomiopatia, miopatia esquelética e deficiência intelectual, com manifestações clínicas variáveis entre os sexos. Homens geralmente apresentam formas mais graves e precoces, com cardiomiopatia hipertrofica e arritmias, enquanto mulheres apresentam uma evolução mais tardia e sintomas menos homogêneos. Para ilustrar a ampla variedade de manifestações, é apresentado um caso clínico de uma paciente

jovem com diagnóstico de insuficiência cardíaca, que evoluiu para transplante cardíaco, onde foi identificada a mutação no gene *LAMP2* após os achados anatomopatológicos do coração explantado. A prevalência da doença de Danon é incerta, mas acredita-se que afete diversas etnias, com prevalência maior em grupos com espessamento ventricular. A fisiopatologia envolve autofagia defeituosa, mitofagia comprometida e estresse oxidativo, levando à hipertrofia e fibrose dos cardiomiócitos. O diagnóstico é confirmado por biópsia, imuno-histoquímica e teste genético, sendo fundamental para avaliação de risco familiar. O tratamento foca no manejo já definido para insuficiência cardíaca e arritmias, com transplante cardíaco e dispositivos de assistência ventricular como opções terapêuticas.

Introdução

O gene *LAMP2* (*lysosome-associated membrane protein 2*) é o encarregado de codificar a proteína *LAMP2*; esta última pertence à família *LAMP* de proteínas transmembrana tipo I altamente homólogas, presentes na membrana dos lisossomos, os quais são responsáveis pela degradação de moléculas, sendo esse processo denominado autofagia.^{1,3} Mutações humanas no *LAMP2* codificado no cromossomo X produzem uma série de manifestações clínicas graves, causando uma entidade denominada doença de Danon, multissistêmica com anormalidades neurológicas, hepáticas, esqueléticas e musculares cardíacas, sendo responsável por até 3% do espessamento miocárdico em adolescentes e adultos jovens.^{1,3} A cardiomiopatia *LAMP2* exibe hipertrofia ventricular, defeitos no sistema de condução e arritmias ventriculares, resultando em insuficiência cardíaca (IC) e morte precoce em homens jovens e em mulheres de diversas idades (Figura Central).^{2,3} As mulheres desenvolvem sintomas durante a adolescência ou mais tarde, geralmente com mais heterogeneidade com fenótipos como hipertrófico e restritivo ou, menos comumente, dilatado. Já no sexo masculino o fenótipo mais frequentemente encontrado é o hipertrófico, em até 96% dos pacientes, acompanhado de arritmias, fraqueza muscular proximal leve e lentamente progressiva, causando atrasos nos marcos do desenvolvimento motor, deficiência visual progressiva devido à retinopatia e deficiência intelectual leve.^{1,3} A importância da presente revisão consiste na possibilidade de gerar um vínculo entre as diferentes disciplinas envolvidas no diagnóstico e manejo desta entidade, tais como cardiologistas, clínicos, geneticistas, neurologistas, pediatras, entre outros, uma vez que a heterogeneidade na apresentação, envolvimento sistêmico e diferentes idades de aparecimento exigem esse trabalho conjunto.

Caso clínico

Trata-se de uma paciente feminina de 25 anos, com história de dispneia classe funcional NYHA II com 2 anos de evolução e com piora 1 mês antes da internação, apresentando à admissão ortopneia, palpitações e evolução para classe funcional NYHA III. Negou síncope e edema de membros inferiores. Teve como histórico familiar mãe com morte súbita sem causa estabelecida aos 38 anos. Relatava uso regular de carvedilol 6,25 mg

2 vezes/dia, enalapril 5 mg 2 vezes/dia, espironolactona 25 mg 1 vez/dia, furosemida 40 mg 1 vez/dia e rivaroxabana 20 mg 1 vez/dia, esta última devido à presença de trombo no ventrículo esquerdo. Apresentava déficit cognitivo subjetivo, e de antecedente, 2 internações por IC nos últimos 6 meses, uma delas com necessidade de uso de inotrópicos. No exame físico, apresentava os seguintes sinais vitais: frequência cardíaca de 58 bpm, pressão arterial de 80/60 mmHg, saturação de oxigênio: 95%, sinais de congestão caracterizados por turgência jugular e refluxo hepatojugular positivos, estertores bilaterais nas bases e hepatomegalia palpável.

Foram realizados exames laboratoriais com função renal preservada, anemia discreta e BNP de 680 pg/ml. Eletrocardiograma mostrou ritmo sinusal, má progressão de R em precordiais, intervalo PR curto, extrassístoles supraventriculares e alterações da repolarização difusas. Ecocardiograma transtorácico revelou hipertrofia excêntrica, fenótipo dilatado, 60 × 53 mm, septo interventricular 13 mm, fração de ejeção de 20%, disfunção moderada e presença de trombo em região apical (Figura 1).

