

# Ressonância Magnética em Cardiomiopatia Hipertrófica

## Magnetic Resonance Imaging in Hypertrophic Cardiomyopathy

Ilan Gottlieb<sup>1,2</sup>, Gabriel C Camargo<sup>1,2</sup>, Maria Eduarda Derenne<sup>2</sup>

Instituto Nacional de Cardiologia, Rio de Janeiro<sup>1</sup>; CDPI - Clínica de Diagnóstico por Imagem<sup>2</sup>, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro - Brasil

### Introdução

A Cardiomiopatia Hipertrófica (CMPH) é a mais frequente das cardiomiopatias geneticamente transmitidas, acometendo uma em cada 500 pessoas nos Estados Unidos<sup>1</sup>, causada por mutações genéticas dominantes em genes que codificam proteínas contráteis do sarcômero ou do disco Z adjacente<sup>2</sup>, e cujo quadro pode ser aberto desde a infância até a senilidade. Apesar de a CMPH ser uma doença complexa e heterogênea com diversas categorias de desfechos clínicos, a complicação mais importante relacionada a ela é a morte súbita, com incidência de 1% - 3% ao ano em portadores da doença, geralmente assintomáticos até o evento<sup>2</sup>, especialmente em jovens com idade inferior a 30 anos. De fato, a CMPH é a maior causa de morte súbita em atletas nos Estados Unidos<sup>3</sup>.

A análise dos dados recuperados de desfibriladores e marca-passos implantáveis em pacientes com CMPH demonstra que o mecanismo de morte súbita é a taquicardia ventricular, seguida de fibrilação ventricular<sup>4</sup>. As mudanças estruturais cardíacas resultantes da CMPH, como a desorganização celular (miócitos desalinados), áreas de fibrose e morte celular são as causas mais prováveis das arritmias.

Não há um exame isoladamente que identifique com razoável grau de acurácia os pacientes em risco de morte súbita, o que torna a estratificação complexa e imprecisa. Um estudo em pacientes portadores de CMPH submetidos a Holter de 24h de rotina<sup>5</sup> demonstrou que 90% dos pacientes apresentavam arritmias ventriculares, e mais de 20% tinham incidência de extrasístoles ventriculares superior a 200/24h; mais de 40% tinham pareadas; e talvez o dado mais importante do estudo, 20% a 30% dos pacientes apresentaram taquicardia ventricular não sustentada. Essa alta prevalência de arritmias ventriculares ao Holter é certamente desproporcional à relativamente baixa incidência de morte súbita em pacientes com CMPH<sup>2</sup>, ressaltando claramente sua baixa acurácia na estratificação desses pacientes.

### Aspectos técnicos básicos da Ressonância Magnética do Coração (RMC)

A Ressonância Magnética do Coração (RMC) é um exame não invasivo sem o uso de radiação ionizante capaz de fenotipar

### Palavras-chave

Cardiomiopatia hipertrófica; Espectroscopia de ressonância Magnética/uso diagnóstico; Arritmias cardíacas.

#### Correspondência: Ilan Gottlieb MD PhD •

End: Av. Ataulfo de Paiva, 669, 2º andar, CEP 22440-032,

Rio de Janeiro, RJ - Brasil

E-mail: ilangottlieb@gmail.com

Artigo recebido em 25/02/2014; revisado em 19/03/2014;

aceito em 28/04/2014.

o músculo cardíaco em aproximadamente 30 minutos de forma detalhada e acurada. De fato, a RMC é hoje o padrão de referência não invasivo para a determinação de função sistólica (global e regional), volumes cavitários, massa, espessura e fibrose/viabilidade miocárdicas<sup>6,7</sup>.

Para a realização da RMC o paciente entra em um magneto poderoso (pelo menos 1,5 tesla – os magnetos “abertos” têm campo bem reduzido e não são usualmente indicados para RMC), que é capaz de gerar imagens em qualquer plano no corpo. Usualmente as sequências utilizadas são cine (avaliação de função, volumes cavitários etc.), anatômicas pesadas em T1 ou T2 (avaliação estática de massas, por exemplo), perfusionais (para avaliação de isquemia miocárdica e perfusão de massas) e de realce tardio (para avaliação de fibrose miocárdica).

