

Diagnóstico da cardiomiopatia na distrofia muscular progressiva por ressonância magnética cardiovascular – correlação com tratamento, prognóstico e preditores genéticos.

MARLY CONCEIÇÃO SILVA

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Rochitte

Programa de Cardiologia

Resumo

Silva MC. *Diagnóstico da cardiomiopatia na distrofia muscular progressiva por ressonância magnética cardiovascular – correlação com tratamento, prognóstico e preditores genéticos* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

Introdução: Distrofia muscular progressiva nas formas de Duchenne (DMD) e Becker (DMB) são doenças caracterizadas por progressiva degeneração musculoesquelética e substituição por tecido fibrogorduroso. O envolvimento cardíaco está presente em 80% dos pacientes, apresenta curso clínico silencioso e é diagnosticado tardiamente pelos métodos tradicionais. **Objetivos:** **1.** Investigar a progressão da fibrose miocárdica pela ressonância magnética cardíaca (RMC), em ensaio clínico randomizado para tratamento ou não com IECA, de pacientes com DMD e DMB e fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) preservada, por um período de 02 anos. **2.** Investigar se há mutações genéticas específicas que sejam preditoras do acometimento miocárdico diagnosticado pela RMC. **3.** Comparar os achados do ECG, radiografia de tórax e ecocardiograma com os da RMC. **Métodos:** Entre 1/6/2009 e 1/6/2012 foram incluídos 76 pacientes com diagnóstico de DMD e DMB. Todos os pacientes realizaram duas RMCs com intervalo médio de $2,05 \pm 0,11$ anos, com técnicas de cine ressonância para avaliação da função ventricular e realce tardio miocárdico para avaliação da fibrose miocárdica. A fibrose miocárdica foi

quantificada por software específico para obtenção do percentual da massa de fibrose do VE com análise semi automática, utilizando os desvios padrões da média dos valores de intensidade do sinal do miocárdio normal. Os valores acima de 5 desvios padrões da média do miocárdio normal foram considerados como fibrose miocárdica. Os 42 pacientes com fibrose miocárdica e FEVE normal foram randomizado em 2 grupos, com 21 deles recebendo tratamento com IECA e 21 sem qualquer tratamento para cardiomiopatia. Após 2 anos, novas RMCs foram realizadas para avaliar a evolução da fibrose e a FEVE. **Resultados:** Notou-se fibrose miocárdica em 72,3% dos pacientes, sendo que 55,6 % não apresentavam disfunção sistólica. Verificou-se uma correlação positiva significativa entre idade e percentual de fibrose na RMC basal ($r=0,338$, $p=0,014$) e seguimento ($r=0,315$, $p=0,006$). Os pacientes randomizados e tratados com IECA apresentaram menor evolução do percentual de fibrose do que os randomizados não tratados ($3,1\pm 7,4\%$ versus $10,0\pm 6,2\%$ respectivamente, $p=0,001$). Na análise linear multivariada, verificamos que pertencer ao grupo tratado diminui a progressão do percentual de fibrose ($y=-4,51x+29,63$ ajustado por idade, CK e percentual de fibrose basal, $p=0,039$) e indica uma tendência de menor probabilidade de apresentar fração de ejeção do VE $< 50\%$ na RMC seguimento (OR= 3,18, $p= 0,102$, por regressão logística). Os pacientes com mutação nos exons menores que 45 do gene da distrofina apresentaram maior percentual de fibrose que os com mutação dos exons maiores ou iguais ao 45 na RMC basal ($27,9\pm 18,4\%$ versus $12,1\pm 13,4\%$, respectivamente, $p=0,006$) e seguimento ($33,1\pm 21,1\%$ versus $18,8\pm 16,9\%$, respectivamente, $p=0,024$). A avaliação conjunta por métodos tradicionais (radiografia de tórax, ECG e ecocardiografia) apresentou baixa sensibilidade de 47,3% e valor preditivo negativo de 34,1% para o diagnóstico do envolvimento cardíaco na DMD e DMB, em pacientes com FEVE normal e fibrose miocárdica na RMC. **Conclusões:** O ensaio clínico randomizado, por um período de 2 anos, em pacientes com DMD e DMB, com fibrose miocárdica diagnosticada pela RMC e FEVE preservada, demonstrou significativa maior progressão da fibrose miocárdica nos pacientes que não fizeram uso de IECA. Existe uma correlação significativa entre o local de mutação no gene da distrofina e o acometimento cardíaco. O ECG, o eco e radiografia de tórax apresentaram

baixa sensibilidade e baixo valor preditivo negativo para detecção do envolvimento cardíaco precoce nos pacientes com DMD e DMB.

Descritores: Distrofia muscular de Duchenne/fisiopatologia; Distrofia muscular de Duchenne/complicações; Mutação/genética; Creatina quinase; Cardiomiopatias/diagnóstico; Cardiomiopatias/fisiopatologia; Cardiomiopatias/etiologia; Imagem por ressonância magnética; Função ventricular; Miocárdio/patologia; Fibrose/diagnóstico; Inibidores da enzima conversora da angiotensina