

Fenótipo Hipertrófico em Adolescente da Região Amazônica com Variantes Combinadas nos genes GLA, TTR e PRKAG2

Hypertrophic Phenotype in an Adolescent from the Amazon Region Associated with Combined Variants in the GLA, TTR, and PRKAG2 genes

Matheus Martins Monteiro,¹ Kemelly Ferreira da Silva,² Jessica Vanina Ortiz,³ Marcos Leite Barbosa Ferreira,³ Kátia do Nascimento Couceiro,³ Rodrigo Fernandes de Castro,³ Fábio Fernandes,⁴ João Marcos Bemfica Barbosa Ferreira,³ Investigadores do Mapa Genoma Brasil¹

A Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência,¹ São Paulo, SP – Brasil

Universidade Nilton Lins,² Manaus, AM – Brasil

Universidade do Estado do Amazonas,³ Manaus, AM – Brasil

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,⁴ São Paulo, SP – Brasil

Introdução

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é definida como um aumento da espessura da parede do ventrículo esquerdo e/ou direito sem condições de sobrecarga que expliquem esse aumento. O diagnóstico é confirmado por exames de imagem, como ecocardiograma e ressonância magnética cardíaca (RMC), com a presença de espessura da parede ≥ 15 mm em qualquer segmento miocárdico ou ≥ 13 mm em parentes de primeiro grau de pacientes com diagnóstico confirmado.¹ A causa mais comum desse fenótipo é a CMH genética, causada por mutações em genes que codificam proteínas sarcoméricas. A maioria dos pacientes com CMH é assintomática, mas alguns podem apresentar sintomas significativos, sendo essa uma importante causa de morte súbita em jovens.² No entanto, é importante considerar outras condições conhecidas como fenocópias, pois podem apresentar características semelhantes em exames de imagem, mas com etiologias específicas e mecanismos fisiopatológicos distintos. Entre essas fenocópias, destacam-se as doenças mitocondriais, as RASopatias, as distrofias musculares, a síndrome PRKAG2, a doença de Fabry e a amiloidose cardíaca. O diagnóstico diferencial é essencial, pois essas fenocópias apresentam estratégias diagnósticas e terapêuticas específicas que podem impactar a evolução natural da doença.³ O presente relato descreve o caso de um paciente jovem em que esse diagnóstico diferencial foi desafiador, tanto pelas dificuldades de acesso a exames específicos quanto pela sobreposição de doenças que dificultaram o diagnóstico, e descreve a distribuição da doença em sua família. Este paciente faz parte de um

projeto de pesquisa mais amplo, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Estado do Amazonas sob os números de aprovação 7.108.530 e CAAE 55200322.5.3009.516.

Relato de Caso

Paciente do sexo masculino, nascido e residente em Manaus, Amazonas, Brasil, que, aos 12 anos de idade, recebeu o diagnóstico de CMH obstrutiva após internação por meningite bacteriana. Na ocasião, seu ecocardiograma mostrou diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE) de 33 mm, espessura do septo interventricular de 25 mm e espessura da parede posterior de 27 mm, com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) de 88% e presença de gradiente de 38 mmHg na via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE) em repouso. Em seu histórico familiar, ambos os pais e dois irmãos estavam vivos e sem sintomas cardiovasculares. Permaneceu assintomático até os 16 anos, quando procurou atendimento no serviço de cardiologia com episódios de palpitações, dispneia e dor torácica. O exame físico não revelou anormalidades neurológicas ou dermatológicas. A ausculta cardíaca demonstrou sopro sistólico na borda esternal esquerda, no quarto espaço intercostal. O eletrocardiograma revelou o eixo QRS no quadrante superior direito, presença de ondas Q na parede lateral, sobrecarga biventricular e alteração da repolarização ventricular de V1 a V6 (Figura 1). Um novo ecocardiograma transtorácico bidimensional mostrou um DDVE de 40 mm, espessura do septo interventricular de 52 mm e espessura da parede posterior de 40 mm, com FEVE de 63% e gradiente da VSVE de 141 mmHg em repouso (Figura 2). Foi realizado um Holter de 24 horas, que mostrou um episódio de taquicardia ventricular não sustentada. Os exames de função renal, como ureia, creatinina e uranálise, estavam dentro dos limites normais. A RMC e a cintilografia cardíaca com radiotraçadores osteotrópicos não foram realizadas devido a questões logísticas. Ele iniciou o tratamento com succinato de metoprolol 50 mg duas vezes ao dia e foi solicitada a implantação de um cardioversor-desfibrilador implantável (CDI). A possibilidade de transplante cardíaco foi discutida; no entanto, esse procedimento não estava disponível na cidade do paciente. Iniciou-se então um processo de

