



COMENTÁRIO EDITORIAL

Enigmas diagnósticos na miocardiopatia hipertrófica – qual o significado do realce tardio obtido por ressonância magnética?



Diagnostic questions in hypertrophic cardiomyopathy: What is the significance of late enhancement on cardiac magnetic resonance?

Ana G. Almeida^{a,b}

^a Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, FMUL, CCUL, Lisboa, Portugal

^b Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar de Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

Disponível na Internet a 6 de junho de 2014

A ecocardiografia permanece a modalidade de primeira linha para o diagnóstico da miocardiopatia hipertrófica (MCH). Contudo, a ressonância magnética cardiovascular (RMC) tem vindo a assumir progressivamente papel relevante na caracterização das suas manifestações fenotípicas, consequência da elevada resolução espacial, ausência de limitação de janela e capacidade de informação tecidual, expressando o que tem sido designado como caracterização histológica *in vivo*¹. Em particular na MCH, permite obter informação fiável sobre aspetos em que a ecocardiografia se pode apresentar insuficiente, como a espessura dos segmentos ventriculares ou a deteção de aneurismas apicais, que têm importância prognóstica, assim como avaliar o grau de regurgitação e anomalias do seu aparelho subvalvular mitral. A sequência de realce tardio (RT) após contraste paramagnético é uma das áreas de maior interesse, encontrando-se validada para a deteção e quantificação da necrose miocárdica², mas oferecendo também importante informação na caracterização das doenças do miocárdio, nomeadamente através dos seus padrões e de distribuição segmentar³.

Na MCH, o seu valor tem sido objeto de intenso debate. Na realidade, a fibrose miocárdica que ocorre na MCH e

constitui uma sua alteração paradigmática, é histopatologicamente difusa, quer na sua forma intersticial quer na de substituição, sendo considerada um substrato subjacente à gênese de taquiarritmias e de morte súbita, complicação que, embora pouco frequente entre a população global de doentes com MCH, atinge subgrupos ainda incompletamente identificados⁴. De facto, os marcadores de risco atualmente propostos têm uma acuidade ainda imprecisa no que respeita à identificação dos doentes em risco de morte súbita^{4,5}.

O RT identificado pela RMC na MCH, expressando fundamentalmente uma distribuição focal da fibrose, e que apresenta variados e múltiplos padrões, encontra elevada prevalência na população de doentes, descrita com valores de 56-67%, de acordo com grandes séries publicadas⁶⁻⁸, estando também presente em alguns portadores da mutação. Não constituindo a presença de RT um dos critérios de risco propostos na atualidade como marcadores de risco de morte súbita, é, contudo, aceite como modificador potencial de risco, sobretudo se observado em extensas áreas do miocárdio⁴. Qual a evidência disponível no que respeita ao significado e ao impacto clínico do RT na MCH?

Em primeiro lugar, a sua validade como expressão da fibrose. O RT foi inicialmente validado em estudo histopatológico *post-mortem*, de um doente com MCH em fase de *end-stage*, que revelava extensas áreas de fibrose por estudo histológico, observando-se que o contraste se distribuía

DOI do artigo original:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2013.10.005>

Correio eletrónico: anagalmeida@gmail.com

<http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2014.03.001>

0870-2551/© 2014 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

nas áreas de fibrose e aumento do colagénio, com uma aproximação evidente entre a imagem de RMC e a histológica. Contudo, este caso com grave disfunção ventricular não era representativo da maioria dos doentes presentes na clínica⁹. A caracterização dos mecanismos histológicos precisos subjacentes ao RT observado em doentes com função preservada foi posteriormente dificultada pela ausência de MCH em modelo animal. Recentemente, Moravsky et al., utilizando material miocárdico proveniente de miectomia em doentes com MCH obstrutiva, revelou que o RT reflete com fiabilidade a fibrose miocárdica total¹⁰, quando usados métodos apropriados de análise, sendo, contudo, ainda a avaliação insuficiente para separar a fibrose de substituição da intersticial (com expansão da matriz extracelular), que alguns estudos sugerem terem diferentes implicações na gênese das arritmias. É de salientar as dificuldades potenciais que se colocam à utilização do RT na caracterização da fibrose miocárdica da MCH, nomeadamente não só o facto de esta situação evidenciar os dois tipos de fibrose, como já mencionado, mas também o facto de apresentar áreas de deposição focal do contraste, junto de outras em que a distribuição se faz difusamente, ultrapassando os limites da resolução da RMC.