Foi realizada uma ressonância magnética cardíaca com os seguintes achados de importância: fração de ejeção 20%, dilatação ventricular 166 × 132 ml/m², disfunção importante do ventrículo direito, presença de trombo intracavitário e realce tardio multifocal, mesoepicárdico (não isquêmico), difuso nas regiões médio apicais e na porção basal e mais exuberante em segmentos anteriores e inferiores. Houve ausência de edema miocárdico (Figura 2). O exame foi interpretado como cardiomiopatia dilatada sugerindo prováveis etiologias genéticas versus inflamatórias.

Posteriormente, devido a critérios de IC avançada, tais como NYHA III/IV, disfunção biventricular importante, BNP persistentemente elevado, 2 internações com necessidade de inotrópico e sem contraindicações para transplante cardíaco, foi admitida em lista de espera para transplante cardíaco. Aproximadamente após 50 dias, foi submetida à cirurgia de transplante cardíaco, não apresentando maiores intercorrências em pós-operatório. Na avaliação da peça anatômica (coração explantado), evidenciou-se cardiomiopatia com predomínio de hipertrofia biventricular, difusa vacuolização de cardiomiócitos, fibrose moderada médio mural no ventrículo esquerdo e transmural na parede livre do ventrículo direito e hipertrabeculação no miocárdio apical do ventrículo esquerdo. Na coloração pelo ácido periódico de Schiff mostrou numerosos grânulos positivos no interior dos vacúolos dos cardiomiócitos. Foi sugerido investigar clinicamente a possibilidade de doença de depósito de glicogênio. Foi realizado o teste genético com a presença de mutação no gene *LAMP2*. Atualmente a paciente faz seguimento, sem falha do enxerto em uso de imunossupressores, com persistência de déficit cognitivo comentado previamente.

Doença de Danon

É uma doença de armazenamento lisossomal dominante ligada ao cromossomo X caracterizada pela tríade de cardiomiopatia, miopatia esquelética e deficiência intelectual.^{2,3} É causada por defeitos no gene *LAMP2*, que desempenha um papel importante na fusão autofagossomo-lisossomo na autofagia.^{2,3}

Artigo de Revisão

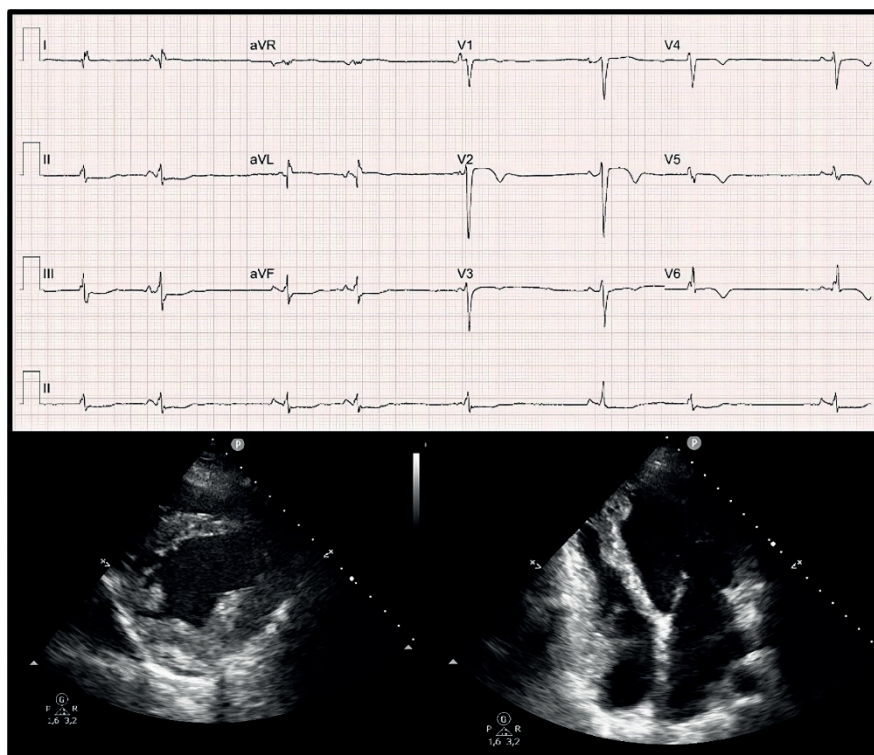


Figura 1 – Eletrocardiograma: ritmo sinusal, lenta progressão de R em precordiais, PR curto, extrassístoles supraventriculares e alterações da repolarização difusas (superior). Ecocardiograma transtorácico eixo curto (esquerda) e apical 4 câmaras (direita) com hipertrofia excêntrica, fenótipo dilatado, 60 × 53 mm, septo interventricular 13 mm, fração de ejeção de 20% e disfunção moderada.

