

Síndrome do PRKAG2: É Efetivo o Rastreamento com Ecocardiograma Precoce em Crianças com Genótipo Positivo?

PRKAG2 Syndrome: Is Screening with Early Echocardiography Effective in Children with a Positive Genotype?

Maria Elisa Lucena Sales de Melo Assunção,¹  Norma Lucena Cavalcanti Licínio da Silva,² Mychelle Pascoaline de Miranda Silva¹

Universidade de Pernambuco – Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco,¹ Recife, PE – Brasil

Instituto Aggeu Magalhães – Fiocruz,² Recife, PE – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Achados Ecocardiográficos em Crianças de Pacientes com Diagnóstico de Síndrome do PRKAG2

Descrita pela primeira vez em 2001 por Gollob et al.,¹ a síndrome determinada pela mutação do gene PRKAG2 é rara, autossômica dominante, com alta penetrância e prevalência desconhecida na população. Ela se manifesta com o fenótipo de hipertrofia miocárdica e pré-excitação ventricular associada. Taquiarritmias são comuns nessa síndrome genética, assim como distúrbios no sistema de condução cardíaco que levam, em alguns casos, a implante de marca-passo em idade precoce.²

A mutação do gene PRKAG2 se apresenta habitualmente como uma fenocópia de cardiomiopatia hipertrófica, diferindo desta por não haver alterações sarcoméricas e, sim, acúmulo de glicogênio nos miócitos cardíacos.³ O diagnóstico definitivo é dado pelo estudo genético, mas a apresentação com hipertrofia do ventrículo esquerdo (VE) e distúrbios do sistema de condução fazem diagnóstico diferencial também com as doenças de Danon e de Anderson-Fabry.⁴

Embora a hipertrofia cardíaca seja a manifestação mais prevalente, há a descrição na literatura de cardiomiopatia dilatada e miocárdio não compactado associado à síndrome,⁵ além de acometimento do ventrículo direito.⁶ De início precoce, a cardiomiopatia aparece entre o final da adolescência e início da idade adulta, enquanto os distúrbios de condução, a partir da terceira década de vida. A morte súbita algumas vezes é a manifestação inicial da doença em adultos e crianças afetados.^{2,7}

Devido ao seu caráter dominante e alta penetrância, há uma grande probabilidade de filhos de pacientes portadores da doença herdarem o gene e manifestarem a síndrome ao longo da vida, podendo ocorrer, inclusive, no período neonatal.⁸ Buscando fazer o rastreamento de crianças que herdaram o gene PRKAG2 dos seus pais, o artigo Achados Ecocardiográficos em Crianças de Pacientes com Diagnóstico

de Síndrome do PRKAG2,⁹ comparou o ecocardiograma de 7 crianças assintomáticas com genótipo positivo com o de 7 crianças presumidamente sem a mutação. As crianças avaliadas pelo estudo tinham idades entre 9 meses e 12 anos e foram pareadas por sexo e idade e comparados os parâmetros ecocardiográficos convencionais, ao exame tridimensional e os índices de deformação miocárdica obtidos pela técnica do speckle tracking tanto na modalidade bi como tridimensional.⁹

Estudo inédito na literatura,⁹ encontrou uma diferença estatisticamente significativa quanto à medida do diâmetro anteroposterior do átrio esquerdo ($p=0,026$), espessura diastólica do septo interventricular ($p=0,017$), da parede posterior do VE (0,007) e a espessura relativa da parede do VE ($p=0,004$) cujas medidas foram maiores no grupo de crianças com o genótipo positivo para síndrome do PRKAG2. A massa miocárdica do VE indexada pela superfície corpórea foi maior no grupo de crianças sem presunção de alterações genotípicas ($p=0,007$).⁹

Sendo o ecocardiograma um dos primeiros exames de imagem a ser solicitado para avaliação de cardiomiopatias, encontrar parâmetros que possam estar alterados de forma precoce em crianças portadoras de alterações no gene PRKAG2 ou sob risco de desenvolver a síndrome devido história familiar de mutação, possibilita um rastreamento custo-efetivo numa idade em que não se espera manifestação fenotípica da doença.

