

Resumo

As miocardiopatias compreendem um grupo de patologias nas quais a característica dominante é o envolvimento directo do miocárdio. A miocardiopatia restritiva é a forma menos comum das miocardiopatias e também uma das menos conhecidas. Esta é definida pela Organização Mundial de Saúde como uma doença do miocárdio caracterizada por restrição do enchimento e redução do volume diastólico de um ou ambos os ventrículos, com função sistólica normal ou aproximadamente normal.

A característica fisiopatológica que define a síndrome é o aumento da rigidez das paredes ventriculares, o que causa insuficiência cardíaca por restrição do enchimento diastólico do ventrículo. Nas fases iniciais da síndrome, a função sistólica é habitualmente normal, podendo ocorrer deterioração desta com a progressão da doença.

A forma pura de miocardiopatia restritiva é a miocardiopatia restritiva idiopática, na qual as alterações hemodinâmicas ocorrem sem alterações histológicas específicas. A hemodinâmica restritiva tem sido descrita em muitas outras doenças que afectam o coração, originando uma variedade de fenótipos que são agrupados dentro das miocardiopatias restritivas. O protótipo destas doenças, e também a mais comum, é a amiloidose cardíaca. Esta é uma doença sistémica infiltrativa que pode, por vezes, também afectar o coração, levando a um aumento da rigidez do miocárdio e a uma restrição do enchimento. Outra das doenças que pode também afectar o coração é a doença endomiocárdica eosinofílica. Doenças infiltrativas como a hemocromatose, sarcoidose e esclerodermia, assim como pós-irradiação, poderão também causar miocardiopatia restritiva. O curso clínico é muito variável dependendo da causa subjacente e tratamento, sendo o prognóstico na maioria das vezes pobre.

O diagnóstico diferencial com a pericardite constritiva constitui um desafio diagnóstico clássico de importância clínica significativa, pelas implicações em termos de terapêutica e prognóstico.

O autor propõe-se a realizar um Trabalho Final de 6º ano Médico com vista à atribuição do grau de Mestre no âmbito do Ciclo de estudos do Mestrado Integrado de Medicina na modalidade de Artigo de Revisão, sob o tema: “Miocardiopatia Restritiva”. O trabalho consistirá numa revisão bibliográfica, contemplando aspectos etiopatogénicos, clínicos, diagnósticos, terapêuticos e prognósticos, tendo como base uma pesquisa na literatura publicada sobre o tema até ao momento.

Palavras-chave: Miocardiopatias, Miocardiopatia restritiva, Insuficiência cardíaca diastólica, Pericardite constritiva

Abstract

The cardiomyopathies comprehend a group of pathologies in which the main characteristic is the direct myocardial involvement. The restrictive cardiomyopathy is the least common type of cardiomyopathies and also one of less understood. It is defined by World Health Organization as a myocardial disease characterized by filling restriction and reduction of diastolic volume of one or both ventricles, with normal or near normal systolic function.

The physiopathologic characteristic that defines this syndrome is the increasing of the stiffness of biventricular walls, which causes cardiac failure by restriction of diastolic filling of the ventricle. In the initial phases of the syndrome, the systolic function is usually normal, but that may deteriorate with the progression of the disease.

The purest form of restrictive cardiomyopathy is the idiopathic restrictive cardiomyopathy, in which the hemodynamic alterations occur without specific histological alterations. The restrictive hemodynamic has been described in many other diseases that affect the heart, giving rise to a variety of phenotypes that are grouped in restrictive cardiomyopathies. The prototype of these diseases, and also the most common, is cardiac amyloidosis. This is an infiltrative systemic disease that can sometimes also affect the heart, giving rise to an increase of the myocardial stiffness and to a restrictive filling. Other of the diseases that can also affect the heart is eosinophilic endomyocardial disease. Infiltrative diseases as hemochromatosis, sarcoidosis and sclerodermia, as also post irradiation, may also cause restrictive cardiomyopathy. The clinical course is very variable depending on the underlying cause and treatment, being that the prognosis in the majority of times is poor.

The differential diagnosis with constrictive pericarditis is a classic diagnostic challenge of significant clinic importance, because of its implications in terms of therapy and prognosis.

The author proposes to conduct his Final Work, of the 6th Medical year, with the purpose of receiving his Master's degree in the framework of an Integrated Master's of Medicine, through a Revision Article on "Restrictive Cardiomyopathy". The work will consist on a bibliographic revision which covers etiopathogenic, clinical, therapeutic and prognostic aspects, based on research of the literature that has been published until the present moment.

Keywords: Cardiomyopathies, Restrictive cardiomyopathy, Diastolic cardiac failure, Constrictive Pericarditis.

Índice

Introdução.....	7
Tipos de miocardiopatia restritiva.....	10
Algumas formas específicas de MCR	12
Miocardiopatia restritiva idiopática e familiar	12
Amiloidose.....	17
Outras doenças infiltrativas e de armazenamento	24
Sarcoidose	24
Hemocromatose	29
Doença endomiocárdica	33
Endocardite de Löffler: a síndrome hipereosinofílica	34
Fibrose endomiocárdica	37
Pós-irradiação	43
Fisiopatologia	44
Apresentação clínica	45
Avaliação diagnóstica	46
Meios complementares de diagnóstico	46
Electrocardiograma.....	46
Radiografia do tórax	47
Ecocardiograma	47
Tomografia Computorizada e Ressonância Magnética	49

Cateterismo cardíaco	51
Biópsia endomiocárdica	52
Distinção entre Miocardiopatia restritiva e Pericardite Constrictiva	52
Tratamento	54
Tratamento Sintomático	54
Dispositivos de assistência ventricular	55
Transplante cardíaco	56
Tratamento Específico	56
Amiloidose	56
Sarcoidose	57
Hemocromatose	58
Endocardite de Löffler	59
Fibrose endomiocárdica	59
Prognóstico	60
Bibliografia	62

Introdução

O termo miocardiopatia foi usado pela primeira vez em 1957 por Bridgen [Bridgen (1957)], tendo a primeira definição e tentativa de classificação das miocardiopatias surgido em 1961 [Goodwin *et al.* (1961)]. Nos anos seguintes, várias definições foram propostas. Em 1995, a OMS (Organização Mundial de Saúde) [Richardson *et al.* (1996)] definiu miocardiopatias como um “conjunto de doenças do miocárdio associadas a disfunção cardíaca”, classificando-as em miocardiopatia dilatada, hipertrófica, restritiva e arritmogénica ventricular direita, de acordo com a patofisiologia dominante.

No entanto, na última década, vários avanços nesta área permitiram identificar inúmeras anomalias genéticas associadas ao aparecimento das diferentes formas de miocardiopatias. Tendo por base a importância clínica da identificação da origem genética das miocardiopatias, duas novas propostas de definição e classificação foram publicadas recentemente, uma pela American Heart Association (AHA) [Maron *et al.* (2006)] e outra pela European Society of Cardiology (ESC) [Elliott *et al.* (2008)].

Em 2006, um comité de especialistas da AHA [Maron *et al.* (2006)] define miocardiopatias como um grupo heterogéneo de doenças do miocárdio associadas a disfunção mecânica e/ou eléctrica que normalmente (mas nem sempre) apresentam hipertrofia ou dilatação ventricular inadequadas, e são devidas a uma variedade de causas que frequentemente são genéticas. As miocardiopatias podem estar confinadas ao miocárdio ou fazer parte de doenças sistémicas, levando muitas vezes a morte por causa cardiovascular ou a incapacidade por insuficiência cardíaca progressiva. A AHA divide as miocardiopatias em dois grandes grupos de acordo com o órgão predominantemente envolvido, usando o termo *Primária* para descrever as doenças que apenas ou predominantemente afectam o músculo

cardíaco, e *Secundária* para descrever doenças nas quais a disfunção cardíaca faz parte de uma doença sistêmica.

Em 2008, a ESC [Elliott *et al.* (2008)] propõe uma nova definição e classificação das miocardiopatias, definindo miocardiopatia como uma doença do miocárdio na qual o músculo cardíaco está estruturalmente e funcionalmente anormal, na ausência de doença das artérias coronárias, hipertensão, doença valvular e doença congênita cardíaca suficientes para explicar as anomalias cardíacas observadas. A ESC classifica as miocardiopatias de acordo com os seus fenótipos morfológico e funcional em miocardiopatia hipertrófica, miocardiopatia dilatada, miocardiopatia arritmogénica do ventrículo direito, miocardiopatia restritiva e formas “não classificáveis”. Cada fenótipo é posteriormente subclassificado em *familiar*, quando a miocardiopatia ou outra característica fenotípica atribuída à mesma mutação surge em mais de um membro da mesma família; e *não familiar*, quando esta surge apenas num membro de uma família. Os casos não familiares são subdivididos em *idiopáticos* (sem causa identificada) e *adquiridos* (quando a miocardiopatia resulta de uma complicação da doença e não é uma característica intrínseca da mesma).

A miocardiopatia restritiva (MCR), tema deste trabalho, é a forma menos comum das miocardiopatias e também uma das menos conhecidas. Fora das regiões tropicais, a amiloidose cardíaca é a causa de MCR mais bem estudada. No entanto a fibrose endomiocárdica é endêmica em algumas regiões da África Central, América e Ásia, ocorrendo casos esporádicos por todo o mundo [Kushwaha (2006)]. Um estudo epidemiológico a nível nacional nos hospitais do Japão [Miura *et al.* (2002)] encontrou uma prevalência bruta da miocardiopatia restritiva idiopática (MCRI) de 0,2 por 100 000 habitantes. Entre os 167 pacientes submetidos a transplante cardíaco em Itália, foi diagnosticada MCR em apenas 0,6 % dos pacientes [Aggozzino *et al.* (1999)]. A maioria dos pacientes com MCRI têm idade superior a 60 anos. [Ammash *et al.* (2000)]

A MCR é definida pela OMS [Richardson *et al.* (1996)] como uma doença do miocárdio caracterizada por restrição do enchimento e redução do volume diastólico de um ou ambos os ventrículos, com função sistólica normal ou aproximadamente normal. Para a AHA [Maron *et al.* (2006)], a MCR corresponde a uma forma rara de doença do músculo cardíaco e causa insuficiência cardíaca caracterizada por ventrículos de volume normal ou diminuído associada a dilatação biauricular, espessura normal da parede do ventrículo esquerdo, válvulas auriculoventriculares normais, enchimento ventricular deficiente com fisiologia restritiva, e função sistólica normal ou aproximadamente normal. A ESC [Elliott *et al.* (2008)] define-a como fisiologia ventricular restritiva na presença de volumes diastólicos normais (de um ou ambos os ventrículos), volumes sistólicos normais ou reduzidos, e espessura ventricular normal. As dificuldades em definir MCR devem-se ao facto de a fisiologia ventricular restritiva ser encontrada numa grande variedade de patologias, ocorrendo muitas vezes nos estadios finais das miocardiopatias hipertrófica e dilatada.

A MCR resulta, geralmente, de um aumento da rigidez do miocárdio que faz com que a pressão dentro dos ventrículos suba significativamente com apenas pequenos aumentos de volume. A MCR pode afectar um ou ambos os ventrículos, podendo assim causar sinais e sintomas de insuficiência ventricular direita ou esquerda. Muitas vezes predominam os sinais e sintomas de insuficiência cardíaca direita, com aumento da pressão venosa jugular, edema periférico e ascite. Quando o ventrículo esquerdo é afectado, os doentes apresentam dispneia e evidência de edema pulmonar, geralmente com dimensões cardíacas normais [Kushwaha (2006)]. Sendo assim, o diagnóstico de MCR deve ser tido em conta em pacientes com insuficiência cardíaca severa na presença de sinal de Kussmaul, assim como ventrículos de tamanho normal ou aumentados, aurículas dilatadas e espessamento das paredes ventriculares [Arnold *et al.* (2008)]. A importância de um diagnóstico correcto assenta na distinção entre MCR e pericardite constrictiva, a qual pode apresentar também “fisiologia restritiva”, uma vez

que esta última entidade é muitas vezes passível de ser curada cirurgicamente [Kushwaha (2006)]

Existe uma grande variedade de causas locais e sistêmicas de MCR (Tabela 1), muitas das quais não são comuns na prática clínica. Doenças como a amiloidose são mais comuns e poderão apresentar-se com insuficiência cardíaca congestiva. Na MCRI, as alterações hemodinâmicas ocorrem na ausência de alterações histopatológicas específicas. [Kushwaha (2006)]

Resultados de investigações recentes na área da genética molecular demonstraram que uma proporção substancial de casos de MCR sem doença sistémica associada é causada por mutações em genes de doenças sarcoméricas, genes estes que também têm sido associados a miocárdiotia hipertrófica, miocardiopatia dilatada e a miocardiopatia não compactada. [Mogensen *et al.* (2003), Monserrat *et al.* (2007)]

O autor propõe-se a realizar uma revisão bibliográfica contemplando aspectos etiopatogénicos, clínicos, diagnósticos, terapêuticos e prognósticos da miocardiopatia restritiva, tendo como base uma pesquisa sobre o tema na literatura publicada até ao momento.

Tipos de miocardiopatia restritiva

A forma pura de MCR é a MCRI, na qual as alterações hemodinâmicas ocorrem sem alterações histológicas específicas. A hemodinâmica restritiva tem sido descrita em muitas outras doenças que afectam o coração, originando uma variedade de fenótipos que são agrupados dentro das miocardiopatias restritivas. O protótipo destas doenças, e também a mais comum, é a amiloidose cardíaca. Esta é uma doença sistémica infiltrativa que pode, por

vezes, também afectar o coração, levando a um aumento da rigidez do miocárdio e a uma restrição do enchimento. Outra das doenças que pode também afectar o coração é a doença endomiocárdica eosinofílica. Doenças infiltrativas como a hemocromatose, sarcoidose e esclerodermia, assim como pós-irradiação, poderão também causar MCR. [Nihoyannopoulos *et al.* (2009)]

As MCR podem ser classificadas de acordo com o compartimento cardíaco predominantemente envolvido em MCR do miocárdio e MCR do endomiocárdio. Posteriormente as MCR do miocárdio são subdivididas em formas não-infiltrativas, infiltrativas e doenças de armazenamento [Kushwaha *et al.* (1997)]. Nas doenças *infiltrativas*, o infiltrado localiza-se no interstício (entre as células do miocárdio), como é o caso da amiloidose e da sarcoidose; enquanto que nas *doenças de armazenamento*, os depósitos estão dentro das células, como é o caso da hemocromatose e das doenças de armazenamento do glicogénio [Klein *et al.* (2007)].

Miocárdio	
Não infiltrativas	Miocardíopatia idiopática*
	Miocardíopatia familiar
	Miocardíopatia hipertrófica
	Esclerodermia
	Pseudoxantoma elástico
	Miocardíopatia diabética
Infiltrativas	Amiloidose*
	Sarcoidose*
	Doença de Gaucher
	Doença de Hurler
Doenças de armazenamento	Infiltração por gordura
	Hemocromatose
	Doença de Fabry
	Doenças de armazenamento de glicogénio
Endomiocárdio	
Fibrose Endomiocárdica*	
Endocardite de Löffler: Síndrome hipereosinofílico	
Doença carcinóide do coração	
Tumores metastáticos	
Pós-irradiação*	
Efeitos tóxicos da antraciclina*	
Fármacos que causam encocardite fibrosa (serotonina, metisergide, ergotamina, agentes do mercúrio, bussulfam)	

Tabela 1 Classificação dos tipos de miocardíopatia restritiva de acordo com a causa.

[Adaptado de: Kushwaha *et al.* (1997)]

* Causas mais frequentes na prática clínica.