Epidemiologia

Embora a prevalência da doença de Danon seja desconhecida, acredita-se que ela afete qualquer grupo étnico, sendo reportadas prevalências variáveis que oscilam de 4% até 17% a depender da coorte estudada, sendo maior quando o grupo investigado apresenta espessamento ventricular e a amostra é pacientes pediátricos.^{4,5} Em um estudo coorte que analisou a prevalência de doença de Danon em uma população pediátrica de 50 pacientes com diagnóstico de cardiomiopatia hipertrófica, 4% (2 de 50) foram reclassificados como doença de Danon após o teste genético identificar mutação em *LAMP2*.^{6,7} Em outro estudo coorte de pacientes pediátricos com diagnóstico de cardiomiopatia hipertrófica, doença de Danon foi identificada em 6% da população (4 de 64).

Fisiopatologia

Se a cardiomiopatia resulta de quantidades reduzidas de proteína ou atividade alterada da proteína mutante permanece incerto. Portanto, trata-se de uma síndrome que se apresenta com ampla heterogeneidade, a qual pode ser explicada pela presença de certas quantidades de proteína em comparação com aqueles com alelo nulo, que foi estudado em camundongos. Além disso, em pacientes do sexo feminino, pode ser atribuída à extensão de um padrão de inativação do cromossomo X, que ocorre em células femininas.^{2,3}

Mecanismos adicionais provavelmente contribuem para o desenvolvimento da cardiomiopatia LAMP2. Estudos recentes confirmam o papel crítico da mitofagia defeituosa, estresse oxidativo e deficiência energética na patogênese da cardiomiopatia LAMP2.^{2,8} Vacúolos intracelulares



Figura 2 – Ressonância magnética cardíaca com dilatação ventricular importante 166 × 132 ml/m², disfunção importante do ventrículo direito. Aumento importante de trabeculação ventricular esquerda, não preenchendo critérios para não compactação.

contendo glicogênio e outros componentes citoplasmáticos se acumulam, em vez de serem degradados e reciclados para reutilização pela célula, resultando em hipertrofia de cardiomiócitos. A autofagia defeituosa resulta em uma incompatibilidade entre o fornecimento e a demanda de energia e recursos dentro das células e estresse oxidativo, causando morte celular e fibrose difusa, o que afeta a condução e aumenta a suscetibilidade a arritmias.^{2,3,8} Além disso, a desregulação do cálcio, a liberação anormal de cálcio e o aumento da sensibilidade à estimulação de catecolaminas contribuem para a arritmia letal na cardiomiopatia LAMP2.²

Manifestações clínicas

Normalmente, os homens são afetados mais cedo e mais gravemente em comparação às mulheres, com cardiomiopatia grave exigindo transplante cardíaco; caso contrário, a doença é letal em meados dos 20 anos.^{1,8} É importante mencionar que pode existir uma migração do fenótipo ao longo do tempo, sendo que alguns pacientes podem ter uma hipertrofia inicial, a qual pode evoluir para uma fase dilatada a depender do estágio da doença, por isso a importância do acompanhamento.⁹ Manifestações clínicas adicionais incluem doença da retina, doença hepática, manifestações neurológicas e doença pulmonar.^{1,2,8} As características mais comumente encontradas estão descritas na Tabela 1.

Há evidências crescentes de que as cardiomiopatias hereditárias estão associadas à inflamação miocárdica, como descrito anteriormente na cardiomiopatia arritmogênica e na doença de Fabry.^{10,11} Ainda não está claro se as mutações nas proteínas cardíacas tornam os cardiomiócitos mais suscetíveis à inflamação. No entanto, tanto a doença de Danon quanto a miocardite crônica grave podem evoluir para insuficiência cardíaca terminal, necessitando de transplante cardíaco. Na literatura, existem dois casos documentados em que foi demonstrada a coexistência entre a doença de Danon e miocardite por biópsia endomiocárdica, o que destaca o papel crucial deste exame no diagnóstico diferencial, além da

necessidade de complementação com métodos de imagem, como a ressonância magnética cardíaca.^{12,13}

Exames complementares

A biópsia muscular revela níveis normais de maltase ácida, o que diferenciou a doença de Danon de um distúrbio genético muito semelhante, a doença de Pompe. A imuno-histoquímica revela deficiência de proteína LAMP2 e acúmulo de vacúolo autofágico quando observado sob microscopia eletrônica.^{3,14} O teste genético pode revelar a mutação do gene LAMP2. Estudos sorológicos podem mostrar níveis elevados de creatina quinase sérica cerca de 2 a 3 vezes o normal e aumento nos testes de função hepática.¹⁵