O realce tardio é talvez o maior diferencial da RM, pois nenhum outro método permite a visualização de fibrose miocárdica de forma direta e não invasiva. O realce tardio é muito utilizado para avaliação de cardiomiopatias, sendo a CMPH uma das maiores beneficiadas por essa técnica. Resumidamente, o realce tardio é realizado após a injeção de contraste à base de gadolínio por sequências que permitem a anulação do sinal do miocárdio normal, ressaltando-se o miocárdio com gadolínio. Como o miocárdio normal é compacto e possui apenas 25% de matriz extracelular, ele é carente de gadolínio, que é uma molécula exclusivamente extracelular. Já na região de fibrose miocárdica há importante aumento da matriz extracelular, especialmente pela deposição de colágeno, o que leva a acentuado aumento na concentração (ou, tecnicamente melhor, do volume de distribuição) de gadolínio, aparecendo nas imagens com maior intensidade de sinal, geralmente branco ou cinza claro. A fibrose revelada pelo realce tardio pode formar circuito de reentrada para arritmias ventriculares.

### RM no diagnóstico de CMPH

O diagnóstico fenotípico de CMPH é feito mediante a detecção de espessura muscular igual ou superior a 1,5 cm em qualquer segmento miocárdico em pacientes nos quais não esperaríamos esse achado (pacientes sem hipertensão ou estenose aórtica)<sup>8</sup>.

Esse “número mágico”, no entanto, deve ser tomado com cautela, pois, por exemplo, num paciente de 50 kg e espessura parietal de 0,7 cm, o achado de um segmento com 1,3 cm é altamente sugestivo da doença. O diagnóstico diferencial de CMPH deve ser feito com outras doenças que resultam em hipertrofia, como Fabry e Danon, mas deve-se levar em consideração que essas últimas são muitíssimo mais raras que CMPH.

O ecocardiograma apresenta limitações para o diagnóstico de CMPH. A principal limitação está relacionada a janelas acústicas desfavoráveis e limitações técnicas do método, como dificuldades na visualização do ápice do VE e dos limites epicárdicos precisos na parede lateral (por seu íntimo contato com o ar presente nos pulmões). Isso resulta em casos falsos-negativos e na subestimação da maior espessura miocárdica<sup>9,10</sup>. Os aneurismas apicais, que, embora infrequentes, têm importância prognóstica, também têm sua visualização e caracterização limitadas ao ecocardiograma<sup>11</sup> (Figura 7).

A RMC é atualmente o padrão de referência para o diagnóstico fenotípico de CMPH por não apresentar limitações de janela acústica, sua excelente resolução espacial e a capacidade em visualizar fibrose miocárdica (Figura 1).

### Diferenciação de CMPH e Cardiopatia Hipertensiva pela RMC

Hipertensão arterial é doença altamente prevalente (estimada em mais de 30% da população adulta no Brasil<sup>12</sup>) e, obviamente, mesmo pacientes hipertensos podem ter CMPH. Portanto, a exclusão de hipertensão arterial como critério diagnóstico para CMPH é problemática. Apesar de não haver resposta definitiva para essa questão, alguns fatores indicam mais uma doença que a outra, como hipertrofias muito assimétricas ou apicais, que indicam mais CMPH que cardiopatia hipertensiva.

Um outro aspecto menos conhecido que pode diferenciar as duas é a presença de fibrose. É bem estabelecido que tanto a cardiopatia hipertensiva quanto a CMPH resultam em fibrose miocárdica que pode ser visualizada pela técnica de realce tardio da RMC. Mas um interessante estudo histopatológico<sup>13</sup> revelou que enquanto pacientes com cardiopatia hipertensiva apresentavam aumento de quatro vezes o volume extracelular em comparação com controles (em razão da fibrose), os pacientes portadores de CMPH apresentavam aumento de 17 vezes. Esse estudo é corroborado por outro mostrando aumento de três a quatro vezes no volume de realce tardio em CMPH quando comparado com cardiopatia hipertensiva e estenose aórtica<sup>14</sup>.

Espera-se, portanto, que achados expressivos de fibrose miocárdica pelo realce tardio ou aumento importante do volume extracelular sejam mais sugestivos de CMPH, apesar de ainda não haver ponto de corte específico.

### Realce tardio e eventos cardíacos em CMPH

Foi citada antes a grande dificuldade na estratificação de risco de morte súbita em pacientes com CMPH – não há nenhum método (mesmo estudos genéticos) com razoável acurácia que permita seu uso isoladamente na estratificação de risco. Nesse contexto, apesar de ainda imperfeita, a RMC parece se sobressair aos demais.