Algumas formas específicas de MCR

Miocardiomatia restritiva idiopática e familiar

A MCRI foi pela primeira vez descrita por Benotti *et al.* (1980), que descreveu nove pacientes com insuficiência cardíaca, pressões de enchimento ventricular direita e esquerda elevadas, função sistólica normal, e traçado hemodinâmico em “raiz quadrada”. Alguns investigadores descreveram resultados semelhantes usando apenas critérios hemodinâmicos. Alguns estudos excluíram pacientes com hipertrofia e outros não apresentaram o padrão de “raiz quadrada” em todos os pacientes. Deste modo, não existe consenso quanto ao padrão de enchimento diastólico e ao grau de hipertrofia ventricular característicos desta patologia. [Klein *et al.* (2007)]

Apesar de a MCRI não ser reconhecida como tendo uma predisposição familiar, foram documentados vários casos em famílias pequenas. Os fenótipos foram variáveis, podendo tanto ter padrões de hereditariedade autossômica dominante como recessiva. Várias mutações *missense* no gene da troponina I cardíaca humana (uma das causas genéticas da miocardiopatia hipertrófica) têm sido documentadas como causa de MCR. Adicionalmente, um grupo heterogêneo de doenças autossômicas dominantes está causalmente relacionado com o gene da desmina (DES, localizado no cromossoma 2q35). Estas miopatias relacionadas com a desmina são caracterizadas por miopatia esquelética e anomalias da condução cardíaca com acumulação de depósitos de desmina no músculo esquelético e cardíaco. A MCR é uma manifestação relativamente incomum da miopatia relacionada com desmina, podendo mutações no gene DES causar também miocardiopatia dilatada. [Hess *et al.* (2009)]

A patogênese do espessamento ventricular poderá ser secundária a anomalias dos miócitos incluindo anormalidades do transporte do cálcio, acumulação de desmina (que é um

componente do citosqueleto), e desarranjo das miofibrilhas; assim como alterações da matriz extracelular, incluindo a proliferação das fibras de colagénio e elementos elásticos. Como já foi mencionado, acredita-se que o padrão de enchimento restritivo não seja um critério absoluto para o diagnóstico. No entanto, deverão existir alterações do enchimento diastólico, quer relaxamento restritivo ou anormal, documentada por ecocardiograma com Doppler ou pressões de enchimento anormais no cateterismo cardíaco. [Klein *et al.* (2007)]

Poderão haver diferenças na MCRI nas crianças quando comparada com os adultos. Na infância, a MCRI foi estimada em 2-5% das miocardiopatias pediátricas, tendo um pior prognóstico, com uma sobrevida média de 2 a 5 anos. [Russo *et al.* (2005)]

Em adultos o decurso clínico é mais variável, sendo mais comum em mulheres mais velhas do que em homens (numa proporção de mulheres/homens de 1,5:1) e vários pequenos estudos sugerem um decurso clínico mais prolongado. [Ammash *et al.* (2000)]

Os sintomas mais comuns nos pacientes com MCRI são dispneia e edema, podendo alguns pacientes referir dor torácica atípica. A maioria dos pacientes encontra-se na classe funcional de NYHA de I ou II. Ao exame físico, os sinais mais comuns são a distensão venosa jugular, sopros sistólicos de insuficiência mitral e/ou tricúspide. Outros achados físicos, especialmente nos estádios avançados, incluem congestão pulmonar, hepatomegália, ascite e edema. Nos pacientes com MCRI, o electrocardiograma (ECG) é invariavelmente anormal, mas é não específico. O ritmo predominante é a fibrilhação auricular com batimentos prematuros e atrasos de condução. A radiografia do tórax pode ser quase normal nos estádios iniciais de MCRI. No entanto, os pacientes sintomáticos apresentam cardiomegália moderada a severa na radiografia do tórax devido à dilatação biauricular, congestão venosa pulmonar e derrames pleurais. [Ammash *et al.* (2000)]

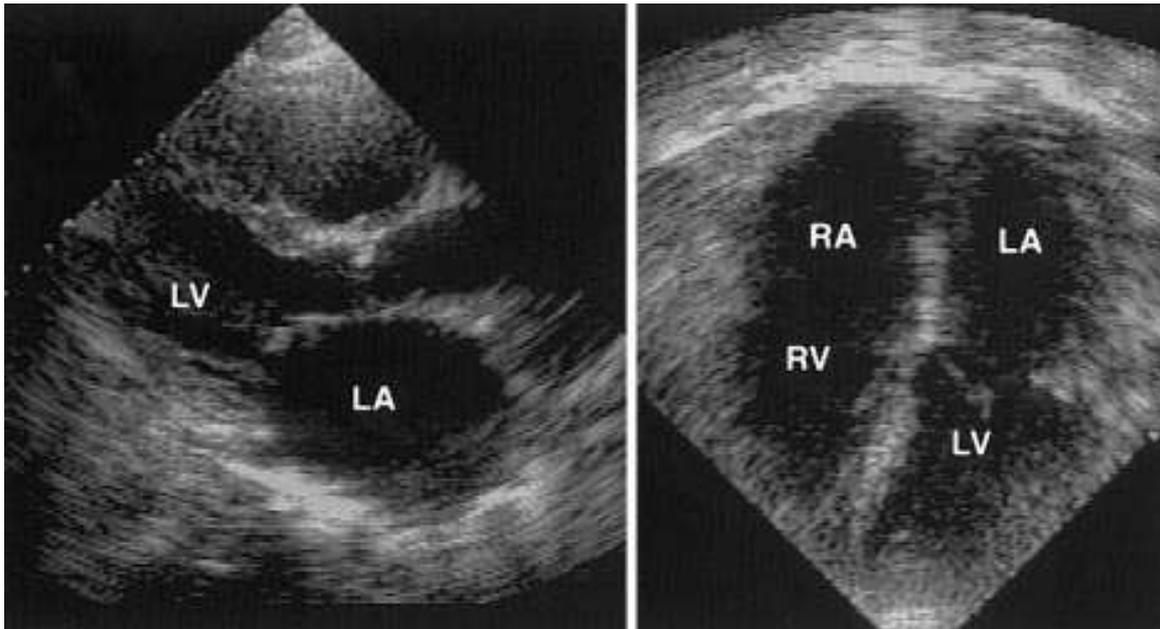


Fig. 1 Características morfológicas ecocardiográficas típicas de MCRI por ecocardiograma transtorácico. Notar os ventrículos não dilatados e não hipertrofiados com aurículas dilatadas. Esquerda, plano paraesternal eixo longo; direita, plano apical de 4 câmaras. LA, auricular esquerda; LV, ventrículo esquerdo; RA, aurícula direita; e RV, ventrículo direito. [Adaptado de Ammash *et al.* (2000)]

O cateterismo cardíaco e/ou ecocardiograma e biópsia do endomiocárdio devem ser realizados para fazer o diagnóstico. O ecocardiograma dos pacientes com MCRI é caracterizado morfológicamente por ventrículos não dilatados, não hipertrofiados (espessura ventricular normal) com dilatação biauricular (Fig. 1), sendo este último o reflexo do aumento das pressões de enchimento ventricular e auricular. A função sistólica ventricular está preservada na maioria dos pacientes, sendo comum a insuficiência mitral e tricúspide moderada a severa. O padrão de enchimento restritivo típico poderá ser reconhecido no ecocardiograma com Doppler pelo aumento da velocidade enchimento diastólico precoce (E), aumento do ratio de enchimento precoce a tardio ($E/A > 2$), e encurtamento do tempo de desaceleração (tipicamente $< 150\text{ms}$) (Fig. 2). [Ammash *et al.* (2000)]

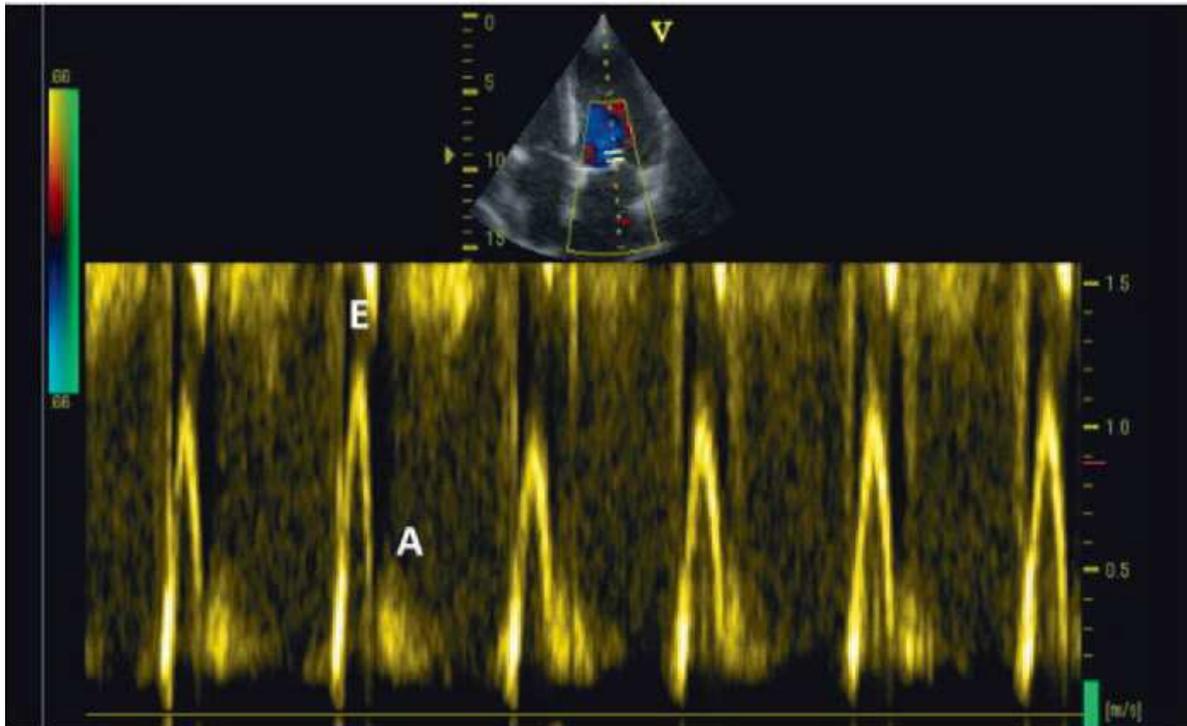


Fig. 2 Achados restritivos típicos no ecocardiograma com Doppler, incluindo aumento do ratio E/A (2,1), diminuição do tempo de desaceleração - E (90 ms) e diminuição do tempo de relaxamento isovolumétrico (40 ms). A, enchimento diastólico tardio; E, enchimento diastólico precoce. [Adaptado de Mongensen *et al.* (2009)]

Na MCR idiopática, a biópsia do miocárdio apresenta tipicamente uma fibrose irregular do endocárdio e interstício com hipertrofia compensatória das miofibrilhas, sem desarranjo das miofibrilhas (o que a distingue da miocardiopatia hipertrófica) ou achados específicos de doenças infiltrativa do músculo cardíaco (Fig.3) [Ammash *et al.* (2000)]. Se a fibrose afectar o sistema de condução cardíaco, poderá ocorrer bloqueio cardíaco completo o que requer implantação de marcapasso permanente [Kushwaha (2006)].



Fig. 3 Patologia de MCRI numa mulher de 63 anos. Esquerda, aspecto macroscópico do coração, apresentando uma dilatação biauricular proeminente, com ventrículos de dimensões normais. Direita, microscopia óptica apresentando marcada fibrose intersticial (áreas a rosa claro). Hematoxilina e eosina; ampliação de 120x. [Ammash *et al.* (2000)]

O prognóstico da verdadeira MCRI é difícil de estabelecer, pois os estudos que têm sido realizados incluem pacientes com hipertensão, doença das artérias coronárias, e dilatação ventricular e hipertrofia. Apesar de a MCRI poder ter inicialmente um curso clínico indolente, o prognóstico é pior em pacientes idosos (particularmente em homens) com sinais crescentes de congestão venosa sistêmica e pulmonar, fibrilhação auricular, e dilatação auricular esquerda marcada (>60 mm). Nesse grupo, a sobrevivência global a 5 anos é de 64%, inferior à esperada de 85%. [Ammash *et al.* (2000)]

Amiloidose

A amiloidose corresponde a um grande grupo de doenças no qual proteínas solúveis extracelulares são enroladas e depositadas como fibrilhas insolúveis nos tecidos, levando a desestabilização da estrutura tecidual e a disfunção orgânica. A doença pode ser hereditária ou adquirida, e é classificada de acordo com a natureza da proteína precursora de fibrilhas e características clínicas. [Hess OM *et al.* (2009)] Este material extracelular de origem proteica (amilóide), quando corado com vermelho do Congo, apresenta uma birrefringência verde quando exposto a luz polarizada (Fig. 4). Na observação em microscopia electrónica, os depósitos de amilóide são observados como sendo compostos de um material fibrilhar em folha pregueada β . O envolvimento cardíaco na amiloidose pode ser a característica predominante ou poderá ser um achado na investigação de um paciente que se apresente com

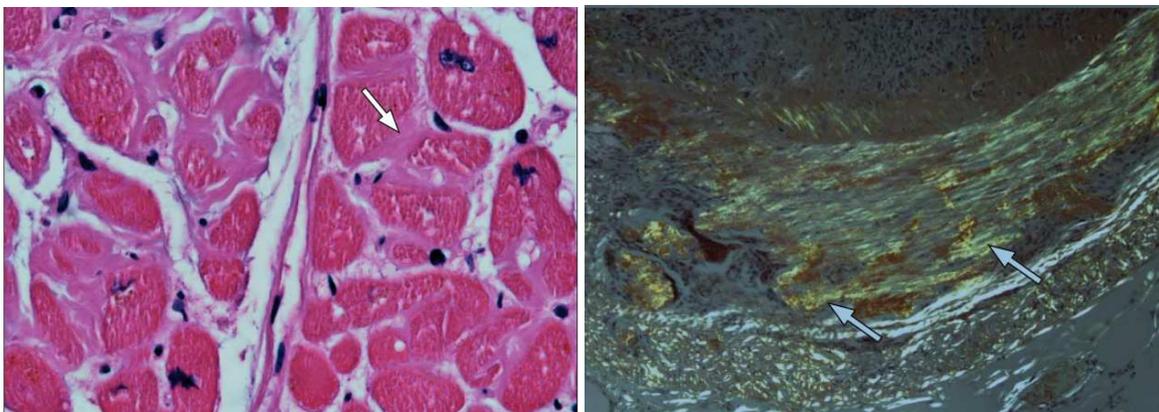


Fig. 4 Esquerda, observação do miocárdio sob microscopia. Os depósitos amorfos de amilóide extracelular (seta) coram a rosa, e estes desorganizam a estrutura do músculo cardíaco (hematoxilina-eosina, ampliação original 400x). Direita, observação do miocárdio sob luz polarizada. A infiltração de amilóide do miocárdio (setas) forma uma birrefringência verde sob luz polarizada devido à estrutura fibrilhar (folha pregueada β).

[Adaptado de: Shah *et al.* (2006)]

envolvimento major de outro órgão. A presença de amiloidose cardíaca e a sua predominância relativa varia de acordo com o tipo de amiloidose. Assim, a amiloidose sistémica senil e algumas formas de amiloidose transtirretina invariavelmente afectam o coração, enquanto que o envolvimento varia de ausente a severo na amiloidose derivada de um precursor de cadeias leves (amiloidose AL). A amiloidose secundária quase nunca afecta o coração de modo clinicamente significativo. [Falk (2005)] O termo “amiloidose cardíaca” é aqui usado para descrever o envolvimento do coração pela deposição de amilóide, quer como fazendo parte de amiloidose sistémica (caso mais comum), quer como um fenómeno localizado.