O eletrocardiograma pode revelar intervalo PR curto com ou sem onda delta, padrão eletrocardiográfico de hipertrofia ventricular esquerda com anormalidades de repolarização. Com a evolução da doença, arritmias supraventriculares como flutter e fibrilação atrial ou arritmias ventriculares podem surgir. Bloqueios atrioventriculares avançados também são comuns. O ecocardiograma e a ressonância magnética cardíaca podem ajudar a caracterizar o grau de fibrose cardíaca, que pode ser um preditor de futuros eventos arritmogênicos.^{3,16} Além disso, um exame neuropsicológico formal pode identificar uma deficiência intelectual, enquanto o exame de retina pode revelar alterações no pigmento retiniano.^{3,16} Assim, existe uma variedade de achados clínicos e exames complementares a serem reconhecidos devido à heterogeneidade da doença, conforme ilustrado na Tabela 2. Por outro lado, é fundamental ter um raciocínio clínico

Tabela 1 – Manifestações clínicas da doença de Danon

Sistema	Manifestações clínicas
Cardiovascular	Miocardopatia hipertrófica ou dilatada, insuficiência cardíaca, arritmias (como fibrilação atrial) morte súbita
Musculoesquelético	Miopatia esquelética, fraqueza muscular proximal, fadiga
Neurológico	Déficits de aprendizagem, deficiência intelectual leve a moderada
Ocular	Retinopatia pigmentar, defeitos no campo visual
Respiratório	Insuficiência respiratória (secundária à fraqueza muscular), risco de apnéia do sono
Gastrointestinal	Retardo no esvaziamento gástrico, dificuldade para deglutir

Tabela 2 – Achados clínicos e complementares da doença de Danon

Crítérios diagnósticos	Exames complementares
Miocardopatia	Ecocardiograma (para avaliar hipertrofia/dilatação cardíaca) e ressonância magnética cardíaca
Miopatia esquelética	Exame físico e eletromiografia (para avaliar fraqueza muscular e danos no músculo esquelético)
Retinopatia pigmentar	Exame oftalmológico e eletrorretinograma (para avaliar alterações na retina)
Deficiência intelectual leve a moderada	Avaliação neuropsicológica (para avaliar déficits cognitivos e aprendizado)
História familiar de doença ligada ao X	Árvore genealógica e estudo genético (análise do gene LAMP2)
Aumento dos níveis de CK e transaminases	Dosagem sérica de CPK (creatinfosfoquinase) e AST/ALT (para avaliar elevação enzimática associada à miopatia)
Presença de vacúolo autofágicos em biópsia	Biópsia muscular com estudo histopatológico (para confirmar a presença de vacúolos autofágicos nos miócitos)
Confirmação genética	Sequenciamento genético (identificação de mutação no gene LAMP2)

Artigo de Revisão

e conhecimento dos prováveis diagnósticos diferenciais conforme mostrado na Figura 3.

Ressonância magnética cardíaca

Como dito previamente, existe uma diferença na apresentação a depender do sexo. Nos homens é característico o espessamento miocárdico (fenótipo hipertrófico); por outro lado, nas mulheres predomina o fenótipo dilatado e com menor frequência o hipertrófico. O padrão mais comum de espessamento é o simétrico e concêntrico, seguido por um fenótipo assimétrico (com espessura do septo interventricular 1,3 vezes maior que a da parede lateral) em até 38% dos pacientes.^{17,18} A maioria dos pacientes apresenta hipertrofia ventricular direita (81%). Todos os pacientes com Danon apresentam realce tardio e frequentemente extenso, envolvendo uma mediana de 35% da massa ventricular. O

padrão mais descrito é a preservação do septo interventricular basal para médio na maioria dos pacientes, sendo que quase todos têm realce no ápice e na parede lateral. O acometimento subendocárdico é o mais comum (87%). Existe uma incidência relativamente alta de achados anormais no T2 em pacientes do sexo masculino com Danon (62%).^{17,18} Presumivelmente, o sinal T2 alto nestes pacientes reflete inflamação ou edema do miocárdio.¹⁸

Embora existam múltiplos achados que envolvem vários órgãos, para tentar simplificar o algoritmo diagnóstico, foi adaptado um algoritmo evidenciado na Figura 4.

Papel do teste genético

A prevalência estimada de indivíduos com cardiomiopatia hipertrófica que têm uma variante patogênica ou provavelmente

