

COMENTÁRIO EDITORIAL

Hereditariedade na miocardiopatia não compactada: “quem sai aos seus não degenera”*

Nuno Cardim, MD¹

A miocardiopatia não compactada (MNC) caracteriza-se morfológicamente por uma camada de endocárdio não compactado (NC), com hipertrabeculação excessiva, associada a recessos profundos que comunicam com a cavidade ventricular esquerda (sem comunicação com a circulação coronária), apresentando esta camada mais do dobro da espessura que a do epicárdio não compactado adjacente^{1,2}.

A prevalência de MNC é desconhecida, pois a variabilidade dos seus fenótipos, nomeadamente e a sua coexistência com miocardiopatia dilatada (MD) e com miocardiopatia hipertrófica (MH), dificulta a sua correta identificação e classificação. Uma noção fundamental é que existem três grandes fenótipos morfológicos da doença, que devem ser sempre descritos: MNC com MD (o fenótipo mais frequente), MNC isolada e MNC com MH (o fenótipo mais raro). Pelo mesmo motivo existem, a nível mundial (incluindo os países de língua portuguesa), numerosas lacunas de conhecimento por preencher. Uma destas lacunas diz respeito ao rastreio familiar da doença, de papel bem definido em outras miocardiopatias (sendo paradigmática a miocardiopatia hipertrófica), mas ainda obscuro na MNC³.

Neste artigo do JACC⁴, elaborado por autores holandeses, os autores visaram, com base no fenótipo de doentes-índice com MNC, tentar prever não só o fenótipo mas também o prognóstico (MACE, *major adverse cardiac events*) dos respectivos familiares. As grandes conclusões do trabalho foram que os diferentes fenótipos destes doentes-índice com MNC apresentam perfis genéticos e características clínicas distintas, que podem prever o fenótipo dos familiares e o seu prognóstico. Assim:

- Se o doente-índice tem fenótipo de MNC isolada (36% dos doentes-índice, mutação mais frequente na

cabeça da betamiosina, geralmente com menor disfunção ventricular e melhor prognóstico cardiovascular), muitos familiares apresentam igual fenótipo e idêntico prognóstico.

- Se o doente-índice apresenta MNC com MD (59% dos doentes-índice, mutações mais comuns na cauda da betamiosina e na troponina T, geralmente com maior disfunção ventricular e pior prognóstico cardiovascular), um número importante de familiares apresentam-se com fenótipo de MD, sem MNC, mas com idêntico prognóstico cardiovascular adverso.
- Se o doente-índice revela MNC com MH (5% dos doentes-índice, mutação mais comum na proteína C que liga a miosina, PCLM) os seus familiares apresentam frequentemente MH, sem MNC.

O trabalho e o artigo é complexo, com muitos dados e muita informação, sendo fundamental dele extrair as suas principais mensagens que possam ter impacto na prática clínica. Elas são: 1) O doente-índice com MNC deve ser corretamente caracterizado fenotipicamente em termos de morfologia e função por métodos de imagem (MNC isolada, MNC+MD, MNC+MH); 2) O fenótipo do doente-índice é útil na predição do fenótipo dos familiares, o que tem impacto no rastreio familiar e eventualmente no aconselhamento familiar; 3) O fenótipo MD+MNC apresenta o pior prognóstico quer no doente-índice quer nos seus familiares (*versus* MNC isolada, com melhor prognóstico no doente índice e respectiva família); 4) O *screening* clínico familiar, efectuado por métodos de imagem, deve ser efectuado mesmo em familiares de doente-índice com teste genético negativo, pois este facto não exclui doença familiar⁴.

Para lá destas mensagens claras e com interesse prático, o trabalho chama ainda a atenção para outros

¹Coordenador do Departamento de Imagiologia Cardíaca e Coordenador do Centro de Miocardiopatia Hipertrófica, Hospital da Luz, Lisboa.

*Provérbio/ditado popular português.

aspectos e questões por resolver na MNC: um aspecto particularmente intrigante tem a ver com o facto de os familiares de doentes índice com MNC+ MD e de MNC+ MH apresentarem apenas frequentemente só MD ou apenas MH, isto é, os familiares parecem “perder” a hipertrabeculação e a não compactação que existia nos seus progenitores. Embora este achado possa ser interpretado como consequência do diagnóstico precoce feito através do rastreio, vindo a hipertrabeculação a desenvolver-se posteriormente, este raciocínio conduz-nos uma vez mais a uma questão básica e essencial e não completamente esclarecida na história natural da doença - será a hipertrabeculação e não compactação da MNC de origem genética (no contexto de interrupção da compactação miocárdica fisiológica na vida embrionária) ou, pelo contrário, será ela adquirida (no contexto de pré-carga aumentada)?^{5,6}

Um outro aspeto particularmente interessante do trabalho e que também levanta questões complexas tem a ver com as mutações causadoras de doença nos

diferentes fenótipos, estando as mutações da cadeia pesada da betamiosina associadas a MNC isolada e MNC+MD, não sendo uma causa frequente de MNC+ MH (neste caso as mutações no gene da PCLM são as mais frequentemente implicadas)^{3,4}.

Para concluir, uma palavra final de cuidado, bom senso e maturidade. Este é um trabalho muito importante, com resultados práticos interessantes, mas muito complexos e por vezes de difícil interpretação, que devem ser encarados como meramente indicativos e provisórios. Deste modo, o clínico deve consciencializar-se de que deve evitar as generalizações, pois as exceções são frequentes. O estudo genético e as correlações genótipo-fenótipo nas miocardiopatias desempenham um papel importante e com lugar bem definido e crescente, mas o “ruído” da genética e destas correlações ainda é importante, em particular numa miocardiopatia tão “ruidosa”, complexa e controversa (mas também fascinante) como a MNC, na qual “quem sai aos seus não degenera”.

REFERÊNCIAS

1. Ikeda U, Minamisawa M, Koyama J. Isolated left ventricular non-compaction cardiomyopathy in adults. *J Cardiol* 2015;65:91-97.
2. Toste A, Cardim N. Compacting knowledge in left ventricular non-compaction. *Rev Port Cardiol*. 2016;35:523-4.
3. van Waning J, Caliskan K, Hoedemaekers YM, et al. Genetics, clinical features, and long-term outcome of noncompaction cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71:711-22.
4. van Waning J, Caliskan K, Michels M, et al. Cardiac phenotypes, genetics, and risks in familial noncompaction cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73:1601-11.
5. Oechslin E, Klaassen S. Left Ventricular Noncompaction: Phenotype in an Integrated Model of Cardiomyopathy? *J Am Coll Cardiol* 2019; 73:1612-5.
6. Thavendiranathan P, Dahiya A, Phelan D, Desai MY, Tang WH. Isolated left ventricular non-compaction controversies in diagnostic criteria, adverse outcomes and management. *Heart* 2013;99:681-9