Independentemente da patogénese subjacente à produção de amilóide, a amiloidose cardíaca é uma doença do miocárdio caracterizada pela infiltração extracelular por amilóide por todo o coração. Os depósitos de amilóide ocorrem nos ventrículos e nas aurículas, assim como junto dos vasos (particularmente nos vasos pequenos) e nas válvulas. O sistema de condução cardíaco poderá também estar envolvido. O processo infiltrativo resulta em espessamento das paredes de ambos os ventrículos, com ventrículos não dilatados. A elevação da pressão na parede fina das aurículas está associada a dilatação auricular, apesar do espessamento das paredes auriculares pela deposição de amilóide. [Falk (2005)]

Devido ao facto de o envolvimento cardíaco muito frequentemente coexistir com uma disfunção significativa de outros órgãos major, a suspeita inicial de amiloidose cardíaca é muitas vezes motivada pelo reconhecimento de que a doença cardíaca faz parte de uma doença multiórgão. Contrariamente, se outra disfunção orgânica, como a síndrome nefrótica, predominar, o reconhecimento de um problema cardíaco poderá ser atrasado devido ao enfoque nesses sistemas de órgãos. [Falk (2005)]

Na *amiloidose AL* (amiloidose primária), um defeito dos plasmócitos produz imunoglobulinas de cadeias leves “amiloidogénicas”, resultando numa forma agressiva de amiloidose. Esta forma de amiloidose é rara, tendo uma incidência de 8,9 por milhão de

pessoas. A amiloidose AL afecta mais homens do que mulheres (3:2), geralmente na sexta década de vida. [Shah *et al.* (2006)]

O envolvimento cardíaco na *amiloidose AL* é comum, e 60% dos pacientes apresentam alterações electrocardiográficas ou ecocardiográficas. Manifestações clínicas de insuficiência cardíaca identificam uma história natural mais agressiva (sobrevivência média de 4 meses). A morte é atribuída a causa cardíacas em pelo menos metade dos pacientes com amiloidose AL, decorrendo tanto de insuficiência cardíaca como de arritmia. [Shah *et al.* (2006)]

A *amiloidose AL* afecta vários órgãos, e as manifestações extracardíacas muitas vezes indiciam o diagnóstico. Manifestações precoces da doença incluem queixas sistémicas não específicas como fraqueza, fadiga, e perda de peso. A hepatomegália resulta da infiltração do fígado ou da congestão hepática. O envolvimento renal causa proteinúria severa e síndrome nefrótico. Púrpura e contusões fáceis, especialmente da cara e do pescoço, ocorrem devido a deficiência de factores de coagulação e a vénulas frágeis. Poderão também estar presentes síndrome do túnel cárpico, neuropatia periférica e macroglossia. [Shah *et al.* (2006)]

Dados laboratoriais revelam um excesso de produção de cadeias leves. A maioria dos pacientes apresenta cadeias leves monoclonais detectadas na imuno-electroforese das proteínas urinárias ou séricas. A cadeia predominante é a cadeia λ com uma preponderância de 2:1 sobre a κ . A biópsia de medula óssea poderá revelar um aumento da fracção de plasmócitos com proliferação de linhas clonais e cora excessivamente as cadeias leves κ e λ . [Shah *et al.* (2006)]

A *amiloidose secundária (AA)* resulta da acumulação de fibrilhas amilóides A formadas através da proteína amilóide A do plasma (um reagente de fase aguda). A amiloidose secundária pode estar associada a artrite reumatóide, febre Mediterrânica familiar, infecções crónicas, e doença inflamatória intestinal. [Shah *et al.* (2006)]

A *amiloidose secundária* do coração tem geralmente pouco significado clínico. Os achados patológicos envolvem primariamente o rim, com o desenvolvimento de proteinúria e insuficiência renal. O tratamento da causa subjacente pode reverter a doença. [Shah *et al.* (2006)]

A *amiloidose sistémica senil*, uma doença relacionada com a idade, ocorre na aorta, tecido cardíaco, cérebro, pâncreas, pulmões, fígado, rim, e numerosos outros tecidos. O tipo agressivo transtirretina (TTR), uma proteína de transporte sintetizada no fígado e plexo coróide, forma os depósitos de amilóide. A *amiloidose sistémica senil* afecta predominantemente homens, geralmente após os 70 anos, e afecta o coração em 25% das pessoas com mais de 80 anos. A doença é muitas vezes desconhecida; no entanto, a deposição extensa de amilóide leva a insuficiência cardíaca clinicamente significativa. O decurso da doença é menos agressivo que a amiloidose AL, com uma sobrevivência média de 75 meses. [Shah *et al.* (2006)]

A *amiloidose hereditária* (familiar) é uma doença autossómica dominante na qual proteínas geneticamente mutadas formam as fibrilhas de amilóide. Mutações na apolipoproteína I e TTR (ATTR) são conhecidas por causarem envolvimento cardíaco, sendo as mutações TTR mais frequentes. A característica predominante é a neuropatia autonómica e periférica, uma entidade clínica designada por polineuropatia amiloidótica familiar. [Shah *et al.* (2006)]

Se a biópsia confirmar a presença de TTR nos depósitos amilóides, a electroforese das proteínas do plasma do paciente pode diferenciar a TTR mutante da normal. O estudo genético por comprimento dos fragmentos dos polimorfismos de restrição pode identificar o tipo de mutação. [Shah *et al.* (2006)]

Enquanto que os sintomas sistémicos da amiloidose são variáveis, as manifestações cardíacas são dominadas pela insuficiência cardíaca diastólica resultante da MCR. A clínica

de insuficiência cardíaca direita predomina, incluindo edema das extremidades, hepatomegália, ascite, e elevação da pressão jugular. Poderão também estar presentes sopros resultantes de insuficiência valvular, e a fibrilhação auricular é comum. [Shah *et al.* (2006)]

A dor torácica anginosa secundária ao envolvimento microvascular por amilóide pode também ocorrer. Têm sido descritos casos raros de amiloidose que se manifesta como dor torácica resultante de obstrução intramural sem evidência de deposição miocárdica. [Shah *et al.* (2006)]

Os pacientes apresentam também, muitas vezes, síncope e tonturas resultantes da disfunção autonómica ou arritmia consequência da pobre reserva cardíaca. A deposição de amilóide leva a obliteração do *input* adrenérgico no coração e altera a linha base e a estimulação neurohormonal cardíaca compensatória. Muitas vezes, a autocorreção da hipertensão é observada com o desenvolvimento de hipotensão relativa. [Shah *et al.* (2006)]

O ECG apresenta baixa voltagem em 46-70% dos pacientes com amiloidose cardíaca, devido à infiltração dos depósitos de amilóide entre os miócitos; um desvio do eixo cardíaco esquerdo extremo ou desvio direito são relativamente comuns. Um padrão de pseudoenfarte (ondas QS em derivações contíguas) poderão ser encontrados na maioria dos pacientes. O ritmo sinusal é comum, no entanto as arritmias auriculares, mais frequentemente a fibrilhação auricular, ocorrem em 10-15% dos pacientes, e o risco de tromboembolismo na fibrilhação auricular é particularmente alto. Outras arritmias auriculares, assim como bloqueios auriculoventriculares e prolongamento do intervalo QT têm sido também descritos na amiloidose cardíaca. [Lubitz *et al.* (2008)]

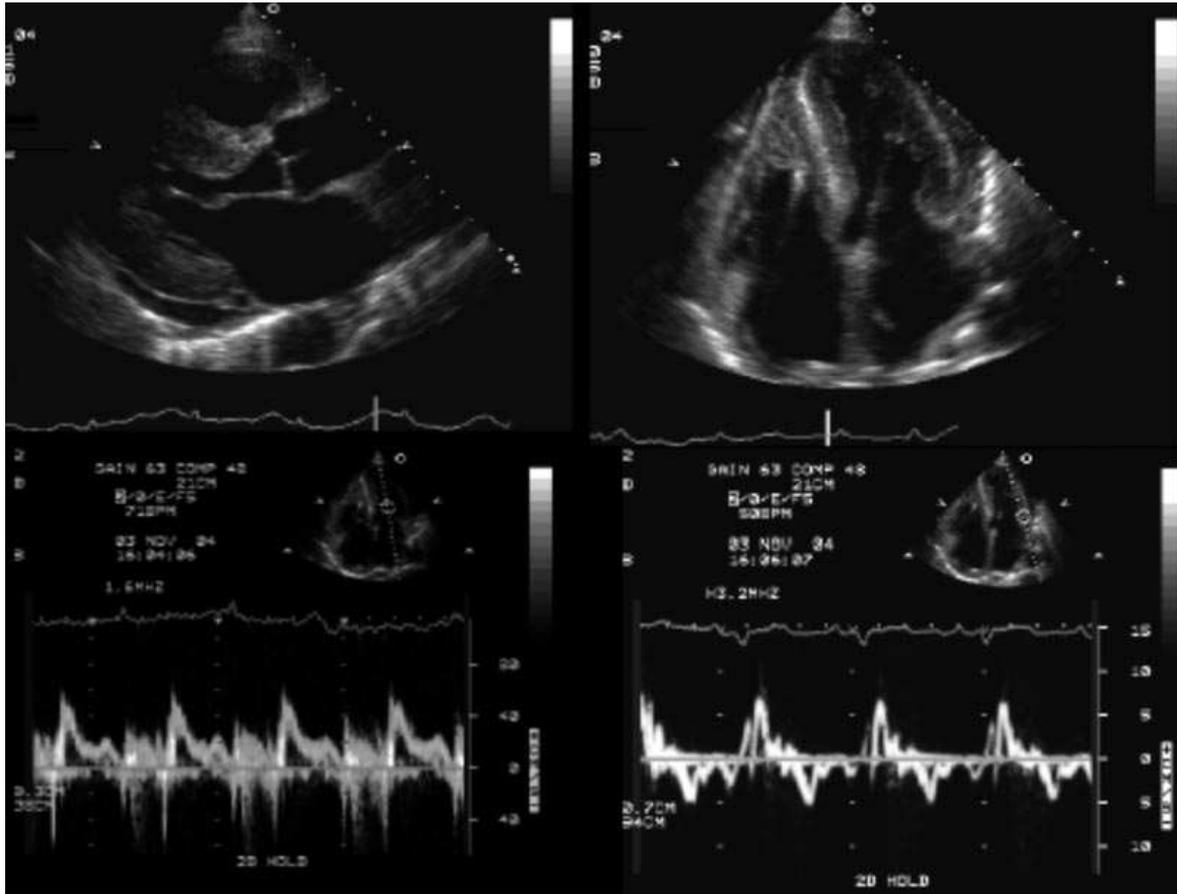


Fig. 5 Selecção de imagens ecocardiográficas de um paciente com amiloidose cardíaca AL severa. Superior esquerda, plano paraesternal do longo eixo apresentando espessamento ventricular esquerdo concêntrico com derrame pericárdico. A ecogenicidade do miocárdio está aumentada, e as válvulas estão invulgarmente bem definidas sugerindo infiltração. Superior direito, plano apical das quatro câmaras apresentando dimensões biventriculares normais e dilatação biauricular. O septo auricular está espessado, e um eléctrodo do marcapasso é observado no ventrículo direito. Inferior esquerdo, fluxo Doppler transmitral mostrando o padrão restritivo com um tempo de desaceleração curto e uma velocidade de onda-A reduzida. Inferior direito, Doppler do tecido gravado do anel mitral lateral. Existe uma diminuição da velocidade miocárdica durante a sístole e ambas as fases de diástole, compatíveis com a patofisiologia restritiva. [Adaptado de: Falk (2005)]

A ecocardiografia é útil no diagnóstico e monitorização da progressão da amiloidose cardíaca. A descrição clássica do aspecto granular espumante do miocárdio é patognomónico da doença (Fig. 5). As válvulas poderão apresentar-se proeminentes devido à infiltração. O aumento da massa ventricular com espessamento mais notável do septo e parede livre é típico,

A ecocardiografia Doppler fornece informação útil para a caracterização da disfunção cardíaca. A deposição de amilóide inicialmente desregula o relaxamento isovolumétrico, resultando na diminuição da velocidade de fluxo precoce da válvula mitral (E) e aumento da dependência da contracção auricular para o enchimento ventricular, resultando no aumento das velocidades finais de enchimento (A). A diminuição do ratio E:A das velocidades de fluxo é um sinal precoce do envolvimento cardíaco por amilóide. À medida que a parede cardíaca se torna menos elástica, as pressões auriculares esquerdas aumentam, assim como as velocidades de enchimento diastólico precoce através da válvula mitral, o que vai “pseudonormalizar” o ratio E:A. [Shah *et al.* (2006)]

A ressonância magnética (RM) é aparentemente uma ferramenta de diagnóstico útil se a doença for suspeita. A amiloidose cardíaca avançada tem sido descrita como apresentando reforço tardio subendocárdico global com *gadolinium* e tem outras características cinéticas que poderão ser específicas para a doença. [Lubitz *et al.* (2008)]

O diagnóstico de amiloidose deve ser estabelecido pela análise histológica do tecido. Corando o tecido com vermelho de Congo é possível identificar depósitos amorfos rosa correspondentes a amilóide em microscopia óptica, que exibem birrefringência verde sob luz polarizada. Se a doença estiver limitada ao coração, como na amiloidose hereditária, a observação da biópsia do endomiocárdio é o único método para diagnosticar a doença. Quatro amostras de endomiocárdio garantem com aproximadamente 100% de sensibilidade, a detecção da doença. Métodos menos invasivos estão disponíveis para o diagnóstico da doença amilóide sistémica, sendo a aspiração de gordura abdominal o método mais sensível (84-

88%). A biópsia endomiocárdica deve apenas ser realizada se métodos menos invasivos falharem no diagnóstico. [Shah *et al.* (2006)]

A doença por deposição cardíaca não amiloidótica de imunoglobulina descreve a deposição não fibrilar de imunoglobulina de cadeias leves monoclonal no decurso de uma discrasia de plasmócitos que mimetiza a amiloidose cardíaca. Contrariamente à amiloidose, a biópsia tem um aspecto normal à microscopia óptica corando negativamente com o vermelho do Congo, e a doença geralmente melhora com a cura da doença hematológica subjacente. [Shah *et al.* (2006)]

Outras doenças infiltrativas e de armazenamento

Um grande número de doenças infiltrativas pode resultar em MCR. A doença de Gaucher e síndromes relacionados podem levar a acumulação de cerebrosideo num grande número de órgãos incluindo o coração. A síndrome de Hurler leva a MCR devido à deposição de mucopolissacarídeos no miocárdio assim como nas válvulas cardíacas e artérias coronárias. Os pacientes com doença de Fabry podem também apresentar MCR.

Sarcoidose

A sarcoidose corresponde a uma doença infiltrativa marcada por envolvimento granulomatoso de múltiplos órgãos. A etiologia é desconhecida, mas as teorias prevalentes propõem que a exposição ambiental desencadeia a doença em hospedeiros susceptíveis. O órgão mais comumente envolvido na sarcoidose é o pulmão, no entanto as manifestações

clínicas e complicações são variadas devido ao seu potencial para envolvimento orgânico difuso. [Lubitz *et al.* (2008)]

O envolvimento cardíaco na sarcoidose foi pela primeira vez descrito em 1929 por Bernstein num paciente com sarcoidose sistémica. [Doughan *et al.* (2006)] É actualmente aceite que a sarcoidose pode virtualmente afectar qualquer parte do coração. As manifestações do envolvimento cardíaco incluem miocardiopatia com insuficiência cardíaca, bradiarritmias, assim como uma variedade de taquiarritmias auriculares e ventriculares. A sarcoidose cardíaca é reconhecida como uma causa importante de morte súbita cardíaca. [Lubitz *et al.* (2008)]

Estudos epidemiológicos da sarcoidose demonstraram uma marcada heterogeneidade nas manifestações, apresentação clínica, e populações afectadas. A sarcoidose é mais comum entre os afro-americanos de meia-idade, assim como indivíduos oriundos do norte da Europa. As mulheres são geralmente mais afectadas que os homens, existindo variações nas proporções entre os sexos de acordo com a etnia. Várias linhas de evidência sugerem que uma predisposição genética desempenha um papel significativo na probabilidade de desenvolver sarcoidose. [Lubitz *et al.* (2008)]

O envolvimento subclínico do miocárdio é comum, e portanto, a prevalência da sarcoidose cardíaca é difícil de avaliar sem a realização de autópsia. Dados de autópsias nos Estados Unidos revelaram uma prevalência de envolvimento cardíaco superior a 40%, tendo sido verificada uma prevalência superior no Japão. Doença clínica evidente foi estimada em apenas 2,3% da população num estudo epidemiológico amplo nos Estados Unidos, e ligeiramente superior (10-20%) em indivíduos com doença confirmada na autópsia. [Lubitz *et al.* (2008)]

Nenhuma porção do coração está imune à infiltração por granulomas da sarcoidose. Os granulomas podem envolver o pericárdio, miocárdio, e endocárdio, mas dos três, o

miocárdio é de longe o mais frequentemente envolvido. Os locais do miocárdio predominantemente envolvidos, por ordem decrescente de frequência, são a parede livre do ventrículo esquerdo e os músculos papilares, a porção basal do septo ventricular, a parede livre do ventrículo direito, e as paredes auriculares. As amostras do miocárdio envolvidas por sarcoidose apresentam numerosos linfócitos localizados na zona em torno dos granulomas. Uma banda densa de fibroblastos, fibras de colagêneo, e proteoglicanos geralmente encerra o agregado de células inflamatórias (Fig. 6). [Doughan *et al.* (2006)]