Diagnóstico Diferencial	Características Clínicas Semelhantes	Exames para Diferenciação
Doença de Pompe	Miocardioptia hipertrófica, fraqueza muscular proximal, aumento de CPK	Enzima <i>GAA</i> reduzida em leucócitos, teste genético específico para mutações no gene <i>GAA</i>
Distrofia Muscular de Duchenne	Fraqueza muscular proximal, elevação de CPK	Teste genético para mutação no gene <i>DMD</i> , biópsia muscular com ausência ou redução da distrofina
Doença de Fabry	Miocardioptia, retinopatia, acometimento renal, dor neuropática	Enzima alfa-galactosidase A reduzida, teste genético para mutações no gene <i>GLA</i>
Miocardioptia Hipertrófica Familiar	Hipertrofia cardíaca, arritmias, insuficiência cardíaca	Teste genético para mutações em genes sarcoméricos (como <i>MYH7</i> , <i>MYBPC3</i>)
Glicogenose tipo III (Doença de Cori)	Miopatia, hepatomegalia, elevação de enzimas hepáticas	Teste genético para mutações no gene <i>AGL</i> , avaliação de armazenamento de glicogênio em biópsia hepática ou muscular
Miocardioptia Restritiva	Acometimento cardíaco com rigidez miocárdica, arritmias	Ecocardiograma, ressonância magnética cardíaca, biópsia cardíaca para exclusão de outras causas como amiloidose
Síndrome de Barth	Miocardioptia dilatada, fraqueza muscular, retardo de crescimento	Teste genético para mutação no gene <i>TAZ</i>
Síndrome de Leigh	Miopatia, comprometimento neurológico progressivo	Teste genético para mutações mitocondriais, ressonância magnética do encéfalo para alterações características
Amiloidose Cardíaca	Miocardioptia, insuficiência cardíaca, arritmias	Biópsia cardíaca com coloração para amiloide, cintilografia com pirofosfato, teste genético para mutações no gene <i>TTR</i>

Figura 3 – Diagnóstico diferencial da doença de Danon. CPK: creatinofosfoquinase.

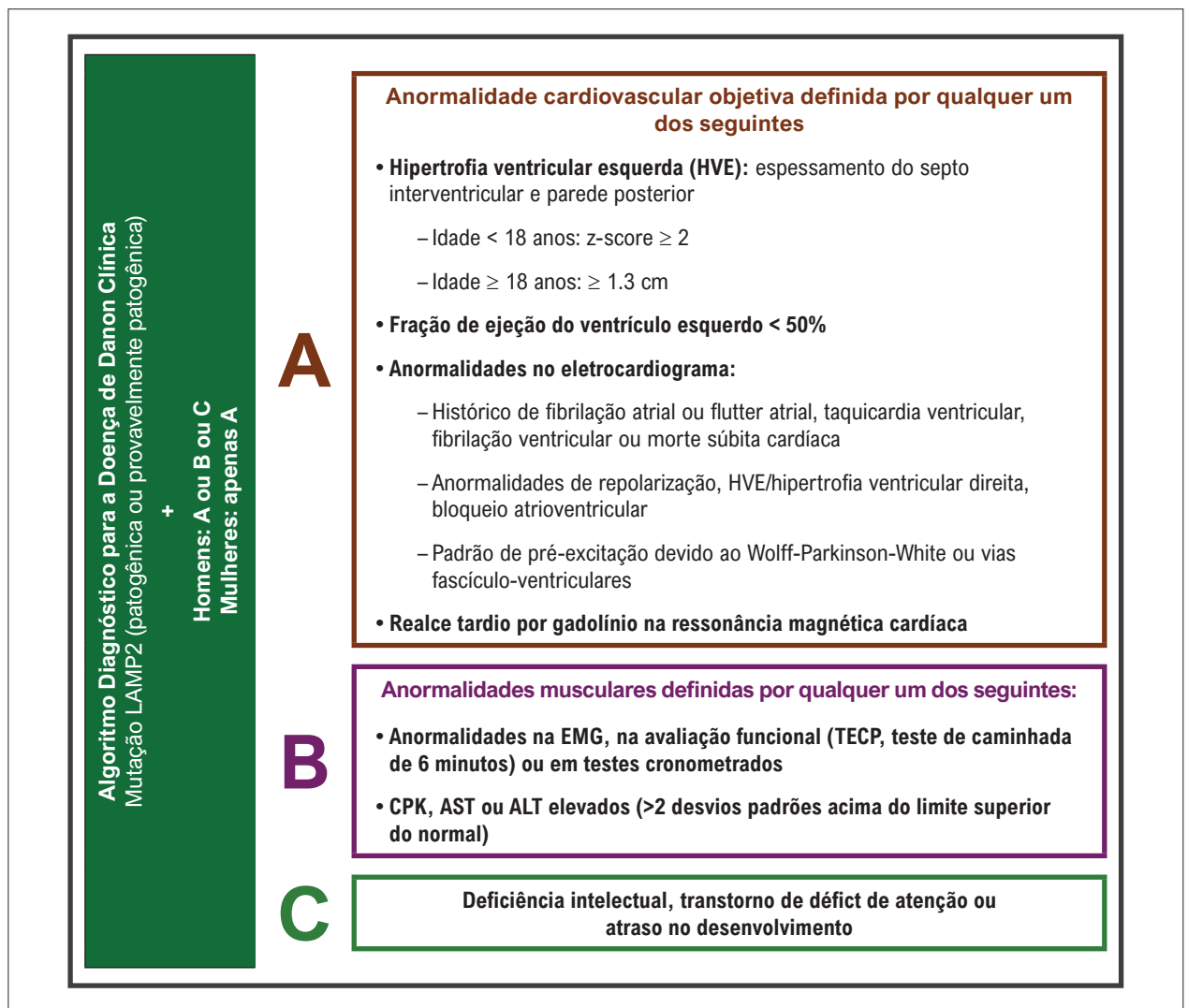


Figura 4 – Algoritmo diagnóstico da doença de Danon. Adaptado e modificado de Hong et al.¹⁹ ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; CPK: creatinofosfoquinase; EMG: eletromiografia; HVE: hipertrofia ventricular esquerda; TECP: teste de exercício cardiopulmonar.

