

## Achados Ecocardiográficos em Crianças de Pacientes com Diagnóstico de Síndrome do PRKAG2

*Echocardiographic Findings in Children of Patients Diagnosed with PRKAG2 Syndrome*

Dinamar Amador dos Santos Neto,<sup>1</sup> Igor de Souza Neto,<sup>1</sup> Alice Pinheiro Barbosa,<sup>1</sup> Eduardo Back Sternick,<sup>1</sup> José Luiz Barros Pena<sup>1,2</sup>

Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais,<sup>1</sup> Belo Horizonte, MG – Brasil  
Hospital Felício Rocho - Ecocardiografia,<sup>2</sup> Belo Horizonte, MG – Brasil

### Resumo

**Fundamento:** A síndrome do PRKAG2 tipicamente se manifesta na adolescência e início da idade adulta, cursando com hipertrofia ventricular esquerda, arritmias e risco de morte súbita. O achado de marcadores ecocardiográficos antes da manifestação clínica nos filhos de pais acometidos pela doença pode facilitar a estratégia de prevenção e planejamento terapêutico para esse grupo de pacientes.

**Objetivo:** Identificar a existência de achados ecocardiográficos que se manifestem precocemente nos filhos de pais acometidos por síndrome do PRKAG2, enquanto ainda assintomáticos.

**Métodos:** Estudo observacional transversal em que sete participantes, filhos de pais com diagnóstico estabelecido de síndrome do PRKAG2, com idades entre 9 meses e 12 anos e diagnóstico genético comprovado, foram submetidos à ecocardiografia convencional e por técnicas avançadas, tendo seus achados comparados aos de grupo controle composto por sete voluntários pareados por sexo e idade, hígidos do ponto de vista cardiovascular. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado significativo.

**Resultados:** A ecocardiografia convencional mostrou valores aumentados com significância estatística no grupo caso para átrio esquerdo, septo interventricular, parede posterior do ventrículo esquerdo, massa ventricular indexada e espessura relativa da parede ( $p < 0,05$ ). O *strain* sistólico longitudinal global obtido pelo ecocardiograma bidimensional não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos caso e controle. Nenhum dos parâmetros ao ecocardiograma tridimensional apresentou significância estatística entre os grupos.

**Conclusão:** Crianças diagnosticadas com PRKAG2 demonstraram achados ecocardiográficos indicativos de tendência à hipertrofia cardíaca. A ecocardiografia pode ser uma ferramenta útil na avaliação e seguimento desse grupo de pacientes, antes do início de manifestações clínicas.

**Palavras-chave:** Síndrome PRKAG2/genética; Criança; Doença de depósito de glicogênio/complicações; Ecocardiografia/métodos.

### Abstract

**Background:** PRKAG2 syndrome typically manifests in adolescence and early adulthood, progressing with left ventricular hypertrophy, arrhythmias, and risk of sudden death. Findings of echocardiographic markers before clinical manifestation in children of patients affected by the disease can facilitate prevention strategies and therapeutic planning for this patient group.

**Objective:** To identify the existence of echocardiographic findings that manifest early in children of parents affected by PRKAG2 syndrome, while they are still asymptomatic.

**Methods:** In this cross-sectional observational study, 7 participants who were children of parents with established diagnosis of PRKAG2 syndrome, between the ages of 9 months and 12 years, with proven genetic diagnosis, underwent conventional and advanced echocardiography. Their findings were compared to those of a control group composed of 7 age- and sex-matched volunteers who were healthy from a cardiovascular point of view.  $P$  values  $< 0.05$  were considered significant.

**Correspondência:** José Luiz Barros Pena •

Alameda Ezequiel Dias, 275. CEP 30130-110, Belo Horizonte, MG – Brasil

E-mail: jose.pena@cienciasmedicasmg.edu.br

Artigo recebido em 01/08/2023, revisado em 16/03/2024, aceito em 27/03/2024

Editor responsável pela revisão: Nuno Bettencourt

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20230531>

**Results:** Conventional echocardiography showed statistically significantly higher values in the case group for left atrium, interventricular septum, left ventricular posterior wall, indexed ventricular mass, and relative wall thickness ( $p < 0.05$ ). Global longitudinal systolic strain on 2-dimensional echocardiography did not show statistical significance between the case and control groups. None of the parameters on 3-dimensional echocardiography showed statistical significance between groups.

**Conclusion:** Children diagnosed with PRKAG2 showed echocardiographic findings indicative of a tendency toward cardiac hypertrophy. Echocardiography can be a useful tool in the evaluation and follow-up of this patient group before the onset of clinical manifestations.