Já no que respeita ao significado clínico, estudos iniciais revelaram que o RT se encontra ligado ao substrato eletrofisiológico, associando-se a sua presença à ocorrência de arritmias ventriculares na eletrocardiografia de Holter¹¹. Contudo, a relação com o prognóstico tem-se revelado controversa. A presença de RT associou-se a risco acrescido de morte em dois grandes estudos de doentes assintomáticos ou pouco sintomáticos. Bruder et al. encontraram risco independente de morte súbita, que foi superior ao dos fatores clássicos⁶. Já num estudo de O'Hanlon et al., a presença de RT apenas se relacionou com um *end-point* combinado de desfechos adversos, mas o risco era independente e aumentava com a extensão do RT⁷. A elevada prevalência do RT na MCH, em contraponto à relativa raridade da morte súbita na população em geral, tem intensificado o debate, sendo apontado constituir um marcador insuficientemente preciso para indicar a necessidade de implantação preventiva de CDI.

Num estudo recente envolvendo 1300 doentes com MCH, Chan et al. não encontraram relação entre a presença de RT e insuficiência cardíaca, mortalidade cardiovascular ou morte súbita. Contudo, a extensão de RT relacionou-se de forma linear com os mesmos indicadores prognósticos e constituiu variável independente de morte súbita, mesmo após controlo para os marcadores de risco clássicos. A massa de RT $\geq 15\%$ da massa miocárdica associou-se a um risco três vezes superior de morte súbita. Estes achados abrem portas à possibilidade de reclassificação do risco arritmogénico, expresso na extensão da fibrose miocárdica¹².

De ressaltar que outros trabalhos sugeriram não se relacionar a extensão do RT diretamente com o grau de disfunção ventricular, podendo ocorrer graus semelhantes em ventrículos com função ventricular no limite e nos que apresentam disfunção grave, em fase de *end-stage*¹³.

No presente trabalho de Caetano et al.¹⁴, publicado neste número da RPC, apesar das questões limitativas decorrentes da dimensão da amostra, do recrutamento de conveniência da população (com os viés relativos à referência para RMC), da idade mais avançada dos doentes relativamente

a outras séries (com possíveis comorbidades associadas) e a sua relativa heterogeneidade, a presença de RT associou-se a formas hemodinâmicas e morfológicas mais expressivas ou avançadas, assim como a fatores de risco clássicos, o que vai ao encontro da convicção atual expressa em trabalhos de larga expressão populacional de que a fibrose focal, identificada pelo RT por RMC, tem importância clínica.

É possível que os novos métodos de estudo da fibrose pela RMC, ao tornar possível mapear e potencialmente quantificar a fibrose difusamente distribuída¹⁵, possam acrescentar elementos com valor prognóstico acrescido, participando na compreensão dos mecanismos e na decisão clínica mais rigorosa e individualizada.

Estas perspectivas sugerem novos caminhos da investigação desta entidade ainda enigmática, que traz desafios estimulantes e para a qual se esperam respostas inovadoras em áreas que vão da genética à biologia celular e à interação ambiental na sua relação com o fenótipo clínico e o prognóstico.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Friedrich M. Tissue characterization of acute myocardial infarction and myocarditis by cardiac magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2008;1:652-62.
2. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation*. 1999;100:1992-2002.
3. Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, et al. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2005;26:1461-74.
4. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al., ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis, Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:e212-60.
5. Maron BJ, Spirito P, Shen WK, et al. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA*. 2007;298:405-12.
6. Bruder O, Wagner A, Jensen CJ, et al. Myocardial scar visualized by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts major adverse events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:875-87.
7. O'Hanlon R, Grasso A, Roughton M, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:867-74.
8. Rubinshtein R, Glockner JF, Ommen SR, et al. Characteristics and clinical significance of late gadolinium enhancement by contrast enhanced magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2010;3:51-8.
9. Moon JC, Reed E, Sheppard M, et al. The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:2260-4.
10. Moravsky G, Ofek E, Rakowski H, et al. Myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: accurate reflection of histopathological findings by CMR. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:587-96.
11. Adabag AS, Maron BJ, Appelbaum E, et al. Occurrence and frequency of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy

- in relation to delayed enhancement on cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1369–74.
12. Chan R, Maron BJ, Olivotto I, et al. Prognostic utility of contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy: an international multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:E1570.
 13. Olivotto I, Maron BJ, Appelbaum E, et al. Spectrum and clinical significance of systolic function and myocardial fibrosis assessed by cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2010;106:261–7.
 14. Caetano F, Botelho A, Trigo J, et al. Expressão fenotípica da miocardiopatia hipertrófica e realce tardio na ressonância magnética cardíaca. *Rev Port Cardiol.* 2014;33:261–7.
 15. Puntmann VO, Voigt T, Chen Z, et al. Native T1 mapping in differentiation of normal myocardium from diffuse disease in hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;475–84.