patogênica no gene *LAMP2* é de 1% a 4%.¹⁹⁻²¹ Em mulheres, a expressão fenotípica é variada e inclui a apresentação como cardiomiopatia dilatada. Isso reforça a inclusão de *LAMP2* em painéis multigênicos para cardiomiopatia hereditária comum para populações adultas e pediátricas.²⁰

O teste genético para parentes de um indivíduo afetado pela doença de Danon é fundamental para a avaliação de risco e determinação do risco de recorrência. Para indivíduos do sexo masculino identificados como tendo uma variante patogênica ou provavelmente patogênica no gene *LAMP2*, apenas o teste genético da mãe do paciente é necessário porque o cromossomo X afetado é herdado maternamente. Resultados negativos de testes genéticos maternos nesses casos são compatíveis com uma mutação de novo no filho afetado.²⁰ A taxa estimada de mutação de novo para essa condição é alta (até 40%), refletindo sua natureza maligna e um efeito negativo na reprodução. Por outro lado, no sexo feminino, ambos os pais devem ser testados assim que uma

variante patogênica for identificada no probando afetado.²¹ O teste para a mãe do indivíduo afetado é imperativo, e aquelas que são identificadas como portadoras da mesma variante patogênica terão 50% de chance de transmitir essa variante para descendentes existentes ou futuros. Indivíduos do sexo masculino com doença de Danon poderiam teoricamente transmitir uma mutação *LAMP2* para todas as suas filhas. A penetrância da doença é provavelmente de 100% em ambos os sexos.¹⁹⁻²¹ No entanto, como indivíduos do sexo feminino são heterozigotos para a mutação, enquanto indivíduos do sexo masculino são homozigotos, a doença normalmente se manifesta em uma idade mais precoce em indivíduos do sexo masculino do que em indivíduos do sexo feminino.²² Além disso, a correlação genótipo-fenótipo permanece incompleta, sendo que alguns casos podem se apresentar de forma mais leve ou exclusivamente com comprometimento cardíaco, dependendo da localização e do tipo de mutação no gene *LAMP2*, o que destaca o desafio diagnóstico e a importância do

Artigo de Revisão

teste genético. Alterações no gene *LAMP2*, situado em Xq24, são geralmente responsáveis por essa condição, seguindo um padrão de herança ligado ao cromossomo X.²²

Foram relatados casos de apresentações atípicas, que se manifestam com acometimento cardíaco exclusivo e grave, como, por exemplo, a deleção hemizigótica na região codificadora de *LAMP2*, caracterizada pela perda de 7 nucleotídeos entre as posições 645 a 651.²² Além disso, outra variante encontrada foi uma hemizigótica, c.35C>A (pSer12*), em *LAMP2*, ambas com envolvimento cardíaco exclusivo, o que reforça a importância da realização do teste genético.²³

Painéis de testes genéticos recomendados

A maioria dos casos relatados de doença de Danon está associada a variantes *nonsense*, *frameshift*, *splicing* e *small indel* detectadas no gene *LAMP2*, respondendo por aproximadamente 95% de todas as variantes patogênicas e provavelmente patogênicas detectadas. Um painel de sequenciamento multigênico de última geração é a regra quando a apresentação da doença de um indivíduo é atípica, especialmente quando se apresenta com cardiomiopatia hipertrófica isolada com < 15 anos de idade.¹⁹⁻²¹ A inclusão de outras causas comuns de cardiomiopatia hipertrófica, como genes de sarcômero (por exemplo, *MYH7*, *MYBPC3*, *TNNI2*, *TNNI3*) e genocópias sindrômicas de cardiomiopatia hipertrófica é uma prática comum, especialmente se os critérios de diagnóstico não forem definitivamente atendidos em um indivíduo afetado.