Recentes estudos avaliam a RMC para a predição de eventos cardíacos em pacientes com CMPH<sup>15-17</sup>. No primeiro deles<sup>16</sup>, com 220 pacientes e seguimento médio de aproximadamente três anos, os autores avaliaram mortalidade cardiovascular como desfecho, e relataram que nenhuma das variáveis usualmente utilizadas para estratificação de risco (espessura miocárdica máxima, obstrução de via de saída do VE, história de taquicardia ventricular espontânea ou síncope e história familiar de morte súbita) foi significativamente associada a mortalidade

cardiovascular quando ajustadas em análise multivariável incluindo fibrose pela RMC (realce tardio). De fato, mesmo após o ajuste para todas as variáveis supracitadas, a presença de realce tardio teve *odds ratio* de 8,01, ou seja, determinou aumento de 700% no risco de morte cardiovascular.

O segundo estudo incluiu 217 pacientes com CMPH e os seguiu por uma média de aproximadamente três anos<sup>17</sup>. Os autores apresentam resultados semelhantes ao primeiro, i.e. a presença de realce tardio foi preditora de desfechos cardíacos, mesmo após ajuste para os fatores de risco usuais de morte súbita em CMPH. Outro estudo demonstrou que a presença de fibrose acima de 18 g ou 15% da massa do VE foi significativamente associada a arritmias ventriculares<sup>18</sup>.

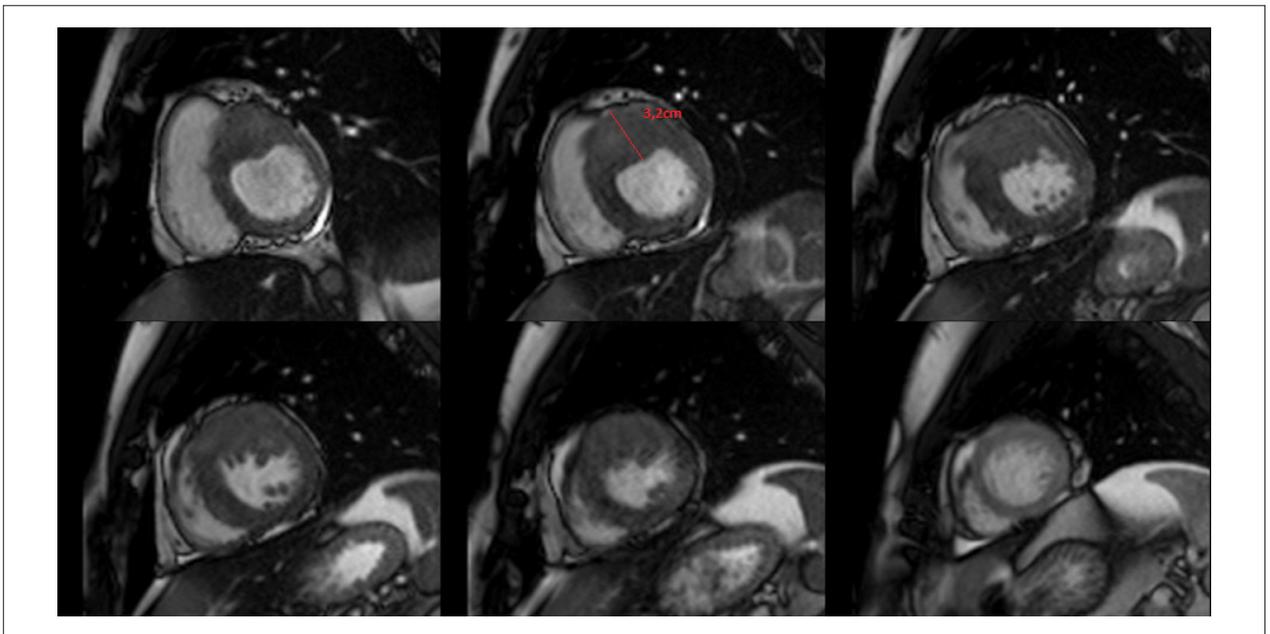
Uma variável deve, no entanto, ser levada em consideração antes da utilização do realce tardio para a indicação clínica de desfibriladores: aproximadamente 70% dos pacientes com fenótipo de CMPH apresentam algum grau de realce tardio<sup>14</sup> – considerando-se que a mortalidade média dos pacientes com CMPH seja de 1% a 3% ao ano, estaremos certamente implantando desfibriladores de forma desnecessária em vários pacientes com realce.