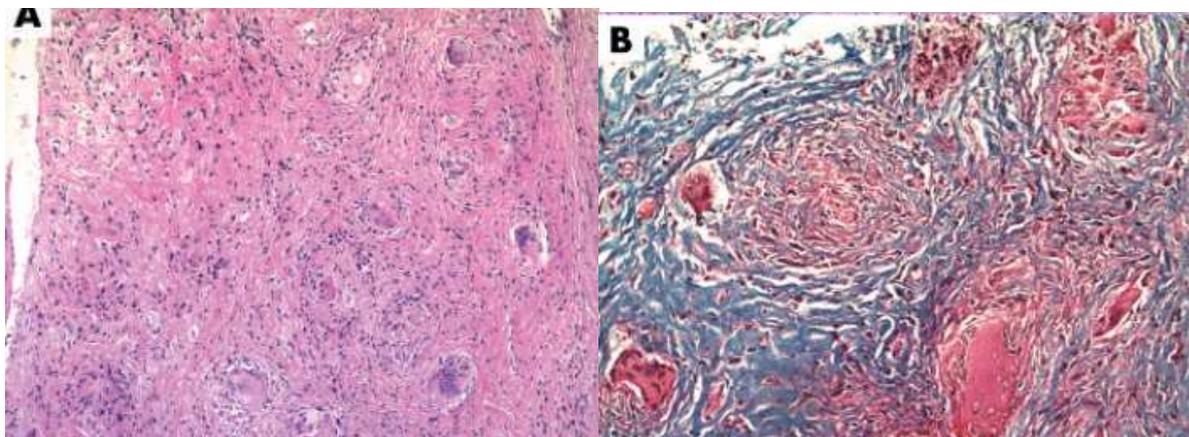


Fig. 6 Amostras de miocárdio envolvida por sarcoidose. A, é uma micrografia de baixa potência apresentando granulomas caseosos de células gigantes, multinucleados, localizados no subendocárdio, de um paciente que apresentou quadro de insuficiência cardíaca congestiva. B, a amostra foi corada com tricrômio apresentando uma faixa densa de fibras de colagêneo, que envolvem um agregado de granulomas e células inflamatórias, a azul. [Adaptado de: Doughan *et al.* (2006)]

As sequelas clínicas da sarcoidose variam desde anomalias assintomáticas da condução cardíaca a arritmias ventriculares fatais, dependendo da localização e da extensão da inflamação granulomatosa. O bloqueio auriculoventricular completo é a manifestação mais comum da sarcoidose cardíaca sendo descrita em 23-30% dos pacientes. O bloqueio

auriculoventricular de primeiro grau e bloqueio dos ramos do feixe de His são também frequentes, devido ao envolvimento do septo basal por tecido cicatricial ou granulomas, ou envolvimento da artéria nodal causando a isquemia do sistema de condução. [Doughan *et al.* (2006)]

Os granulomas da sarcoidose no miocárdio ventricular podem tornar-se em focos de automaticidade anormal, aumentando a probabilidade da ocorrência de taquiarritmias de reentrada. A taquicardia ventricular é a arritmia mais frequentemente encontrada na sarcoidose cardíaca, com uma incidência descrita de 23% [Doughan *et al.* (2006)], podendo constituir a primeira manifestação do envolvimento cardíaco pela doença. Num estudo por autópsia, a morte súbita cardíaca foi identificada como causa de 67% das mortes, a maioria das quais devida a taquiarritmia ventricular, seguida de bloqueio auriculoventricular completo. [Lubitz *et al.* (2008)] As arritmias supraventriculares podem também ocorrer, mas são menos frequentes (15-17%). As arritmias auriculares resultam mais da dilatação auricular e/ou envolvimento pulmonar, do que da existência de granulomas auriculares. [Doughan *et al.* (2006)]

A insuficiência cardíaca congestiva é outra das manifestações e pode ser atribuída à infiltração disseminada do miocárdio, aneurismas ventriculares, distúrbios do ritmo, *core pulmonale* resultante da hipertensão pulmonar, insuficiência valvular, ou da combinação dos processos discriminados. A insuficiência cardíaca progressiva tem sido apresentada como causa de morte em 25% dos pacientes com sarcoidose cardíaca, tornando-se a segunda causa mais frequente de morte, depois de morte súbita. [Doughan *et al.* (2006)]

Outras manifestações clínicas da sarcoidose cardíaca incluem dor torácica, alterações electrocardiográficas que podem mimetizar enfarte transmural do miocárdio, e alterações pericárdicas, como derrame pericárdio, pericardite constrictiva, ou até tamponamento. Os

derrames pericárdicos não são incomuns (3-19%) na sarcoidose cardíaca, mas raramente causam tamponamento. [Doughan *et al.* (2006)]

O diagnóstico de sarcoidose é feito quer por biópsia quer pelo teste de Sisztbach-Kveim. O *gold standard* para o diagnóstico de envolvimento cardíaco é através da biópsia cardíaca, no entanto este é um procedimento invasivo e de baixa sensibilidade. Apesar de a colheita de amostras de miocárdio serem tipicamente realizadas no coração direito, a sarcoidose cardíaca é focal e tende a infiltrar as regiões basal e lateral do ventrículo esquerdo. [Lubitz *et al.* (2008)]

Os métodos tradicionalmente não invasivos como o ECG e ecocardiograma também aparentam ter uma sensibilidade limitada, não sendo específicos para o diagnóstico da doença. As alterações electrocardiográficas são comuns entre os pacientes com sarcoidose. Num estudo, elas foram descritas em mais de metade dos pacientes sem sintomas ou outra evidência conhecida de envolvimento cardíaco. Não obstante, o ECG é muito inespecífico. [Lubitz *et al.* (2008)] Os achados típicos no ecocardiograma incluem dilatação do ventrículo esquerdo com hipocinésia regional ou global, dilatação e hipertrofia direitas, possível formação aneurismática ventricular esquerda, e por vezes derrame pericárdico. A RM cardíaca está a emergir como um exame altamente sensível e específico. [Hare (2007)]

As complicações cardíacas poderão constituir a forma de apresentação de sarcoidose. Sendo assim, em pacientes sem diagnóstico prévio de sarcoidose, as seguintes alterações cardíacas deverão aumentar a suspeita: pacientes jovens com distúrbio do sistema de condução cardíaco, miocardiopatia dilatada com bloqueio auriculoventricular, espessura da parede anormal, anomalias focais do movimento da parede cardíaca, ou defeitos de perfusão das regiões anteroseptal e apical que melhoram com o stress; taquiarrimias ventriculares de reentrada mantidas, anomalias inespecíficas no ECG e ecocardiograma, com artérias coronárias angiograficamente normais; miocardiopatia restritiva de causa desconhecida;

presumível miocardiopatia arritmogénica do ventrículo direito e bloqueio auriculoventricular, ou sinais e sintomas de doença respiratória crónica. [Hess *et al.* (2009)]

Hemocromatose

A hemocromatose foi pela primeira vez descrita no século XIX como uma tríade clássica de pigmentação cutânea cor de bronze, cirrose e diabetes. Os primeiros estudos demonstraram que a doença era primariamente causada pela deposição de ferro nos tecidos afectados. Em 1996 foi identificado o gene HFE, localizado no braço curto do cromossoma 6. A hemocromatose hereditária clássica é uma doença autossómica recessiva associada a esta mutação (a substituição de C282Y), a qual em última instância leva a sobrecarga de ferro e a lesão de múltiplos órgãos, embora a expressão fenotípica seja difícil de prever e muito variável. As sequelas clínicas de uma outra mutação envolvendo o receptor da transferrina parecem ser semelhantes às relacionadas ao gene HFE. O fenótipo com início juvenil está associado a alterações cardíacas, endócrinas e hepáticas mais precoces e severas do que o fenótipo típico do adulto. Vários genes têm sido actualmente relacionados a um espectro de doenças ligadas ao metabolismo do ferro. [Lubitz *et al.* (2008)] A hemocromatose pode também resultar de eritropoiese ineficaz secundária a um defeito na síntese de hemoglobina, assim como de doença hepática crónica; ou pode ser adquirida como resultado de administração oral ou parentérica excessiva de ferro (ou transfusões sanguíneas). [Hare (2007)] Esta discussão vai centrar-se no envolvimento orgânico classicamente associado à mutação C282Y, também presente na fase avançada de outras etiologias de sobrecarga de ferro.

A deposição de ferro no coração é quase sempre acompanhada de vários graus de infiltração do fígado, baço, pâncreas, e medula óssea; no entanto o grau de envolvimento dos

diferentes sistemas de órgãos poderá não ser paralelo entre si. O envolvimento cardíaco produz um padrão misto de disfunção cardíaca sistólica e diastólica que é muitas vezes acompanhado de arritmias. A toxicidade cardíaca resulta directamente da fracção de ferro livre juntamente com os efeitos adversos da infiltração tecidual. As mortes resultam mais frequentemente de cirrose e carcinoma hepatocelular, enquanto que a morte por causa cardiovascular corresponde a apenas um terço da mortalidade, e é particularmente importante no grupo de homens que manifesta a doença em idades precoces. [Hare (2007)]

A doença é mais comum em pessoas oriundas do Norte da Europa, com mais de 0,5% de pessoas deste grupo a serem homozigotas para a mutação C282Y. A expressão fenotípica entre os indivíduos homozigotos é variável e actualmente impossível de prever. A progressão da doença para doença orgânica terminal parece relacionar-se com vários factores, incluindo os genes modificadores envolvidos no metabolismo do heme e do ferro, o gene de defesa antioxidante do hospedeiro e capacidade de reparação tecidual, e a exposição ambiental a excesso de ferro e hepatotoxinas. A perda de ferro através da menstruação ou da gravidez pode ser protectora. Outras mutações associadas a hemocromatose não aparentam ter a mesma frequência de expressão clínica de doença. [Lubitz *et al.* (2008)]

No envolvimento cardíaco na hemocromatose os corações estão dilatados e as paredes ventriculares estão espessadas. Os depósitos de ferro localizam-se preferencialmente no retículo sarcoplasmático dos miócitos (Fig. 7), mais frequentemente nos cardiomiócitos dos ventrículos do que das aurículas. Frequentemente o sistema de condução está envolvido e a perda de miócitos com fibrose é comum. O grau de deposição de ferro correlaciona-se com o grau de disfunção miocárdica. [Hare (2007)]

Os homozigotos para a mutação C282Y são assintomáticos até ao início da idade adulta, durante a qual a sobrecarga de ferro (manifestada através da saturação da transferrina) está elevada. Em muitos casos, a deposição de ferro ocorre nos tecidos do coração, fígado, e outros, progredindo para um dano terminal e falência dos órgãos. Os sintomas começam geralmente na meia-idade e são muitas vezes inespecíficos, podendo incluir alterações endócrinas, insuficiência cardíaca e arritmia, manifestações de doença hepática, e artrite. [Lubitz *et al.* (2008)]

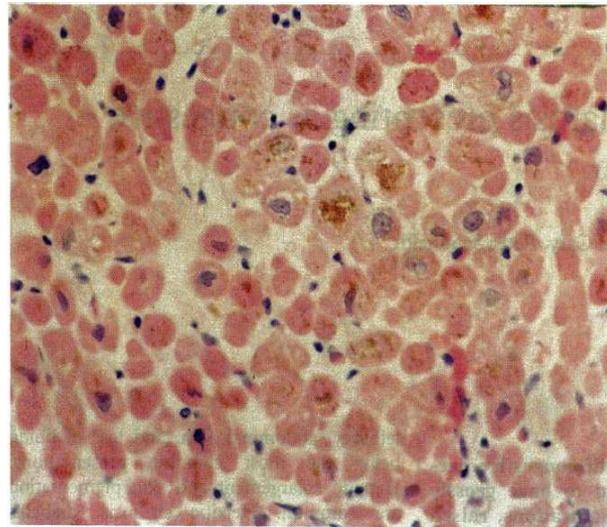


Fig. 7 Amostra de biópsia do endomiocárdio apresentando depósitos castanhos de hemossiderina visíveis dentro dos miócitos (Reacção de azul de Perl's Prussian). (Ampliação média, hematoxilina e eosina). [Adaptado de: Porter *et al.* (1995)]

As manifestações cardíacas da hemocromatose estão relacionadas com a deposição de ferro no miocárdio. A sobrecarga de ferro leva ao longo do tempo a miocardiopatia dilatada, sintomas de insuficiência cardíaca, e distúrbios da condução cardíaca. A insuficiência cardíaca poderá ser a manifestação de apresentação em mais de 15% dos pacientes. A acumulação de ferro parece ser mais predominante no tecido ventricular do que no auricular. O grau de deposição de ferro no sistema de condução é variável, parecendo ser mais proeminente com maiores graus de sobrecarga de ferro cardíaca. Num estudo clínico e patológico o nódulo auriculoventricular, o feixe de His e os seus ramos foram afectados em 4 de 6 pacientes examinados, enquanto que o nódulo auriculoventricular foi afectado em apenas 2. Neste estudo, as alterações electrocardiográficas estavam apenas presentes nos pacientes

com infiltração por ferro do sistema de condução. A associação de hemocromatose a doença das artérias coronárias permanece controversa, sendo que alguns estudos sugeriram um risco aumentado de enfarte do miocárdio em Europeus do norte, enquanto que outros não encontraram qualquer associação. [Lubitz *et al.* (2008)]

Sintomas inespecíficos como fadiga, mal-estar, e dor articular são os indícios mais comuns de apresentação da doença. Manifestações tardias como cirrose, pigmentação cutânea cor de bronze, diabetes e insuficiência cardíaca, são actualmente manifestações iniciais incomuns de hemocromatose, excepto na forma juvenil, na qual a insuficiência cardíaca inexplicável ou hipogonadismo poderão ser os primeiros indícios da doença. Os valores de saturação da transferrina sérica estarão elevados na fase inicial da doença, por vezes antes dos sintomas; a presença de níveis elevados de ferritina revela o início da acumulação tecidual de ferro. Testes genéticos de primeira linha para testar as mutações C282Y e H63D deverão ser realizados em pacientes com saturação de transferrina superior a 45%. Os homozigotos têm a doença e deverão ser tratados de acordo com a severidade da mesma. Os pacientes heterozigotos necessitam de monitorização da ferritina sérica e testes genéticos de segunda linha, considerando a realização de biópsia hepática se todos os testes forem negativos. [Lubitz *et al.* (2008)]

A ecocardiografia pode revelar dilatação biventricular e indícios progressivos de miocardiopatia restritiva à medida que o dano miocárdio pela sobrecarga de ferro for progredindo. Antes do desenvolvimento de insuficiência cardíaca sistólica, existem evidências ecocardiográficas de disfunção ventricular diastólica. O tratamento com depleção de ferro poderá reverter as alterações precoces associadas à infiltração do miocárdio antes da disfunção sistólica, incluindo a redução da massa ventricular esquerda e espessura da parede. [Lubitz *et al.* (2008)]

O envolvimento cardíaco na hemocromatose produz um sinal de baixa intensidade característico na RM. É possível que este exame seja capaz de detectar sobrecarga do miocárdio por ferro antes que surjam evidências ecocardiográficas de miocardiopatia, apesar de este facto ainda não ter sido confirmado. [Lubitz *et al.* (2008)]

Doença endomiocárdica

Uma forma comum de miocardiopatia restritiva encontrada em localizações geográficas próximas do equador é conhecida como doença endomiocárdica (DEM). A DEM é comum na África equatorial, manifestando-se com menor frequência na América do Sul, Ásia e países não-tropicais, incluindo os Estados Unidos. São descritas duas variantes que, apesar de partilharem fenótipos semelhantes, são provavelmente processos únicos, manifestando-se ambos como cicatrizes endocárdicas agressivas que obliteram os ápices ventriculares e a região subvalvular. A fibrose endomiocárdica ou doença de Davies é a primeira variante e ocorre principalmente em regiões tropicais; a segunda variante, a endocardite de Löffler ou síndrome hipereosinofílica, é encontrada mais em zonas temperadas. [Hare (2007)] Embora a aparência patológica dessas duas doenças seja semelhante, existem diferenças, sugerindo que elas na verdade sejam duas entidades clínicas distintas. A endocardite de Löffler afecta predominantemente homens, e está associada a hipereosinofilia, cianose, insuficiência cardíaca congestiva avançada, doença tromboembólica, elevação das pressões auriculares direitas e arterite sistémica. Pelo contrário, a fibrose endomiocárdica afecta indivíduos mais jovens, crianças pequenas (sem preferência por género), e só esporadicamente está associada a eosinofilia. [Hare (2007), Klein *et al.* (2007)]

A sobreposição entre endocardite de Löffler e fibrose endocmiocárdica é sugerida pela observação de que ambas as doenças são atribuíveis aos efeitos tóxicos directos dos eosinófilos no miocárdio. Sugere-se que hipereosinofilia (independentemente da causa) leva à primeira fase da DEM, que é caracterizada por necrose, miocardite intensa e arterite (isto é, endocardite de Löffler). Esta fase dura por um período de meses e é seguida por uma fase trombótica, um ano após o início da doença, na qual o espessamento inespecífico do miocárdio com uma camada de trombo substitui a sua porção inflamatória. Na fase tardia, a cicatrização final é obtida pela formação de fibrose, ponto a partir do qual estão presentes as características clínicas da fibrose do endomiocardio. Esta proposta de patofisiologia de três fases, nomeadamente de necrose, trombose e fibrose, baseia-se em estudos por autópsia. No entanto ainda não existem provas definitivas de que cada paciente passa sequencialmente por essas etapas. [Hare (2007)]