Tratamento

O tratamento da doença de Danon é focado principalmente nas manifestações cardíacas. Um dispositivo de assistência ventricular esquerda pode ser implantado para o débito cardíaco ou como ponte para o transplante e um cardiodesfibrilador para evitar morte cardíaca súbita por taquicardia ventricular.^{21,24} A sobrevida do enxerto em cinco anos para pacientes do sexo masculino e feminino é relativamente alta, tornando o transplante cardíaco uma opção de tratamento eficaz.^{21,25} A ablação do foco arritmogênico pode ser considerada em pacientes com pré-excitação cardíaca e arritmia ventricular. Não há tratamento específico para fraqueza muscular, mas a fisioterapia deve ser tentada e pode se tornar benéfica. Da mesma forma, intervenções de suporte para atraso no desenvolvimento/deficiência intelectual, retinopatia ou manifestações neuropsiquiátricas devem ser oferecidas.^{21,24}

Perspectivas futuras

A doença de Danon que possui alta penetrância, apresenta evolução maligna, rapidamente progressiva para hipertrofia ventricular maciça, insuficiência cardíaca, transplante cardíaco ou morte súbita nas décadas iniciais de vida, especialmente em portadores da variante do sexo masculino.²⁶

Dessa forma, a terapia gênica, que começa a ser uma possibilidade de tratamento de precisão para algumas cardiomiopatias, traz a esperança de ser um tratamento que possa mudar a história natural de cardiomiopatias

genéticas que, na ausência de terapia específica, possuem um prognóstico sombrio.

Recentemente foi publicado um estudo de fase I que avaliou a segurança e eficácia de uma dose única de *RP-A501*, um vírus adenoassociado recombinante sorotipo 9 (AAV9) carregando o transgene *LAMP2B* de comprimento total, em uma amostra de 7 pacientes adultos e pediátricos.²⁷ A análise de eficácia após um seguimento entre 24 a 54 meses mostrou melhora sintomática em biomarcadores e parâmetros de imagem ao ecocardiograma e ressonância magnética cardíaca.²⁷ A maioria dos efeitos adversos foram leves ou moderados e considerado pelos investigadores como não relacionados à terapia infundida. Um estudo multicêntrico de fase 2 encontra-se em andamento (ClinicalTrials.gov número, NCT06092034).

Conclusões

A doença de Danon é uma condição genética rara, com manifestações clínicas predominantemente cardíacas, musculares e neurológicas, causada por mutações no gene *LAMP2*. Embora os homens apresentem formas mais graves e precoces, as mulheres podem desenvolver sintomas de forma mais tardia e heterogênea. O diagnóstico precoce, por meio de testes genéticos e exames complementares, é essencial para o manejo adequado e para o acompanhamento familiar. O tratamento visa principalmente a gestão das complicações cardíacas, com o transplante cardíaco sendo uma opção eficaz para pacientes com IC avançada, bem como a fisioterapia motora e o acompanhamento psicológico. O acompanhamento contínuo é fundamental para melhorar a qualidade de vida e otimizar os resultados clínicos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: Romero CE, Fernandes F, Mesquita ET, Nunes F; Obtenção de dados: Romero CE, Fernandes F, Nunes F; Análise e interpretação dos dados: Romero CE.