Ambos os estudos supracitados avaliaram a extensão do realce (em contrapartida à informação binária sim/não) e encontraram que quanto maior o grau de fibrose, pior os desfechos. Dessa forma, não apenas a presença ou não de realce tardio, mas também a extensão dessa fibrose (ainda que de forma subjetiva) devem participar da decisão terapêutica (Figuras 2, 3 e 4). Outra informação muito útil na prática clínica é que os pacientes sem realce tardio não apresentaram nenhuma morte cardiovascular em nenhum dos dois estudos. Ou seja, talvez o realce tardio seja mais útil por seu valor preditivo negativo do que por seu valor preditivo positivo para identificar pacientes em risco de morte súbita.

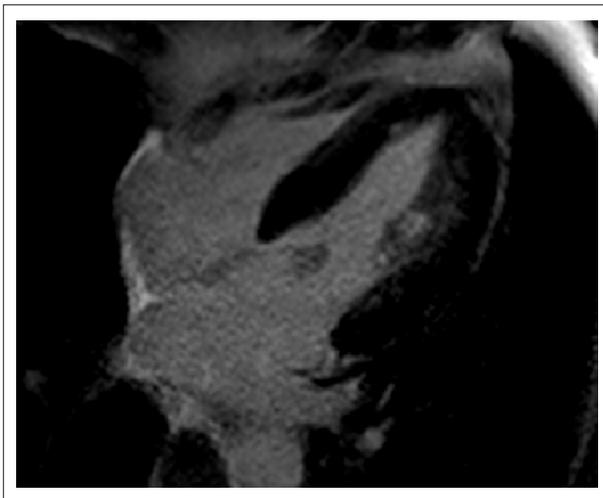
### Obstrução da via de saída do Ventrículo Esquerdo e insuficiência mitral

Pacientes com marcada hipertrofia e reduzida cavidade ventricular podem apresentar durante a sístole um fenômeno de obstrução dinâmica do fluxo entre o Ventrículo Esquerdo (VE) e a aorta. O estreitamento sistólico da Via de Saída do VE (VSVE) leva a um aumento da velocidade do fluxo ejetivo, que associado à redundância dos folhetos mitrais e seu posicionamento mais anterior nesses pacientes produz um efeito de sucção da valva mitral e seu aparato subvalvar, o que, por sua vez, intensifica ainda mais a obstrução<sup>19</sup>. A detecção da ocorrência desse fenômeno e o estabelecimento de sua gravidade são fundamentais para o manejo clínico. Apesar de o ecocardiograma ser o exame complementar de referência nesse contexto, tanto o aumento do gradiente subvalvar quanto a Movimentação Sistólica Anterior (MSA) da mitral podem ser facilmente visualizados e até mesmo quantificados à Ressonância Magnética (RM).

Essa MSA descrita aqui prejudica também a coaptação dos folhetos valvares mitrais levando a regurgitação. Em alguns casos, a insuficiência valvar pode ser importante e determinante do quadro clínico. Sequências em cine e outras destinadas a quantificação de fluxos e gradientes são empregadas nesses casos para determinar não apenas a gravidade da regurgitação mitral, mas também confirmar o seu mecanismo (Figura 5).



**Figura 1** – Paciente de 40 anos, com alterações eletrocardiográficas compatíveis com sobrecarga de ventrículo esquerdo e sem hipertrofia de parede ao ecocardiograma. Imagens de cine eixo curto do coração evidenciam importante hipertrofia assimétrica anterior e anteroseptal, com maior espessura de parede de 3,2 cm, compatível com CMPH.



**Figura 2** – Imagem de eixo longo quatro câmaras após injeção de contraste em paciente com CMPH sem realce tardio.

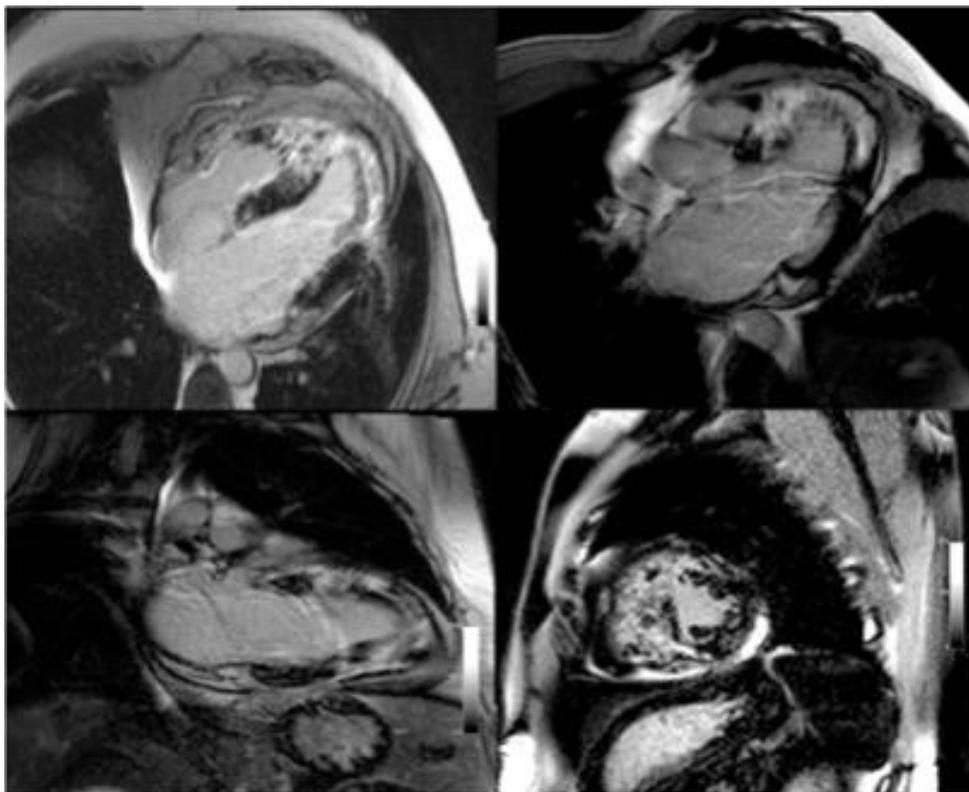
Por exemplo: um jato regurgitante que não seja direcionado posterolateralmente deve levantar a suspeita de uma outra causa para a regurgitação que não apenas a MSA.

#### Direções futuras – RM na avaliação pré-clínica de CMPH

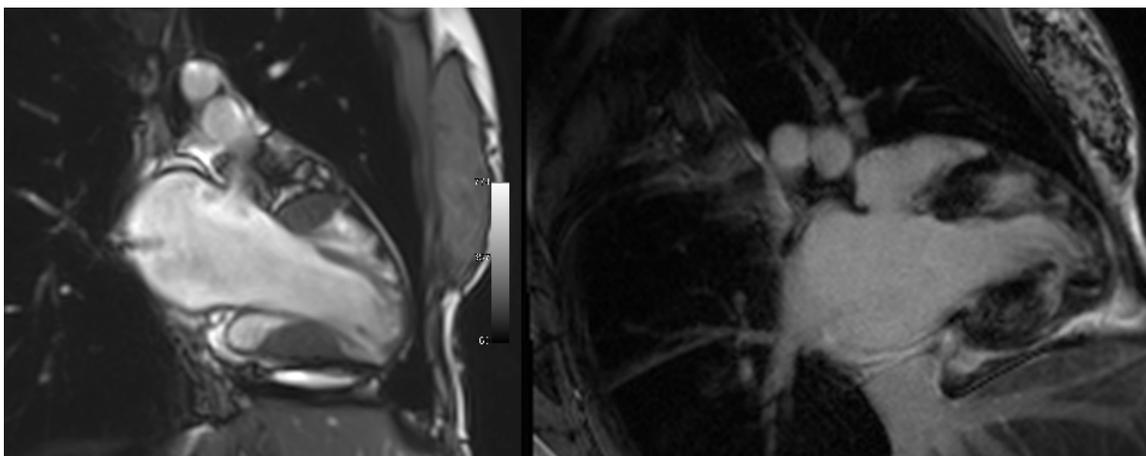
Um recente estudo publicado no *New England Journal of Medicine*<sup>20</sup> teve grande impacto no entendimento da CMPH. Os autores estudaram amplamente três grupos de pessoas: a) controles; b) CMPH fenótipo + e genótipo + e; c) CMPH