Os mecanismos pelos quais os eosinófilos participam no desenvolvimento da doença cardíaca permanecem desconhecidos. Estas células têm a capacidade de infiltrar directamente os tecidos ou de libertar factores que induzem toxicidade. A observação de que pacientes com endocardite de Löffler têm eosinófilos desgranulados no sangue periférico apoia a hipótese de que esses grânulos contêm substâncias cardiotoxícas, capazes de causar a fase de necrose da DEM, o que leva às fases trombótica e fibrótica quando o nível de eosinófilos normalizar. Outros factores implicados na patogenia da DEM incluem níveis elevados de cério e hipomagnesémia. [Hare (2007)]

Endocardite de Löffler: a síndrome hipereosinofílica

A endocardite de Löffler foi descrita pela primeira vez por Wilhelm Löffler em Zurique, em 1936. Ele observou dois pacientes que morreram de endocardite, com extensa

fibrose do endocárdio e espessamento trombótico com eosinofilia sanguínea severa. O processo de fibrose geralmente está localizado no ápex de um ou ambos os ventrículos e estende-se para dentro da via de entrada, envolvendo frequentemente as cordas tendinosas. Esta obliteração causa insuficiência mitral e/ou tricúspide. O exame histológico mostra miocardite eosinofílica aguda que envolve tanto o endocárdio como o miocárdio, com trombose mural muitas vezes contendo eosinófilos, e espessamento fibrótico. Os eosinófilos têm sido identificados como as células pró-inflamatórias implicadas, as quais desempenham um papel na inflamação e lesão tecidual. Os pacientes com hipereosinofilia estão muitas vezes associados a um diagnóstico indeterminado de hipereosinofilia de causa desconhecida. Estas síndromes foram designadas de síndromes hipereosinofílicas (SHE). [Hess *et al.* (2009)] Esta síndrome é caracterizada por contagens de eosinófilos sanguíneos persistentemente elevadas sem causa aparente. O envolvimento cardíaco ocorre em mais de 75% dos casos, levando ao desenvolvimento de fibrose endomiocárdica eosinofílica. [Klein *et al.* (2007)]

O paciente típico corresponde a um homem com idade inferior a 50 anos que vive num país de clima temperado e que tem síndrome hipereosinofílica. [Klein *et al.* (2007)]

Os sintomas clínicos típicos incluem perda de peso, febre, tosse, erupção cutânea, e insuficiência cardíaca congestiva. Apesar de o envolvimento cardíaco inicial poder ser assintomático, a disfunção cardíaca poderá ser encontradas em mais de 50% dos pacientes. A insuficiência mitral ou tricúspide é comum na maioria dos pacientes. O tromboembolismo sistémico é frequente e está muitas vezes associado a alterações neurológicas e renais. A morte é geralmente causada pela insuficiência cardíaca. [Hess *et al.* (2009)]

A radiografia do tórax poderá apresentar cardiomegália e congestão pulmonar, com dilatação de uma ou ambas as aurículas, e menos frequentemente, infiltrados pulmonares. [Hare (2007)] O ECG revela geralmente alterações inespecíficas da repolarização. Arritmias estão muitas vezes presentes, especialmente a fibrilhação auricular. A ferramenta mais

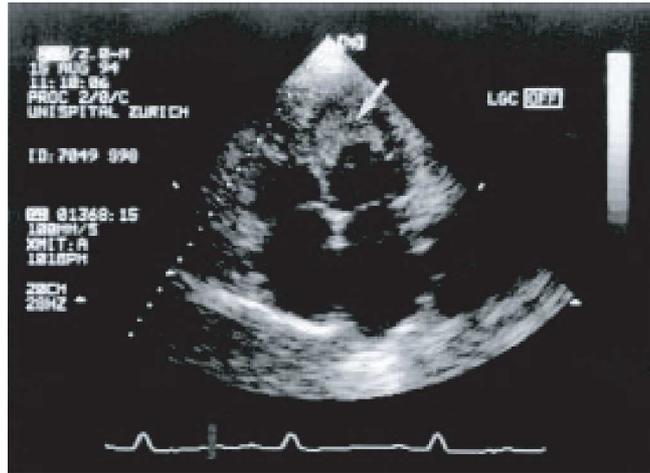


Fig. 8. Ecocardiografia bidimensional (plano apical das quatro câmaras) de um paciente com leucemia eosinofílica e endocardite de Löffler do ventrículo esquerdo. O ventrículo é globular e pequeno. [Adaptado de: Hess *et al.* (2009)]

importante para o diagnóstico é a ecocardiografia, a qual revela espessamento localizado no ápex de um ou ambos os ventrículos com envolvimento das cordas tendíneas (Fig. 8.). Tipicamente as aurículas estão aumentadas, o que está associada à insuficiência mitral e/ou tricúspide. A função sistólica está geralmente preservada, com o típico padrão restritivo de fluxo mitral. O cateterismo cardíaco apresenta elevação marcada das pressões de enchimento na presença de ventrículos pequenos com as obliterações típicas do ápex. [Hess *et al.* (2009)] A biópsia endomiocárdica pode fornecer uma confirmação diagnóstica, mas nem sempre é positiva. [Hare (2007)]

A síndrome clássica de endocardite de Löffler está associada a mau prognóstico, levando à morte, geralmente, dentro de 6 a 12 meses. [Hess *et al.* (2009)]

Fibrose endomiocárdica

A fibrose endomiocárdica foi pela primeira vez descrita em 1968. Desde então, foram caracterizadas as formas equatoriais Africanas ou endémicas, e as formas esporádicas Europeias. A fibrose endomiocárdica é marcada por um espessamento endocárdica intenso do apéx e do aparelho subvalvular de um ou ambos os ventrículos. O espessamento fibrótico do apéx leva a obstrução de um ou ambos os ventrículos, com obstrução do enchimento, levando a uma fisiopatologia restritiva e, em algumas formas biventriculares, a fisiopatologia constrictiva. [Hess *et al.* (2009)]

A fibrose endomiocárdica apresenta uma distribuição geográfica incomum, sendo a maioria dos casos documentados localizados nas regiões compreendidas entre os 20° de latitude acima e abaixo do equador (Fig. 9). [Sivasankaran (2009)] Esta patologia afecta igualmente ambos os sexos, sendo mais comuns em crianças e adultos jovens, tendo também sido descritos casos em indivíduos na sexta década de vida. Apesar de a maioria dos casos ocorrer em indivíduos de raça negra, também foram documentados alguns casos na raça branca em países de clima temperado. Também foram publicados casos de fibrose endomiocárdica em indivíduos que não residiram em países tropicais. [Hare (2007)]

A fibrose endomiocárdica afecta ambos os ventrículos em aproximadamente 50% dos pacientes (Figs. 10 e 11), unicamente o ventrículo esquerdo em 40% dos casos, e apenas o ventrículo direito nos restantes 10%. [Hare (2007), Hess *et al.* (2009)]

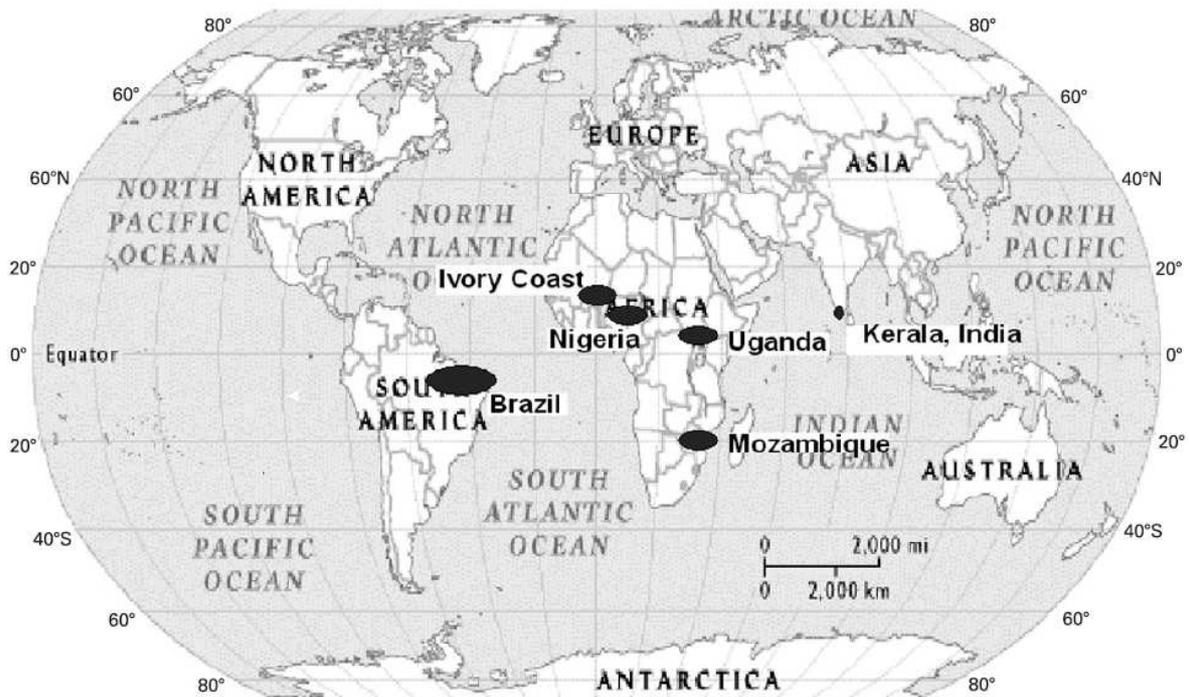


Fig. 9. Distribuição geográfica dos casos documentados de fibrose endomiocárdica. Estes localizam-se entre os 20° de latitude acima e abaixo do equador. [Adaptado de: Sivasankaran (2008)]

A etiologia da fibrose endomiocárdica parece ser múltipla envolvendo infecções por parasitas na África equatorial (filaríase) ou doenças autoimunes associadas a glomerulonefrite ou artrite reumatóide nas formas Europeias esporádicas. [Hess *et al.* (2009)]

A obliteração pela fibrose endomiocárdica leva a uma redução no volume das câmaras cardíacas envolvidas (Fig. 10 e 11) estando tipicamente associadas a insuficiências mitral ou tricúspide, pelo facto de as cordas tendinosas estarem muitas vezes envolvidas. [Hess *et al.* (2009)]

Hemodinamicamente, a obliteração está associada a disfunção diastólica e pressões de enchimento aumentadas, levando a congestão pulmonar e a insuficiência cardíaca direita. Tipicamente as câmaras cardíacas estão diminuídas. A evolução clínica é crónica e poderá permanecer estável por vários anos ou décadas. No entanto, a progressão para insuficiência cardíaca severa poderá ser rápida. [Hess *et al.* (2009)]

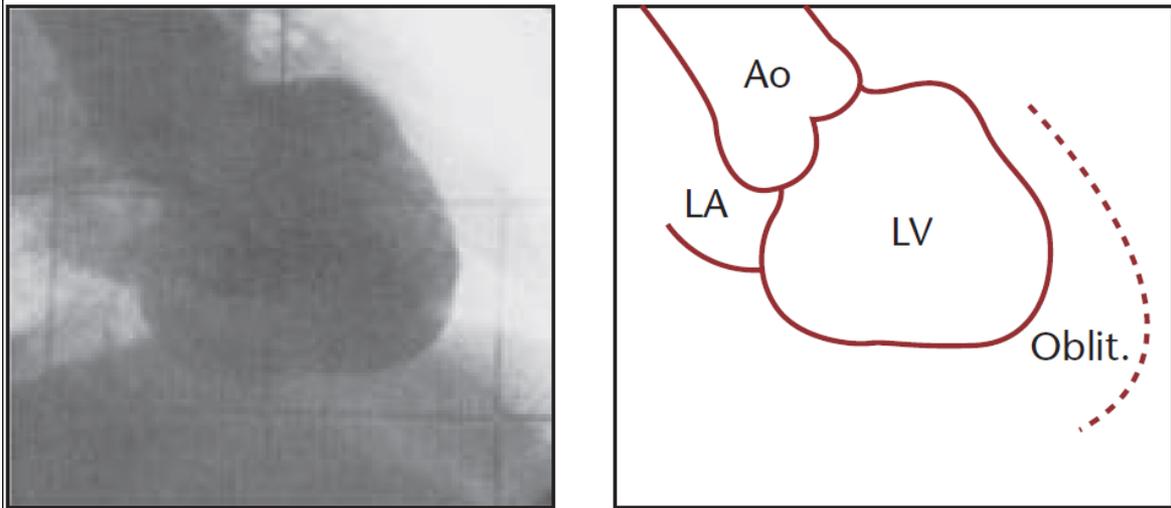


Fig. 10. Angiograma de um paciente com fibrose endomiocárdica biventricular. O ventrículo esquerdo (LV) tem uma forma globular com regurgitação na aurícula esquerda (LA). [Adaptado de: Hess *et al.* (2009)]

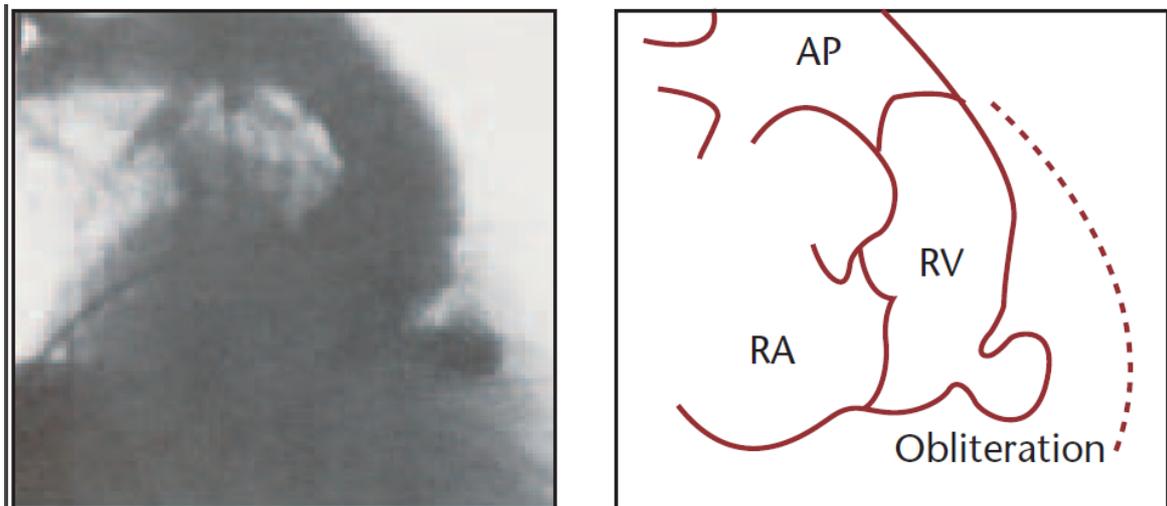


Fig. 11. Angiograma ventricular direito de um paciente com fibrose endomiocárdica biventricular (o mesmo paciente da Fig. 10.). A obliteração do apêx do ventrículo direito com uma forma residual em forma de baía é característica (quase patognomónica). [Adaptado de: Hess *et al.* (2009)]

A apresentação clínica dos pacientes com fibrose endomiocárdica relaciona-se com o(s) ventrículo(s) envolvido(s). Os sinais de congestão pulmonar indicam envolvimento do ventrículo esquerdo, enquanto que o envolvimento predominante do ventrículo direito poderá mimetizar miocardiopatia restritiva e/ou pericardite constrictiva. A insuficiência das válvulas auriculoventriculares é comum. A doença poderá iniciar-se como uma doença febril aguda ou poderá ter uma evolução insidiosa. A fibrose endomiocárdica é um processo implacável e progressivo, no entanto o tempo de progressão da doença varia consideravelmente, com alguns pacientes apresentando períodos de estabilidade. [Hare (2007)] O desenvolvimento de ascite é desproporcional em relação ao grau de edema dos membros inferiores, o qual poderá ser inflamatório, sugerindo uma doença sistémica (Fig. 12). [Sivasankaran (2009)] As causas de morte incluem insuficiência cardíaca progressiva, infecção, enfarte, morte súbita cardíaca, e complicações da cirurgia. A fibrilhação auricular e a ascite foram documentadas como indicadores de mau prognóstico. [Hare (2007)]