**Keywords:** PRKAG2 Syndrome/genetics; Child; Glycogen Storage Disease/complications; Echocardiography/methods.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

**Figura Central:** Achados Ecocardiográficos em Crianças de Pacientes com Diagnóstico de Síndrome do PRKAG2



Arq Bras Cardiol. 2024; 121(8):e20230531

## Introdução

A inusitada associação entre cardiomiopatia hipertrófica e pré-excitação ventricular em indivíduos ao final da adolescência e início da idade adulta aventou a hipótese da ocorrência de alguma outra anormalidade de cunho genético. A confirmação de que alterações no locus 7q3 se associavam a mutações no gene *PRKAG2* elucidaram o substrato da decorrente síndrome autossômica dominante de caráter familiar.<sup>1,2</sup>

A subunidade  $\gamma 2$  do gene *PRKAG2* desempenha papel regulatório na síntese da proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina (AMPK). A disfunção dessa proteína resulta em acúmulo de glicogênio nos miócitos cardíacos, levando à hipertrofia ventricular esquerda.<sup>3</sup>

A despeito da manifestação fenotípica similar, a síndrome do *PRKAG2* difere da cardiomiopatia hipertrófica em vários níveis.<sup>4</sup>

Sendo doença de depósito do glicogênio, seu padrão histológico não guarda relação com o desarranjo miofibrilar observado nas cardiomiopatias sarcoméricas.<sup>5</sup> Podemos observar aumento do diâmetro dos cardiomiócitos e pronunciada vacuolização. A microscopia eletrônica demonstra grande quantidade de depósito de grânulos de glicogênio no citoplasma, principalmente na região perinuclear. Rara, ela tende à piora progressiva com a idade, com deterioração do sistema de condução motivando implante de marca-passo tipicamente entre a terceira e a quinta décadas de vida.<sup>6</sup>

A prevalência desta síndrome não está totalmente determinada, pois muitos casos não são adequadamente diagnosticados, sendo rotulados como cardiomiopatia hipertrófica familiar. Estima-se que 2% a 5% dos casos de cardiopatia hipertrófica são decorrentes da mutação do gene *PRKAG2*.

Embora a ocorrência de sintomas tipicamente se inicie na segunda e terceira décadas, foram descritos casos de início já no período neonatal, com rápida e catastrófica deterioração da função cardíaca.<sup>7</sup> Seu diverso espectro de apresentação, que pode incluir síncope, dor torácica, insuficiência cardíaca, mialgia e epilepsia, dificulta o diagnóstico diferencial com outras doenças de depósito com repercussão cardíaca. Morte súbita cardíaca pode ser a primeira manifestação.

O fato de não possuir abordagem terapêutica específica, as dificuldades no diagnóstico diferencial e a importante morbimortalidade ocasionada em pacientes jovens motivam a busca por estratégias de detecção precoce da síndrome do PRKAG2. Estudos recentes consolidaram a importância da ecocardiografia como estratégia válida, de caráter não invasivo e amplamente disponível. Sob tal prisma, o uso de técnicas avançadas, como índices de deformação miocárdica (*strain/strain rate*) pela técnica do *speckle tracking* (STE) e ecocardiografia tridimensional (3D), mostraram-se úteis na avaliação da estrutura e função cardíaca nesse grupo de pacientes.<sup>8</sup>

A busca por marcadores ecocardiográficos que permitem elaborar estratégias que se antecipem às manifestações clínicas da síndrome do PRKAG2, somada à escassez de estudos que correlacionem parâmetros ecocardiográficos em pacientes na infância, motivou a realização do presente estudo.

## Métodos

### Participantes e protocolo do estudo

Estudo clínico observacional transversal, comparativo entre crianças comprovadamente portadoras da síndrome do PRKAG2, filhos de pais com a doença geneticamente comprovada em acompanhamento ambulatorial em nossa instituição e pacientes hígidos do ponto de vista cardiovascular, realizado entre janeiro de 2018 e março de 2023. Nossa amostra foi de conveniência, devido à raridade da mutação estudada. Sete participantes, de sete famílias diferentes, com idades de 9 meses a 12 anos, tiveram suas medidas ecocardiográficas comparadas às de sete participantes pareados por sexo e idade, hígidos do ponto de vista cardiovascular. As crianças do grupo controle foram consideradas normais em exame de rotina realizado por pediatra. Todas as crianças e pais apresentaram a mutação Arg302Gln através do mapeamento genético sequencial pelo método de Sanger. Todos os participantes do estudo foram submetidos a exame clínico, eletrocardiográfico com 12 derivações e ecocardiograma transtorácico. Nosso estudo foi realizado seguindo as diretrizes das Boas Práticas Clínicas e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, sob o número 17616119.0.0000.5134. O termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido dos responsáveis pelos participantes, e termo de assentimento foi obtido dos participantes com idade a partir de 6 anos de idade.