Palavras-chave

Amiloidose Familiar; Cardiomiopatia Hipertrófica; Doença de Fabry

Correspondência: Matheus Martins Monteiro •

A Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência – R. Maestro

Cardim, 637. CEP 01323-001, Bela Vista, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: matheusmartins.1996@gmail.com

Artigo recebido em 13/02/2026, revisado em 21/05/2026, aceito em 27/05/2026

Editor responsável pela revisão: Nadine Clausell

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20260122>

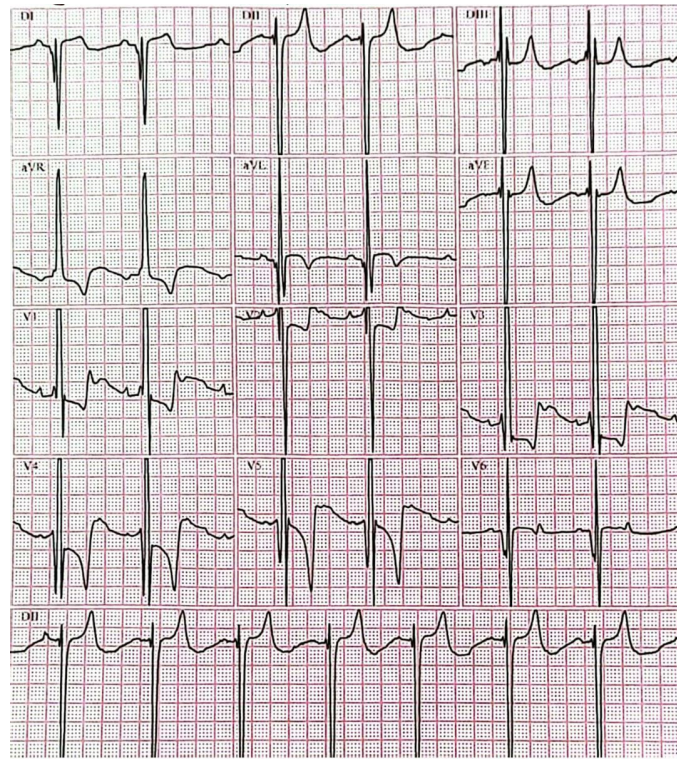


Figura 1 – ECG mostrando desvio extremo do eixo, presença de ondas Q na parede lateral, sobrecarga biventricular e repolarização ventricular alterada de V1 a V6.

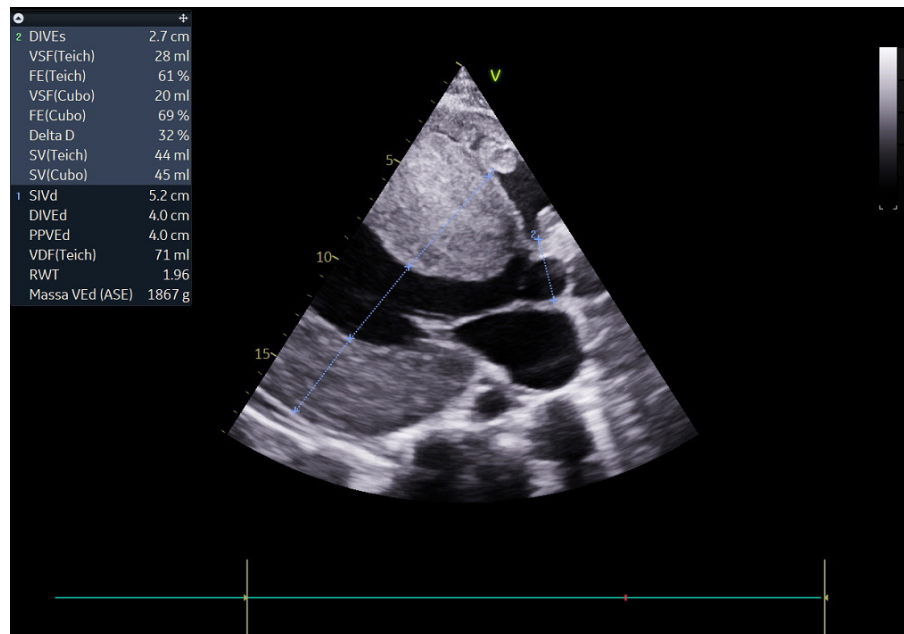


Figura 2 – Ecocardiograma transtorácico bidimensional mostrando uma espessura do septo interventricular de 52 mm, uma espessura da parede posterior de 40 mm e FEVE de 63%.