O meio de diagnóstico mais importante é o ecocardiograma com Doppler a duas dimensões. A obliteração típica do ápex do ventrículo esquerdo pode ser observada com contracções normais da região basal. A consequência hemodinâmica da disfunção é a dilatação auricular, podendo também ocorrer fibrilhação auricular. [Hess *et al.* (2009)]

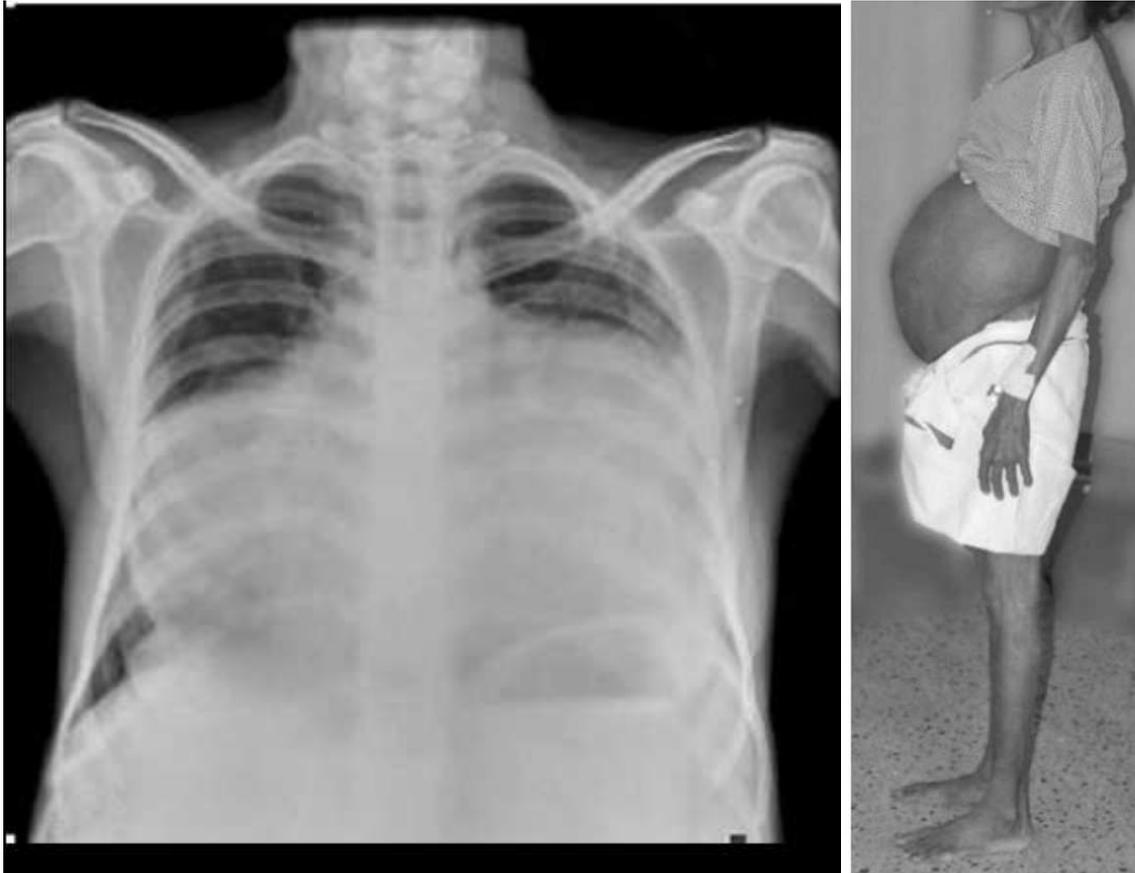


Fig. 12. Esquerda, cardiomegália severa e derrame pericárdico na mulher apresentada na figura da direita. Direita, caquexia cardíaca numa mulher de 30 anos com fibrose endomiocárdica ventricular direita. Notar a ascite severa, o edema mínimo dos membros inferiores e a dilatação das veias do pescoço. [Adaptado de: Sivasankaran (2008)]

A radiografia do tórax poderá não ser muito útil, mas poder-se-á observar alargamento ligeiro a moderado da silhueta cardíaca com sinais de congestão pulmonar e/ou derrame pleural (Fig. 12). Em pacientes com progressão lenta, poderão estar presentes calcificações difusas do endocárdio. [Hess *et al.* (2009)]

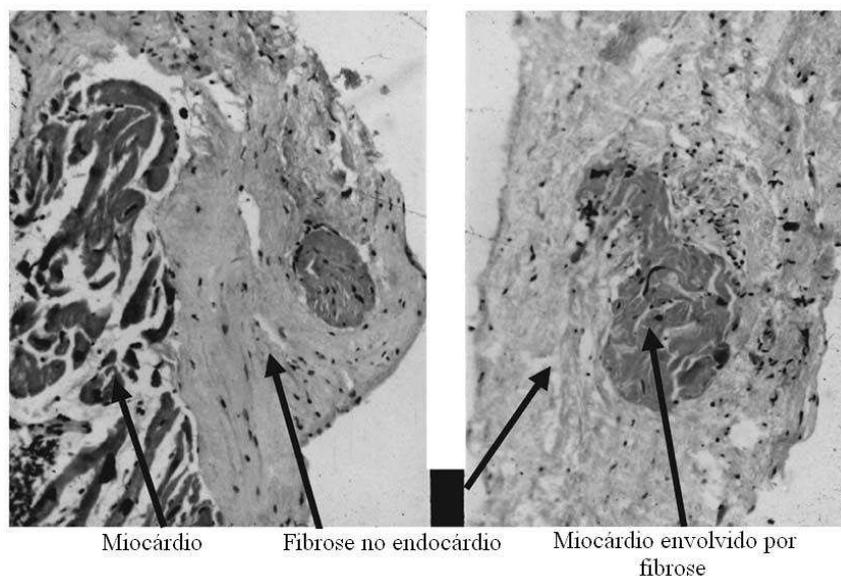


Fig. 13. Amostra histopatológica de uma biópsia endomiocárdica de um paciente com fibrose endomiocárdica, apresentando uma camada espessa de espessamento endocárdico, ao longo da hipertrofia dos miócitos, e fibrose intersticial. [Adaptado de: Seth *et al.* (2004)]

Apesar de a biópsia endomiocárdica não constituir um exame diagnóstico nos pacientes com fibrose endomiocárdica, ajuda a excluir doenças infiltrativas. As biópsias dos pacientes com fibrose endomiocárdica são caracterizadas por espessamento endocárdico, fibrose intersticial, miocitólise, e hipertrofia ligeira a moderada das miofibrilhas (Fig. 13.). A biópsia endomiocárdica tem algumas limitações devido ao facto de as amostras de tecido poderem ser colhidas de locais que não sejam afectados pela doença. [Seth *et al.* (2004)]

Pós-irradiação

A radiação poderá danificar qualquer estrutura, incluindo o pericárdio, miocárdio, válvulas, sistema de condução e artérias coronárias. Muito do conhecimento actual da doença cardiovascular induzida por radioterapia advém da experiência com os sobreviventes da doença de Hodgkin, muitos dos quais são jovens e podem desenvolver sequelas. A irradiação do tórax é também usada no tratamento do cancro da mama, cancro do pulmão, e seminomas. O impacto clínico da doença cardiovascular pós radioterapia tornar-se-á mais significativo à medida que a sobrevivência a longo prazo dos pacientes com cancro aumentar. [Hess *et al.* (2009)]

Geralmente, a radioterapia envolve o pericárdio aumentando a sua espessura, o que poderá levar a constrição. A ecocardiografia desempenha um papel importante no diagnóstico. Em casos mais avançados, a radioterapia pode induzir fibrose miocárdica, o que poderá causar miocardiopatia restritiva. No entanto esta é difícil de diferenciar de pericardite constrictiva, pois as duas podem coexistir. [Nihoyannopoulos *et al.* (2009)]

A combinação de achados de fluxo restritivo transmitral na ecocardiografia em pacientes que foram submetidos a radioterapia, sugere pressão de enchimento elevada e processo miopático devido à radioterapia (fibrose). [Nihoyannopoulos *et al.* (2009)]

As técnicas de radioterapia contemporâneas que envolvem baixas doses de radiação total e que minimizam a exposição cardíaca através da protecção subcarinal, poderão diminuir o risco de muitos dos tipos de doença cardíaca. O antioxidante e quelante de ferro dexrazona confere protecção contra os efeitos cardiotóxicos das antraciclina, enquanto que o aminofostine reduz a toxicidade induzida pela radiação. A administração concomitante de agentes de quimioterapia cardiotóxicos durante a radioterapia deve ser evitada, se possível. O tratamento agressivo da hipertensão e hiperlipidémia nestes doentes poderá também reduzir a

probabilidade de doença das artérias coronárias que se desenvolve em idades mais avançadas.

[Hess *et al.* (2009)]

Fisiopatologia

A característica fisiopatológica que define a MCR é o aumento da rigidez das paredes do miocárdio, o que leva a insuficiência cardíaca devido ao enchimento diastólico deficiente dos ventrículos. Este aumento de rigidez das paredes ventriculares leva a que a pressão ventricular aumente rapidamente com apenas pequenas alterações no volume, causando um deslocamento para cima da curva de pressão ventricular esquerda (padrão hemodinâmico em raiz quadrada). [Hare (2007), Klein *et al.* (2007)] Não existe consenso quanto à inclusão do padrão hemodinâmico restritivo como condição necessária para se considerar MCR. No entanto, as classificações WHO/IFS (1995), AHA (2006) e ESC (2008) incluem este critério como condição absoluta para o diagnóstico. Apesar de ambos os ventrículos serem afectados pelo processo restritivo, a pressão ventricular é normalmente mais alta no ventrículo esquerdo do que no direito, o que poderá dever-se à menor *compliance* do ventrículo esquerdo. Uma excepção deste padrão poderá ser a fibrose endomiocárdica tropical, na qual o ventrículo direito poderá estar predominantemente envolvido. [Klein *et al.* (2007)]

A função sistólica está habitualmente preservada nos estadios iniciais da doença, mas vai-se deteriorando à medida que a doença progride. [Hare (2007)]

Apresentação clínica

A causa subjacente de MCR pode não ser óbvia à apresentação. Os pacientes com MCR apresentam frequentemente intolerância ao exercício devido à restrição do enchimento ventricular diastólico, fazendo com que sejam incapazes de aumentar o débito cardíaco durante o aumento da frequência cardíaca. Os sinais e sintomas estão estritamente relacionados com o grau de hipertensão da aurícula esquerda necessário para compensar o enchimento ventricular deficiente. [Hare (2007), Klein *et al.* (2007)] Outros sintomas frequentes são dispneia de esforço, ortopneia, dispneia paroxística nocturna, fadiga generalizada e fraqueza. [Kushwaha (2006), Hare (2007)] À medida que a doença vai progredindo surge edema, incluindo edema periférico, hepatomegália, ascite e anasarca. O controlo e ponto de equilíbrio de volume nestes doentes pode ser difícil devido ao risco de redução excessiva da pré-carga e hipotensão que podem surgir durante o tratamento diurético. [Hare (2007)] A angina não está geralmente associada a MCR, no entanto poderá ser a forma de apresentação da amiloidose. Em casos avançados todos os sinais de insuficiência cardíaca poderão estar presentes, excepto cardiomegália. Os achados poderão ser semelhantes aos da pericardite constrictiva severa. Mais de um terço dos pacientes com MCRI poderá apresentar complicações tromboembólicas. Na amiloidose e sarcoidose são particularmente comuns os distúrbios da condução cardíaca. A fibrilhação auricular é comum na MCRI e na amiloidose cardíaca. No idoso, a MCR mantém-se como diagnóstico de exclusão, devendo ser distinguida de alterações da *compliance* diastólica cardíaca relacionadas com a idade. [Kushwaha (2006)]

Avaliação diagnóstica

O exame físico é marcado pela elevação da pressão venosa jugular com descidas rápidas das ondas x e y, se estiver em ritmo sinusal, sendo mais proeminente a descida de y. A pressão venosa jugular não diminui durante a inspiração, podendo até mesmo aumentar (sinal Kussmaul), o que não acontece na pericardite constrictiva. Edema periférico e ascite estão presentes em casos avançados, e o fígado pode estar aumentado e pulsátil. O movimento ascendente da carótida poderá ser de baixo volume e poderá haver taquicardia sinusal, consistente com estado de baixo débito. O choque da ponta é palpável, e o primeiro e segundo sons cardíacos são geralmente normais com o desdobramento normal e sem acentuamento do componente pulmonar do segundo som cardíaco. É comum auscultar-se um S3 e menos comumente um S4. Poderão ainda ser auscultados sopros sistólicos de insuficiência valvular mitral e/ou tricúspide. [Kushwaha (2006)]

Meios complementares de diagnóstico

Electrocardiograma

O ECG é frequentemente anormal, podendo apresentar diminuição da voltagem, bloqueio de ramo, atraso na condução intraventricular ou má progressão da onda R mimetizando enfarte do miocárdio. Poderão ser encontrados defeitos na condução auriculoventricular que foram associados a um mau prognóstico. É também frequente haver doença do nódulo sinusal. As arritmias, principalmente a fibrilhação auricular, são frequentes, e pensa-se que seja causada pela deposição de amilóide e pela dilatação e aumento das

pressões auriculares. O ECG pode ser normal apesar do envolvimento significativo do sistema de condução. [Arnold *et al.* (2008)]

Em crianças, a presença nas 12 derivações do ECG de complexos QRS alargados de alta voltagem associados a segmentos ST-T elevados e oblíquos e atraso no pico das ondas T tipificam a suspeita de MCR. Estas alterações da repolarização constituem dados importantes indicativos de anomalias do músculo ventricular, que podem estar relacionadas com morte súbita em crianças com MCR. [Hayashi *et al.* (2007)]

Radiografia do tórax

A radiografia do tórax revela geralmente ventrículos de dimensões normais, no entanto a dilatação das aurículas e derrame pericárdico poderão condicionar um aumento da silhueta cardíaca. Poderão ainda ocorrer derrame pleural e sinais de congestão pulmonar, com linhas B de Kerley. [Kushwaha (2006), Hoit *et al.* (2007)]

Ecocardiograma

O exame de imagem de escolha para o diagnóstico de MCR é o ecocardiograma. Este exame pode ser normal nas fases iniciais destes doentes. Ventrículos de dimensões reduzidas com aumento da espessura da parede, aurículas muito dilatadas, e espessamento do aparelho valvular e septo interauricular são os achados característicos, sendo muitas vezes observados. A função sistólica é geralmente normal, mas poderá estar diminuída em estádios avançados da doença. É comum haver derrame pericárdico, que evolui raramente para tamponamento. [Arnold *et al.* (2008)]

A ecocardiografia associada a Doppler apresenta características de padrão de enchimento restritivo, indicando uma diminuição marcada da *compliance* das câmaras cardíacas. Há um aumento da velocidade de enchimento diastólico precoce ($E \geq 1,0$ m/s), diminuição da velocidade de enchimento auricular ($A \leq 0,5$ m/s), um aumento da razão entre a velocidade de enchimento diastólico precoce e o enchimento auricular ($E/A > 2$), uma diminuição do tempo de desaceleração (≤ 150 ms), e uma diminuição do tempo de relaxamento isovolumétrico (≤ 70 ms) (Fig. 14). Existe um aumento do ratio E/A com um curto tempo de desaceleração nas velocidades de influxo mitral, indicando uma cessação abrupta do enchimento ventricular, assim como uma diminuição do ratio de fluxo sistólico-diastólico das velocidades de fluxo venoso pulmonar. É também habitual a presença de hipertensão pulmonar moderada. [Kushwaha (2006)]

O aparecimento do Doppler tecidual contribuiu grandemente para o diagnóstico diferencial entre pericardite constrictiva e MCR. O Doppler tecidual é uma ferramenta ecocardiográfica que permite a medição das velocidades intrínsecas do miocárdio, nomeadamente a velocidade E' , a qual reflecte o relaxamento diastólico precoce do ventrículo esquerdo no plano longitudinal. Na MCR, há uma redução no relaxamento do ventrículo esquerdo que resulta numa diminuição da velocidade E' . Contrariamente, na pericardite constrictiva, não há disfunção miocárdica significativa; portanto a velocidade E' do Doppler tecidual não está diminuída. Num estudo, uma velocidade E' superior ou igual a 8 cm/s demonstrou diferenciar os pacientes com pericardite constrictiva daqueles com MCR, com uma sensibilidade de 89% e 100% de especificidade. [McCall *et al.* (2008)]