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

- Shalata A, Bar-Shai M, Hadid Y, Mahroum M, Mintz H, Shalata ZE, et al. Danon Disease: Entire LAMP2 Gene Deletion with Unusual Clinical Presentation-Case Report and Review of the Literature. *Genes*. 2023;14(8):1539. doi: 10.3390/genes14081539.
- Alcalai R, Arad M, Wakimoto H, Yadin D, Gorham J, Wang L, et al. LAMP2 Cardiomyopathy: Consequences of Impaired Autophagy in the Heart. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(17):e018829. doi: 10.1161/JAHA.120.018829.
- D'Souza RS, Law L. Danon Disease. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2025.
- Charron P, Villard E, Sébillon P, Laforêt P, Maisonneuve T, Duboscq-Bidot L, et al. Danon's Disease as a Cause of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Systematic Survey. *Heart*. 2004;90(8):842-6. doi: 10.1136/hrt.2003.029504.
- Arad M, Maron BJ, Gorham JM, Johnson WH Jr, Saul JP, Perez-Atayde AR, et al. Glycogen Storage Diseases Presenting as Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2005;352(4):362-72. doi: 10.1056/NEJMoa033349.
- Yang Z, McMahon CJ, Smith LR, Bersola J, Adesina AM, Breinholt JP, et al. Danon Disease as an Underrecognized Cause of Hypertrophic Cardiomyopathy in Children. *Circulation*. 2005;112(11):1612-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.546481.
- Fu L, Luo S, Cai S, Hong W, Guo Y, Wu J, et al. Identification of LAMP2 Mutations in Early-Onset Danon Disease with Hypertrophic Cardiomyopathy by Targeted Next-Generation Sequencing. *Am J Cardiol*. 2016;118(6):888-94. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.06.037.
- Hashem SI, Perry CN, Bauer M, Han S, Clegg SD, Ouyang K, et al. Brief Report: Oxidative Stress Mediates Cardiomyocyte Apoptosis in a Human Model of Danon Disease and Heart Failure. *Stem Cells*. 2015;33(7):2343-50. doi: 10.1002/stem.2015.
- Brambatti M, Caspi O, Maolo A, Koshi E, Greenberg B, Taylor MRG, et al. Danon Disease: Gender Differences in Presentation and Outcomes. *Int J Cardiol*. 2019;286:92-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.01.020.
- Leone O, Pieroni M, Rapezzi C, Olivetto I. The Spectrum of Myocarditis: From Pathology to the Clinics. *Virchows Arch*. 2019;475(3):279-301. doi: 10.1007/s00428-019-02615-8.
- Campuzano O, Fernández-Falgueras A, Sarquella-Brugada G, Sanchez O, Cesar S, Mademont I, et al. A Genetically Vulnerable Myocardium May Predispose to Myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(25):2913-4. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.049.
- Popa MA, Klingel K, Hadamitzky M, Deisenhofer I, Hessling G. An Unusual Case of Severe Myocarditis in a Genetic Cardiomyopathy: A Case Report. *Eur Heart J Case Rep*. 2020;4(4):1-7. doi: 10.1093/ehjcr/ytaa124.
- Angulo-Lara B, Garrido-González R, Antón CS, Oteo-Domínguez JF, Segovia-Cubero J, Domínguez F. Danon Disease Presenting as Eosinophilic Myocarditis: Key Role of Endomyocardial Biopsy. *JACC Case Rep*. 2023;11:101765. doi: 10.1016/j.jaccas.2023.101765.
- Balmer C, Ballhausen D, Bosshard NU, Steinmann B, Boltshauser E, Bauersfeld U, et al. Familial X-Linked Cardiomyopathy (Danon Disease): Diagnostic Confirmation by Mutation Analysis of the LAMP2 gene. *Eur J Pediatr*. 2005;164(8):509-14. doi: 10.1007/s00431-005-1678-z.
- Sugie K, Yamamoto A, Murayama K, Oh SJ, Takahashi M, Mora M, et al. Clinicopathological Features of Genetically Confirmed Danon Disease. *Neurology*. 2002;58(12):1773-8. doi: 10.1212/wnl.58.12.1773.
- 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.
- Nucifora G, Miani D, Piccoli G, Proclemer A. Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Danon Disease. *Cardiology*. 2012;121(1):27-30. doi: 10.1159/000336448.
- Hanneman K. Cardiac MRI in Danon Disease: Sex-Specific Differences and Characteristic Imaging Findings. *Radiology*. 2021;299(2):312. doi: 10.1148/radiol.2021210249.
- Hong KN, Eshraghian EA, Arad M, Argirò A, Brambatti M, Bui Q, et al. International Consensus on Differential Diagnosis and Management of Patients with Danon Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(16):1628-47. doi: 10.1016/j.jacc.2023.08.014.
- Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):3022-55. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.044.
- Majer F, Piherova L, Reboun M, Stara V, Pelak O, Norambuena P, et al. LAMP2 Exon-Copy Number Variations in Danon Disease Heterozygote Female Proband: Infrequent or Underdetected? *Am J Med Genet A*. 2018;176(11):2430-4. doi: 10.1002/ajmg.a.40430.
- Guerra EC, Beutelspacher-Fernandez K, Silva-Estrada JA, Santa-Ana-Bayona MJ, Martinez-Dominguez P, Agredano-Chavez CP, et al. Danon Disease in a 14-Year-Old: An Exclusively Cardiac Phenotype. *JACC Case Rep*. 2024;29(19):102603. doi: 10.1016/j.jaccas.2024.102603.
- Sun YQ, Lv Q, Chen D, Da Y, Zhao XY, Dong JZ. A Case Study and Literature Review of the Diagnosis of Danon Disease in Patients Presenting Only with Severe Cardiac Symptoms. *Pharmgenomics Pers Med*. 2023;16:767-75. doi: 10.2147/PGPM.S392800.
- Stack-Pyle TJ, Shah J, Stack L, Arcara V. Dilated Cardiomyopathy and Systolic Heart Failure in a Female Patient with Danon Disease. *Cureus*. 2022;14(10):e30803. doi: 10.7759/cureus.30803.
- Hong KN, Battikha C, John S, Lin A, Bui QM, Brambatti M, et al. Cardiac Transplantation in Danon Disease. *J Card Fail*. 2022;28(4):664-9. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.11.007.
- Pieroni M, Ciabatti M, Saletti E, Tavanti V, Santangeli P, Martinese L, et al. Beyond Sarcomeric Hypertrophic Cardiomyopathy: How to Diagnose and Manage Phenocopies. *Curr Cardiol Rep*. 2022;24(11):1567-85. doi: 10.1007/s11886-022-01778-2.
- Greenberg B, Taylor M, Adler E, Colan S, Ricks D, Yarabe P, et al. Phase 1 Study of AAV9.LAMP2B Gene Therapy in Danon Disease. *N Engl J Med*. 2024. doi: 10.1056/NEJMoa2412392. Epub ahead of print.