Relato de Caso

tratamento fora de casa. Nesse momento, foi realizado o teste genético. Ele retornou para acompanhamento um mês depois, apresentando alívio parcial dos sintomas e redução do gradiente da VSVE para 53 mmHg. No entanto, enquanto aguardava a implantação do CDI e a validação para o transplante cardíaco, ele faleceu subitamente em casa.

O teste genético mostrou a presença de três variantes simultaneamente: (1) uma variante patogênica em hemizigose no gene GLA, descrita como NM_000169.3(GLA):c.870G>A;p.(Met290Ile) associada à doença de Fabry; (2) uma variante provavelmente patogênica no gene TTR heterozigoto descrita como NM_000371.4(TTR):c.289T>C;p.(Ser97Pro), associada à amiloidose hereditária relacionada à transtirretina e (3) uma variante de significado incerto no gene PRKAG2 heterozigoto, descrita como NM_016203.4(PRKAG2):c.969C>A;p.(Phe323Leu). Na investigação da doença de Fabry, a atividade da alfa-galactosidase (GLA) apresentou alteração com uma dosagem de 0,66 mcmol/L/h (VR: >1,68 mcmol/L/h). A dosagem do biomarcador Lyso-Gb 3 foi de 0,85 ng/mL (VR: 1,1 ng/mL).

Os testes em parentes de primeiro grau revelaram a ausência de variantes no pai, a presença da mesma variante patogênica em hemizigose no gene GLA no irmão mais velho e a presença das mesmas variantes nos genes GLA e TTR na mãe e na irmã mais nova. Os testes em parentes de primeiro grau revelaram a ausência de variantes no pai, a presença da mesma variante patogênica em hemizigose no gene GLA no irmão (21 anos) e a presença das mesmas variantes nos genes GLA e TTR na mãe (40 anos) e na irmã (14 anos). No irmão, a atividade da alfa-galactosidase A (GLA) foi de 0,75 μ mol/L/h (VR: $\geq$ 1,68 μ mol/L/h) e a dosagem do biomarcador Lyso-Gb 3 foi de 1 ng/mL (VR: 1,1 ng/mL). Na mãe, a atividade da alfa-galactosidase A (GLA) foi de 1,82 μ mol/L/h (VR: $\geq$ 1,68 μ mol/L/h) e a dosagem do biomarcador Lyso-Gb 3 foi de 0,4 ng/mL (VR: 1,1 ng/mL). Na irmã, a atividade da alfa-galactosidase A

(GLA) foi de 3,48 μ mol/L/h (VR: $\geq$ 1,68 μ mol/L/h) e a dosagem do biomarcador Lyso-Gb 3 foi de 0,4 ng/mL (VR: 1,1 ng/mL). Os demais membros da família permanecem assintomáticos. O heredograma é apresentado na Figura 3.

Discussão

O presente relato descreve uma rara combinação de três variantes genéticas simultâneas, GLA, TTR e PRKAG2, resultando em um fenótipo complexo de CMH, sendo difícil definir qual variante causa a doença ou se houve um efeito sinérgico. O uso da RMC para avaliar o padrão de realce miocárdico tardio poderia auxiliar no diagnóstico. Além disso, a cintilografia miocárdica com pirofosfato poderia sugerir amiloidose cardíaca, caso presente. Ao mesmo tempo, uma biópsia miocárdica poderia confirmar o diagnóstico. Infelizmente, esses exames não estão disponíveis em uma região com acesso limitado a exames mais complexos. Portanto, podemos inferir o efeito potencial de cada variante a partir da epidemiologia específica de cada doença.

O gene PRKAG2 pode estar relacionado ao processo de transcrição da proteína quinase ativada por AMP (AMPK), sendo sua mutação responsável pela perda de função da subunidade γ 2 da proteína ou por um defeito no processo de glicogênio. Pacientes com mutações nesse gene apresentam principalmente aumento da espessura ventricular associado a distúrbios da condução cardíaca, como na síndrome de pré-excitação ventricular. Essa alteração genética é considerada rara, estando mais associada ao início precoce e à evolução de alterações cardíacas em pacientes mais jovens.^{4,5}

Outra cardiomiopatia com fenótipo hipertrófico considerada rara é a doença de Fabry. Esta doença é caracterizada pela formação de armadura lisossomal, com deposição progressiva de glicosíngolipídios (GL-3)