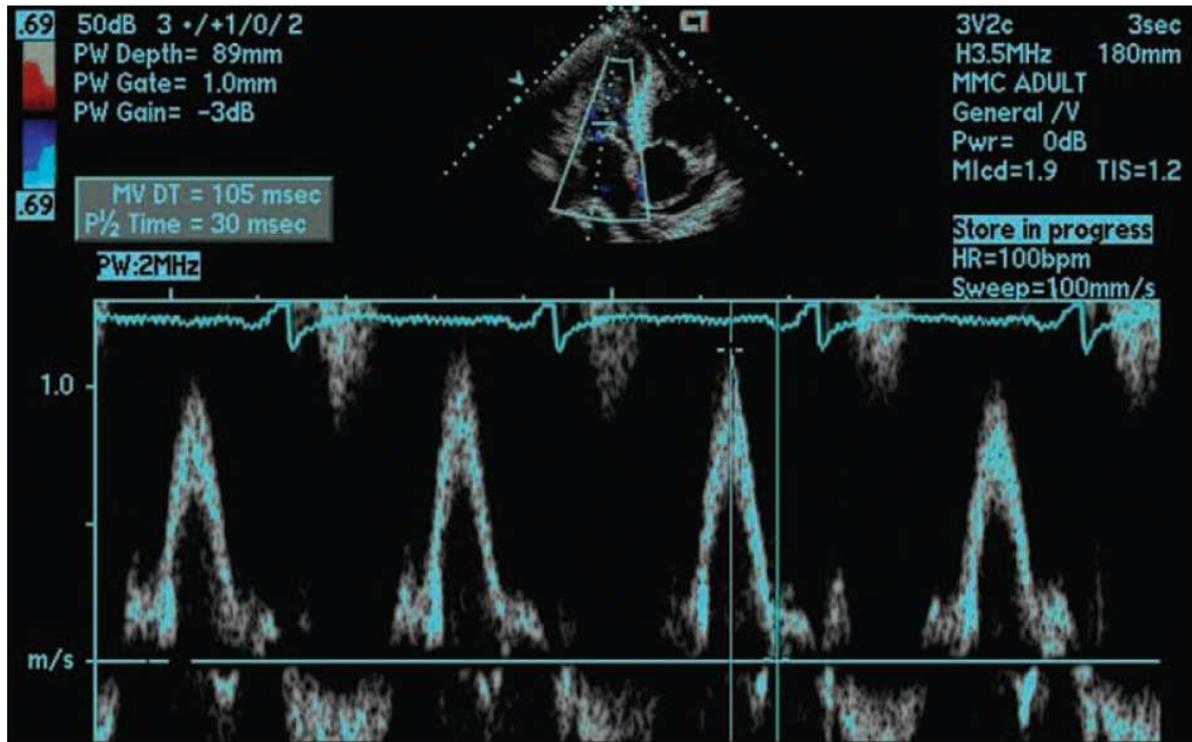


Fig. 14. Padrão restritivo característico no ecocardiograma com Doppler num paciente com miocardiopatia restritiva. O padrão de fluxo mitral apresenta um aumento do pico de velocidade E, com tempo de desaceleração rápido e diminuição do pico de velocidade A. [Adaptado de: Kushwaha (2006)]

Tomografia Computorizada e Ressonância Magnética

A RM cardíaca pode documentar alterações morfológicas e funcionais, incluindo a quantificação da função ventricular esquerda e direita, hipertrofia, volumes e alterações localizadas do movimento da parede, podendo também ajudar no reconhecimento precoce da etiologia e processo de doença. Com o uso de contraste médio (ácido penta-acético gadolinium-dietilenetriamine) em sequências ponderadas em T1, o tecido miocárdico poderá ser distinguido de fibrose, inflamação ou infiltração. Um dos maiores avanços com a RM

cardíaca foi a descrição incomum da lavagem precoce de contraste na amiloidose, com reforço de contraste subendocárdico, associado ao sinal não supressível do miocárdio remoto, o qual poderá ter implicações terapêuticas importantes. A RM cardíaca poderá aumentar a sensibilidade da biópsia miocárdica no diagnóstico da presença ou ausência de sarcoidose no miocárdio, podendo ainda descrever a natureza da lesão miocárdica (fibrose ou inflamação) e ajudar a direccionar o tratamento. [Arnold et al. (2008)] A RM pode ser útil na distinção entre as miocardiopatias. Por exemplo, a RM cardíaca consegue medir a sobrecarga de ferro cardíaca, como resultado de talassémia. A sobrecarga de ferro encurta as propriedades de relaxamento em T2 do miocárdio e do fígado. No entanto, alguns pacientes com talassémia têm sobrecarga de ferro no coração mas não no fígado e vice-versa. Deste modo, as determinações por RM cardíaca da sobrecarga de ferro poderão ser melhores na avaliação do risco do paciente do que depender apenas da biópsia hepática, podendo também ser utilizada na avaliação do sucesso da terapêutica. [Bandettini *et al.* (2008)]

A RM cardíaca constitui um exame útil no diagnóstico diferencial entre pericardite constritiva e MCR. Apesar de tanto a RM cardíaca e a TC serem capazes de detectar um aumento da espessura do pericárdio, a RM cardíaca é melhor na detecção de espessamento do pericárdio e derrame pericárdico do que TC. [Bandettini *et al.* (2008)]. A Cine RM pode apresentar um padrão de enchimento anormal semelhante ao apresentado na ecocardiografia. [Klein *et al.* (2007)] A Cine RM da veia cava inferior durante a respiração também pode ajudar a distinguir fisiologia constritiva de restritiva. [Bandettini *et al.* (2008)].

Cateterismo cardíaco

A característica hemodinâmica típica de MCR é uma diminuição precoce, rápida e profunda da pressão ventricular no início da diástole, imediatamente seguido de um aumento rápido para um planalto constituindo o padrão característico em raiz quadrada, que se manifesta no traçado da pressão auricular como uma descida proeminente da onda y seguido de um aumento rápido para um planalto. A pressão auricular direita está aumentada, tal como na pericardite constrictiva, e a descida da onda y pode tornar-se mais profunda durante a inspiração. Apesar de a pressão ventricular direita poder estar aumentada, a hipertensão diastólica é normalmente mais proeminente com pressões auriculares direitas médias de 15 a 20 mm Hg. A pressão ventricular diastólica esquerda tem a mesma forma da pressão ventricular diastólica direita, e apesar de esta poder ser 5 mmHg mais elevada do que a pressão ventricular direita, o valor poderá ser o mesmo. Esta diferença poderá ser acentuada pelo exercício. [Kushwaha (2006)]

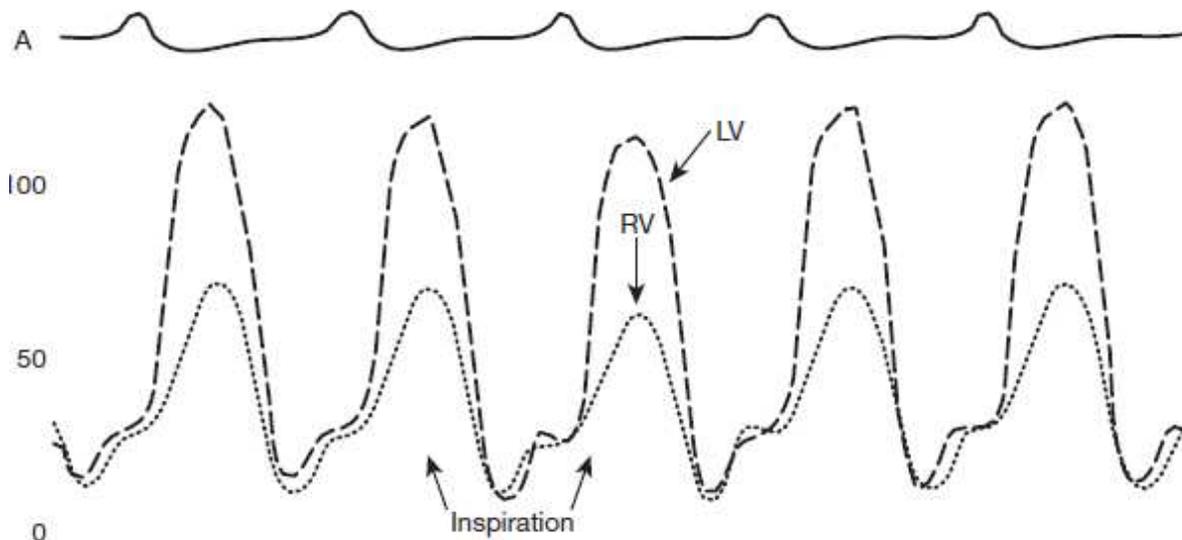


Fig. 13. Traçado hemodinâmico da miocardiopatia restritiva. LV, ventrículo esquerdo; RV, ventrículo direito. [Adaptado de: Kushwaha (2006)]

Biópsia endomiocárdica

A biópsia endomiocárdica poderá ser útil na avaliação dos pacientes com MCR para excluir processos infiltrativos ou miócitos com aspecto cardiomiopático. Uma biópsia normal é a favor do diagnóstico de um processo pericárdico. A exploração cirúrgica é necessária muito menos frequentemente, dada a disponibilidade da biópsia e dos meios de imagem. [Hare (2007)]

Distinção entre Miocardiopatia restritiva e Pericardite Constrictiva

A distinção entre MCR e pericardite constrictiva permanece um desafio. Esta distinção é importante pois os seus tratamentos diferem consideravelmente. A pericardite constrictiva requer muitas vezes tratamento cirúrgico e é geralmente curável, enquanto que a MCR é tratada medicamente e é incurável sem transplante cardíaco. [Hoit *et al.* (2007)]

Uma história clínica sugestiva de pericardite torna o diagnóstico de pericardite constrictiva mais provável. Em países subdesenvolvidos, uma história de tuberculose é mais sugestiva pericardite constrictiva do que MCR. A pericardite constrictiva poderá seguir-se a traumatismos, cirurgia cardíaca, radioterapia assim como pericardite aguda. Apesar de raros, alguns casos de MCR poderão também levar a pericardite constrictiva, incluindo sarcoidose e amiloidose. [Kushwaha (2006)] A Tabela 2 sumariza as principais diferenças entre as duas patologias. Nenhuma técnica é completamente fiável, e por vezes a única maneira de fazer o diagnóstico é através de uma pericardiotomia.

Característica	Pericardite Constritiva	Miocardioptia Restritiva
Antecedentes pessoais	Pericardite anterior, cirurgia cardíaca, trauma, radioterapia, doença do tecido conjuntivo	Raro
Pulso venoso jugular	x e y afundam brevemente, sem ondas positivas visíveis	x e y afundam menos brevemente, poderão ser visíveis ondas A ou V
Sons diastólicos extra	S3 precoce, “batida pericárdica” de alta intensidade. S4 ausente	S3 tardio, baixa intensidade, “ritmo triplo”. S4 em alguns casos
Insuficiência mitral ou tricúspide	Geralmente ausente	Muitas vezes presente
ECG	Ondas P reflectem o atraso na condução auricular. São raros defeitos na condução auriculoventricular ou intraventricular	Ondas P reflectem a hipertrofia ou sobrecarga auricular direita ou esquerda. Defeitos na condução são comuns
Radiografia do tórax	Calcificação pericárdica em 20-30% dos casos	Calcificação pericárdica rara
Movimento do septo ventricular na diástole	Movimento septal abrupto (“entalhe”) na diástole precoce em muitos casos	Movimento septal abrupto na diástole precoce ocasionalmente
Movimento do septo ventricular com a respiração	Movimento notável na direcção do ventrículo esquerdo na inspiração é geralmente observado	Movimento relativamente pequeno na direcção do ventrículo esquerdo em muitos casos
Dilatação auricular	Ligeiro a moderado em muitos casos	Pronunciado em muitos casos
Variação respiratória da velocidade de fluxo mitral e tricúspide	Superior a 25% em muitos casos	Inferior a 15% na maioria dos casos
Equilíbrio das pressões diastólicas em todas as câmaras cardíacas	Dentro de 5 mm Hg em quase todos os casos, muitas vezes essencialmente a mesma	Dentro de 5 mm Hg numa pequena proporção de casos
Sinal de raiz quadrada na curva da pressão ventricular direita	Pressão diastólica tardia superior a 1/3 da pressão sistólica em muitos casos	Pressão diastólica tardia muitas vezes inferior a 1/3 da pressão sistólica
Pico de pressão sistólica do ventrículo direito	Quase sempre < 60 mm Hg, muitas vezes < 40 mm Hg	Frequentemente > 40 mm Hg e ocasionalmente > 60 mm Hg
Variação respiratória discordante do pico de pressão sistólica ventricular	Variações no pico de pressão sistólica ventricular esquerda e direita são “fora de fase”	Variações no pico de pressão sistólica ventricular esquerda e direita estão “dentro de fase”
Pulso paradoxal	Muitas vezes presente em grau moderado	Raramente presentes
TC/RMN	Espessamento do pericárdio frequente	Espessamento do pericárdio raro
Biópsia endomiocárdica	Normal, ou com alterações inespecíficas	Amilóide em alguns casos, raramente outras doenças infiltrativas específicas

Tabela 2 Características úteis na diferenciação entre pericardite constritiva e MCR. [Adaptado de: Hancock (2001)]

Tratamento

Tratamento Sintomático

Exceptuando alguns casos abaixo descritos (ver Tratamento Específico), o tratamento da MCR é empírico e direccionado para o tratamento da insuficiência cardíaca diastólica. Os diuréticos são usados para tratar a congestão venosa pulmonar e sistémica, tendo de ser administrados com precaução, pois o seu uso excessivo poderá resultar numa diminuição das pressões de enchimento ventricular e uma consequente diminuição do débito cardíaco com sinais e sintomas de hipotensão e hipoperfusão. [Kushwaha (2006)] Os vasodilatadores podem também prejudicar o enchimento ventricular, devendo ser usados com precaução. Os bloqueadores dos canais de cálcio são usados por alguns profissionais devido ao seu efeito benéfico na miocardiopatia hipertrófica, mas o seu benefício na compliance ventricular na MCR ainda não foi demonstrado. Baixas doses de inibidores da enzima conversora da angiotensina poderão também ser úteis no tratamento destes doentes, no entanto a hipotensão ortostática, particularmente nos doentes com envolvimento do sistema nervoso autónomo, poderá limitar o seu uso. [Hoit *et al.* (2007)]

A digoxina não é geralmente recomendada pois é potencialmente arritmogénica, particularmente nos pacientes com amiloidose. É importante tentar manter o ritmo sinusal. O desenvolvimento de fibrilhação auricular com a remoção da contribuição auricular para o enchimento ventricular poderá piorar a disfunção diastólica existente, podendo esta ser posteriormente comprometida por uma resposta ventricular rápida. [Kushwaha (2006)] Os β -bloqueantes podem ser úteis para controlo da resposta ventricular na fibrilhação auricular, apesar de alguns autores considerarem que estes fármacos podem exacerbar a doença posteriormente. [Hoit *et al.* (2007)] Doenças avançadas do sistema de condução poderão

necessitar de implante de marcapasso. As arritmias ventriculares malignas, que são um modo frequente de apresentação da sarcoidose cardíaca, poderão necessitar de ser tratadas com um cardioversor-desfibrilhador implantável. Devido à predisposição para a formação de trombos nos apêndices auriculares com risco de complicações embólicas, é recomendada a anticoagulação em muitos pacientes. [Kushwaha (2006)]

Dispositivos de assistência ventricular

Em todo o mundo tem aumentado o número de pacientes com insuficiência cardíaca terminal que aguardam transplante cardíaco. Os sistemas de assistência ventricular esquerda têm sido utilizados nestes pacientes com maior frequência e duração de apoio. O seu uso está indicado no choque cardiogénico agudo, como ponte até ao transplante cardíaco, e mais recentemente, como terapêutica paliativa. A aplicação mais comum de assistência ventricular é como ponte nos candidatos a transplante de cardíaco. O número de transplantes cardíaco tem diminuído nos últimos anos. Esta situação leva a que os pacientes que esperem mais tempo antes do transplante cardíaco. O seu uso é particularmente importante nos países onde há escassez de órgãos. Entretanto, os estudos realizados nesta área ainda são limitados, e existem vários problemas a serem resolvidos antes ampla aplicação destes dispositivos na prática clínica. [Matsuda *et al.* (2003)]