fenótipo - e genótipo +. Eles descobriram que, quando comparados com controles, os pacientes CMPH com hipertrofia ventricular (fenótipo positivo) possuíam níveis muito aumentados de marcadores de deposição de colágeno (marcador de que há processo fibrosante ativo) – mas os achados mais surpreendentes são os que mostraram que os pacientes portadores do gene da CMPH mas ainda sem hipertrofia ventricular alguma possuíam níveis também aumentados desses marcadores de deposição de colágeno (ainda que menores que os pacientes com fenótipo positivo). Isso indica que o processo de fibrose antecede a hipertrofia, indicando que a hipertrofia é secundária à fibrose, e não o contrário, como usualmente se acreditava. Ou seja, a CMPH parece ser uma doença fibrosante antes de ser hipertrofiante, ou, a hipertrofia pode ser reativa.

A visualização da fibrose miocárdica pela técnica de realce tardio revolucionou nosso entendimento das cardiomiopatias, mas ela tem limitações. A principal delas é que, para haver realce, deve existir fibrose coalescente, em contraste com miocárdio normal. Na hipótese de haver aumento difuso na deposição do colágeno não haveria como visualizá-lo. Até agora. Recentemente foi desenvolvida nova sequência de RM que permite a quantificação absoluta do tempo de T1 dos tecidos cardíacos (mapa T1), a partir do qual, por um cálculo matemático que leva em consideração o hematócrito do paciente, pode-se determinar o volume extracelular do miocárdio<sup>21</sup>. Essa técnica permitiria detectar o aumento do colágeno miocárdico antes mesmo de qualquer hipertrofia acontecer. Novos estudos em andamento com o mapa T1 e cálculo do volume extracelular de pacientes com CMPH devem esclarecer melhor o papel dessa nova tecnologia no cuidado clínico do paciente (Figura 6).



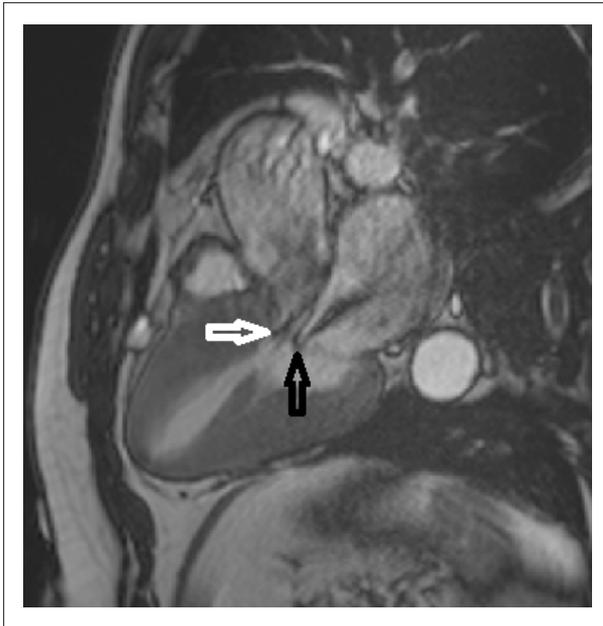
**Figura 3** – Imagens de realce tardio em eixos longos e curto do coração com extensa fibrose (áreas brancas em contraste com o miocárdio "sadio" em preto), envolvendo inclusive o ventrículo direito.



**Figura 4** – Imagens do eixo longo duas câmaras em cine (esquerda) e realce tardio (direita) de paciente de 21 anos do sexo feminino com deformidade do formato do ventrículo esquerdo por hipertrofia assimétrica do miocárdio, entremeada por regiões de miocárdio afilado. Há também marcado aumento do átrio esquerdo e presença de realce tardio nas regiões hipertrofiadas.

## Conclusões

A RMC é ferramenta fundamental no manejo de pacientes portadores de CMPH. Ela mostrou-se mais acurada que o ecocardiograma transtorácico no diagnóstico e



**Figura 5** – Cine eixo longo três câmaras do ventrículo esquerdo evidenciando CMPH septal assimétrica com obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo (seta preta), movimentação sistólica anterior mitral (seta branca) e refluxo mitral.

quantificação da espessura de parede, e permite a avaliação de complicações da CMPH como aneurismas apicais e insuficiência mitral. A RMC é o único exame não invasivo capaz de fornecer informações sobre fibrose miocárdica, a qual parece ser o melhor preditor de morte súbita em CMPH, e sua ausência tem excelente valor preditivo negativo para morte súbita nesses pacientes. O mapa T1 com estimativa do volume extracelular do miocárdio é uma técnica promissora para a detecção mais precoce da doença e melhor quantificação de risco.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Gottlieb I; Obtenção de dados: Derenne ME; Análise e interpretação dos dados: Gottlieb I, Camargo G; Redação do manuscrito: Gottlieb I, Camargo G; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Gottlieb I, Camargo G, Derenne ME.

## Potencial Conflito de Interesses

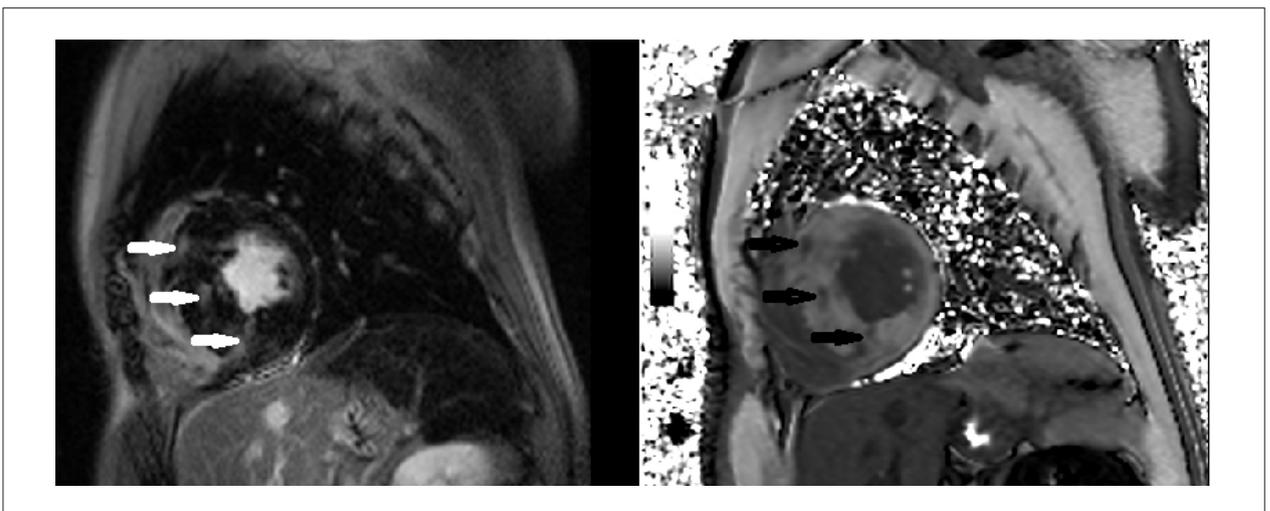
Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de Financiamento

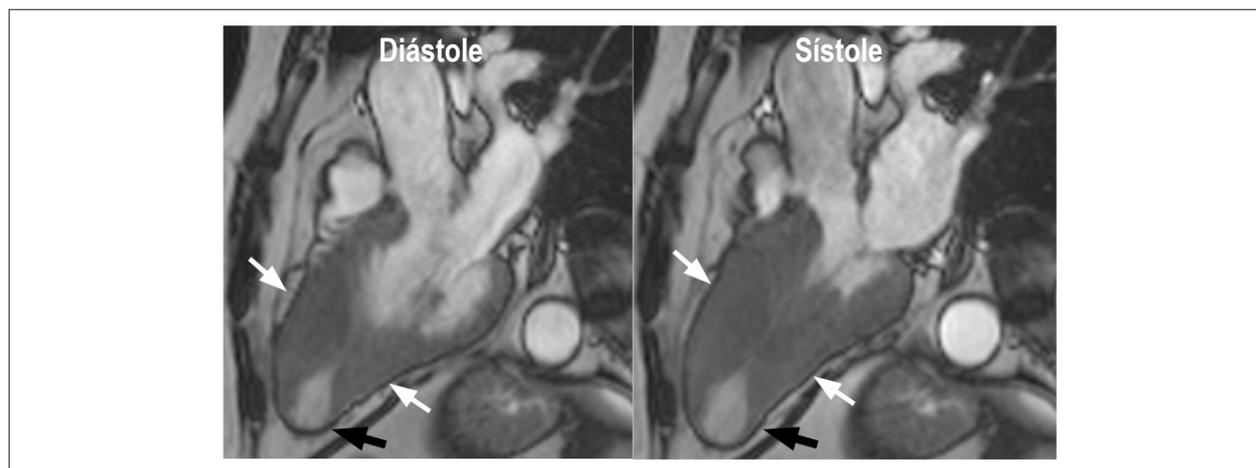
O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação Acadêmica

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



**Figura 6** – Eixo curto do coração de paciente com CMPH septal assimétrica avaliado por realce tardio (imagem à esquerda) e mapa de T1 (imagem à direita). Áreas de fibrose aparecem nas imagens de realce tardio como regiões de maior intensidade de sinal (setas brancas) em meio ao miocárdio normal anulado e correspondem às regiões com baixa intensidade de sinal (setas pretas) no mapa de T1. O volume extracelular medido no septo foi calculado em 42% (normal até 30%).



**Figura 7** – Corte eixo longo três câmeras de paciente com miocardiopatia hipertrófica com predomínio medioventricular, determinando gradiente subaórtico (setas brancas). Observa-se ainda aneurisma com discinesia apical (seta preta).

## Referências

1. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation*.1995;92(4):785-9.
2. Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2013;381(9862):242-55.
3. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, Tierney DM, Mueller FO. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation*.2009;119(8):1085-92.
4. Maron BJ, Spirito P, Shen WK, Haas TS, Formisano F, Link MS, et al. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA*. 2007;298(4):405-12.
5. Adabag AS, Casey SA, Kuskowski MA, Zenovich AG, Maron BJ. Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory Holter electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*.2005;45(5):697-704.
6. Pattynama PM, De Roos A, Van der Wall EE, Van Voorthuisen AE. Evaluation of cardiac function with magnetic resonance imaging. *Am Heart J*. 1994;128(3):595-607.
7. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*.2000;343(20):1445-53.
8. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines/American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Medicine, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, Society of Thoracic Radiology, Society of Thoracic Surgeons, Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg*.2011;142(6):153-203.
9. Devlin AM, Moore NR, Ostman-Smith I. A comparison of MRI and echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy. *Br J Radiol*. 1999;72(855):258-64.
10. Moon JC, Fisher NG, McKenna WJ, Pennell DJ. Detection of apical hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance in patients with non-diagnostic echocardiography. *Heart*. 2004;90(6):645-9.
11. Maron MS, Finley JJ, Bos JM, Hauser TH, Manning WJ, Haas TS, et al. Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2008;118(165):1541-9.
12. Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1 Suppl 1):1-51.
13. Shirani J, Pick R, Roberts WC, Maron BJ. Morphology and significance of the left ventricular collagen network in young patients with hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*.2000;35(1):36-44.
14. Rudolph A, Abdel-Aty H, Bohl S, Boye P, Zagrosek A, Dietz R, et al. Noninvasive detection of fibrosis applying contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in different forms of left ventricular hypertrophy relation to remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(3):284-91.
15. Rubinshtein R, Gaspar T, Halon DA, Goldstein J, Peled N, Lewis BS. Prevalence and extent of obstructive coronary artery disease in patients with zero or low calcium score undergoing 64-slice cardiac multidetector computed tomography for evaluation of a chest pain syndrome. *J Am Coll Cardiol*.2007;99(4): 472-5.
16. Bruder O, Wagner A, Jensen CJ, Schneider S, Ong P, Kispert E-M, et al. Myocardial scar visualized by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts major adverse events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(11):875-87.
17. O'Hanlon R, Grasso A, Roughton M, Moon JC, Clark S, Wage R, et al. Prognostic Significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*.2010;56(11):867-74.
18. Shiozaki AA, Senra T, Arteaga E, Martinelli Filho M, Pita CG, Avila LF, et al. Myocardial fibrosis detected by cardiac CT predicts ventricular fibrillation/ventricular tachycardia events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Comput Tomogr*.2013;7(3):173-81.
19. Sherrid MV, Gunsburg DZ, Moldenhauer S, Pearle G. Systolic anterior motion begins at low left ventricular outflow tract velocity in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*.2000;36(4):1344-54.
20. Ho CY, Lopez Ba, Coelho-Filho OR, Lakdawala NK, Cirino AL, Jarolim P, et al. Myocardial fibrosis as an early manifestation of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*.2010;363 (6):552-63.
21. Miller CA, Naish JH, Bishop P, Coutts G, Clark D, Zhao S, et al. Comprehensive validation of cardiovascular magnetic resonance techniques for the assessment of myocardial extracellular volume. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013, 6(3):373-83.