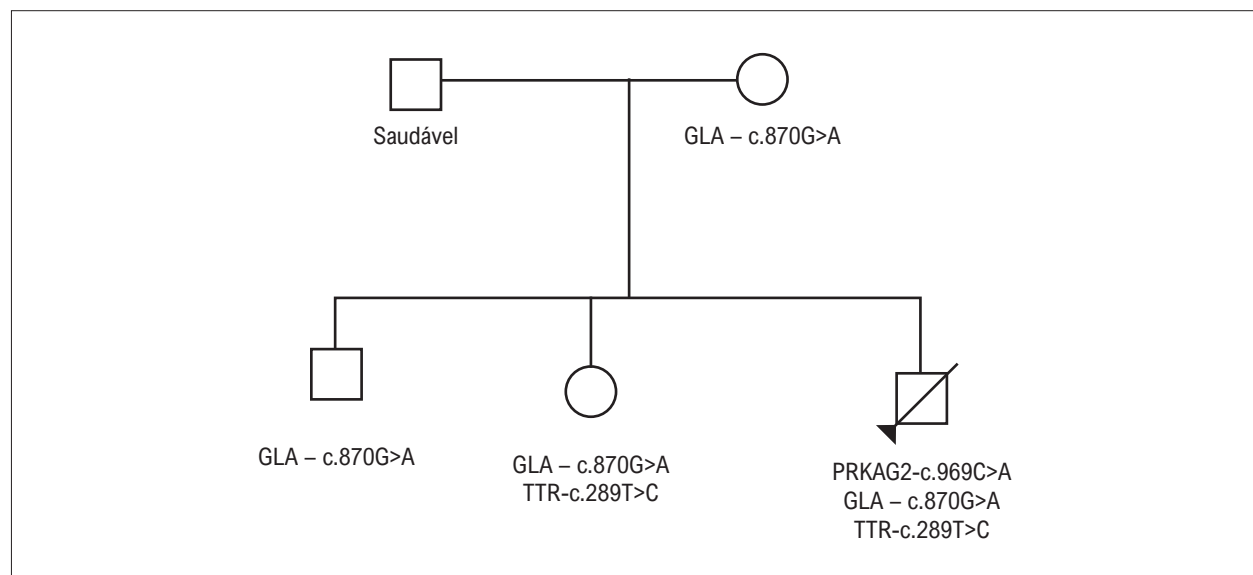


Figura 3 – Árvore genealógica da família.

nos tecidos, podendo comprometer diversos sistemas, incluindo o cardiovascular. É causada por uma mutação no gene GLA com herança ligada ao cromossomo X. Dois fenótipos são descritos na doença de Fabry: o fenótipo clássico, com envolvimento grave, precoce e multissistêmico, principalmente em homens, e o fenótipo tardio, que pode ocorrer em homens ou mulheres e geralmente apresenta envolvimento cardíaco isolado.^{6,7}

Dentre as mutações genéticas responsáveis pelas cardiomiopatias hipertróficas, destaca-se a amiloidose, que causa deposição de proteínas fibrilares em órgãos como coração, rins e sistema nervoso. A forma cardíaca apresenta aumento da espessura ventricular, combinado com aumento da rigidez das câmaras. A amiloidose cardíaca, devido à deposição de transtirretina (ATTR), pode ser frequentemente causada por variantes genéticas no gene TTR e, portanto, afeta pacientes mais idosos.

A idade de 16 anos é um fator determinante neste caso, visto que tanto a doença de Fabry, em sua forma fenotípica tardia, quanto a amiloidose causada pela transtirretina geralmente se manifestam em idades mais avançadas. Da mesma forma, a doença de Fabry com características fenotípicas clássicas apresenta uma abordagem multissistêmica, o que não ocorreu neste caso.⁸⁻¹⁰

A síndrome PRKAG2 afeta jovens entre 10 e 20 anos de idade e está fortemente associada a taquiarritmias ventriculares malignas e bloqueios atrioventriculares graves. Portanto, essa mutação pode ser o principal determinante dessa doença fatal precoce. Possivelmente, variantes nos genes TTR e GLA são apenas fatores secundários.