Transplante cardíaco

Enquanto que a MCR em adultos têm um curso clínico prolongado, a MCR em crianças é frequentemente uma doença progressiva, com um alto risco de deterioração clínica e alta mortalidade. O transplante cardíaco é um tratamento amplamente aceite que aumenta a sobrevivência a longo prazo, mas os critérios para o seu uso e os resultados da sua aplicação ainda não foram publicados. Crianças com MCR que aguardam transplante cardíaco têm geralmente uma baixa mortalidade de lista de espera e uma sobrevida global razoável. As crianças que necessitam de suporte mecânico e lactentes têm um risco maior de falecerem enquanto aguardam o transplante. São necessários mais estudos para identificar os factores importantes para a determinação do tempo oportuno de espera para crianças com MCR antes de necessitarem de suporte mecânico ou inotrópico. [Zangwill *et al.* (2009)]

Tratamento Específico

Amiloidose

O tratamento é direccionado ao processo de doença subjacente e às complicações cardíacas. A terapia sistémica é específica de cada tipo, ressaltando a importância da determinação da etiologia precisa da amiloidose. O prognóstico da amiloidose AL é mau; no entanto, no subgrupo de pacientes tratados com altas doses de melfalam e transplante de células estaminais autólogo resultou na remissão hematológica, melhorando a sobrevida a 5 anos, e revertendo a doença relacionada com a amilóide. Pelo contrário, a amiloidose sistémica senil é caracterizada por ter uma progressão lenta, não necessitando de tratamento

com agentes alquilantes. A amiloidose AA reactiva poderá responder a anti-inflamatórios e imunossupressores que reduzam a produção de agentes de fase aguda, nomeadamente a proteína amilóide A sérica. [Hess *et al.* (2009)]

O transplante cardíaco não é amplamente aceite como um tratamento viável na amiloidose cardíaca, pois casuísticas limitadas sugeriram uma má sobrevida a longo prazo como resultado de recorrência da doença no alotransplante; no entanto, sem transplante, a doença amilóide extracardíaca e a sépsis constituem causas de morte comuns. A quimioterapia adjuvante associada ao transplante não demonstrou uma melhoria da sobrevida, no entanto os dados disponíveis são limitados para os regimes mais recentes. Os novos dispositivos de assistência ventricular poderão constituir um tratamento paliativo alternativo na insuficiência cardíaca em estadio terminal, no entanto o seu uso em doentes com amiloidose cardíaca ainda não foi documentado. [Shah *et al.* (2006)]

O transplante de fígado remove a fonte de TTR mutante, constituindo a única forma de tratamento curativo conhecido para a amiloidose hereditária. [Shah *et al.* (2006)]

Sarcoidose

Enquanto a terapia médica constitui o principal tratamento para a sarcoidose sistémica, o seu benefício na sarcoidose cardíaca permanece obscuro. Alguns estudos retrospectivos sugerem que os corticosteroides poderão ser úteis no tratamento do bloqueio cardíaco causado pela sarcoidose cardíaca, no entanto o bloqueio auriculoventricular é geralmente tratado com marcapassos implantáveis em conformidade com as recomendações internacionais. Dados de estudos retrospectivos sugerem que os corticosteroides poderão estar associados com um aumento da sobrevida, apesar de não serem eficazes na prevenção das arritmias. De forma

semelhante, apesar do tratamento com fármacos antiarrítmicos ou ablação por catéter poder reduzir incidência das arritmias, estes não constituem medidas curativas. [Lubitz *et al.* (2008)]

Os benefícios de dispositivos cardioversores-desfibriladores implantáveis no tratamento das arritmias malignas dos pacientes com sarcoidose cardíaca já foram demonstrados. As recomendações internacionais para a implantação destes dispositivos são actualmente as mesmas que para as outras cardiopatias. No entanto os pacientes com insuficiência ventricular esquerda sistólica moderada com envolvimento significativo do miocárdio nos exames de imagem poderão estar sob risco de arritmias ventriculares malignas, devendo ser ponderada a implantação destes dispositivos. O transplante cardíaco também tem tido sucesso no tratamento de casos específicos de sarcoidose cardíaca. [Lubitz *et al.* (2008)]

Hemocromatose

O tratamento com flebotomias constitui o principal tratamento da hemocromatose, estando indicadas em qualquer paciente com níveis de ferritina superior a 1000 ng/ml, representando uma estratégia de tratamento eficaz. O tratamento a longo prazo poderá também ser necessário. Vários estudos realizados antes de 1970 demonstraram que a insuficiência ventricular ligeira poderia ser melhorada através de flebotomia. Em pacientes com sobrecarga de ferro associada a transfusões que não são candidatos a flebotomias, o tratamento quelante tem sido também associado a reversibilidade da disfunção miocárdica. As indicações para o tratamento com dispositivos cardioversores-desfibriladores implantáveis são genericamente as mesmas dos pacientes com cardiopatia não isquémica. [Lubitz *et al.* (2008)]

Endocardite de Löffler

O tratamento cardíaco é baseado no tratamento da MCR, incluindo diuréticos e redutores da pós-carga como inibidores da enzima conversora da angiotensina ou antagonistas dos receptores da angiotensina. Os β -bloqueantes ou os digitálicos poderão ser usados para controlar a frequência cardíaca no caso de fibrilhação auricular. Devido ao risco tromboembólico, é recomendado o uso de heparina de baixo peso molecular ou anticoagulação oral. [Hess *et al.* (2009)]

A terapêutica médica depende da etiologia da síndrome hipereosinofílica: a doença autoimune deverá ser tratada com corticosteróides ou agentes imunossupressores, a artrite reumatóide com factor de necrose tumoral α e a leucemia eosinofílica com agentes antitpolicerativos. [Hess *et al.* (2009)]

O tratamento cirúrgico deverá ser considerado em pacientes que permanecem sintomáticos apesar da optimização da terapêutica médica. A descorticação endocárdica de um ou ambos os ventrículos constitui uma opção no tratamento destes pacientes que pode melhorar os sintomas cardíacos e reduzir a mortalidade cardíaca. [Hess *et al.* (2009)]

Fibrose endomiocárdica

O tratamento da insuficiência cardíaca em pacientes com disfunção cardíaca diastólica é apropriado em pacientes com restrição ligeira a moderada. Os diuréticos e os inibidores da enzima conversora de angiotensina poderão ser úteis. Os digitálicos poderão ser usados em pacientes com fibrilhação ou flutter auricular para controlo da frequência cardíaca. Os β -bloqueantes também são apropriados para tratamento dos doentes com taquicardia; no

entanto, a bradicardia também não é bem tolerada nestes pacientes devido ao facto de apresentarem ventrículos pequenos e pressões de enchimento elevadas. [Hess *et al.* (2009)]

A descorticação endocárdica deverá ser considerada no tratamento dos doentes com doença avançada. Tipicamente, um ou ambos os ventrículos são descorticados, com substituição das válvulas tricúspide ou mitral devido ao envolvimento das cordas tendinosas e músculos papilares. Foram documentados resultados cirúrgicos bons a excelentes; no entanto, a progressão lenta para insuficiência cardíaca sistólica poderá constituir um problema. Após a descorticação muitos pacientes apresentam um aumento do volume cardíaco, com diminuição da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo. [Hess *et al.* (2009)]

Prognóstico

A MCR tem um prognóstico variável dependente da etiologia da mesma (Fig. 14). Frequentemente, especialmente no caso da amiloidose, este é invariavelmente progressivo com uma mortalidade acelerada. Não existe tratamento específico para a MCRI, no entanto um controlo intensivo de suporte é necessário para que o paciente mantenha uma razoável qualidade de vida. Estão a ser tentados planos de tratamento mais agressivo para as formas secundárias de MCR de acordo com a sua etiologia (por exemplo com a remoção de ferro na hemocromatose ou terapêuticas de reposição enzimática na doenças de Fabry). [Hare (2007)] No entanto, os dispositivos de assistência ventricular e o transplante cardíaco poderão melhorar o prognóstico dos pacientes com MCR.

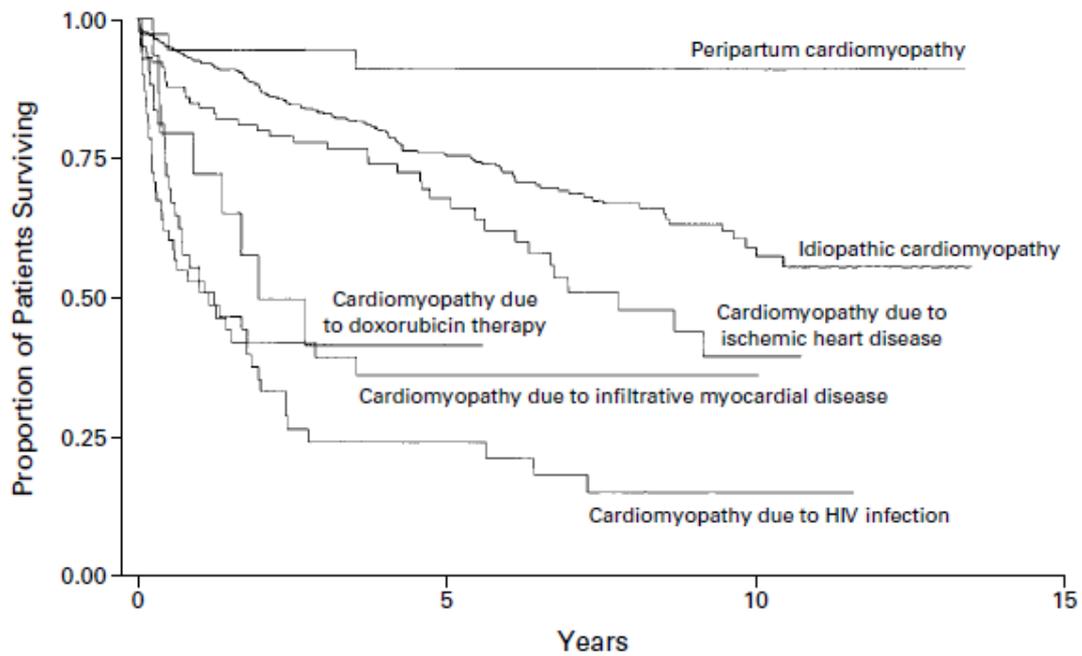


Fig. 14. Estimativas ajustadas de Kaplan-Meier da sobrevivência entre os pacientes com miocardiopatias infiltrativas. A sobrevivência da miocardiopatia idiopática é apresentada para comparação. [Adaptado de: Felker *et al.* (2000)]

Bibliografia

1. Aggozzino L, Thomopoulos K, Esposito S, et al. (1999) Patologia del trapianto cardiaco (studio morfologico di 1246 biopsie endomiocardiche (BEM) da 167 trapianti cardiaci). Cause di mortalità precoce, intermedia e tardiva. *Pathologica* 91:89-100.
2. Ammash NM, Seward JB, Bailey KR, et al. (2000) Clinical profile and outcome of idiopathic restrictive cardiomyopathy. *Circulation* 101:2490–2496.
3. Arnold JM, Howlett JG, Ducharme A, et al. (2008) Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference guidelines on heart failure – 2008 update: Best practices for the transition of care of heart failure patients, and the recognition, investigation and treatment of cardiomyopathies. *Can J Cardiol* 24(1):21-40
4. Bandettini WP, Arai AE (2008) Advances in clinical applications of cardiovascular magnetic resonance imaging. *Heart* 94:1485–1495
5. Benotti JR, Grossman W, Cohn PF (1980) Clinical profile of restrictive cardiomyopathy. *Circulation* 61(6):1206-1212
6. Brigden W (1957) Uncommon myocardial diseases; the non-coronary cardiomyopathies. *Lancet* 273:1179 –1184.
7. Doughan AR, Williams BR (2006) Cardiac Sarcoidosis. *Heart* 92:282–288.
8. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. (2008) Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 29:270–276
9. Falk RH (2005) Diagnosis and Management of the Cardiac Amyloidosis. *Circulation* 112:2047-2060

10. Felker GM, Thompson RE, Hare JM et al. (2000) Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 342:1077-84
11. Goodwin JF, Gordon H, Hollman A, Bishop MB (1961) Clinical aspects of cardiomyopathy. *BMJ* 1:69 –79.
12. Goodwin JF (1982) The frontiers of cardiomyopathy. *Br Heart* 48(1): 1–18.
13. Hancock EW (2001) Differential diagnosis of restrictive cardiomyopathy and constrictive pericarditis. *Heart* 86:343-349
14. Hare JM (2007) The Dilated, Restrictive, and Infiltrative Cardiomyopathies. In: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine (Braunwald E, ed), pp 1739-1761, Philadelphia: Saunders Elsevier.
15. Hayashi T, Tsuda E, Kurosaki K, Ueda H, Yamada O, Echigo S (2007) Electrocardiographic and Clinical Characteristics of Idiopathic Restrictive Cardiomyopathy in Children. *Circ J* 71: 1534 – 1539
16. Hess OM, McKenna W, Schultheiss HP (2009) Myocardial Disease. In (2006) The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine (Camm AJ, Lüscher TL, Serruys PW, ed), pp 684-696, Oxford, UK: Blackwell Publishing.
17. Hoit BD, Gupta S (2007) Restrictive, Obliterative, and Infiltrative Cardiomyopathies. In: Hurst's The Heart (Fuster V, O'Rourke RA, Walsh RA, Poole-Wilson P, ed), pp 851-862 . New York: Mc Graw Hill
18. Klein AL, Asher CR (2007) Diseases of the Pericardium, Restrictive Cardiomyopathy and Diastolic Dysfunction. In: Textbook of Cardiovascular Medicine (Topol EJ, ed), pp 421-451, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

19. Kushwaha SS (2006) Restrictive Cardiomyopathy. In: Mayo Clinic Cardiology: Concise Textbook (Murphy JG, Lloyd MA, ed), pp 1145-1151, Rochester: Mayo Clinic Scientific Press and Informa Healthcare USA, INC.
20. Kushwaha SS, Fallon JT, Fuster V (1997) Restrictive cardiomyopathy. *N Engl J Med* 336:267–276.
21. Lubitz SA, Goldbarg SH, Mehta D (2008) Sudden Cardiac Death in Infiltrative Cardiomyopathies: Sarcoidosis, Scleroderma, Amyloidosis, Hemachromatosis. *Prog Cardiovasc Dis*; 51:58–73
22. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C; Corrado D; Arnett D; Moss AJ; Seidman CE; Young JB (2006) Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 113:1807-1816
23. Matsuda H, Matsumiya G (2003) Current status of left ventricular assist devices: the role in bridge to heart transplantation and future perspectives. *J Artif Organs* 6:157–161
24. McCall R, Stoodley PW, Richards DAB *et al.* (2008) Restrictive cardiomyopathy versus constrictive pericarditis: making distinction using tissue Doppler imaging. *Eur J Echocardiogr* 9:591-594
25. Miura K, Nakagawa H, Mori Kawa Y, *et al.* (2002) Epidemiology of idiopathic cardiomyopathy in Japan: results from a nationwide survey. *Heart* 87:126-130.
26. Mogensen J, Kubo T, Duque M, *et al.* (2003) Idiopathic restrictive cardiomyopathy is part of the clinical expression of cardiac troponin I mutations. *J Clin Invest* 111:209–216.

27. Mongensen J, Arbustini E (2009) Restrictive cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 24:214-220
28. Monserrat L, Hermida-Prieto M, Fernandez X, et al (2007) Mutation in the alpha-cardiac actin gene associated with apical hypertrophic cardiomyopathy, left ventricular non-compaction, and septal defects. *Eur Heart J* 28:1953–1961
29. Nihoyannopoulos P, Dawson D (2009) Restrictive cardiomyopathies. *Eur J Echocardiogr* 10(8):23-33.
30. Porter J, Cary N, Schofield P (1995) Haemochromatosis presenting as congestive cardiac failure. *Br Heart* 73:73-75
31. Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. (1996) Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 93:841–842
32. Russo LM, Webber SA (2005) Idiopathic restrictive cardiomyopathy in children. *Heart* 91:1199-1202
33. Seth S, Thatai D, Sharma S, et al. (2004) Clinico-pathological evaluation of restrictive cardiomyopathy (endomyocardial fibrosis and idiopathic restrictive cardiomyopathy) in India. *Eur J Heart Fail* 6:723-729
34. Shah KB, Inoue Y, Mehra MR (2006) Amyloidosis and the heart. *Arch Intern Med* 166:1805-1813
35. Sivasankaran S (2008) Restrictive cardiomyopathy in India: the story of a vanishing mystery. *Heart* 95:9-14
36. Zangwill SD, Naftel D, L'Ecuyer T *et al.* (2009) Outcomes of children with restrictive cardiomyopathy listed for heart transplant: a multi-institutional study. *J Heart Lung Transplant* 28(12):1335:40