Ainda sobre os achados do estudo,⁹ apenas uma criança apresentou alteração ao exame físico com ausculta de sopro sistólico em foco aórtico, mas o artigo não mencionou a etiologia desse sopro, nem se foi uma alteração encontrada no grupo caso ou controle.⁹ Em relação ao eletrocardiograma, todos eram em ritmo sinusal, entretanto, houve dois exames com alterações significativas: PR curto e bloqueio de ramo direito. Como na síndrome do PRKAG2 caracteriza-se por pré-excitação ventricular e distúrbios no sistema de condução, talvez essas alterações eletrocardiográficas encontradas sejam uma manifestação fenotípica precoce, contudo, o artigo não deixou claro se foram alterações encontradas nos pacientes com genótipo positivo para a mutação no PRKAG2.

Diante disso, fica evidente a importância de não apenas termos conhecimento da existência da mutação, mas qual a alteração genética específica encontrada em cada paciente, a idade em que ela se manifesta, qual a apresentação fenotípica inicial e qual a gravidade com que os sinais e sintomas se apresentam visando entender melhor o espectro

Palavras-chave

Cardiomiopatias; Criança; Genética; Arritmias Cardíacas; Cardiomegalia

Correspondência: Maria Elisa Lucena Sales de Melo Assunção •

Universidade de Pernambuco – Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco – Rua dos Palmares, s/n. CEP 50100-010, Santo Amaro, Recife, PE – Brasil

E-mail: elisa_lucena@hotmail.com

Artigo recebido em 12/08/2024, revisado em 14/08/2024, aceito em 14/08/2024

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20240543>

da doença e planejarmos uma abordagem diagnóstica eficaz com a finalidade de prever e tratar desfechos adversos como morte súbita, taquiarritmias graves ou mesmo bradiarritmias, frequentes nos pacientes com a síndrome do PRKAG2.

Mais estudos são necessários, com um número maior de participantes, para consolidar o ecocardiograma como exame de rastreio tanto em pacientes genótipo positivo e fenótipo negativo para a síndrome do PRKAG2 quanto para aqueles

que estão em risco de desenvolver a doença diante de uma história familiar positiva para alteração genética mas que não tiveram acesso ao exame genético. Neste contexto, o estudo⁹ é de fundamental importância como uma evidência inicial para que possamos buscar ativamente alterações cardíacas nas crianças com risco de desenvolver a doença, entender o espectro da doença e, assim, traçar uma estratégia de prevenção de desfechos adversos nessa população.

Referências

1. Gollob MH, Green MS, Tang AS, Gollob T, Karibe A, Ali Hassan AS, et al. Identification of a Gene Responsible for Familial Wolff-Parkinson-white Syndrome. *N Engl J Med.* 2001;344(24):1823-31. doi: 10.1056/NEJM200106143442403.
2. Lopez-Sainz A, Dominguez F, Lopes LR, Ochoa JP, Barriales-Villa R, Climent V, et al. Clinical Features and Natural History of PRKAG2 Variant Cardiac Glycogenesis. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(2):186-97. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.029.
3. Tang L, Li X, Zhou N, Jiang Y, Pan C, Shu X. Echocardiographic Characteristics of PRKAG2 Syndrome: A Research Using Three-dimensional Speckle Tracking Echocardiography Compared with Sarcomeric Hypertrophic Cardiomyopathy. *Cardiovasc Ultrasound.* 2022;20(1):14. doi: 10.1186/s12947-022-00284-3.
4. Porto AG, Brun F, Severini GM, Losurdo P, Fabris E, Taylor MRG, et al. Clinical Spectrum of PRKAG2 Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016;9(1):e003121. doi: 10.1161/CIRCEP.115.003121.
5. Zhang J, Han X, Lu Q, Feng Y, Ma A, Wang T. Left Ventricular Non-compaction Cardiomyopathy Associated with the PRKAG2 Mutation. *BMC Med Genomics.* 2022;15(1):214. doi: 10.1186/s12920-022-01361-2.
6. 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.
7. Spentzou G, McGowan R, Hares D, McLeod K. Novel PRKAG2 Variant Manifesting with a Cardiac Arrest in a Child. *Pediatr Cardiol.* 2020;41(4):843-5. doi: 10.1007/s00246-019-02245-6.
8. Janin A, Gouy E, Putoux A, Perouse-de-Monclos T, Chevalier P, Faucherre A, et al. Biallelic PRKAG2 Truncating Variants are Associated with Severe Neonatal Cardiomyopathies. *Circ Genom Precis Med.* 2023;16(3):277-9. doi: 10.1161/CIRCGEN.122.003881.
9. Santos Neto DA, Souza Neto I, Barbosa AP, Sternick EB, Pena JLB. Echocardiographic Findings in Children of Patients Diagnosed with PRKAG2 Syndrome. *Arq Bras Cardiol.* 2024; 121(8):e20230531. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20230531>.