### Análise ecocardiográfica

Todos os pacientes foram submetidos a exame ecocardiográfico transtorácico completo, seguindo as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia

(ASE) e da Associação Europeia de Imagem Cardiovascular (EACVI).<sup>9</sup> Todos os estudos foram realizados utilizando um sistema ecocardiográfico disponível comercialmente, equipamento Vivid E9 (GE Healthcare, Horten, Noruega). O exame incluiu o modo-M, medidas através do ecocardiograma bidimensional (2D), STE 2D e medidas 3D. Todos os exames foram feitos por um único ecocardiografista experiente, com título de especialista pelo Departamento de Imagem Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia.

A massa miocárdica foi medida através do modo-M direcionado pelo 2D, utilizando o método de convenção de Penn e a fórmula da ASE.<sup>10</sup> A espessura relativa da parede (ERP) foi calculada como 2 vezes a razão entre a espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo (VE) dividida pelo diâmetro diastólico do VE ao final da diástole. Foi considerada hipertrofia concêntrica se essa medida fosse igual ou superior a 0,42. Foi medida a relação do volume diastólico final dividido pela massa total do VE em todas as crianças.

Através do fluxo transmitral ao Doppler pulsátil foram medidas as velocidades de pico do enchimento precoce (onda E) e tardio (onda A), a relação E/A das velocidades de pico e tempo de desaceleração da onda E. As velocidades do anel valvar mitral septal e lateral (onda e') foram obtidas através do Doppler tecidual, em corte apical quatro câmaras.

Janelas apicais de 2, 3 e 4 câmaras, foram utilizadas para obtenção do 2D *strain* sistólico longitudinal do VE. A geração de imagem paramétrica do *strain* miocárdico foi possível pela integração de método automatizado. O *strain* longitudinal de cada segmento foi medido e expresso em *bull's eye*. O *software* calculou o *strain* longitudinal global como a média dos *strains* regionais ao longo de todo VE. Os dados ecocardiográficos 3D foram obtidos através de 6 batimentos consecutivos, eletrocardiograficamente monitorados, para cálculo do volume total.

O traçado automático das bordas endocárdicas e epicárdicas permitiu a obtenção de fração de ejeção ao fim da sístole e ao fim da diástole, débito cardíaco, índice de esfericidade, massa do VE e parâmetros 3D de deformação miocárdica: *strain* longitudinal global, *strain* global circunferencial, *area strain* global e *strain* global radial. Os dados obtidos foram exportados para uma estação de trabalho EchoPAC versão 112.1.3, GE Healthcare para análise *offline*.

### Análise estatística

Os dados foram agrupados em tabelas de frequência, com as frequências absolutas e suas respectivas porcentagens, assim como as medidas descritivas (mediana, intervalo interquartil [percentis 25% e 75%] para os dados quantitativos). A avaliação da normalidade foi realizada através do teste de Shapiro-Wilk. Para a comparação dos dados categóricos foi utilizado o teste de Fisher, e para a comparação de variáveis quantitativas foi utilizado o teste de Mann-Whitney, por não apresentarem distribuição normal. Em todos os testes, foram consideradas significativas comparações cujo valor-p foi inferior a 5%. O *software* utilizado para as análises foi o SPSS versão 25.0.

## Resultados

Nenhuma criança apresentou sintomas ou queixas cardiológicas. Em um paciente foi detectado sopro sistólico em foco aórtico de grau I, com bulhas normofonéticas. O eletrocardiograma basal demonstrou ritmo sinusal em todos os pacientes. Nenhum deles apresentou síndrome de pré-excitação. Uma das crianças do grupo caso apresentou intervalo Pr curto e outra bloqueio de ramo direito grau II no eletrocardiograma basal.

A Tabela 1 apresenta as características demográficas e clínicas dos grupos caso e controle estudados. Os grupos são homogêneos quanto ao sexo, idade, peso, altura, superfície corpórea e frequência cardíaca medida durante o exame 3D.

Na avaliação dos parâmetros ecocardiográficos convencionais foi observada diferença significativa para diâmetro anteroposterior do átrio esquerdo, espessura diastólica do septo interventricular e da parede posterior do VE, massa miocárdica do VE indexada pela superfície corpórea, relação volume diastólico final dividido pela massa total (VDF/M) e espessura relativa da parede do VE (ERP) (Figura 1). Para todas essas medidas, a mediana foi maior nos casos, exceto para VDF/M que mostrou maior mediana para o grupo controle (Tabela 2).

Quanto aos parâmetros ecocardiográficos ao exame 3D não foi observada diferença estatisticamente significativa (Figura Central). Os dados estão enumerados na Tabela 3.

Em relação aos índices de deformação miocárdica obtidos pela técnica de STE, tanto na modalidade 2D quanto na 3D, também não foi detectada alteração estatisticamente significativa (Tabela 4, Figura 2).

## Discussão

Desde a descrição por Gollob et al., em 2001,<sup>1</sup> do gene PRKAG2 como o causador da associação sindrômica entre

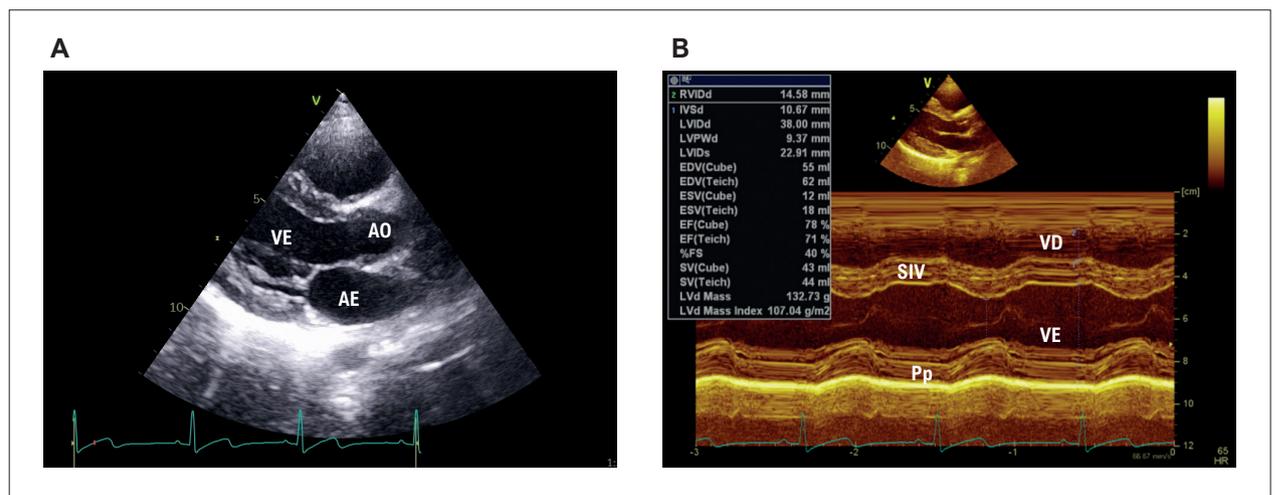
hipertrofia ventricular esquerda, pré-excitação, progressiva deterioração do sistema de condução e morte súbita, os relatos acumulados nas últimas duas décadas permitiram reconhecer o amplo escopo de manifestações clínicas que podem se associar à síndrome do PRKAG2, tão diversas como mialgias, convulsões, síncope, bloqueio atrioventricular progressivo e insuficiência cardíaca.<sup>6,7,11</sup>

Não obstante, a evolução para falência cardíaca franca em primeiros anos de vida representa exceção.<sup>7</sup> Na maioria

**Tabela 1 – Características demográficas e clínicas de acordo com os grupos estudados**

Variáveis	Grupo		Valor p
	Caso (n = 7)	Controle (n = 7)	
<b>Sexo</b>			
Feminino	4 (57,1%)	4 (57,1%)	>0,999 <sup>f</sup>
Masculino	3 (42,9%)	3 (42,9%)	
<b>Idade</b>			
Mediana (IQR)	6,0 (2,0 - 8,0)	6,0 (2,0 - 8,0)	>0,999 <sup>mw</sup>
<b>Peso</b>			
Mediana (IQR)	22,0 (13,0 - 39,0)	18,0 (13,3 - 27,0)	0,710 <sup>mw</sup>
<b>Altura</b>			
Mediana (IQR)	1,20 (1,00 - 1,42)	1,10 (1,05 - 1,25)	0,805 <sup>mw</sup>
<b>Superfície corpórea</b>			
Mediana (IQR)	0,86 (0,60 - 1,24)	0,74 (0,70 - 0,97)	0,805 <sup>mw</sup>
<b>FC 3D</b>			
Mediana (IQR)	56 (52 - 88)	80 (68 - 98)	0,165 <sup>mw</sup>

f: teste exato de Fisher; FC 3D: frequência cardíaca durante ecocardiograma tridimensional; IQR: interquartil; mw: teste de Mann-Whitney.



**Figura 1** – Em A) corte paraesternal eixo longitudinal do ventrículo esquerdo. Em B) modo-M orientado pela imagem bidimensional, onde foram feitas as medidas das câmaras cardíacas, massa miocárdica e função sistólica do VE. AE: átrio esquerdo; AO: aorta; VE: ventrículo esquerdo; Pp: parede posterior em diástole; SIV: septo interventricular em diástole; VD: ventrículo direito.

**Tabela 2 – Avaliação dos parâmetros ecocardiográficos convencionais de acordo com os grupos estudados**

Variáveis	Grupo		Valor p
	Casos (n = 7)	Controles (n = 7)	
<b>Ao</b>			
Mediana (IQR)	23 (17 - 23)	18 (17 - 22)	0,259
<b>AE</b>			
Mediana (IQR)	27 (19 - 30)	18 (16 - 23)	0,026
<b>VD</b>			
Mediana (IQR)	14 (12 - 16)	12 (10 - 16)	0,383
<b>VE sist</b>			
Mediana (IQR)	23 (19 - 24)	23 (20 - 26)	0,383
<b>VE diast</b>			
Mediana (IQR)	38 (31 - 42)	36 (30 - 42)	0,535
<b>SIV</b>			
Mediana (IQR)	8 (6 - 10)	6 (4 - 6)	0,017
<b>Ppost</b>			
Mediana (IQR)	8 (6 - 9)	5 (4 - 5)	0,007
<b>Índice</b>			
Mediana (IQR)	1 (1 - 1,2)	1 (1 - 1,2)	0,902
<b>VDF</b>			
Mediana (IQR)	61 (37 - 78)	45 (36 - 61)	0,209
<b>VSF</b>			
Mediana (IQR)	18 (11 - 21)	14 (11 - 21)	0,620
<b>VS</b>			
Mediana (IQR)	27 (21 - 44)	30 (22 - 43)	>0,999
<b>FE</b>			
Mediana <sup>a</sup> (IQR)	72 (71 - 76)	67 (62 - 76)	0,165
<b>FS %</b>			
Mediana (IQR)	41 (39 - 45)	38 (33 - 42)	0,138
<b>Massa miocárdica VE</b>			
Mediana (IQR)	103 (27,6 - 133)	30 (20,6 - 64)	0,128
<b>Massa indexada VE</b>			
Mediana (IQR)	96 (67,3 - 107)	43 (37,8 - 54)	0,007
<b>VDF/M</b>			
Mediana (IQR)	0,59 (0,57 - 0,8)	1,1 (1,04 - 1,75)	0,004
<b>ERP</b>			
Mediana (IQR)	0,42 (0,32 - 0,44)	0,28 (0,24 - 0,33)	0,007
<b>Onda E valva mitral</b>			
Mediana (IQR)	1,08 (0,86 - 1,33)	1 (0,89 - 1,2)	0,620
<b>Onda A valva mitral</b>			
Mediana (IQR)	0,36 (0,31 - 0,49)	0,38 (0,34 - 0,42)	0,710

<b>Relação E/A mitral</b>			
Mediana (IQR)	2,7 (2,2 - 3,4)	2,48 (2,3 - 2,6)	0,902
<b>Tempo desaceleração E</b>			
Mediana (IQR)	160 (151 - 174)	174 (152 - 180)	0,383
<b>Onda e' septal</b>			
Mediana (IQR)	12 (11 - 13)	12 (10 - 14)	0,805
<b>Relação onda E/onda e'</b>			
Mediana (IQR)	8,1 (7,2 - 10)	8,3 (5,2 - 8,6)	0,535
<b>IT pico velocidade</b>			
Mediana (IQR)	2,28 (2,08 - 2,41)	2,3 (1,94 - 2,35)	0,556
<b>PSAP</b>			
Mediana (IQR)	26 (23 - 29)	26 (20 - 27)	0,413

AE: átrio esquerdo; Ao: aorta; ERP: espessura relativa da parede; FE: fração de ejeção; FS: porcentagem de encurtamento do VE; IT: insuficiência tricúspide; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; Ppost: espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo em diástole; SIV: espessura do septo interventricular em diástole; VD: ventrículo direito; VDF: volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VE sist: diâmetro do ventrículo esquerdo em sístole; VE diast: diâmetro do ventrículo esquerdo em diástole; VS: volume sistólico ejetivo; VSF: volume sistólico final. \* Teste de Mann-Whitney.

**Tabela 3 – Avaliação dos parâmetros ecocardiográficos tridimensionais de acordo com os grupos estudados**

Variáveis	Grupo		Valor p
	Casos (n = 7)	Controles (n = 7)	
<b>Volume diastólico final 3D</b>			
Mediana (IQR)	45 (24 - 57)	42 (26 - 59)	>0,999
<b>Volume sistólico final 3D</b>			
Mediana (IQR)	17 (10 - 22)	16 (11 - 24)	>0,999
<b>Volume sistólico 3D</b>			
Mediana (IQR)	27 (15 - 35)	26 (16 - 35)	>0,999
<b>Fração ejeção 3D</b>			
Mediana (IQR)	62 (60 - 63)	62 (59 - 63)	>0,999
<b>Débito cardíaco 3D</b>			
Mediana (IQR)	1,5 (1,3 - 2)	1,6 (1,5 - 2,1)	0,456
<b>Massa miocárdica g 3D</b>			
Mediana (IQR)	80 (30 - 96)	54 (31 - 60)	0,165
<b>Massa miocárdica g/m<sup>2</sup> 3D</b>			
Mediana (IQR)	87,7 (59 - 112)	61 (44 - 68)	0,165
<b>Índice esfericidade 3D</b>			
Mediana (IQR)	0,51 (0,45 - 0,59)	0,6 (0,56 - 0,6)	0,165

3D: ecocardiograma tridimensional; IQR: interquartil.

dos casos descritos, observa-se evolução assintomática ou com sintomatologia discreta e inespecífica até o final da adolescência e início da idade adulta.<sup>6</sup>

**Tabela 4 – Índices de deformação miocárdica através do speckle tracking bi e tridimensional**

Variáveis	Grupo		Valor p
	Casos (n = 7)	Controles (n = 7)	
<b>SGL 3D</b>			
Mediana (IQR)	18 (17 - 21)	19 (18 - 21)	0,259
<b>SGR 3D</b>			
Mediana (IQR)	51 (47 - 56)	52 (48 - 56)	0,620
<b>SGC 3D</b>			
Mediana (IQR)	17 (15 - 28)	20 (18,8 - 21)	0,128
<b>Area strain 3D</b>			
Mediana (IQR)	31 (29 - 34)	32 (30 - 36)	0,259
<b>Plano 3 câmaras 2D</b>			
Mediana (IQR)	18,3 (18,1 - 20,4)	19,2 (19,1 - 22,4)	0,097
<b>Plano 4 câmaras 2D</b>			
Mediana (IQR)	19,9 (19,1 - 20,1)	20,1 (19,6 - 20,3)	0,318
<b>Plano 2 câmaras 2D</b>			
Mediana (IQR)	21,4 (20,8 - 24,9)	22,8 (21,2 - 23,8)	0,710
<b>SGL 2D</b>			
Mediana (IQR)	19,7 (19,3 - 21)	20,7 (20,2 - 22,6)	0,318

*IQR: interquartil; SGC 3D: strain global circunferencial ao ecocardiograma tridimensional; SGL 2D: strain global longitudinal ao ecocardiograma bidimensional; SGL 3D: strain global longitudinal ao ecocardiograma tridimensional; SGR 3D: strain global radial ao ecocardiograma tridimensional.*

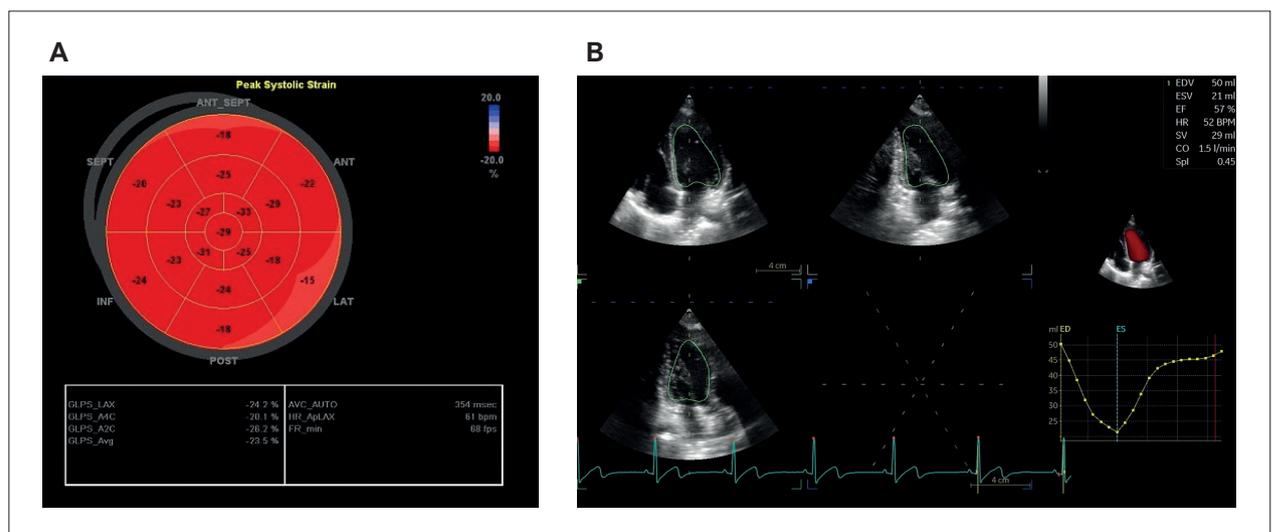
A síndrome do PRKAG2 decorre da mutação autossômica dominante, de caráter familiar. Leva à desregulação da AMPK, com consequente desregulação metabólica que leva ao progressivo acúmulo de glicogênio. Sua ocorrência é rara, e seu correto diagnóstico requer estudo genético e extensa avaliação cardiológica.<sup>11,12</sup>

O aspecto eletrocardiográfico nessa doença apresenta intervalo Pr curto na maioria dos casos, bloqueio de ramo direito, bloqueios atrioventriculares ou sinoatriais. Alta voltagem nos complexos QRS com anormalidades de repolarização ventricular pode ser observada mesmo na ausência de hipertrofia do VE ao ecocardiograma.<sup>13</sup>

A caracterização das alterações ecocardiográficas expressas no curso da doença no adulto tem sido pesquisada.<sup>12,13</sup> Para além do uso da ecocardiografia convencional, o auxílio da modalidade 3D e da avaliação da deformação miocárdica permitem melhor interpretação das alterações progressivas de morfologia e função cardíaca que se associam ao curso da doença.<sup>8,14,15</sup> No entanto, o foco da maioria dos estudos que se utilizam da ecocardiografia tem sido em pacientes adultos, com manifestações da doença já evidentes.

Tendo em perspectiva o caráter autossômico dominante da mutação do PRKAG2, o caráter cumulativo e progressivo decorrente da disfunção da AMPK e o curso natural da doença, é razoável supor que as alterações ecocardiográficas decorrentes do acúmulo de glicogênio se iniciem já na infância, gerando indicadores cada vez mais evidentes do curso evolutivo dessa entidade.

O presente estudo procura comparar os estudos ecocardiográficos de filhos de pacientes com diagnóstico com PRKAG2, com idade de 9 meses a 12 anos, pareados com indivíduos hígidos de grupo controle. Tomou-se o cuidado de que os participantes de pesquisa fossem pareados com indivíduos do mesmo sexo. Tendo em vista a relativa escassez de padronização das referências nas medidas ecocardiográficas em crianças, especialmente quando se



**Figura 2 – Em A) representação paramétrica em bull's eye do strain sistólico longitudinal obtido ao exame bidimensional. Em B) exame tridimensional, onde foram obtidos os volumes diastólico e sistólico finais, fração de ejeção, débito cardíaco e índice de esfericidade.**

considera as medidas obtidas em técnicas avançadas, tal pareamento teve por objetivo minorar as diferenças que não decorressem de manifestações cardíacas de mutação do PRKAG2. O tamanho exíguo da amostra se deve à raridade da doença.

À ecocardiografia convencional, as medidas do átrio esquerdo, septo interventricular, parede posterior do VE, massa indexada e ERP foram maiores do que as encontradas no grupo controle, mostrando significância estatística ( $p < 0,05$ ).

Os achados acima descritos corroboram a esperada tendência de que nesta doença – caracterizada pelo acúmulo progressivo de glicogênio nos cardiomiócitos – alterações relacionadas à progressão para um padrão de hipertrofia ventricular já se encontrem muitos anos antes da manifestação clínica da doença.<sup>16</sup> Ademais, o papel do ecocardiograma – ferramenta não invasiva e de ampla disponibilidade – no acompanhamento desses pacientes pode se mostrar viável no intuito de antecipar-se às manifestações clínicas nos filhos de acometidos por PRKAG2.

Embora a ecocardiografia 3D e a avaliação dos índices de deformação cardíaca já se tenham demonstrado como relevantes instrumentos de complementação à análise por ecocardiograma convencional, em nosso estudo não detectamos alterações significativas em relação ao grupo controle. Uma explicação possível seria de que o modo-M orientado pelo exame 2D apresenta uma maior resolução temporal, além de ser uma modalidade efetiva em registrar múltiplos ciclos cardíacos.<sup>17</sup>

O tamanho pequeno da amostra, o caráter transversal do estudo, a raridade da doença e a heterogeneidade dos fenótipos relacionados à síndrome do PRKAG2, assim como poucos estudos de valores de referência para crianças das novas tecnologias ecocardiográficas, constituem limitações do estudo.

### Conclusão

Crianças portadoras de variantes patogênicas em PRKAG2 e filhos de pais com essa mesma doença já apresentam tendência ao aumento da espessura das paredes do VE em relação ao grupo controle. O acompanhamento ecocardiográfico, desde a infância, dos filhos de pais

acometidos pela síndrome do PRKAG2 pode ser útil na antecipação de manifestações da doença, permitindo melhor planejamento do acompanhamento terapêutico e prognóstico. São necessários maiores estudos, de caráter longitudinal e focados em crianças, para a melhor compreensão da evolução da doença e identificação de achados ecocardiográficos úteis para o acompanhamento desse grupo especial de pacientes.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Santos Neto DA, Souza

Neto I, Sternick EB, Pena JLB; Obtenção de dados: Santos Neto DA, Souza Neto I, Barbosa AP, Pena JLB; Análise e interpretação dos dados: Santos Neto DA, Souza Neto I, Barbosa AP, Sternick EB, Pena JLB; Análise estatística: Santos Neto DA, Sternick EB, Pena JLB; Obtenção de financiamento: Barbosa AP, Pena JLB; Redação do manuscrito: Santos Neto DA, Souza Neto I, Sternick EB, Pena JLB; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: Santos Neto DA, Barbosa AP, Sternick EB, Pena JLB.

### Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo.

### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de mestrado de Dinamar Amador dos Santos Neto pela Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais.

### Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais sob o número de protocolo 17616119.0.0000.5134. 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.

### 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. Aggarwal V, Dobrolet N, Fishberger S, Zablah J, Jayakar P, Ammous Z. PRKAG2 Mutation: An Easily Missed Cardiac Specific Non-lysosomal Glycogenosis. *Ann Pediatr Cardiol*. 2015;8(2):153-6. doi: 10.4103/0974-2069.154149.
3. Li T, Jiang S, Yang Z, Ma Z, Yi W, Wang D, et al. Targeting the Energy Guardian AMPK: Another Avenue for Treating Cardiomyopathy? *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(8):1413-29. doi: 10.1007/s00018-016-2407-7.
4. Bruscky LVR, Murta ACS, Albrecht FC, Magalhães MJL, Borges R Filho, Francisco YA. Diagnóstico Diferencial das Cardiomiopatias que Cursam com Hipertrofia Ventricular. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2021;31(2):171-80. doi: 10.29381/0103-8559/20213102171-80.
5. Weidemann F, Niemann M, Ertl G, Störk S. The Different Faces of Echocardiographic Left Ventricular Hypertrophy: Clues to the Etiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(8):793-801. doi: 10.1016/j.echo.2010.05.020.
6. Banankhah P, Fishbein GA, Dota A, Ardehali R. Cardiac Manifestations of PRKAG2 Mutation. *BMC Med Genet*. 2018;19(1):1. doi: 10.1186/s12881-017-0512-6.
7. Torok RD, Austin SL, Phornphutkul C, Rotondo KM, Bali D, Tatum GH, et al. PRKAG2 Mutations Presenting in Infancy. *J Inher Metab Dis*. 2017;40(6):823-30. doi: 10.1007/s10545-017-0072-0.
8. Pena JLB, Santos WC, Siqueira MHA, Sampaio IH, Moura ICG, Sternick EB. Glycogen Storage Cardiomyopathy (PRKAG2): Diagnostic Findings

- of Standard and Advanced Echocardiography Techniques. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021;22(7):800-7. doi: 10.1093/ehjci/jeaa176.
9. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: an Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-70. doi: 10.1093/ehjci/jev014.
  10. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, Chirinos J, Derumeaux G, Galderisi M, et al. Recommendations on the Use of Echocardiography in Adult Hypertension: A Report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(6):577-605. doi: 10.1093/ehjci/jev076.
  11. Magalhães LP, Magalhães EFS, Pinheiro JO, Guabiru AT, Reis FJFBD, Aras R. Long-Term Cardiac Complications of PRKAG2 Syndrome. *Arq Bras Cardiol*. 2022;118(1):106-9. doi: 10.36660/abc.20210062.
  12. Mollaoğlu E, Alkaya DU, Yıldız CA, Kasap B, Tüysüz B. Natural History of Clinical Features in Two Brothers with Acromesomelic Dysplasia Related to PRKAG2. *Clin Genet*. 2023;103(5):574-9. doi: 10.1111/cge.14277.
  13. 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.
  14. Porto AG, Brun F, Severini GM, Losurdo P, Fabris E, Taylor MRC, et al. Clinical Spectrum of PRKAG2 Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9(1):e003121. doi: 10.1161/CIRCEP.115.003121.
  15. Pena JLB, Santos WC, Araújo SA, Dias GM, Sternick EB. How Echocardiographic Deformation Indices Can Distinguish Different Types of Left Ventricular Hypertrophy. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(5):758-9. doi: 10.5935/abc.20180223.
  16. 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.
  17. Feigenbaum H. Role of M-mode Technique in Today's Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(3):240-57. doi: 10.1016/j.echo.2010.01.015.