Conclusão

Este relato de caso, envolvendo três variantes genéticas associadas ao aumento da espessura da parede do ventrículo esquerdo, enfatiza a relevância do diagnóstico diferencial em doenças de depósito cardíaco. A determinação precisa da causa subjacente é essencial para orientar intervenções específicas e prevenir complicações irreversíveis. Métodos diagnósticos avançados, incluindo RMC com mapeamento T1, testes genéticos e biópsia endomiocárdica, são essenciais para a caracterização dessas condições, permitindo a individualização do tratamento e um melhor prognóstico para os pacientes. Sabe-se que a síndrome PRKAG2 afeta jovens entre 10 e 20 anos de idade. Assim, neste caso, hipotetizamos que essa mutação poderia ser o principal

determinante dessa doença precoce e fatal. No entanto, acreditamos que testes mais específicos, como RMC e biópsia endomiocárdica, seriam fundamentais para a confirmação diagnóstica. Este caso nos leva a refletir sobre a dificuldade diagnóstica do fenótipo de CMH.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Monteiro MM, Ferreira JMBB; Obtenção de dados: Monteiro MM, Silva KF, Ferreira MLB, Couceiro KN; Redação do manuscrito: Monteiro MM, Silva KF, Ortiz JV, Couceiro KN; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Castro RF, Fernandes F, Ferreira JMBB.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação Ética e Consentimento Informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade do Estado do Amazonas sob o número de protocolo 7.106.271 / CAAE: 55200322.5.3009.5016. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Uso de Inteligência Artificial

Os autores não utilizaram ferramentas de inteligência artificial no desenvolvimento deste trabalho.

Disponibilidade de Dados

Os conteúdos subjacentes ao texto da pesquisa estão contidos no manuscrito

Referências

1. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. 2023 ESC Guidelines for the Management of Cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3503-626. doi: 10.1093/eurheartj/ehad194.
2. Ommen SR, Ho CY, Asif IM, Balaji S, Burke MA, Day SM, et al. 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(23):2324-405. doi: 10.1016/j.jacc.2024.02.014.
3. Fernandes F, Simões MV, Correia EB, Marcondes-Braga FG, Coelho-Filho OR, Mesquita CT, et al. Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy - 2024. *Arq Bras Cardiol*. 2024;121(7):e202400415. doi: 10.36660/abc.20240415.
4. Pena JLB, Melo FJ, Santos WC, Moura ICG, Nakashima GP, Freitas NC, et al. Right Ventricle Involvement by Glycogen Storage Cardiomyopathy (PRKAG2): Standard and Advanced Echocardiography Analyses. *Arq Bras Cardiol*. 2022;119(6):902-9. doi: 10.36660/abc.20210801.

Relato de Caso

5. Song XW, Su T, Li B, Huang YJ, He WX, Jiang LL, et al. Abnormal Expression of PRKAG2-AS Results in Dysfunction of Cardiomyocytes Through Regulating PRKAG2 Transcription by Interacting with PPARC. *Clin Epigenetics*. 2023;15(1):178. doi: 10.1186/s13148-023-01591-w.
6. Wanner C, Ortiz A, Wilcox WR, Hopkin RJ, Johnson J, Ponce E, et al. Global Reach of Over 20 Years of Experience in the Patient-Centered Fabry Registry: Advancement of Fabry Disease Expertise and Dissemination of Real-World Evidence to the Fabry Community. *Mol Genet Metab*. 2023;139(3):107603. doi: 10.1016/j.ymgme.2023.107603.
7. Burban A, Pucyło S, Sikora A, Opolski G, Grabowski M, Kołodzińska A. Hypertrophic Cardiomyopathy versus Storage Diseases with Myocardial Involvement. *Int J Mol Sci*. 2023;24(17):13239. doi: 10.3390/ijms241713239.
8. Mohty D, Nasr S, Ragy H, Farhan HA, Fadel B, Alayary I, et al. Cardiac Amyloidosis: A Survey of Current Awareness, Diagnostic Modalities, Treatment Practices, and Clinical Challenges among Cardiologists in Selected Middle Eastern Countries. *Clin Cardiol*. 2023;46(6):648-55. doi: 10.1002/clc.23985.
9. Lee CL, Lin SP, Niu DM, Lin HY. Fabry Disease and the Effectiveness of Enzyme Replacement Therapy (ERT) in Left Ventricular Hypertrophy (LVH) Improvement: A Review and Meta-Analysis. *Int J Med Sci*. 2022;19(1):126-31. doi: 10.7150/ijms.66448.
10. Meucci MC, Lillo R, Del Franco A, Monda E, Iannaccone G, Baldassarre R, et al. Prognostic Implications of the Extent of Cardiac Damage in Patients with Fabry Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(15):1524-34. doi: 10.1016/j.jacc.2023.07.026.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons